

**EGE TIP DERGİSİ / EGE JOURNAL OF MEDICINE**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Resmi Yayın Organıdır.  
The Official Publication of Ege University Faculty of Medicine.

Cilt / Volume: 60

Ek Sayı / Supplement

Ocak / January 2021

Sayfa / Pages: 1-97

**Editör / Editor**

Okan BİLGE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı / *Dept. of Anatomy, İzmir, Türkiye*

**Editör Yardımcıları / Co-Editors**

Ayşegül AKGÜN - Nükleer Tıp Anabilim Dalı / *Dept. of Nuclear Medicine, İzmir, Türkiye*

Raika DURUSOY - Halk Sağlığı Anabilim Dalı / *Dept. of Public Health, İzmir, Türkiye*

Yusuf ÖZBEL - Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı / *Dept. of Medical Parasitology, İzmir, Türkiye*

Gülgün KAVUKÇU - Radyodiagnostik Anabilim Dalı / *Dept. of Radiodiagnostics, İzmir, Türkiye*

Yiğit UYANIKGİL - Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı / *Dept. of Histology and Embryology, İzmir, Türkiye*

Pervin KORKMAZ EKREN – Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı / *Dept. of Chest Diseases, İzmir, Türkiye*

İlkbek GÜNÜŞEN - Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı / *Dept. of Anesthesiology and Reanimation, İzmir, Türkiye*

Ahmet Özgür YENİEL – Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı / *Dept. of Obstetrics and Gynecology, İzmir, Türkiye*

**Biyostatistik Uzmanları / Biostatistician**

Timur KÖSE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biostatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / *Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye*

Mehmet N. ORMAN - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biostatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / *Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye*

**Uluslararası Editör ve Danışma Kurulu / International Editors and Advisory Board**

Ayşe Nur OKTAY ALFATLI - *Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Radiodiagnostics, Izmir, Turkey*

Juzar ALI - *LSU Health Care Network Clinics & Interim LSU Hospital Clinics, Chief Medical Officer, New Orleans, United States*

J Patrick BARBET - *University of Paris Descartes AP, Dept. of Anatomy, Histology and Embryology, Paris, France*

Ali BAŞÇI - *Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine, Izmir, Turkey*

Mustafa ÇIKIRIKÇIOĞLU - *University Hospitals of Geneva, Division of Cardiovascular Surgery, Geneva, Switzerland*

Theodore G. TROUPIS - *National and Kapodistrian University of Athens, Dept. of Anatomy Faculty of Medicine, Athens, Greece*

Jose A. KARAM - *MD Anderson Cancer Center, Dept. of Urology, Texas, United States*

Eduardo Weruaga PRIETO - *Universidad de Salamanca, Instituto de Neurociencias de Castilla y León, Lab. Plasticidad Neuronal y Neurorreparación Dpto. Biología Celular y Patología, Salamanca, Spain*

Metin ÖZDEMİRLİ - *Medstar Georgetown University Hospital, Dept. of Pathology, Washington D.C., United States*

Hasan TEKGÜL - *Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Pediatrics, Izmir, Turkey*

Tarık TIHAN - *University of California San Francisco, Dept. of Pathology, California, United States*

Utku YAVUZ - *Bernstein Center for Computational Neuroscience, Dept. of Orthobionic / Dept. of Neurorehabilitation Engineering, Göttingen, Germany*

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence** : Hülya SEZGİN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu, Bornova 35100, İzmir, Türkiye

**Telefon / Phone** : +90 232 390 31 03

**E-posta / E-mail** : egedergisi35@gmail.com.tr

**Web adresi / URL** : www.egetipdergisi.com.tr / www.dergipark.gov.tr/etd

T.C. Kùltür ve Turizm Bakanlığı / *Republic of Turkey Ministry of Culture and Tourism*  
Sertifika / *Certificate* No. 18679

**Basım / Press**

Ege Üniversitesi Rektörlüğü Basımevi Müdürlüğü  
No: 172/134 Kampüs içi Bornova – İZMİR  
Tel: 0232 311 18 19  
e-mail: bsmmd@mail.ege.edu.tr


**Basım Tarihi / Date of Press**


20.01.2021

Ege Üniversitesi Tıp Fakùltesi Yayın Komitesinin 22.09.2020 tarih ve 2020/05-5 nolu karar gereği  
*“Bu Özel Sayıda yayınlanan yazılar hakem değerlendirme sürecinden geçirilmemiştir.”*

Abone ve tek sayı istekleri için egedergisi35@gmail.com.tr adresine mesaj gönderebilir ya da  
0 (232) 3903103 / 0 (232) 3903186 numaralı telefonları arayabilirsiniz.

*For annual subscription or single issue requests, you may mail to egedergisi35@gmail.com.tr or  
you may call +902323903103 / +902323903186*

Bu sayıda yer alan tüm yazarların ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisine web  
adresinde makalenin elektronik kopyasında yazar adı üzerindeki  simgesine tıklanarak  
erişilebilir.

*ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information of each author in this issue can be  
obtained by clicking the  icon above the author name through the electronic copy of the  
manuscript on the web site.*

Değerli Okuyucu,

İlki 1991 yılında yapılan sonra her iki yılda bir düzenlemeye devam edilen ve ulusal anlamda en eski Romatoloji toplantılarından birisi olan Ege Romatoloji Günleri'nin 15.'sini 15-18 Kasım 2018 tarihleri arasında Denizli'de düzenledik. Bilimsel içeriği ve konuların işlenme şekli ile romatolojinin farklı alanlarına ilgi duyan tüm hekimlerimize yönelik bir toplantı gerçekleştirdik. Bu toplantıda tartışılan konuların daha geniş kitlelere ulaşabilmesi için Ege Tıp Dergisi Ekim 2019 Romatoloji Ek Sayısını çıkardık.

19-22 Eylül 2019 tarihlerinde gerçekleştirdiğimiz 16. Ege Romatoloji Günleri'nin bilimsel içeriğini yine bir ek sayı ile sizlerle paylaşmak istedik.

Bu sayıya katkıda bulunan tüm yazarlara ve emeği geçenlere çok teşekkür ediyoruz. Ek sayının ilgili hekimlere faydalı ve yol gösterici bir kaynak olmasını diliyoruz.

Doç. Dr. Gonca Karabulut  
Romatoloji Ek Sayısı Misafir Editörü  
2021



**İÇİNDEKİLER**

## CONTENTS

<b>Romatolojik hastalıklarda tuzak nöropatileri: Epidemiyoloji, tanı ve ayırıcı tanı</b> <i>Entrapment neuropathies in rheumatologic diseases: epidemiology, diagnosis and differential diagnosis</i> Arzu Yağız On	1
<b>Romatolojik hastalıklarda tuzak nöropatileri: Konservatif tedavi</b> <i>Entrapment neuropathies in rheumatologic diseases: conservative treatment</i> Banu Dilek	9
<b>Romatolojik hastalıklarda tuzak nöropatileri: Cerrahi tedavi</b> <i>Entrapment neuropathies in rheumatologic diseases: surgical intervention</i> Levent Küçük	14
<b>Akılcı ilaç kullanımı: Varfarin</b> <i>Rational drug use: Warfarin</i> Vedat Gerdan	19
<b>Akılcı ilaç kullanımı: Yeni nesil oral antikoagülanlar</b> <i>Rational drug use: Novel oral anticoagulants</i> Nur Akad Soyer	32
<b>Romatoid artrit - tedavi prensipleri: Ne zaman geçiş yapalım?</b> <i>Rheumatoid arthritis – treatment strategies: switch time</i> Didem Arslan	36
<b>Romatoid artrit tedavi prensipleri: Neye geçiş yapalım?</b> <i>Rheumatoid arthritis treatment strategies: Switch or swap?</i> Gonca Karabulut      Zeynep Özbalkan Aşlar	42
<b>Remisyonunda olan romatoid artritli hastada tedavi kararı</b> <i>Treatment decision in patient with rheumatoid arthritis in remission</i> Ayten Yazıcı	44
<b>Remisyonunda olan ankilozan spondilit hastasında tedavi kararı</b> <i>Treatment decision in patient with ankylosing spondylitis in remission</i> Hüseyin Turgut Elbek Özer	49
<b>Diffüz alveoler hemoraji</b> <i>Diffuse alveolar hemorrhage</i> Mehmet Sezai Taşbakan	53
<b>Kırmızı göz ayırıcı tanısı - oküler yüzey nedenleri</b> <i>Differential diagnosis of red eye - ocular surface causes</i> Melis Palamar	56

**Skleritler ve üveitler***Scleritis and uveitis*

Suzan Güven Yılmaz

61

**Kininler ve romatizmal hastalıklar***Quinines and rheumatic diseases*

Selim Nalbant

70

**Biyobenzer tıbbi ürünlerin üretim süreci ve kalitesinin güvenilirlik ve etkililik üzerine etkisi***The effect of manufacturing process and quality of biosimilar medicinal products on safety and efficacy*

Devrim Demir Dora

77

**Biyobenzer ilaçların prelinik ve klinik performanslarının değerlendirilmesi***Evaluation of preclinical and clinical performance of biosimilar drugs*

Turgut Emrah Bozkurt

83

**Mikrobiyom ve mikrobiyota***Microbiome and microbiota*

Behice Kurtaran

88

**Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği***Heart failure with preserved ejection fraction*

Şükriye Miray Kılınçer Bozgöl

Devrim Bozkurt

94

## Romatolojik hastalıklarda tuzak nöropatileri: Epidemiyoloji, tanı ve ayırıcı tanı

### *Entrapment neuropathies in rheumatologic diseases: Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis*

Arzu Yağız On 

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

#### Öz

Romatolojik hastalıklarda sinovyum, ligament, tendon ve bursaların inflamasyonuna ve eklem deformitelerine bağlı olarak, periferik sinirlerin mekanik kompresyona uğramaları nedeniyle tuzak nöropatileri sıklıkla görülmektedir. Klinik, tanı ve tedavi romatolojik hastalığı olmayan bireylerle benzer olmakla birlikte, ağrı ve eklem kısıtlılıkları klinik muayene ve ayırıcı tanıda güçlükler yol açabilmektedir. En sık görülen tuzak nöropatileri karpal tünel sendromu, tarsal tünel sendromu, kübital tünel sendromu ve Morton metatarsaljisidir. Tanıda klinik bulgular ve elektrofizyolojik incelemeler esastır. Manyetik Rezonans ve Ultrasonografik görüntüleme de yardımcıdır. Ayırıcı tanıda başlıca polinöropatiler, pleksopatiler ve radikülopatiler akla gelmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Romatolojik hastalık, tuzak nöropati, karpal tünel sendromu, tarsal tünel sendromu, Morton nöroma.

#### Abstract

*Entrapment neuropathies are commonly seen in rheumatologic diseases, due to the mechanical compression of the peripheral nerves as a result of joint deformities and inflammation of the synovium, ligaments, tendons and bursae. Although clinical findings, diagnosis and treatments are similar to those without rheumatologic disease, pain and joint limitations may cause difficulties in clinical examination and differential diagnosis. Commonly seen entrapment neuropathies in rheumatologic diseases are carpal tunnel syndrome, tarsal tunnel syndrome, cubital tunnel syndrome and Morton's neuroma. Clinical findings and electrophysiological investigations are essential for diagnosis and differential diagnosis. Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography are also helpful. Polyneuropathies, plexopathies and radiculopathies should be mainly considered in differential diagnosis.*

**Keywords:** Rheumatologic disease, entrapment neuropathy, carpal tunnel syndrome, tarsal tunnel syndrome, Morton's neuroma

#### Giriş

Romatolojik hastalıklarda tuzak nöropatiler sık görülmektedir (1-3). Bunun başlıca nedenleri; sinovyum, ligament, tendon ve bursaların inflamasyonuna ve eklem deformitelerine bağlı olarak, periferik sinirlerin bu yapılara yakın geçtikleri yerlerde mekanik kompresyona uğramalarıdır. Klinik, tanı ve tedavi romatolojik

hastalığı olmayan bireylerle benzer olmakla birlikte, romatolojik hastalığa bağlı ağrı ve eklem kısıtlılıkları klinik muayene ve ayırıcı tanıda güçlükler yol açabilmektedir. Burada, romatolojik hastalıklarda görülen tuzak nöropatilerin epidemiyolojisi ve en sık görülen tuzak nöropatilerin tanı ve ayırıcı tanıları gözden geçirilecektir.

Sorumlu yazar: Arzu Yağız On  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon  
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: arzuon@gmail.com

## Epidemiyoloji

### I- Romatoid Artrit (RA)

RA'da tuzak nöropatiler için artmış risk söz konusudur. Tuzak nöropatilerle cins, RA süresi, fonksiyonel seviye, seropozitiflik ve akut faz reaktanları arasında ilişki gösterilememiştir (4). RA'da en sık görülen tuzak nöropatileri ve görülme sıklıkları aşağıda özetlenmektedir:

**1-Karpal Tünel Sendromu (KTS):** En sık görülen tuzak nöropatidir. Median sinirin, volar tarafta transvers karpal ligamanlar ve dorsal tarafta karpal kemikler ile kaplı bir fibro-osseöz tünel olan karpal tünel içinde kompresyonu sonucu gelişir. Bu tünelde median sinir, dokuz ayrı fleksör kas tendonuyla birlikte bulunur. Bu nedenle RA'da görülen eklem-tendon inflamasyonları ve ilerlemiş hastalıkta karpal deformiteler KTS gelişimine neden olabilir (5, 6). Ancak KTS insidans ve prevalansı kullanılan tanı kriterlerine göre belirgin değişiklik göstermektedir (7-11). Çeşitli yayınlarda insidansın %42'ye kadar çıkabileceği belirtilmiş olup, bu oran normal populasyonun yaklaşık üç katıdır (4). Diğer yandan, KTS'li hastalarda %12'ye varan oranda RA saptanabilmektedir (12). Bu nedenle, bir yandan RA hastalarında KTS olasılığı akılda tutulmalı, diğer yandan da KTS saptanan bir hastada olası bir romatolojik hastalık yönünden bakı yapılmalıdır.

**2-Posterior Tarsal Tünel Sendromu (TTS):** Posterior TTS, tibial sinirin tarsal tünelde sıkışması sonucu oluşan bir tuzak nöropatidir. Tarsal tünel, medial malleolun hemen altında olup, fleksör retinakulum adı verilen kalın bir ligament ile kaplıdır. Tünel içinde bulunan yapılar tibial sinir ve dalları, posterior tibial arter, tibialis posterior tendonu, fleksör hallucis longus tendonu (FHL), fleksör digitorum longus (FDL) tendonudur.

TTS'de olguların %60-80'inde neden ortaya konabilmektedir (13). Romatolojik hastalıklar, özellikle de RA, etiyojide sorumlu tutulan faktörlerden biridir. FHL ve FDL tendonlarını saran efüzyon ve sinoviyal inflamasyon sinirin tendon kılıfı altında sıkışmasına neden olabilir. Subtalar eklemde medial resesinin sinoviyal pannus veya efüzyon tarafından distansiyonu da ekstremsel kompresyona yol açabilir. Fleksör retinakulum inflamasyonu ve valgus deformitesine bağlı olarak da gelişebilir (14, 15). Değişik çalışmalarda, kullanılan tanı kriterlerine

ve hastanın almakta olduğu tedavilere göre %5-36 oranında değişen prevalans değerleri bildirilmiştir (14, 16-19).

**3-Morton nöroması:** Özellikle 3. intermetatarsal aralığı etkileyen bir paroksizmal nöraljidir. Klinik sendrom yüzyıl öncesinde tanımlanmış olmakla birlikte etiopatolojisi hala tam anlaşılammıştır. Nöroma sinirin bir kısmının genişlemesi ve inflamasyonudur. Sendromun 3. interdigital sinirde (n. plantaris communis) daha fazla görülmesinin nedeni, bu sinirin lateral ve medial plantar sinirlerden gelen dalların birleşmesi ile oluşması ve diğerlerine göre daha kalın olmasıdır.

Morton nöroması ile RA arasında birçok yönden yakın ilişki bulunmaktadır. Literatürde yayınlanan olguların çoğu RA hastalarıdır. RA hastalarında insidansı 1/520 olarak bulunmuştur (20, 21). Hatta yapılan bir çalışmada, Morton nöromasının RA'nın lokal tutulumu olarak kabul edilmesi gerektiği, hastaların büyük çoğunluğunda romatoid hastalığın temel etiyojolojik faktör olduğu öne sürülmüştür (20). Bu çalışmada, Morton nöromalı 50 olgu sunulmuş, bunların %24'ünün tanı sırasında RA'lı olduğu, %16'sında ise 2 ay-15 yıllık takip süresinde RA ortaya çıktığı, 10 hastanın histolojik incelemesinde RA ile uyumlu bulgular saptandığı rapor edilmiştir. Ancak bu çalışmaya daha sonra bazı metodolojik eleştiriler gelmiştir. Vainio ve ark., RA ile ilişkili Morton nöroması hastalarında nöroma ile uyumlu tipik sinir değişikliklerinin olmadığını göstermiş, bu nedenle Morton metatarsaljiisi olarak adlandırılmasını önermiştir (21). Daha yakın zamanda yayınlanan üç olgu sunumunda, Morton nöromasını taklit eden romatoid nodül ve sinovit rapor edilmiş, Morton nöroması ayırıcı tanısında mutlaka romatoid nodülün düşünülmesi gerektiği, ayakta romatoid nodülün RA'nın ilk belirtisi olabileceği öne sürülmüştür (22).

**4-Ulnar sinir tuzak nöropatileri:** Normal populasyonda, üst ekstremitede KTS'den sonra ikinci sıklıkta görülen tuzak nöropatilerdir. Anatomik özelliği nedeniyle ulnar sinir en sık dirsek bölgesinde basıya uğramaktadır. Dirsek bölgesindeki potansiyel tuzaklanma bölgeleri Struthers arkadı, medial intermusküler septum, retroepikondiler oluk, kubital tünel (humeroulnar arkad) ve fleksör pronator aponöz olup, en sık kubital tünel ve retroepikondiler olukta tuzaklanma görülmektedir. Ulnar sinir daha nadir olarak el bileği düzeyinde Guyon kanalında



tuzaklanabilir (23). Birçok etiyolojik faktör rol oynamakla birlikte, RA'da dirsek ve el bileği eklem tutuluşlarına, tendon inflamasyonlarına ve dirsekte valgus deformitesine bağlı olarak tuzak nöropatiler görülebilir. Ancak prevalansı bilinmemektedir; sadece olgu sunumları şeklinde rapor edilmiştir (24).

**5-Diğer tuzak nöropatiler:** RA'da göreceli daha nadir görülmekte olup, olgu sunumları şeklinde rapor edilmiştir. Bunların başlıcaları; popliteal kiste bağlı peroneal sinir ve tibial sinir; ganglion, nodül, sinoviyal hipertrofi veya büyük osteofitlere bağlı peroneal sinir, iliopsoas bursitine bağlı femoral sinir, dirsek tutulumuna bağlı posterior interosseöz sinir sıkışmalarıdır (25-29).

**6-Polinöropatiler:** Hafif distal simetrik duysal nöropati kronik RA'nın geç komplikasyonu olarak görülebilir. Genellikle aksonal tiptedir (30). Biyolojik ajanlar öncesinde; hastalığın ilk yıllarında %1-18 sıklığında rapor edilmiştir (9). Genellikle romatoid vaskülit ile ilişkili değildir (31). Bazı olgu sunumlarında simetrik sensörimotor nöropati ve mononöritis multipleks gelişimi de rapor edilmiştir. Bu hastalarda tuzaklanma yeri dışındaki bölgelerde çoklu nöropatiler görülürse romatoid vaskülit düşünülmesi ve araştırılmalıdır.

## **II- Diğer Romatolojik Hastalıklar**

**1-Dev hücreli arterit:** Ana nöropatik komplikasyon, distal tenosinovite bağlı KTS olup, prevalansı seriden seriye değişmektedir. Genellikle hastalığın ilk belirtilerden biridir, bazen ilk bulgu olabilir (32, 33). Nadiren distal simetrik PNP, iskemik mononöropati (MN) ve mononöritis multipleks görülebilir.

**2-Poliarteritis Nodosa (PAN):** Periferik sinir vaskülit sıklıkla PAN'ın önemli bir bulgusudur (34). Arterioller vaskülit sinir lifi iskemisine ve sonuçta sinir lifi dejenerasyonuna yol açar. Yaklaşık ¼'ünde ilk tanı sırasında, yarısında da seyir sırasında vaskülitik nöropati görülebilir. Daha sıklıkla iskemik MN veya mononöritis multipleks olarak görülür.

**3-Sjögren Sendromu ve Sicca Sendromu:** Periferik sinir tutulumu insidansı %10 ile %50 arasında değişir (3). En sık görülenler: trigeminal duysal nöropati, simetrik distal duysal ve sensorimotor nöropati, duysal nöropati olup, nadiren KTS de görülebilir.

**4-Sistemik Lupus Eritematoz:** Santral ve periferik sinir sistemi tutulumu siktir. En sık görülenler;

simetrik distal aksonal sensoriyel veya sensorimotor polinöropatidir. Genellikle geç dönemde ortaya çıkar. KTS diğer sık görülen bulgu olup %8-33 oranında bildirilmiştir (35, 36).

## **Tanı ve Ayırıcı Tanı**

Romatolojik hastalıklarda tuzak nöropatilerin tanı ve ayırıcı tanısı, romatolojik hastalığı olmayan bireylerle benzerdir. Ancak romatolojik hastalığa bağlı ağrı ve eklem hareket kısıtlılıkları klinik muayene ve ayırıcı tanıda güçlükler yol açabilmektedir. Klinik tanıda, sinir tuzaklanmalarına eşlik edebilecek veya taklit edebilecek radikülopati, polinöropati gibi çeşitli tanılar akılda tutularak detaylı bir kas-iskelet sistemi muayenesi ve nörolojik muayene yapılması gereklidir. Elektrofizyolojik incelemeler ve görüntüleme yöntemleri klinik tanının doğrulanmasında ve ayırıcı tanıda önemlidir.

## **Sık Görülen Tuzak Nöropatiler**

### **I- Karpal Tünel Sendromu**

KTS tanısı sıklıkla klinik bulgular ve yakınmalar ile birlikte elektrofizyolojik çalışmalarla konulmaktadır. Tipik semptomlar; el bileğinde intermitan ağrı, ilk üç parmakta ve dördüncü parmağın radial yarısında ağrı, uyuşma ve karıncalanma olup, bu semptomların ellerin kullanımını gerektiren aktivitelerle ve geceleri artması, ellerin sallanmasıyla azalması (Flick işareti) uyarıcıdır. İleri olgularda, başparmak abduksiyon ve oppozisyonunda kuvvetsizlik gelişimine bağlı olarak nesnelere elden düşürme yakınması eklenebilir (37).

Nörolojik muayenede, kuvvetsizlik ve duysal kaybın dağılımı dikkatle değerlendirilmelidir. KTS'de, median sinir innervasyon bölgesinde (volar bölgede ilk üç parmak ve dördüncü parmağın radial tarafı) hipoestezi saptanır. Ancak işaret parmağındaki hipoestezi C6 radikülopati bulgusu da olabilir. Tenar bölgenin duysunu sağlayan median sinirin palmar kütenöz dalı karpal tünele girmeden önce ayrıldığından, KTS'de tenar bölgenin duysununun korunması ayırıcı tanıda önemlidir. Polinöropati ayırıcı tanısı için eldiven çorap tarzı duyu kusuru olup olmadığı da değerlendirilmelidir. İlerlemiş olgularda başparmak abduksiyon ve oppozisyonunda kuvvet kaybı ve tenar atrofi saptanır. Radikülopati ayırımı için radiklerden innerve diğer kasların da kuvvet muayenesi yapılmalıdır. Tenar kaslardaki

kuvvetsizlik, KTS'ye sıklıkla eşlik eden başparmak karpometakarpal (KMK) eklem artrozundan da kaynaklanabilir (38). Bu durum ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

KTS düşünülen hastalarda provokatif manevralar tanıya yardımcıdır:

*Durkan testi (karpal kompresyon testi):* Karpal tünel düzeyinde el bileğine parmakla basınç uygulanması ile 30 saniye içinde parmaklarda parestezi oluşması durumunda test pozitif kabul edilir (39). KTS tanısında en duyarlı (%84-89) test olduğu kabul edilmektedir. Özgüllüğü %80-90 arasında değişmektedir (40, 41).

*Phalen testi:* El bilekleri tam fleksiyonda veya tam ekstansiyonda (ters Phalen) olacak şekilde birleştirildiğinde, karpal tünel içindeki basıncın artmasına bağlı olarak ilk bir dakika içinde median sinir innervasyon alanında ağrı ve/veya parestezi olması durumunda test pozitif kabul edilir. Değişik çalışmalarda duyarlılığı %60-74, özgüllüğü %65-85 olarak bildirilmiştir (41-43).

*Tinel testi:* Karpal tünelin üstüne yapılan perküsyonla median sinir alanında ağrı ve/veya parestezi olması olarak tanımlanır. Duyarlılık (%32-52) ve özgüllüğü (%62-82) düşüktür (41-43).

*Elektrofizyolojik (EF) İncelemeler:* KTS kliniği olan olgularda, tanının desteklenmesi, benzer semptomlara yol açan ve/veya birlikte olabilecek patolojilerin gösterilmesi/dışlanması (polinöropati, pleksopati ve radikülopati) ve nörolojik hasarın şiddetinin belirlenmesinde değerlidir (44).

Sinir iletim çalışmaları ile KTS tanısı, karpal tünel boyunca median sinir iletiminin bozulmuş olduğunu göstermeye dayanır (45). Sinirin duyuşal dallarında büyük miyelinli lifler daha fazla olduğundan iskemiye daha hassastır. Bu nedenle en erken değişiklikler duyuşal iletimlerde görülür. Erken evrelerde sinirin miyelin kılıfı hasar gördüğünden, duyuşal sinir iletimlerinde yavaşlama ve latansında uzama görülür. Devam eden kompresyonla birlikte akson kaybına bağlı duyuşal sinir aksiyon potansiyeli amplitüdünde de küçülme/kaybolma saptanır. Fokal demiyelinizasyona bağlı median sinir distal motor latansı uzar. İleri olgularda akson kaybına bağlı median sinir birleşik kas aksiyon potansiyeli amplitüplerinde de küçülme saptanır. KTS tanısı için ulnar sinir duyuşal iletimlerinin ve median sinir ön kol motor iletim hızlarının normal olması gereklidir. Polinöropati ayırıcı tanısı için üst ve alt ekstremitedeki diğer sinirlerin iletimlerine

bakılması gereklidir. İğne EMG incelemesi, pleksopati ve radikülopati gibi diğer patolojilerin dışlanması / gösterilmesi için yapılır.

Sinir iletim çalışmalarının özgüllüğü yüksektir. Ancak RA'lı hastalarda asemptomatik olgularda anormal bulunabilir (46-48). Diğer yandan, normal olması klinik bulguları olan bir hastada KTS tanısını dışlamaz. RA erken dönemlerinde KTS semptomları olan hastaların çoğunda distal motor ve duyuşal latanslar normal çıkabilir (8). Bu durumda "muhtemel KTS" olarak kabul edilmeli, gereksiz tedavilerden kaçınılmalıdır. Birçok multidisipliner çalışma grubu özellikle cerrahi kararında tek başına klinik veya tek başına EF bulgular değil, birlikte değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir. Ancak "kesin KTS" tanısı için mutlaka klinik ve EF bulgular birlikte olmalıdır.

EF incelemeler, nörolojik tutulumun derecesinin gösterilmesinde de değerlidir. Değişik evreleme sistemleri bulunmaktadır (44, 49). Bu derecelendirme, tedavi kararında da önemli olabilmekle birlikte, klinik bulgularla her zaman korele olmaması nedeniyle bu konuda bir görüş birliği yoktur. Ancak en azından, EF bulguları daha ılımlı olan olgularda öncelikle konservatif tedavi denemesi önerilebilir (44, 49).

*Görüntüleme yöntemleri:* Ultrasonografik incelemeler ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme hem tanıda hem de bazı durumlarda etiolojinin saptanmasında yardımcı olabilmektedir. Ultrasonografi ile fleksör retinakulumda kalınlaşma, yer kaplayan oluşumlar (ganglion kisti, lipom, kırık kallusu gibi), anatomik varyasyonlar, aksesuar kas varlığı, enflamatuar artrit ile ilişkili tenosinovit, amiloid veya gut depozitleri gibi oluşumlar saptanabilir (50). Nörolojik tutuluşun derecesinin gösterilmesindeki değeri tartışmalıdır (51).

KTS ayırıcı tanısında öncelikle, C6 radikülopati, brakial pleksopati, median sinirin proksimal lezyonları ve çeşitli tipte polinöropatiler akla gelmelidir. Bu nedenle ayrıntılı nörolojik muayene yapılmalı, gerekli olgularda ileri incelemelere başvurulmalıdır.

## **II- Karpal tünel proksimalinde median nöropati**

Oldukça nadir görülür. Anterior interosseöz sinir nöropatisinde (AIN) fleksör pollicis longus (FPL), ikinci ve üçüncü parmağa giden fleksör digitorum profundus (FDP) ve pronator kuadratus kasında güçsüzlük görülür. Ancak,

RA'lı bir hastada bu kaslarda güçsüzlük görülürse AIN'den ziyade fokal tendon rüptürü akla gelmelidir. Bu iki durumun ayırımı için; el bileği pasif ekstensiyona getirilerek parmaklarda fleksiyon (tenodesis) olup olmadığına bakılır. Eğer fleksiyon olmuyorsa tendon rüptürü akla gelir. Radial sinir nöropati ile ekstensör tendon rüptürü ayırımı için ise, el bileği pasif fleksiyona getirilerek parmakların MKF ekleminden ekstensiyona gelip gelmediğine bakılır (3).

### III- Ulnar sinir tuzak nöropatileri

Ulnar sinirin farklı bölgelerde tuzaklanması sonucu ortaya çıkan semptomlar birbirine benzerlik göstermektedir. Tipik semptomlar 5. parmak ve 4. parmak ulnar yarısında ağrı, uyuşma ve parestezidir. Semptomlar dirsek fleksiyonuyla ve geceleri artar. İleri olgularda intrensek el kaslarındaki güçsüzlüğe bağlı olarak çimdik ve kavrama gerektiren tüm aktivitelerde fonksiyonel kayıplar ve atrofi ortaya çıkar (23, 34, 52).

Bu lezyonlarda karakteristik bazı bulgular ve deformiteler saptanır:

*Froment Belirtisi:* Addüktör polllis kasının paralizisi sonucu ortaya çıkar. Başparmak ve işaret parmağı arasında bir kâğıt tutulması istendiğinde, addüktörler çalışmadığından fleksör polllis longus aktivitesi ön plana geçer ve baş parmak interfalangial eklemde fleksiyon yapılır.

*MKF Eklem İnstabilitesi:* Addüktör polllis kasındaki güçsüzlük başparmak MKF eklemde instabiliteye yol açar. Başparmak ekstensörlerinin karşılanamayan aktivitesi MKF eklem hiperekstensiyonuna, başparmak fleksörlerinin karşılanamayan aktivitesi ise IF eklem hiperfleksiyon deformitesine yol açar.

*Pençe El:* Alt düzeydeki ulnar sinir yaralanmalarında görülür. Dördüncü ve 5. parmakların MKF eklemlerinde hiperekstensiyon, PIF ve DIF eklemlerinde fleksiyon ile birlikte transvers metakarpal arkın ve longitudinal arkların düzleşmesi ile karakterizedir. Bu deformite, intrensek kasların belirgin güçsüzlüğüne bağlı olarak ortaya çıkan, intrensek ve ekstrensek kaslar arasındaki dengesizlik sonucu gelişir.

Dirsekte ulnar sinir tuzak nöropatisi düşünülen hastalarda provokatif manevralar tanıya yardımcıdır:

*Dirsek fleksiyon testi:* En tanısal testtir (53). Dirsekte 90 dereceyi geçen fleksiyon, ön kola

supinasyon ve el bileğine ekstensiyon yaptırıldığında 60 saniye içinde parestezinin ortaya çıkması veya artması durumunda pozitif kabul edilir.

*Tinel İşareti:* Dirsek bölgesine ulnar sinir trasesi boyunca vurulduğunda hassasiyet ve duyarlılık saptanırsa test pozitif kabul edilir. Duyarlılığı oldukça düşüktür (54).

*Ulnar sinir kompresyon testi:* Dirseğe 10 saniye süre ile kompresyon uygulanması ile uyuşma ve parestezi gelişmesi durumunda test pozitif kabul edilir. Dirsek fleksiyon testi ile birlikte uygulanmasının en duyarlı provakasyon tekniği olduğu gösterilmiştir (54).

Tanıda klinik bulgu ve belirtiler esas olmakla birlikte, özellikle kompresyon bölgesinin lokalize edilmesinde, şiddetinin belirlenmesinde ve benzer semptomlara yol açan durumların ayırıcı tanısında EF incelemeler önemlidir. Dirsek bölgesindeki tuzaklanmalarda en önemli bulgu, ulnar sinir motor iletiminin dirsek segmentinde yavaşlaması ve iletim bloğudur (55). Kısa segment iletim çalışmaları, tuzaklanma bölgesinin tam lokalizasyonunu sağlayan bir yöntemdir (56, 57). Ulnar sinir duyuşal iletim çalışmalarında amplitüd düşüşü görülmekle birlikte lokalizasyon ve ayırıcı tanıda çok değerli değildir.

Ayırıcı tanıda brakial pleksus alt trunkus lezyonları, C8-T1 radikülopati, servikal omurilik lezyonları, amiyotrofik lateral skleroz gibi hastalıklar düşünülmelidir.

### IV- Posterior Tarsal Tünel Sendromu (TTS)

Romatolojik hastalıklarda ayak tabanında ağrı yakınması birçok nedene bağlı olabilir; yansıyan ağrı, artrit, tendinit, plantar fasiit gibi. Bu nedenle TTS tanısını koyarken dikkatli olmak gerekir (47). TTS'de tipik semptomlar, ayak tabanında ağrı ve uyuşma, kramp şeklinde ağrılar, sertlik hissi olup, uzun süre ayakta kalma ve yürüme ile semptomlarda artış görülür. Muayenede, tibial sinir dallarının (medial ve lateral plantar sinir, kalkaneal sinir) hipoestezi saptanması en objektif bulgudur. Şiddetli olgularda ayak kaslarında güçsüzlük veya atrofi görülebilir (58). Tanıda ayrıca, tarsal tünelin hacmini azaltan veya basıncını arttıran bazı provakatif manevralar yardımcıdır:

*Ayak bileği inversiyon testi:* Tarsal tünel hacmini azaltarak semptomlarda artışa neden olur. TTS

kliniği olan olguların %30'unda pozitif bulunmuştur (16).

*Ayak bileği eversiyon ve dorsifleksiyon testi:* Tarsal tünelde basıncı arttırıp sinirde germe yaratarak semptomlarda artışa neden olur. TTS kliniği olan olguların %26,6'sında pozitif bulunmuştur (16).

*Tinel bulgusu:* Kompresyona uğrayan alanın perküsyonu ayak bileği medialine ve ayak tabanına yayılan parestezi ve ağrıya neden olur (58, 59). Çalışmalarda hastaların %40-90'ında pozitif bulunmuştur (16,58). Ancak özgüllüğü düşüktür. Normal kişilerde ve polinöropatili olgularda da pozitif olabilir.

*Triple kompresyon testi:* Ayak bileği plantar fleksiyon ve inversiyonda iken tarsal tünel üzerine iki parmakla 30 sn süreyle basıldığında ayak tabanı, parmaklarda ağrı, uyuşma ve parestezi olması durumunda pozitif kabul edilir. Yapılan tek bir çalışmada testin duyarlılığının %85, özgüllüğünün %100 olduğu gösterilmiştir (60).

TTS'nin EF değerlendirmesi; tibial sinir ve dallarının motor/miks/duyusal iletim çalışmalarını içerir. Öncelikle bilateral tibial sinir motor iletimleri yapılır. Sinir iletiminde yavaşlama demiyelinizasyonu, BKAP amplitüdünde küçülme aksonal dejenerasyonu gösterir. Yapılan çalışmalarda, en çok etkilenen dalın lateral plantar sinir olduğu, duyusal tutuluşun motor tutuluştan daha sık olduğu gösterilmiştir (16). Ancak plantar miks veya duyusal yanıtların çalışılması göreceli daha zordur. Bu sinirler en uç sinirler olduğundan iletimleri daha yavaştır, amplitüpleri çok küçüktür, soğuğa daha duyarlıdır ve yaşa bağlı olarak elde edilemeyebilir.

TTS'de EF incelemeler daha çok ayırıcı tanıda yararlıdır. PNP dışlanması için daha ileri

çalışmalar yapmak gereklidir. Sural sinir iletimlerinin de anormal olması durumunda polinöropati ve lumbosakral pleksopati olma olasılığı akla gelir. S1 radikülopati ayırımı için iğne EMG ve H refleksi incelemelerinin yapılması gereklidir.

Ultrason, özellikle tuzak nöropati ile tuzak dışı nöropatilerin ayırımında, yer kaplayan oluşumların ve yapısal değişikliklerin gösterilmesinde yararlıdır. Ancak yapılan çalışmalarda, EF incelemelerin tanıda ultrasona göre daha üstün olduğu ve ilk tercih edilmesi gereken tanısal test olduğu vurgulanmıştır (16, 19).

#### V- Morton Nöroması

Tipik semptomlar, ayak önünde, sıklıkla 3-4 intermetatarsal aralıktaki ağrı, uyuşma ve parestezidir. Semptomlar yürümekle, ayakkabı giymekle artarken ayakkabıyı çıkarınca hafifler. Klinik muayene en duyarlı ve özgün yöntemdir.

*Web aralığı kompresyon testi:* Metatars başları yanlardan sıkıştırıp intermetatarsal aralığa 30 sn süreyle baskı uygulanır. Ağrı, uyuşma ve parestezi ortaya çıkması durumunda pozitif kabul edilir. Bu sırada parmaklarda bir klik sesi alınması ve parmaklara yayılan ağrı olması ise Mulder işareti olarak bilinir.

Tanıda EF incelemeler yardımcıdır (61). Bu incelemeler, interdigital sinir iletim çalışmalarını içerir. Ancak oldukça zor ve invaziv yöntemler olması nedeniyle rutin olarak uygulanmamaktadır. Ultrason oldukça yararlı bilgiler vermektedir (62). Ayırıcı tanıda başlıca; stres kırığı, metatarsalji, polinöropati ve radikülopati akla gelmelidir.

#### Kaynaklar

1. Aktekin LA, Gözlükaya H, Bodur H, Borman P, Köz Ö. Peripheral neuropathy in rheumatoid arthritis patients; an electroneurophysiological study. Turk J Rheumatol 2009; 24 (1): 62-6.
2. Nadeau SE. Neurologic manifestations of connective tissue disease. Neurol Clin 2002; 20 (2): 151-9.
3. Rosenbaum R. Neuromuscular complications of connective tissue diseases. Muscle Nerve 2001; 24 (2): 154-69.
4. Herbison GJ, Teng C, Martin JH, Ditunno JF. Carpal tunnel syndrome in rheumatoid arthritis Am J Phys Med 1973; 52 (2): 68-74.
5. Craig EV, House JH. Dorsal carpal dislocation and flexor tendon rupture in rheumatoid arthritis: a case report. J Hand Surg 1984; 9A: 261-4.
6. Gray RG, Gottlieb NL. Hand flexor tenosynovitis in rheumatoid arthritis. Prevalence, distribution, and associated rheumatic features. Arth Rheum 1977; 20 (1): 1003-8.
7. Lee KH, Lee CH, Lee BG. The incidence of carpal tunnel syndrome in patients with rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis 2015; 18 (1): 52-7.

8. Chamberlain MA, Corbett M. Carpal tunnel syndrome in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1970; 29 (3): 149-52.
9. Fleming A, Dodman S, Crown JM, Corbett M. Extra-articular features in early rheumatoid disease. *Br Med J* 1976; 22 (1): 1241-3.
10. Moran H, Chen SL, Muirden KD, et al. A comparison of rheumatoid arthritis in Australia and China. *Ann Rheum Dis* 1986; 45 (3): 572-8.
11. Wells RM, Johnson EW. Study of conduction delay in median nerve of patients with rheumatoid arthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 1962; 43 (1): 244-8.
12. Rosenbaum RB, Ochoa JL. *Carpal Tunnel Syndrome and Other Disorders of the Median Nerve*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986: 36-56.
13. Lau JT, Daniels TR. Tarsal tunnel syndrome: a review of the literature. *Foot Ankle Int* 1999; 20 (3): 201-9.
14. Baylan SP, Paik SW, Barnert AL, Ko KH, Yu J, Persellin RH. Prevalence of tarsal tunnel syndrome in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Rehabil* 1981; 20 (2): 148-50.
15. Lloyd K, Agarwal A. Tarsal-tunnel syndrome, a presenting feature of rheumatoid arthritis. *BMJ* 1970; 3 (5713): 32.
16. Khalil Ibrahim I, Medani SF, El-Hameed MMA, Imam MH, Shaaban MMA. Tarsal tunnel syndrome in patients with rheumatoid arthritis, electrophysiological and ultrasound study. *Alexandria J Med* 2013; 49 (4): 95-104.
17. Grabois M, Puentes J, Lidsky M. Tarsal tunnel syndrome in rheumatoid arthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 1981; 62 (8): 401-3.
18. McGuigan L, Burke D, Fleming A. Tarsal tunnel syndrome and peripheral neuropathy in rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1983; 42 (2): 128-31.
19. El-Hewala ASI, Soliman SG, Labeeb AA, Zytoon AA, El-Shanawany AT. Foot neuropathy in rheumatoid arthritis patients: clinical, electrophysiological, and ultrasound studies. *Egypt Rheumatol Rehabil* 2016; 43 (2): 85-94.
20. Awerbuch MS, Shephard E, Vernon-Roberts B. Morton's metatarsalgia due to Intermetatarsophalangeal bursitis as an early manifestation of rheumatoid arthritis. *Clin Orthop Relat Res* 1982; 167 (1): 214-21.
21. Vainio K (1979) Morton's metatarsalgia in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop Relat Res* 1979; 142 (3): 85-9.
22. Chaganti S, Joshy S, Hariharan K, Rashid M. Rheumatoid nodule presenting as Morton's neuroma. *J Orthop Traumatol* 2013; 14 (3): 219-22.
23. Özçete ZA, On AY. Ulnar Sinir Tuzak Nöropatileri. *Turk J Phys Med Rehab* 2010; 56(2): 190-5
24. deAndrade JR, Casagrande PA. Ulnar nerve entrapment in rheumatoid arthritis: a case report. *Arthritis Rheum* 1965; 8 (1): 294-301.
25. Helliwell P. Clinical features of the foot in rheumatoid arthritis. In: Helliwell P, Woodburn J, Redmond A, Turner D, Davys H (eds). *The foot and ankle in rheumatoid arthritis*. 1st ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2007: 5774.
26. Nakano K. Entrapment neuropathy from Baker's cyst. *JAMA* 1978; 239 (2): 135.
27. Ishikawa H, Hirohata K. Posterior interosseous nerve syndrome associated with rheumatoid synovial cysts of the elbow joint. *Clin Orthop* 1990; 254 (3): 134-9.
28. Létourneau L, Dessureault M, Carette S. Rheumatoid iliopsoas bursitis presenting as unilateral femoral nerve palsy. *J Rheumatol* 1991; 8 (1): 462-3.
29. Ogawa H, Akaike A, Ishimaru D. Posterior interosseous nerve palsy related to rheumatoid synovitis of the elbow. *Mod Rheumatol* 2007; 17 (2): 327-9.
30. Agarwal V, Singh R, Wiclaf, et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27 (7): 841-4.
31. Good AE, Christopher RP, Koepke GH, Bender LF, Tarter MF. Peripheral neuropathy associated with rheumatoid arthritis. A clinical and electrodiagnostic study of 70 consecutive rheumatoid arthritis patients. *Ann Intern Med* 1965; 63 (1): 87-99.
32. Salvarani C, Cantini F, Macchioni P, et al. Distal musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica: a prospective followup study. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (7): 1221-6.
33. Salvarani C, Hunder GG. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (6): 1259-66.
34. Said G. Necrotizing peripheral nerve vasculitis. *Neurol Clin* 1997; 15 (4): 835-48.
35. Omdal R, Mellgren SI, Husby G. Clinical neuropsychiatric and neuromuscular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1988; 17 (2): 113-7.
36. Sivri A, Haşçelik Z, Çeliker R, Başgöze O. Early detection of neurological involvement in systemic lupus erythematosus. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1995; 35 (2): 195-9.

37. İrdesel J. Median sinir tuzak nöropatileri. In: Sarıdoğan M (ed). Üst Ekstremitte Tuzak Nöropatileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019: 11-21.
38. Bacle G, Marteau E, Corcia P, Garaud P, Laulan J. Are carpal tunnel syndrome and regional degenerative osteoarthritis linked? Results of a case-control study. *J Hand Surg Asian Pac* 2018; 23 (1): 41-6.
39. MacDermid JC, Wessel J. Clinical diagnosis of carpal tunnel syndrome: a systematic review. *J Hand Ther* 2004; 17 (3): 309-19.
40. Yagiz A, Efendi H, Hepgüler S. Karpal tünel sendromunda kullanılan klinik testlerin tanısal değerleri. *Nörol Bil Derg* 1995;12 (3): 59-65.
41. Gellman H, Gelberman RH, Tan AM, Botte MJ. Carpal tunnel syndrome. An evaluation of the provocative diagnostic tests. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68 (5): 735-7.
42. Phalen GS. The carpal-tunnel syndrome. Clinical evaluation of 598 hands. *Clin Orthop Relat Res.* 1972; 83 (3): 29-40.
43. Werner RA, Bir C, Armstrong TJ. Reverse Phalen's maneuver as an aid in diagnosing carpal tunnel syndrome. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994; 75 (7): 783-6.
44. Stevens JC. AAEM minimonograph #26: the electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. *American Association of Electrodiagnostic Medicine. Muscle Nerve.* 1997; 20 (12): 1477-86.
45. Akyüz M, Karataş G. Üst ekstremitte tuzak nöropatilerinde elektrofizyolojik değerlendirme. In: Sarıdoğan M (ed). Üst Ekstremitte Tuzak Nöropatileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019: 46-57.
46. Barnes CG, Currey HL. Carpal tunnel syndrome in rheumatoid arthritis. A clinical and electrodiagnostic survey. *Ann Rheum Dis* 1967; 26 (1): 226-33.
47. Lanzillo B, Pappone N, Crisci C, di Girolamo C, Massini R, Caruso G. Subclinical peripheral nerve involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(4): 1196-202.
48. Sivri A, Guler-Uysal F. The electroneurophysiological findings in rheumatoid arthritis patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999; 39 (3): 387-91.
49. Bland JD. A neurophysiological grading scale for carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve.* 2000; 23 (8): 1280-3.
50. Palamar D. Tuzak nöropatilerinde ultrasonografik inceleme. In: Sarıdoğan M (ed). Üst Ekstremitte Tuzak Nöropatileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri 2019: 58-68.
51. Kaymak B, Özçakar L, Çetin A, Çetin MC, Akıncı A, Haşçelik Z. A comparison of the benefits of sonography and electrophysiologic measurements as predictors of symptom severity and functional status in patients with carpal tunnel syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89 (4): 743-8.
52. On AY. Travmatik periferik sinir yaralanmaları. In: Beyazova M, Kutsal YG (Eds). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon.* Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016: 2449-64.
53. Novak CB, Lee GW, Mackinnon SE, Lay L. Provocative testing for cubital tunnel syndrome. *J Hand Surg Am* 1994; 19 (4): 817-20.
54. Kuschner SH, Ebramzadeh E, Mitchell S. Evaluation of elbow flexion and Tinel tests for cubital tunnel syndrome in asymptomatic individuals. *Orthopedics* 2006; 29 (1): 305-8.
55. Campbell WW. Guidelines in electrodiagnostic medicine. Practice parameter for electrodiagnostic studies in ulnar neuropathy at the elbow. *Muscle Nerve Suppl* 1999;8: 171-205.
56. Korkmaz M, On AY, Çalış FA. Reference data for ulnar nerve short segment conduction studies at the elbow. *Muscle Nerve.* 2011; 44 (5): 783-8.
57. Yalcinkaya S, Atamaz Calis F, Ozdemir O, Kucuk L, Gunay H, On AY. The value of short segment conduction studies in localizing ulnar neuropathy of the elbow. *Hand Microsurg* 2017; 6 (3): 68-74.
58. Mondelli M, Morana P, Padua L. An electrophysiological severity scale in tarsal tunnel syndrome. *Acta Neurol Scand* 2004; 109 (3): 284-9.
59. Oh SJ, Sarala PK, Kuba T, Elmore RS. Tarsal tunnel syndrome; electrophysiological study. *Ann Neurol* 1979; 5 (3): 32 7-30.
60. Abouelela AA, Zohiery AK. The triple compression stress test for diagnosis of tarsal tunnel syndrome. *Foot (Edinb)* 2012; 22 (3): 146-9.
61. On AY, Erer F, Akşit R. Morton's metatarsalji elektrofizyolojik tanısında invaziv olmayan yeni bir teknik. *J Rheum Med Rehab* 1999; 10 (2): 127-32.
62. Ata AM. Onat ŞŞ Özçakar L. Ultrasound-guided diagnosis and treatment of Morton's neuroma. *Pain Physician* 2016; 19 (2): E355-8.

## Romatolojik hastalıklarda tuzak nöropatileri: Konservatif tedavi

### *Entrapment neuropathies in rheumatologic diseases: Conservative treatment*

Banu Dilek<sup>1D</sup>

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Öz

Tuzak nöropatiler üst ve alt ekstremitelerde görülmektedir. Konservatif tedavi yaklaşımları cerrahi öncesi mutlaka denenmelidir. Bu derlemede romatizmal hastalıklarda sık görülen tuzak nöropatiler ve konservatif tedavi önerilerinin kanıta dayalı veriler eşliğinde sunulması amaçlanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Romatolojik hastalık, tuzak nöropati, konservatif tedavi.

#### Abstract

*Entrapment neuropathies affect the upper and lower extremities. Conservative treatment approaches should be tried before surgery. In this review, it is aimed to present entrapment neuropathies frequently seen in rheumatic diseases and conservative treatment recommendations with evidence-based data.*

**Keywords:** Rheumatic disease, entrapment neuropathies, conservative treatment.

Tuzak nöropatileri duyuşsal, motor ve otonom sinir liflerini içeren periferik sinirlerin anatomik gidiş yolları boyunca bir fibröz veya fibro-osseöz tünel içinde sıkışması veya mekanik distorsiyonu ile oluşan fokal kompresyon nöropatileridir. Her periferik sinirin anatomik olarak tuzaklanmaya daha elverişli kısımları olmasına karşın tuzaklanma, sinir boyunca herhangi bir noktada da olabilir (1). Üst ve alt ekstremiteleri etkileyen pek çok tuzak nöropati tanımlanmıştır (Tablo-1). Konservatif tedavi seçeneklerinde istirahat (provoke edici pozisyonlardan kaçınmak, splintleme), ödemi azaltma (soğuk uygulama ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar), fizik tedavi ajanları, egzersiz ve kortikosteroid enjeksiyonları önerilmektedir (1, 2). Bu derlemede sıklıkla görülen tuzaklanmalarda konservatif tedavi seçenekleri kanıta dayalı veriler ışığında ele alınacaktır.

#### Karpal Tünel Sendromu (KTS)

**Hasta eğitimi ve aktivite modifikasyonu:** Provoke eden pozisyonlardan kaçınmak çok önemlidir. Bileğin aşırı fleksiyon/ekstansiyon

pozisyonu, kontakt stres, aşırı kullanma ve vibrasyon önlenmelidir (3).

**Tablo-1.** Sık görülen tuzak nöropatileri.

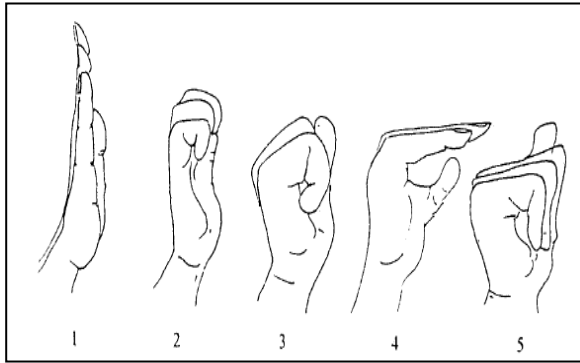
Üst Ekstremitte	Alt Ekstremitte
<ul style="list-style-type: none"><li>• Torasik Çıkış Sendromu</li><li>• Karpal Tünel Sendromu</li><li>• Anterior İnterosseöz Sinir Sendromu</li><li>• Pronator Teres Sendromu</li><li>• Kubital Tünel Sendromu</li><li>• Guyon Kanalı Sendromu</li><li>• Radial Sinir Tuzaklanmaları</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Siyatik Sinir Tuzaklanması</li><li>• Peroneal Sinir Tuzaklanması</li><li>• Tarsal Tünel Sendromu</li><li>• Meralgia Parestetica</li><li>• Femoral Sinir Lezyonları</li><li>• Morton Nöroması</li><li>• Obturator Sinir Tuzaklanması</li><li>• Genitofemoral Sinir Tuzaklanması</li><li>• İlioinguinal sinir tuzaklanması</li><li>• Pudental sinir tuzaklanması</li></ul>

El bileğinin fleksiyon ve ekstansiyonu sırasında karpal tünel içindeki basınç 8-10 kat artmaktadır. İş gereği 8 saat süre ile el bileğinin 3,9 m/sn hızda tekrarlayan fleksiyon ekstensiyon aktivitesi ile çalışması sonucu (ortalama 4 kg'lık ağırlığın üstüne denk gelmekte) KTS oluşabilmektedir (4).

Sorumlu yazar: Banu Dilek  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: banudilek1979@gmail.com

**İstirahat splinti:** Splintler gece paretezilerini azaltır. Değişik açılarda olabilir (nötral>20 derece ekstensiyonda). Kombine tedavilerde kullanımı önerilmektedir. İlk 2-3 haftada semptomlar geriler. Gece daha çok önerilse de gün boyu kullanımının hem semptom hem de elektrofizyolojik açıdan daha iyi olduğu bildirilmektedir (5). 2012 yılında yayınlanan 1190 hasta, 19 randomize kontrollü çalışmayı içeren Cochrane derlemesine göre; KTS'de gece splintinin kullanımı hiçbir şey takmamaktan daha iyi bulunmuştur. Splint tasarımları arasında fark saptanmamıştır. Splint kullanımının egzersizden daha iyi olduğu sonucuna varılamamıştır (6).

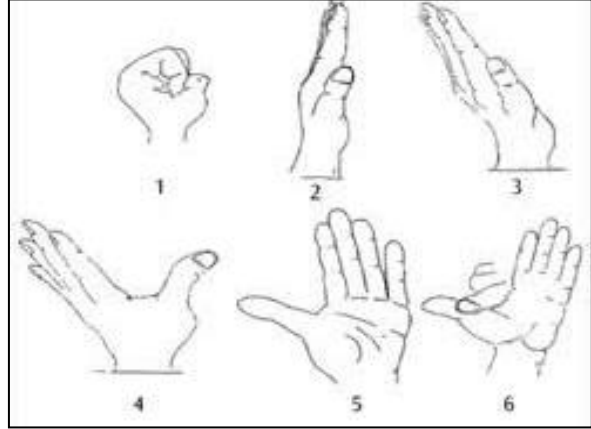
**Egzersiz:** Tendon ve sinir kaydırma egzersizleri önerilmektedir (Şekil-1 ve Şekil-2). Yapılan bir çalışmada KTS olan hastalarda (n=36) 4 hafta tüm gün nötral splint ile birlikte tendon ve sinir kaydırma egzersizinin yapılması tek başına splint takılmasına göre semptomatik olarak daha iyi olsa da fonksiyonel açıdan anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır (8). Sinir kaydırma egzersizleri ile ilgili de sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Konservatif tedavide diğer yöntemlerle kombinasyon önerilmektedir. Parafin banyosu + splint + egzersiz ve ultrason + splint + egzersiz kombinasyonu ile daha etkili sonuçlar bildirilmektedir (9, 10). Tendon kaydırma ve sinir kaydırma egzersizlerinin tek başına karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanamamıştır.



Şekil-1. Tendon kaydırma egzersizleri.

**Fizik tedavi modaliteleri:** Miyofasyal masaj terapi, ultrason, şok dalga tedavisi (ESWT), interferansiyel akım, iyontofrez, kısa dalga diatermi, lazer ve parafin banyosu önerilen tedaviler içindedir. Bu modalitelerin aktif artrit varken uygulanması önerilmemektedir. Sistematik derlemelerde bu yöntemlerin ağrı ve semptomların azalması, fonksiyonda iyileşme üzerine kısa ve orta vadede orta derece kanıt

düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak optimal tedavi parametreleri ve doz yeterince çalışılmamış olup uzun dönem sonuçları ile ilişkili çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (11).



Şekil-2. Sinir kaydırma egzersizleri.

**Kortikosteroid enjeksiyonu:** Lokal kortikosteroid enjeksiyonu kanıta dayalı verilerde; plaseboya kıyasla enjeksiyondan bir ay sonra semptomlarda daha büyük klinik iyileşme sağlar. Bir ayın ötesinde belirgin semptom hafiflemesi gösterilmemiştir. Lokal kortikosteroid enjeksiyonu üç aya kadar oral kortikosteroidden anlamlı derecede iyi klinik iyileşme sağlar. Lokal kortikosteroid enjeksiyonu, anti-enflamatuvar tedaviye ve sekiz hafta sonra splintlemeye veya altı ay sonra Helyum-Neon lazer tedavisine kıyasla klinik sonucu anlamlı şekilde iyileştirmez. İki lokal kortikosteroid enjeksiyonu bir enjeksiyona kıyasla anlamlı ek klinik fayda sağlamamaktadır (12). Kortikosteroid enjeksiyonları operasyon ihtiyacını geciktirebilir. Tek bir 80 mg metilprednizolon, 40 mg metilprednizolon veya salin enjeksiyonu ile tedavi edilen 111 hastanın çift-kör randomize kontrollü çalışmasında plaseboya kıyasla metilprednizolon enjeksiyonları ve 80 mg enjeksiyondaki hastalar ile 10 haftada daha büyük bir iyileşme gösterdiği ve 12 ayda ameliyat geçirme olasılığının azaldığı bildirilmiştir (13). Ultrason eşliğinde enjeksiyonlar daha güvenli ve doğru bir girişim sağlamaktadır. Kör enjeksiyonlara göre semptom şiddeti açısından daha etkili, fonksiyon ve elektrofizyolojik testler açısından farklı değildir (14).

**Oral medikal tedaviler:** Oral steroid; 20 mg metilprednizolon 10-14 gün kullanımı plaseboya göre ağrı ve fonksiyon üzerine etkin, ancak lokal steroide üstün değildir. Non-steroid anti-



inflatuar ilaçlar (NSAİ), diüretik, vitamin B6'nın etkin olmadığı bildirilmektedir.

KTS'de 50 yaşın üzerinde olma, semptomların 10 aydan daha uzun süredir devam ediyor olması, sürekli parestetik yakınmaların varlığı, stenoza fleksör tenosinovit ve 30 sn'den uzun süren Phalen testi olumluluğu prognozu kötü etkilemektedir (15).

### Kubital Tünel Sendromu

Kubital tünel sendromu, karpal tünel sendromundan sonra en sık görülen tuzak nöropatidir. Kübital tünel sendromunda hasta eğitimi ve aktivite modifikasyonu, semptomları artırıcı hareketlerin tekrarından kaçınılması açısından oldukça önemlidir. İlk dönemde amaç, ağrı, yüklenme ve inflamasyonun azaltılmasıdır. Dirseği istirahate almak, inflamasyonu baskılayıp semptomlarda azalma sağlar. Dirsek düzeyi ulnar nöropatisi olan hastalara, splint kullanımına ek olarak, lokal steroid enjeksiyonu uygulanmasının tedaviye ek yarar sağlamadığı belirtilmektedir. Altı ila 12 haftalık konservatif tedaviye yanıt yoksa progresif paralizi, uzun süreli lezyon varlığını gösteren klinik kanıtlar eşlik ediyorsa (kas atrofisi, pençe el) cerrahi tedavi düşünülmelidir (16).

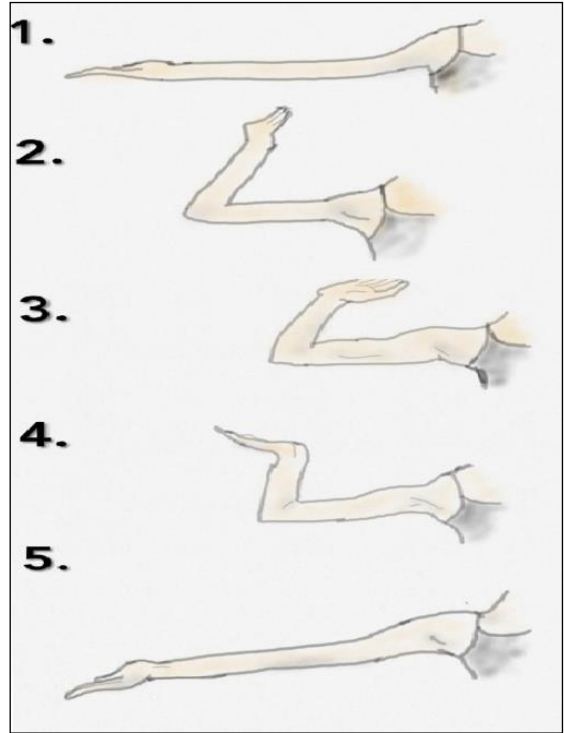
**Hasta eğitimi ve aktivite modifikasyonu:** Telefonu diğer elle tutmak, çalışırken dirsek üzerine dayanmamak, dinlenirken kolu uyluk üzerinde supinasyonda tutmak ve destek pedleri kullanmak önerilebilir.

**İstirahat:** Ağrı, yüklenme ve enflamasyonun azaltılması için dirseği 30-45 derece fleksiyonda tutan ticari / termoplastik splintler kullanılır. 6-12 hafta kullanılması önerilir. Günde 2-3 kez splint çıkarıp eklem hareket açıklığı egzersizi yapılır. 12 hafta gece splinti ve aktivite modifikasyonu kombine edildiğinde hafif / orta düzey etkilenmesi olan vakalarda başarılı sonuçlar bildirilmiştir (17).

**Steroid enjeksiyonu:** Steroid enjeksiyonunun sinir alanını azalttığı birkaç çalışmada gösterilse de fonksiyonel ya da semptomatik sonuçlar vakalarda benzer bulunmuştur (18).

**Diğer tedaviler:** Ultrason, lazer ve mobilizasyon tekniklerine yönelik yeterli çalışma yoktur.

Ağrı azaldıkça splint çıkarılır ve dirsek, el bilek eklem hareket açıklığı, germe, güçlendirme ve sinir kaydırma egzersizleri (Şekil-3) verilir (19).



Şekil-3. Sinir kaydırma egzersizleri.

### Tarsal Tünel Sendromu

Tarsal tünel sendromu, tibial sinir veya dallarının (medial plantar, lateral plantar ve kalkaneal sinirler) ayak bileğinin medialinde, fleksör retinakulumun altında, fibro-osseöz tünelde sıkışması sonucu ortaya çıkan bir tuzak nöropatidir (20).

Konservatif tedavide istirahat, immobilizasyon, ortezler, NSAİ, lokal kortikosteroid enjeksiyonları, fizyoterapi ve kilo verme önerilir. Immobilizasyon için ayak - ayak bileği ortezleri kullanılır. Fleksibl bir ayak deformitesi mevcutsa, ayağı nötral pozisyonda tutacak bir ortez etkili olabilir. Fleksibl valgus deformitesi olan topukta, medial longitudinal arkus destekleri ve medial topuk kamaları başarılı sonuçlar vermektedir. Lateral topuk kamaları, fleksibl varus topuklarını etkili olarak tedavi eder; bu olgularda medial longitudinal arkus desteklerinden kaçınılmalıdır. Dorsifleksiyonla semptomları artan hastalarda, 1 inç'lik topuk desteği, tibial sinir üzerindeki gerilimi azaltarak semptomların iyileşmesine yardım eder. İntrensek ayak kaslarını, fleksör dijitorum longus, fleksör hallusis longus ve tibialis posterior kaslarını güçlendirme egzersizleri, mediyal longitudinal arkı desteklemek ve ayağı nötral pozisyonda stabilize etmeye yardımcı olmak için önerilir. Nöral mobilizasyon, yumuşak doku

mobilitelerini iyileştirmek için kullanılır (21). Bu tedaviler ile ağrının, inflamasyonun ve dokudaki stresin azaltılması ile kas gücü, fleksibilite, alt ekstremitte yumuşak doku mobilitelerinin restorasyonunun sağlanması amaçlanır (20, 21).

### **Morton Nöroma**

Morton nöroma, ön ayak ve parmaklara vuran ağrı ile karakterizedir. İnterdigital sinirin, transvers intermetatarsal ligament altında basısı sonucu gelişen klinik tablodur (22). Zıplama, koşma, çömelme, yüksek topuklu ve dar ayakkabı giyme ile ağrı şiddetlenir. Tedavinin temelinde, ön ayak bölgesine binen yüklerin ve sonuç olarak interdigital sinir geriliminin

azaltılması vardır. Geniş burunlu, alçak topuklu ayakkabı tercih edilmelidir. Metatars destekli tabanlık kullanılır. Metatarsal ped santral 3. metatars başının proksimaline yerleştirilmelidir. Bu intermetatarsal aralığı genişletir. NSAİİ, kortikosteroid ve lokal anestezi madde enjeksiyonları ağrıyı azaltır. Literatürde; mobilizasyon, manipülasyon, metatarsal ped, geniş ayakkabı, ESWT, kortikosteroid enjeksiyonu, sklerozan madde enjeksiyonu, radyofrekans ablasyon, krionörolizis ve botulinum toksin enjeksiyonları tedavide önerilmektedir. Ancak ağrı üzerine güçlü kanıtlar mobilizasyon ve manipülasyon ile kortikosteroid enjeksiyonu lehinedir (22, 23).

### **Kaynaklar**

1. Peterson A, Kincaid J. Rehabilitation of patients with neuropathies. In: Braddom RL (ed). Physical Medical Rehabilitation. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2007: 660-78.
2. Genç A, Tur BS: Tuzak Nöropatileri, In: Romatoloji, Düzgün N (ed): Pfizer İnflamasyon, Ankara, Türkiye 2011: 77-81.
3. Werner RA, Andary M. Carpal tunnel syndrome: pathophysiology and clinical neurophysiology. Clin Neurophysiol 2002; 113: 1373-81.
4. Van Rijn RM, Huisstede BM, Koes BW, Burdorf A. Associations between work-related factors and the carpal tunnel syndrome. A systematic review. Scand J Work Env Heal 2009;35:19-36.
5. Leggit JC. Proper indications and use of orthopedic braces. In: Seidenberg PH and Beutler A (eds) The Sports Medicine Resource Manual. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2008: 483-94.
6. Sayfa MJ, Massy-Westropp N, O'Connor, Pitt V. Splinting for carpal tunnel syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2012; 11 (7): CD010003.doi: 10.1002 / 14651858.CD010003.
7. Akalin E, El O, Peker O, et al. Treatment of carpal tunnel syndrome with nerve and tendon gliding exercises. Am J Phys Med Rehabil. 2002; 81 (2): 108-13.
8. Ballester-Pérez R, Plaza-Manzano G, Urraca-Gesto A, et al. Effectiveness of nerve gliding exercises on carpal tunnel syndrome: A systematic review. J Manipulative Physiol Ther 2017; 40 (1): 50-9. doi: 10.1016/j.jmpt.2016.10.004.
9. Baysal O, Altay Z, Ozcan C, Ertem K, Yologlu S, Kayhan A. Comparison of three conservative treatment protocols in carpal tunnel syndrome. Int J Clin Pract. 2006; 60 (7): 820-8.
10. Horng YS, Hsieh SF, Tu YK, Lin MC, Horng YS, Wang JD. The comparative effectiveness of tendon and nerve gliding exercises in patients with carpal tunnel syndrome: a randomized trial. Am J Phys Med Rehabil 2011; 90 (6): 435-42.
11. Huisstede BM, Hoogvliet P, Franke TP, Randsdorp MS, Koes BW. Carpal tunnel syndrome: effectiveness of physical therapy and electrophysical modalities. an updated systematic review of randomized controlled trials. Arch Phys Med Rehabil 2018; 99 (8): 1623-34. e23. doi: 10.1016/j.apmr.2017.08.482.
12. Marshall S, Tardif G, Ashworth, N. Local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2007; 18 (2): CD001554.
13. Atroshi I, Flondell M, Hofer M, Ranstam J. Methylprednisolone injections for the carpal tunnel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2013;159(5):309-17.
14. Babaei-Ghazani A, Roomizadeh P, Forogh B, et al. Ultrasound-guided versus landmark-guided local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2018; 99: 766-75.
15. Kaplan SJ, Glickel SZ, Eaton RG. Predictive factors in the non-surgical treatment of carpal tunnel syndrome. J Hand Surg Br 1990;15 (1): 106-8.

16. Şahin MŞ, Altun S, Kafa B. Kübital tünel sendromu ve ulnar sinirin diğer tuzak nöropatileri. TOTBİD Dergisi 2015; 14: 555–565 doi: 10.14292/totbid.dergisi.2015.77.
17. Shah CM, Calfee RP, Gelberman RH, Goldfarb CA. Outcomes of rigid night splinting and activity modification in the treatment of cubital tunnel syndrome. J Hand Surg Am 2013; 38 (6): 1125-30.e1. doi: 10.1016/j.jhsa.2013.02.039.
18. Kooner S, Cinats D, Kwong C, Matthewson G, Dhaliwal G. Conservative treatment of cubital tunnel syndrome: a systematic review. Orthop Rev (Pavia) 2019; 11 (2): 7955. doi: 10.4081/or.2019.7955.
19. Caliendo P, La Torre G, Padua R, Giannini F, Padua L. Treatment for ulnar neuropathy at the elbow. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 15;11:CD006839.
20. Akan KH, Ünay K. Ayak ve ayak bileğinde tuzak nöropatileri. TOTBİD Dergisi 2015; 14: 585-96 doi: 10.14292
21. Uzunkulaoglu A, İkbali Afşar S. Tarsal Tünel Sendromu. FTR Bil Der 2014; 17: 189-95.
22. Öznur A, Doral MN, Çil A, Atay Ö, Tetik O. Morton Nöroma. Acta Orthop Traumatol Turc 2002;36 Suppl 1: 82-6.
23. Matthews BG, Hurn SE, Harding MP, Henry RA, Ware RS. The effectiveness of non-surgical interventions for common plantar digital compressive neuropathy (Morton's neuroma): a systematic review and meta-analysis. J Foot Ankle Res 2019; 12: 12. doi: 10.1186/s13047-019-0320-7.

## Romatolojik hastalıklarda tuzak nöropatileri: Cerrahi tedavi

### *Entrapment neuropathies in rheumatologic diseases: Surgical intervention*

Levent Küçük<sup>1</sup>

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, El Cerrahisi Bilim Dalı, İzmir  
Türkiye

#### Öz

Tuzak nöropatiler periferik sinirlerin anatomik yatkınlığının olduğu bölgelerde hasarlanması sonucu oluşan patolojilerdir. Romatolojik hastalarda tuzak nöropatiler toplumun diğer bireylerine göre daha fazla izlenmektedir. Bu hastaların önde gelen problemleri bilindiği gibi ağrı, duyu problemleri ve motor yetersizliktir. Özellikle motor yetersizlik durumunda cerrahi müdahale ile tedavi ön plana çıkmaktadır. Sinir dokusunun zor iyileşen bir doğaya sahip olduğu akılda tutularak motor kayıp yaşamadan yapılacak olan özenli cerrahiler yaşam kalitesini artırır.

**Anahtar Sözcükler:** Median sinir, ulnar sinir, tibial sinir.

#### Abstract

*Compression neuropathies are pathologies that result from damage to peripheral nerves in areas with anatomical predisposition. In rheumatologic patients, entrapment neuropathies are more common than other individuals in the community. The leading problems of these patients are pain, sensory problems and motor insufficiency. Especially in the case of motor insufficiency, surgical intervention comes to the forefront. Bearing in mind that the nerve tissue has a difficult healing nature, careful surgery before motor weakness improves the quality of life.*

**Keywords:** Median nerve, ulnar nerve, tibial nerve.

#### Giriş

Tuzak nöropatiler periferik sinirlerin anatomik yatkınlığının olduğu bölgelerde hasarlanması sonucu oluşan patolojilerdir. Bu yatkınlık bölgeleri genellikle eklem çevresini kapsar. Tuzak nöropatiler sonrası oluşan sinir hasarı çeşitli tiplerde gözlenebilir. En sık karşımıza duyu problemleri ve ağrı şikâyeti ile gelse de motor etkilenmenin olduğu ve iş gücü kaybı ile sonuçlanabilecek daha ileri formları da karşımıza çıkabilmektedir. Periferik sinir tuzak nöropatilerinin toplumdaki prevalansı hiç de düşük değildir. Yalnızca karpal tünel sendromu prevalansının %7 kadar tespit edildiği çalışmalar literatürde mevcuttur (1, 2).

Romatolojik hastalarda tuzak nöropatiler toplumun diğer bireylerine göre daha fazla izlenmektedir. Burada altta yatan tendon problemleri, sinoviyal hipertrofiler, eklem deformiteleri yatkınlığının olduğu bölgelerde sinirin tuzaklanmasına zemin hazırlamaktadır. Bu yazının amacı romatolojik hastalılarda rastladığımız tuzak nöropatilerin idiopatik nöropatilerden farklılığını ortaya koyup tanı ve tedavi aşamasında ipuçları vermek olacaktır.

Klinik pratikte en fazla karşılaşılan tuzak nöropatiler median sinirin el bileğinde tuzaklanması olan karpal tünel sendromu, ulnar sinirin dirsekte tuzaklanması olan kubital tünel sendromu, tibial sinirin ayak bileğinde tuzaklanması olan tarsal tünel sendromu ve tibial sinirin terminal dalının ayak önünde hasarlanması olan Morton nöromasıdır.

Sorumlu yazar: Levent Küçük  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji  
Anabilim Dalı, El Cerrahisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: [kucuklevent@yahoo.com](mailto:kucuklevent@yahoo.com)

## **Romatolojik hastalıklardaki tuzak nöropatilerin cerrahi tedavisi**

### **I- Karpal Tünel Sendromu**

İdiopatik karpal tünel sendromunda genellikle hastalar gece uyuşması, daha sonra gündüz uyuşma ve ağrı gibi duyuşal şikâyetlerin ön planda olduğu bir klinikle başvururlar. İdiopatik tipte çevre tendon ve eklem yapıları normaldir. Buna bağlı olarak ayırıcı tanıda çoğu zaman polinöropatiler, servikal disk hastalıkları ve ilgili sinirin diğer bölge tuzaklanmaları akla gelir. Romatizmal hastalıklarda gördüğümüz karpal tünel sendromunda ise motor bulgular daha şiddetli olabilir. İdiopatik karpal tünelden bir diğer farkı da çevre tendon ve eklemlerin işlevlerini çoğu zaman yerine getiremeyecek kadar deformiteye sahip olmasıdır. Motor bulguların önde olması romatizmal hastalıklarla birlikte görülen karpal tünel sendromunda ayırıcı tanıda motor nöron hastalıklarını ve tendon rüptürlerini de göz önünde bulundurmaya gerektirir.

Romatizmal el ve periferik sinir cerrahisi ile uğraşan bir hekim için ayırım güç olmasa da bu hastalık gruplarının birlikteliğini daha az sıklıkla tedavi eden hekimlerde tendon rüptürlerinin ayırıcı tanısını yapmak güç olabilir. Karpal tünel sendromunun motor bulgularında tenar bölge atrofisi ile beraber oppozisyonda güç kaybı ya da oppozisyon yapılamaması görülebilir. Romatizmal hastalıklarda en sık görülen tendon rüptürlerinin başında, ekstensör pollicis longus tendonunun distal radius dorsalinde Lister tuberkülü seviyesinde rüptüre olması gelir. Ekstensör pollicis longus tendonunun oppozisyona da kısmi destek vermesi sebebiyle bu tendon rüptürleri alışık olmayan gözler tarafından kolayca atlanabilir ya da karpal tünel sendromu bulgusu olarak değerlendirilebilir. Halbuki bu iki tanının tedavileri birbirinden farklıdır. Tendon rüptürü mekanik bir yetmezlik oluşturduğu için tendonun tamir edilmesi ya da tendon transferi ile oluşan fonksiyon kusurunun giderilmesi gerekir. Ekstensör pollicis longus tendon rüptüründe ekstensör indicis proprius tendonunun transferi oldukça tatminkâr sonuçlar vermektedir. Romatizmal hastalarda sıkça görülen diğer bir tendon hasarı ekstensör digitorum communis tendonlarına ait rüptürlerdir. Bu tendon rüptürleri dördüncü ekstensör kompartıman içerisinde distal radioulnar eklemden kaynaklanan deformitelere sekonder gözlenir. Dikkatli gözler tarafından kolaylıkla

tanınabilse de elde hareket kısıtlılığına yol açması karpal tünel sendromu ayırıcı tanısında kafa karıştırıcı olabilir. Ekstensör digitorum communis tendon rüptürleri uç uca greftli tamir ya da uç yan tendon transferleri ile tedavi edilir. Ekstensör digitorum communis rüptürünün altında yatan sebebin çoğunlukla distal radioulnar eklemden romatizmal hastalığa sekonder gelişmiş eklem yüzü bozuklukları, osteofitler ve bu osteofitlerin irritan etkisi ile tendonda kronik hasarlanma ile beraber rüptürlere yatkınlık olduğu akılda tutulmalıdır. Bu yüzden böyle bir tendon rüptürü ile karşılaşıldığında muayene ve direk grafi bulgularıyla distal radioulnar eklemin sağlıklı olup olmadığı belirlenmeli gerekirse tendon tamiri ya da transferi esnasında distal radioulnar ekleme yönelik cerrahi girişimler de eklenmelidir.

Daha az sıklıkta olsa da romatizmal hastalıklarda görülebilecek diğer bir tendon rüptürü fleksör pollicis longus rüptürüdür. Bu tendon başparmak oppozisyonuna dolaylı katkı verdiği için oppozisyonda kuvvet azalmasına yol açabilir. Ama dikkatli muayene ile tendon hasarını, rüptürünü ortaya koyabilmek mümkündür. Fleksör pollicis longus tendon rüptürü tedavisinde greftli tendon tamirleri ya da tendon transferleri uygulanabilir.

Romatizmal hastalığı olan bireye tuzak nöropati teşhisi konduğunda bir ortopedik cerrah tarafından sorgulanan şey gerçekten cerrahi müdahale endikasyonu olup olmamasıdır. Bu hastaların önde gelen problemleri bilindiği gibi ağrı, duyu problemleri ve motor yetersizliktir. Özellikle motor yetersizlik durumunda cerrahi müdahale ile tedavi ön plana çıkmaktadır. Fakat sorgulanması gereken diğer bir husus yalnızca cerrahi gevşetmenin yeterli gelip gelmeyeceğidir. Periferik sinir hasarının tipi ve periferik sinirin nasıl iyileştiği temel bilgisine sahip olmadan bu iki soruya cevap vermek mümkün olmayacaktır. Sedon ve daha sonra Sunderland'ın yaptığı periferik sinir hasarına ait sınıflamalar, üzerinden her ne kadar uzun yıllar geçmiş olsa da hala güncelliklerini korumaktadırlar (3, 4). Çoğu sınıflama sisteminin elde edemediği prognozu ön görme, tedaviyi planlama gibi bir sınıflamadan beklenen özellikleri taşımaları geçen bunca yıla rağmen hala güncel kalmalarını sağlamıştır. Bir cerrah için güç olan periferik sinir yaralanması, kompresyon nöropatisi ile karşılaşmış olan hastada sinir yaralanma tipinin Sedon'a göre nöropraksi mi, aksonotimesis mi olduğunu ayırt

etmesidir. Nöropraksi bilindiği gibi fokal ileti bloğuyla seyreder ve aksonlar sağlamdır. Hemen her zaman gevşetme sonrası ya da konservatif tedavi ile iyi sonuç almak mümkündür. Fakat aksonotimesis aşamasında sinirde aksonal hasar vardır. Bu durumda sinire yapılacak olan gevşetme her zaman tam fonksiyonel sonuç vermeyebilir. Bu iki hasar tipinin tanı aşamasında anlaşılması ve hastaya cerrahi teklif ederken sinir iyileşmesi hakkında bilgi verilmesi çok önemlidir.

Konservatif tedavi ile kontrol altına alınamayan ağrı ve duyu problemleri varlığında cerrahi gevşetme önerilebilir. Hastada anamnez fizik muayene ya da elektromiyografi (EMG) ile motor tutulum tespit edildiğinde cerrahi müdahale ön plana çıkar. Motor yetersizliği tanımlamak için hastalar çoğunlukla “elimden küçük objeleri düşürmeye başladım”, “elimde bir beceriksizlik gelişti” gibi ifadeler ile durumlarını anlatabilirler. Fizik muayenede ise motor yetersizliği ortaya koyacak en önemli bulgu hastaya 1. parmak pulpasını 5. parmak pulpasına doğru hareketlendirip sıkı bir şekilde tutmasını söylemek ve bu esnada tenar kasları palpe etmektir. Motor yetersizlik tespit edildiği an hasta cerrahi tedaviye yönlendirilmelidir. Bu sayede ileride gelişebilecek olan tenar kas atrofisinin de önüne geçilmiş olur. Çünkü atrofi geliştikten sonra yapılacak gevşetmeler hastanın fonksiyonlarını düzeltmede yetersiz kalabilir. Cerrahi gevşetmede yapılan işlem transvers karpal ligamanın longitudinal kesilmesi ve böylelikle alttaki median sinire yarattığı baskının ortadan kaldırılmasıdır. Farklı cerrahi yaklaşımlar bildirilmiştir. Endoskopik ya da açık cerrahi yöntemleri ile karpal tünel gevşetmesi yapılabilir. İdeal olan proksimalde el bileği volar cilt kıvrımını geçmeden, distalde Kaplan'ın kardinal çizgisinin distaline uzanmadan longitudinal cilt insizyonu ile girip, cilt altında önümüze çıkabilecek olan palmar kutanöz sinire zarar vermeden transvers karpal ligamanı boylu boyunca gevşetmektir (Şekil-1).

Transvers karpal ligaman gevşetmesi sonrasında gevşetmeye eklenebilecek bir takım ek müdahaleler mevcuttur. Bunlardan biri internal gevşetme denilen sinirin kendi fibröz kılıfının gevşetilmesidir. Fakat seçilmiş hastalarda yapılmaya gayret edilmeli, büyütme altında sinirin üzerinde herhangi bir fibröz bant tespit edilirse gevşetme yoluna gidilmelidir. İnternal nöroliz standart olarak cerrahiye eklenmemelidir. Çünkü internal gevşetme sırasında perinöryum ve epinöryuma verilecek olan cerrahi travma bu

bölgede fibrozise ve sinir dolaşımının bozulmasına neden olabilir. Romatizmal hastalığı olanlarda karpal tüne gevşetmesi sonrası eklenebilecek diğer bir cerrahi girişim eşlik eden fleksör tendonlara sinovektomi uygulanmasıdır.



**Şekil-1.** Transvers karpal ligamanın gevşetilmesinden sonra kompresyona uğramış sinir bölgesindeki hiperemi görüntüsü.

Gevşetme sonrası yoğun bir sinoviyal doku siniri rahatsız ediyorsa sinovektomi gevşetmeye eklenebilir. Fakat bu da standart olarak her olguya uygulanmaya çalışılmamalı, gerçekten yoğun sinoviyal hipertrofi durumlarında uygulanmalıdır (Şekil-2). Özellikle daha önce opere olan olgularda bazen sinir dokusunun dolaşımıyla ilgili problemler olabilir. Bu durumda hipotenar yağ dokusundan hazırlanacak olan lokal flepler sinirin üzerine yerleştirilerek daha vasküler bir ortamda sinir dokusunu koruma amacı güdülür.



**Şekil-2.** Karpal tünel gevşetmesi sonrası eksizye edilen sinoviya görüntüsü.

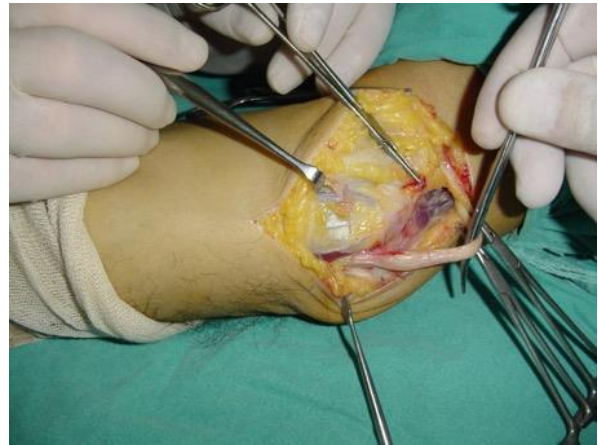
Yalnızca transvers karpal ligaman gevşetmesinin yeterli fonksiyonel iyileşme sağlamayabileceğinin düşünüldüğü durumlarda oppozisyon gücünü artırmak için tendon transferleri gündeme gelir. Bu maksatla yapılan tendon transfer işlemine “*opponensplasti*” denir. Karpal tünel sendromunda rahatlıkla uygulanan opponensplasti yöntemlerinden bir tanesi Camits yöntemidir. Bu yöntemde palmaris longus tendonu, avuç içine uzanan bir insizyonla palmar fasya tendona dahil edilerek hazırlanır. Distal kısmı gevşetilir ve bir pulley oluşturularak farklı inserisyo yöntemlerinden birisi tercih edilerek başparmağa inserte edilir. Opponensplasti için kullanılabilecek diğer bir tendon, dördüncü parmağa uzanan fleksör digitorum superficialis tendonudur. Flexör digitorum superficialis A2 pulley proksimalinden serbestleştirilip, karpal tünelden dışarı alınır. Sonrasında fleksör karpi ulnaris ya da psiform kemik etrafında oluşturulacak bir pulley yardımıyla etkin oppozisyon açısı ayarlanıp başparmağa inserte edilir. Oppozisyon amacıyla kullanılabilecek diğer donör kaslar ekstensör indicis proprius ile hipotenar kas grubudur.

## II- Kubital Tünel Sendromu

Çoğu çalışmada üst ekstremitenin en sık gözlenen ikinci tuzak nöropatisi olarak adlandırılır. Bununla berbere özellikle dirseğin uzun süre aşırı fleksiyonda kaldığı durumlarda beşinci parmağında uyuşma, karıncalanma hissetmeyen yok gibidir. Romatizmal hastalıklarda dirsek ekleminde oluşabilecek kubitis valgus ya da fleksiyon kontraktürü gibi ekleme ait deformiteler ulnar sinir tuzaklanması için yatkınlık oluşturur. Yine romatizmal hastalıklarda görülebilecek ekleme ait sinovit ya da ganglion benzeri yer kaplayan oluşumlar da medial epikondil arkasında sinire baskı uygulayabilir ve kubital tünel sendromuna neden olabilir. Fakat çoğu zaman kubital tünel sendromunda net bir etiyolojik faktör tespit edilemez. Dirseğin uzun süre fleksiyonda kalması, önkol fleksör kaslarının abartılı aktivasyonu ile beraber fleksör karpi ulnarisin hipertrofisi suçlanan faktörler olmuşlardır. Dikkatli bir anamnez ve fizik muayene tanı için çoğu zaman yeterlidir. Anamnezde hastanın özellikle gece küçük parmağında uyuşma ve hissizlik şikayetinin olması elin intrinsek kaslarının kuvvetsizliğini gösteren tırnak kesmede güçlük, kavrama zorluğu gibi şikayetlerinin olması olası

bir ulnar sinir patolojisini düşündürür. EMG sinir lezyonunun lokalizasyonu ve tuzaklanmanın şiddeti konusunda bize çok değerli bilgiler vermektedir (5). Kubital tünel sendromu tanısı koyduktan sonra sinir iyileşme özelliklerin hatırlayıp motor etkilenme olup olmadığını çok net ortaya koymak gerekir. Sinir iyileşmesinin yavaş olduğunu, sinir hasarı ve hedef organ arasındaki mesafenin sinir iyileşmesinden beklenen performansı ters orantılı olarak etkilediğini göz önünde bulundurmak gerekir. Konservatif tedavi yöntemleri ılımlı kubital tünel sendromu hastalarında tercih edilebilse de cerrahi sinir gevşetmeleri için karar vermede özellikle motor etkilenme şüphesi olduğunda geç kalınmamalıdır. Eldeki intrinsek kaslarda oluşmuş atrofiden sonra yapılacak olan dirsek bölgesi ulnar sinir gevşetmeleri maalesef tam fonksiyonel geri dönüş sağlamayabilir.

Kubital tünel sendromu cerrahi müdahalesinde endoskopik ve açık cerrahi yöntemleri vardır (6). Temel olarak bu cerrahi yöntemler iki grupta incelenebilir. Birincisi yerinde gevşetme, ulnar sinirin medial intermusküler septumu delip posteriora çıktığı kol orta distal bölgesinden dirseğin posteriorunda medial epikondilin arkasından geçip fleksör karpi ulnaris kasının iki başı arasına girdiği alana kadar olan bölgede yerinde gevşetilmesi hala en sık tercih edilen yöntemdir (Şekil-3). Yerinde gevşetmeye ek olarak sinirin dirsek hareket aksının önüne taşınması ilave edilebilir. Öne taşıma cilt altına, fasya altına, kas altına olabilir. Yine bu bölgede medial epikondilin ulnar sinire irritasyon yapma özelliği tespit edilirse medial epikondilektomi de yapılabilir.



**Şekil-3.** Ulnar sinirin dirsek seviyesinde yerinde gevşetilmesinin görüntüsü.

### III- Tarsal tünel sendromu

Tibial sinirin medial malleol arkasında, ayak bileği fleksor retinakulumunun altında tuzaklanmasıdır. Alt ekstremiteye ait tuzak nöropatileri nispeten daha az görüldüğü için tanı koymayla ilgili zorluklar yaşanabilir. Özellikle ayak tabanına yayılan yanıcı batıcı tarzda nöropatik ağrısı olan romatolojik hastalarda tarsal tünel sendromu da ön tanıda akla gelmelidir. Fizik muayenede tibial sinir trasesi boyunca yapılan Tinel testinde kompresyonun olduğu bölgede pozitif sonuç alınır. Siniri germeye ve retinakulum altındaki hacmi azaltmaya yönelik bir provokatif test olan ayağı ekstensiyon-eversiyona zorlama hareketi, kompresyon nöropatisi olan hastalarda erken dönemde pozitif bulgu verir. Romatolojik hastalarda tarsal tünelin içerisinde eklemde ya da eşlik eden tendonlardan kaynaklanabilecek yer kaplayan oluşumların (gangliyon, tenosinovit gibi) da bulunabileceği hatırlanarak manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ya da ultrason (USG) tetkiklerinin yapılması faydalı olur. Sinir hasarının derecesinin cerrahi sonrası sonuçları etkileyeceği akılda tutularak tanı aşamasında kompresyonun derecesi ve sinir hasarı tipi anlaşılmalı çalışılmalıdır.

### IV- Morton nöroması;

Tibial sinirin terminal dallarının özellikle üçüncü ve dördüncü metatars başları seviyesinde hasarlanması neticesinde oluşan bir nöromadır. Hastaların önde gelen şikâyeti özellikle dar ayakkabıyla ortaya çıkan parmaklara yayılan ayak tabanındaki ağrıdır. Fizik muayenede üçüncü ve dördüncü parmak arasında palpasyonla hassasiyet mevcuttur. Bu parmaklar arasında hipoestezi tespit edilebilir. Birinci ve beşinci metatars başları arasından tutup parmaklar sıkıştırıldığında ağrı genellikle ağrıya olur. Tanıda EMG ve MRI kullanılabilir. Geniş ayakkabı ile yaşamı tolere edemeyen ya da ayakkabı modifikasyonunun başarısız olduğu hasta grubunda cerrahi tedavi önerilir. Cerrahide dorsal insizyonla girilip intermetatarsal bağ gevşetilir altındaki nöromaya ulaşılır ve eksize edilir. Ayak tabanından herhangi bir insizyon yapılmaz. Ayak tabanında oluşacak olan hipertofik skar postoperatif dönemde ciddi basış bozukluklarıyla sonuçlanabilir.

Sonuç olarak romatolojik hastalarda olası periferik sinir kompresyon nöropatilerinde tanı ve tedavi planlamasında fizik muayene en önemli yeri alır. Sinir dokusunun zor iyileşen bir doğaya sahip olduğu akılda tutularak motor kayıp yaşamadan yapılacak olan özenli cerrahiler yaşam kalitesini arttırır.

### **Kaynaklar**

1. Thoma A, Veltri K, Haines T, Duku E. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing endoscopic and open carpal tunnel decompression. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114 (5): 1137-46.
2. Ferry S, Pritchard T, Keenan J, Croft P, Silman AJ. Estimating the prevalence of delayed median median nerve conduction in the general population. *Br J Rheumatol* 1998; 37 (6): 630-5.
3. Sunderland S. *Nerves and nerve injuries*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 1978.p.1-13.
4. Ozaksar K, Gunay H, Kucuk L, Coskunol E. Long-term results of primary repair of combined cuts on the median and ulnar nerves in the forearm. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2017; 23 (5): 410-14.
5. Yalcinkaya S, Atamaz FC, Ozdemir O, Kucuk L, Gunay H, On AY. The value of short segment conduction studies in localizing ulnar neuropathy of the elbow. *Hand Microsurg*. 2017; 6 (2): 68-74.
6. Gurbuz Y, Kucuk L, Yalcinkaya S, Ozaksar K, Ozdemir O. Comparative outcomes of in situ decompression and anterior transposition in McGowan stages II-III of cubital tunnel syndrome. *Hand Microsurg* 2017; 6: 21-7.



## Akılcı ilaç kullanımı: Varfarin

### Rational drug use: Warfarin

Vedat Gerdan 

Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

### Öz

Varfarin, dünyada trombozun önlenmesi amacıyla çok sayıda endikasyonda ve çok sayıda farklı branşta hekimce en yaygın kullanılan antikoagülandır. Dar bir terapötik indekse sahip olmasının yanı sıra çok sayıda ilaç ve bitki ile ciddi etkileşimleri de vardır. Her ne kadar yakın zamanda alternatif oral antikoagülan ajanlar geliştirilmiş olsa da bunların antifosfolipid antikor sendromu, sistemik lupus eritematoz gibi romatolojik hastalıklarda etkin ve güvenli olduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Bu nedenle varfarin metabolizmasının genetik etkenlerden belirgin etkilendiğini bilmek, yan etkilerini, ilaç ve gıda etkileşimlerini daha iyi tanımak, toksisite ve komplikasyon olduğu zaman hızlı ve doğru karar verebilmenin önemini vurgulamak gerekiyor.

**Anahtar Sözcükler:** Varfarin, antikoagülan tedavi, endikasyon.

### Abstract

*Warfarin is the most widely used anticoagulant by physicians in many indications and in many different branches in order to prevent thrombosis in the world. In addition to having a narrow therapeutic index, it has serious interactions with a large number of medicines and plants. Although alternative oral anticoagulant agents have recently been developed, there is insufficient evidence that they are effective and safe in rheumatologic diseases such as antiphospholipid antibody syndrome and systemic lupus erythematosus. Therefore, it is necessary to know that warfarin metabolism is affected by genetic factors, to recognize side effects, drug and food interactions better, and to emphasize the importance of making fast and accurate decisions when toxicity and complications occur.*

**Keywords:** Warfarin, anticoagulant therapy, indication.

### Giriş

Yeni nesil oral antikoagülanlar (NOAC'ler), venöz tromboembolizmde, nonvalvüler atrial fibrilasyonda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi gibi geniş bir endikasyon alanında varfarine alternatif olarak sunulmuşsa da henüz romatolojik endikasyonlarda onay almamıştır. Dolayısıyla, varfarin biz romatologlar için hala önemini korumaktadır. Dahası, varfarin dünyada en yaygın kullanılan antikoagülan olup İngiltere'de yapılan bir çalışmaya göre nüfusun en az %1'i, seksenli yaşlardaki nüfusun ise %8'i tarafından düzenli kullanılmaktadır (1). Ona baktığımızda, tatlı yonca otundan sıçan zehrine ve daha sonra da dünyada en çok kullanılan antikoagülan olmaya uzanan büyüleyici bir hikâye

görürüz. Şu anda yeni oral antikoagülanların ortaya çıkması varfarinin klinik kullanımını gelecekte azaltabilir, ancak bu onun yirminci yüzyılın en büyük buluşlarından biri olduğu gerçeğini değiştirmiyor.

### I. Tarihçe

1921 yılında ABD'de sığırlarda iç kanamaya bağlı yaygın ölümler görülmüş ve yaklaşık bir yıl içinde ölümlere yedikleri küflü tatlı yoncanın neden olduğu saptanmış. Yaklaşık 20 yıllık bir süreçte yoncadan izole edilen dikumarolun pıhtılaşmada K vitamininin gerekli olduğu bir basamağı engellediği gösterilmiş ve dikumarol türevlerinden biri "Warfarin" ismi ile fare zehiri olarak onay almış (2).

Sorumlu yazar: Vedat Gerdan  
Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye  
E-posta: vedatgerdan@gmail.com

Ancak bu ilacın insanlarda kullanımını için ilk dikkat çekici olay, genç bir askerin intihar amacıyla 5 günde toplam 567 mg varfarin fare zehiri kullandığı halde ölmemesi olmuş (3). Kısa bir süre sonra FDA ilacın insanda kullanımını Coumadin® ismiyle onaylamıştır.

## II. Etki mekanizması

Oral tama yakın emilir, %99'u albümine bağlı taşınır ve primer olarak sitokrom P450 sistemi yoluyla metabolize edilir. Plazma yarı ömrü 37 saat olup metabolizması ile ilgili izoenzimlerin indüksiyonu veya inhibisyonu INR'yi önemli ölçüde değiştirebilir. Benzer şekilde oral K vitamini tüketimindeki değişiklikler de INR'de önemli dalgalanmalara neden olabilir. Faktör II, VII, IX ve X'un K vitamini aracılı gama karboksilasyonunu inhibe ederek etki gösterir. Bu yolla antikoagülan etkili protein C ve protein S'yi de inhibe eder. Tedavinin ilk günlerinde özellikle faktör II (protrombin) plazmadan temizleninceye kadar (36-72 saat) prokoagülan etki baskın olabileceğinden akut trombotik durumlarda (derin ven trombozu gibi) ilk günlerde parenteral antikoagülanla birlikte kullanılmalıdır (4). Varfarin'in, K vitamini epoksit redüktaz enzim kompleksinin C1 alt ünitesinin (VKORC1) inhibisyonu yoluyla pıhtılaşma faktörü sentezine müdahale ettiği ve böylece K1 epoksitinin rejenerasyonunu azalttığı düşünülmektedir. Depresyon derecesi, kısmen hastanın VKORC1 genotipine ve uygulanan dozaja bağlıdır. Terapötik varfarin dozları, karaciğer tarafından yapılan her bir K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörünün aktif formunun toplam miktarını yaklaşık %30 ila %50 oranında azaltır (5).

## III. Varfarin doz yanıtını etkileyen faktörler

### A. Hasta ile ilişkili faktörler

1. Yaş: İleri yaş, artmış varfarin duyarlılığı, daha düşük varfarin başlatma ve idame doz gereksinimi ile ilişkili bulunmuştur (6). Bu hassasiyetin mekanizması tam olarak anlaşılmamış ve sıklıkla 80 yaşından büyük hastalar randomize çalışmaların dışında bırakılmıştır (7). Varfarinin farmakokinetiği, ilerleyen yaştan önemli ölçüde etkilenmez (8). Yaşlı hastalarda günde 4-5 mg veya daha düşük dozlarla başlanması, başlatma sırasında supratherapötik İNR görülme sıklığını azaltır (9, 10). Amerikan Göğüs Uzmanları Derneği (ACCP) yaşlı hastalarda 5 mg'lık başlangıç dozlarının kullanılmasını önermektedir (11).

2. Vücut Kitle İndeksi (VKİ): Çalışmalarda VKİ ile varfarin doz gereksinimi arasında pozitif korelasyon olsa da bu sadece iki çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (8, 12). VKİ'nin varfarin doz gereksinimine nasıl etki ettiği tam bilinmese de, bunun yaş ve serum albümini üzerinden olması muhtemeldir. Çünkü artan yaşla birlikte serum albümin ve VKİ'nin düştüğü bilinmektedir (8).

3. Beslenme durumu: Düşük K vitamini deposu olan hastaların, varfarinin farmakodinamik etkilerine, K vitamini deposu yüksek olanlardan daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (13). Varfarin cevabını tahmin etmek için rutin plazma K vitamini testi önerilmemekle birlikte, yetersiz beslenme, kronik hastalıklarla ilişkili diyetle alımda azalma, uzun süreli parenteral beslenme, gastrointestinal florayı değiştiren antibiyotiklerle tedavi ve yağ malabsorpsiyon sendromları olan hastalara daha düşük varfarin dozları ile başlamanın daha uygun olabileceği unutulmamalıdır. Diyet olarak K vitamini alımında belirgin değişikliklerin bir hafta gibi bir sürede INR'de 1 üniteye varan değişikliğe yol açtığı gösterilmiştir (14, 15). K vitamininden fakir diyetle beslenen hastaların, çok küçük K vitamini alımında bile INR üzerine olan etkileri yönünden çok duyarlı oldukları gösterilmiştir (16). Hastalara, INR yanıtlarında hasta-içi değişkenliği azaltmak için, hastalara diyetlerinde yeterli ve tutarlı bir K vitamini alımını sürdürmeleri talimatı verilmelidir. Bazı küçük çalışmalar değişken INR'li hastalarda düşük doz K vitamini kullanımından fayda sağlandığını göstermiştir (17-19). Açıklanamayan, dengesiz INR'si olan hastalarda düşük doz oral K vitamini (100-200mcg/g) kullanımını için dikkatli bir izlem şartıyla ACCP öneri sunmaktadır (11). K vitamini takviyesine başlarken INR'nin başlangıçta düşmesini önlemek için, INR'nin sıkı monitorizasyonu ve varfarin için ampirik doz artışı gerektiği unutulmamalıdır. Protein depolarının varfarin duyarlılığı üzerindeki etkisinin, azalmış albüminden kaynaklanan protein bağlamadaki değişiklikler nedeniyle olduğu varsayılmaktadır. Yüksek proteinli, düşük karbonhidratlı diyetlerin daha yüksek varfarin doz ihtiyacı ile ilişkili olduğunu bildiren olgu serileri bildirilmiştir (20, 21). Bu durum serum albümin seviyelerinde veya sitokrom P450 aktivitesinde bir artışa bağlı olabilir. Hastalara, bu tür diyetle başlamaları veya bitirmeleri durumunda sıkı izlem gerektiği anlatılmalıdır.

## B. Ko-morbid hastalık durumları

1. Karaciğer hastalıkları: Neredeyse tüm koagülasyon faktörlerinin sentezlendiği organ olmanın yanı sıra sitokrom P450 üzerinden varfarin metabolizmasında da rol oynar. Kronik karaciğer hastalıklarında (KKH) koagülasyon faktörlerinin ve inhibitörlerinin hemen hepsi azalır (22,23). Bu nedenle varfarin kullanılsa da INR yüksekliği görülebilir. Bu durum ileri karaciğer hastalığı açısından prognostik bir araç olarak kullanılır (22) ve artan kanama eğilimi ile ilişkilidir (24). Bozulmuş pıhtılaşma ve varfarine artmış duyarlılığı açıklamak için hipoalbuminemi, diyetle alımın azalmasına bağlı K vitamini eksikliği, biliyer obstrüksiyona bağlı K vitamini emilim bozukluğu (24) ve karboksilasyonda K vitamini kullanma yeteneğinde kazanılmış bir kusur (25) gibi hipotezler ileri sürülmüştür. Pıhtılaşma faktörü ve albumin üretimindeki azalma nedeniyle karaciğer hastalığı olan hastalarda 5 mg gibi düşük bir varfarin dozu ile başlamak gerekir (11). Aynı zamanda özellikle şüpheli veya olası karaciğer hastalığı olanlarda varfarine başlamadan önce özellikle bazal INR'yi kontrol etmek gerekir. Varfarin, neredeyse tamamen sitokrom P450 enzim sistemi yoluyla metabolize olur ve süreç minimal antikoagülan aktiviteli metabolitlerin oluşumu ile sonlanır. Karaciğer hastalığı olan hastalarda varfarin metabolizmasının azalması sonucu supratherapötik INR ve kanama riskinde artış görülür (26, 27). Bu nedenle karaciğer hastalığı olan hastalar düşük varfarin dozlarında başlatılmalı ve karaciğer hastalığı olmayan hastalardan daha sık izlenmelidir.

2. Böbrek hastalığı: Varfarin kullanan üremik hastalara hemodiyaliz sırasında kullanılan heparin de kanama riskini artırmaktadır. Gözlemsel çalışmalara göre böbrek hastalarına ayaktan varfarin başlanması artmış majör kanama riski ile ilişkili bulunmuştur (28, 29). Retrospektif büyük bir kohort çalışmasından elde edilen verilere göre, hemodiyaliz hastalarında varfarine maruz kalma ile yüksek ölüm oranları arasında bir ilişki ortaya konmuştur (30). Varfarinin hepatik metabolitleri idrarla atılır, çok az varfarin değişmeden atılır. Bu nedenle, kronik böbrek yetmezliği için doz ayarlaması muhtemelen gereksizdir. Bununla birlikte, yeni bir prospektif kohort çalışması, şiddetli böbrek hastalığı (CrCl<30 mL/dak) olan hastaların hafif böbrek yetmezliği olan (CrCl>60 mL/dak) hastalara göre supratherapötik INR ve kanama

sıklığında artış yaşama olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (31). Ek olarak, şiddetli böbrek hastalığı olan hastalar, hafif böbrek hastalığı olanlara göre daha düşük varfarin dozuna ihtiyaç duymuştur. Bu bulgu, böbrek hastalığı olan hastalarda varfarini daha düşük dozda başlatmanın ve INR'yi daha sık izlemenin gerektiğini ortaya koymaktadır.

3. Tiroid hastalıkları: Hipertiroidizm, muhtemelen K vitaminiye bağlı pıhtılaşma faktörlerinin azalması veya protrombin ve faktör VII'nin katabolizmasının artması nedeniyle artan varfarin duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir (32). Vaka raporları, Graves hastalığı olan ve metimazole tedavi edilen hastaların ötiroid hale geldiklerindeki doza kıyasla, başlangıçta daha düşük doz varfarine ihtiyaç duyduklarını, metimazol dozundaki dalgalanmaların varfarin yanıtı üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (33, 34). Hipotiroidi hastalarında, tiroid replasman tedavisinin başlangıcında INR'yi daha sık izlemek önemlidir çünkü normal tiroid fonksiyonlarına ulaşıldığında varfarinde anlamlı doz azalması gerektiğine işaret eden raporlar (32, 35, 36) vardır. Antiaritmik ajanlardan Amiodaron, varfarinin antikoagulan etkisini CYP izoenzim inhibisyonu yoluyla belirgin şekilde artırabilir (37). Bu etkileşim amiodaronun uzun yarı ömrü ve yağ dokusunda birikimi nedeniyle uzun (2-8 hafta kadar) sürebilir. Yeni antiaritmiklerden dronedaron, amiodaronun iodini çıkarılmış, methione-sulfonil grubu eklenmiş hali olup varfarin ile etkileşim bildirilmemiştir (38).

4. Konjestif kalp yetmezliği: Konjestif kalp yetmezliği alevlenmesinin varfarin yanıtına etkisine ait çok az veri olmakla birlikte birkaç çalışmanın regresyon analizinde daha düşük varfarin dozu ile ilişkili bulunmuştur (27, 39, 40). Bir antikoagülasyon kliniği tarafından ayaktan izlenen hastaların prospektif bir kohort çalışmasından (n:1077) elde edilen kanıtlar, konjestif kalp yetmezliği olup da vitamin K antagonisti alanların hiperkoagülasyon riskinin (INR>6) kalp yetmezliği olmayan antikoagüle hastalara oranla 1.5 ila 2 kat artmış olduğunu göstermektedir (41). Konjestif kalp yetmezliği öyküsü olan hastalar başlangıçta düşük varfarin dozları almalı, konjestif kalp yetmezliği belirti ve semptomları açısından izlenmeli ve alevlenmeler sırasında INR'leri daha sıkı takip edilmelidir.

5. Akut hastalık durumu: Akut hastalık durumunun varfarin yanıtına etkisi konusunda çok az veri mevcuttur. Prospektif bir kohort

çalışmasında aşırı anti-koagülasyon (INR $\geq$ 6) riski (n:300) ishal için rölatif risk 12.8 (%95 CI 1.6-104.9) ateş için ise 2.9 (%95 CI 1.1-7) bulunmuştur (42). Başka bir vaka kontrol çalışmasında ateş için OR: 6.018 [%95 CI 1.631-22.208; p= .007] bildirilmiştir (43). Dolayısıyla ishal, ateş veya enfeksiyöz hastalık gibi durumlarda INR değişkenliği olabileceği akılda tutulmalıdır.

6. **Cerrahi ve kan kaybı:** Özellikle kalp kapağı değiştirme ameliyatından hemen sonraki dönemde değişen varfarin duyarlılığını bildiren gözlemsel çalışmalar mevcuttur (44, 45). Kalp kapak cerrahisi sonrası artmış varfarin duyarlılığına neden olabilecek faktörler: Yüksek bazal INR, kardiyopulmoner bypass kaynaklı hemodilüsyon, aşırı sıvı yüklenmesi sonucu geçici hipoalbüminemi ve operasyon sonrası karaciğer konjesyonuna neden olabilen geçici kardiyak output azalması sayılabilir. Kardiyopulmoner bypass sonrası serum pıhtılaşma faktörü konsantrasyonlarında öncelikle hemodilüsyon ve kan kaybı nedeniyle geçici bir düşüş gözlemlenebilir (46). Retrospektif çalışmalardan elde edilen veriler, kalp kapağı ameliyatı geçiren hastaların cerrahi dışı hastalara kıyasla başlangıçta varfarine abartılı bir cevap verebileceğini göstermektedir. Dikkatli izleme bile, günlük 5 mg ile başlayan hastaların %25'inde antikoagülasyonun başlatılması sırasında INR>4.0 olacaktır. Randomize açık etiketli bir çalışmada kalp kapak cerrahisi sonrası bir grup hastaya sabit 2,5 mg/g, diğer gruba ise

standart olan sabit 5 mg/g varfarin başlanmış. 5 gün INR düzeylerine bakılmış [Kapak operasyonu sonrası erken dönemde istenen INR değeri 2.0 (1.5-2.6 arası). 2.5 mg ile başlanan grupta aşırı antikoagülasyon oranı ve terapötik INR ye ulaşmak için gereken ölçüm sayısı daha az bulunmuştur (47). Her iki grupta da herhangi bir kanama veya tromboembolik komplikasyon görülmemiştir. Varfarin duyarlılığının ameliyattan sonraki 1-3 ayda azaldığı, varfarin dozunda başlangıca göre % 26-43 arasında bir artış gerekebileceği bildirilmiştir (48). Standart doz ayarlama algoritmaları bu süre zarfında kalp kapakçığı ameliyatı hastalarında etkili olmayabilir. Sonuçta tüm cerrahi prosedürlerden sonra INR'nin dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekir.

### C. İlaç etkileşimleri

Varfarin kullanımındaki en önemli sorunlardan biri diğer ilaçlarla potansiyel etkileşimlerin tanınmasıdır. Bu etkileşimler, ilaç tedavisi başlatıldığında veya kesildiğinde farmakokinetik veya farmakodinamik mekanizmalar yoluyla antikoagülanın etkisini değiştirebilir (engelleme veya artırma). Birçok önemli ilaç etkileşimi, CYP2C9 hepatik izoenzimlerinin inhibisyonunu veya endüklenmesini içermekle birlikte CYP3A4 ve CYP1A2 üzerinden de klinik olarak anlamlı etkileşimler bildirilmiştir. Çok sayıda etkileşim olmakla birlikte, varfarinle birlikte kullanılması sakıncalı olan ilaçlar Tablo-1'de listelenmiştir (49).

**Tablo-1.** Varfarin ile birlikte kullanılmaması gereken ilaçlar.

Antibiyotikler	Antitrombosit ajanlar
Sefaleksın	Aspirin
Sefradin	Klopidogrel
Sefalosporinler	Aspirin + Klopidogrel
Metronidazol	Non steroidal antiinflamatuvar ajanlar (NSAİD)
Kotrimaksasazol	COX-2selektif NSAİD
Levofloksasin	Antidepresan ajanlar
Norfloksasin	Selektif seratonin reuptake inhibitörleri (SSRI)
Amoksisilin	Tramadol
Amoksisilin/klavulanik asit	
Doksisiklin	
Flukanazol	

PULMONER TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU – 2015'den alınmıştır.

**Tablo-2.** Koagülasyonu etkileyen bitkiler.

Grup	Örnekler
Kumarin içeren bitkiler	Kereviz, acı ağaç, maydanoz, karahindiba, anason, meyan kökü, papatya, At kestanesi, bohça otu, çarkıfelek çiçeği, çemen, dağ kestanesi, frenk inciri, ısırgan otu, kaşıkotu, kırmızı biber, kırmızı yonca, melekotu, melilot, parmakotu, sinameki, su rezenesi, su yoncası, tatlı yonca, yabani turp, yabani havuç, yabani kıvrık salatası, yonca, zargan
Antikoagülan özelliği olan bitkiler	Deniz yosunu, kara silcan
Salisilat içeren ve/veya antiplatelet özelliklere sahip olan bitkiler	Karahindiba, karanfil, yer elması, zencefil, ayakotu, demirhindi, fil kulağı, gilobru germisek, Ginseng, koyungözü, Kaşıkotu, keklük üzümü, meyan kökü, sarımsak, su yoncası, sinameke, karayılan kökü ekstresi, su reenesi, süt otu, söğüt, toz ağacı, anıt ağacı.
Fibrinolitik özelliklere sahip olan bitkiler	Kırmızı biber, sarımsak, soğan, ananas, Ginseng
Koagülan özelliklere sahip olan bitkiler	Civanperçemi, kaşıkotu, ökseotu

PULMONER TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU – 2015'den alınmıştır.

Retrospektif çalışmalarda, çeşitli klinik ortamlarda, varfarin kullanan hastaların % 54-79'una potansiyel olarak etkileşimli bir ilaç verildiği bildirilmiştir (5). Büyük bir retrospektif reçete analizinde klinik olarak anlamlı 25 ilaç-ilaç etkileşiminin prevalansına bakılmış ve yüksek vaka maruz kalma oranının (1000 kişi başına 243 vaka) varfarin ve NSAİ ilaç kombinasyonu reçete edilen kişilerde olduğu görülmüş (50). NSAİ ilaçlar veya aspirin farmakodinamik etkileşime ile varfarinin INR üzerindeki etkisini değiştirmeden trombosit fonksiyonunu inhibe ederek kanama riskini artırma potansiyeline sahiptir. Araştırmalar, reçete yazanların ve eczacıların %33-50 kadarının ilaç-ilaç etkileşiminin önemli bir kısmını tanıyamadığını gösteriyor (51, 52). Bazı bitkisel ilaçlar ve varfarin arasında anlamlı etkileşimlerin varlığını gösteren kanıtlar var, ancak titiz klinik çalışmaların eksikliği bu etkileşimlerin klinik önemini değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Koagülasyonu etkileyen bitkilerden sık görülenler Tablo-2'de özetlenmiştir (49). Sonuç olarak, hastaya varfarin başlamadan önce hastadan bitkisel, tamamlayıcı ve alternatif ürünlerin kullanımıyla ilgili soruları da içeren bir anamnez alınması ve kullandıkları ürünlerin varfarin ile etkileşime girme, kanama riskini artırma potansiyeli konusunda bilgilendirilmeleri gerekir.

#### D. Farmakogenetik ve Etnisite

1. Farmakogenetik: CYP2C9 ve VKORC1'i kodlayan iki gendeki SNPs klinik faktörlerle birlikte varfarin doz değişkenliğinin en az %50'sinden sorumlu bulunmuştur (53, 54).

CYP2C9 daki SNPs (en sık CYP2C9\*2 ve CYP2C9\*3) yavaş varfarin metabolizması, INR stabilizasyonu için daha uzun bir süre, daha düşük idame dozları, varfarin başlanma döneminde daha yüksek INR ve başlama döneminde olmak üzere kanama riskinde 2-3 kat artış ile ilişkili bulunmuştur (55, 56). Sonuç olarak genetik varyantlar varfarin ihtiyacını önemli derecede etkiler, ancak genotipe dayalı dozaj algoritmaları, bazı spesifik popülasyonlar hariç, rutin kullanımda maliyet-yarar dengesi açısından önerilmiyor (11).

2. Etnisite: Etnisitenin varfarin idame dozunu diğer etmenlerden bağımsız olarak etkilediği gösterilmiştir (57). Aynı çalışmada INR hedefi 2-3 için haftalık ortalama doz Asyalı Amerikalılar için 24 mg, Hispanikler için 31 mg, Beyazlar için 36 mg ve Afro-Amerikalılar için 43 mg bulunmuştur. CYP2C9 SNPs artan varfarin duyarlılığı ile ilişkili olsa da Asya kökenli hastalarda bu mutasyonların sıklığı çok düşük olup azalan doz gereksinimlerini açıklamamaktadır (58, 59). Asyalılarda düşük varfarin doz ihtiyacı ile ilişkili VKORC1 haplotipleri, Afro-Amerikalılarda ise daha yüksek varfarin dozlarıyla ilişkili haplotipler yaygındır (60-62). CYP2C9 ve VKORC1'in genetik değişkenliği, Hispanikler için beyazlara kıyasla düşük doz gereksinimlerini açıklayamıyor; henüz bilinmeyen diğer polimorfizmlerden kaynaklanıyor olabilir (63, 64).

#### IV. Varfarini nasıl başlıyalım?

Etkili bir antitrombotik ajan olmasına rağmen terapötik aralığı dardır. Doz yanıtındaki geniş varyasyon nedeniyle özellikle başlangıçta dikkatli izlem gerekir. DVT gibi bazı durumlarda terapötik aralığın hızlı bir şekilde sağlanması çok önemli iken ayaktan atrial fibrilasyon gibi durumlarda bu zaman çok önemli olmayabilir. Başlangıç için 10 mg, 5 mg, 2,5 mg ve yaşlılarda 1 mg gibi daha düşük dozlar olabilir. Yüksek başlangıç dozlarında, ilk günlerde görülen prokoagülan aktivite daha yoğun. Crowther ve ark.'ları (65) 5 mg ve 10 mg yükleme dozlarını kıyaslamış, etkinlik olarak anlamlı fark olmamakla beraber 5 mg ile daha az aşırı antikoagülasyon gözlemişlerdir.

#### V. Varfarin direnci nedir?

Hereditör varfarin direnci nadir sebeplerden birisi olup bu hastalarda idame dozu diğer bireylere göre 5 kattan 20 kata kadar fazla olabilmektedir. Dirençle ilişkili hereditör faktörler: Gastrointestinal sistemden varfarinin emilememesi, varfarin reseptör affinitesindeki değişiklikler, CYP2C9'un normalin çok üstünde aktivite göstermesi ve VKORC1 genindeki mutasyonlar olabilir (66-68). Günlük 15 mg'ın üstündeki doz ihtiyacında varfarin direnci düşünülmelidir. Varfarin direncinin karakteristik özelliği bu hastalarda çok düşük dozlarda K vitamini ile bile varfarinin etkilerinin hızla nötralize olmasıdır (69).

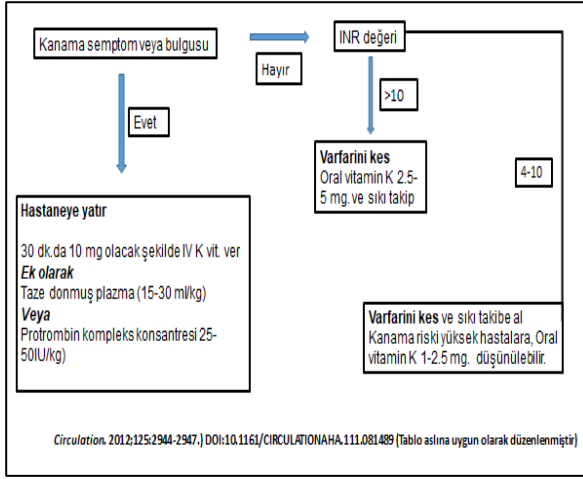
#### VI. Kılavuzlara göre varfarin ile farklı durumlarda tedavi yaklaşımları:

a) *CHEST-2012 Antitrombotik tedavi ve trombozun önlenmesi kılavuzuna (70) göre:*

1. Ayaktan hastalar için, ilk 2 gün günde 10 mg varfarin ile başlanması ve ardından INR ölçümüne göre doz ayarlaması öneriliyor (Derece 2C).
2. Doz saptanması için rutin farmakogenetik teste karşı öneri (Derece 1B).
3. Akut VTE hastaları için Varfarin tedavisinin (birkaç gün beklemek yerine) heparin tedavisinin 1. veya 2. gününde başlatılması öneriliyor (Derece 2C)
4. Varfarin tedavisinde sürekli stabil INR'leri olan hastalar için, 4 haftada bir yerine 12 haftaya kadar aralarla INR ölçümü öneriliyor (Derece 2B).
5. Önceden stabil INR'leri olan, ancak bir kereye mahsus istenen aralıktan 0,5 birimi geçmeyecek derecede artış veya azalma gösteren hastalarda mevcut dozun devamı ve

1-2 hafta içinde INR tekrarı öneriliyor (Derece 2C).

6. Tek bir subterapötik INR değeri ile başvuran stabil terapötik INR'leri olan hastalar için, heparinle (Derece 2C) rutin köprü tedavisine karşı öneri
  7. VKA ile K vitamini takviyesinin rutin olarak kullanımına karşı öneri (Derece 2C).
  8. VKA kullanan hastaların COX-2 selektifler de dahil olmak üzere NSAİ ilaçlar ve bazı antibiyotiklerle birlikte kullanımından kaçınılmalı (Derece 2C).
  9. Varfarin kullanmakla elde edilecek yararın zarardan daha fazla olduğu, mekanik kapaklı hasta, akut koroner sendrom, yeni koroner stent veya bypass cerrahisi gibi durumlar dışında antiplatelet ajanlarla birlikte kullanımından kaçınılması öneriliyor.
  10. Varfarinle tedavi edilen hastalar için INR<2 veya INR 3.0-5.0 yerine INR 2.0-3.0 terapötik aralık olarak öneriliyor. (Derece 1B).
  11. Önceden arteriyel veya venöz tromboembolizmi olan antifosfolipit sendromlu hastalar için, yüksek yoğunluktan (INR 3.0-4.5) ziyade orta düzeyde INR aralığına (INR 2.0-3.0) titre edilmiş varfarin tedavisi öneriliyor.
  12. Varfarin ile tedaviyi bırakmaya uygun olan hastalar için, dozun kademeli olarak azaltılması yerine aniden kesilmesi öneriliyor (Derece 2C).
  13. Varfarin ile INR'leri 4.5 ile 10 arasında olan ve kanama kanıtı olmayan hastalar için, K vitamini rutin kullanımına karşı öneri. (Derece 2B).
  14. Varfarin ile INR>10.0 olan ve kanama kanıtı olmayan hastalar için oral K vitamini verilmesi öneriliyor (Derece 2C).
  15. Varfarin tedavisini durdurmak için kanama tahmininin tek kriter olarak rutin kullanımına karşı öneri (Derece 2C).
  16. Varfarin ile ilişkili majör kanaması olan hastalar için, plazma yerine dört faktörlü konsantre protrombin kompleksi ile antikoagülasyonun hızlı bir şekilde tersine çevrilmesi öneriliyor (Derece 2C).
  17. Koagülasyon faktörleri kullanımına (Derece 2C) ek olarak K vitamininin yavaş IV enjeksiyonla uygulanan 5 ila 10 mg. kullanımı da öneriliyor (Derece 2C).
- b) *2011-BJH varfarin ile oral antikoagülasyon kılavuzuna (71) göre:*



**Şekil-1.** Varfarin ile INR > 4 olan hastaya yaklaşım algoritması.

**i. Varfarin endikasyonları ve önerilen INR değerleri:**

a. Venöz Tromboemboli: İlk kez venöz tromboemboli (VTE) geçiren hastada hedef INR 2.5 (1A). VTE tedavisi için varfarin, parenteral antikoagülasyon ile birlikte başlanmalı (1A) ve en az 5 gün, INR de en az 24 saat  $\geq 2$  olana kadar (1C) birlikte devam edilmelidir. Antikoagüle iken tekrarlayan VTE durumunda INR hedefi 3.5'a yükseltilmeli (2C).

b. Antifosfolipid antikorları olan hastalar: Hedef INR 2.5 (1A) olmalıdır.

c. Atrial fibrilasyon (AF): Kardiyak embolinin önlenmesi için AF'li hastalarda INR hedefi 2,5 (1A) olmalı

d. Valvüler kalp hastalığı ve prostetik kapak: Atriyal fibrilasyonu (1A) / sistemik emboli öyküsü (1A)/ sol atriyal trombüs (1A) veya genişlemiş bir sol atriyum (2C) olan mitral darlık veya yetmezlikli hastaların INR hedefi 2.5 olmalı.

e. Periferik vasküler hastalık: Sadece intermitant kladikasyonu olan hastalar rutin olarak antikoagüle edilmemelidir (1A). Akut arter embolisi nedeniyle embolektomi yapılan hastalarda INR 2.5'i hedefleyen uzun süreli antikoagülasyon düşünülmelidir (2C).

f. Miyokart infarktüsü (MI) ve Kardiomyopati (KMP): MI sonrası kullanılacak ise hedef INR 2.5 (2A). Sistemik emboli profilaksisi için antikoagüle edilecek dilate KMP hastaları için hedef INR 2.5 (2C).

ii. İlk antikoagülasyonun süresi: Proksimal DVT veya PE'li hastalar en az üç ay boyunca tedavi edilmelidir (1A). İzole baldır veni DVT'sinin

tedavisi 6 hafta (1A) ile sınırlandırılabilir. Kansere ilişkili VTE'li hastalar başlangıçta varfarin (1A) yerine 6 ay süreyle terapötik doz DMAH ile tedavi edilmelidir.

iii. Antikoagülan tedavinin başlatılması: 10 mg yükleme dozunun 5 mg yükleme dozundan üstün olduğunu gösteren bir kanıt yok, ancak yaşlılarda düşük başlangıç dozları veya yaşa göre ayarlanan dozlar ile yüksek INR daha az görülebilir (2B). Genotip guided varfarin başlanmasının standart bir idame dozunu tahmin etmeyi sağlayacak bir doz algoritması geliştirmeye yardımcı olabileceğine dair kanıt yoktur (2B).

iv. Cerrahi ve varfarin: Preoperatif köprü tedavisinde kanama riski düşük, ancak postoperatif kanama riski yüksek cerrahilerden en az 48 saat sonrasına kadar başlatılmaması önerilmektedir (1C). VTE'si üç aydan eski hastalara, köprü tedavisi (2C) yerine profilaktik doz LMWH. AF riski düşük hastalar (inme /TIA öyküsü yok), köprü tedavisi gerektirmez (2C). Çift yapraklı aort mekanik kapağı olan ve başka risk faktörü olmayan hastalara köprü tedavisi gerekmez (2C). Son üç ay içerisinde VTE'si olan, AF, strok, TIA veya diğer birçok risk faktörünü taşıyan ve mitral mekanik kapaklı hastalara, köprü tedavisi düşünülmeli (2C).

v. Kanamanın ve kanama olmaksızın INR yüksekliğinin tedavisi:

1-Majör kanama: Yaşamı tehdit eden ve 6-8 saat içinde varfarin etkilerinin tamamen geriye döndürülmesi gereken kanamalardır. Tüm hastanelerin eczanesinde lisanslı 4 faktörlü protrombin kompleksi konsantresi (PCC) hazır bulundurulmalıdır (1C). Majör kanamalı hastalarda 25-50 u/kg 4 faktörlü PCC ve 5 mg IV K vitamini kullanılmalı (1B). Bu amaçla rekombinant faktör VIIa önerilmez (1B). Taze donmuş plazma, suboptimal etkili; ancak PCC bulunamazsa kullan (1C).

2-Non-majör kanamalar: Varfarin etkisini geri döndürmek için sadece 1-3 mg IV K vitamini önerilir (1B).

3- INR>5 ve >8 olup kanamayan hastalar: INR> 5.0 olan ancak kanaması olmayan hastalarda 1-2 varfarin atlanmalı, idame dozları azaltılmalı (1B) ve yüksek INR'nin nedeni araştırılmalı (1C). INR> 8.0 olan hastalar 1-5 mg oral K vitamini (1B) almalıdır.

vi. Varfarin kullanan hastada acil cerrahi: Eğer operasyon 6-12 saat bekleyebilecek ise INR IV K

vitamini verilerek düzeltilebilir. Ancak bekleyemeyecek durumda ise INR 4 faktörlü PCC ve IV K vit verilerek düzeltilmelidir. PCC acil olmayan, elektif vakalarda kesinlikle kullanılmamalıdır (2C).

vii. Varfarin kullanan hastada kafa travması: Varfarin kullanan hastalar kafa travması ile acile geldiğinde, INR'leri mümkün olan en kısa sürede ölçülmelidir (1C). Varfarin kullanan hastada, kraniyal BT incelemesi için daha düşük bir eşik değeri baz alınmalıdır (2C). Varfarin kullanırken güçlü bir intraserebral kanama şüphesi ile başvuran hastaların, inceleme sonuçlanmaları beklenmeden antikoagülasyonları tersine çevrilmelidir (2C)

viii. Akut VTE sonrası ilk ay INR subterapötik düzeyde ise: VTE sonrası antikoagüle edilmeyen hastada ilk ay rekürrens %40'tır. Subterapötik INR değeri <1.5 ile <1.7 gibi bir değer kabul edilmektedir. Eğer INR akut bir VTE'nin ilk ayında önemli ölçüde subterapötik hale gelirse, köprüleme tedavisi düşünülebilir (2C).

ix. Varfarin ve antitrombosit kombinasyonu: Varfarin gerektiğinde, kardiyovasküler hastalığın primer profilaksisi için kullanılan antitrombosit tedavi kesilmelidir (1B). Periferik arter hastalığı veya önceki iskemik inme nedeniyle kullanılan antitrombosit tedavi, varfarin başlandığında kesilmelidir (1B). Stabil iskemik kalp hastalığının sekonder profilaksi için aspirin veya klopidogrel kullanımında (AMI takiben>12 ay), varfarin gerekirse bu tedavileri kesilmelidir (2B). Bir Akut koroner sendromdan <12 ay sonra, varfarin

tedavisi gereken ve tek bir antitrombosit tedavi alan hastalar, yüksek kanama riski taşıdıkları kabul edilmedikçe 12 ayı doldurana kadar birlikte aspirine devam etmelidir (2B). Akut koroner sendrom veya stenti takiben aspirin + klopidogrel kullanan hastada varfarin endikasyonu ortaya çıkarsa, kanama riskini en aza indirmek için üçlü tedavi süresinin minimize edilmesi konusu tartışılmalıdır (2C). Varfarin + tek antitrombosit ajan verileceğinde klopidogrelin aspirine göre kanama riskinin daha yüksek olduğu (100 hasta yılında klopidogrel 12.3, aspirin 5.1) dikkate alınmalıdır (2C).

x. Varfarin kullanırken antitrombosit gereken hasta: Koroner arter stentine ihtiyaç duyan hastada ilaçlı olmayan stent kullanılmalı, sadece 4 hafta üçlü ve ardından 12 ay aspirin + varfarin (2B). Perkutan koroner girişim gerekmeyen hastaya 4 hafta üçlü tedavi, ardından klopidogrel stoplanarak aspirin 11 ay daha devam etmelidir (2C).

xi. Takip önerileri: Bilgisayar destekli dozlama manuel dozlamadan daha iyidir (1A). Varfarin kullanırken öz-kontrol ve öz-yönetim, gelişmiş antikoagülan kontrolüyle ilişkilidir ancak çoğu hasta için uygun olmayabilir (2B). Tüm hastalar, sonuçlar ve doz değişikliklerinin yazılı bir kaydını tutmalıdır (2C). Kararsız INR'li bireylerde, diyeti 100-150 µg K vitamini ile desteklemek antikoagülan kontrolünü iyileştirebilir (2B). Varfarin ile etkileşime girebilecek bir ilaç verilen tüm hastalar 3-5 gün sonra (2C) INR yaptırılmalıdır.

**Tablo-3.** Taze donmuş plazma ve Protrombin kompleks konsantresi özelliklerinin karşılaştırılması.

	<b>Protrombin Kompleks Konsantresi (PCC)</b>	<b>Taze Donmuş Plazma (TDP)</b>
<b>Viral İnaktivasyon</b>	VAR	YOK
<b>Uygulanacak Hacim</b>	KÜÇÜK (20-100 ml)	BÜYÜK (10-30 ml/kg)
<b>Kan grubu uygunluğu</b>	HAYIR	EVET
<b>Hacim yükleme riski</b>	HAYIR	EVET
<b>Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı</b>	HAYIR	EVET (%8-25)
<b>İçerik</b>	Fak II, VII, IX, X içerir ve tam replasman sağlar	Elektrolitleri ve tüm faktörleri (fibrinojen ve Von Willebrand dahil) içerir
<b>Konsantrasyon/IU</b>	Stabil	Değişken, F IX<1IU/mL (düşük)
<b>Etki zamanı</b>	10-15 dk	10-15 dk, cevap değişebiliyor
<b>Hazırlanma</b>	Hızlı	Uzun (çözme ve ısıtma 30 dk)
<b>Yarılanma ömrü</b>	6-8 saat	1.5-2 gün
<b>İnfüzyon süresi</b>	Kısa 2 mL/dk	Uzun



## VII. Antifosfolipid Antikor Sendromu (AFS) ve varfarin:

aFL antikorlu ve trombozu (%76 venöz, %24 arteriyel) olan 114 hasta 2.5 ve 3.5 hedef INR ye randomize edilerek ortalama 2.7 yıl izlenmiş. 2.5 INR hedefli grupta rekürrens 2/58 (%3,4) iken diğer grupta 6/56 (%10,7) bulunmuş. Venöz tromboz olarak ise 2.5 INR grubunda 1/45 (%2,2) diğer grupta 3/42 (%7,1) bulunmuştur (72). aFL antikorlu ve trombozu (%60 venöz, %31 arteriyel, %9 her ikisi) olan 109 hasta INR 2-3 ve 3-4.5 hedeflerine randomize edilmiş ve ortalama 3.6 yıl takip edilmiş. Düşük INR hedefli grupta rekürrens 3/52 (%5,8) iken diğer grupta 6/54 (%11,1) saptanmıştır (73). 147 hastalık retrospektif çalışmada 3,5 hedef INR 2,5'tan daha uygun bulunmuştur (74). Antifosfolipid antikorları olan hastalarda hedef INR 2.5 (1A) öneriliyor. AFS'lu hastada cerrahi gerektiğinde: Varfarin preop. 4-5 gün önce kesilerek, 12 saatte bir 1 mg/kg DMAH (köprü tedavisi) başlanmalı ve operasyon öncesi geceye kadar uygulanmalı. Ortopedik operasyonlarda Varfarin cerrahi gecesinde tekrar başlanabilir ve kontrendikasyon yok ise yanında 12 saatte bir 30 mg DMAH istenen INR ye ulaşana kadar birlikte verilebilir. AFS hastaların epidural ve spinal anesteziğinde, epidural ve spinal hematoma riskini azaltmak için cerrahi gecesi heparin dozunun atlanması ve kateter çıkarıldıktan sonra olabildiğince erken (optimal 4 saat) başlanması önerilir.

## VIII. OAK (Varfarin) kullanan hastada dental girişim gerekirse (75):

Stabil INR'li (2-4 arası) hastada önemli kanama riski çok düşük, ancak OAK geçici olarak kesilen hastalarda tromboz riski artabilir. OAK lar (diş çekimi de dahil) ayaktan hastaların çoğunda kesilmemelidir (Derece A- kanıt düzeyi 1b). Varfarinle stabil INR si (2-4) olan hastalara endokardit profilaksisi için antikoagülan rejimini değiştirmeden tek doz antibiyotik (Derece C, seviye IV). Diş operasyonu geçiren OAK hastalarında kanama riskini azaltmak için: Oksitlenmiş selüloz veya kollajen süngerleri ve sütürlerin kullanımı (Derece B, kanıt düzeyi IIb) % 5 traneksamik asit gargara, 2 gün, 4 kez/g (Derece A, kanıt düzeyi Ib). Stabil INR'li hastada kontrol INR, 72 saat önce (Derece A, kanıt düzeyi Ib). Varfarin alan hastalara, dental girişim sonrası analjezik olarak non-selektif NSAİ ilaçlar ve COX-2 inhibitörleri verilmemelidir (Derece B, kanıt düzeyi III)

## IX. Varfarin Kontrendikasyonları:

Gebelik, varfarin veya ilacın diğer bileşenlerine karşı bilinen aşırı duyarlılık, kanama riskinin muhtemel klinik yarardan fazla olduğu (Hemorajik eğilimler veya kan diskretileri, yakın zamanda SSS, göz veya geniş travma cerrahisi geçirmiş olmak, GIS, ürogenital yada solunum sisteminde kanama eğilimi yada aktif kanama, serebrovasküler kanama, serebral anevrizma, aort diseksiyonu, perikardit, endokardit gibi durumlarla ilişkili kanama ve kanama eğilimi, düşük tehdi, eklempsi ve preeklampsi, malign hipertansiyon) durumlar ve denetim altında olmayan demans, alkolizm gibi sorunları olan hastalarda varfarin kullanılmamalıdır.

## X. Varfarin komplikasyonları:

1) *Kanama (ciddi kanama oranı %1-3)*: En sık görülen komplikasyondur. En sık burun, farinks bölgesinde (%35), daha az sıklıkta yumuşak dokularda (%21), gastrointestinal sistemde (%15), üriner sistemde (%15), seyrek olarak ise intrakranial (%4), toraks (%3), eklem (%0,5) ve retroperitoneumda (%1) görülebilir.

2) *Deri nekrozu, gangren*: Küçük kutanöz damarların trombozuna bağlı, primer olarak protein C eksikliği olan hastalarda varfarin başladıktan sonraki 3-8 gün arası dönemde görülebilir. Tedavisinde antikoagülan olarak varfarini kesip yerine heparin başlamak ve gerekiyorsa yara debritleme yapmak uygun olur.

3) *Mor ayak (purple toe) sendromu*: Varfarinin nadir bir komplikasyonu olup en sık sebep olarak kolesterol embolisi gösterilmektedir. Varfarin başladıktan 3-8 hafta içinde hastada mor ayak görülürse akla gelmelidir. Erken yakalanırsa tamamen geri dönüşümlü olup varfarini kesip alternatif antikoagülanlara geçmek gerekir.

## XI. Varfarin zehirlenmesi ve tedavi yaklaşımları:

Acil servise varfarin kullanırken başvuran hastalar toksisite yönünden asemptomatik olabileceği gibi, farklı sistemlere ait kanama bulgusu da olabilir. Bu nedenle, dikkatli bir fizik muayene ve anamnez çok önemlidir. Fizik muayene sırasında epistaksis, hematüri, hipermenore, diş eti kanamaları, cilt altı ekimozlar, intrakranial kanamaya bağlı nörolojik semptomlar dikkatle aranmalıdır. Gastrointestinal kanamalar açısından alınan ilk hemogramdaki hemoglobin değerinin yanıltıcı olabileceği akılda tutulmalı ve hemogram takibi gerekliliği unutulmamalıdır.

**Sonuç olarak:** Varfarin çok sayıda branşta hekim tarafından trombozların profilaksi ve tedavisinde sıkça kullanılan bir ajandır. Her ne kadar alternatif oral antikoagülan ajanlar geliştirilmiş olsa da bunların antifosfolipit antikor sendromu, sistemik lupus eritematoz gibi romatolojik hastalıklarda etkin ve güvenli

olduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Bu nedenle varfarin metabolizmasının genetik etkenlerden belirgin etkilendiğini bilmek, yan etkilerini, ilaç ve gıda etkileşmelerini daha iyi tanımak, toksisite ve komplikasyonlarda hızlı ve doğru karar verebilmenin önemini vurgulamak gerekiyor.

## Kaynaklar

1. Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62 (5): 509-11.
2. Ramachandran S, Pitchai S. Story of warfarin: From rat poison to lifesaving drug. *Indian J Vasc Endovasc Surg* 2018; 5: 174-5.
3. Shapiro SS. Treating thrombosis in the 21st century. *N Engl J Med [editorial]* 2003; 349 (18): 1762-4.
4. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119 (1 Suppl): 8S-21S.
5. White PJ. Patient factors that influence warfarin dose response. *J Pharm Pract* 2010; 23 (3): 194-204.
6. James AH, Britt RP, Raskino CL, et al. Factors affecting the maintenance dose of warfarin. *J Clin Pathol* 1992; 45 (8): 704-706.
7. Hylek EM. Oral anticoagulants pharmacologic issues for use in elderly. *Clin Geriatr Med* 2001; 17 (1): 1-13.
8. Singla DA, Morrill GB. Warfarin maintenance dosages in the very elderly. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62 (10): 1062-6.
9. Siguret V, Gouin I, Debray M, et al. Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: A safe and accurate regimen. *Am J Med* 2005; 118 (2): 137-42.
10. O'Connell MB, Kowal PR, Allivato CJ, et al. Evaluation of warfarin initiation regimens in elderly inpatients. *Pharmacotherapy*. 2000; 20 (8): 923-930.
11. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest* 2008;133(6 suppl): 160S-198S
12. Absher RK, Moore ME, Parker MH. Patient-specific factors predictive of warfarin dosage requirements. *Ann Pharmacother* 2002; 36 (10): 1512-7.
13. Cushman M, Booth SL, Possidente CL, et al. The association of vitamin K status with warfarin sensitivity at the onset of treatment. *Br J Haematol* 2001; 112 (3): 572-7.
14. Couris R, Tataronis G, McCloskey W, et al. Dietary vitamin K variability affects international normalized ratio (INR) coagulation indices. *Int J Vitam Nutr Res* 2006; 76 (2): 65-74.
15. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, et al. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med* 2004; 116 (10): 651-6.
16. Kurnick D, Loebstein R, Rabinovitz H, Austerweil N, Halkin H, Almog S. Over-the-counter vitamin K1-containing multivitamin supplements disrupt warfarin anticoagulation in vitamin K1-depleted patients. *Thromb Haemost* 2004; 92 (5): 1018-24.
17. Sconce E, Avery P, Wynne H, et al. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood* 2007; 109 (6): 2419-23.
18. Reese AM, Farnett LE, Lyons R, et al. Low-dose vitamin K to augment anticoagulation control. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (12): 1746-51.
19. Ford SK, Misita CP, Shilliday BB, et al. Prospective study of supplemental vitamin K therapy in patients on oral anticoagulants with unstable international normalized ratios. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 24 (1): 23-7.
20. Beatty SJ, Mehta BM, Rodis JL. Decreased warfarin effect after initiation of high-protein, low-carbohydrate diets. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (4): 744-7.
21. Hornsby LB, Hester EK, Donaldson AR. Potential interaction between warfarin and high dietary protein intake. *Pharmacotherapy* 2008; 28 (4): 536-9.

22. Deitcher SR. Interpretation of the international normalised ratio in patients with liver disease. *Lancet* 2002; 359 (9300):47-8.
23. Kovacs MJ, Wong A, MacKinnon K, et al. Assessment of the variability of the INR system for patients with liver impairment. *Thromb Haemost* 1994; 71 (6): 727-30.
24. Kujovich JL. Hemostatic defects in end stage liver disease. *Crit Care Clin* 2005; 21 (3): 563-87.
25. Blanchard RA, Furie BC, Jorgensen M, et al. Acquired vitamin K-dependent carboxylation deficiency in liver disease. *N Engl J Med* 1981; 305 (5):242-8.
26. Brigden ML, Kay C, Le A, et al. Audit of the frequency and clinical response to excessive oral anticoagulation in an out-patient population. *Am J Hematol* 1998; 59 (1): 22-7.
27. Zhang K, Young C, Berger J. Administrative claims analysis of the relationship between warfarin use and risk of hemorrhage including drug-drug and drug-disease interactions. *J Manag Care Pharm* 2006;12(8):640-8.
28. Landefeld CS, Goldman OL. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87 (2): 144-52.
29. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105 (2): 91-9.
30. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, et al. Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (4): 872-81.
31. Limdi NA, Beasley M, Baird MF, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (4): 912-21.
32. Demirkan K, Stephens MA, Newman KP, et al. Response to warfarin and other oral anticoagulants: effects of disease states. *South Med J* 2000; 93 (5): 448-54.
33. Akin F, Yaylali GF, Bastemir M, et al. Effect of methimazole on warfarin anticoagulation in a case of Graves' disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; 19 (1): 89-91.
34. Busenbark LA, Cushnie SA. Effect of Graves' disease and methimazole on warfarin anticoagulation. *Ann Pharmacother* 2006; 40 (6): 1200-3.
35. Stephens MA, Self TH, Lancaster D, et al. Hypothyroidism: effect on warfarin anticoagulation. *South Med J* 1989; 82 (12): 1585-6.
36. Bucerius J, Joe AY, Palmedo H, Reinhardt MJ, Biersack HJ. Impact of short-term hypothyroidism on systemic anticoagulation in patients with thyroid cancer and coumarin therapy. *Thyroid* 2006; 16 (4): 369-74.
37. Heimark LD, Wienkers L, Kunze K, et al. The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51 (4): 398-407.
38. Patel C, Yan GX, Kowey PR. Dronedarone. *Circulation* 2009; 120 (7): 636-44.
39. Garcia D, Regan S, Crowther M, Hughes RA, Hylek EM. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice. *Chest* 2005; 127 (6): 2049-56.
40. Whitely HP, Fermo JD, Chumney EC, Brzezinski WA. Effect of patient-specific factors on weekly warfarin dose. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3 (3): 499-504.
41. Visser LE, Bleumink GS, Trienekens PH, Vulto AG, Hofman A, Stricker BH. The risk of overanticoagulation in patients with heart failure on coumarin anticoagulants. *Br J Haematol* 2004; 127 (1): 85-9.
42. Penning-van Beest FJ, van Meegen E, Rosendaal FR. Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to overanticoagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86 (2): 569-74.
43. Cadiou G, Varin R, Levesque H, et al. Risk factors of vitamin K antagonist overanticoagulation: A case-control study in unselected patients referred to an emergency department. *Thromb Haemost* 2008; 100 (4): 685-92.
44. Schulman S, El Bouazzaoui B, Eikelboom JW, Zondag M. Clinical factors influencing the sensitivity to warfarin when restarted after surgery. *J Intern Med* 2008; 263 (4): 412-9.
45. Lee J, Lee B, Kim K, et al. Factors affecting warfarin therapy following cardiac valve surgery. *Ann Pharmacother* 2002; 36 (12): 1845-50.
46. Chandler WL. Effect of hemodilution, blood loss, and consumption on hemostatic factor levels during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19 (4): 459-67.

47. Ageno W, Turpie AGG, Steidl L, et al. Comparison of a Daily fixed 2.5mg warfarin dose with a 5mg, international normalized ratio adjusted, warfarin dose initially following heart valve replacement. *Am J Cardiol* 2001; 88 (1): 40-4.
48. Lenzini PA, Grice GR, Milligan PE, et al. Optimal initial dose adjustment of warfarin in orthopedic patients. *Ann Pharmacother* 2007; 41 (11): 1798-804.
49. Antikoagulan Tedavi. Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu 2015. 34-40. [toraks.org.tr](http://toraks.org.tr).
50. Malone DC, Hutchins DS, Hauptert H, et al. Assessment of potential drug-drug interactions with a prescription claims database. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62 (19): 1983-91.
51. Glassman PA, Simon B, Belperio P, Lanto A. Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automatic drug alerts. *Med Care* 2002; 40 (12): 1161-71.
52. Weideman RA, Bernstein IH, McKinney WP. Pharmacist recognition of potential drug interactions. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56 (15): 1524-9.
53. Wadelius M, Chen LY, Downes K, et al. Common VKORC1 and GGCC polymorphisms associated with warfarin dose. *Pharmacogenomics J* 2005; 5 (4): 262-70.
54. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005; 106 (7): 2329-33.
55. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353 (9154): 717-9.
56. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287 (13): 1690-8.
57. Dang MT, Hambleton J, Kayser SR. The influence of ethnicity on warfarin dosage requirement. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (6): 1008-12.
58. Gage BF, Lesko LJ. Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific, and clinical issues. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25 (1): 45-51.
59. National Heart, Lung, and Blood Institute. Clarification of optimal anticoagulation through genetics (COAG). *ClinicalTrials.gov* <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00839657>
60. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352 (22): 2285-93.
61. Limdi NA, Beasley TM, Crowley MR, et al. VKORC1 polymorphisms, haplotypes and haplotype groups on warfarin dose among African-Americans and European-Americans. *Pharmacogenomics* 2008;9(10):1445-58.
62. Schwartz UI, Ritchie MD, Bradford Y, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008; 358 (10): 999-1008.
63. Dang MT, Hambleton J, Kayser SR. The influence of ethnicity on warfarin dosage requirement. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (6): 1008-112.
64. Marsh S, King CR, Porche-Sorbet RM, Scott-Horton TJ, Eby CS. Population variation in VKORC1 haplotype structure. *J Thromb Haemost* 2006; 4 (2): 473-4.
65. Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C, et al. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. *Arch Intern Med* 1999; 159 (1):46-8.
66. Alving BM, Strickler MP, Knight RD, Barr CF, Berenberg JL, Peck CC. Hereditary warfarin resistance. Investigation of a rare phenomenon. *Arch Intern Med* 1985; 145: 499-501.
67. Bodin L, Perdu J, Diry M, Horellou MH, Lorient MA. Multiple genetic alterations in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 gene (VKORC1) can explain the high dose requirement during oral anticoagulation in humans. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1436-9.
68. Schmeits PC, Hermans MH, van Geest-Daelderop JH, Poodt J, de Sauvage Nolting PR, Conemans JM. VKORC1 mutations in patients with partial resistance to phenprocoumon. *Br J Haematol* 2010; 148: 955-7.
69. Linder MW. Genetic mechanisms for hypersensitivity and resistance to the anticoagulant Warfarin. *Clin Chim Acta* 2001; 308: 9-15.

70. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141 (2 Suppl):e152S-e184S. doi: 10.1378/chest.11-2295.
71. Keeling D, Baglin T, Tait C et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. Br J Haematol 2011; 154 (3): 311-24.
72. Mark A, Ginsberg JS, Julian J et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. N Engl J Med 2003; 349:1133-8.
73. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). J Thromb Haemost 2005; 3 (5): 848-53.
74. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N Engl J Med 1995; 332: 993-7.
75. Perry D, Noakes T, Helliwell P; British Dental Society. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. Br Dent J 2007; 203 (7): 389-93.

## Akılcı ilaç kullanımı: Yeni nesil oral antikoagülanlar

### *Rational drug use: Novel oral anticoagulants*

Nur Akad Soyer<sup>1</sup>

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

Yeni nesil oral antikoagülanlar, K vitamini antagonistlerinin dezavantajlarına alternatif olarak geliştirilmişlerdir. Günümüzde yeni nesil oral antikoagülanlar, non-valvuler atrial fibrilasyonda inmenin önlenmesinde, total kalça ve diz protezi sonrası derin ven trombozunun önlenmesinde ve tromboemboli tedavisinde kullanılmaktadır. Biz bu makalede yeni nesil oral antikoagülanların özelliklerini ve kullanım alanlarını, laboratuvar izlemine, antidotlarını ve girişimsel işlemlerde hastaların yönetimini gözden geçirdik.

**Anahtar Sözcükler:** Yeni nesil oral antikoagülanlar, endikasyon, antidot.

### Abstract

*Novel oral anticoagulants have been developed as an alternative to the disadvantages of vitamin K antagonists. Nowadays, novel oral anticoagulants are indicated in stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation, prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery and treatment of venous thromboembolism. We review properties of novel oral anticoagulants, indications, recommendations for their laboratory monitoring, reversal agents, and periprocedural management of patients.*

**Keywords:** Novel oral anticoagulants, indication, reversal agents.

### Giriş

Yıllardır tromboembolizm tedavisinde oral antikoagülan olarak K vitamini antagonistleri (VKA) kullanılmaktadır. Bu ajanlar vitamin K epoksid redüktaz enziminin C1 parçasını (VKOR-C1) inhibe ederek etkilerini gösterirler. Karaciğerde sentezlenen prokoagülan faktör II, VII, IX, X'u ve de antikoagülan protein C ve S'yi azaltırlar. VKA'ların kullarımdaki avantajları; ucuz olması, oral yolla kullanımı, koagülasyon sisteminde değişik noktalara etki etmesi, antikoagülan etkinin ölçülebilir olması ve antidotunun bulunmasıdır. Dezavantajları ise dar terapötik aralığa sahip olması, etkisinin yavaş ortaya çıkıp yavaş ortadan kalkması, metabolizmasını ve etkisini belirleyen enzimler olan CYP2C9 ve VKOR-C1'in polimorfizmleri, gıda ve diğer ilaçlarla etkileşme, INR takibi gerekliliği ve kanama riskidir (1).

Bu dezavantajlar yeni nesil oral antikoagülanların (NOAK) geliştirilmesine yol açmıştır. Etki mekanizmalarına göre direkt trombin inhibitörleri (dabigatran) ve faktör Xa inhibitörleri (apiksaban, edoksaban, rivaroksaban) olmak üzere iki gruptur (2). NOAK'ların avantajları; oral yolla kullanılmaları, ciddi ilaç ve gıda etkileşimi olmaması, sabit dozda kullanılıp monitorizasyon gerektirmemesi, intrakraniyal kanama riskinin VKA'lara göre daha az olması ve etkilerinin hızlı başlayıp hızlı sonlanmasıdır. Dezavantajları ise pahalı olması, böbrek yetmezliğinde kullanımının sınırlı olması, etkinliğini ölçen rutin testlere ve antidotlara ulaşım zorluğudur (3).

### NOAK'ların endikasyonları ve özellikleri

NOAK'lar, non-valvuler atrial fibrilasyonda (NVAF) inmenin önlenmesinde, total diz ve kalça protezi sonrasında venöz tromboembolizm (VTE) profilaksisinde, derin ven trombozu profilaksisi ve tedavisinde endikasyon almışlardır.

Sorumlu yazar: Nur Akad Soyer  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: nur.soyer@ege.edu.tr

### Dabigatran:

Dabigatran, lipofobik bir ön ilaç olan dabigatran eteksilatin aktif halidir. Yarışmalı ve geriye dönüşlü olarak hem serbest hem de pıhtıya bağlı trombine bağlanır ve prokoagülan etkisini inhibe eder. Pik etkisi 2 saatte ortaya çıkar ve yarı ömrü 12- 17 saattir. Oral biyoyararlanımı %6'dır ve kalanı feçes ile atılır. Bu yüzden gastrointestinal kanama ve dispepsi diğer NOAK ve VKA'lara göre daha fazladır. Karaciğerde aktif metabolitine dönüşür ve aktif halinin % 80'i böbrekten atılır. Direkt trombin inhibitörü olarak etki ettiğinden protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ), trombin zamanı (TZ) ve ekarin trombin zamanında (eTZ) uzamaya yol açar. NVAf'de önerilen doz günde 2 kez 150 mg iken kreatinin klirensi 15-30 mL/dak olan kişilerde günde 2 kez 75 mg'dır (4). Tromboemboli tedavisinde, öncesinde 5-10 gün parenteral antikoagülan tedavi kullanılmış olan hastalarda günde 2 kez 150 mg dozunda önerilir. Total diz ve kalça artroplastisi sonrası VTE'yi önlemede önerilen doz ilk gün 110 mg daha sonra 220 mg/gün'dür (5).

### Apiksaban:

Hem serbest hem de pıhtıya bağlı FXa'ya seçici ve geri dönüşümlü bağlanır. Pik etkisi 3-4 saatte ortaya çıkar ve yarı ömrü 10-14 saattir. Oral biyoyararlanımı % 60 olup gıdalardan etkilenmez. Karaciğerde CYP3A4 ile metabolize edilir. Böbrekten % 25'i atılır. PZ ve APTZ'yi değişken miktarda uzatır. Monitorizasyon gerektiğinde anti-FXa ölçümü önerilir (4). NVAf'de doz günde iki kez 5 mg şeklindedir. Ancak 80 yaş üzerindeki hastalarda, 60 kilodan daha zayıf hastalarda, serum kreatinin düzeyi>1.5 olanlarda günde iki kez 2,5 mg olarak kullanılması önerilir. DVT-PE tedavisinde ilk hafta günde iki kez 10 mg, sekizinci günden itibaren günde iki kez 5 mg olarak kullanılır. Öncesinde parenteral antikoagülasyon gerekmez. Altı aylık DVT-PE tedavisinden sonra uzun süreli antikoagülan profilaksi gerekiyorsa günde iki kez 2,5 mg olarak devam edilir. Total kalça ve diz protezi replasmanı sonrasında doz günde iki kez 2,5 mg'dır. GİS kanama riski varfarine kıyasla daha düşüktür (5).

### Edoksaban:

Yarışmalı ve geriye dönüşlü olarak hem serbest hem de pıhtıya bağlı FXa'yı inhibe eder. Pik etkisi 1- 2 saatte ortaya çıkar ve yarı ömrü 10- 14 saattir. Oral biyoyararlanımı %62'dir. Böbrekten

%50'si atılır. PZ ve APTZ'yi değişken miktarda uzatır. Monitorizasyon gerektiğinde anti-FXa ölçümü önerilir (4). NVAf ve VTE tedavisinde dozu 60 mg/gündür. Tromboemboli tedavisinde öncesinde 5-10 gün parenteral antikoagülan kullanımı gereklidir. Kreatinin klirensi %15-50 arasında olanlarda, 60 kg'dan zayıf kişilerde ve potent P-glikoprotein inhibitörü kullananlarda 30 mg/gün dozu önerilir (5).

### Rivaroksaban:

Yarışmalı ve geriye dönüşlü olarak hem serbest hem de trombosite bağlı FXa'yı inhibe eder. Pik etkisi 2-4 saatte ortaya çıkar ve yarı ömrü 5-9 saattir (yaşlıda 9-13 saat). Oral biyoyararlanımı % 60-80'dir. Biyoyararlanımı %100'e çıkarmak için yiyeceklerle alınmalıdır (6). Böbrekten %33'ü atılır. PZ ve APTZ'yi değişken miktarda uzatır. Monitorizasyon gerektiğinde nti-FXa ölçümü önerilir (4).

NVAf'de kullanım dozu, kreatinin klirensi 50 mL/dak olanlarda günde tek doz 20 mg, kreatinin klirensi 15-50 mL/dak olanlarda günde tek doz 15 mg, total diz ve kalça replasmanı sonrasında VTE profilaksisi için günde tek doz 10 mg'dır. Tromboemboli tedavisinde rivaroksaban direkt başlanabilir, öncesinde başka antikoagülanların kullanılmasına gerek yoktur. İlk üç hafta 15 mg günde iki doz, sonrasında günde tek doz 20 mg olarak kullanılır (5).

### **NOAK'ların İzlemi**

NOAK kullanan bireylerin rutin izlemi gerekmez. Fakat zayıf kişilerde, yaşlılarda, ilaca uyum sorunu olanlarda, böbrek yetersizliğinde, tedavi sırasında kanama veya tromboz gibi komplikasyonlar geliştiğinde, intoksikasyonda kan düzeyini belirlemek gerekebilir. NOAK kullanan hastaların acil operasyonlarında da kan düzeyi ölçümü yapılabilir. Altın standart yöntem likit kromatografi/ardışık kütle spektrometri yöntemidir ve bu yöntem rutin pratikte kullanılmamaktadır. PZ ve APTZ en hızlı ve yaygın ulaşılabilen testler olmasına rağmen faktör Xa inhibitörleri bu testleri değişken miktarda uzatır, bu yüzden kan düzeyi belirlemede kullanımı uygun değildir. Anti-FXa ölçümü faktör Xa inhibitörlerinin kan düzeyini belirlemede kullanımı önerilen test olup bu testin de her bir NOAK için kalibre edilmiş halinin kullanımı önerilmektedir. Direkt trombin inhibitörü olan dabigatran APTZ, TZ, eTZ ve dilue TZ testlerini uzatır. Dabigatranın APTZ'yi uzatma etkisi konsantrasyon bağımlıdır. Fakat APTZ

ölçümünde kullanılan reaktifler yüksek ilaç düzeylerine hassas değildir. Bu yüzden APTZ'nin normal bulunması plazmada klinik olarak anlamlı dabigatran olmadığı anlamına gelmez, ancak dabigatranın yüksek dozda olmadığını ispatlamış olur (3, 4).

### **NOAK etkisinin geriye döndürülmesi**

Kanama veya intoksikasyon durumunda kullanılan spesifik ve non-spesifik antidotlar bulunmaktadır. Ayrıca lokal kanama durdurucu önlemler, transfüzyon desteği ve hemodinaminin korunması temel kanama kontrol yöntemleridir (3, 5, 7). Aktif kömür son iki saatte alınmış olan NOAK'ların uzaklaştırılmasında kullanılabilir. Fakat NOAK'ların hızlı emilimi kullanımını sınırlamaktadır. Hemodiyalizle uzaklaştırılabilen tek NOAK dabigatrandır. Diğer NOAK'lar hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

Non-spesifik antidotlar, protrombin kompleks konsantresi (PCC), aktive PCC, taze donmuş plazma ve rekombinant FVIIa'dır. NOAK etkisinin bypass edilmesinde kullanılabilirler fakat randomize kontrollü çalışmaları yoktur. Kullanım önerileri hayvan çalışmaları, sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar ve prospektif kohort çalışmalarına dayalıdır. Non-spesifik antidotlarda yanıtlar değişkendir ve tromboz riski mevcuttur (3, 7).

Onaylanmış spesifik antidotlar idarucizumab ve andaksanet alfadır. İdarucizumab dabigatranın, andaksanet alfa ise faktör Xa inhibitörlerinin etkisinin geriye döndürülmesinde kullanılır (8). İdarucizumab dabigatrana karşı geliştirilmiş humanize monoklonal antikor olup dabigatrana olan afinitesi trombinden 350 kat daha fazladır. Böylece hem serbest hem de trombine bağlı olan dabigatrana bağlanıp onun etkisini bloke eder. Andaksanet alfa, katalitik etkisi olmayan bir rekombinant FXa proteindir. İntravenöz verildiğinde hızla FXa inhibitörlerine bağlanır ve etkilerini bloke eder. Hala çalışmaları devam eden ciraparantag, küçük, sentetik, katyonik inorganik bir moleküldür. Non-kovalan hidrojen bağları ve yük etkileşimi ile tüm antikoagülanları inaktive eder. Bu ajanların majör ve hayati tehdit eden kanama veya yüksek kanama riskli acil operasyon durumlarında kullanımı önerilmektedir (3, 8).

### **İlaç etkileşimleri**

Tüm NOAK'ların P-glikoprotein (P-gp) substratıdır. Bu nedenle güçlü P-gp ve sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) inhibitörleriyle kullanımları

durumunda kanama ortaya çıkabilir. Öte yandan, P-gp indükleyicileri ise NOAK'ların plazma seviyesini düşürerek antikoagülan etkisinde azalmaya yol açabilir (9). Bu yüzden P-gp inhibitörleri ile dabigatran kullanımından kaçınmak gerekirken FXa inhibitörlerinin doz ayarlanmasına gerek yoktur. Hem P-gp hem de CYP3A4 inhibitörlerinin (itakonazol, posakonazol, vorikonazol, ritonavir) kullanıldığı durumlarda rivaroksaban kullanımından kaçınılması önerilirken dabigatran, apiksaban ve edoksaban için doz azaltımı önerilmektedir. Hem P-gp hem de CYP3A4 indükleyicilerinin (karbamazepin, rifampin, fenitoin, sarı kantaron) kullanıldığı durumlarda rivaroksaban ve apiksaban kullanımından kaçınılması gerekir. Dabigatran ve edoksabanın rifampinle birlikte kullanılmaması önerilmektedir (9, 10).

### **Girişimsel işlemlere hazırlık**

Elektif cerrahi veya girişimsel işlemler öncesinde NOAK'ların yönetimi önemli bir konudur. Hastanın hem girişimsel işlemdeki kanama riskinin hem de almakta olduğu antikoagülan tedaviye ara verme durumundaki tromboz riskinin birlikte değerlendirilmesi gerekir. Ayrıca hastanın renal fonksiyonları da NOAK'ların kesilmesi için gerekli süreyi belirlemede önemlidir. Buna göre düşük kanama riski olan işlemlerde hastada renal yetmezlik yoksa NOAK'a devam edilebilir veya o günkü doz atlanır. Düşük kanama riski olan işlemlerde hastada renal yetmezlik varsa kullanılan ilaç ve yetmezlik derecesine uygun süre NOAK'a ara verilir. Yüksek kanama riski olan işlemlerde renal yetmezlik yoksa NOAK'lara 48 saat ara verilmelidir. Yüksek kanama riski olan işlemlerde, renal yetmezlik yoksa fakat tromboz riski yüksekse heparin köprü tedavisi önerilir. NOAK'lara yeniden başlanması için hemostazın sağlanması gerekir. Buna göre düşük kanama riskli işlemlerden en erken 24 saat sonra ve yüksek kanama riskli işlemlerden en erken 48-72 saat sonra NOAK'lara başlanması önerilir (11).

### **Sonuç**

NOAK'lar, etkilerinin hızlı başlayıp hızlı sonlanması, monitorizasyon gerektirmemesi, ilaç ve gıda etkileşiminin az olması, sabit dozda kullanılması ve intrakraniyal kanama yan etkisinin VKA'lara göre daha az olması ile günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Hayati tehdit eden kanama durumlarında kullanılmak üzere geliştirilen spesifik antidotlar ile ciddi kanama durumlarında etkinlikleri hızlı bir şekilde geriye döndürülebilmektedir.



## Kaynaklar

1. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL; American Heart Association, American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107 (12): 1692-711.
2. Trikha R, Kowey PR. Practical considerations for the nonvitamin K antagonist oral anticoagulants. *Cardiology* 2017; 136 (2): 115-24.
3. Levy JH, Douketis J, Weitz JI. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15 (5): 273-81.
4. Reddy ST, Cossey TC, Savitz SI, Grotta JC. Non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) and their reversal. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17: 67.
5. Barnes GD, Kurtz B. Direct oral anticoagulants: unique properties and practical approaches to management. *Heart* 2016; 102 (20): 1620-6.
6. Verdecchia P, Angeli F, Aita A, Bartolini C, Reboldi G. Why switch from warfarin to NOACs? *Intern Emerg Med* 2016; 11 (3): 289-93.
7. Abed HS, Kilborn MJ, Chen V, Sy RW. Reversal Agents in the Era of NOACs. *J Atr Fibrillation* 2017; 10 (4): 1634.
8. Milling TJ Jr, Ziebell CM. A review of reversal of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery. *Trends Cardiovasc Med* 2019. pii: S1050-1738 (19) 30041-6.
9. Amin A. Choosing non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: Practical considerations we need to know. *Ochsner J* 2016;16 (4): 531-41.
10. Gelosa P, Castiglioni L, Tenconi M, et al. Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). *Pharmacol Res* 2018; 135: 60-79.
11. Arias Pou P, González A, Martínez LJP, Latorre AD, Alonso MS. Periprocedural management of patients receiving novel oral anticoagulants. *Eur J Hosp Pharm* 2018; 25 (6): 292-7.

## Romatoid artrit - tedavi prensipleri: Ne zaman geçiş yapalım?

### *Rheumatoid arthritis – treatment strategies: Switch time*

Didem Arslan 

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

### Öz

Romatoid artrit, esas olarak sinoviyal eklemleri tutan kronik, sistemik, inflamatuvar eklem hastalığıdır. Erken tanı konması, yüksek hastalık aktivitesi, otoantikör pozitifliği ve erken eklem hasarı gibi kötü prognostik faktörlere sahip hastalarda optimal terapötik başarı için anahtardır. Tedavi algoritmalarında, kompozit indeksler ile hastalık aktivitesi ölçümleri, treat-to-target tedavi stratejileri ve tedavilerin etki ve yan etkiler açısından uygun şekilde izlemleri yer alır. Remisyon veya en azından düşük hastalık aktivitesi olarak belirlenen tedavi hedefi sağlanana kadar tedavi modifikasyonları yapılmalıdır. Hedef sağlandığında ve sürdürülebildiğinde, doz azaltımına gidilebilir. Çoğu hastada tedavi yanıtları kabul edilebilir düzeylerde olsa da, mevcut tedavilere yanıt her zaman mümkün olamamaktadır. Gelecekte yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ile bireyselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesi mümkün olabilecektir.

**Anahtar Sözcükler:** Romatoid artrit, ilaç tedavisi, yönetim.

### Abstract

*Rheumatoid is a chronic, systemic, inflammatory disorder that primarily involves synovial joints. Early diagnosis is important for the therapeutic success in patients with poor prognostic factors such as high disease activity, high titers of autoantibodies and joint injury in early stages of disease. Algorithms for treatment include using composite indexes, disease activity measures, treat-to-target strategies and appropriate follow-up for effects and side effects. Modifications for treatment should be made until reaching the goal as determined before to be remission or at least low disease activity. When the goal is reached and sustained, dose reduction could be applied. Although for most of the patients, the goal of the therapy is achieved, the results are not always acceptable. Therefore, more detailed studies should be planned for developing individualized therapies.*

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, medical treatment, management.

### Giriş

Romatoid artrit (RA) tedavisi, yaklaşık olarak yarım asırlık, minimal etkili veya etkisiz, yüksek toksisiteli birkaç terapötik ajandan pek çok alternatifi olan geniş yelpazeli bir ilaç portföyüne uzanan bir yolculukla, oldukça yüz güldürücü bir noktaya ulaşmıştır. Bütün bunlara rağmen uzun süreli ve yakın takip gerektiren zorlu bir süreçtir. Erken artrit klinikleri ile birlikte, erken başlanılan tedavilerde hedefe ulaşma oranları daha yüksektir. Yeni sınıflandırma kriterleri de daha erken hastaların tanı almasını sağlamaktadır (1).

Treat-to-Target (T2T) stratejileri ile tedavi modifikasyonları ve American Collage of Rheumatology (ACR) ve European League Against Rheumatism (EULAR) klinik sonuç kriterleri ile iyi belirlenmiş tedavi hedefleri, başarılı sonuçlar alınmasını sağlamıştır (2). Düşük hastalık aktivitesi yerine remisyon hedeflenen hastalarda ilaçsız remisyon oranları daha yüksek olmakla birlikte bu sonuç daha iyi fiziksel fonksiyon sağlamamıştır. Tedavi hedefi olarak ultrason remisyonu belirlendiğinde ise hastalar daha yoğun bir remisyonu hedeflemek RA hastaları için faydalı değildir.

Sorumlu yazar: Didem Arslan  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye  
E-posta: arslan\_didem@yahoo.com

Remisyon veya düşük hastalık aktivitesi hedefleri belirlenirken mutlaka fonksiyonel kapasite gibi ek hedefler de hasta bazında belirlenmelidir.

#### *Hastalık aktivitesinin göstergeleri:*

Hassas ve şiş eklem sayıları, ağrı, hasta ve değerlendirici hastalık aktivitesi global değerlendirmeleri (INR), eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), sabah tutukluğu süresi ve yorgunluk gibi komponentleri kapsar. Ek olarak, Fiziksel fonksiyon ölçütleri (HAQ), Sağlık durumu ölçütleri (SF 36) de çalışılmalıdır. Hastalık aktivitesi, hastanın raporladığı RADAI (3), RADAR (4), RAPID3 skoru (5) gibi araçlarla ölçülebilir.

#### *Kompozit biyomarker skorlaması:*

Multipl biomarker hastalık aktivitesi testi ve skoru olup klinik aktiviteyle iyi korelasyon göstermektedir (6).

#### *Tedavinin izleminde kullanılan yanıt kriterleri:*

ACR20, 50, 70 (Hybrid-ACR, ACR-N yanıtı) ve EULAR yanıt kriterleridir (iyi, orta). Tedavi neticesinde esas varılmak istenen hedef remisyon olmalıdır. Remisyonun, hastaya ve topluma, fonksiyonel düzelme, radyolojik ilerleme olmaması, yaşam kalitesinde artma, iş gücü kazancı, sosyo-ekonomik kazanç gibi faydaları nedeniyle olumlu yansımaları olacağı muhakkaktır (7).

#### *Remisyon için kullanılan kriterler:*

Disease activity score (DAS)-28 Remisyonu, CDAI (clinical disease activity index) Remisyonu, SDAI (simplified disease activity index) Remisyonu ve ACR/EULAR Boolean Remisyon yanıtıdır.

DAS-28: Remisyon  $<2,6$  / Düşük hastalık aktivitesi HA (LDA)  $<3,2$  / Orta HA ve  $<5,1$ .

SDAI: Remisyon  $\leq 3,3$  / Düşük HA(LDA)  $<11$  / Orta HA  $\leq 26$ .

CDAI: Remisyon  $\leq 2,8$  / Düşük HA(LDA)  $<10$  / Orta HA  $<22$ .

ACR/EULAR Boolean: Remisyon  $\leq 4$  olarak tanımlanmaktadır.

RA için daha efektif tedaviler sağlandığından beri çalışmalar göstermiştir ki, (SDAI)  $\leq 3,3$  ile sadece hastalık aktivitesi değil aynı zamanda radyografik progresyon da azalmıştır. Remisyonun uygulanabilirliği ve faydalılığı ışığında ACR/EULAR 2011 remisyon kriterleri geliştirilmiştir. Bu

kriterler Boolean tanımlamasını (hassas ve şiş eklem sayıları  $\leq 1$  veya CRP  $\leq 1$  mg/dl ve beraberinde 0-10 skalasında hasta-raporlu global değerlendirme skalasını  $\leq 1$ ) veya indeks bazlı bir tanımlamayı (SDAI  $\leq 3,3$ ) kapsamaktadır (8).

RA tedavisi için bazı kılavuzlar geliştirilmektedir. Bu kılavuzlar, hekimlerin tedavi hedefine ulaşmasında kolaylık sağlamaktadır. EULAR tarafından da en son 2016 yılında güncellenen romatoid artrit tedavi kılavuzu mevcuttur (9).

Bu kılavuzda tanımlanan kötü prognostik faktörler şöyledir: Konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaç (csDMARD) tedavisine rağmen orta/yüksek hastalık aktivitesi, akut faz gösterge düzeylerinin yüksekliği, çok sayıda şiş eklem olması, yüksek düzeyde RF ve/veya CCP titreleri, erken erozyon gelişimi veya bunların kombinasyonu.

Bu kılavuzda önerilen ana tedavi prensipleri şöyledir:

- RA'lı hastaların tedavisi, en iyi sağlık hizmetini hedef almalı ve hasta ile hekimin ortak kararına dayanmalıdır.
- Tedavi kararları, hastalık aktivitesi ve diğer hasta faktörlerine (yapısal hasarın progresyonu, komorbiditeler ve güvelik konuları vb.) dayanmalıdır.
- RA'lı hastalar primer olarak romatologlar tarafından takip edilmelidir.
- RA yüksek kişisel, medikal ve sosyal maliyetlere sebep olmaktadır. Bunlar da romatologların hastalık yönetiminde dikkate alınması gereken konulardır.
- Öneriler, RA hastalarını hastalık süresine göre (erken vs yerleşik) değil, hedeflenen sonuç ve prognostik faktörlere göre düzenlenmiştir.
- Tedavi, her hastada hedef olan kalıcı remisyonu veya düşük hastalık aktivitesini amaçlamalıdır.

EULAR 2016 RA tedavi önerileri şöyledir:

1. RA tanısı konduğu anda, olabildiğince çabuk DMARD tedavisin başlanmalıdır.
2. Tedavi, her hastada kalıcı remisyon veya düşük hastalık aktivitesini hedef almalıdır.
3. Aktif hastalıkta hasta vizitleri sık sık (her 1-3 ayda) yapılmalıdır; eğer üç aya kadar iyileşme olmamışsa ve altı ayda hedefe ulaşılmadıysa, tedavi değiştirilmelidir. Metotreksat (MTX), ilk tedavi stratejisinin bir parçası olmalıdır. Klinik çalışmalarda MTX ile ACR70 yanıtı %25

oranında sağlanmaktadır. Yüksek dozlarda (25-30 mg/hafta) ise %40 düşük hastalık aktivitesi sağlamaktadır.

**4.** MTX'a kontrendikasyonu (veya erken intolerans) olan hastalarda, leflunomid ve sulfasalazin (ilk) tedavi stratejisi olarak değerlendirilmelidir.

**5.** RA tanısı konar konmaz DMARD tedavisine başlanmalıdır. Hedef, DMARD naiflerde remisyon, DMARD dirençli olanlarda ise düşük hastalık yanıtıdır. Hedef minimum altı ay kalıcı olmalıdır. Remisyon değerlendirmede ACR/EULAR Boolean, SDAI veya CDAI kullanılmalıdır. Hedefi belirlemede USG değil klinik ölçütler kullanılmalıdır. Tedavi ayarlanması için, MTX (ya da başka DMARD) tedavisinin optimizasyonu, eklem içi enjeksiyonlar ve ancak bu önlemler yetersiz/ ya da uygunsuz ise ilaç değişimi uygundur.

**6.** csDMARD tedavisi başlarken/değiştirirken değişik doz ve kullanım şekillerinde kısa süreli kortizon tedavi stratejisinin bir parçası olarak düşünülmesi ancak en kısa sürede kesilmelidir.

**7.** Kötü prognostik faktörlerin olmadığı durumlarda ilk csDMARD tedavisi ile tedavi hedefine ulaşılamazsa, diğer csDMARD'lar değerlendirilmelidir.

2013 önerisindeki metinde: kortikosteroidler, düşük dozda (<7,5 mg/gün) ve altı aya kadar ve ilk tedavi stratejisinin bir parçası olarak değerlendirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda 250 mg pulse, 120 mg depo-kortizon, 30 mg/gün kortizon gibi değişik steroid doz önerileri mevcuttur. Bu nedenle yeni önerilerde doz ve yöntem hekime bırakılmış. Eski önerideki ilk tedavi ibaresi yerine her yeni csDMARD başlangıcı denilmiş. Biyolojik ve hedefe yönelik sentetik DMARD'lar hızlı etkili olduğundan ek kortizon önerilmemiş. Tercihen üç en geç altı ayda kesilmesi vurgulanmış. Yeni önerilerde kombinasyon tedavisi hekime bırakılıyor. Başlanan ilaca erken intolerans tedavi başarısızlığı kabul edilmiyor, aynı faz kabul ediliyor. İlk klasik DMARD başarısızlığında ikinci bir csDMARD (+kortizon) tek başına verilebiliyor. 2013 önerileri: hedefe yönelik sentetik DMARD (ts DMARD) başlanması biyolojik DMARD (bDMARD) başarısızlığı sonrası idi. Hedefe yönelik sentetik DMARD'larla yeni veriler var ama bDMARD'ların uzun süreli veritabanları olmasa, bu ilaçları öne çıkarıyor. 2013 önerilerinde RTX için "özel durumlarda kullanılır" denilirken yeni önerilerde bu madde yer almamaktadır. Biyolojik

ya da tsDMARD başlamada öne çıkan bir ilaç belirtilmemektedir).

**8.** Kötü prognostik faktörlerin olduğu durumlarda ilk csDMARD tedavisi ile tedavi hedefine ulaşılamazsa, bir bDMARD eklenmeli veya bir tsDMARD düşünülmalıdır; güncel pratikte bir bDMARD ile başlanmaktadır.

**9.** bDMARD ve tsDMARD, bir csDMARD ile kombine edilmelidir; komedikasyon olarak csDMARD kullanamayan hastalarda, IL-6 yolağı inhibitörleri ve tsDMARD'lar, diğer bDMARD'lara kıyasla bazı avantajlar sağlayabilir.

**10.** bDMARD ve tsDMARD'a yanıt alınmazsa, başka bir bDMARD veya tsDMARD değerlendirilebilir; eğer bir TNF inhibitörüne yanıt alınmazsa, hastalar başka bir TNF inhibitörü veya başka bir etki mekanizması ajanını kullanabilirler.

**11.** Glukokortikoid kesilmesinden sonra hasta kalıcı remisyondaysa bDMARD'ların da doz arası, özellikle bu tedavi bir csDMARD ile kombine ise, açılabilir.

**12.** Bir hasta kalıcı remisyonda ise csDMARD ın doz arası açılması değerlendirilebilir. (JAK inhibitörleri diğer bDMARD'lar (halen güncel pratik olarak vurgulanmaktadır) ile birlikte birinci basamak post-csDMARD olarak konumlandırılmıştır. EMA veya FDA onaylı, tedavi yolağındaki biyosimilalar veya orjinaler arasında pozisyonlandırma açısından bir tercih belirtilmemiştir. bDMARD monoterapisinde, bDMARD'ların csDMARD'lar (MTX) ile kullanımı önerilmektedir.

Tüm bDMARD'lar MTX ile kombine edildiğinde monoterapiye kıyasla superior etki göstermişlerdir. bDMARD'lar ve tsDMARD'lar, bir csDMARD ile kombine edilmelidir. Doz azaltımı veya ara açımı, tüm bDMARD'lar ile güvenli ve düşük alevlenme riski ile yapılabilir. İlacı kesmek, yüksek alevlenme riski ile ilişkilidir. Çoğu hasta iyi durumuna aynı bDMARD'lara başlanması ile ulaşabilirler. Jak inhibitörlerine yanıtızlık sonrasında bDMARD'ların etkililik ve güvenliliği bilinmemektedir. Aynı şekilde önceki Jak inhibitörüne yetersiz yanıtın sonra bir Jak inhibitörünün etkililik ve güvenliliği de bilinmemektedir.

EULAR 2016 önerilerindeki başlıca değişiklikler şöyledir: MTX dozunun hızlıca yükseltilmesi, gereğinde 25-30 mg/haftaya çıkarılması daha kuvvetli vurgulanmaktadır. Klasik DMARD kombinasyonu yerine klasik DMARD ve kortizon

kombinasyonu öne çıkmaktadır. Düşük doz kortizon yerine, değişik kullanım yolları göz önüne alınarak "kısa süre" kortizon vurgulanmaktadır. Kortizon, klasik DMARD'ların her değişiminde kullanılabilir. Klasik DMARD kombinasyonu tercihi romatologa bırakılıyor. EULAR/ACR Boolean remisyon yanıtı, SDAI, CDAI ve DAS28'e göre daha çok tercih edilmiştir. Bütün biyolojikler ve hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (daha az tercihen) sıra gözetmeksizin kullanılabilir. Kötü prognostik faktörlerin varlığında csDMARD yanıtı sonrası bDMARD'ların ve daha az tercihen tsDMARD'ların kullanımı önerilmektedir (9).

2015 ACR tedavi kılavuzu hazırlamıştır (10).

Bu kılavuzdaki bazı tanımlar şöyledir:

**Yerleşik RA:** RA hastalık semptom süresi >6 ay veya 1987 ACR RA klasifikasyon kriterlerini karşılıyor olmak

**DMARD / Biyolojik başarısızlığı:** Etkililikte azalma, arzu edilen etkiyi görememe ya da yan etki nedeniyle tedavinin başarısızlığı

**Sekonder biyolojik başarısızlığı:** Önceden etkili olan biyolojik ajanın zamanla etkililiğinin azalması

RA tedavisinde optimal doz:

- 1) Hasta önceliklerine göre hasta-klinisyen ortak karar doğrultusunda belirlenmiş olan tedavi hedefine ulaşma için dozlama
- 2) Tedavi artırma ya da değiştirmeden önce verilen en az 3 aylık tedavi

Tedavideki ana prensipler şöyledir:

1. İstisna olanlara değil, yaygın klinik senaryolara yoğunlaşılmalıdır.
2. Bu önerilerde maliyet göz önünde bulundurulmuştur ancak maliyet etkililik analizi yapılmamıştır.
3. RA hastalarında karşılaştırma için ACR tarafından önerilen bir ölçüm yöntemi kullanılmalıdır.
4. RA hastalarında fonksiyonel durum standardize ve onaylı bir yöntem kullanılarak en az yılda bir, eğer aktifse daha sık, değerlendirilmelidir (örn: HAQ, HAQ II, Multidimensional HAQ, PROMIS).
5. Eğer hastada düşük hastalık aktivitesi varsa ya da remisyondaysa, tedavi değişikliği sadece hasta ile tedavi eden hekimin ortak görüşüne bağlıdır. Keyfi olarak, sigorta şirketleri ya da ödeme koşulları yüzünden tedavi değişikliği önerilmemektedir.
6. Tedavi önerilerinde bir ilacın diğerine tercih edilmesi, tercih edilen ilacın önerilen ilk

seçenek olduğu anlamına gelir. Ancak bir ilacın diğer ilaca tercih edilmiş olması, diğer ilacın bu durumda kontrendike olduğu anlamına gelmez, halen belli durumlarda kullanılma potansiyeli mevcuttur.

**ACR 2016 Romatoid artrit tedavi önerileri şöyledir:**

1. Hastalık aktivite seviyesi dikkate alınmaksızın hedefsiz bir yaklaşım yerine treat-to-target stratejisini kullanılmalıdır.
2. Eğer hastalık aktivitesi düşük ise ve hasta hiç DMARD kullanmamışsa, ikili tedavi yerine DMARD monoterapisi (tercihen MTX), üçlü tedavi yerine DMARD monoterapisi (tercihen MTX) önerilir.
3. Eğer hastalık aktivitesi orta veya şiddetli ise ve hasta hiç DMARD kullanmamışsa, İkili tedavi yerine DMARD monoterapisi, üçlü tedavi yerine DMARD monoterapisi önerilir.
4. Eğer hastalık aktivitesi DMARD monoterapisine rağmen (glukokortikoidle veya değil) orta veya şiddetli kalırsa; DMARD monoterapisine devam etmektense, DMARD kombinasyonu veya TNF inhibitörü veya non-TNF biyolojik (tüm seçimler tercihen MTX'la veya MTX'siz) kullanılmalıdır.
5. Eğer hastalık aktivitesi DMARD'sız TNF inhibitörü terapisine rağmen orta veya şiddetli kalırsa, tek başına TNF inhibitörüne devam etmektense TNF inhibitörüne bir veya iki DMARD eklenmelidir.
6. Eğer hastalık aktivitesi tek başına TNF inhibitörüne rağmen orta veya şiddetli kalırsa: Başka bir TNF inhibitörü (+/- MTX) yerine bir non-TNF biyolojik (+/- MTX) kullanılmalı; Tofasitinib (+/- MTX) yerine ise bir non-TNF biyolojik (+/- MTX) kullanılmalıdır.
7. Eğer hastalık aktivitesi tek başına non-TNF biyolojik kullanıma (+/- MTX) rağmen orta veya şiddetli kalırsa, tofasitinib (+/- MTX) yerine başka bir non-TNF biyolojik (+/- MTX) kullanılmalıdır
8. Eğer hastalık aktivitesi çoklu (2+) ardarda TNF inhibitör terapisine rağmen orta veya yüksek kalırsa, ilk olarak başka bir TNF inhibitörü veya tofasitinib (+/- MTX) yerine bir non-TNF biyolojik (+/- MTX) kullanılmalıdır.
9. Eğer hastalık aktivitesi çoklu TNF inhibitör terapisine rağmen orta veya şiddetli kalırsa ve non-TNF biyolojik bir seçenek değilse, başka

bir TNF inhibitörü (+/- MTX) yerine tofasitinib (+/- MTX) kullanılmalıdır.

10. Eğer hastalık aktivitesi en az bir TNF inhibitörü ve en az bir non-TNF biyolojik kullanımına rağmen orta veya şiddetli kalırsa: Tofasitinib yerine ilk olarak başka bir non-TNF biyolojik (+/- MTX) kullanılmalı, eğer hastalık aktivitesi orta veya şiddetli kalırsa, başka bir TNF inhibitörü yerine tofasitinib (+/- MTX) kullanılmalıdır.
11. Eğer hastalık aktivitesi DMARD, TNF inhibitörü veya non-TNF biyolojik kullanımına rağmen orta veya şiddetli kalırsa, kısa dönem düşük doz GC eklenmelidir.
12. Eğer hastalar DMARD, TNF inhibitörü veya non-TNF biyolojik kullanırken hastalık alevlenirse, kısa dönem mümkün olduğunda düşük doz ve kısa süre boyunca glukokortikoid eklenmelidir.
13. Eğer hasta remisyonda ise, DMARD tedavisi, TNF inhibitörü, non-TNF biyolojik veya tofasitinib tedavisi azaltılmalıdır.
14. Eğer hastalık aktivitesi düşük ise, tedaviyi kesmektense, DMARD tedavisi, TNF inhibitörü, non-TNF biyolojik veya tofasitinib tedavilerine devam edilmelidir.
15. Eğer hasta remisyonda ise, tüm RA tedavileri kesilmemelidir (10).

APLAR (Asia Pacific League of Associations for Rheumatology) 2015 romatoid artrit önerileri, tedavi ve hasta takibini kapsamaktadır (11). APLAR 2015 önerilerinde negatif prognostik faktörler: ACPA veya RF pozitifliği, ESH veya CRP yüksekliği ve radyolojik erozyon kanıtı olarak belirlenmiştir. Tedavi öncesi önerilen araştırma ve görüntülemeler: Tam kan sayımı, komorbiditeler, hamilelik ve laktasyon, BFT, KCFT, ekstraartiküler belirtiler, aşı durumu, göğüs radyografisi, infeksiyonlar ı (TB, viral hepatit serolojisi) kapsamaktadır. Oral kortikosteroid monoterapisi önerilmez. Hastada negatif prognostik faktör yoksa DMARD monoterapisine başlanması, (MTX +/- kortikosteroid), (MTX kontrendike ise;

Leflunomid, sulfasalazin, hidroksiklorokin siklosporin, kas içi altın, takrolimus, vb) önerilir.

NSAID ilaçlar, semptomatik tedavide kullanılabilir. Hedef remisyon veya düşük hastalık aktivitesidir (LDA). Negatif prognostik faktör varsa, DMARD (+/-kortikosteroid) kombine tedavisi başlanması, altı ayda yetersiz yanıt varsa MTX+ biyolojik tedavisi önerilir. Altı aylık takipte yetersiz yanıt varsa biyolojinin değiştirilmesi önerilir. 6-12 ay devam eden remisyon/LDA sağlanması durumunda, hasta ve doktor ortak kararı, önce steroid sonra biyolojinin kesilmesi, DMARD'ların da olabilecek en düşük dozda ayarlanması önerilir. Tofasitinib ise, biyolojik DMARD'ların başarısız olması durumunda önerilmiştir (11).

RA'te erken tanı (<3 ay), erken ve etkin tedavi, hastalığın seyrini değiştirebilmektedir (12). RA'te klinik remisyon artık başarılabilir bir hedeftir. Erken agresif tedavi, remisyon oranlarını etkilemektedir (13). Ancak gerçek yaşam verilerinde her zaman hedefe ulaşabilmek mümkün olmamaktadır. Norveç kayıt sisteminde takip edilen 2778 RA hastasının 2019 yılı verisinde, 2 yıllık takip sonunda, DAS28 (ESR) ile 6. ayda yetersiz yanıt oranı %33,9 iken, 12. ayda yetersiz yanıt oranı %47,2 olarak belirlenmiştir (14). İsviçre kayıt sistemi 2015 yılı yayınında ise, 3111 hastanın, bir yıllık bDMARD tedavisi verileri DAS28 değerlendirildiğinde bDMARD+ cs DMARD kombinasyonunun, bDMARD monoterapisinden daha efektif olduğu bildirilmiştir (15). Tedaviye biyolojik ilaçların erken dönemde eklenmesinin tedavi başarısını artırdığı bildirilmiştir (16).

### Sonuç

Sonuç olarak uzun ve kalıcı remisyon hedefi halen güç gibi görünmekle birlikte, hazırlanan kılavuzlar ışığında, belirlenen tedavi hedeflerine ulaşana dek hastaların sıkı takibi ve uygun tedavi modifikasyonları ile hedef daha ulaşılabilir görünmektedir. Gelecekte yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ile bireyselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesi mümkün olabilecektir.



### Kaynaklar

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet 2016;388:2023-38.
2. Bergstra SA, Allaart CF. What is the optimal target for treat-to-target strategies in rheumatoid arthritis? Curr Opin Rheumatol 2018;30: 282-7.

3. Leeb BF, Brezinschek HP, Rintelen B. RADAI-5 and electronic monitoring tools. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: 5-10.
4. Gomez-Centeno A, Rubio-Romero E, Ovalles JG, et al. Clinical and therapeutic management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: RADAR study. *Rheumatol Int* 2019 Aug 8 doi: 10.1007/s00296-019-04378-6.
5. Pincus T, Yazici Y, Bergman MJ. RAPID3, an index to assess and monitor patients with rheumatoid arthritis, without formal joint counts: similar results to DAS28 and CDAI in clinical trials and clinical care. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35: 773-8.
6. Johnson TM, Register KA, Schmidt CM, O'Dell JR, Mikuls TR, Michaud K, England BR. Correlation of the Multi-Biomarker Disease Activity Score With Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71: 1459-72.
7. van Tuyl LH, Felson DT, Wells G, Smolen J, Zhang B, Boers M; American College of Rheumatology; European League against Rheumatism Committee to Define Remission for Clinical Trials. Evidence for predictive validity of remission on long-term outcome in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 108-17.
8. Bykerk VP, Massarotti EM. The new ACR/EULAR remission criteria: rationale for developing new criteria for remission. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 16-20.
9. Misra DP, Agarwal V, Sharma A, Wakhlu A, Negi VS. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis: a utopia beyond patients in low/middle income countries? *Ann Rheum Dis* 2017;76(11):e47. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211446.
10. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al; American College of Rheumatology. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68: 1-25.
11. Lau CS, Chia F, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, Jung SM; Asia Pacific League of Associations for Rheumatology. APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis* 2015; 18: 685-713.
12. Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 627-33.
13. Tanaka Y. Current concepts in the management of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med* 2016; 31: 210-8.
14. Olsen IC, Lie E, Vasilescu R, Wallenstein G, Strengholt S, Kvien TK. Assessments of the unmet need in the management of patients with rheumatoid arthritis: analyses from the NOR-DMARD registry. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 481-91.
15. Gabay C, Riek M, Scherer A, Finckh A; SCQM collaborating physicians. Effectiveness of biologic DMARDs in monotherapy versus in combination with synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: data from the Swiss Clinical Quality Management Registry. *Rheumatology (Oxford)* 201; 54): 1664-72.
16. Mease PJ. Adalimumab in the treatment of arthritis. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3: 133-48.

## Romatoid artrit tedavi prensipleri: Neye geçiş yapalım?

### *Rheumatoid arthritis treatment strategies: Switch or swap?*

Gonca Karabulut<sup>1</sup>  Zeynep Özbalkan Aşlar<sup>2</sup> 

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Çorum, Türkiye

### Öz

Romatoid artrit erişkinde en sık görülen inflamatuvar artritir. Remisyon veya düşük hastalık aktivitesi sağlanana kadar tedavi modifikasyonları yapılmalıdır. Gelecekte yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ile bireyselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesi mümkün olabilecektir.

**Anahtar Sözcükler:** Romatoid artrit, tedavi, yönetim.

### Abstract

*Rheumatoid arthritis is the most common inflammatory disease in adults. Modifications for treatment should be made until reaching the goals. Detailed studies should be planned for developing tailoring therapies.*

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, treatment, management.

### Giriş

Romatoid artrit (RA) tedavisi komplekstir. Gün geçtikçe farklı sınıflardan farklı etki mekanizmaları olan ilaçlar gündeme gelmektedir. Her geçen gün ilaç dışı tedaviler de önem kazanmaktadır. Hasta eğitimi, egzersiz, fiziksel ve uğraş tedavileri bugün daha ön plana çıkmaktadır. Koroner ateroskleroz gibi mortal nedenler arttığı için riski azaltacak yaklaşımlar; sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon ve obezite ile savaş daha fazla önem kazanmaktadır.

Öncelik; ağrıyı azaltıp şişliği indirerek inflamasyonu kontrol altına almaya çalışırken hastayı rahatlatmaktır. Oral veya intraartiküler steroid uygulaması semptom ve bulguların alevli olduğu dönemde temel etkili ilaçların etkisi çıkana kadar köprü görevi görmektedir. Oral steroid kısa dönem kullanılmalı (3-4 ay) ve en kısa sürede azaltılarak kesilmelidir. Uzun dönem tedavide temel etkili ilaçlar ile tedaviye devam edilmelidir.

### Hedef;

- Ağrının düzelmesi,
- İnflamasyonun baskılanması,
- Eklem yapılarının korunması,
- Eklem fonksiyonlarının korunması,

- Sistemik tutulumların önlenmesi,
- Remisyon veya mümkün olan en düşük hastalık aktivitesini yakalamaktır.

Remisyon, herhangi bir aktif hastalık belirtisinin olmaması durumunu ifade eder ve birtakım klinik ve laboratuvar parametrelerden oluşur. Tedavi hedeflerine ulaşamayan hastalar da mevcuttur. TNF $\alpha$  inhibitörü alan RA hastalarının 2/3'si altı ay içerisinde EULAR iyi yanıtına ulaşamamaktadır (1, 2). %5-45 oranında sürdürülebilir klinik remisyon görülmektedir (3). Hastalarda sekonder yanıt kaybı da olabilir.

Hasta tarafından bildirilen sonuçlara göre süren hastalık yükü önemlidir (4). Hastaların %8-48'inde yetersiz hastalık kontrolü görülebilir (5).

Bazı hastalarda biyolojik hastalık modifiye edici ilaç (bDMARD) kullanımında kısıtlamalar olabilir. Özellikle enjeksiyon yeri reaksiyonları sorun yaratabilir. Optimal tedavi, metotreksat (MTX) ile kombinasyondur.

### Treat-to-target yaklaşımı nedir?

Bu yaklaşımın merkezinde; karara varmayı ortak yol haline getirme, sıradan hasta takibinde remisyon veya düşük hastalık aktivitesini hedefleme vardır.

Sorumlu yazar: Gonca Karabulut  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: [gonca4us@yahoo.com](mailto:gonca4us@yahoo.com)



Tüm ilaçlarda hastalık süresi uzadıkça ve ilaca maruziyet arttıkça etki kaybı meydana gelir. Daha önce metotreksat (MTX) kullanmamış hastalarda tüm biyolojikleri ve hedeflenmiş (targeted) sentetik DMARD'ları MTX ile birlikte kullandığımız zaman etkinlik artar. MTX'ten önce bu tedavilere başlamamak gerekir. Başlangıç tedavisi olarak önerilmezler. Hedefe yönelik tedavilerde üç ayda bir tedavi değerlendirilir. Altıncı ayda semptom%50 kaybolmamışsa tedavi değişikliği yapılır. Bu yaklaşım ile eklem hasarı engellenebilir.

Etkinliği verimli hale de getirmek gerekir. Remisyon sağlanınca bDMARD ve hedefe yönelik sentetik DMARD (tsDMARD)'da doz azaltılmaya başlanır. Hasta altı ay boyunca remisyonda kalmış ise doz azaltmaya geçilebilir. İlaç kesilince relapslar olabilir. Doz azaltılarak veya uygulama süresi uzatılarak ilaç kesilmesi yoluna gidilmelidir. Uygun şekilde ilaç kesildikten sonra alevlenme olursa yine aynı ilaca başlanabilir. Enfeksiyon, tüberküloz, demiyelizan durumlar (anti-TNF), herpes zoster (JAK), intestinal perforasyon (IL-6) önemli yan etkiler olarak akılda tutulmalıdır.

**Kişiselleştirilmiş tıp;** hastanın ihtiyacına (hastalığın durumuna) göre tamamen kişiselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımı çizilmesidir. Her hastayı kendi genetik, farmakogenomik özellikleri ile değerlendirerek, bireysel imzasını belirleyerek tedavi seçimini bu imzaya göre belirlemek temeldir ve dayanağı da kişilerin aynı ilaca farklı yanıtlarıdır.

Romatoid artrit örneğinde genel olarak mevcut ilaçlar hastaların çoğunun ihtiyacına cevap verse de, bazılarında beklenen etkiyi göstermezler. Yüksek hastalık aktivitesi devam eder, kalıcı eklem hasarı oluşur ve ön görülen riskler artar. İYİ/KÖTÜ cevabı ayırt edebilmek için biyobelirteçlere ihtiyaç vardır ve hala ideal biyobelirteç bulunamamıştır. Genetiği biyobelirteç olarak kullanmanın bazı avantajları vardır (sabittir

ve ölçümle değişim göstermez, epigenetik faktörler gibi değişken değildir). Genetik değişkenler hastalığın sebep olduğu hasarı tam açıklayamayabilir ve tedavi stratejisini geliştirmede zorluğa neden olabilir (6).

Transkriptomik ve epigenomik yaklaşımda örneğin metillenmiş DNA'yı biyobelirteç olarak kullanıp TNF inhibitör tedavisine cevabı lokusa özel skorlamalarla ölçmek genetik çalışmaların hedeflerindedir.

Temelde bu çalışmalar hastalıkların biyomekaniğini de daha kolay anlamamızı sağlayacaklardır. Bu sayede biyobelirteçler daha iyi ortaya konacak, tıpkı terzi eli değmişçesine kişiye özel tedavi seçenekleri geliştirilecektir ve hastalık remisyona sokulabilecektir.

Biyolojik ilaçların ilk veya ikinci sırada kullanıldığı hastalarda, mevcut tedavilerle ortalama yanıt %30 olmaktadır. Kullanım süresi uzadıkça yan etkiler de ortaya çıkmakta ve tedavi kesilmektedir.

EULAR stratejilerinde bir bDMARD veya tsDMARD başarısız olursa diğer bir bDMARD veya tsDMARD'a geçmek önerilmektedir. Anti-TNF başarısız olursa ikinci bir anti-TNF'ye geçilmesi önerilmektedir.

Gerçek hayatta ikinci anti-TNF ajana geçildiğinde başlangıçta yanıt daha az olmakta ve etki daha kısa sürede azalabilmektedir. Ancak halen standardize bir metot yoktur ve tartışılmaktadır.

### Sonuç

Özet olarak güvenlik verileri incelendiğinde bir ajanın diğerine üstünlüğü bulunmamaktadır. Gerçek yaşam verilerinde her ne kadar bazı yayınlarda "adalimumab, etanersept daha iyi bir switch ajanıdır" dense de non-TNF biyolojik ajanlar analize dâhil edildiğinde hepsinden daha iyi bulunmaktadır.

Hastaların tedavisinde global olarak sekonder sonlanım noktalarına varış araştırılırken kar/zarar hesabı da yapılmalıdır.

### Kaynaklar

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (4): 631-7.
2. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (1): 3-15.
3. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (6): 960-77.
4. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. American College of Rheumatology. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* 2016; 68 (1): 1-25.
5. Upchurch KS, Kay J. Evolution of treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51 (Suppl 6): vi28-36.
6. Acosta-Herrera M, González-Serna D, Martín J. The potential role of genomic medicine in the therapeutic management of rheumatoid arthritis. *J Clin Med* 2019; 10; 8(6). pii: E826. doi: 10.3390/jcm8060826. Review.

## Remisyonunda olan romatoid artritli hastada tedavi kararı

### *Treatment decision in patient with rheumatoid arthritis in remission*

Ayten Yazıcı 

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Kocaeli, Türkiye

### Öz

Romatoid artrit (RA) erişkinde en sık görülen inflamatuvar artrit olup, tedavisinde remisyon veya düşük hastalık aktivitesi hedeflenmektedir. Bu nedenle öncelikle RA'da kalıcı remisyon tanımının ve süresinin kesin olarak belirlenmesi gerekmektedir. Mevcut önerilere göre en az altı aydır remisyonunda olan ve sabit dozda hastalık modifiye edici ilaç (DMARD) kullanan hastalarda doz azaltılması önerilmektedir. Özellikle anti-siklik sitrülüne peptid sonucu negatif, inflamatuvar belirteçleri normal olan ve ultrasonografide aktif inflamasyonu olmayan hastalarda steroid kesildikten sonra biyolojik DMARD dozu veya sıklığının azaltılması, sonrasında konvansiyonel DMARD ile kombine kullanan ve halen remisyonunda olanlarda biyolojik DMARD'ın kesilmesi relaps açısından daha güvenli görünmektedir. Tek başına konvansiyonel DMARD kullananlarda ise sadece doz azaltılması önerilmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Romatoid artrit, remisyon, DMARD, relaps.

### Abstract

*Rheumatoid arthritis (RA) is the most common inflammatory disease in adults, and remission or low disease activity is targeted for treatment of RA. Therefore, the definition and duration of sustained remission for RA should be determined precisely. According to current recommendations, dose reduction is recommended in patients who use stable dose disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) and have been in remission for at least 6 months. Tapering of biologic DMARD (dose or frequency) after steroid discontinuation may be considered, especially in patients who had negative anti cyclic citrullinated peptide, normal inflammatory markers and no active signal in ultrasonography. In persistent remission, discontinuation of biologic DMARD may be considered if treatment combined with a conventional DMARD. Only tapering is recommended for patients who use conventional DMARD as monotherapy.*

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, remission, DMARD, relapse.

Romatoid artrit (RA) erişkinde en sık görülen inflamatuvar artrit ve son 30 yıl içerisinde tedavisi ile ilgili gelişmeler sayesinde günümüzde RA için tedavi hedefi olarak düşük hastalık aktivitesinden (DHA) hatta remisyon bahsedilir olmuştur. Özellikle erken dönemde tanı ve tedavi, hedefe yönelik yaklaşımlar ve sıkı kontrol, konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçların (kDMARD) yanı sıra biyolojik DMARD'ların (bDMARD) da kullanımı ile RA'da remisyon, ulaşılabilir bir hedef haline gelmiştir (1-4). Tüm bu gelişmelerin sonucunda son 10 yıldaki veritabanlarında bildirilen remisyon

oranlarının iki kat arttığı görülmüştür (%40-50 civarında) (4).

RA'da remisyonu değerlendirmek için çeşitli kompozit indeksler, ölçütler kullanılmaktadır (Tablo-1) (5). Bu ölçütlerden biri olan Amerikan romatoloji cemiyeti (ACR) - Avrupa romatoloji cemiyeti (EULAR) indeksine göre hastanın remisyonunda kabul edilebilmesi için şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, hasta global değerlendirme ve c-reaktif protein (CRP)'nin hiçbirinin 1'i geçmemesi (Boolean remisyon) gerekmektedir.

Sorumlu yazar: Ayten Yazıcı  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Kocaeli, Türkiye  
E-posta: burakdefy@hotmail.com

**Tablo-1.** Romatoid artrit remisyonu tanımlamak için kullanılan ölçütler (5).

Ölçütler	Remisyon	Düşük Hastalık Aktivitesi
Hastalık Aktivite Skoru (DAS) 28 Ağrılı eklem sayısı Şiş eklem sayısı Global sağlık CRP veya ESH	<2,6	2,6 – 3,2
Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAI) Ağrılı eklem sayısı Şiş eklem sayısı Hasta global değerlendirme Doktor global değerlendirme CRP	≤3,3	>3,3 – 11
Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI) Ağrılı eklem sayısı Şiş eklem sayısı Hasta global değerlendirme Doktor global değerlendirme	≤2,8	>2,8 - 10
ACR-EULAR Remisyon İndeksler: SDAI, CDAI Boolean: Ağrılı eklem sayısı (28) Şiş eklem sayısı (28) Hasta global değerlendirme CRP	SDAI ≤3,3 CDAI ≤2,8 Boolean her biri ≤ 1	

CRP: c-reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı

En sık kullanılan ve 28 eklem değerlendirildiği hastalık aktivite skorunda (DAS28) her bir değerlendirme kriterinin farklı ağırlığa sahip olduğu bir formül kullanılmaktadır. Mesela hassas eklem sayısı bu formülde şiş eklem sayısından iki kat daha fazla değere sahiptir. Ayrıca akut fazların da DAS28'de etkisi fazla; bu nedenle interlekin-6 (IL-6) veya janus kinaz (JAK) inhibitörleri gibi akut fazlara direkt etkili bir ilaç alanlarda hasta remisyonunda olmasa bile değerlerin düşük olabileceği unutulmamalıdır. Çalışmalara bakıldığında DAS28 ile bildirilen remisyon oranlarının ACR-EULAR'a göre daha yüksek olduğu (yaklaşık iki kat) görülmektedir (6). Fransa'dan yapılan bir çalışmada hasta (%47) ve doktorun (%53) değerlendirmesine göre hastaların yaklaşık yarısı remisyonunda olmasına karşın bu oran DAS28'e göre yaklaşık %62, klinik hastalık aktivite indeksine (CDAI) göre %36, basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksine (SDAI) göre %40 ve ACR-EULAR'a göre %32 olarak bildirilmiştir (7). DAS28'e göre remisyonunda kabul edilen hastaların sıklıkla gerçek remisyon

ziyade minimal hastalık aktivitesine sahip olduğu ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemelerinde sinovite ait bulguların varlığı ile gösterilmiştir. Pek çok çalışmada DAS28'e göre remisyonunda kabul edilip bDMARD'ı azaltılan fakat USG'de sinoviti olanlarda olmayanlara göre daha yüksek relaps riski olduğunu göstermiştir (4). Ayrıca DAS28'e göre remisyonunda kabul edilen ilaçları kesilen hastalarda alevlenme oranlarının EULAR-ACR indeksine göre remisyonunda kabul edilenlerden daha yüksek olduğu da görülmüştür (6). Bu nedenle remisyonunda bahsederken hangi ölçüğün kullanıldığı ve remisyon tanımının geçerliliği önemlidir. Remisyon kabul edilen hastalarda alttaki subklinik hastalık aktivitesini ölçmek ve alevlenme riskini gösterebilmek için görüntüleme ve serum belirteçlerine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Remisyon için klinik remisyonun yeterli olmadığını bunun yanında görüntüleme, serolojik ve immünolojik olarak da remisyonun hedeflenmesi gerektiğini belirten yayınlar mevcuttur (4).

Remisyonun tanımının yanında süresi de ilacı kesmek veya azaltmak için önemli bir faktördür. Remisyonadaki bir hasta tedaviye devam etse bile bir süre sonra remisyonun çıkabilmektedir. Bu nedenle remisyonun stabil ve sürdürülebilir olması gerekmektedir. Çalışmalarda kalıcı remisyon tanımlanırken birkaç aydan bir yıla kadar farklı zaman dilimlerinden bahsedilmektedir. Genel olarak en az altı ay süre ile ve en az üç vizitte (üç ayda bir hastanın değerlendirildiği varsayılarak) dökümente edilmiş remisyon kalıcı remisyon olarak kabul edilmekte ve bu sağlandığı takdirde ilaç değişikliği yapılabileceği önerilmektedir (4, 8). Yılmaz ve ark.'nın son dönemde yaptıkları bir çalışmada altıncı aydaki değerlerden ziyade 12. aydaki değerlerin kalıcı remisyon için daha belirleyici olduğu belirtilmiştir (9). Nitekim Asya-Pasifik romatoloji cemiyetinin (APLAR) önerilerinde de 12 aydan fazla remisyon olması durumunda ilaç değişikliğine gidilmesi önerilmektedir (10).

EULAR 2016 RA tedavi önerilerinde kalıcı remisyonun ulaşılması halinde öncelikle glukokortikoidlerin (GK) azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. Sonrasında sabit dozda DMARD kullanırken remisyon devam ediyorsa biyolojik tedavinin azaltılabileceği, azaltmanın da doz azaltma veya aralık açma şeklinde yapılabileceği belirtilmektedir. Remisyonun girmiş hastalarda, kDMARD ile kombine kullanılıyorsa bDMARD'ların tedricen azaltıldıktan sonra kesilebileceği belirtilirken, tek başına kullananlarda hastaların çoğunda relaps görülmesi nedeni ile bDMARD'ın tamamen kesilmesi önerilmemektedir. Relaps sonrası hastaya aynı tedavi başlandığında hastaların yaklaşık %80'inde iyi yanıt alınsa da bazı hastalarda yanıtızsızlık gözlemlendiği bildirilmiştir. Uzun süreli kalıcı remisyon durumunda sadece kDMARD kullanan hastalar için doz azaltması önerilse de bu ilaçların tamamen kesilmesi pek önerilmemektedir (2). Benzer şekilde ACR 2015 önerilerinde de remisyonun olan hastalarda doz azaltılması önerilmekte, fakat tüm tedavilerin kesilmesi uygun görülmemektedir (3). Benzer önerileri sunan APLAR diğerlerinden farklı olarak 12 aydan uzun süreli remisyon sonrası tedavinin azaltılmasını önermektedir (10, 11). Türkiye romatoloji derneğinin (TRD) yukarıda bahsedilen önerilerden de yola çıkarak hazırladığı kılavuzda benzer önerilerin paylaşıldığı görülmektedir. Ek olarak bDMARD'ların, ancak bu ilaçların uygulama sıklıklarının üç katına kadar süre

uzatılabildiği takdirde kesilebileceği vurgulanmıştır (12).

DMARD'ların azaltılması veya kesilmesi sonrası hastalardaki remisyonun kalma veya relaps sıklıklarının incelendiği çalışmalar bu konuda yol gösterici olacaktır. Sadece kDMARD kullanan ve uzun süreli remisyonun olan RA hastalarında yapılan çalışmalarda ilaçlar kesildikten 3-5 ay sonra hastaların yaklaşık yarısında relaps olduğu görülmektedir (13-15). 7 yıllık takip sonrasında ise ilaçsız remisyon oranlarının %15'e kadar düştüğü ve bu oranın yerleşik RA'da daha da düşük olduğu bildirilmektedir (8, 14). Buna benzer çalışmalarda sadece çok az sayıda hastada ilaçsız kalıcı remisyon sağlanabildiği gözlemlendiği için hastaların çoğu için ilaçların tamamen kesilmesi, yani kDMARD'ların kesilmesi önerilmemektedir (2, 3, 10, 11).

Biyolojik tedavilerle ilgili verilere bakıldığında doz azaltıldığında kalıcı remisyon oranlarının %21-88, biyolojik ilaçlar kesildiğinde ise %13-89 arasında değiştiği görülmektedir. Bu çalışmaların hepsinde kullanılan değerlendirme ölçütünün DAS28 olduğu ve yüksek oran bildiren çalışmaların çoğunda remisyonun ziyade DHA'nin baz alındığı unutulmamalıdır (4). Yapılan çalışmalarda erken RA (%30-79) hastalarında yerleşik RA'lı (%13-48) hastalara göre iki kat daha fazla kalıcı remisyon oranları bildirilmektedir (16). HONOR çalışmasında "derin remisyon"da (DAS28  $\leq$ 1.98) olan hastalarda bir yılın sonunda kalıcı remisyon oranlarının hafif remisyonun (DAS28: 1.98-2.6) olan hastalara göre çok daha yüksek, yani relapsın daha az olduğu görülmüştür (%68 vs %25;  $p < 0,001$ ). Bu nedenle remisyon ölçütü olarak DAS28 kullanılacak ise remisyonun ziyade "derin remisyon"un ilaç değişikliği için baz alınması önerilmektedir (17).

bDMARD'lar için doz azaltılması veya ilaç kesilmesi sonrası relaps sıklığı da bu konuda önemli fikirler vermektedir. RETRO çalışması bu açıdan iyi bir çalışma olup 11 merkezden toplam 101 hastanın katıldığı bu çalışmada 12. ayın sonunda ilaç değişikliği yapılanların %34'ünde relaps görüldüğü, bDMARD dozu azaltılan hastalarda bu oranın %39'a, ilacı kesilenlerde ise %52'ye çıktığı bildirilmiştir (18). On altı randomize kontrollü çalışmanın dâhil edildiği 1264 hastalık bir meta-analizde ise anti-TNF ilacının kesilmesi sonrası relaps oranı %47 olarak bildirilmiştir (19). Ayrıca başka bir meta-analizde biyolojik ilacın kesilmesi (RR: 1,97; %95 CI: 1,43-2,73) veya dozunun azaltılmasının (RR:1,23; %95 CI: 1,06-

1,42) relaps için bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (20). Relaps sonrası biyolojik tedaviye tekrar başlandığında tedavi yanıtı %74-84 arasında bildirilmekte (21) ve anti sitriline protein antikör (ACPA) pozitifliğinin relaps için iyi bir prediktör olduğu belirtilmektedir (4, 18, 22).

Biyolojik veya hedefe yönelik tedavilerde ilaç dozunu azaltmaya veya tamamen kesebilmeye yönelik prediktörlerin varlığı tedavi değişikliğinde yol gösterici olabilir. Bu amaçla toplam 5724 hastayı içeren 34 çalışmalık bir derlemede özellikle DHA'nin (13 çalışma), iyi fiziksel fonksiyonun (6 çalışma), negatif veya düşük titre romatoid faktör (RF) (5 çalışma) veya ACPA'nın (3 çalışma) iyi birer prediktör olduğu belirtilmektedir. Ayrıca CRP (3 çalışma) veya eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'nin (3 çalışma), kısa hastalık süresi (3 çalışma) ve

USG'de düşük sinyalin (3 çalışma) görülmesi de önemli faktörler arasında sayılmaktadır (23).

### Sonuç

Remisyonda olan RA'lı hastalarda öncelikle kalıcı remisyon için kesin bir tanım ve sürenin belirlenmesi gerekmektedir. Şimdilik elde edilen veriler ve önerilere göre en az altı aydır remisyon olduğu bilinen ve sabit dozda DMARD kullanan hastalarda doz azaltılması önerilmektedir. Özellikle anti-CCP'si negatif olan, inflamatuvar belirteçleri normal olan ve USG'de aktif inflamasyonu olmayan hastalarda steroid kesildikten sonra remisyonun devamı halinde bDMARD dozu veya sıklığının azaltılması güvenli gözükmemektedir. kDMARD ile kombine kullananlarda bDMARD kesilmesi düşünülebilir. Tek başına kDMARD kullananlarda ise sadece doz azaltılması önerilmekte tüm ilaçların kesilmesi önerilmemektedir.

### Kaynaklar

1. Gerd RB, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017; 389: 2338-48.
2. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 76: 960-77.
3. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1-26.
4. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (8): 1428-37.
5. Smolen SF, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388: 2023-38.
6. Aletaha D, Smolen JS. Remission in rheumatoid arthritis: missing objectives by using inadequate DAS28 targets. *Nat Rev Rheumatol* 2019; doi: 10.1038/s41584-019-0279-6. (Epub ahead of print)
7. Dubost JJ, Pereira B, Fan A, Soubrier M. Rate of remission among rheumatoid arthritis patients being treated by rheumatologist in routine practice. *Joint Bone Spine* 2019; doi: 10.1016/j.jbspin.2019.03.006. (Epub ahead of print)
8. Ajeganova S, Huizinga T. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2017; 9: 249-62.
9. Yılmaz-Oner S, Gazel U, Can M, Atagunduz P, Direskeneli H, Inanc N. Predictors and the optimal duration of sustained remission in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2019; doi: 10.1007/s10067-019-04654-7. (Epub ahead of print)
10. Lau, CS, Chia F, Dans L, et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J of Rheum Dis* 2019; 22: 357-75.
11. Lau CS, Chia F, Harrison A, et al. APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations. *Int J of Rheum Dis* 2015; 18: 685-713.
12. Cefle A, Keser G, Terzioğlu E ve ark. Türkiye Romatoloji Derneği romatoid artrit ulusal tedavi önerileri. *Ulus Romatol Derg* 2018; 10: 81-4.
13. Baker KF, Skelton AJ, Lendrem DW, et al. Predicting drug-free remission in rheumatoid arthritis: A prospective interventional cohort study. *J Autoimmun* 2019; doi: 10.1016/j.jaut.2019.06.009. (Epub ahead of print)
14. Van den Broeke M, Lems WF, Allaart CF. BeSt practice: the success of early-targeted treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: S35-8.

15. Sanmarti R, Veale DJ, Martin-Mola E, et al. Reducing or maintaining the dose of subcutaneous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: a randomized, open-label trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019; doi: 10.1002/art.40905. (Equb ahead of print)
16. Tanaka Y. Stopping tumour necrosis factor-targeted biological DMARDs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(suppl 2):ii15-ii22.
17. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 389-95.
18. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, et al. Relaps rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 45-51.
19. Mangoni AA, Okaily FA, Almoallim H, Rashidi SA, Mohammed RHA, Barbary A. Relapse rates after elective discontinuation of anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and review of literature. *BMC Rheumatol* 2019; doi: 10.1186/s41927-019-0058-7. (Equb ahead of print)
20. Henaux S, Ruysen-Witrand A, Cantagrel A, et al. Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of BDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systemic analysis of the literature and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 515-22.
21. Tanaka Y, Hirata S. Is it possible to withdraw biologics from therapy in rheumatoid arthritis? *Clin Ther* 2013; 35: 2028-35.
22. Tanaka Y, Hirata S. Intensive intervention can lead to a treatment holiday from biological DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Drugs* 2014; 74 (18): 2129-39.
23. Schlager L, Loiskandl M, Alehata D, Radner D. Predictors of successful discontinuation of biologic and targeted synthetic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis in remission or low disease activity: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2019; doi: 10.1093/rheumatology/kez276. (Equb ahead of print).

## Remisyonda olan ankilozan spondilit hastasında tedavi kararı

### *Treatment decision in patient with ankylosing spondylitis in remission*

Hüseyin Turgut Elbek Özer<sup>1</sup>

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji-İmmünoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

### Öz

Ankilozan spondilitte non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlarda (NSAİİ) %9-35'e varan oranlarda anti-TNF ajanlarında %16-62 oranlarında remisyona sağlandığı görülmüştür. Biyolojik ilaç kesimini takiben bir yıl içerisinde hastalarda %47-76 oranlarında relaps görülmüştür. Remisyon sonrası doz azaltılması, tam doz tedavi devamı ile karşılaştırıldığında benzer oranlarda remisyon sürdürülmüştür (%53,5'e karşı %61,4). Ankilozan spondilitte NSAİİ'nin kullanımının radyolojik progresyonu geriletmediği ve azalmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. NSAİİ'nin gerektiği durumlarda kullanılması önerilmektedir. Egzersiz programlarına remisyon sonrasında da devam edilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Ankilozan spondilit, remisyon, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, anti-TNF, biyolojik ilaçlar.

### Abstract

*Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may attain 9 to 35% remission rates in patients with ankylosing spondylitis, this rate may rise to 16 to 62% in anti-TNF users. Following withdrawal of biologics there is 47 to 76% relapse rate in one year. Dose reduction or standard dosing of anti-TNF therapies yields comparable rates of remission maintenance in one year (53.5% vs. 61.4%). NSAIDs have shown to retard radiologic progression and decrease mortality in AS patients. NSAIDs should be used on demand in stable patients. Physical therapy is also recommended after the remission.*

**Keywords:** Ankylosing spondylitis, remission, non-steroidal anti-inflammatory drug, anti-TNF, biologic agents.

Ankilozan spondilit (AS)'te remisyon, ASAS (Assesment of Spondyloarthritis International Society) parsiyel remisyon kriterlerini karşılama veya ASDAS (ankilozan spondilit hastalık aktivasyon skoru) skorunda 1,3'ten küçük değerler olarak tanımlanmaktadır (1).

### **NSAİİ'larda değişen oranlarda remisyon elde edilebilmektedir;**

Remisyon etorikoksibde altıncı haftada %9,1-17,6 oranlarında görülmüştür (2). INFAST çalışması naproksenle 28 haftada ASAS parsiyel remisyon kriterlerine göre %35,3'e varan oranlarında remisyon sağlanabileceğini göstermiştir (3). Biyolojiklerde ise (NSAİİ ile beraber) %17-61,9 düzeyinde remisyon oranları bildirilmiştir (Tablo-1). Yine INFAST çalışmasında ASDAS-CRP <1,3 oranları plasebo + naproksen

grubunda %19,6 iken bu oran infliksimab + naproksen grubunda %51,4'e çıkmıştır (3).

### **Biyolojik ajanlarda durum nedir?**

Elli üç ADA, 78 ETA, 154 INF kullanan AS hastalarında parsiyel remisyon oranları 24. haftada %62 iken, yan etkiler nedeniyle ikinci anti-TNF'ye geçilen hastalarda bu oran %50, etkisizlik nedeniyle geçilenlerde ise %40'a düşmektedir (13).

Aksiyel spondiloartriti olan 46 hastanın bir yıllık adalimumab tedavisi sonrasında %57,9 oranında ASAS kısmi remisyon sağlanmıştır. Adalimumab tedavisi kesilmesinden sonra birinci yılda 24 hastanın 19'unda (%79) relaps gözlenmiş, tedavi sonrasında 48 haftada %47 oranında remisyon sağlanmıştır (14).

Sorumlu yazar: Hüseyin Turgut Elbek Özer  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji-İmmünoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye  
E-posta: huseyinteoz@gmail.com

**Tablo-1.** Ankilozan spondilitte Anti-TNF ajanların remisyon oranları.

İlaç	Grup	N	Remisyon Tanımı	Süre (hafta)	Remisyon oranı (%)	Çalışma
İnfliksımab	AS	201	ASAS	24	22,4	ASSERT (4)
Etanersept	AS	138	ASAS	24	17	Davis ve ark. (5)
Adalimumab	AS	208	ASAS	24	22,1	ATLAS (6)
Golimumab	AS	138	ASAS	24	23,1	GO-RAISE (7)
Sertolizumab pegol	Aks SpA	111	ASAS	24	23,4	RAPID (8)
			ASDAS		29,7	
İnfliksımab	Aks SpA	20	ASAS	16	55,6	Barkham ve ark (9)
İnfliksımab	Aks SpA	106	ASAS	28	61,9	INFAST (3)
			ASDAS		51,4	
Etanersept	Aks SpA	40	ASAS	48	50	ESTHER (10)
			ASDAS		33	
Adalimumab	Nr-Aks SpA	91	ASAS	12	16	ABILITY-1 (11)
			ASDAS		24	
Etanersept	Nr-Aks SpA	106	ASDAS	12	40	B1801031 (12)

AS: ankilozan spondilit, Aks SpA: aksiyel spondiloartrit, Nr-Aks SpA: radyolojik olmayan akiyel spondiloartrit, ASAS: *Assesment of Spondyloarthritis International Society*, ASDAS: ankilozan spondilit hastalık aktivasyon skoru.

Ankilozan spondilit hastalarında remisyonun sonra etanersept (ETA) dozu yarıya indirilirse ne olur sorusuna yanıt bulmak üzere gerçekleştirilen çalışmada; remisyon giren 22 hastaya iki haftada bir, 21 hastaya da her hafta 50 mg ETA verildi. Grupların relaps oranları sırasıyla %13,6 ve %9,5, relaps süresi  $8\pm 3,2$  ay ve  $10\pm 1,1$  ay bulundu (15).

Randomize çift kör ABILITY-3 çalışmasında, remisyonun sürdürülmesinde adalimumab (ADA) tedavisinin devamı veya çekilmesi sorgulandı. ADA'ya devam eden 144 hasta ve kesilen 140 hasta protokolü tamamladı. Devam grubunda 68. haftada hastaların %70'inde alevlenme gözlenmezken, bu oran plasebo grubunda %47 bulundu. On iki haftalık kurtarma tedavisinde benzer oranlarda (% 56 ve 57) remisyon sağlandı (16).

REMINEA çalışması infliksımab (INF) çekilince ne oluyor, sorusuna yanıt aramıştır. Yüz yedi hastalık AS kohortunda, sürekli remisyonunda olan 36 hastanın tedavisinin kesilmesinin birinci yılında relaps gelişmiştir. Tekrar INF verilmesiyle 11 hastada remisyon sağlanmış, yedi hastada iyi klinik yanıt alınmıştır (17).

AS'de, referans infliksımab ile remisyon sağlandıktan sonra, biyobenzer ile remisyon sürdürülüyor mu? Kaltsonoudis ve ark.'larının 18 haftalık açık etiketli çalışmasında; 40'ar hastadan oluşan her iki kolda ortalama ASDAS skorlarının benzer olduğu gözlenmiştir (1,0'a karşı 1,1) (18).

TNF inhibitörlerinde doz azaltılmasının standart dozdan farkı var mı? REDES-TNF çalışmasında, ADA dozu üç haftada bir, ETA dozu 10 günde bir, golimumab dozu altı haftada bir ve INF dozu (3 mg/kg) sekiz haftada bir verilen 60 hasta, standart doz verilen 60 hastayla karşılaştırıldı. Bir yıl sonunda ASDAS-CRP remisyon oranları standart doz grubunda %61,4 diğer grupta ise %53,5 (P=0.389) olarak bildirildi (19).

### Spondiloartritlerde relaps için risk faktörleri nelerdir?

CRESPA çalışmasında; ASAS kriterlerine göre periferik spondiloartrit (SpA) tanılı 60 hastanın sonuçlarına bakıldığında; golimumab ile indüksiyon tedavisi sonrasında ilaç kesildiğinde hastaların %47'sinde ortalama 32 hafta sonra relaps geliştiği görüldü. Şiş eklem sayısının beşten fazla olması ve psoriazisin varlığı relaps



için risk oluşturdu. HLA-B27 negatif hastaların remisyonda kalma şansları daha yüksek bulundu (20).

ABILITY-3 çalışmasında; radyolojik olmayan aksiyel SpA tanısı olan ve açık etiketli ADA kullanan hastalarda remisyon belirleyicilerine bakıldı. HLA-B27 pozitifliği, 45 yaştan genç olma, erkek cinsiyet 12 haftada remisyon için belirleyici bulundu (21).

### **Remisyon sonrası NSAİİ'lara devam edelim mi?**

Selekoksimil yapılan bir çalışmada sürekli NSAİİ kullanımının, ihtiyaç halinde kullanıma göre iki yıllık radyolojik progresyonu daha fazla azalttığı gösterilmiştir (22). Yine NSAİİ ile yapılan başka bir çalışmada normal CRP düzeyli AS hastalarında sürekli NSAİİ kullanan grupta aralıklı kullanana göre daha fazla radyolojik ilerleme; yüksek CRP düzeyli grupta ise sürekli NSAİİ kullananlarda daha az radyolojik ilerleme gösterilmiştir (23). Çok merkezli ANRADA çalışmasında sürekli diklofenak verilen hastalarda ihtiyaç halinde verilenlere göre daha fazla progresyon görülmüştür (24).

AS'te mortalitenin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Artmış mortalite ile ilişkili bağımsız faktörler arasında yüksek CRP, NSAİİ'lerin seyrek kullanımı, tanı gecikmesi, iş gücü kaybı bildirilmiştir (25). Toplum bazlı başka bir çalışmada da AS hastalarında artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler mortalite bulunmuş olup, risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, düşük gelir, kronik böbrek hastalığı, periferik vasküler hastalık, 65 yaş ve üstünde ise NSAİİ ve statinlerin kullanılmaması gösterilmiştir (26). Bu veriler hastalık progresyonunun azaltılmasına katkısı olan NSAİİ kullanımının uygun hastalarda kaçınılmaması gerektiğini düşündürmektedir.

Stabil hastalarda, ilaç tedavisi dışında rehabilitasyona devam edilmelidir (27).

### **Sonuç**

AS'te remisyon sağlandıktan sonra uygun hastalarda biyolojik tedavinin doz azaltılması veya periyod uzatılmasına gidilebilir. NSAİİ'lerin gerekli durumlarda kullanımına devam edilmelidir.

### **Kaynaklar**

1. Poddubnyy D, Gensler LS. Spontaneous, drug-induced, and drug-free remission in peripheral and axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014 Oct; 28 (5): 807-18.
2. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1205-15.
3. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 101-7.
4. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT) *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91.
5. Davis JC, Jr, Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3230-6.
6. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2136-46.
7. Inman RD, Davis JC, Jr, Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3402-12.
8. Landewé R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (1):39-47.
9. Barkham N, Keen HI, Coates LC, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 946-54.
10. Song IH, Althoff CE, Haibel H, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1212-5.

11. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1) *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 815-22.
12. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, et al. The symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2014 Aug; 66 (8): 2091-102.
13. Spadaro A, Lubrano E, Marchesoni A, et al. Remission in ankylosing spondylitis treated with anti-TNF- $\alpha$  drugs: a national multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2013 Oct; 52 (10): 1914-9.
14. Haibel H, Heldmann F, Braun J, Listing J, Kupper H, Sieper J. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. *Arthritis Rheum* 2013 65 (8): 2211-3.
15. Cantini F, Niccoli L, Cassarà E, Kaloudi O, Nannini C. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics* 2013; 7: 1-6.
16. Landewé R, Sieper J, Mease P, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet* 2018 Jul 14; 392 (10142): 134-44.
17. Moreno M, Gratacós J, Torrente-Segarra V, et al. REMINEA study Group. Withdrawal of infliximab therapy in ankylosing spondylitis in persistent clinical remission, results from the REMINEA study. *Arthritis Res Ther* 2019 Apr 5; 21 (1):88.
18. Kaltsonoudis E, Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA. Maintained Clinical Remission in Ankylosing Spondylitis Patients Switched from Reference Infliximab to Its Biosimilar: An 18-Month Comparative Open-Label Study. *J Clin Med* 2019 Jul 2; 8 (7). pii: E956. doi: 10.3390/jcm8070956.
19. Gratacós J, Pontes C, Juanola X, et al. REDES-TNF investigators. Non-inferiority of dose reduction versus standard dosing of TNF-inhibitors in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2019 Jan 8; 21 (1):11. doi: 10.1186/s13075-018-1772-z.
20. Carron P, Varkas G, Renson T, Colman R, Elewaut D, Van den Bosch F. High Rate of Drug-Free Remission After Induction Therapy With Golimumab in Early Peripheral Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2018 Nov; 70 (11): 1769-77.
21. Sieper J, Landewé R, Magrey M, et al. Predictors of remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis receiving open-label adalimumab in the ABILITY-3 study. *RMD Open* 2019 Jun 7; 5 (1): e000917.
22. Wanders A, Heijde Dv, Landewé R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005 Jun; 52 (6): 1756-65.
23. Kroon F, Landewé R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012 Oct; 71 (10): 1623-9.
24. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis* 2016 Aug; 75 (8): 1438-43.
25. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011 Nov; 70 (11): 1921-5.
26. Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study. *Ann Intern Med* 2015 Sep 15; 163 (6): 409-16.
27. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019 Oct; 71 (10): 1285-99.

## Diffüz alveoler hemoraji

### *Diffuse alveolar hemorrhage*

Mehmet Sezai Taşbakan 

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

Diffüz alveoler hemoraj (DAH) pulmoner mikro-sirkülasyondan kaynaklanan, sıklıkla sistemik bir vaskülitin neden olduğu, alveol içine eritrosit birikmesidir. DAH etiolojisinde immün ve non-immün nedenler sorumludur. Hemoptizi ve nefes darlığı en sık karşılaşılan klinik semptomlardır. Akciğer grafisinde bilateral buzlu cam dansiteleri izlenir. Hemogram, böbrek fonksiyon testleri ve immünolojik belirteçler tanıya yardımcı laboratuvar testleridir. Bronko-alveoler lavaj sıvısının makroskopik ve mikroskopik bulguları ile tanı konulur. Tedavisinde altta yatan hastalığın tedavisi yanı sıra, yüksek doz kortikosteroid başta olmak üzere immünsupresif tedavi önem taşır.

**Anahtar Sözcükler:** Alveoler hemoraji, anemi, bronkoskopi.

### Abstract

*Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) is accumulation of erythrocytes into the alveoli and is often caused by pulmonary microcirculation resulting in systemic vasculitis. Immune and non-immune causes are responsible for DAH etiology. Hemoptysis and dyspnea are the most common clinical symptoms. Bilateral ground-glass opacity is seen at chest x-ray. Hemogram, renal function tests and immunological markers are diagnostic laboratory tests. Diagnosis is made by macroscopic and microscopic findings of bronco-alveolar lavage fluid. Treatments of the underlying disease as well as immunosuppressive therapy especially high-dose corticosteroids are important in treatment of DAH.*

**Keyword:** alveolar hemorrhage, anemia, bronchoscopy.

**Tanım:** Diffüz alveoler hemoraji (DAH) pulmoner mikrosirkülasyondan kaynaklanan, sıklıkla sistemik bir vaskülitin neden olduğu, alveol içine eritrosit birikmesidir.

**Etiyoloji:** DAH etiolojisinde ANCA ilişkili vaskülitler, izole pulmoner kapilleritis, bağ dokusu hastalıkları, anti-glomerüler bazal membran hastalığı, anti-fosfolipit antikör sendromu, Behçet hastalığı gibi sıklıkla immün nedenler söz konusu olurken; kalp hastalıkları, koagülasyon bozuklukları, enfeksiyonlar gibi non-immün nedenler de söz konusudur (1, 2) (Tablo-1). Otuz dokuz immün alveoler hemoraji sendromunun incelendiği bir çalışmada, etiyojide %74,3 oranında başta granümatöz polianjitis ve mikroskopik polianjitis olmak üzere ANCA-ilişkili

vaskülitler saptanmıştır (3). Kliniğimizde 24 DAH olgusunun değerlendirildiği çalışmada 9 olguda (%37,5) immün etioloji saptanırken, 16 olguda (%62,5) non-immün etioloji saptanmıştır (4).

**Klinik:** Hemoptizi, nefes darlığı en sık karşılaşılan klinik semptomlardır. Bu semptomlarla başvuran hastalara anemi, diffüz radyolojik pulmoner infiltrasyon ve hipoksemik solunum yetmezliği de eşlik ediyorsa DAH öncelikle akla gelmelidir.

İlk solunumsal semptomun başlamasında bu yana 11 günden az zaman geçmiş ise, halsizlik ya da kilo kaybı ve artrit semptomları var ise ve bu semptomlara günde 1 gramdan fazla proteinüri eşlik ediyorsa daha çok immün nedenli DAH düşünülmelidir (5).

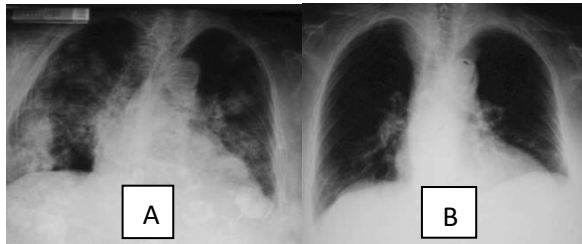
Sorumlu yazar: Mehmet Sezai Taşbakan  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: sezai72000@yahoo.com

**Tablo-1.** Diffüz alveoler hemoraji (DAH) etiyolojisi.

<b>İmmün DAH nedenleri</b>	<b>Non-immün DAH nedenleri</b>
ANCA-ilişkili vaskülitler	Kalp hastalıkları
Granülomatöz polianjiit	Sol ventrikül disfonksiyonu
Mikroskopik polianjiit	Kapak hastalığı
Eozinofilik granülomatöz polianjiit	Enfeksiyonlar
İzole pulmoner kapillerit	İlaçlar
Antiglomerüler bazal mebran antikor sendromu	Akut solunumsal distrest sendromu
Bağ dokusu hastalıkları	İdiopatik pulmoner hemosiderozis
Sistemik lupus eritematoz	Koagülasyon bozuklukları
Romatoid artrit	Radyasyona maruziyet
İnflamatuvar miyozit	Çevresel maruziyet
Antifosfolipid antikor sendromu	Kokain inhalasyonu
Henoch-Schönlein purpurası	Kemik iliği transplantasyonu
IgA vaskülit	
Kriyoglobülinemik vaskülit	
Behçet hastalığı	
Akciğer transplantasyon rejeksiyonu	
Hipokomplementemik ürtikerial vaskülit	
İlaç ilişkili vaskülit	
Kemik iliği transplantasyonu	

**Tanı:** Klinik ve rutin laboratuvar incelemelerde DAH düşünülen hastalarda, koagülasyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, c-anti-nötrofil sitoplazmik antikor (c-ANCA), PR3-ANCA, MPO-ANCA, anti-glomerüler bazal membran (anti-GBM) antikor, antinükleer antikor, antisiklik sitriline peptid antikorları, romatoid faktör, antifosfolipid antikor, kreatinin kinaz, idrar sedimenti tetkikleri istenmelidir.

Radyolojik bulgular spesifik olmasa da akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografide bilateral buzlu cam alanlarının varlığı ve bu bulguya hemoglobin değerinde düşüklük eşlik ettiğinde alveoler hemoraji göz önünde bulundurulmalıdır (Şekil-1).



**Şekil-1.** Alveoler hemoraji olgusunun tanı anında (A) ve tedavi sonrasında (B) akciğer grafisi (1).

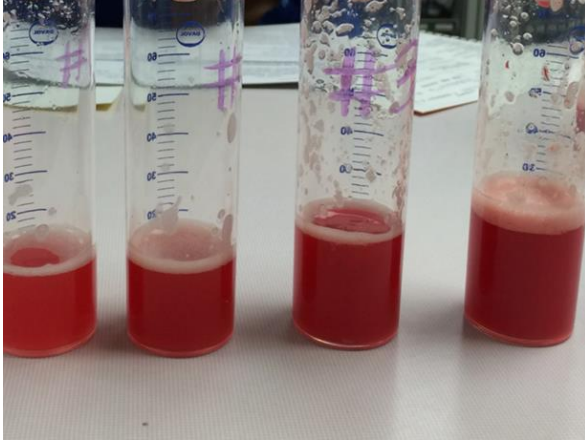
Tanıda bronkoskopi önemli rol oynamaktadır. Alveoler hemoraji kuşkusunun olduğu hastalarda bronko-alveoler lavaj (BAL) işlemi yapılmalıdır.

Bu işlem sırasında lezyonların en yoğun olduğu akciğer anatomik bölgesine bronkoskop aracılığı ile serum fizyolojik verilir ve geri aspire edilmektedir. Aspire edilen BAL sıvısının makroskopik olarak hemorajik özellikte olması alveoler hemorajiyi düşündürülen önemli bir bulgudur (Şekil-2). Elde edilen hemorajik BAL sıvısının mikroskopik incelemesinde makrofajların %2'sinden fazlasında hemosiderin fagosite edildiği (hemosiderin yüklü makrofaj) görülürse alveoler hemoraji tanısı doğrulanmaktadır (Şekil-3). Bronkoskopik akciğer biyopsisi de tanı için değerlendirilebilir, ancak çoğu hastada olan koagülasyon bozuklukları ve solunum yetmezliği nedeni ile genellikle işlemin güvenliği sınırlıdır.

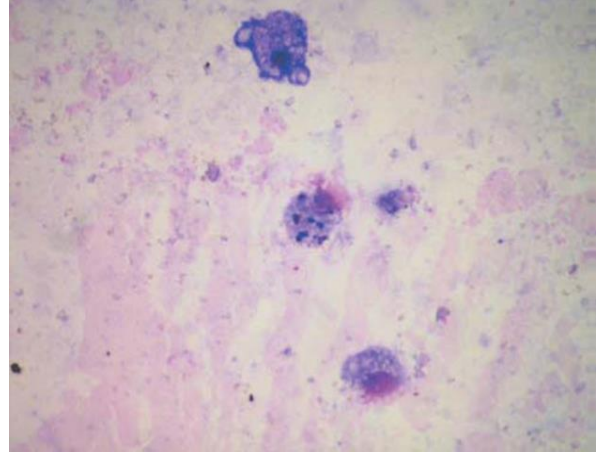
**Tedavi:** İmmün nedenlerle ortaya çıkan DAH olgularında yüksek doz kortikosteroid tedavinin temelini oluşturmaktadır. Yüksek doz kortikosteroid yanında siklofosamid ya da azatioprin gibi ikinci bir immünsupresif ajan da tedaviye eklenebilmektedir. Non-immün nedenlerle ortaya çıkan DAH olgularının tedavisinde kortikosteroid tedavi yanında, altta yatan nedene yönelik tedavi (koagülasyon bozukluğunun düzeltilmesi, enfeksiyon tedavisi, kalp hastalığının tedavisi vb.) önem taşımaktadır.

**Prognoz:** Altta yatan hastalığın ve gelişen solunum yetmezliğinin şiddetine bağlı olarak DAH

olgularında mortalite %20-50 arasında değişmektedir. İnvaziv mekanik ventilasyon gerekliliği, akut başlangıç, C-reaktif protein ve kreatinin yüksekliği, artmış APACHE-II skoru yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (4, 7).



**Şekil-2.** Alveoler hemoraji olgusunun BAL sıvısının makroskopik görünümü.



**Şekil-3.** Alveoler hemoraji olgusunun BAL sıvısının mikroskopik incelemesinde hemosiderin yüklü makrofaj görünümü.

#### Kaynaklar

1. Taşbakan MS, Özdemir Ö, Yıldız BS, Özerkan F, Bacakoğlu F. Varfarin toksisitesi ve amiodaron tedavisi ile ilişkili iki alveoler hemoraji sendromu olgusu. Yoğun Bakım Dergisi 2010; 9 (1): 57-63.
2. Krause ML, Cartin-Ceba R, Specks U, Peikert T. Update on diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary vasculitis. Immunol Allergy Clin North Am 2012; 32 (4): 587-600.
3. Quadrelli S, Diana D, Solis M, et al. Immune diffuse alveolar hemorrhage: clinical presentation and outcome. Respiratory Medicine 2017; 129: 59-62.
4. Gürgün A, Köşker P, Susur A, et al. Diffüz alveoler hemoraji sendromlarında mortaliteyi etkileyen faktörler. Türkiye Klinikleri Arch Lung 2009; 10 (2): 39-44.
5. Picard C, Cadranel J, Porcher R, et al. Alveolar haemorrhage in the immunocompetent host: a scale for early diagnosis of an immune cause. Respiration 2010; 80: 313-20.
6. Lichtenberger JP, Digumarthy SR, Abbott GF, Shepard JA, Sharma A. Diffuse pulmonary hemorrhage: clues to the diagnosis. Curr Probl Diagn Radiol 2014; 43: 128-39.
7. Ednalino C, Yip J, Carsons SE. Systematic review of diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: focus on outcome and therapy. J Clin Rheumatol 2015; 21: 305-10.

## Kırmızı göz ayırıcı tanısı - oküler yüzey nedenleri

### Differential diagnosis of red eye - ocular surface causes

Melis Palamar 

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

Bu makalede kırmızı gözün oküler yüzey ilişkili sık görülen nedenleri tartışılacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Göz, hiperemi, kırmızı göz, konjonktiva, kornea, oküler yüzey.

### Abstract

In this article the most common causes of red eye related to ocular surface will be discussed.

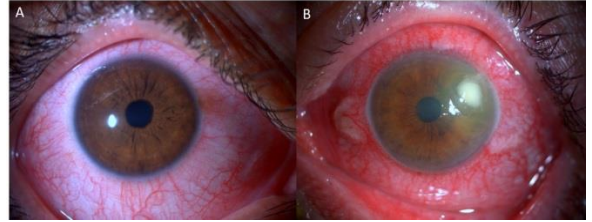
**Keywords:** Eye, hyperemia, red eye, conjunctiva, cornea, ocular surface.

Kırmızı göz oldukça sık rastlanan ve pek çok farklı nedenle karşımıza çıkabilen bir durumdur. Kırmızı gözlü bir hasta ile karşılaşıldığında önemli olan kırmızı göz yapan nedenlerden özellikle acil olarak müdahalede bulunulması gerekenleri ayırt edebilmek ve gerekli müdahalede bulunabilmektir.

Kırmızı gözün ayırıcı tanısında damarların genişlemesi sonucu ortaya çıkan kanlanmanın doğası önem arz etmektedir. "Yüzeyel hiperemi" adı verilen ve görece daha basit durumlarda (konjonktivit vb.) karşımıza çıkan hiperemi, fornikslere doğru artarken limbus çevresine doğru azalır hatta kaybolur (1, 2) (Şekil-1A). Daha ciddi durumlarda (keratit, üveit, endoftalmi, vb) görülen "derin hiperemi" ise limbus çevresinde daha yoğun olup fornikslere doğru azalma eğilimindedir (1-3) (Şekil-1B). Yüzeyel hiperemide alt göz kapağının yukarı doğru hareket ettirilmesi ile damarlar hareket ettirilebilirken derin hiperemide damarlar hareket etmez. Fenilefrin damlatıldığında yüzeyel hiperemi solarken derin hiperemi solmaz.

Bu derlemede kırmızı göze neden olan oküler yüzey hastalıklarının en sık karşılaşılanlarından bahsedilecektir. Oküler yüzeyi oluşturan dokular;

- Göz kapakları
- Konjonktiva
- Kornea
- Gözyaşı sistemidir.



**Şekil-1. A)** Yüzeyel hiperemiye neden olan basit bakteriyel konjonktivit (hiperemi fornikslere doğru artıyor). **B)** Superotemporal korneadaki keratite bağlı olmuş derin hiperemi (limbusta daha yoğun).

### Göz kapakları

#### Şekil bozuklukları

**Entropiyum:** Göz kapağının içe doğru dönmesi kirpiklerin oküler yüzeyi tahriş etmesi sonucu kırmızı göze neden olur (Resim-2A). Bu tahriş önceleri yanma-batma şikâyeti ile kendini gösterir ve görme keskinliğinde azalmaya neden olmaz.

Bununla birlikte zamanında düzeltilmezse kirpiklerin korneayı kronik olarak çizmesine bağlı korneada ülser, keratit, perforasyon hatta göz kaybına neden olabilir. Entropiyum sıklıkla seniliteye bağlı gelişir ve en sık alt göz kapağı etkilenir. Senilite dışında skatrisyel nedenlerle ya da konjenital olarak da entropiyum görülebilir. Entropiyumun tedavisi cerrahi ile onarımdır (4).

Sorumlu yazar: Melis Palamar  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,  
İzmir, Türkiye  
E-posta: melispalamar@hotmail.com



**Şekil-2. A)** Alta kapakta yaşa bağlı değişiklikler nedeniyle içe dönme (entropiyum). **B)** Her iki göz alt kapakta yaşa bağlı değişiklikler nedeniyle dışa sarkma (ektropiyum).

**Ektropiyum:** Göz kapağının dışa doğru dönmesi olup sıklıkla alt göz kapağında görülmektedir (Şekil-2B). Ektropiyum konjenital ya da edinsel olabilir. Edinsel ektropiyum senil, skatrisyel ve parolitik nedenlerle ortaya çıkabilir. Göz kapağının dışa dönmesi sonucu oküler yüzey açıkta kalacağından erken evrede kuruluk hissi, yanma, batma şikâyetleri ortaya çıkar. Kuruluk ve açıkta kalma durumu arttığında kornea da etkilendiğinden görme keskinliğinde de azalma görülebilir. İleri dönemlerde korneada ülserasyon, keratit ve perforasyon görülebilir. Ektropiyumun tedavisi cerrahi onarımdır (4).

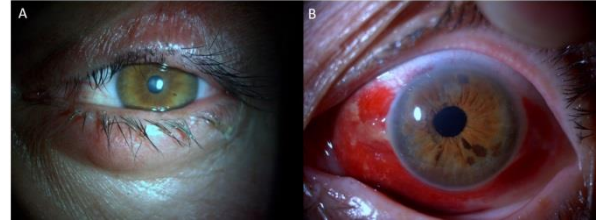
#### Enfeksiyonlar

**Blefarit:** Göz kapaklarının sıkça görülen kronik enflamasyonu olup kapak kenarlarında kaşınma, yanma-batma hissi ve kepeklenme ile seyredir. Stafilokoksik ve seboreik olmak üzere iki tipi mevcuttur (4). Stafilokoksik tip daha erken yaşlardan itibaren görülmekte iken seboreik tip erişkin yaş grubunda karşımıza çıkar (4). Stafilokoksik tipte kepeklenme kuru, seboreik tipte ise yağlı doğadadır. Erişkin çağda sıklıkla her iki tip birlikte görülür ve iki tipin de tedavisi

aynıdır. Burada asıl olan göz kapağı kenarlarının hijyenini sağlamaktır. Bu amaçla kirpik dibi şampuanları ile kirpik dibi temizliği ve ılık pansuman uygulamaları ön plana çıkar. Bunun yanı sıra topikal antibiyotik ve düşük potentli kortikosteroidler de kısa süreli olarak verilmektedir (5).

**Hordeolum (Arpacık):** İç (Meibom bezi tutulumu) ya da dış (kıl folikülü diplerindeki Zeis bezlerinin tutulumu) hordeolum şeklinde karşımıza çıkabilir. Kapakta kızarıklık, ödem ve ağrı mevcuttur. Tedavide kirpik dibi temizliği, ılık pansuman ve topikal antibiyotikler uygulanır (4).

**Şalazyon (Meibom kisti):** Tarsal doku içinde yer alan Meibom bezlerinin ağızlarının tıkanması sonucu gelişen, bezin kronik iltihabi granülomudur. Kapak dokusu içinde ağrısız, sert bir nodül şeklinde izlenir (Şekil-3A). En etkin tedavi yöntemi konjonktiva yüzeyinden cerrahi olarak boşaltılmasıdır (4).



**Şekil-3. A)** Sol göz alt kapakta şalazyona ait görünüm. **B)** Hipertansif atağa bağlı gelişmiş subkonjonktival hemoraji.

#### Konjonktiva

##### Konjonktivitler

Konjonktivanın inflamasyonu ve damarların dilatasyonu ile seyredir (2). Gözde hiperemi yanı sıra kemozis, sekresyon, membran, folliküler ve papiller oluşumlar izlenebilir. Görme keskinliği çoğu zaman etkilenmemiştir. Etiyolojisine göre enfeksiyöz ve allerjik konjonktivitler olarak ikiye ayrılabilir.

Enfeksiyöz konjonktivitler ise bakteriyel, viral ve paraziter olmak üzere üçe ayrılır.

**Bakteriyel konjonktivitler:** En sık etken *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ve *Haemofilus influenza*'dır (6). Sekresyon sarı, yeşil renkte ve pürülan karakterdedir. İmmun supresyonu olmayan hastalarda herhangi bir tedavi verilmeksizin kendi kendini sınırlayarak yaklaşık 7-10 gün içinde geriler. Bununla birlikte tespit edildiğinde topikal antibiyotikli damlalar reçete edilir (6). Özellikle

immün suprese hastalarda tedavi ihmal edilirse yaygın enfeksiyon oluşturabilir.

**Viral konjonktivitler:** Etken sıklıkla adenovirüs alt tipleri olup salgınlar yapabilirler. Adenoviral konjonktivitler çok bulaşıcı olup preauriküler lenfadenopatiye yol açmaları tipiktir (6). Seröz bir sekresyona neden olan viral konjonktivitlerde yanma-batma şikayetleri ön plandadır (6). Tedavide tek seferlik betadin damla ve sonrasında semptomatik düzeltme amaçlı nonsteroid antiinflamatuvar damlalar ve suni gözyaşı preparatları yanı sıra soğuk pansuman da önerilir (7, 8).

**Allerjik konjonktivitler:** Tipik olarak kaşıntı ön plandadır (6, 7). Sekresyon sümüksü, şeffaf yapıdadır (6, 7, 9). Öncelikle allerjenden uzak durulmalı ve şapka, güneş gözlüğü gibi koruyucu önlemler alınmalıdır. Bu önlemler sonrasında antihistaminik ve mast hücre stabilizatörü damlalar kullanılabilir (9). Seçili olgularda kısa süreli topikal kortikosteroid reçete edilebilir (9). Dirençli ve şiddetli olgularda inflamasyonu baskılamak için siklosporin damlalarından fayda sağlanabilir (9).

#### Subkonjonktival hemoraji

Rüptüre bir kan damarı nedeniyle konjonktiva altında kan birikmesidir (Şekil-3B). Kozmetik olarak kötü görünmesine karşın çoğu zaman herhangi bir şikâyete yol açmaz. Mekanik travma yanı sıra karın içi basıncı artışına yol açan durumlar (öksürme, aksırma, kabızlık vb.), konjonktivit (özellikle viral), kronik hastalıklar (diyabet ve hipertansiyon) ve koagülopatiler nedeniyle de görülebilir (10). Özellikle künt travma söz konusu ise eşlik eden glob rüptürü olmadığından emin olunmalıdır (10). Subkonjonktival kanamalar herhangi bir tedavi verilmeksizin 2-3 hafta içinde geri emilirler. Antitrombotik ve kanamaya eğilimi arttıran ilaç kullanım öyküsü olan olgularda bu süre uzayabilir. Yanma-batma eşlik eden durumlarda suni gözyaşı damlalarından fayda sağlanabilir.

#### Kornea

##### Yabancı cisim ve abrazyonlar

Korneal yabancı cisimler ve kornea epitelinde abrazyona neden olan durumlar gözde hiperemi yanı sıra yanma, batma, fotofobi ve ağrıya neden olabilirler. Sıklıkla yüzeysel hiperemi izlenmekle birlikte üveitik reaksiyonların eşlik ettiği olgularda derin hiperemi de tabloya eşlik edebilir (11). Kornea santraline yakın yaralanmalarda görme keskinliği azalabilir. Travma ve kontakt lens

kullanımı korneal abrazyon gelişmesi için en önemli risk faktörleridir.

#### Keratitler

Korneanın inflamasyonu olup enfeksiyöz ya da immünolojik nedenlerle ortaya çıkabilir. Bu olgularda derin hiperemi, ağrı, fotofobi, yanma-batma ve lakrimasyon mevcuttur. Çoğu olguda görme keskinliğinde de etkilenme söz konusudur. Bu olgular zamanında ve etkin tedavi edilmezse progresif doku nekrozu, perforasyon ve göz kaybına ilerleyebilir (12-15). Bazı olgularda medikal tedaviye yanıtızsızlık nedeniyle kornea nakli uygulanması gerekebilir (16).

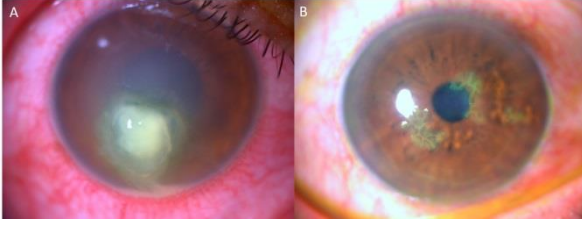
Enfeksiyöz keratitler bakteriyel, fungal, viral ve paraziter olmak üzere dörde ayrılır. Enfeksiyöz keratit gelişimi için en önemli risk faktörü kontakt lens kullanımındır (14, 15). Kontakt lens kullanımı yanı sıra travma, kuru göz, kronik antibiyotik ve steroid kullanımı, immün supresyon, diyabet ve dermatolojik hastalıklar da riski arttıran durumlardır (12, 13). Risk faktörü bulunmaksızın keratit gelişme ihtimali oldukça düşüktür.

**Bakteriyel keratitler:** En sık izole edilen mikroorganizmalar *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır (13, 17). Biyomikroskopik bakı ile etken mikroorganizma hakkında bir ön bilgi edinilebilse de kesin tanı ancak mikrobiyolojik inceleme ile mümkün olabilmektedir. Mikrobiyolojik inceleme için örnek alındıktan hemen sonra ampirik tedavi başlanmakta, gereğinde antibiyogram uyarınca tedavi değişikliğine gidilmektedir.

**Fungal keratitler:** Parmak, tırnak, bitki, hayvan ile olan organik travmalardan sonra ortaya çıkmaktadır (Şekil-4A). Öyküsünde organik bir yaralanma söz konusu olan olgularda tedaviye mutlaka antifungal bir ajan da eklenmelidir. Fungal keratitler bakteriyel keratitlere göre daha yavaş ilerleyen bir tablo ile seyrederek. Bununla birlikte çoğunda tanıda gecikme söz konusu olduğundan görsel prognoz çok iyi değildir (16).

**Viral keratitler:** En sık olarak *Herpes simplex virüs* enfeksiyonu nedeni ile ortaya çıkar. HSV yanı sıra *varisella zoster* (VZV) ve adenovirüsler de viral keratite neden olabilir. Sıklıkla dendrit şeklinde tek taraflı tutulum söz konusudur (Şekil-4B). Ancak immün suprese kişilerde bir gözde birden fazla odak ya da her iki gözde eş zamanlı tutulumla rastlanabilir (18). Perioküler bölgede VZV tutulumu olan olgularda oküler yüzeysel tutulumu ve keratit gelişim riski açısından yakın izlem ve seçili olgularda profilaktik topikal antiviral tedavi verilmesi uygun olabilir.





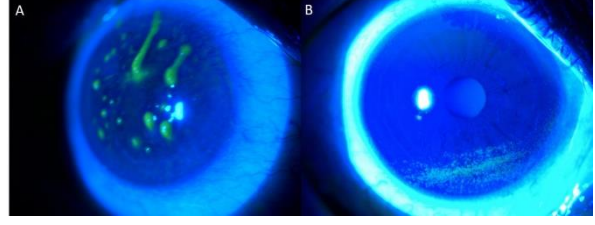
**Şekil-4. A)** Dal çarpması sonucu oluşan fungal keratit, 1 mm hipopiyon eşlik ediyor.  
**B)** Dendritik herpes keratiti.

**Paraziter keratitler:** Özellikle kontakt lens takma ya da kuyu suyu kullanımı öyküsü olan kişilerde *Acanthamoeba spp.* ile oluşur (14). *Acanthamoeba* keratitinde klinik ile uyuşmayan şiddetli ağrı tipiktir. Bu olgularda tanı konulması geciktiğinde göz kaybı kaçınılmazdır.

**Marjinal keratit:** Kapak serbest kenarlarında yerleşen stafilokok ekzotoksinlerine karşı gelişen bir reaktif inflamasyondur. Tedavisinde kapak kenar temizliği, zayıf etkili topikal steroidler ve suni gözyaşı preparatları kullanılmaktadır (19).

#### Kuru göz

Kuru göz hastalığı oldukça yaygın görülen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (20). Kuru göz hastalığı için pek çok risk faktörü tanımlanmış olup yaşlanma, kadın cinsiyet, kontakt lens kullanımı, bilgisayar kullanımı ve çevresel etmenler bunlardan en sık anılanlarıdır. Bunların yanı sıra bağ doku hastalıkları, Sjögren sendromu, diyabet, rozasea gibi pek çok hastalığın da kuru göze neden olduğu belirtilmektedir (20-22). Kuru gözün tedavisi şiddetine ve ön planda olan patolojiye yönelik olarak planlanmaktadır (Şekil-5A ve 5B). Gözyaşının aköz yetmezliğinin yanı sıra pek çok olguda Meibom bezi disfonksiyonunun da sorumlu olduğu bildirilmektedir (19). Tedavide aköz yetmezlik ile baş edilmesi için suni gözyaşı ajanlar, viskozite artırıcı, osmotik ve antioksidan ajanlar kullanılmaktadır (23). Meibom bezi disfonksiyonu tedavisi için kapak kenar temizliği, ılık pansuman, zayıf etkili steroid ve antibiyotikler, oral tetrasiklin ya da azitromisinden faydalanılmaktadır (23). Antiinflamatuvar tedavi için kısa süreli topikal kortikosteroid kullanımı yanı sıra topikal siklosporin de ön plana çıkmaktadır (23). Geniş ve iyileştirilemeyen epitel defekti olan seçili olgularda sınırlı süre için biyolojik gözyaşı desteklerinden (otolog serum, umbilikal kord serumu, trombosit preparatları vb.) yararlanılabilmektedir (23).



**Şekil-5. A)** Kuru göze bağlı gelişmiş filamanlar  
**B)** Kuru göze bağlı inferior korneada gelişmiş punktat epitelyopati.

#### Lakrimal sistem

##### Nazolakrimal kanal enfeksiyonları

Kanalikülit ve dakriyosistitler hiperemiye neden olabilen lakrimal sistem enfeksiyonlarıdır.

**Kanalikülit:** Bakteriyel, viral veya mikotik mikroorganizmalara sekonder gelişebilirse de en sık etken *Actinomyces israeli*'dir (24). Hastada konjonktivit benzeri bir tablo oluşturabilir. Punktum tipik olarak dilate ve eritemlidir. Tedavisinde kanalikülotomi, küretaj ve uygun antibiyoterapi gereklidir (24, 25).



**Şekil-6.** Akut dakriyosistit. Kесе bölgesinde şişlik, hiperemi ve periorbital sellülit tablosu.

**Dakriyosistit:** Erişkinde akut ya da kronik dakriyosistit olarak izlenir. Kronik form akut formdan daha fazla karşımıza çıkar. Akut ya da kronik dakriyosistitte nazolakrimal kanalda bir obstrüksiyon geliştiği için epifora ve sekresyon tipiktir. Akut dakriyosistitte buna ek olarak kесе bölgesinde hassasiyet, ağrı ve hiperemi de mevcuttur (Şekil-6). Sistemik antibiyoterapi ile uygun şekilde tedavi edilmezse apse ya da periorbital sellülitte ilerleyebilir. Tekrarlayan enfeksiyonlar gelişirse dakriyosistorinostomi

cerrahisi planlanmalıdır (26). Kronik dakriosistit ise sıklıkla nazolakrimal kanalın alt ucunda yani burun boşluğunda gelişen bir obstrüksiyonun yol açtığı, kese bölgesine basmakla pürülan

sekresyonun punktumdan regürjite olduğu, görece uzun süreli bir tablodur. Tedavide dakriosistorinostomi cerrahisi endikedir (26).

## Kaynaklar

1. Kanski JK, Bowling B. Clinical Ophthalmology: a systematic Approach. Eds: Gabbedy R, Cook L. Episclera and sclera. Elsevier, 7th edition, 2011: 252-67.
2. Gilani CJ, Yang A, Yonkers M, Boysen-Osborn M. Differentiating Urgent and Emergent Causes of Acute Red Eye for the Emergency Physician. West J Emerg Med 2017; 18 (3) 509-517.
3. Sızmaç S. Kırmızı Göz Nedenleri - Üveitler. Turk J Ophthalmol 2012; 42 (1): 57-62.
4. Ünal M, Konuk O. Temel Göz Hastalıkları, Eds: Aydın O'Dwyer A ve Aydın Akova Y. Göz kapakları ve hastalıkları. 3. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, 158-82.
5. Eberhardt M, Rammohan G. Blepharitis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-.
6. Azari AA, Barney NP. Conjunctivitis: A systematic review of diagnosis and treatment. JAMA. 2013; 310 (16): 1721-9.
7. Preferred Practice Pattern Guidelines. Conjunctivitis - limited revision. American Academy of Ophthalmology Cornea/External Disease Panel; 2018.
8. Shorter E, Whiteside M, Harthan J, Margolis MS, et al. Safety and tolerability of a one-time, in-office administration of 5% povidone-iodine in the treatment of adenoviral conjunctivitis: The Reducing Adenoviral Patient Infected Days (RAPID) study. The Ocular Surface, <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2019.08.005>.
9. Alfonso SA, Fawley JD, Alexa Lu X. Conjunctivitis. Prim Care. 2015; 42 (3): 325-45.
10. Mimura T, Usui T, Yamagami S, et al. Recent causes of subconjunctival hemorrhage. Ophthalmologica 2010; 224 (3): 133-7.
11. Kongau Y, Henkind P. Pain elicited by consensual pupillary reflex: A diagnostic test for acute iritis. Lancet 1981; 2 (8258): 1254-5.
12. Thomas PA, Geraldine P. Infectious keratitis. Curr Opin Infect Dis 2007; 20 (2): 129-41.
13. Bourcier T, Thomas F, Borderie V, et al. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. Br J Ophthalmol 2003; 87 (7): 834-8.
14. Karaca I, Barut Selver O, Palamar M, Egrilmez S, Aydemir S, Yagci A. Contact Lens-Associated Microbial Keratitis in a Tertiary Eye Care Center in Turkey. Eye Contact Lens 2019 Apr 30. doi: 10.1097/ICL.0000000000000617.
15. Palamar M, Masaroğulları M, Egrilmez S, Aydemir Ş, Yağcı A. Mikrobik kontakt lens keratitlerinde mikrobiyolojik inceleme sonuçlarımız. Turk J Ophthalmol 2010; 40: 349-53.
16. Barut Selver O, Egrilmez S, Palamar M, Arici M, Hilmioglu Polat S, Yagci A. Therapeutic Corneal Transplant for Fungal Keratitis Refractory to Medical Therapy. Exp Clin Transplant 2015; 13 (4): 355-9.
17. Gudmundsson OG, Ormerod LD, Kenyon KR, et al. Factors influencing predilection and outcome in bacterial keratitis. Cornea 1989; 8 (2): 115-21.
18. Adam RS, Vale N, Bona MD, et al. Triaging herpes zoster ophthalmicus patients in the emergency department: do all patients require referral? Acad Emerg Med 2010; 17 (11): 1183-8.
19. Yagci A, Gurdal C. The role and treatment of inflammation in dry eye disease. Int Ophthalmol. 2014; 34 (6): 1291-301.
20. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. Ocul Surf 2017; 15 (3): 539-74.
21. Gümüş K. Kuru göz hastalığının epidemiyolojisi ve patofizyolojisi. MN Oftalmoloji 2018; 25(Suppl 1): 5-11.
22. Palamar M, Degirmenci C, Ertam I, Yagci A. Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction with meibography in patients with rosacea. Cornea. 2015; 34 (5): 497-9.
23. Bayraktutar BN, Sahin A. Tedavi ve tedavi yönetim raporu. MN Oftalmoloji 2018; 25 (Suppl 1):12-22.
24. Freedman JR, Markert MS, Cohen AJ. Primary and secondary lacrimal canaliculitis: a review of literature. Surv Ophthalmol 2011; 56 (4): 336-47.
25. Balıkoğlu Yılmaz M, Şen E, Evren E, Elgin U, Yılmazbaş P. Kanalikülit Farkındalığı. Turk J Ophthalmol 2016; 46: 25-9.
26. Chen X, Liu Y. Efficacy of nasal endoscopic dacryocystorhinostomy for chronic dacryocystitis: A systematic review protocol of randomized controlled trial. Medicine (Baltimore) 2019; 98 (12):e14889.

## Skleritler ve üveitler

### *Scleritis and uveitis*

Suzan Güven Yılmaz<sup>ID</sup>

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

Sklerit ve üveitler akut kırmızı göze neden olan, görme kaybı potansiyeli taşıyan gözün nadir görülen inflamatuvar hastalıklarındandır. Kırmızı göz tanısında görmeyi tehdit edici hastalıkların benign durumlardan ayırımı önemlidir. Bu makalede sklerit ve üveitin belirtileri, klinik özellikleri ve ayırıcı tanısı tartışılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Akut kırmızı göz, sklerit, üveit.

### Abstract

*Scleritis and uveitis are an uncommon potentially sight threatening ocular inflammatory diseases that lead to acute red eye. It is important to distinguish sight-threatening diseases from benign conditions in red eye diagnosis. The signs, clinical features and differential diagnosis of scleritis and uveitis are discussed in this article.*

**Keywords:** Acute red eye, scleritis, uveitis.

### Giriş

İnflamatuvar göz hastalıkları arasında yer alan sklerit ve üveitler, tedavi edilmediği takdirde ciddi görme kaybı ile sonuçlanacak komplikasyonlara yol açabilen, ağrılı kırmızı gözün başlıca nedenleri arasında yer almaktadırlar. Sıklıkla idiyopatik, otoimmün ve nadiren infeksiyöz kaynaklı olarak gelişmektedirler. Prognoz ve tedavilerinin farklı olması nedeni ile konjonktivit, episklerit, kuru göz ve keratit gibi kırmızı göze neden olan diğer hastalıklardan ayırıcı tanılarının yapılması büyük önem taşımaktadır (1, 2).

Üveit ve skleritler etkilenen anatomik yapılar nedeni ile birbirinden keskin sınırlar ile ayrılan iki farklı hastalık grubunu oluştursalar da, ortak patogenetik süreci paylaşmaları sebebiyle altta yatan sistemik patolojiler ve tedavi modaliteleri iki hastalıkta da büyük benzerlikler göstermektedir. Ayrıca, skleritlerin hastalık seyriinde inflamasyonun skleradan üveal trakta yayılması

ile %42 oranında üveite neden olabilecekleri bildirilmiştir (3).

### I. Skleritler

Sklera, göz küresinin dış 4/5'ini kaplayan dokudur. Önde kornea, arkada optik sinir ile birleşim göstermektedir. Episklera, skleral stroma ve lamina fuska olmak üzere başlıca üç tabakadan oluşmaktadır. Episklera yoğun vasküler bağ dokusundan oluşur ve inflamasyonu episklerit olarak adlandırılmaktadır (4, 5).

### Episkleritler

Episklerit sık görülen, benign, idiyopatik, rekküren bir hastalıktır. Hastaların %50'sinde neden idiyopatik iken, üçte birinde skleritte olduğu gibi altta sistemik hastalık yatmaktadır (2). Hafif ve tekrarlamayan formlarda araştırmaya gerek yoktur. Basit ve nodüler olmak üzere iki tipte görülmektedir (2, 4, 5).

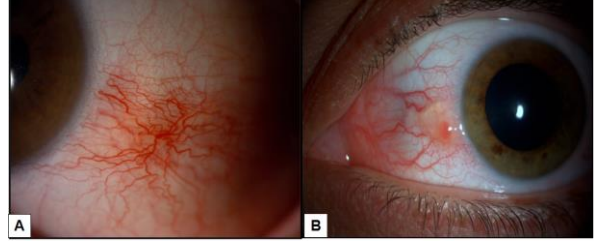
Sorumlu yazar: Suzan Güven Yılmaz  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,  
İzmir, Türkiye  
E-posta: drsuzan2003@yahoo.com

### Semptom ve Klinik Bulgular:

Basit episklerit olguların 3/4'nü oluşturur ve semptom kızarıklık ve hafif rahatsızlık hissidir. Diffüz veya sektöriyel hiperemi mevcuttur (Şekil-1A) (2, 4, 5). Episkleritte kızarıklık konjonktival ve superfesiyal damarlardan kaynaklandığı için pamuk aplikatör ile inflame damarları sklera üzerinden kaydırmak ve %2,5 epinefrin ile soldurmak mümkündür (2). Nodüler sklerit, basit tipe göre daha akut başlangıçlı ve daha uzun sürme eğilimindedir. Sabah uyanınca hasta gözündeki kızarıklığı fark etmekte, 2-3 günde kızarıklık bölgesi boyut olarak büyür ve daha rahatsız edici hale gelmektedir (Şekil-1B) (4, 5).

### Tedavi:

Hafif olgular ilaçsız takip önerilirken, semptomatik olgular suni gözyaşı ve steroidli damlaların yanı sıra sistemik NSAİİ ilaçlar ile tedavi edilmelidir (2, 4, 5).



**Şekil-1.** Episkleritli Olgulara Ait Ön Segment Fotoğrafları

**A)** Episklerit nedeniyle takipli bir olgunun ön segment fotoğrafında dilate konjonktival ve yüzeysel episkleral damarlara ait sektöriyel hiperemi görünmektedir. **B)** Nodüler episkleritli başka bir olguda limbus komşuluğunda inflamatuvar nodül ve nodül çevresinde dilate konjonktival, yüzeysel episkleral damarlar izlenmektedir (*Kornea Birimi arşivinden*).

### Ayırıcı Tanı:

Sklerit başta olmak üzere, konjonktivit, keratit gibi kırmızı göz yapanlar diğer nedenler. Tablo-1'de episklerit ve skleritlerin ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken özellikler verilmiştir.

**Tablo-1.** Episklerit ve skleritlerin karakteristik özellikleri.

Özellikler	Episklerit	Sklerit
<b>Anatomi</b>	Episklere	Sklera
<b>Yaş (yıl)</b>	20-40	20-60
<b>Cinsiyet</b>	Kadınlarda daha sık	Kadınlarda daha sık
<b>Klinik özellikler</b>	Hafif ağrı, geçici	Ağrılı
<b>Alta yatan sistemik hastalık</b>	Nadiren	Sıklıkla
<b>Komplikasyonlar</b>	Nadir	Sık
<b>Tedavi</b>	Gerekli olmayabilir	Gerekli
<b>Prognoz</b>	Mükemmel	Değişken

**Tablo-2.** Tarafından önerilen sklerit sınıflaması.

Sklerit Sınıflaması
<b>Ön (%88-98)</b>
a. Nekrotizan Olmayan -Diffüz -Nodüler
b. İnflamasyonun Eşlik Ettiği Nekrotizan -Vazooklüziv -Granülomatöz -Cerrahi Kaynaklı
c. Skleromalazia Perforans
<b>Arka (%2-12)</b>

## **Skleritler**

Tüm skleral katlar boyunca inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ödem ile karakterize görme kaybı potansiyeli olan bir hastalıktır. Episkleritten daha nadir olarak görülmektedirler. Ciddiyeti, kendi kendini sınırlayan ataktan, komşu dokulara yayılan ve görmeyi tehdit eden nekrotizan hastalığa kadar değişkenlik göstermektedir. Genellikle kadınlarda ve en sık 4.-6. dekkatta görülür. Olguların %32-57'sinde altta yatan sistemik bir hastalık mevcuttur (2, 5, 6).

Hastalığın sınıflaması ilk kez Watson ve Hayreh tarafından 1976 yılında yapılmıştır (7). Bu sınıflama hastalığın ciddiyeti, prognozu ve tedavi planlaması açısından faydalıdır. Hastaların sadece %10'unda daha agresif hastalığa ilerleyiş olmaktadır (Tablo-2) (4, 6).

İmmünopatogenez skleritin nedenine ve tipine bağlıdır. Otoimmun skleritlerin damarlarda immün-kompleks birikimine, idiyopatik skleritin ise makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu ile birlikte geçirilmiş hipersensitiviteye ikincil geliştiği düşünülmektedir (4, 5).

### **Semptom ve Klinik Bulgular:**

Skleritlerin karakteristik klinik bulgusu ağrıdır. Skleromalazia perforansta ağrı olmayabilir. Ağrı subakut başlangıçlı olup analjeziklere dirençli, kulak, yüz, baş ve çene bölgesine yansıyan özelliktedir. Ayrıca göz hareketleri ile artış gösterir, geceleri hastayı uykudan uyandıracak kadar yoğun bir şekilde hissedilebilmektedir. Ağrının nedeni, inflamatuvar mediatör ve nekroza ikincil duysal sinir liflerinde oluşan inflamasyon ve gerilmedir. Bu nedenle ağrı aktif skleral inflamasyonun göstergesidir. Bazen ağrı, iris sfinkter spazmına ikincil miyozise ve geçici miyopiye neden olabilmektedir (4-6).

Hemen hemen her sklerit olgusunda bulunan bir diğer bulgu mavimsi-kırmızı veya morumsu renkte derin hiperemidir. Tek bir alana lokalize veya diffüz olabilmektedir. Tekrarlayan skleritlerde sklera inceliş saydamlaşabilir ve koroid pigmentlerini yansıtan mavimsi gri bir renk alabilir (5, 6).

Skleritlerde inflamasyon kontrol altına alınmadığı takdirde keratit, üveit, katarakt, eksudatif retina dekolmanı, makula ödemi, hipotoni ve perforasyon ile görme kaybedilebilmektedir.

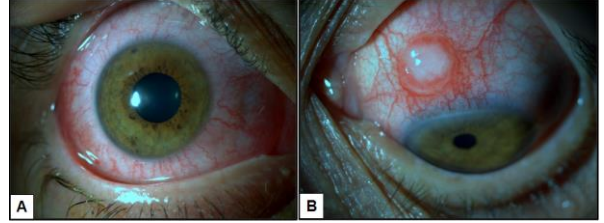
## **Ön Skleritler**

### **a. Nekrotizan Olmayan Ön Sklerit**

Diffüz ve nodüler olmak üzere iki formda görülmektedir.

- Diffüz ön sklerit, skleritlerin en iyi huylu tipidir. Olguların %30'unda altta yatan bağ dokusu hastalığı vardır. İnflame damarlar skleraya yapışiktır, pamuk uçlu aplikatör ile kaydırılmaz (Şekil-2A). Altta yatan hastalık tedavi edilmedikçe rekürrensler sıktır. Uzun dönem görme prognozu çok iyidir (2, 4, 6).

- Nodüler sklerit, nodüler episklerite benzer ancak skleradan kaynaklanan nodül pamuk aplikatör ile hareket ettirilemez. Yüzde 2,5'lik fenilefrin damlası vazokonstriksiyon yaparak konjonktival ve yüzeysel episkleral damarları soldurur ancak inflamasyona katılan derin pleksustaki vasküler yapılar etkilenmediği için hiperemi sebat edecektir (Şekil-2B) (4, 6).



**Şekil-2.** Ön sklerite ait ön segment fotoğrafları.

**A)** Diffüz ön skleritli bir olgunun ön segment fotoğrafında her kadranda dilate konjonktival, yüzeysel ve derin episkleral damarlara ait diffüz hiperemi. **B)** Ön nodüler sklerit nedeniyle takipli bir olguda üst bulbar alanda inflame nodül ve nodül çevresinde dilate konjonktival, yüzeysel ve derin episkleral damarlar (Kornea Birimi arşivinden).

### **b. İnflamasyonlu Ön Nekrotizan Sklerit**

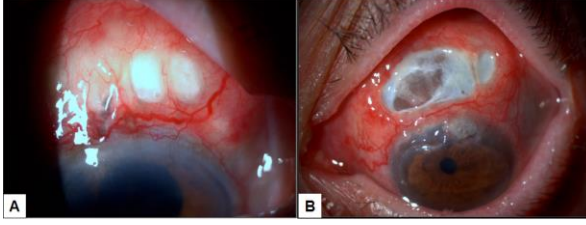
Skleritin en agresif formudur. Çoğunlukla bilateral tutulum göstermektedir. Başlangıç yaşı biraz daha geç olup olgular genellikle 60 yaş ve üzerindedir. Erken evrede tedavi edilmediği takdirde %40 olguda görme kaybı gelişmektedir. Sistemik vaskülit nedeniyle 5 yıllık mortalite oranı %29 olarak bildirilmiştir. İnflamasyonlu ön nekrotizan skleritler vazooklüziv, granümatöz veya cerrahi nedenli olarak gelişebilmektedirler (4).

- Vazooklüziv tip genelde RA ile ilişkilidir. Non-perfüze episklere ve konjonktiva nedeniyle üzerleri çıplak olan ödemli skleral bölgeler mevcuttur. Bu bölgeler, birleşerek hızlı bir şekilde progresif skleral nekroza yol açmaktadırlar (Şekil-3A) (4).

- Granümatöz tip genellikle granümatözisli polanjitis veya poliarteritis nodoza ile ilişkilidir. Hastalık tipik olarak limbus komşuluğunda enjeksiyon ile başlar ve sonra arkaya doğru yayılım göstermektedir. Sklera, episklere, konjonktiva ve komşu kornea ödemlenerek 24

saat içinde inflamasyona katılmaktadır (Şekil-3B) (4).

- Cerrahi nedenli sklerit, sıklıkla mitomicin C ile pterijyum cerrahisi sonucu görülmektedir (4).

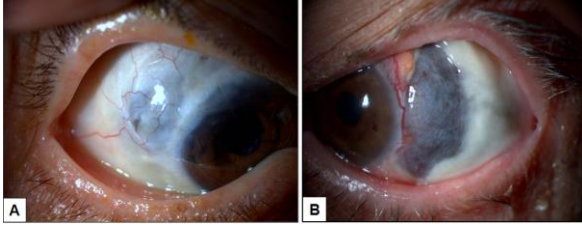


**Şekil-3.** İnflamasyonlu ön nekrotizan sklerite ait ön segment fotoğrafları.

**A)** Üst bulbar alanda nekrotik konjonktiva ve episklere nedeniyle üzeri çıplak skleral bölgeler izlenmektedir. **B)** Üst limbus (korneoskleral bileşke) gerisinde tam kat konjontival ve skleral nekroz nedeniyle kahverengi renkte uveal doku görünür hale gelmiştir. İnflamasyona limbus komşuluğundaki kornea da katılmış olup periferik korneal incelleme dikkat çekmektedir (*Kornea Birimi arşivinden*).

### c. Skleromalazia Perforans

Derin episkleral vasküler ağın obliteratif arteriti sonucu gelişen nekrotizan ön skleritin nadir görülen bir formudur. İnflamasyon yoktur. Uzun yıllar boyunca RA'yi olan yaşlı kadınlarda görülmektedir (Şekil-4A) (2, 4). Globun tam perforasyonu nadirdir. Glob bütünlüğü ince ancak tam fibröz tabaka tarafından sağlanmaktadır (Şekil-4B). Spontan perforasyon nadirdir, ancak darbelere göz son derece hassastır (4-6).



**Şekil-4.** Skleromalazia perforansa ait ön segment fotoğrafları.

**A)** Üst temporal bölgede bağlı incelmış skleral alan. **B)** Temporal yarıda ileri derecede incelmış skleral duvar nedeniyle uvea dokusunun öne protrüzyonu izlenmektedir. (*Kornea Birimi arşivinden*).

### Arka Skleritler

Arka sklerit ora serratanın arkasındaki skleranın inflamasyonudur (4, 8). Bu neden ile tanı için arka segment muayenesi önem kazanmaktadır. Fundus bakısında retinal ve koroidal foldlar, eksüdatif retina dekolmanı ve koroidal katlantılar izlenebilmektedir. B-mod USG'de diffüz ya da nodüler skleral kalınlaşma ve özellikle "T işareti"

(Tenon boşluğunda ve optik disk kılıfında sıvı) tanı koydurucudur (9, 10).

Posterior sklerit çoğunlukla idiyopatiktir. Olguların %30-40'ında sistemik bir hastalık (RA, JİA, tekrarlayan polikondritler, granülomatöz polianjitis, PAN, SLE, AS, UK, Chron Hastalığı, Reiter Sendromu, sarkoidoz) birliktelik mevcuttur. İnfeksiyöz etiyoloji (lyme, bartonella, sifiliz, tüberküloz, herpes zoster, acantomoeba) %10'dan azdır (5, 8, 9). Kırk yaş üstü ve kadınlarda daha sık görülür. Olguların %35'inde hastalık bilateraldir (4, 5, 8).

### Tedavi:

Topikal ve sistemik steroidler, immünsüpresif ilaçlar (MTX, mikofenolat mofetil, azatiopirin, sandimmun, siklofosamid) ve biyolojik ajanlar (rituximab) kullanılmaktadır (4-6).

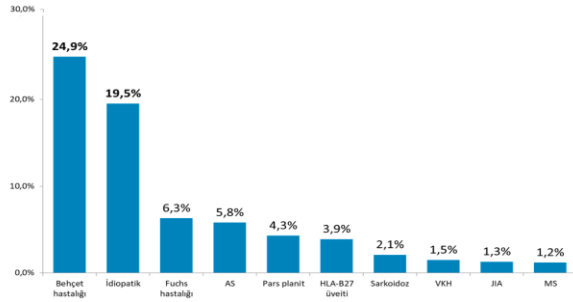
## II. Üveitler

Üveitler; iris, siliyer cisim ve koroidden oluşan üveal sistemin inflamasyonu ile karakterize, görmeyi tehdit edici geniş bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Yakın komşulukları nedeniyle çoğunlukla inflamasyona retina, vireus, optik sinir gibi intraoküler yapılar da katılmaktadır. Üveitler, nadir görülmelerine karşın (insidans 52/100 000), körlüklerin %10-15'inden sorumlu olup, genç-orta yaş aralığındaki çalışan popülasyonu etkilediği için sosyoekonomik etkileri büyüktür. Hastaların %25-50'sinde altta yatan sistemik bir hastalık mevcuttur (11, 12).

Üveitler anatomik, etiyolojik ve klinik özelliklerine göre sınıflanabilmektedirler. Klinikte en sık kullanılan anatomik sınıflama olup inflamasyondan etkilenen bölgeye göre ön (iris, siliyer cisim), orta (pars plana bölgesi ve vitreus boşluğu), arka (vitreus, koroid ve retina) ve panüveit (tüm intraoküler dokular) şeklinde isimlendirilmektedir. Arka segmentin tutulduğu durumlarda, tedavi daha güç ve kompleksdir. Vakaların %50'sinde arka segment tutulumu görülmekte ve bu vakaların %10'u körlükle sonuçlanmaktadır (11, 12).

Yakın zamanda, üniversitemizin Göz Hastalıkları Kliniğinin de içerisinde yer aldığı, 33 merkezi içeren 6967 üveitli gözün dâhil edildiği, Türkiye'deki üveitlerin demografik ve klinik özelliklerini yansıtan ilk ulusal kayıt raporu yayınlandı (13). Bu rapora göre; etiyolojik neden olarak %76,1 oranında non-infeksiyöz, %15,6 infeksiyöz ve %8,2 idiyopatik patolojiler yer almaktaydı. Grubun büyük bir bölümünü oluşturan non-infeksiyöz patolojiler arasında

Behçet Hastalığına bağlı göz tutulumu %24,9 ile en sık etiyolojik etken olarak ilk sırayı aldıği bildirildi (Şekil-5) (13).



**Şekil-5.** BÜST çalışma grubunun verilerine göre Türkiye’de non-infeksiyöz üveit etiyolojik nedenleri.

**BÜST:** Behçet’e bağlı ve Behçet dışı Üveit Sıklığını Tarama, **AS:** Ankilozan spondilit, **VKH:** Vogt-Koyanagi- Harada, **MS:** Multiple skleroz.

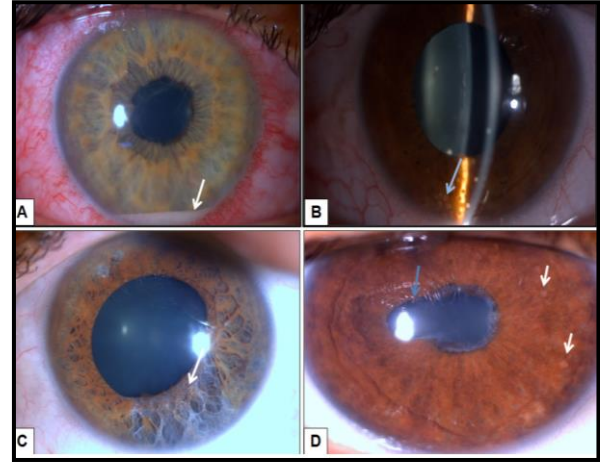
### Semptom ve Klinik Bulgular:

Kırmızı göz, akut ön segment inflamasyonunun göstergesi olup, ön üveit olgularında ve ön segment tutulumunun da şiddetli olduğu panüveit olgularında görülmektedir (11). Buradaki hiperemi, konjonktival ve episkleral damarlarda kimyasal mediatörlerin yol açtığı dilatasyona bağlıdır. Hiperemi, perilibal (siliyer enjeksiyon) veya diffüz olarak prezente olabilir (Şekil-6A) (14).

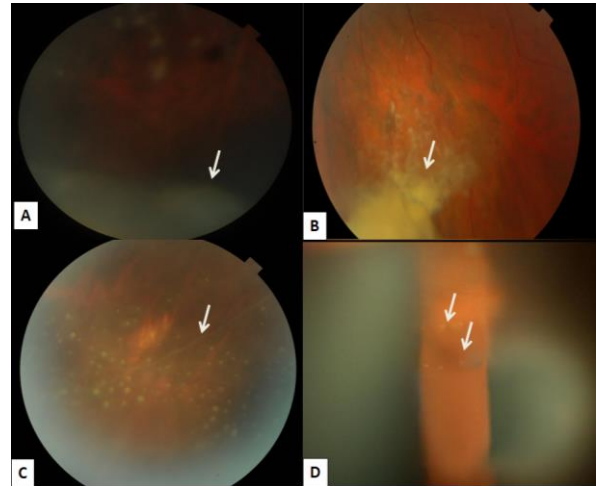
Kırmızı göz dışında ön segment inflamasyonunda hastaların başlıca şikayetleri ağrı, ışıktan rahatsız olma (fotofobi), ve lakrimasyondur. Akut ön üveitlerde bu semptomlar belirgindir. Ancak sinsi başlangıçlı kronik ön üveitlerde ciddi komplikasyonlar gelişene kadar hasta asemptomatik kalabilmektedir. Ağrı, fotofobi ve lakrimasyon trigeminal sinirin irritasyonundan kaynaklanır (11, 14).

Ön üveitlerde temel bulgu, inflamasyona bağlı kan-aköz bariyerindeki yıkım nedeniyle ön kamaraya polimorfonukleer lökositler, eritrositler, nekrotik artıkar ve proteinin geçerek reaksiyon oluşturmasıdır. İnflamatuar hücre ve proteinler yoğunluğuna göre ön kamarada serbest bir biçimde veya seviye vermiş bir halde (hipopiyon) görülebilirler (Şekil-6A) (14, 15). Isının etkisi ile ön kamarada aşağıya çöken ve kornea endoteline yapışan inflamatuvar hücrelerin oluşturduğu çökeltiler “keratik presipitatlar” olarak adlandırılmaktadır (Şekil-6B). Ön kamara sıvısı içindeki hücre ve proteinler; lens ile iris arasında birikir ve bu iki yapıyı birbirine yapıştırırsa buna “arka sineşi”, iris ile korneayı birbirine yapıştırırsa buna da “ön sineşi” adı verilmektedir. İriste atrofi

herpetik etiyolojiyi düşündürürken (Şekil-6C), üzerinde küçük nodüller ise granümatöz reaksiyona işaret etmektedir (Şekil-6D) (11, 14, 15).



**Şekil-6.** Ön üveite ait ön segment bulguları. **A)** Siliyer enjeksiyon ve ön kamarada hipopiyon (ok). **B)** Slit ışıkile yapılan biomikroskopik bakıda kornea alt yarısında keratik presipitatlar izlenmektedir (ok). **C)** Herpetik etiyolojiyi düşündüren sektöryel iris atrofisi (ok). **D)** Granümatöz patolojiyi düşündüren iris nodülleri (beyaz ok) ve posterior sineşi (mavi ok) (Üvea Birimi arşivinden).



**Şekil-7.** Orta ve arka üveitte vitreus kondansasyonları.

**A)** Pars plana bölgesinde eksüdasyon (snow banking) (ok). **B)** Vitreus içinde serbest kolleksiyonlar (ok). **C)** Pars planitli bir olguda vitreus tabanında çökelmiş punktiform vitreus opasiteleri ve periferik bir vendede perivasküler kılıflanma nedeniyle damar duvarında danste artışı (ok). **D)** Behçet Hastalığı üveitinde lineer dizilim gösteren vitreus incileri (oklar) (Üvea Birimi arşivinden).

Arka segment tutulumunda görme ile ilgili şikayetler ön plandadır. Görme keskinliğinde azalma, uçuşan cisimler (floaters) ve sisli görme şikâyeti sıklıkla mevcuttur. Bu durum vitreusta hücre infiltrasyonu ve protein birikimi nedeniyle

gelişen opasitelerden kaynaklanmaktadır. Bu vitre kondansasyonları orta üveitte pars plana bölgesinde kartopu opasiteleri (Şekil-7A,B) şeklinde görülürken, bazı infeksiyöz patolojiler ve Behçet Hastalığına bağlı arka üveitte lineer dizilimli ince taneleri şeklinde izlenebilmektedirler (Şekil-7C,D). Yine arka kutupta yer alan beyaz-sarı renkli retinit/retinokoroidit odakları, makula ödemi veya optik disk inflamasyonu görme kaybına neden olabilirler (11, 15).

### Ön Üveitler

Üveit tipleri içinde en sık karşılaşılandır. Tüm üveit olgularının %28,5-90'ını oluşturmaktadır (11, 14). Ön üveitlerin çoğunluğu (%13,6-52) idiyopatik olarak gelişmektedir (16).

HLA B27 ile ilişkili üveitler ise etiyolojik tanı alan anterior üveitlerin en sık nedenidir. Genellikle 20-40 yaştaki erkeklerde görülmektedir. Unilateral, akut başlangıçlı, non-granülomatöz özellikte, posterior sineşi ve hipopiyonun eşlik ettiği ön üveit tablosu hakimdir. Olguların yarısında alita sistemik bir hastalık yatmaktadır. Seronegatif spondiloartropatiler (SpA), HLA B27 akut ön üveit ile en kuvvetli ilişkiye sahip sistemik hastalık grubudur. Ankilozan spondilit (AS) bu grubun en sık karşılaşılan hastalığıdır. Ankilozan spondilit hastalarının %90'ı HLA-B27 pozitifliği gösterir. Hastalık seyirinde %50 vakada akut ön üveit görülmektedir. Ön üveit ile ilişkili diğer SpA arasında reaktif artrit sendromu, psöriatik artrit ve iltihabi barsak sendromu yer almaktadır (11, 14, 15).

Jüvenil idiyopatik artrit (JİA), çocukluk çağı üveitlerine eşlik eden sistemik hastalıklar içerisinde ilk sırayı almaktadır. Kız cinsiyet, pausiartriküler tip ve antinükleer antikor (ANA) pozitifliği üveit gelişimi açısından risk faktörüdür. JİA üveiti daha sessiz ancak kronik seyretme eğilimindedir; band keratopati, katarakt, glokom ve kronik hipotoni gibi komplikasyonlara sıklıkla rastlanır (11, 14).

Herpetik ön üveitler, tüm üveitlerin %5-10'unu, infeksiyöz ön üveitlerin ise en sık nedeni oluşturmaktadır (17). Etken HSV veya VZV olabilmektedir. Keratik presipitatlar yaygın, ince, yıldızimsı veya granülomatöz olabilmektedir. Göz içi basıncında akut 50-60mmHg'ya kadar yükselmeler görülebilmekte, korneal duyarlılıkta azalma, yama veya sektöriyal tarzda iris atrofileri, pupil distorsiyonu ve translüminasyon defekti görülebilir (Şekil-7C) (14).

Fuchs heterokromik iridosikliti ön üveitlerin %2-11'sinden sorumludur (18). Kronik, hafif bir inflamasyon, karakteristik stellat keratik presipitatlar, iriste heterokromi ve atrofi, katarakt ve daha az sıklıkla glokomun eşlik ettiği üveit şeklidir (15). Genellikle asemptomatik seyirlidir ve kırmızı göze neden olmaz. Ön üveitlerin ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır (11).

### Orta Üveitler

İnflamasyonun başlıca yeri vitreus olup pars plana bölgesinde eksudasyon ve kartopu opasiteleri görülmektedir (Şekil-7A,B). Ayrıca bu tabloya periflebit, optik disk ödemi ve makula ödemi de eşlik edebilmektedir (Şekil-7C) (15). Multipl skleroz (MS), sarkoidoz, Lyme ve tüberküloz orta üveit nedenleri arasında yer almaktadır. Ancak en sık görülen tipi idiyopatik formudur. Pars planit, idiyopatik intermediyer üveitlerin bir alt grubunu teşkil etmektedir. Çocuklarda daha şiddetli seyreder. Sinsi başlangıçlı, gözde ağrı ve kızarıklığa yol açmayan, kronik bir üveit formu olması nedeniyle küçük çocuklar ciddi komplikasyonlar gelişene kadar asemptomatik kalabilen bir hastalıktır (19).

### Arka Üveitler

Arka üveit vitreus, retina, koroid ve optik disk inflamasyonuna verilen genel addır. Görme keskinliğindeki etkilenme lezyonun makulaya yakınlığı ile doğrudan ilişkilidir. Maküler tutulum varlığında görme keskinliği belirgin olarak azalmaktadır. Retinit/koroidit odakları sıklıkla beyaz-sarımtırak renkte yama şeklinde görülmektedir. Aktif lezyonların sınırları silik olup üzerinde eksudasyon ve komşu vitreusta hücre bulunur. Lezyonlar inaktif hale geldikçe sınırları belirginleşir, beyaz görünüme sahip atrofik alanlar olarak görülür. Retinit odakları kabarık üzeri bulanık beyaz, sarı renkte bir görünüme sahiptir (15).

Vaskülitik patolojilerde, retinal inflamasyon özellikle damar duvarı çevresinde segmenter veya diffüz beyaz bulanık kılıf şeklinde görülmektedir (Şekil-8). İnflamasyonun gerilemesi ile damar duvarı boyunca beyaz parlak çizgilenme şeklinde sekel bulgu izlenmektedir (19). Venlerdeki inflamasyon periflebit, arteriollerdeki inflamasyon ise periarterit olarak adlandırılır. Periflebite neden olan durumlar Behçet Hastalığı, tüberküloz, sarkoidoz, MS ve pars planittir. Periarterit yapan başlıca hastalıklar arasında ise yine Behçet Hastalığı, SLE, PAN,



granülomatöz polianjiti, Churg-Strauss sendromu, Crohn, Susac sendromu, kedi tırnağı ve oküler toksoplazmozis sayılabilir (20). İnflamasyona sekonder gelişen retinal ven tıkanıklıklarında (oklüzif vaskülit), ilgili kadranda retinal ödem ve hemorajiler oluşmaktadır. Arter tıkanıklığında ise iskemik retinal ödemi gelişmektedir. Tıkanmış damarlar, ileri dönemde içinde akım olmayan beyaz kordonlar (hayalet damarlar) şeklinde görülmektedirler. Şiddetli arka üveitlerde inflamasyon koroid veya geçirgenliği artmış retinal damarlardan ekstravaze olan seruma sekonder eksudatif retina dekolmanı gelişebilmektedir. Optik disk ödem ve hiperemisi genellikle arka üveitlere eşlik etmektedir (19).



**Şekil-8.** Retinal vaskülitte floresein anjiyografi bulguları.

Retinal vaskülitli bir olgunun floresein anjiyografisinde; optik disklerde ve çevresindeki vasküler yapıların duvarlarında yoğun boyanma (*Retina Birimi arşivinden*).

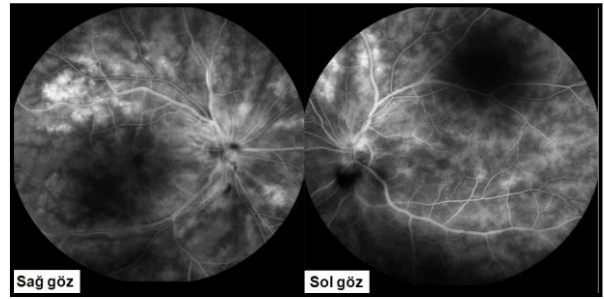
### Panüveitler

Ön kamara, retina ve koroidin tutulumu mevcuttur. Non-infeksiyöz panüveit etkenleri Behçet Hastalığı, sarkoidoz, Vogt-Koyanagi-Harada ve sempatik oftalmidir. İnfeziyöz etkenlerden en sık tüberküloz, toksoplazmozis ve sifiliz panüveite neden olurlar (11).

Behçet Hastalığı, alevlenme ve remisyonlar ile seyreden kronik, multisistemik otoimmün bir hastalıktır (21). Japonya'dan Türkiye'ye kadar tarihi İpek yolu üzerindeki ülkelerde sık görülen bu hastalık, ülkemizde 20-420/100.000 arasında bildirilen oranı ile dünya üzerindeki en yüksek prevalansa sahiptir (22). Ülkemizde non-infeksiyöz üveitlerin en sık etkenidir (13).

Oküler tutulum, Behçet Hastalığının en ciddi organ tutulumlarından biridir. Hastaların %70'inde göz tutulumu görülür ve bu hastaların %68 kadarı erkektir. Oküler tutulum, %10-20 hastada ilk bulgu olarak ortaya çıkmakla birlikte çoğu hastada oral aft gibi başlangıç bulgularından itibaren 2-4 yıl içerisinde görülmektedir. Klasik oküler tutulum, bilateral non-granülomatöz

panüveit ve retinal vaskülit şeklindedir. Genellikle ilk ataklar tek taraflı ve ön üveit şeklinde ortaya çıkarken, tekrarlayan ataklarda hastalık çift taraflı ve arka segment tutulumu yapma eğilimindedir (22). BH'nda izlenen vaskülit, hem arterleri, hem de venleri etkileyen tıkaçıcı, nekrotizan özelliindedir. Tıkaçıcı vaskülit akut periflebit veya tromboanjitis obliterans şeklinde olabilir. Anjiyografik olarak "eğrelti otu" görünümünde diffüz kapiller kaçak, Behçet'e bağlı retinal vaskülitin tipik özelliğidir (Şekil-9). Venlerdeki kılflanma arterlerden önce başlamaktadır. Periflebit ilerleyip tromboanjitis obliterans şekline dönüştüğünde retinada ödem ve eksudalar oluşmaktadır. Santral retinal ven/arter oklüzyonu ve sinir lifi tabakası infarktları kalıcı görme kaybına yol açabilmektedir (23, 24).



**Şekil-9.** Behçet hastalığına bağlı arka segment tutulumunda floresein anjiyografi bulguları.

Behçet Hastalığına bağlı arka segment tutulumu olan bir hastanın Floresein Anjiyografisinde arka kutupta tüm vasküler yapılardan "eğrelti otu" şeklinde diffüz kapiller kaçak (*Retina Birimi arşivinden*).

Sarkoidoz, adrenal bezler dışında tüm organları tutan multisistemik, non-kazeifiye granülomatöz bir hastalıktır. Hastalık her yaşta görülebilmekle birlikte 20-50 yaştaki kadınlarda daha fazla ortaya çıkma eğilimindedir. Göz tutulumu %25-50 oranında bildirilmiş olup çoğu vakada (%93) tutulum bilateral olmaktadır. En sık göz bulguları üveit (%30-70) ve konjonktival nodüller (%40) şeklinde görülmektedir. Hastaların %85'inde kronik granülomatöz ön üveit (koyun yağı keratik presipitatlar, iris nodülleri), %25'inde ise arka segment tutulumu (klasik mum damlacıkları, perivenöz kılflanma, Dalen-Fuchs nodülleri) vardır (25).

### Tedavi:

Üveit tedavisindeki amaç gözdeki inflamasyonu baskılayarak ağrıyı azaltmak, tutulan bölgelerdeki hasarı önlemek ve rekürrensi engellemektir. Sistemik ve topikal steroidli preparatlar tedavinin

ana unsurunu oluşturlar. Ön üveitlerde topikal damla formunda kullanım çoğunlukla yeterli olurken, arka üveitlerde sistemik tedavi gerekmektedir. Sikloplejik damlalar ile ön üveitlerde pupil dilatasyonu sağlanarak arka sineşi gelişimi önlenabilir ve siliyer spazma bağlı ağrı azaltılabilir. İnfeksiyöz etiyojili olgularda etkene yönelik uygun antibiyotikler, antiviral ve anitparaziter ajanlar kullanılmalıdır. Behçet Hastalığı gibi otoimmün hastalıklarda hastalık rekürrensini önlemek ve kronik steroid kullanımından kaçınmak amacıyla mutlaka

immünsüpresif ilaçlar (MTX, mikofenolat mofetil, azatiopirin, sandimmun vs.) veya biyolojik ajanlar (interferon, anti-TNF) başlanmalıdır (15, 19).

### Sonuç

Akut kırmızı göze neden olan sklerit ve üveitlerin önemli bir kısmında altta sistemik bir hastalığın yatması nedeniyle, doğru teşhis ve etkin bir tedavi için göz hekimlerinin yanında romatologların da dahil olduğu multidisipliner yaklaşım gereklidir.

### Kaynaklar

1. Gilani CJ, Yang A, Yonkers M. Differentiating urgent and emergent causes of acute red eye for the emergency physician. *West J Emerg Med* 2017; 18 (3): 509–17.
2. Whitcup SM. Scleritis. In: Nussenblatt RB and Whitcup SM (eds), *Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice 4th Edition*, St. Louis: Mosby, 2010; 264-8.
3. Sainz de la Maza M, Foster CS, Jabbur NS. Scleritis-associated uveitis. *Ophthalmology* 1997; 104 (1): 58-63.
4. Kanski JJ. Episklere ve Sklere. In: Nischal K and Pearson A (eds). *Klinik Oftalmoloji: Sistemik Yaklaşım 7th Edition*. Edinburgh: Elsevier, Saunders, 2013; 252-67.
5. Kadayıfçılar S. Episklerit ve Sklerit. In: Aydın P and Aydın Akova Y (eds), *Temel Göz Hastalıkları. 1.basım*, Ankara: Güneş Kitabevi, 2001; 83-187.
6. Dönmez O, Aydın Akova Y. Noninfeksiyöz Skleritlerde Güncel Tanı ve Tedavi. Tuğal Tutkun İ, editör. *Üveit Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019;23-31.
7. Watson PG, Hayreh SS. Scleritis and episcleritis. *Br J Ophthalmol* 1976; 60: 163-91.
8. Budak K, Günalp İ. Skleritler ve Episkleritler. *T Klin Oftalmoloji* 1994;3: 62-70.
9. Agrawal R, Lavric A, Restori M, Pavesio C, Sagoo MS. Nodular Posterior Scleritis: Clinico-Sonographic Characteristics and Proposed Diagnostic Criteria. *Retina*. 2016; 36 (2): 392-40.
10. Kumar A, Ghose A, Biswas J, Majumder PD. Clinical profile of patients with posterior scleritis: A report from Eastern India. *Indian J Ophthalmol* 2018; 66 (8): 1109-12.
11. Sızmaç S. Kırmızı Göz Nedenleri-Üveitler. *Turk J Ophthalmol* 2012; 42: 57-62.
12. Suttorp-Schulten MS, Rothova A. The Possible Impact of Uveitis in Blindness: A Literature Survey. *Br J Ophthalmol* 1996;80(9): 844–8.
13. Yalçındağ FN, Özdal PC, Özyazgan Y, Batioğlu F, Tuğal-Tutkun İ; BUST Study Group. Demographic and Clinical Characteristics of Uveitis in Turkey: The First National Registry Report. *Ocul Immunol Inflamm* 2018 (26): 17-26.
14. Çakar Özdal P. Ön Üveitler. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2008;1:27-37.
15. Çakmak H, Erkan E. Üveitler. *JCAM* 2015;115-8.
16. Sengün A, Karadağ R, Karakurt A, Sarıcaoğlu MS, Abdik O, Hasiripi H. Causes of uveitis in a referral hospital in Ankara, Turkey. *Ocul Immunol Inflamm* 2005; 13: 45-50.
17. Siverio Jr CD, Imai Y, Cunningham ET. Diagnosis and management of herpetic anterior uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2002; 42: 43-8.
18. Birnbaum AD, Tessler HH, Schultz KL, et al. Epidemiologic relationship between fuchs heterochromic iridocyclitis and the United States rubella vaccination program. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 424-8.
19. Tuğal Tutkun İ. Üveitlere genel bakış. *Klinik Gelişim* 2012; (25): 26-34.
20. Erol N. Retinal Vaskülitler. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2011; 4 (3): 115-22.
21. Güven Yılmaz S, Yüce B, Ateş H. Behçet Hastalığı'nda klinik bulgular, klinik tanı ve sınıflandırma. *Güncel Retina* 2018; 2 (4): 329-3.

22. Idil A, Gürler A, Boyvat A, et al. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2002; 9: 325-31.
23. Şengün A. Behçet Hastalığı. In: Akbatur HH, Şengün A (eds). *Behçet Hastalığı, Endoftalmiler ve Üveitler. Atlas Kitapçılık Tic.Ltd.Şti, Ankara, 2002; 79-105.*
24. Tuğal Tutkun İ. Behçet Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2008; 1: 44-50.
25. Mirza GE. Sarkoidoz, Sempatik Oftalmi, Vogt-Koyanagi- Harada Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2008; 1: 51-61.

## Kininler ve romatizmal hastalıklar

### Quinines and rheumatic diseases

Selim Nalbant<sup>1</sup>

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

#### Öz

Kına kına ağacından elde edilen kininlerin sıtmada kullanılmalarına ait serüven ve sonrasında olanlar ne kadar ilginç ise ilk defa romatizmal hastalıklarda kullanılmaları da o kadar ilginçtir. İkinci Dünya Savaşında sıtmaya yakalanıp kinin ile tedavi edilen romatoid artritli Amerikalı askerlerin romatoid artritlerinin iyileştiğinin fark edilmesinin, kininlerin romatizmal hastalıklarda kullanılmasına neden olduğu söylenir. Kininlerin romatolojik hastalıklarda Klorokin (Chloroquine), Kinakrin (Quinacrine) ve Hidroksiklorokin (Hydroxychloroquine) formları kullanılır. Anti-malaryaller romatolojik hastalıklarda sıklıkla kullanılan, GİS (gastrointestinal sistem) emilimi çok iyi, güvenli, oldukça etkili ve 2-3 ay gibi uzun etkili ilaçlardır. Esas olarak hem kendisi hem de hepatik metabolitleri böbrekten atıldıkları için renal fonksiyonlar azaldığında doz azaltılması gerekir. Anti-inflamatuar etkileri pek çok noktada oluşur ancak hangisi temel mekanizmadır bugün için bilinmemektedir. Hipoglisemik etkileri vardır. Bu etki bazı olgularda önemli olabilir. Alerjik cilt reaksiyonları, psikozis, epilepsi benzeri ataklar, miyopati ve retinal hasarlar gibi ciddi yan etkiler oldukça nadirdir. Daha sık görülenler bulantı-kusma ve dispepsi gibi GİS yan etkileridir. Göz kontrolü tedaviye başlamadan önce mutlaka yapıp, ilk beş yılda kontrol periyodları bireyselleştirilmeli, beş yıldan sonra en az yılda bir yapılmalıdır. Olgu 80 kg üzerinde ise günlük 400 mg başlangıç doz ile başlanabilir. 80 kg altında 5 mg/kg doz üstüne çıkılmazsa oküler ve renal yan etkiler nadirdir. Gebelikte renal fonksiyonlar normal olduğunda güvenle kullanılabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Kininler, inflamasyon, göz yan etkileri.

#### Abstract

*Using of the quinines in rheumatic diseases for the first time is interesting as much as the adventure of the use of quinines obtained from the Cinchona tree for malaria. American soldiers with rheumatoid arthritis who were infected with malaria and treated with quinine in the Second World War were reported to have recovered from rheumatoid arthritis. Quinines, used in rheumatologic diseases, are Chloroquine, Quinacrine and Hydroxychloroquine. GIS (gastrointestinal system) absorption of anti-malarials commonly used in rheumatologic diseases is very good, safe, and highly effective and long-acting such as 2-3 months. Because both quinine and its hepatic metabolites are excreted from the kidney, the dose should be reduced when renal function decreases. Anti-inflammatory effects occur at many points, but which is the main mechanism is not known for today. It has hypoglycemic effects. This effect may be important in some cases. Serious side effects such as allergic skin reactions, psychosis, epilepsy-like seizures, myopathy, and retinal damage are extremely rare. More common are GIS side effects such as nausea, vomiting and dyspepsia. Ophthalmologic examination must be performed before starting treatment and control periods should be individualized in the first 5 years and after 5 years at least once a year. If the case is over 80 kg, it can be started with an initial dose of 400 mg per day. It can also be used safely when renal functions are normal during pregnancy.*

**Keywords:** Quinines, inflammation, ophthalmologic side effects.

Sorumlu yazar: Selim Nalbant  
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye  
E-posta: selim.nalbant@maltepe.edu.tr

## Tarihçe

Botanikçi Karl von Linne 1742 yılında, Kınakına ağacını isimlendirirken Kontes Chinchon'un hikâyesinden esinlenerek Cinchona adını vermişti. Peru Genel Valisinin karısı Kontes Chinchon (Çinkon) 1638 yılında sıtma hastalığına yakalanır. İstirabını dindirmek için yapılan tüm çabalar etkisiz kalırken, Loja Valisi bunu duyar ve kendisine bir kutu Kına kına kabuğu gönderir. Sonuçta kontes iyileşir. İspanya'ya döndükten sonra kontes bu ilacı ihtiyacı olan herkese verir ve ilaç kısa sürede "Kontessa Tozu" adıyla meşhur olur. Ancak, bu hikâyenin doğruluğu oldukça şüphelidir. "Kına kına" adı ise bitkiye Aztek dilinde verilen isimdir. Yerli dilde bir kelimenin tekrarlanması onun tıbbi etkileri olduğu anlamındaydı. İkinci Dünya Savaşında yarım milyon Amerikan askeri sıtma ile karşı karşıyaydı. Kına kına ürünleri kritik maddeler arasına girmişti. Filipinler'de görevli Amerikalı Arthur Fischer adlı ormancı Java'daki Hollanda plantasyonlarından tohum çaldırtmayı başarmış ve Filipinler'de tarımını başlatmıştı. Japonlar fabrikayı ve tüm stoklarını ele geçirdi. Almanlar Amsterdam'ı alarak Avrupa'nın tüm rezerv alkaloit stoklarını ele geçirmişti. Bu şekilde, müttefikler dünya kinin stoklarının %90'ından mahrum bırakıldılar. Bunun üzerine sentetik antimalaryallerin yapımı için araştırmalar hızlandırıldı ve atebrin, klorokin ve pimakin gibi türevler geliştirildi (Kinin'in Hikâyesi Prof. Dr. K. Hüsnü Can Başer).

Kininin çok keskin bir tadı olduğu için meşrubatlarda da kullanılmaktadır. Örneğin, tonik (içecek) içine kinin katılmış sodaya verilen addır. Kokteyllerde sıkça kullanılır. Halk arasında sanılanın tersine tonik hiç alkol içermez.

## Farmakoloji

*Anti-malarya ilaçlar* 1950'li yıllarda ilk defa SLE tedavisinde kullanılmasından beri inflamatuvar romatizmal hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılır (2, 3).

Temel olarak üç formu kullanılmaktadır:

Klorokin (CQ) 500 ve 250 mg tb.	} %95 kullanım
Hidroksiklorokin (HCQ) HCQ-4-aminoquinoline deriveleri 200 mg tb.	

Kinakrin (amino derivatı) (Farmakolog ya da eczacı tarafından özel hazırlanır)

Farmakokinetiklerinde bazı sorunlar vardır (4, 5):

- Bireysel farklılıklar çok fazladır.

- Hastalığın durumu metabolizmalarını etkiler (aktif hastalık durumunda protein bağlanması artar).
- Yapısal olarak benzese de bileşikler arasında metabolik farklılıklar vardır (klorokin ve hidroksiklorokin).

Bu farmakokinetik sorunlara rağmen anti-malaryallerin %70'i emilir ve diyarden etkilenmez.

- Ortalama kana geçiş süresi 30 dakikadır.
- Vücutta kalış süresi de ortalama 30-60 gün civarındadır.
- HCQ'nin S enantiyomerinin (Jeneriklerin %50'si) R enantiyomerlerine göre biyoyararlanımları daha yüksek, yarı ömürleri daha düşük, daha potent ve daha az göze ait yan etkileri vardır.

## Doku Dağılımı

- Kas
- Karaciğer
- Dalak
- Böbrek
- Akciğer
- Kan elemanları
- Adrenal bez ve hipofiz
- Melanin bulunduran dokular

Klorokin korneal dokuya bağlanma potansiyeli HCQ'dan daha yüksektir. Anti-malaryaller arasında etkili kan konsantrasyonuna ulaşması için geçen süre farklılıklar gösterir. Bu süre Quinacrine için %94 oranında dört haftayken, HCQ için %96 oranında altı aydır. Altı haftada etkili plazma seviyesine ulaşabilmek için Romatoid Artrit hastalarında 1200 mg /gün dozuna ulaşan yükleme dozları gerekir. Bu yüksek dozlar daha etkin klinik yararlar da gösterdiği gibi daha sık yan etkilere de neden olacaktır (özellikle GİS). Anti-malaryallerin hem kendileri hem de karaciğere ait metabolitleri doğrudan böbrek tarafından atılır. Dolayısıyla böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gitmek gerekir. HCQ son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda günlük 200 mg'dan fazla kullanılmamalıdır. Hem CQ hem de HCQ kreatinin klirensinde %10'luk bir azalmaya neden olabilirler. Ancak bu böbrek fonksiyonlarında gerçek bir azalma değildir. Anti-malaryaller kreatinin atılımını kompetatif olarak inhibe ederler.

Anti-malaryaller tedavinin kesilmesinden beş yıl sonra dahi idrarda bulunabilirler, ancak bu klinik

etkin plazma konsantrasyonlarında kaldığı anlamında değildir (6, 7).

Pek çok ilaçla etkileşimleri vardır. Bu etkileşimlerin pek çoğu oldukça önemsizdir. Bu yazımızda özellikle romatizmal hastalıklarda kullanımları açısından konuyu incelediğimiz için özellikle üç kimyasala dikkat çekeceğiz. 1-) Antimalaryaller metotreksatin biyoyararlılığını oldukça azaltırlar bu nedenle birlikte kullanılmaları önerilmez. 2-) H<sub>2</sub>-reseptör blokerleri ise anti-maleryallerin klirensini düşürürler ve bu %50 oranına varabilir. 3-) Sigara içimi antimalaryallerin metabolizmasını hızlandırır, etkinliğini azaltır (4, 5, 8).

### **DMARD (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) Etkisi:**

Romatolojik hastalıkların tedavisinde temel mekanizma anti-inflamatuvar etki oluşturmaktır. Bu etkiyi özellikle de uzun etkili olan DMARD türevi ilaçlarla oluşturmayı tercih ederiz. Kininler de bu grup içerisinde en klasik ilaçlarımızdan birisidir. Ancak anti-inflamatuvar etkilerini nasıl oluşturdukları çok da iyi bilinmemektedir. Ancak romatolojik hastalıkların tedavisinde etkili olan olası mekanizmalar şunlardır (2, 3):

- 1- Fosfolipaz A<sub>2</sub>'yi baskılayarak anti-inflamatuvar etki,
- 2- Nötrofil kemotaksisini ve fagositozunu engelleme,
- 3- Lenfosit proliferasyonunu ve Doğal Öldürücü (NK) aktivitesini azaltma,
- 4- Nötrofil süperoksit salınımını ve IL-1, TNF- $\alpha$  ve INF- $\gamma$  yapımını azaltma,
- 5- Oto-antikör yapımını ve immün kompleks oluşumunu engelleme,
- 6- Bakteri ve virus replikasyonunu baskılama.

Romatizmal hastalıklar üzerindeki etkileri dışında kininlerin başka sistemler üzerinde de etkileri vardır (2, 3). Diğer Etkileri:

- Serum kolesterol düzeyini düşürür.
- Glikoz metabolizmasını olumlu yönde etkiler.
- Tromboz riskini azaltır (anti-agregan ve anti-adezyon etki).
- Kemik yoğunluğu üzerine olumlu etki.

### **Yan Etkileri:**

Aslında en güvenilir anti-romatizmal ilaçlardır. Ciddi yan etki oldukça nadirdir (9-11).

Sistemlere ait yan etkiler genel olarak şu başlıklar altında toplanmaktadır:

- GIS (En sık)
- Santral Sinir Sistemi
- Cilt
- Göz

**Gastrointestinal Sistem:** En sık ilaç bırakma sebebidir. Klorokin ile daha sıktır. Bulantı en sık yan etkidir. Hasta yemek yemek istemezse daha da artar. Kusma ve ishal de eşlik edebilir. Karın ağrısı kas krampları nedeniyledir. Ülser ya da gastrit yapmaz. Abdominal kramplar açısından ilacı yatmadan önce almak ve dozu yavaşça artırmak bu yan etkiyi oldukça azaltacaktır. Hepatotoksisite hemen hiç yoktur (11).

**Cilt:** Olguların %10'unda her zaman değişik şekillerde alerjik yapıda yan etkiler olabilir. Özellikle güneş gören vücut bölgelerinde daha sıktır. Güneş ışınlarına karşı hassasiyet oluşturur. En sık puriritik makulopapüler lezyonlar olur. Hastalar yavaşça doz artırılarak uygulanan duyarsızlaştırma rejimleri ile tedaviye geri yönlendirilebilir. Uzun süre tedavi alan hastalarda özellikle bacaklarda hiperpigmentasyon, saçlı deri ve oral mukozada da hiper ya da hipopigmentasyonlar gelişebilir. Pigmente lezyonların gelişimi özellikle kolay gelişen cilt altı kanamalarla (anti-konvülzan ve anti-platelet ilaçlarla artar) olur. Genellikle lokal ekimotik değişikliklerle başlar. Bunun dışında quinacrine ciltte sarı renk değişikliği ve damakta siyah-mavi noktacıklara yol açar. Sedefte kullanımı tartışmalıdır. Bazı yayınlar lezyonları arttırdığını bazı yayınlar güvenle kullanılabileceğini bildirmiştir (12-15).

**Merkezi Sinir Sistemi:** Baş ağrısı (şimşek çakması şeklinde, kendiliğinden geçer) geliştiğinde geçici doz azaltmak gerekebilir. Bazen hasta ya da hekim bunu üveit atağı ile karıştırılabilir. Bunun dışında tinnitus, insomnia, sinirlilik, psikoz ve konvülsiyon da gelişebilir (2).

**Nöromusküler ve Kalp:** Aslında çok nadirdir. Şu başlıklar altında toplanabilir:

- Toksik nöropati,
- Miyopati,
- Kardiyomiyopati,
- Kalp ritimleri.

**Göz:** Aslında çok nadirdir. Ancak, romatoloji pratiğini ve göz kliniklerini en sık meşgul eden kontrol prosedürlerinin uygulandığı konudur. Bunun nedeni ise görme kaybına neden

olabileceği için en korkulan yan etki olmasıdır. Göze ait en önemli toksik yan etkileri iki ana başlık altında toplamak mümkündür: “Kornea ilişkili toksisite” ve “Retinopati ilişkili toksisite” (18-26).

1) *Kornea ilişkili toksisite*: Korneal birikim şeklindedir ve mutlak doz ilişkilidir. Ancak her zaman geri dönüşümlüdür ve klorokin ile daha çok görülmektedir. Hangi dozun toksik sınır olduğu tam olarak bilinmemektedir. HCQ için 400 mg/gün ve altı dozlarda hemen hiç görülmez. Birikim görmeyi etkilemez. Geçici halo veya ışık hassasiyeti en önemli belirtidir. İlaç kullanımına ara verilmesiyle klinik düzelir (22, 23).

2) *Retinopati ilişkili toksisite*: Erken retinal anormallikler asemptomatiktir ve sadece oftalmolojik muayene ile ortaya konulabilir. Buna “*premakülopati*” denir. Komponentleri: Maküler ödem, artmış pigmentasyon, granüler görünümde artış ve foveal reflekste kayıptır. Ratinanın merkezi çevresindeki silik fonksiyonel kayıplar retinada biomikroskopik değişiklikler oluşmadan ortaya çıkar. Bu seviyedeki değişiklikler tomografi (Spectral-domain Optical Coherence Tomography/SD-OCT) ve Multifokal Elektoretinografi ile saptanabilir. Korneal toksisiteden farklı olarak tedavinin kesilmesi ile retinopati düzelebilir ya da sabit kalır (24).

Bir çalışmada ileri elektrofizyolojik takip metotlarıyla yapılan asemptomatik olguların taramalarında %7 oranında beş yıllık kullanımda bile retinal değişiklikler olduğu saptanmıştır. Bu olgular nadiren semptomatiktir. Ancak, yine de doz değişikliğini veya ilacın bırakılmasını gerektirebilir (18).

İleri makular hastalıklar gerçek retinopatiye yol açar. Makula etrafında “*Bull Eye Lesion*” (Hedef Tahtası Görünümü) yama tarzında konsantrik halka tarzında depigmente alanlar oluşur. Bu noktadan sonra hasar geri dönüşümsüzdür. Olgular bu noktada her zaman semptomatiktir: Harf okuyamama, fotofobi, uzağı bulanık görme, gece görüşünde azalma, görme alanında bozulmalar ve ışık çakmaları en önemli semptomlarıdır (18, 20).

Retinal epitel hasarı sonucu oluşan ciddi retinopati SD-OCT bulgusu ilaç bırakıldıktan sonra en az üç yıl daha devam eder. Depigmentasyon ve fonksiyonel görme kaybı bir yıl veya daha fazla devam edebilir. Parafoveal (hedef tahtası görünümü) değişikliklere ilave olarak perisantral (arcade region - mixed patern)

değişiklikler de gelişebilir. Enteresan olarak bu değişiklikler Uzakdoğu ülkelerinde daha çok görülür (18, 20).

Gözün Monitorizasyonu: Diğer romatizmal ilaçların aksine HCQ ve CQ için sadece retinopati kontrolü yeterlidir. Tedaviye başlamadan önce çok detaylı bir fundus muayenesi yapılmalıdır. Normalse yıllık veya risk faktörü yoksa beş yılda bir yapılabilir (20).

Major Riskler:

Günlük dozun 5mg/kg üzerinde olması,

Beş yıldan fazla kullanım,

Böbrek hastalığı olması,

Tamoksifen kullanımı,

Berberinde maküler bir hastalık bulunması.

Retinopati kininlerin en önemli yan etkisidir. HCQ ve CQ retinopati yan etkisine ait mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Anti-malaryallerin retina epitelinde melanine (Retinal Pigment Epiteli-RPE) bağlanarak fotoreseptörleri etkilediği ve kalıcı körlüğe neden olduğu hipotezlenmektedir. Ancak temel problem RPE’de mi, fotoreseptör seviyesinde mi tam olarak ortaya konulamamıştır. Çalışmalarda bahsedilen retinopati riski ise multifaktöryel etkilenmelerin bir sonucudur. Burada takip metodunun hassasiyeti, ilaç dozu ve tedavi süresi sonucu etkilenmektedir (2, 22, 23).

Bir rejistiri çalışmasında 3995 olguyu incelendikleri çalışmada, olgularda ilk 5-7 yılda riskin çok az olduğu bulunmuş, retinal yan etki riskinin 10., 15. ve 20. yıldan sonra sırasıyla %1, %2,1 ve %3,1 şeklinde arttığı ortaya konulmuştur. Benzer risk, HCQ’nin toplam dozu 1000 grama ulaştığında da görülmüştür (24).

Retinal toksisite 2361 olgulu bir başka çalışmada beş yıl aralıksız HCQ kullanan hastalarda %7,5 oranında bulunmuş.

Retinal toksisite *Central Visual Field Examination* (Santral görme alanı muayenesi) veya SD-OCT yöntemlerinden biriyle değerlendirilmiş. Doz hesaplaması gerçek vücut ağırlığında 5mg/kg olduğunda ilk 10 yılda %2 artarken, 20 yılda %20 oranında artmakta olduğu ortaya konulmuş. Bu çalışmada 5mg/kg dozun altında olduğunda ilk 10 yıl %1’den azken 20 yıldan sonra %4’ün üzerine çıkmaktadır. Aynı çalışmada risk daha yüksek dozlarda, böbrek hastalığında ve aynı anda tamoksifen kullananlarda 2-3 kat artmış (25).

## **Romatolojik Hastalıklarda Kullanımı**

Bugün için anti-malaryaller her ne kadar birçok alanda kullanılıyorsa da aslında kullanım alanları ile ilgili kanıt dayalı tıp esasında değerlendirdiğimizde Tablo-1, 2 ve 3'te olduğu gibidir. Romatolojik hastalıklarda kullanımlarına ait bilgiler değişik kanıt düzeylerinde olsa da bugün için oldukça yaygın ve güvenle kullanılmaktadırlar (Tablo-4) (2).

**Tablo-1.** Tedavide kullanımında kesin olarak yararlı olduğu gösterilenler.

- Sistemik lupus eritematoz
- Romatoid artrit
- Malarya
- Kütanöz sarkoidozis
- Kütanöz dermatomyozit
- Polimorf ışık erüpsiyonu
- Primer Sjögren sendromu
- Palindromik romatizma

**Tablo-2.** Tedavide kullanımının etkili olduğu düşünülenler

- Ortopedik Prosedürlerde Profilaksi Amacıyla
- Osteoporoz
- Hiperlipidemi
- Anti-fosfolipid Antikor Sendromu

## **Sistemik Lupus Eritematoz (SLE)'da Kullanımı**

En çok etkili oldukları ve en çok araştırıldıkları hastalık grubudur.

Cilt ve eklem bulgularının tedavisinde, tromboembolik olayların engellenmesinde,

**Tablo-4.** Kininlerin SLE'de kullanımlarına ait kanıtlar (27).

<b>Klinik öneri</b>	<b>Kanıt düzeyi</b>	<b>Referanslar</b>
ANA pozitif bir hastanın ilk incelemesi sırasında	C	15
ACR kriterlerinden 4 tanesini sağlamış SLE tanılı hasta	C	8
Hafif SLE'li hasta kinin tedavisi ile birlikte hasta eğitimi (güneşten ve aşırı egzersizden kaçınma vs.)	C	8
Hidroksiklorokin (plaquenil) SLE'li hastaların artrit ağrılarını azaltması	A	32
Glikokortikoid ve immunsupresanların (+) hidroksiklorokin birlikte kullanımı böbrek fonksiyonlarını SLE'li hastalarda glikokortikoidlerin tek başına kullanımlarından daha iyi korur.	A	32
Glikokortikoid mikofenolat veya siklofosfamid ile steroid kombinasyonu SLE nefritini remisyona sokmada çok etkilidir.	A	28

SLE: sistemik lupus eritematoz, ANA: antinükleer antikor, ACR: Amerikan Romatoloji Cemiyeti

kontitüsyonel (yapısal-bünyesel) semptomların iyileştirilmesinde ve klinik relapsların engellenmesinde etkilidir.

**Tablo-3.** Tedavide kullanımının muhtemelen etkili olduğu düşünülenler.

- Porfiryra kütana tarda
- Hiperkalsemi
- Kronik yorgunluk sendromu
- Astım
- Polimyaljiya romatika
- Atopik dermatit
- Morfea
- Ürtikeryal vaskülit

Kortikosteroid ve immunsüpresiflerle beraber kullanıldıklarında nefrit gibi organ tehdidi oluşturan durumlarda da etkili olduğuna ve tromboembolik olayları engellediğine dair kanıtlar mevcuttur. Organ tutulumu olmayan hem yetişkin hem de çocukluk çağı SLE hastalarının %80 ninde hastalığı remisyona soktuğu gösterilmiştir. Hydroxychloroquine'nin birçok çalışmada hastaların yaşam süresini uzattığı kanıtlanmıştır. Bu bulgu şüpheli olgularda hastalara tedaviye başlama kararında çok etkilidir. Quinacrine göz tutulumu riski olanlarda ya da aşırı halsizliği olanlarda tercih sebebidir. Klorakin ve HCQ ile birlikte kullanımı sinerjistik etki yaratır ve izleri kalmış lupus döküntülerinin tedavisinde çok etkilidir (26-29).



HCQ kan seviyesinin ölçülmesi tedavinin güvenliği ve etkinliği için önerilecek bir yöntem değildir. Ancak, birkaç çalışmada kullanılabileceği yönünde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bir prospektif çalışmada altı ay boyunca günde 400 mg HCQ alan 143 hastada düşük kan seviyelerinde SLE'nin daha aktif olduğu gösterilmiştir. Düşük kan seviyelerinde SLE'nin daha aktif olduğu başka bazı çalışmalarla da desteklenmiştir. Bir çalışmada en az 500 ng/mL HCQ plazma seviyesi alt sınır olarak saptanmış olguların ancak %56'sı bu seviyeyi ilk ay %80'i ancak üç ve daha fazla ayda bu seviyeye ulaşmış (30-32).

### **Romatoid Artrit'te Kullanımı**

Etkinlikleri romatoid artritte aslında çok düşüktür. O nedenle hafif ve orta şiddetteki olgulara kullanılır. Diğer DMARD'larla ve NSAİ'lerle kombine edilebilirler. Bir çalışmada HCQ'nun yüklem dozuna cevap hızının artırdığı ve GİS yan etkilerini azalttığına dair bulgular mevcuttur. Jüvenil idiyomatik artrit, jüvenil dermatomyozit, sistemik jüvenil idiyomatik artrit (Still Hastalığı), Sıkka Hastalığı, palindromik romatizmada da anti-inflamatuar etkilerinin olduğuna dair güçlü bulgular vardır (33).

### **Diyabet Riskinde Azalma**

Küçük bir randomize çalışmada Tip-II diyabetli hastalarda HCQ sülfanüreye dirençli hastalarda glisemik kontrolü kolaylaştırdığına dair bulgular elde edilmiştir. Bu bulgular almanlara göre

yapılan büyük bir karşılaştırmalı gözlemsel bir çalışmayla da desteklenmiştir (34, 35).

### **Sonuç**

Anti-malaryallar romatolojik hastalıklarda sıklıkla kullanılan, GİS emilimi çok iyi, güvenli, oldukça etkili ve 2-3 ay gibi uzun etkili ilaçlardır. Esas olarak hem kendisi hem de hepatik metabolitleri böbrekten atıldıkları için renal fonksiyonlar azaldığında doz azaltılması gerekir. Anti-inflamatuar etkileri pek çok noktada oluşur ancak hangisi temel mekanizmadır, bugün için bilinmemektedir. Hipoglisemik etkileri vardır. Bu etki bazı olgularda önemli olabilir.

- Alerjik cilt reaksiyonları, psikoz, epilepsi benzeri ataklar, myopati, ve retinal hasarlar gibi ciddi yan etkiler oldukça nadirdir. Daha sık görülen bulantı-kusma ve dispepsi gibi GİS yan etkileridir.
- Göz kontrolü tedaviye başlamadan önce mutlaka yapıp, ilk beş yılda kontrol periyodları bireyselleştirilmeli, beş yıldan sonra en az yılda bir yapılmalıdır.
- Olgu 80 kg üzerinde ise günlük 400 mg başlangıç doz ile başlanabilir 80 kg altında 5mg/kg doz üstüne çıkılmazsa oküler ve renal yan etkiler nadirdir.
- Gebelikte renal fonksiyonlar normal olduğunda güvenle kullanılabilir.

### **Kaynaklar**

1. K. Hüsnü Can Başer, "Kinin'in hikâyesi," TAB Bülteni, Sayı 10 (1994), s.17-23.
2. Rynes RI. Antimalarial Drugs. In: Kelly WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB (eds). Textbook of Rheumatology, 5<sup>th</sup> Ed, WB Saunders, Philadelphia 1997. 747-58.
3. Rynes RI. Antimalarial drugs. In: Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge CB (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology. 6<sup>th</sup> Ed. Philadelphia:WB Saunders; 2001. p.859-67.
4. Tett SE, Cutler DJ, Day RO. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets assessed with deconvolution techniques. J Pharm Sci 1992; 81: 155-9.
5. Furst DE. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. Lupus 1996; 5 Suppl 1:S11-5.
6. Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. Br J Rheumatol 1997;36(7):799-805.
7. Furst DE, Lindsley H, Baethge B, et al. Dose-loading with hydroxychloroquine improves the rate of response in early, active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind six-week trial with eighteen-week extension. Arthritis Rheum 1999; 42: 357-65.
8. Munster T, Gibbs JP, Shen D, et al. Hydroxychloroquine concentration-response relationships in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46: 1460-9.
9. Aponte J, Petrelli M, von Dawson N. Liver enzyme levels in arthritis patients treated with long-term bolus methotrexate. Arthritis Rheum 1992; 35: 126-8.
10. Gladman DD, Urowitz MB, Senécal JL, et al. Aspects of use of antimalarials in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1998; 25: 983-5.

11. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1449-61.
12. Jallouli M, Francès C, Piette JC, et al. Hydroxychloroquine-induced pigmentation in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 935-40.
13. Bahloul E, Jallouli M, Garbaa S, et al. Hydroxychloroquine-induced hyperpigmentation in systemic diseases: prevalence, clinical features and risk factors: a cross-sectional study of 41 cases. *Lupus* 2017; 26: 1304-8.
14. Mosak J, Furie R. Comparative safety of therapies in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38: 795-807.
15. Sorbara S, Cozzani E, Rebora A, Parodi A. Hydroxychloroquine in psoriasis: is it really harmful? *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 450-1.
16. Estes ML, Ewing-Wilson D, Chou SM, et al. Chloroquine neuromyotoxicity. Clinical and pathologic perspective. *Am J Med* 1987; 82: 447-55.
17. Casado E, Gratacós J, Tolosa C, et al. Antimalarial myopathy: an underdiagnosed complication? Prospective longitudinal study of 119 patients. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(3):485-90.
18. Lyons JS, Severns ML. Using multifocal ERG ring ratios to detect and follow Plaquenil retinal toxicity: a review Review of mfERG ring ratios in Plaquenil toxicity. *Doc Ophthalmol* 2009; 118: 29-36.
19. Marmor MF, Hu J. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132:1105-12.
20. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002; 109 (7): 1377-82.
21. Rynes RI, Bernstein HN. Ophthalmologic safety profile of antimalarial drugs. *Lupus* 1993; 2 Suppl 1:S17-9.
22. Block JA. Hydroxychloroquine and retinal safety. *Lancet* 1998; 351(9105): 771.
23. Rosenbaum JT, Mount GR, Youssef J, Lin P. New Perspectives in Rheumatology: Avoiding Antimalarial Toxicity. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1805-9.
24. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 775-84.
25. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 1453-60.
26. Wallace DJ. Antimalarial therapies. In: Dubois' *Lupus Erythematosus*, 7th edition, Wallace, DJ, Hahn, BH (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore 2007. 1152-74.
27. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in SLE: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 20-8.
28. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 577-83.
29. Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, et al. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus* 2008; 17: 281-8.
30. Lafyatis R, York M, Marshak-Rothstein A. Antimalarial agents: closing the gate on Toll-like receptors? *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3068-70.
31. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3284-90.
32. Durcan L, Clarke WA, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine blood levels in systemic lupus erythematosus: clarifying dosing controversies and improving adherence. *J Rheumatol* 2015; 42: 2092-7.
33. Furst DE, Lindsley H, Baethge B, et al. Dose-loading with hydroxychloroquine improves the rate of response in early, active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind six-week trial with eighteen-week extension. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 357-65.
34. Gerstein HC, Thorpe KE, Taylor DW, Haynes RB. The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonylureas--a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 55: 209-19.
35. Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB, et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 2007; 298: 187-93.

## Biyobenzer tıbbi ürünlerin üretim süreci ve kalitesinin güvenlilik ve etkililik üzerine etkisi

*The effect of manufacturing process and quality of biosimilar medicinal products on safety and efficacy*

Devrim Demir Dora<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

<sup>2</sup> Gen ve Hücre Tedavisi Uygulama ve Araştırma Merkezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya, Türkiye

### Öz

Biyolojik tıbbi ürünler, konvansiyonel tedavilere cevap vermeyen çeşitli hastalıkların tedavisinde yeni tedavi seçenekleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Biyobenzer tıbbi ürünler, ruhsatlı bir biyolojik tıbbi ürüne (referans tıbbi ürün) yüksek düzeyde benzerlik gösteren ürünlerdir. Biyobenzer tıbbi ürünler, referans tıbbi ürünlere kalite özellikleri, biyolojik aktivite, güvenlilik ve etkililik açısından benzer olmalı ve benzerlik karşılaştırılabilirlik çalışmaları ile gösterilmelidir. Hedef Ürün Kalite Profili (HÜKP) ve molekül özellikleri referans tıbbi ürünle karşılaştırılabilir olmalıdır. Biyobenzer tıbbi ürünler referans tıbbi ürünler ile aynı gen dizisine sahip olmalarına rağmen; farklı klonlama vektörü, konakçı hücre, fermentasyon koşulları, kültür ortamı, saflaştırma işlemleri ve formülasyon nedeniyle üretim süreci sonunda farklı biyofiziksel özelliklere sahip biyobenzer ürün elde edilir. Üretim sürecinin herhangi bir aşamasında meydana gelebilecek değişiklikler üründe farklılıklara neden olarak ürünün kalitesini, güvenliğini ve etkililiğini değiştirebilmektedir. Ürün ya da üretim işlemi kaynaklı safsızlıklar, translasyon sonrası modifikasyonlar, üretim, taşıma, saklama ve hasta kullanımı sırasında meydana gelebilecek stres koşulları, ürünün stabilitesini, biyoaktivitesini ve immünojenitesini değiştirebilir. Bu farklılıkların ürünün güvenlilik ve etkililiğini değiştirmediği prelinik ve klinik çalışmalarla gösterilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Biyobenzer tıbbi ürün, üretim süreci, kalite, güvenlilik, etkililik.

### Abstract

*Biological medicinal products are emerging as new treatment options for the treatment of various diseases that do not respond to conventional treatments. Biosimilar medicinal products are biological medicinal products that are highly similar to an already authorized original biological medicinal products (reference medicinal product). Biosimilar medicinal products should be similar to reference medicinal products in terms of quality characteristics, biological activity, safety and efficacy and biosimilarity should be demonstrated by comparability studies. The quality target product profile (QTPP) and molecular properties should be comparable to the reference medicinal product. Although biosimilar medicinal products have the same gene sequence as reference medicinal products; due to the different cloning vector, host cell, fermentation conditions, purification processes and formulation, a biosimilar product with different biophysical properties is obtained at the end of the manufacturing process. Changes that may occur at any stage of the manufacturing process change the quality, safety and efficacy causing differences in the product. Product or process related impurities, post-translational modifications, stress conditions that may occur during production, handling, storage and patient use may alter the stability, bioactivity and immunogenicity of the product. It should be demonstrated by preclinical and clinical studies that these differences do not change the safety and efficacy of the product.*

**Keywords:** Biosimilar medicinal product, manufacturing process, quality, safety, efficacy.

Sorumlu yazar: Devrim Demir Dora  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye  
E-posta: devrimdemirdora@akdeniz.edu.tr

## Giriş

Biyolojik tıbbi ürünler, konvansiyonel tedavilere cevap vermeyen çeşitli hastalıkların tedavisinde yeni tedavi seçenekleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Biyoteknolojik tıbbi ürünler, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak canlı sistemlerde üretilen makromoleküller olup; ulusal ve uluslararası kılavuzlarda biyolojik tıbbi ürün kapsamında değerlendirilir (1). Biyolojik tıbbi ürün; etkin madde veya maddeleri biyolojik bir kaynaktan üretilen ya da biyolojik bir kaynaktan saflaştırılan, kalitesi, imalat süreci ve kontrolleri fizikokimyasal ve biyolojik testler ile birlikte gösterilen beşerî tıbbi üründür (2, 3). Biyoteknolojik ilaçların kendilerine özel üretim teknolojilerine sahip olmaları nedeniyle maliyetlerinin konvansiyonel ilaçlara göre oldukça yüksek olması, bu ilaçların tedavide yaygın olarak kullanılmalarını engellemekte ve tedavide eşitsizliğe neden olmaktadır. Referans tıbbi ürün ile aynı kalite, güvenilirlik ve etkililik profiline sahip biyobenzer tıbbi ürünlerin geliştirilmesi ile sağlık sisteminin sürdürülebilirliğinin sağlanması, tedaviye erişimdeki eşitsizliklerin azaltılması ve hastaların ilaca daha düşük maliyetle erişimlerinin sağlanması hedeflenmiştir.

Biyobenzer tıbbi ürün, ruhsatlı bir biyolojik referans tıbbi ürüne yüksek düzeyde benzerlik gösteren üründür (3, 4). Biyobenzer tıbbi ürünlerin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri referans tıbbi ürüne benzer olmalıdır. Biyobenzer tıbbi ürünler referans tıbbi ürünler ile aynı gen dizisine sahiptir ve benzer teknoloji ile üretilir. Ancak klonlama vektörü, konakçı hücre, fermentasyon koşulları, saflaştırma işlemleri ve formülasyon farklılıkları nedeniyle üretim süreci sonunda farklı biyofiziksel özelliklere sahip biyobenzer ürün elde edilir (5, 6). Biyobenzer olarak geliştirilen tıbbi ürünün referans tıbbi ürün ile benzerliğinin gösterilmesi için kalite, klinik dışı ve klinik karşılaştırılabilirlik çalışmalarının yapılması gereklidir (6-8). Biyobenzer tıbbi ürün ile referans tıbbi ürün karşılaştırıldığında, klinik güvenilirlik ve etkililik profilleri arasında anlamlı fark yaratmayan minör farklılıklar bulunabilir. Biyobenzer tıbbi ürünlerdeki bu farklılıkların güvenilirlik ve etkililik profiline değiştirmedığı klinik çalışmalarla ispatlanmalıdır (7, 8).

Biyobenzer tıbbi ürünün geliştirmesi sürecinde Hedef Ürün Kalite Profili (HÜKP) belirlenmeli ve molekül özellikleri referans tıbbi ürünle karşılaştırılabilir olmalıdır. Biyobenzer tıbbi ürünün kalite özelliklerinin referans tıbbi ürünle

karşılaştırılabilir olduğunu göstermek için en gelişmiş teknolojik yöntemlerle kapsamlı karakterizasyon çalışmaları yapılmalıdır (3, 5, 6).

## Biyobenzer Tıbbi Ürünlerin Üretim Süreci

Biyobenzer tıbbi ürünlerin etkin maddeleri, rekombinant DNA teknolojisi ile canlı hücrelerde fermentasyon yoluyla üretilen peptit/protein yapısında kompleks moleküllerdir. Canlı hücrelerde üretiliyor olmaları, yapılarının kompleks olması, pek çok translasyon sonrası modifikasyon seçeneğinin bulunması, stabilite problemleri, üretim ve saflaştırma süreçlerinin karmaşık olması, karakterizasyonlarının zor olması, immünojenisitelerinin yüksek olması nedeniyle biyobenzer tıbbi ürünler, sentetik olarak üretilen küçük kimyasal ürünlerden farklı özellikler gösterir (9).

Biyobenzer tıbbi ürünlerin üretim süreci bitmiş ürünün özelliklerine etki eden pek çok basamaktan oluşmaktadır ve üretim süreci ürünün kendisini oluşturur. Üretim kontrollü ve sınıflandırılmış alanlarda cGMP kuralları çerçevesinde gerçekleştirilir ve yukarı akış ve aşağı akış süreçlerini içerir (10). Biyobenzer tıbbi ürünlerin üretim sürecindeki işlem basamakları Tablo-1'de görülmektedir.

### - Hücre Bankalarının Oluşturulması

Üretim basamağından önce hücre hattının geliştirilmesi kritik bir basamaktır. Hücre bankalarının İyi Üretim Uygulamaları (Good Manufacturing Practice-GMP) sertifikaları bulunmalıdır. Farmasötik proteinlerin üretimi için kullanılacak hücre bankalarının karakterizasyonları çok iyi bir şekilde yapılmalı ve canlılık, tanıma, saflık, genetik stabilite, sterilite, mikoplazma, beklenmedik virüsler ve retrovirus açısından değerlendirilmiş olmalıdır (11). İstenilen özelliklerdeki hücrelerin taranması ve seçilmesinin ardından ana hücre bankası oluşturulur. Ana hücre bankalarından hareketle çalışma hücre bankaları hazırlanır ve dondurularak saklanır (12). Çalışma hücre bankasındaki hücreler hedef proteinin üretilmesi ve salgılanması için optimize edilmiş, tanımlanmış koşullarda çoğaltılır.

Biyobenzer tıbbi ürünlerin üretiminde prokaryotik hücreler, mayalar, memeli hücreleri, böcek hücreleri, transgenik hayvanlar veya transgenik bitkiler konakçı hücre olarak seçilir (13-16). Konakçı hücrelerin özellikleri birbirlerinden farklılık göstermektedir. Konakçı hücre seçiminde ekspresyonu yapılması istenen proteinin özellikleri önem taşımaktadır. Sentezlenen her protein fonksiyonel değildir.

**Tablo-1.** Biyobenzer tıbbi ürünlerin üretim sürecindeki işlem basamakları.

Üretim Süreci	İşlem Basamakları
Hücre bankalarının oluşturulması	<ul style="list-style-type: none"><li>• İlgili gen ekspresyon vektörüne klonlanır.</li><li>• İstenen proteini üretebilecek uygun bir konakçı hücre seçilir.</li><li>• Ekspresyon vektörü seçilen hücreye aktarılır.</li><li>• İstenen proteinin ekspresyonu için pozitif klon içeren hücre seçilerek çoğaltılır.</li><li>• Ana hücre bankası ve çalışma hücre bankaları hazırlanır.</li></ul>
Yukarı Akış (Upstream)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Çalışma hücre bankasından hareketle ölçek büyütülerek biyoreaktörlerde üretim yapılır (Inokulum çoğaltılması).</li><li>• İstenen proteinin ekspresyonu için uygun fermentasyon koşulları belirlenir.</li><li>• Fermentasyon sonrası filtrasyonla ürün toplanır (Hasat işlemi).</li></ul>
Aşağı Akış (Downstream)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Afinite Kromatografisi (Protein A Kromatografisi)</li><li>• Düşük pH'da viral inaktivasyon</li><li>• Katyon Değişim Kromatografisi</li><li>• Hidrofobik Etkileşim Kromatografisi</li><li>• Virüs filtrasyonu</li><li>• Ultrafiltrasyon / Diyafiltrasyon</li><li>• Membran filtrasyon</li><li>• Dolum</li></ul>
Etkin madde eldesi	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bulk etkin maddenin elde edilmesi</li><li>• Stabilite, karakterizasyon ve karşılaştırılabilirlik çalışmaları</li></ul>
Formülasyon	<ul style="list-style-type: none"><li>• Formülasyon yardımcı maddelerinin eklenmesi</li><li>• Liyofilizasyon (gerekliyse)</li></ul>
Bitmiş ürün eldesi	<ul style="list-style-type: none"><li>• Primer ambalaj materyaline dolum</li><li>• Stabilite, karakterizasyon ve karşılaştırılabilirlik çalışmaları</li></ul>

Proteinin biyolojik aktivitesi için translasyon sonrası modifikasyon gerekliyse, ökaryotik hücreler seçilmelidir (17). Translasyon sonrası modifikasyonların çeşidi ve sıklığı proteinden proteine farklılık göstermektedir (18). En sık görülen modifikasyon glikozilasyondur ve proteinlerin doğru katlanması, biyolojik aktivitesi, stabilitesi, hedeflenmesi, hücre içi trafiğinin sağlanması, ligand tanınması ve bağlanması, yarılanma ömrünün düzenlenmesi ve immünojenisitesi üzerine etkileri bulunmaktadır (19).

#### - Yukarı Akış (Upstream) Süreci

Yukarı akış, hücrelerin üretim biyoreaktörü için hazırlanması amacıyla inokulum çoğaltma aşaması ile başlayan süreçtir. Biyoreaktörler ile hücrelerin çoğaltılması, büyümesi ve üretim verimini doğrudan etkileyen pH, ozmotik basınç,

oksijen, substrat, sıcaklık, karıştırma hızı gibi parametreler ayarlanarak; optimum verimde doğru ürün elde edilmesi sağlanır (20). Sonraki üretim basamağında ölçek büyütülerek üretim yapılır ve hasat edilir. Hasat sonrası aşağı akış işlemlerine geçilerek üretimi yapılan protein ortamdan saflaştırılır (21). Donmuş hücre bankalarından ölçek büyütme çok basamaklı ve kritik bir işlemdir. Ölçek büyütme sırasında meydana gelen en ufak değişiklikler, üretim ortamına tanımlanmamış farklı safsızlıkların gelmesine ve ürün varyasyonlarına neden olur (22). Ortamda farklı safsızlıkların bulunması immünojenisiteyi artırır.

#### - Aşağı Akış (Downstream) Süreci

Aşağı akış, istenilen ürünün amaçlanan kullanıma uygun hale gelmesi için yapılan ayırma ve saflaştırma işlemlerini içeren süreçtir (21).

Safılaştırma basamağı üretimin kritik bir basamağıdır. Safılaştırma işlemleri ile konakçı hücre proteinleri, DNA, ortam bileşenleri, virüsler ve metabolik yan ürünler uzaklaştırılır (23,24). Biyobenzer ürünlerde hücre bankası sistemindeki ve üretim işlemleri sırasındaki farklılıklar nedeniyle referans üründen farklı safsızlıklar gözlenir.

Yukarı akış işlemlerinden (besiyeri ortam bileşenleri, hücre artıkları, konakçı hücre proteinleri, konakçı hücre DNA'sı, vb) ve aşağı akış işlemlerinden (tampon, reçine, vb) gelen ürün ya da işlem kaynaklı safsızlıklar ürünün biyoaktivitesini ve immünojenitesini değiştirebilir (6). Üretimin son basamağında hedef protein yapısal bütünlük ve potens açısından analiz edilir. Bulk etkin madde üzerinde karakterizasyon, karşılaştırılabilirlik ve stabilite çalışmaları yapılır. Formülasyon sonrası ambalajlanır.

#### - Formülasyon

Biyoteknolojik tıbbi ürünler peptit/protein yapısında ürünlerdir. Protein için uygun formülasyon geliştirme kritik bir basamaktır. Işık, oksidasyon, iyonik bileşenler, sıcaklık değişimi, mekanik karıştırma gibi zayıf non-kovalent etkileşimleri bozan herhangi bir etki biyoaktivitenin kaybına neden olur (25,26). Formülasyon bileşenlerinin ve yönteminin ürünün stabilitesi ve terapötik etkinliği üzerine etkisi bulunmaktadır (27, 28). Formülasyonun uygunluğu, stabilitesi, geçimliliği (yardımcı maddelerle, seyrelticiyle ve ambalaj materyalleriyle), etkin maddenin bütünlüğü, etkililiği ve potensi gösterilmelidir. Formülasyonun referans tıbbi ürünle özdeş olması zorunlu değildir (2, 3).

#### - Stabilite

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin üretim sürecinin son basamağı ürünün saklanmasıdır. Etkin madde ve bitmiş ürünün raf ömrü boyunca uygun saklama koşullarında saklama kabındaki stabilitesi değerlendirilmelidir. Biyofarmasötikler 2-8°C'de saklanmalıdır. Sıcaklık, pH, ekspananlar, karıştırma/çalkalama, hava ve ışıkla temas, nem, kap kapak sistemi, saklama koşulları protein yapısındaki ürünün stabilitesini değiştiren faktörlerdir (26, 29, 30). Ürünün primer ambalaj materyali ve kap kapak sistemiyle etkileşimi, infüzyon setleri ile geçimsizliği değerlendirilmeli, ekstrakte edilebilen ve sızabilen maddelerin tayini yapılmalıdır. Bu faktörler ürünün biyoaktivitesini ve immünojenitesini etkilemektedir (31-33).

Biyobenzer tıbbi ürünler hastaya seyreltilerek uygulanacak ise, KÜB'de belirtilen geçimsizlik bilgileri dikkate alınmalı; ilaç ile geçimli olmayan seyreltici, infüzyon torbası ve seti kullanılmamalı ve kesinlikle çalkalanmamalıdır. Farklı üreticiler tarafından üretilmiş biyobenzer ve referans tıbbi ürünler birbiri ile karıştırılmamalıdır. Hasta kullanımı sırasında meydana gelebilecek yanlış taşıma ve saklama gibi ürünün stabilitesini etkileyebilecek stres koşulları ürünün biyolojik aktivitesini ve immünojenitesini değiştirebilir. Stabilitesini kaybeden ilacın görünüşünde değişiklikler, biyoaktivite kaybı, biyoyararlanımında farklılıklar, hastada immün reaksiyonlar ve advers etkiler görülebilir (34, 35) .

#### - Karakterizasyon Çalışmaları

Biyobenzer tıbbi ürünlerin karakterizasyonu etkin madde ve bitmiş ürün düzeyinde yapılmalıdır. Biyobenzer tıbbi ürünlerin karakterizasyon çalışmaları, ürünün fizikokimyasal özellikleri, biyolojik aktivitesi ve immünokimyasal özellikleri tayin edilmeli, saflığı, safsızlıklar ve kontaminantlar belirlenmeli ve miktar tayini yapılmalıdır (6).

Etkin maddenin bileşimi, fiziksel ve kimyasal özellikleri, büyüklük, yük, hidrofobisite, birincil ve kompleks yapıları tayin edilmelidir (36-38). Ürün ya da üretim işlemi kaynaklı safsızlıklar ve transasyon sonrası modifikasyonlar ürünün immünokimyasal özelliğini etkiler. Proteinlerin kompleks yapılarından dolayı, karakterizasyon çalışmaları birden fazla analitik yöntem kullanılması önerilir. Analitik yöntemlerin validasyonları yapılmalı, yöntem standardizasyonu için farmakope standartları kullanılmalıdır. Kantitatif veriler için istatistiksel analiz yapılmalıdır (6, 39, 40).

#### - Karşılaştırılabilirlik Çalışmaları

Biyobenzer tıbbi ürünlerin geliştirilmesi sürecinde referans tıbbi ürün ile kalite, klinik dışı ve klinik karşılaştırılabilirlik çalışmaları yapılmalıdır. Biyobenzer tıbbi ürünün; kalite açısından karşılaştırılabilirliğinin gösterileceği çalışmalar, ürünün tüm geliştirme süreci boyunca ve ticari seriler üzerinde yapılmalıdır. Eğer referans tıbbi üründen farklı bir formülasyon ve/veya kap/kapak sistemi seçildiyse (ürünle temas eden herhangi bir materyal varsa) bunun biyobenzer tıbbi ürünün etkililiği ve güvenliliği üzerinde etkisi olmadığı doğrulanmalıdır (3,6-9).

Her biyobenzer tıbbi ürünün gelişim süreci o ürüne özeldir. Ürün geliştirme sırasında, üretim

sürecinde değişiklikler yapıldığı zaman (etkin madde ve/veya bitmiş ürün) karşılaştırılabilirlik çalışması yapılmalıdır ve bu çalışmalar biyobenzer karşılaştırılabilirlik çalışmasından ayrı tutulmalıdır (41).

### Sonuç

Rekombinant protein üretimi sırasında üretimde kullanılan hücre hattı, üretim koşulları (sıcaklık, büyüme oranı, besi yeri bileşenleri) ve saflaştırma işlemi gibi üretime ait faktörler proteinin konformasyonel yapısını, translasyon sonrası modifikasyonlarını, safsızlık seviyesini ve

çözünürlüğünü değiştirir. Biyobenzer tıbbi ürünlerin üretim sürecindeki değişkenler elde edilen biyoteknolojik tıbbi ürünün kalitesini, güvenilirliğini ve etkililiğini belirlemektedir. Ürün ya da üretim işlemi kaynaklı safsızlıklar ve translasyon sonrası modifikasyonlar ürünün immünokimyasal özelliğini etkiler. Üretim sürecinin herhangi bir aşamasında meydana gelebilecek değişiklikler üründe farklılıklara neden olur. Bu farklılıkların ürünün güvenilirlik ve etkililiğini değiştirmedeği prelinik ve klinik çalışmalarla gösterilmelidir.

### Kaynaklar

1. Demir-Dora D. Biyofarmasötik Ürünlerin Geliştirilmesinde Biyobelirteçler. Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics 2017; 5 (2):75-83.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Biyobenzer Tıbbi Ürünlere İlişkin Kılavuz. 07.08 2008.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Biyobenzer Tıbbi Ürünler Hakkında Kılavuz Taslağı. 30.05.2017, <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/biyobenzer-tibbi-urunler-hakkinda-kilavuzu-taslagi-27122018173016> (Erişim: 20.11.2019)
4. European Medicines Agency and the European Commission. Biosimilars in the EU-Information guide for healthcare professionals. 29.10.2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf) (Erişim: 20.11.2019)
5. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev 1), 23 October 2014.
6. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (EMA/CHMP/BWP/247713/2012 Rev1), 22 May 2014.
7. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BWP/42832/2005 Rev1), 18 December 2014.
8. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product, Guidance for Industry. April 2015.
9. Özdem S, Çiçin İ, Demir-Dora D, Korucu-Nazlı C. Sorularla Biyoteknolojik ve Biyobenzer İlaçlar. Ed: İrfan Çiçin, Güneş Tıp Kitapevleri 2017. ISBN: 978-975-277-697-5.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Beşeri ve Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzu, 05.05.2016.
11. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic Q5D: Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products (CPMP/ICH/294/95). 1998.
12. European Pharmacopoeia 8.0, 5.14. Gene transfer medicinal products for human use, 705-716.
13. Werner RG, Noe W, Kopp K, Schultze M. Appropriate mammalian expression systems for biopharmaceuticals. Drug Res 1998; 48: 870-880.
14. Adrio JL, Demain AL. Recombinant organisms for production of industrial products. Bioeng Bugs 2010; 1: 116-131.
15. Wurm FM. Production of recombinant protein therapeutics in cultivated mammalian cells. Nat Biotechnol 2004; 22: 1393-1398.
16. Larrick JW, Thomas DW. Producing proteins in transgenic plant and animals. Curr Opin Biotechnol 2001; 12: 411-418.

17. Winder R. Biomanufacturing, Cell culture changes gear. *Chem Ind* 2005; 20: 18–20.
18. Walsh G. Post-translational modification of protein pharmaceuticals. *Drug Discov Today* 2010;15(17-18):773-780.
19. Walsh G, Jefferies R. Post-translational modifications in the context of therapeutic proteins. *Nat Biotechnol* 2006; 24: 1241–1252.
20. Stanbury PF, Whitaker A, Hall SJ. *Principles of Fermentation Technology*, 2nd ed., Butterworth-Heinemann, Elsevier Science Oxford, 2003: 167-214.
21. Kontoravdi C, Samsatli NJ, Shah N. Development and design of bio-pharmaceutical processes. *Curr Opin Chem Eng* 2013; 2: 435–441.
22. Gronemeyer P, Ditz R and Strube J. Trends in Upstream and Downstream Process Development for Antibody Manufacturing, *Bioengineering* 2014; 1 (4), 188- 212.
23. Cramer SM, Holstein MA. Downstream bioprocessing: recent advances and future promise. *Curr Opin Chem Eng* 2011; 1: 27–37.
24. Hanke AT, Ottens M. Purifying biopharmaceuticals: knowledge-based chromatographic process development. *Trends Biotechnol* 2014; 32 (4):210-220.
25. Tamizi E, Jouyban A, Forced degradation studies of biopharmaceuticals: selection of stress conditions, *Eur J Pharm Biopharm* 2016; 98: 26–46.
26. Manning MC, Chou DK, Murphy BM, Payne RW, Katayama DS. Stability of protein pharmaceuticals: an update. *Pharm Res* 2010; 27 (4): 544–75.
27. Samir Mitragotri S, Burke PA, Langer R. Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies. *Nat Rev. Drug Discov* 2004; 13: 655–672.
28. Arsiccio A, Paladini A, Pattarino F, Pisano R. Designing the Optimal Formulation for Biopharmaceuticals: A New Approach Combining Molecular Dynamics and Experiments. *J Pharm Sci* 2019; 108: 431-438.
29. Sharma B. Immunogenicity of therapeutic proteins. Part 2: impact of container closures. *Biotechnol Adv* 2007; 25: 318-24.
30. Wang W, Singh SK., Li N, Toler ML, King KR, Nema S. Immunogenicity of protein aggregates-concern and realities. *Int J Pharm* 2012; 431:1-11.
31. Kessler M, Goldsmith D, Schellekens H. Immunogenicity of biotherapeutics. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 9-12.
32. Barbosa M. Immunogenicity of biotherapeutics in the context of developing biosimilars and biobetters. *Drug Discov Today* 2011; 16: 7-8.
33. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006), 13 December 2007.
34. Ebbers HC, Crow SA, Vulvo AG, Schellekens H. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nat Biotechnol* 2012; 30: 1186-1190.
35. Korucu FC, Nazlı H, Gedik G, Çiçin İ. Biyobenzer ürünlerde klinik uygulamada karşılaşılabilecek sorunlar. *Marmara Pharm J* 2016; 20: 44-51.
36. Parr MK, Montacira O, Montacir H. Physicochemical characterization of biopharmaceuticals. *J Pharm Biomed Anal* 2016; 130: 366–389.
37. Chirino AJ, Mire-Sluis A. Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes. *Nat Biotechnol* 2004; 22: 1383–1391.
38. Planinc A, Bones J, Dejaegher B, Antwerpen PV, Delporte C. Glycan characterization of biopharmaceuticals. *Updates and Perspectives Anal Chim Acta* 2016; 921: 13-27.
39. Büyükköroğlu G, Demir-Dora D, Özdemir F, Hızal C. Techniques for Protein Analysis. In: Debmalya Barh, Vasco Azevedo (eds). *Omics Technologies and Bio-engineering Volume 1: Towards Improving Quality of Life*, Elsevier Inc, Chennai: Academic Press, pp.317-352, 2017.
40. Shintani H. Development of Test Method for Pharmaceutical and BioPharmaceutical Products. *Pharm Anal Acta* 2013; 4:258.
41. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products (CPMP/ICH/5721/03), 01 June 2005.



## Biyobenzer ilaçların prelinik ve klinik performanslarının değerlendirilmesi

### *Evaluation of preclinical and clinical performance of biosimilar drugs*

Turgut Emrah Bozkurt<sup>1</sup>

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

#### Öz

Biyoteknolojik ilaçlar doku veya hücre kültürleri gibi canlı organizmalar aracılığıyla genellikle rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilen kompleks, büyük moleküllerdir. Biyobenzerler daha önce onaylanmış olan referans biyolojik ilaçlara yüksek oranda benzeyen biyolojik ilaçlardır. Biyobenzer ilaçların referans ilaca kalite, etkililik ve güvenlilik açısından benzerliğinin gösterilmesi küçük moleküllerle karşılaştırıldıklarında çok daha karmaşık bir süreçtir. Ulusal ve uluslararası kılavuzlar biyobenzerlerin performanslarının değerlendirilebilmesi için genel bir çerçeve oluşturmuşlardır. Ancak, biyoteknolojik ilaçların sayılarının fazlalığı ve etki mekanizmalarının çeşitliliği bu ürünlerin performanslarının değerlendirilmelerini karmaşık bir hale getirmektedir. Bu makalede biyobenzerlerin eşdeğerliğini değerlendirmek için önemli noktalar son gelişmeler ve ilgili kılavuzlar doğrultusunda sunulmuş ve tartışılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Biyobenzer, ilaç, prelinik, klinik.

#### Abstract

*Biotechnological drugs are complex, large molecules which are manufactured by living organisms such as tissue cultures or cells mostly using recombinant DNA technology. Biosimilars are biological medicines that are highly similar to their already approved biological reference medicines. To establish the similarity of a biosimilar to its reference drug in means of quality, efficacy and safety is a much more complicated procedure when compared to small molecules. International and national guidelines have created a general perspective for evaluating the performance of biosimilars. However, the large variety of biotechnological drugs and their wide range of action mechanisms make this evaluation process complicated. In this paper, the major issues for evaluating the similarity of biosimilars are reported and discussed according to the recent literature and guidelines.*

**Keywords:** Biosimilar, drug, preclinical, clinical.

İlaç olarak kullanılacak yeni bir molekülün prelinik ve klinik tüm faz aşamalarını tamamlayarak pazara çıkması bilindiği üzere yaklaşık olarak on yıllık bir süre ve çeşitli verilere göre değişen 1-2,5 milyar dolarlık bir maliyet ile gerçekleşebilmektedir. Son yıllarda pazar payı giderek artan biyoteknolojik ilaçlar için de bu durum geçerli olmakla birlikte, konvansiyonel ürünlerle karşılaştırıldıklarında Ar-Ge maliyetleri daha yüksektir. Sağlık harcamaları açısından bakıldığında sosyal güvence sistemleri tarafından ilaçlara ödenen tutar oldukça önemli bir kalem olarak karşımıza çıkmaktadır. İlaç endüstrisi tarafından patent süresi bitmiş olan ilaçların

eşdeğerlerinin üretilerek pazara sunulması ilaç fiyatlarında düşmeye sebep olarak geri ödeme sistemine önemli katkı sağlamaktadır. Bu durum üretim maliyetleri, dolayısıyla da fiyatları konvansiyonel ürünlere göre çok daha yüksek olan biyoteknolojik ürünler için de geçerlidir. Biyoteknolojik ürünlerin ilaç olarak geçmişi çok uzun olmadığından bu ürünlerin benzerlerinin pazara çıkması yaklaşık 12-13 sene gibi nispeten yakın bir zamanda başlamıştır. Ancak son beş yıla bakılacak olursa tüm dünyada bu ürünlerin benzerleri ile ilgili yoğun bir ruhsat trafiği görülmektedir.

Sorumlu yazar: Turgut. Emrah Bozkurt  
Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji  
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
E-posta: emrahbozkurt1@hotmail.com

Bu durumun en önemli sebebi çok büyük pazar payı olan birçok biyoteknolojik molekülün patent sürelerinin bitmiş ya da bitmek üzere olmasıdır. Konvansiyonel ürünlerde kullanılan biyoeşdeğer terminolojisi biyoteknolojik ürünler için geçerli değildir. Çünkü moleküllerin çok büyük ve kompleks olması, tersiyer yapılarındaki ufak farklılıklar ve bunun gibi birçok fizikokimyasal özellik bire bir aynı olacak şekilde üretilmelerini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle de bu ürünler için tüm dünyada "biyobenzer" terminolojisi kullanılmaktadır. Buradaki "benzer" terimi eşdeğer olarak üretilen ürünün orjinatör firma tarafından üretilen referans ürün ile benzer etkililik ve güvenlilik göstermesi durumunu anlatmak için kullanılmakta olup, bu benzerliğin derecesi bilimsel kılavuzlarla belirtilmektedir (1, 2). Konvansiyonel ürünler için biyoeşdeğerliği ispatlanması ve eşdeğer ürünün pazara çıkması biyobenzer ürünlere göre çok daha kısa sürede ve çok daha az maliyetle olmaktadır.

Bugün biyobenzer olarak pazara çıkan moleküllere bakıldığında eritropoietin, granülosit-koloni stimüle edici faktör (G-CSF), insülin, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), somatotropin, interferonlar ve monoklonal antikorlar gibi ürünler görülmektedir. Günümüzde özellikle monoklonal antikorlar birçok farklı kullanım alanları olması nedeni ile oldukça fazla ilgi görmekte ve dolayısıyla bu grupta çok sayıda biyobenzer ürün pazara girmektedir. Diğer taraftan monoklonal antikorlar yukarıda saydığımız moleküller içerisinde yapıcı en büyük, en karmaşık dolayısıyla da üretiminin en zor olduğu molekül grubunu oluşturmaktadırlar. Ancak dünyada en çok para harcanan biyoteknolojik ürünler listesi incelendiğinde bu listenin önemli bir kısmının ve özellikle üst sıraların bu moleküller tarafından işgal edildiği görülmektedir (3, 4).

Biyobenzer ürünlerin referans ürün ile benzerliğinin gösterilmesi için küçük moleküllerden farklı olarak çok detaylı bir kalite karşılaştırılması gerekmektedir. Bu süreç içerisinde fizikokimyasal karakterizasyon başta olmak üzere ürünün farmasötik kalitesi son teknoloji kullanılarak yapılan çalışmalarla gösterilmelidir. Bu süreç kendi içerisinde karmaşık, iş yoğun ve tecrübe gerektiren bir süreç olup, buradaki küçük farklılıklar ya da belirsizlikler sonraki süreçlerin tamamını olumsuz etkilemektedir. Kalite basamağının uygun şekilde tamamlanmasını takiben prelinik çalışmalara geçilmektedir. Burada hangi çalışmaların

yapılacağına molekül, molekülün ait olduğu sınıf, endikasyon, endikasyon çeşitliliği, molekülün terapötik indeksi gibi parametreler dikkate alınarak karar verilir. Bununla ilgili olarak Avrupa İlaç Ajansı (EMA), Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından hazırlanmış olan kılavuzlar yapılması gereken çalışmalar ile ilgili genel çerçeveyi belirlemeye yönelik öneriler sunmaktadır. Bu konuda EMA'da biyobenzer ürünler ile ilgili genel bir kılavuzun yanı sıra eritropoietin, G-CSF, insülin, somatotropin, interferonlar, DMAH ile ilgili spesifik kılavuzlar vardır (1,5-10). Günümüzde üzerinde en yoğun olarak çalışılmakta olan monoklonal antikorlar ile ilgili olarak da ayrı bir EMA kılavuzu mevcuttur (11). Ancak monoklonal antikorlar sınıfındaki molekül sayısı ve etki mekanizmalarındaki çeşitlilik dikkate alındığında bu alandaki çalışmaların kılavuzda belirtilen ana çerçeve doğrultusunda ürün bazında güncel bilimsel literatür verilerine göre dizayn edilmesi gerekliliği ortadadır. Bu nedenle monoklonal antikorlar ile ilgili geliştirilme çalışmalarında benzerliğin gösterilmesi için seçilen prelinik ve klinik çalışmalarla ilgili gerekçelerin uygun şekilde rasyonelize edilmesi gerekir.

EMA kılavuzlarında biyobenzerliğin gösterilebilmesi için *in vitro* farmako-toksikolojik çalışmaların tüm ürün grupları için gerekli olduğu belirtilmektedir. *In vivo* (deney hayvanları üzerinde) çalışmalar ise gerek görülmesi halinde yapılmalıdır. Burada mümkünse deney hayvanı kullanılmadan yeterli düzeyde bilimsel kanıt elde etmek önemlidir. Benzerliğin *in vitro* denemeler ile detaylı olarak ispatlanamadığı durumlarda *in vivo* çalışmalara başvurulmalıdır. Bu durumda da uygun şekilde gerekçelendirilerek, yapılan çalışmaların seçim nedenleri, güven aralıkları, sonuçların bilimsel literatür ile birlikte yorumlanması, yapılmayan çalışmalar varsa nedenleri detaylı olarak sunulmalıdır.

*In vitro* çalışmalar genellikle test ve referans ürün arasındaki farklılıkları belirlemede *in vivo* çalışmalardan daha spesifik ve duyarlıdır. Bu nedenle de prelinik çalışmaların temelini oluştururlar. Biyobenzerliği gösterebilmek için yapılan *in vitro* farmakodinamik çalışmalar arasında, reseptöre bağlanma çalışmaları, nötürleştirme denemeleri, hücre proliferasyonu denemeleri ve sitotoksikite çalışmaları gibi çalışmalar bulunmaktadır. *In vivo* farmakodinamik çalışmalar ise test edilmesi gereken biyolojik

aktiviteyi yansıtan *in vitro* metodlar yok ya da yetersizse yapılabilir. Ancak kalite açısından önemli olabilecek bir fark olması durumunda (post-translasyonel modifikasyonlar, formülasyon farklılıkları), *in vivo* çalışmaların gerekliliğine kanaat getirilirse, uygun tür, model, çalışma süresi, tasarım, 3R ilkeleri gibi noktalara özen gösterilmelidir. Bunların yanında yapılacak olan toksisite çalışmalarında amaç test ve referans ürünün potansiyel toksisitelerinin karşılaştırılmasıdır. Bu amaçla uygun deney hayvanı/modeli kullanılarak ürünün özellikleri (ürünün sınıfı, farmakokinetiği, klinik kullanımı vb.) dikkate alınarak çalışmalar gerçekleştirilir. Lokal tolerans gerekirse tekrarlayan doz toksisite çalışmaları içerisinde yapılır.

İmmünojenisite, biyobenzerler açısından oldukça önemli bir konu olup her ürün için ayrıca değerlendirilmelidir. İmmünojenisitenin etkisi sadece güvenilirlik açısından değil, farmakokinetik/farmakodinamik farklılıkları yorumlamak için de önemlidir.

Preklinik testlerin ardından biyobenzerliğin klinik çalışmalar ile ispatlanması aşaması gelmektedir. Bu amaçla test ve referans ürüne ait farmakokinetik profillerin benzerliğinin değerlendirilebilmesi için faz-I çalışma yapılarak  $AUC$ ,  $C_{trough}$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  gibi parametrelerin referans ürünle karşılaştırmalı olarak incelenmesi gerekir. Daha sonra etkililik ve güvenliliğin değerlendirileceği bir faz-III çalışma planlanmalıdır. Bu faz-III çalışma da referans ürünle karşılaştırmalı olarak yapılmalı ve molekül ve endikasyon dikkate alınarak uygun primer ve sekonder sonlanım noktaları seçilmelidir. Bu çalışmalarda ölçülebilecek farmakodinamik parametreler varsa onlar da değerlendirilmelidir. Molekülün birden fazla endikasyonu olması durumunda faz-III çalışmada endikasyon seçimini belirlerken en önemli nokta bu endikasyonlar için farklı etki mekanizmalarının kullanılıp kullanılmadığıdır. Eğer molekül tüm endikasyonlarda aynı etki mekanizması ile etkisini gösteriyorsa tek bir faz-III çalışma yeterlidir. Ancak farklı etki mekanizmaları etkiye aracılık ediyorsa ve biyobenzer ürün tüm endikasyonlar için ruhsat başvurusu yapacaksa faz-III çalışma her bir endikasyon için ayrı ayrı yapılmalıdır. Molekülün birden fazla aktif bölgesi olması ve bu bölgelerin öngörülen etkiler açısından önemli olup olmaması durumu da dikkate edilmesi gereken noktalardan biridir. Bu farklılıklar biyoteknolojik bir ürün için sadece farklı

hasta popülasyonlarında yapılan çalışmalarla ilgili olmayıp, farklı immünojenisite ve farklı toksisite anlamına da gelebilmektedir. Bu nedenle biyobenzer ürünlerin klinik çalışmaları ile ilgili değerlendirmeler yapılırken verilerin farklı endikasyonlar için ekstrapolasyonunda bu noktalara özellikle dikkat edilmelidir. Tüm çalışma süreci ve sonrasında farmakovijilans açısından da gerekli verilerin toplanarak bildirimlerin yapılması gerekir.

### Monoklonal Antikor Örneği

Romatolojide sıklıkla kullanılan biyoteknolojik ürünlerin büyük kısmı monoklonal antikorlardır. Bu moleküllerin biyobenzerlerinin geliştirilme süreci molekülün büyük yapısı nedeni ile nispeten zordur. Monoklonal antikorların biyobenzerlerinin geliştirilmesinde tüm biyobenzerlerde olan detaylı fizikokimyasal karakterizasyonun ispatlanmasından sonra fonksiyon ile ilgili çalışmalar için ilk olarak *in vitro* aktivite çalışmaları yapılmalıdır. Bu çalışmalarda hedef antijene bağlanma, ilgili Fc-gamma reseptörler, FcRn ve komplemana bağlanma çalışmaları, Fab ile ilişkili fonksiyonlar (solübl ligandın nötralizasyonu, reseptör aktivasyonu veya blokajı), Fc ile ilişkili fonksiyonlar antikor-bağımlı hücre-aracılı sitotoksisite (ADCC), kompleman-bağımlı sitotoksisite (CDC) gibi çalışmalar yapılmalıdır. Eğer mutlaka gerekli ise ve uygun modeller varsa *in vivo* aktivite için transgenik modeller, transplant modelleri kullanılabilir. Monoklonal antikorlar için uygun tür genellikle insan-dışı primatlardır (11).

Klinik faza geçildiğinde farmakokinetik parametrelerin benzerliğinin değerlendirilebilmesi için yapılacak çalışma tasarımında, molekülün kliniği, farmakokinetik özellikleri (hedef-aracılı dispozisyon, lineer/non-lineer farmakokinetik, yarılanma ömrü vb.) gibi faktörler göz önünde bulundurulur. Bu amaçla genellikle sağlıklı gönüllüler üzerinde tek doz paralel grup tasarım tercih edilir. Molekül sitotoksik bir etki mekanizmasına sahipse, farmakokinetik çalışma hasta gönüllülerde yapılmalıdır. Bu çalışma duruma göre monoterapi ya da kombinasyon tedavisi şeklinde yapılabilir (11). Örneğin romatolojide sıklıkla kullanılan TNF- $\alpha$  inhibitörü infliksimab biyobenzeri olan CT-P13'ün (Remsima) geliştirilme sürecinde faz-I farmakokinetik çalışmanın 250 ankilozan spondilit hastasında, faz-III çalışmanın ise 606 romatoid artrit hastasında yapıldığı görülmektedir (12-15).

Bir etanersept biyobenzeri olan SB4 (Benapali)'ün ise faz-I farmakokinetik çalışması 136 sağlıklı gönüllüde yapılırken, faz-III çalışması 596 romatoid artrit hastasında yapılmıştır (16-17). Klinik farmakodinamik-etkililik çalışması uygun hasta popülasyonunda yapılırken burada farmakodinamik belirteçlerin varlığı da değerlendirilmelidir. Daha sonra klinik sonlanım noktaları (örneğin kanser ilaçları için "Progressive free survival (PFS)", "overall survival (OS)" vb.'e ek olarak "Overall Response Rate (ORR)", "Complete Response (CR)" ya da "Partial Response (PR)" gibi parametreler) belirlenir.

Faz-III çalışmada güvenlilik parametreleri de incelenmelidir. Burada ilaca bağlı olabilecek tüm muhtemel yan etkiler (ör: ilaca bağlı kardiyotoksisite vb) rapor edilmelidir. İmmünojenisite özellikle üzerinde durulması gereken noktalardan biridir. Molekülün boyutu ve yapının kompleks olması immünojenisiteyi daha da önemli bir hale getirmektedir. Bu nedenle çalışmalarda immünsupresan kullanmayan hastalar tercih edilmelidir. İmmünojenisite hastaya, hastalığa, ürüne ait faktörlere göre değişebilir. Farklı endikasyonlarda biyobenzerlerin immünojenisitesi de farklı olabilir. Örneğin rituksimaba karşı antikör oluşumu, B-hücreli malignitelere daha nadirken, otoimmün hastalıklarda daha sık görülebilir. Bu antikörler terapötik monoklonal antikörün antijen bağlama bölgesine karşı gelişerek ilacın etkinliğini inhibe edebilir. Dolayısıyla ilacın hem farmakodinamiğini, hem toksisitesini hem de farmakokinetiğini etkileyebilir (11).

## Sonuç

Biyobenzerler ile ilgili yasal düzenlemeler tüm dünyada aktif ve gelişmekte olan bir süreçtir. Uzun süredir konu üzerinde yapılan çalışmalar, kazanılan tecrübeler ve hayvan modellerindeki gelişmeler nedeniyle düzenleyici otoritelerin biyobenzer kılavuzlarında zaman içerisinde değişiklikler olabilmektedir. Bu nedenle çalışmaların planlanması sırasında güncel literatürün EMEA, FDA ve TİTCK'nın konu ile ilgili kılavuzlarının takip edilmesi, mevcut ürünlerin EPAR, FDA, EMEA değerlendirme raporlarının gözden geçirilmesi önemlidir.

Bir diğer önemli konu da biyobenzerlerin değiştirilebilirlik ve ikamesidir. Bu konu uzun süredir tüm dünyada tartışılmakta olup farklı otoritelerin farklı yaklaşımları mevcuttur. Bir biyolojik üründen diğerine geçmek antikör üretim riskini arttırmaktadır. Bu nedenle biyobenzer ilaçlar, referans ürün ile karşılaştırıldığında hasta immün sisteminden ve hastalıktan kaynaklanan özelliklerden daha farklı etkilenebilir. Bunun tersi de geçerlidir. Bu anlamda devam eden bir tedavide değişiklik yerine yeni ürünün yeni endikasyonda ya da yeni hastada kullanılmasının daha doğru olacağı genel bir kanıdır. AB, biyoteknolojik ilaçların hekimin onayı ile değiştirilebilir olabileceğine, hekimin insiyatifi dışında yapılamayacağına karar vermiştir. Değiştirilebilirlik ve ikame ile ilgili mevcut veriler derinleştikçe bu konu ile ilgili uygulamalarda da değişiklikler olabilir. Ancak bunun için ulusal ve uluslararası veri tabanının (advers etki, güvenlilik vb) genişlemesi ve gerçek-yaşam verileri dikkate alınmalıdır. Bunun sağlanabilmesi için de biyobenzerlerin farmakovijilans ve izlenebilirliğinin geliştirilmesi gereklidir.

## Kaynaklar

1. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev.1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 18 December 2014.
2. Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality-Related Considerations. Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances>. May 2019, Biosimilars.
3. <https://www.genengnews.com/a-lists/top-15-best-selling-drugs-of-2018/>
4. <https://www.statista.com/statistics/299138/top-selling-biotech-drugs-based-on-revenue/>
5. EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev.1. Committee for Medicinal products for Human (CHMP) Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins. 10 November 2016.

6. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005\_Rev.1. Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP). Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. 26 February 2015.
7. EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 Rev.1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins. 28 June 2018.
8. EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005. Guidance on Similar Medicinal Products Containing Recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor. London, 22 February 2006.
9. EMA/CHMP/BMWP/652000/2010. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta. 21 February 2013.
10. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005 Rev.1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guideline on similar medicinal products containing somatropin. 28 June 2018.
11. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. 30 May 2012.
12. Park W, Hrycaj P, Jeka S *et al.* A randomised, doubleblind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1605-12.
13. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P *et al.* A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1613-20.
14. Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y *et al.* Evaluation of the pharmacokinetic equivalence and 54-week efficacy and safety of CT-P13 and innovator infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2015; 25: 817-24.
15. Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J *et al.* A Phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CTP13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther* 2016;18:82.
16. Lee YJ, Shin D, Kim Y *et al.* A randomised Phase I pharmacokinetic study comparing SB4 and etanercept reference product (Enbrel®) in healthy subjects. *Br J Pharmacol* 2016; 82: 64-73.
17. Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A *et al.* A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 51-7.

## Mikrobiyom ve mikrobiyota

### *Microbiome and microbiota*

Behice Kurtaran 

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Adana, Türkiye

### Öz

Mikrobiyom ve mikrobiyota sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılan ve insan vücudunda bulunan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların topluluğuna verilen isimdir. İnsan vücudunda mikroorganizmalar gastrointestinal sistem, orofaringeal alan, deri, hava yolları, ürogenital sistem, kan ve gözlerde lokalize olmuştur. Gastrointestinal mikrobiyomun koruyucu, metabolik ve yapısal etkileri söz konusudur. İntestinal mikrobiyota dengesi, immün regülasyonu sağlayan mikrobiyal kompozisyonun dengede kalması ile yani simbiyoz ile sağlanır. Eğer mikrobiyota çeşitliliğinde azalma, değişiklik ya da bozulma olursa –ki bu disbiyoz olarak adlandırılır- alerji ve inflamasyonla giden immün disregülasyon meydana gelir. Yani insan sağlığının idamesinde gastrointestinal mikrobiyotanın klinik önemi büyüktür. Kardiyovasküler hastalık, obezite, tip 2 diyabet, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve bazı kanser tipleri ile disbiyoz arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

**Anahtar Sözcükler:** Mikrobiyom, mikrobiyota, simbiyoz, disbiyoz.

### Abstract

*Microbiome and microbiota are commonly used interchangeably and are the name given to the community of commensal, symbiotic and pathogenic microorganisms found in the human body. Microorganisms in the human body are localized in the gastrointestinal tract, oropharyngeal area, skin, airways, urogenital system, blood and eyes. There are protective, metabolic and structural effects of gastrointestinal microbiome. Intestinal microbiota balance is achieved by maintaining the equilibrium of the microbial composition that provides immune regulation, i.e. symbiosis. If microbiota diversity decreases, changes or deteriorates, which is called dysbiosis, immune dysregulation leading to allergy and inflammation occurs. In other words, gastrointestinal microbiota has great clinical importance in the maintenance of human health. There are studies showing a relationship between dysbiosis and cardiovascular disease, obesity, type 2 diabetes, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and certain types of cancer.*

**Keywords:** Microbiome, microbiota, symbiosis, dysbiosis.

Mikrobiyom ve mikrobiyota sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılan ve insan vücudunda bulunan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların topluluğuna verilen isimdir. İnsan vücudu  $10^{13}$  hücreden oluşurken,  $10^{14}$  mikroorganizma barındırmaktadır (1). Bin beş yüzden fazla bakteri türü olduğu bildirilmektedir. Bu da insanın kendi hücre sayısının 10 katı fazla mikroorganizma varlığı demektir ve üstelik bu hesapta virüsler bulunmamaktadır. Mikrobiyomun ağırlığının insan beyninden ağır olduğu ve insan

genomundan en az 100 kat (250 kat olarak bildirilen yayınlar da vardır) fazla olduğu, 8 milyon farklı gen barındırdığı bildirilmektedir (1-3).

İnsan mikrobiyom projesi (human microbiome project=HMP) hedefleri aşağıda özetlenmiştir (2-3):

- İnsan vücudundaki tüm mikroorganizmaları belirlemek
- İnsanlar arasındaki mikrobiyom farklılıklarını saptamak

Yazışma Adresi: Behice Kurtaran  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları  
ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye  
E-posta: behicekurtaran@gmail.com

- İnsan mikrobiyom değişikliklerinin hastalıklarla ilişkisi olup olmadığını anlamak
- Mikrobiyom saptanmasında kullanılacak yeni biyoinformatik program ve yaklaşımların geliştirilmesini sağlamak
- Bunları yaparken etik ve sosyal değerlere özen göstermek

HMP 2007 yılında NIH (National Institute of Health) tarafından başlatıldı. Üç yüz gönüllünün beş vücut bölgesinden 11700 örnek elde edildi. Bu proje ile insan vücudunda 10000 kadar bakteri ve mantar türü saptandı. Bunu takiben yeni mikrobiyom projeleri başlatıldı ve hayvanlar ve diğer ekolojik çevreler de kapsama alındı (4).

İnsan vücudunda mikroorganizmalar gastrointestinal sistem (%29), orofaringeal alan (%26), deri (%21), hava yolları (%14), ürogenital sistem (%9) ve kanda (%1) lokalize olmuştur (4-5).

Gastrointestinal mikrobiyomun koruyucu, metabolik ve yapısal etkileri söz konusudur (4).

#### **Koruyucu etkiler:**

- Patojen mikroorganizmaların uzaklaştırılması
- Besinle yarışma
- Reseptörle yarışma
- Antimikrobiyal faktörlerin üretimi

#### **Yapısal etkiler:**

- Mukozal bariyeri güçlendirme
- IgA indüksiyonu
- Sıkı bağlantıların (tight junction) sıkılaştırılması
- İmmün sistem gelişimi

#### **Metabolik etkiler:**

- Epitelyal hücre diferansiyasyonunun ve proliferasyonunun kontrolü
- Diyetel karsinojenlerin metabolizması
- Vitaminlerin sentezi
- Sindirilemeyen gıda artıklarının epitel kaynaklı fermentasyonu
- pH'nın düşürülmesi
- Biliyer asit metabolizmasının düzenlenmesi
- İmmün sistem maturasyonu ve gelişimi
- Kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA) üretimi

Mikrobiyomun yüksek bir metabolik kapasitesi mevcuttur. Glikozid hidrolaz üretimi ve glikanın kullanılabilir şekerlere dönüştürülmesini sağlamaktadırlar. İnsan genomunda kodlanmış böyle bir enzim yok iken, bakterilerde mevcuttur.

Böylelikle sindirdikleri karbohidratlardan kısa zincirli yağ asidi (SCFA) oluştururlar. SCFA'lar kolon epitelinin majör enerji kaynağıdır ve erişkinlerin enerjilerinin %10-15'ini sağlamaktadırlar (6-7).

SCFA'ların metabolik etkileri mukozal dolaşımı arttırmak, mukozaya enerji desteği vermek, rezeksiyon işlemlerinden sonra iyileşmeyi sağlamak, intestinal hücre proliferasyonunu arttırmak, su ve sodyum emilimini uyarmak, mukus yapımını arttırmaktır (8-9).

Esas gastrointestinal mikrobiyotada 5 grup (filum; bölüm) ve 1500'den fazla tür mikroorganizma bulunmaktadır (2-3):

1. *Bacteroidetes*
2. *Firmicutes*
3. *Actinobacteria*
4. *Proteobacteria*
5. *Cerrucomicrobia*

*Bacteroidetes* (%9-42) ve *Firmicutes*'lerin (%14-31) toplamı, mikrobiyotanın çoğunluğunu oluşturmaktadır. *Firmicutes*'ler 16srRNA dizi analizine göre *Bacilli*, *Clostridia*, *Erysipelotrichi* olarak üç sınıfa ayrılmaktadır. *Clostridia* sınıfı ise *Clostridiales*, *Halanaerobiales* ve *Thermoanaerobacterales* takımlarından oluşmaktadır. *Clostridiales* takımının en önemli ailelerinden biri *Peptostreptococcaceae* ailesidir. *Bacteroidetes* filumunun içinde yer alan *Bacteroidaceae* ailesi içinde *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Leptotrichia* ve *Fusobacterium* genusları (cins) vardır. *Firmicutes*'ler Gram pozitif, *Bacteroidetes*'ler Gram negatif anaerob bakterilerdir.

İnsan mikrobiyotasında bakteriler yanında çoğunluğunu bakteriyofajların oluşturduğu virüsler de yer almaktadır. Bu virüsler antibiyotik direnç genlerini, toksin genlerini transdüksiyon ile aktarabilmektedirler (5).

İntestinal mikrobiyota dengesi, immün regülasyonu sağlayan mikrobiyal kompozisyonun dengede kalması ile yani simbiyoz ile sağlanır. Eğer mikrobiyota çeşitliliğinde azalma, değişiklik ya da bozulma olursa - ki bu disbiyoz olarak adlandırılır - alerji ve inflamasyonla giden immün disregülasyon meydana gelir (10). Yani insan sağlığının idamesinde gastrointestinal mikrobiyotanın klinik önemi büyüktür. Kardiyovasküler hastalık, obesite, tip 2 diyabet, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve

bazı kanser tipleri ile disbiyoz arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (11-18).

### **Barsak mikrobiyomu ve kolorektal kanser**

Yüksek miktarda yağ ve kırmızı et, N-nitrazo bileşikleri ve heterosiklik aromatik aminlerin düzeyini arttırarak kansere yatkınlık oluşturur. Heterosiklik aminler hücrede DNA zedelenmesine yol açar. Barsak mikroorganizmalarından bazıları zedelenmeyi arttırır, bazıları bu bileşikleri metabolize ederek ortadan kaldırır. Hayvan çalışmalarında *Bacteroides* ve *Clostridium* türleri kolon tümör büyümesini hızlandırmakta; *Lactobacilli* ve *Bifidobacteria* türleri ise tümör gelişimini azaltmaktadır. Süperoksit oluşturan *E. faecalis* ve sülfat indirgeyen bakteriler epitel zedelenmesine yol açmaktadır. *Bacteroides vulgatus* ve *B. stercoris* varlığında kanser riski yüksek, *Lactobacillus acidophilus* fazla olan kişilerde ise düşük olarak gözlenmiştir (17-18).

### **Barsak mikrobiyomu ve obesite**

Aynı diyetle beslenen, normal florası olan farelerin ağırlığının, mikroorganizmalardan arındırılmış farelerin ağırlığından %40 daha fazla olduğu saptanmıştır. Yemeklerin metabolize edilmesinde mikrobiyotanın önemli olduğu vurgulanmıştır (13). *Bacteroides thetaiotaomicron*, floranın baskın üyelerindedir ve başka yolla sindirilemeyen polisakaritlerin sindirilmesini sağlayarak kalori gereksiniminin %10-15'ini sağlamaktadır. *Lactobacillus* türleri ise safra asitlerinin bağlanmasını engelleyerek yağ emilimini azaltmaktadır. Şişman farelerin zayıf olanlara göre %50 daha az *Bacteroidetes*, %50 daha fazla *Firmicutes* türlerini barsaklarında bulundurduğu saptanmıştır. Mikroorganizmadan arındırılmış farelere obez farelerin mikrobiyomu nakledildiğinde kilo aldıkları, antibiyotik ile tedavi edilen farelerde obezite ile birlikte *Firmicutes*'lerin *Bacteroidetes*'lere baskınlığı gözlenmiştir. Barsak mikrobiyomunun içeriğinin değişmesi ile SCFA'da azımsanmayacak artış ilişkisi de ortaya konulmuştur. SCFA kolon epitelinin doğrudan enerji sağlayıcısı ve portal sirkülasyona absorpsiyonu ile adipogenez stimülatörüdür. Obez bireylerin mezenterik yağ dokusunda, omentum ve diğer visceral yağ doku örneklerinde saptanmayan bakteri DNA örneklerine rastlanmıştır. Bu bakteri, Gram

negatif bir basil olan, *Proteobacter* ailesinden *Ralstonia picketti* dir.

*Ralstonia picketti*'nin visceral dokuda varlığı ile sistemik inflamasyon arasında ve fekal düzeyi ile insülin direnci arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Deneysel bir çalışmada, dört hafta süreyle *R. picketti* içeren gavaj alan ratlarda kilo alımının olduğu, oral glikoz tolerans testinin bozulduğu gösterilmiştir. Yine, bu etkene karşı geliştirilen aşı uygulanan ratlarda, insülin direncinin azaldığı gözlenmiştir (13-14).

### **İnfanıl kolik ve mikrobiyom**

Bebeklerin barsaklarının yavaş kolonize olması, mikrobiyal çeşitlilik ve stabilizasyonlarının az olması nedeniyle bu tablonun olduğu düşünülmektedir. İnfanıl kolikli bebeklerde *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinin azaldığı, *Clostridia* ve *Proteobacteria*'ların arttığı gösterilmiştir (19-24).

### **Barsak mikrobiyomu ve İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH)**

Son yıllarda İBH insidansında ciddi artış gözlenmektedir. Hastalık tek başına genetikle açıklanamamaktadır. Batıcıl beslenme; artmış yağ ve kırmızı et tüketimi ile insidansında artış ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Lifli gıdalar ve meyve tüketimi ile Crohn Hastalığı (CH) sıklığında azalma, sebze tüketimi ile ülseratif kolitte azalma bildirilmiştir. *Firmicutes*'lerin özellikle *Fecailbacterum prausnitzii*'nin CH'de azaldığı, *F. prausnitzii* azalması ile post-operatif CH tekrarlaması arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. İn-vitro ve hayvan çalışmalarında etkenin anti-inflamatuvar etkili olduğunu ve SCFA ve IL-10 artışına neden olduğunu gösterilmiştir. Erken yaşlarda az mikroorganizma ile karşılaşma, hayatının ileri döneminde karşılaşacağı mikrop yüklü çevreye toleransı azaltmakta ve uygunsuz immün yanıtı neden olmaktadır (Hijyen teorisi). Aynı zamanda erken yaşta antibiyotik tüketimi, mikrobiyota çeşitliliğini azaltmakta ve İBH gelişim riskini arttırmaktadır (17,25).

### **Barsak mikrobiyomu ve hipertansiyon**

Esansiyel hipertansiyon etiyopatogenezinden mikrobiyata disbiyozisi sonucu oluşan tiramin aşırı üretiminin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. İntestinal bakterilerin ürettiği aromatik-L-amino asit dekarboksilaz ile tirozin



tiramine dönüşür. *Lactobacillus bulgaricus* histamin, tiramin ve triptamin, *Enterococcus faecalis* tiramin, *Lactobacillus plantarum* histamin ve tiramin üretirler. Anjiyotensin II ile uyarılmış hipertansif sıçanlarda *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* oranında artış bildirilmiştir.

İnsan mikrobiyotasını etkileyen faktörler; maternal kolonizasyon, yaş, diyet, çevresel temaslar ve antimikrobiyal tedavilerdir.

Çocukluk çağında antibiyotik kullanımı ve İBH gelişimi arasındaki ilişkiyi irdeleyen bir kohort çalışmada ilişki net olarak ortaya konulmuştur. Dünya antibiyotik kullanım haritası ile obezite haritası da benzerlikler göstermektedir. İlginç bir başka değerlendirme de dünya helmint enfestasyonları insidans haritası ile otoimmün bozukluk insidans haritasının karşılaştırılmasıyla elde edilmiştir. Helmint enfestasyonlarının yoğun olduğu ülkelerde, otoimmün olaylara daha az rastlandığı belirlenmiştir (4-5,12).

#### **İnsan mikrobiyomu ve romatolojik hastalıklar**

İnsan mikrobiyomu, insan immün sistemi ile tüm epitelyal yüzeylerde sıkı bir etkileşim içindedir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde bazı kommensal bakteriler, inflamatuvar artritin potansiyel tetikleyicisi ve süreçlenişini sağlayıcı rol oynamaktadır. Mikrobiyomun spesifik elementlerindeki değişim disbiyoz ile sonuçlanır ve konak yanıtının anti-inflamatuvardan pro-inflamatuvara değişimine yol açar. Bu hipotez hayvan modelleriyle desteklenmiştir. Disbiyoza katkı sağlayan faktörler: genetik, diyet, yaşam şekli tercihi -sigara içmek gibi- ve potansiyel patojenik mikroorganizmalarla karşılaşma gibi faktörlerdir (5,17).

Romatoid artrit (RA) etiyopatogenezinde periodontal patojenlerin rolü ile ilgili çalışmalar mevcuttur. RA hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha fazla periodontit ve diş kaybı geliştiği, periodontal hastalığın şiddeti ile RA hastalık aktivitesinin ilişkili olduğu ve periodontit tedavisinin RA aktivitesini azalttığı bildirilmektedir. RA ve bazı spondiloartropati hastalarında sinoviyal sıvıda oral mikrobiyota elemanlarının izolasyonu gösterilmiştir. *Porphyromonas gingivalis* ile RA ilişkisi literatürde güçlü bir şekilde gösterilmektedir. Bu etken endojen peptitleri (fibrinojen ve alfa enolaz peptitleri gibi) sitriline eden peptidil arjinin deaminaz üretmekte ve RA hastalarında sitriline

proteinlere karşı antikör (anti-sitrülin protein antikoru- ACPA) artışı gösterilmektedir. Yine RA'lı hastalarda kommensal bakteri (*Bifidobacterium*, *B. fragilis* gibi) miktarında azalma gösterilmektedir (26-27).

*Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides vulgatus*, sülfat üreten *Disulfiovibrio disulfuricans* gibi bakterilerin spondiloartropati ve ülseratif kolit patogenezesinden sorumlu olabileceği teorize edilmektedir (17-25).

#### **Mikrobiyota ilişkili tedaviler**

Probiyotikler, prebiyotikler, simbiyotikler ve fermentasyon ürünleri olan postbiyotiklerdir (28).

**Probiyotikler:** Uygun miktarda verilen canlı mikroorganizmalardır. Patojen mikroorganizma ile yarışmaya girerek, kolonun asitleştirilmesini engellerler. Biyoaktif molekül üretimi ve immünomodülasyonu sağlarlar. *Lactobacillus türleri*, *Bifidobacterium türleri*, *Streptococcus salivarius*, *S. thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Clostridium butyricum* ve *Saccaromyces boulardii* bu amaçla kullanılan probiyotiklerdendir

**Prebiyotikler:** İnsan ve hayvanların barsak mikrobiyotasında bir veya daha fazla bakteri türünü seçici şekilde stimüle etme özelliğine sahip, sindirilmeyen besin maddeleri ya da kimyasallardır. En sık bilinenleri fruktooligosakkarit (FOS) ve galaktooligosakkarit (GOS)'tir. Bifidojenik olarak kabul edilen bu molekülleri kepek kaynakları, çığ asparagus, muz, hindiba, soğan, sarımsak, pırasa gibi gıdalar içermektedirler. GOS/FOS karışımı ile hazırlanmış formül mamaları tüketen infantlarda bifidobakterlerin arttığı, patojen mikroorganizmaların azaldığı, gayta pH'sının azaldığı, sekretuar IgA'nın arttığı, atopik hastalıkların azaldığı, enfeksiyon oranlarının düştüğü ve dışkılama düzeninin iyileştiği gösterilmiştir.

**Simbiyotikler:** Prebiyotik ve probiyotiklerin beraber uygulanmasıdır.

**Postbiyotikler:** Göreceli olarak yeni bir terim olup, probiyotik bakterilerin (özellikle *Bifidobacterium breve* C50 ve *Streptococcus thermophilus*) metabolik ürünleridir (örneğin hidrojen peroksit). Çalışmalarda polio aşısına karşı IgA yanıtını arttırdığı, gastroenteriti önlediği, timüs boyutunu arttırdığı, inflamasyonu azalttığı, alerjiji önlediği,

infantta gastrointestinal semptomları azalttığına dair çalışmalar mevcuttur.

Tekrarlayan *Clostridium difficile* enfeksiyonlarında intestinal mikrobiyota transplantasyonu ise ilk kez 1958 yılında uygulanmıştır. Standart tedavinin başarısız

olduğu durumlarda %92 etkinliği olup, nazogastrik, nazojejunal, kolonoskopi ya da enema yoluyla uygulanabilmektedir. Transplantasyon öncesi antibiyotik kullanımının etkinliğini arttırdığı bildirilmiştir (29-30).

## Kaynaklar

1. Lederberg J, McCray AT. Genealogical Treasury of Words. Scientist 2001; 15 (7): 8.
2. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Nunez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. Nat. Rev. Immunol 2013; 13: 321-35. 10.1038/nri3430.
3. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature 2010; 464: 59-65. 10.1038/nature08821
4. Hansen TH, Gobel RJ, Hansen T, Pedersen O. The gut microbiome in cardio-metabolic health. Genome Med 2015; 7 (1): 33. doi: 10.1186/s13073-015-0157-z.
5. Kamo T, Akazawa H, Suda W, et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. PLoS One 2017; 12 (3): e0174099. 10.1371
6. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature 2006; 444: 1022-3. 10.1038/4441022a
7. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature 2011; 472: 57-63. 10.1038/nature09922
8. Sommer F, Backhed F. The gut microbiota-masters of host development and physiology. Nature Rev Microbiol 2013;11(4):227-38.
9. Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. Nature 2016; 535: 376-81. 10.1038/nature18646
10. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. Nature 2012;482:179-85. 10.1038/nature10809
11. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. Circ Res 2017;120:1183-96. 10.1161/circresaha.117.309715
12. Emoto T, Yamashita T, Kobayashi T, et al. Characterization of gut microbiota profiles in coronary artery disease patients using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphism: gut microbiota could be a diagnostic marker of coronary artery disease. Heart Vessels 2017; 32: 39-46. 10.1007/s00380-016-0841-y
13. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. Diabetes Metab Res Rev 2008;57:1470-81. 10.2337/db07-1403
14. Khan MT, Nieuwdorp M, Backhed F. Microbial modulation of insulin sensitivity. Cell Metab 2014;20:753-60. 10.1016/j.cmet.2014.07.006
15. Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2013; 58: 120-27. 10.1002/hep.26319
16. Zhu L, Baker SS, Gill C, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. Hepatology 2013; 57: 601-9. 10.1002/hep.26093
17. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The influence of the gut microbiome on cancer, immunity, and cancer immunotherapy. Cancer Cell 2018; 33: 570-80. 10.1016/j.ccell.2018.03.015
18. Tilg H, Adolph TE, Gerner RR, Moschen AR. The intestinal microbiota in colorectal cancer. Cancer Cell 2018; 33: 954-64. 10.1016/j.ccell.2018.03.004

19. Mullié C, Yazourh A, Thibault H, et al. Increased poliovirus-specific intestinal antibody response coincides with promotion of *Bifidobacterium longum-infantis* and *Bifidobacterium breve* in infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Res* 2004; 56: 791-5.
20. Thibault H, Aubert Jacquin C, Goulet O. Effects of long-term consumption of a fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* c50 and *Streptococcus thermophilus* 065) on acute diarrhea in healthy infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 39 (2): 147-52.
21. Anabrees J, Indrio F, Paes B, AlFaleh K. Probiotics for infant colic: a systematic review. *BMC Pediatr* 2013; 13: 186. doi:10.1186/1471-2431-13-186.
22. Campeotto F, Suau A, Kapel N, et al. A fermented formula in pre-term infants: clinical tolerance, gut microbiota, down-regulation of faecal calprotectin and up-regulation of faecal secretory IgA. *Br J Nutr* 2011; 105 (12): 1843-51.
23. Morisset M, Aubert-Jacquin C, Soulaïnes P, Moneret-Vautrin DA, Dupont C. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65 (2): 175-83.
24. Van de Heijning BJ, Berton A, Bouritius H, Goulet O. GI Symptoms in infants are a potential target for fermented infant milk formulae: a review. *Nutrients* 2014; 6 (9): 3942-67.
25. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and ibd development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2012; 130 (4): e794-e803.
26. Maeda, Yuichi, and Kiyoshi Takeda. "Role of Gut Microbiota in Rheumatoid Arthritis." *Journal of clinical medicine* vol. 6,6 60. 9 Jun. 2017, doi:10.3390/jcm6060060
27. Yuichi Maeda, Kiyoshi Takeda Host–microbiota interactions in rheumatoid arthritis. *Experimental and Molecular Medicine* volume 51, pages1–6(2019)
28. Chermesh Eliakim R. Probiotics and the gastrointestinal tract: Where are we in 2005? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 853-7.
29. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Argentina 1-4 October 2001.
30. Gupta S, Allen-Vercoe E, Petrof EO. Fecal microbiota transplantation: in perspective. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016; 9 (2): 229-239. doi:10.1177/1756283X15607414

## Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği

### Heart failure with preserved ejection fraction

Şükriye Miray Kılınçer Bozgül<sup>1</sup> Devrim Bozkurt<sup>2</sup>

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Birimi, İzmir, Türkiye

#### Öz

Kalp yetmezliği tanısı olan ve sıklıkla yaşlı kadın hasta popülasyonunda korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF) görülmektedir. Bu hastalar efor ile gelen ciddi semptomlar, sık hastaneye yatış, kötü hayat kalitesi ve daha yüksek mortaliteye sahiptir. HFpEF prevalansı giderek artarken prognoz kötüdür. Tetikleyen inflamatuvar süreç tedavi edilmedikçe semptom ve bulgular hızla ilerleyecektir. Bu hasta grubunda özellikle romatolojik hastalık tanısı olanlarda altta yatan hastalığın alevlenmesine bağlı sitokin fırtınası sonucu HFpEF gelişmiş olabileceği akla gelmelidir. Romatolojik hastalığın ilk bulgusu HFpEF de olabilir. Bu nedenle kalp yetmezliği semptomları ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde EF dışında kriterlerin de önemli olacağı bilinmelidir. Tedavide öncelikle tetikleyen faktörlerin düzeltilmesi, kan basıncı kontrolü, yaşam tarzı değişikliğini içermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** İnflamasyon, sitokin fırtınası, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, mortalite, tedavi.

#### Abstract

Older patients who have heart failure; often women, have a heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). They have severe symptoms with effort, frequent hospitalization, poor quality of life and high mortality. The prevalence of HFpEF is increasing while the prognosis is poor. Symptoms and signs will progress rapidly unless the triggering inflammatory process is treated. It should be kept in mind that HFpEF may have developed as a result of cytokine storm due to exacerbation of the underlying disease, especially in patients with rheumatological disease. The first sign of rheumatological disease may also be HFpEF. For this reason, it should be known that criteria other than EF will be important in the evaluation of patients presenting with heart failure symptoms. The treatment primarily includes treatment of the triggering factors, blood pressure control, and lifestyle changes.

**Keywords:** Inflammation, cytokine storm, heart failure with preserved ejection fraction, mortality, treatment.

#### Giriş

Kalp yetmezliği (KY); yaygınlığı dünya çapında giderek artan sıklıkta görülen bir patolojidir. Tedavisindeki birçok gelişmeye rağmen KY, heterojen patofizyoloji sebebiyle, halen birçok aydınlatılmamış noktalar içermektedir. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF) 2016 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzunda “morbidite ve mortaliteyi azaltmada

ikna edici bir tedavinin gösterilemediği durum” olarak geçmektedir. Terminoloji olarak ise yine ESC 2016’da kalp yetmezliği semptom ve bulgularına eşlik eden, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF)’nun  $\geq 50\%$  olduğu, natriüretik peptid düzeyinde yükselmeye eşlik eden ve sol ventrikül hipertrofisi ve/veya sol atrial dilatasyon ya da diyastolik disfonksiyondan birinin bulunması olarak tanımlanmıştır (1) (Tablo-1).

Sorumlu yazar: Devrim Bozkurt  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Birimi, İzmir, Türkiye  
E-posta: devrim\_bozkurt@yahoo.com

**Tablo-1.** HFpEF tanımı (10).

<b>Kalp yetmezliği semptom ±bulguları *</b>
<b>LVEF <math>\geq</math>%50 olması</b>
<b>Natriüretik peptit düzeyinde yükseklik **</b>
<b>Eşlik eden en az bir kriter</b>
- <b>Sol ventrikül hipertrofisi <math>\pm</math> sol atrial dilatasyon</b>
- <b>Diyastolik disfonksiyon</b>

\*Erken dönemde özellikle diüretik kullanan hastalarda bulgular görülmeyebilir, \*\*Brain natriüretik peptit (BNP) >35 pg/mL ve/veya N-terminal pro brain natriüretik peptit (NT-proBNP) >125 pg/mL

HFpEF tanısını koymak düşük EF'li KY tanısını koymaktan hemen her zaman daha zordur. Bu hastalar genellikle dilate sol atriya sahip değildir fakat; artmış dolum basıncının sonucu olarak sıklıkla sol ventrikül duvar kalınlığı ve/veya sol atrial çap artmıştır.

Tüm kalp yetmezliği hastaları arasında, HFpEF oranı giderek artmaktadır. Yaklaşık %1 yıllık artış oranıyla gelecek yıllarda daha ön plana çıkan kalp yetmezliği fenotipi olacak gibi görünmektedir. Hipertansiyon, obezite gibi endotel inflamasyon ve diyastolik disfonksiyona yol açan durumların giderek artması, beklenen yaşam süresinin artması ve HFpEF farkındalığının artması bu artışın sebepleri olarak açıklanmaktadır (2).

### **Patofizyoloji**

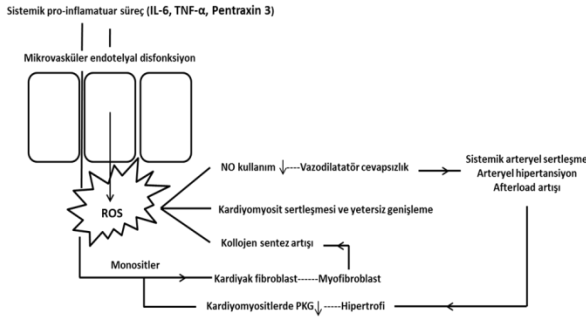
HFpEF kardiyak siklusun diyastol fazının ciddi disfonksiyonu ile karakterizedir. Miyokart gevşemesinin bozulması; sol ventrikül dolumunun azalmasına, diyastolik basıncın artmasına ve kalp yetmezliği semptomlarının ortaya çıkmasına sebep olur. Sodyum retansiyonu, artmış venöz tonus, nörohormonal yolların aktivasyonu sol ventrikül diyastolik basıncının artmasına sebep olsa da; pulmoner hipertansiyon, pulmoner ödem ve diyastolik basınçta ciddi artışa sebep olan durum sol ventriküler sertliğin (stiffness) artışıdır (3). Yüksek atrial basınç kardiyak outputu arttırmaya çalışır fakat sert bir ventrikül optimal diyastolik doluşu sınırlar. Bu da pulmoner konjesyon ve efor dispnesine sebep olur. Sol atrial genişleme ve disfonksiyon, hipertansiyonlu hastalarda HFpEF olan ve olmayanları belirlemede kullanılmaktadır (4).

Pulmoner hipertansiyonun HFpEF hastalarının yaklaşık %40-80 kadarına eşlik ettiği bildirilmiştir (5). Pulmoner arteriyel basınç bu hastalarda

venöz konjesyonun ciddiyetinin göstergesidir ve pulmoner hipertansiyon hem daha çok semptom hem de daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (6). Pulmoner hipertansiyonun varlığı ve ciddiyeti sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmesi ile doğrudan ilişkilidir ve sağ kalp yetmezliği HFpEF hastalarının yaklaşık %30'una eşlik etmektedir (5).

Son yıllarda kalp yetmezliğinin tüm formlarında inflamasyonun farkındalığı giderek artmaktadır (7). Patogenezdaki yerine bakılırsa; HFpEF'de mikrovasküler endotelial inflamasyonu tetikleyen komorbite (obezite, diyabet, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, hipertansiyon vb.) temel kaynaktır (8). Düşük EF'li kalp yetmezliğinde ise miyokardial iskemi sonucunda oluşan kardiyomiyosit hasarı inflamasyonu tetikleyen, kardiyak remodeling ve disfonksiyona sebep olan temel noktadır (7). İnflamatuvar sitokinlerin artışı (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) kalp yetmezliği hastalarında gösterilmiştir ve yüksek serum konsantrasyonları kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (9). Enfeksiyöz inflamasyon miyokart depresyonu ve HFpEF yapabilecek bir diğer klinik durumdur. Sepsiste artmış sitokinler konağın immun yanıtını daha da şiddetlendirerek miyokart depresyonuna sebep olmaktadır. Post iskemik, toksik, masif travma, hemoraji, nekroz gibi steril inflamatuvar durumların hepsi oluşacak sitokin fırtınası sonucunda inflamatuvar yanıtı başlatacaktır (Şekil-1). Bu inflamasyon hızlı kontrol altına alınmazsa oluşacak miyokart depresyonu kaçınılmazdır. Romatolojide sitokin fırtınasının görüldüğü Hemofagositik Sendrom (HPS), Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) gibi klinik tablolar akılda tutulması gereken, nadir görülen fakat tanıdığıında ve etkin tedaviyle düzeltilebilecek miyokart depresyonu ve HFpEF yapabilen özgün hastalıklardır (10). Bu hastaların izleminde NT-proBNP, prokalsitonin ve C-reaktif protein düzeyi

ile mortalite ilişkisinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur (10).



ROS reaktif oksijen türevleri, NO nitrik oksit, PKG protein kinaz G

**Şekil-1.** HFpEF patofizyoloji (10).

## Görüntüleme

Kalp yetmezliği tanısı ve tedavisinin izleminde kardiyak görüntüleme temel rol oynar. Kalp yetmezliği şüphesi olan hastalarda ekokardiyografi (EKO), etkinlik, ulaşılabilirlik ve maliyet göz önüne alındığında tercih edilen yöntem olarak kılavuzlarda geçmektedir (1). Klinik endikasyona göre diğer görüntüleme yöntemleri ile birlikte kullanılabilir. Direkt grafi; kalp yetmezliği şüphesi olan hastalarda daha çok alternatif tanıların dışlanması için kullanılmaktadır (akciğer malignitesi, interstisyel pulmoner hastalık vb.). Kalp yetmezliğinde ise pulmoner venöz konjesyon ve ödemi göstermede akut başlangıçlı klinikte daha yardımcı olduğu belirtildiği gibi; direkt grafide kardiyomegali olmadan da anlamlı sol ventrikül disfonksiyonunun olabileceği unutulmamalıdır (11). HFpEF'de iki boyutlu transtorasik EKO'da sol ventrikül boşluğu normal veya hafif genişlemiş bulunabilir. Sol ventrikül hipertrofisi sık rastlanan bir bulgudur, sol atriyum çapı ve hacmi artmış olarak bulunur; EF  $>$ 50'dir. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ise doppler EKO'da relaksasyon bozukluğunun gösterilmesi ile değerlendirilir.

## Tedavi

HFpEF tedavisi; konjesyonun düzeltilmesi, altta yatan ve süreci hızlandıran durumların düzeltilmesine dayanmaktadır. Hipertansiyon ve atrial fibrilasyonun tedavisi, diüretiklerle volüm kontrolünün sağlanması önerilirken; renin-angiotensin-aldosteron sistem inhibisyonunun klinik

araştırmalarda CHARM-preserved 2003 (12), I-PRESERVE-2008 (13), PEP-CHF 2006 (14) mortalite üzerine etkinliği gösterilememiştir. Benzer şekilde mineralokortikoid reseptör antagonistleri ile yapılmış TOPCAT 2014 (15) ve beta bloker ile yapılmış SENIORS 2005 (16) çalışmasında mortalite üzerine nötral etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Pulmoner hipertansiyon varlığında sağ ventrikül afterloadunu azaltarak sağ ventrikül fonksiyonlarını iyileştirmenin fayda göstereceği beklense de sonuçlar yüz güldürücü olamamıştır (17). Fosfodiesteraz 5 inhibitörünün araştırıldığı RELAX çalışmasında egzersiz kapasitesini artırma ve klinik iyileşmede etkisi gösterilememiştir (18). Endotelin antagonistleri ve prostasiklin analogları ile yapılan çalışmalarda ise kanıtlanmış etkin sonuçlar bildirilmemiştir (5). Volüm kontrolünün sağlanmasında; CHAMPION çalışmasında kalp yetmezliği hastalarında hastaneye yatışı azaltmada loop veya tiazid diüretik kullanımının etkinliği gösterilmiştir (19). Bu da HFpEF'de tedavi yönetiminin temelinin volüm kontrolü olduğunu göstermektedir (17). SGLT-2 inhibitörleri her ne kadar anti-diyabetik ilaç olarak kullanıma girse de; osmotik diürez etkinliği faz 3 çalışmalarda araştırılmaktadır. Enfeksiyöz kaynaklı inflamasyonda uygun antibiyoterapi yanında erken terapötik plazma değişimi ve intravenöz immünglobulin kullanımıyla ilgili yayınlar bildirilmeye başlanmıştır. Volüm kontrolünün diüretikle etkin kontrol altına alınmadığı hastalarda ultrafiltrasyon düşünülmesei gereken bir diğer tedavi seçeneğidir. HPS ve MAS'da ise uygun immünsupresyon bir an önce başlanmalıdır.

## Sonuç

Hemodinamik mekanizmalar (sol atriyal hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, volüm yüklenmesi) ve hücresel/ moleküler mekanizmalar (mikrovasküler inflamasyon, kardiyometabolik anormallikler, hücresel/hücre dışı yapısal değişiklikler) gelecekteki etkin tedaviler için çalışılmaya devam etmektedir. Klinik yönetim etkin bir volüm kontrolü, hızlandırıcı faktörlerin (atriyal fibrilasyon, hipertansiyon) kontrolü, inflamatuvar sürece yol açacak komorbiditenin tedavisiyle yapılması güncel kılavuzlarda önerilen tedavi şeklidir (17).

## Kaynaklar

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37 ( 27): 2129-200.
2. Oren O, Goldberg S. Heart failure with preserved ejection fraction: diagnosis and management. *Am J Med* 2017; 130 ( 5): 510-6.
3. Borlaug BA, Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (5): 410-8.
4. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B. et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community. The role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (2): 198-207.
5. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2016;18 (12): 1472-87.
6. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. A community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (13): 1119-26.
7. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation – Cause or consequence of heart failure or both? *Curr Heart Fail Rep* 2017; 14 (4): 251-65.
8. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (4): 263-71.
9. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: A report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (5): 1201-6.
10. Bozkurt D, Kılıç S. Kardiyo-immünoloji. In: Bozkurt D (ed). *İç Hastalıklarında İmmün Sistem İlişkili Aciller*. 1.Baskı. Ankara: Palme Yayınevi; 2019: 99-113.
11. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ. et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002; 112 (6): 437-45.
12. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K. et al., Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The CHARM-preserved trial. *Lancet* 2003; 362 (9386): 777-81.
13. Forman D, Gaziano JM. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2009; 3 (5): 311-2.
14. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27 (19): 2338-45.
15. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370 (15): 1383-92.
16. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al., FASTTRACK Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26 (3): 215-25.
17. Lam CSP, Voors AA, De Boer RA, Solomon SD, Van Veldhuisen DJ, Heart failure with preserved ejection fraction: From mechanisms to therapies. *Eur Heart J* 2018; 39 (30): 2780-92.
18. Zandman-Goddard G, Blank M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: From the bench to the bedside. *Lupus* 2009; 18 (10): 884-88.
19. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Hear Fail* 2014; 7 (6): 935-44.



## EGE TIP DERGİSİ Yazar Bilgi Formu

Ege Tıp Dergisi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organı olup üç ayda bir yayımlanır ve Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere, dört sayı ile bir cilt tamamlanır. Dergi tüm tıp alanıyla ilgili güncel, nitelikli ve özgün çalışmaları yayımlamayı amaçlamaktadır.

Dergi sayfasına yüklenmiş olan başvurular dergi editörü veya onun belirlemiş olduğu bir alan editörü tarafından ön değerlendirmeye tabi tutulur. Ön değerlendirme sürecinde, uygun bulunan yazılar değerlendirme aşamasına geçirilirken, yayın koşullarına uymayan yazılar düzeltilmek üzere sorumlu yazara geri gönderilebilir, biçimce düzenlenebilir veya reddedilebilir. Değerlendirme aşamasında editör ya da alan editörü, yazıyı uygun gördüğü danışmanlara (hakemlere) incelenmek üzere gönderir. Hakemlik süreci çift kör olarak yürütülmektedir. Gerekli durumlarda, hakem ve editör görüşleri doğrultusunda sorumlu yazardan düzeltme/düzenleme yapması istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de sisteme yüklenmiş olan dosyalar arşivlenirler.

**Ek Sayı:** Ege Tıp Dergisi, talep olması durumunda Ek Sayı çıkarır. Ek Sayıda yer alacak olan yazıların bilimsel yönden değerlendirilmesi Ek Sayı konuk editör(lerinin)ün sorumluluğundadır. Ek Sayıda yer alacak olan yazıların hazırlanmasında derginin yazım kılavuzundaki kurallar esas alınır. Yazım kurallarına uygunluk dergi editörü ve yayın kurulunca kontrol edilir. Ek Sayı sadece elektronik olarak yayımlanır.

### Açık Erişim ve Makale İşleme

Ege Tıp Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. DOI numarasının belirlenmesinin ardından elektronik olarak yayımlanan sayıya ve içeriğinde yer alan yazıların tam metinlerine ücretsiz olarak ulaşılabilir.

Yazar(lar)dan yazılarının yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

Okuyucular dergi içeriğini akademik veya eğitsel kullanım amaçlı olarak ücretsiz indirebilirler. Dergi herkese, her an ücretsizdir. Bunu sağlayabilmek için dergi Ege Üniversitesi'nin mali kaynaklarından, editörlerin ve hakemlerin süregelen gönüllü çabalarından yararlanmaktadır.

### Telif Hakkı

Ege Tıp Dergisi, makalelerin Atıf-Gayri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-SA 4.0) lisansına uygun bir şekilde paylaşılmasına izin verir. Buna göre yazarlar ve okurlar; uygun biçimde atıf vermek, materyali ticari amaçlarla kullanmamak ve uyarladıklarını aynı lisansla paylaşmak koşullarına uymaları halinde eserleri kopyalayabilir, çoğaltabilir ve uyarlayabilirler. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez.

### Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dilleri Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar İngilizce "abstract" ile, dili İngilizce olan yazılar da Türkçe özetleri ile yer alırlar. Öz ve "Abstract" bölümleri bire bir çevirileri şeklinde yer almalıdır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan ([www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr)), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden ([www.tipterimleri.com](http://www.tipterimleri.com)) yararlanılması önerilir. Dili İngilizce olan yazıların mutlaka yazım ve dilbilgisi açısından yeterliliklerinin kontrol edilmiş olması gereklidir. Dil açısından yetersiz görülen yazılar değerlendirmeye alınmazlar.

### Yazarlık Kriterleri

Makalenin dergi sayfasına yüklenmesi sırasında, tüm yazarların adı, soyadı, ORCID numaraları ve tarih bilgisi ile ıslak imzalarının bulunduğu "Yayın Hakkı Devir Formu" ile yazarlık kriterlerinin



açıklandığı ve yazar katkılarının belirtildiği “Yazar Katkı Formu”nun doldurularak yüklenmesi zorunludur.

Ege Tıp Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (*International Committee of Medical Journal Editors*) standartlarını uygulamayı kabul etmiştir. Yazarlar “Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*)”daki yazarlık kriterlerini karşılamalıdır. Bu konudaki bilgiye [www.icjme.org](http://www.icjme.org) adresinden ulaşılabilir.

### **Etik Sorumluluk**

Ege Tıp Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun yazıları yayımlar. Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup editör ve yayın kurulu üyelerinin görüşlerini yansıtmaz.

Deneysel hayvanlar ile yapılan çalışmalar dahil, tüm prospektif ve gerek görülen retrospektif çalışmalar için Etik Kurul Onayı alınmalı ve yazının “Gereç ve Yöntem” bölümünde Etik Kurul Onayının numarası ile birlikte alındığı tarih (gün-ay-yıl) belirtilmelidir. Hastanın mahremiyetinin korunmasının gerektiği tüm yazılarda etik ve yasal kurallar gereği, hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastanın (ya da yasal vasisinin) yazılı bilgilendirilmiş onamı olmadan basılamadığından, **“Hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı”** cümlesinin “Gereç ve Yöntem” bölümünde (Gereç ve Yöntem bölümü olmayan yazılarda Giriş bölümünün sonuna) belirtilmesi gereklidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda uluslararası etik kurallara uygunluğu gösteren komite onayı ilgili hayvan etik kurulundan alınmalıdır. Etik kurul onayı yanı sıra hayvanlara ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılanlar açık olarak makalede belirtilmelidir (Bilgi için: [www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)).

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmaların Editöre gönderilen Ön Yazıda belirtilmesi gerekir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa, bu durumun da Ön Yazıda belirtilmesi ve yeni başvuru dosyaları ile birlikte önceki makalenin bir kopyasının da dergi sayfasına yüklenmesi gereklidir.

Yazarlık kriterlerini karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan kişi, kurum veya kuruluşların isimlerine “Teşekkür” bölümünde yer verilebilir.

**Çıkar çatışması:** Çalışmaları ile ilgili taraf olabilecek tüm kişisel ve finansal ilişkilerin bildirilmesinden yazarlar sorumludur. Ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum(lar) varlığında kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkinin olduğu veya herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığı Çıkar Çatışması Formu'na doldurularak sisteme yüklenmeli ve metinde “Çıkar Çatışması” bölümünde belirtilmelidir. Çıkar çatışması formu <http://icmje.org/conflicts-of-interest/> adresinden edinilmelidir.

**İntihal taraması:** Ege Tıp Dergisi hiçbir şekilde intihale izin vermemektedir. Bu nedenle, dergiye gönderilen tüm yazılar ön değerlendirme sürecinde intihal tarama programı (*iThenticate* ve benzerleri) ile en az bir kez taranır. Belirlenen oranın üzerinde benzeşime sahip yazılar değerlendirmeye alınmadan yazara iade edilir.

### **YAZI TÜRLERİ**

Yazılar, elektronik ortamda [egetipdergisi.com.tr](http://egetipdergisi.com.tr) veya [dergipark.gov.tr/etd](http://dergipark.gov.tr/etd) adreslerinden birisi ile sisteme giriş yapılarak gönderilebilir. Yazı türlerinin içermesi gereken bölümler ile ilgili bilgilere “Yazının Hazırlanması” başlığı altında yer verilmiştir.

**Araştırma Makalesi,** yeni bilgiler içeren ve güncel konularda yapılmış olan orijinal çalışmaları tanımlar. Bu çalışmalar randomize kontrollü, gözlemsel, tanımlayıcı, teşhis veya tedavi doğrulayıcı, klinik, deneysel veya deney hayvanları ile yapılmış olabilirler. Kaynaklar, Öz-Abstract bölümleri ve Tablo/Şekil açıklamaları hariç, ana metin 3000 sözcük sayısını aşmamalıdır.

**Olgu Sunumu**, okuyucular için önemli olabilecek yeni bir bulgu veya nadir ve ilginç vaka veya durumları, tanı veya tedavi ile ilgili bir yaklaşımı içermelidir. En fazla beş yazar, Kaynaklar listesi hariç, 1000 sözcük ve 10 kaynak ile sınırlıdır. Sadece bir tablo ya da bir şekil ile desteklenebilir.

**Klinik Görüntü**, eğitsel önemi olduğu düşünülen, orijinal, ilginç ve yüksek kaliteli görüntü içermelidir. En fazla beş yazar, beş kaynak ve bir şekil (fotoğraf, görüntü, çizim, grafik vb.) içerebilir. Kaynaklar listesi hariç 500 kelimeyi geçmemeli, şekil alt yazısı 100 kelimeyi aşmamalıdır.

**Teknik Not**, eğitim, araştırma, tanı veya tedavi amaçlı gerçekleştirilmiş olan yeni ve orijinal bir uygulamayı, tekniği, alet veya cihazı tarif etmelidir. En fazla beş yazar, beş kaynak ve bir şekil (fotoğraf, görüntü, çizim, grafik vb.) veya tablo içerebilir. Kaynaklar listesi hariç 500 kelimeyi geçmemeli, şekil (varsa) alt yazısı veya tablo (varsa) açıklaması 50 kelimeyi aşmamalıdır.

**Editöre Mektup**, yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

**Davetli Derleme Yazıları**, Yayın Kurulunun daveti üzerine, tıpta özellikli konuların kapsamlı değerlendirmelerini içeren, konusunda deneyimli ve yetkin yazarların yazdığı derlemelerdir. Derleme yazıları da derginin değerlendirme sürecinden geçirilir. Kaynaklar, tablo ve şekil alt yazıları hariç 5000 kelimeyi geçmemelidir. En fazla beş yazar ve 80 kaynak ile sınırlıdır. Davetli yazılar dışında derleme yazıları kabul edilmez.

## YAZININ HAZIRLANMASI

Ege Tıp Dergisine gönderilen tüm yazılar aşağıdaki kurallara uygun olarak hazırlanmalıdır.

### Genel biçim

- a- Metin iki satır aralıklı olarak Arial 10 punto ile yazılmalıdır,
- b- Sayfa kenar boşlukları 2,5 cm olmalıdır,
- c- Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinden numaralandırılmalı ve satır numaraları eklenmelidir (Microsoft Office Word™ - Düzen - Satır numaraları - Sürekli)
- d- Kısaltmalar, metinde ilk olarak açık şekliyle yazılmış olanı takiben, yuvarlak parantez içinde yazılmalı ve tüm metin boyunca kısaltma aynı şekilde kullanılmalıdır. Başlık ve Öz bölümünde kısaltma kullanmaktan kaçınılmalı, metin içinde de gereksiz kısaltma kullanılmamasına özen gösterilmelidir. Cümleler kısaltma ile başlatılmamalıdır.
- e- Ana metin içerisinde belirtilen ürün (ilaç, cihaz, donanım veya yazılım vb.), ürünün adını takiben, üretici şirketin adı, şehri ve ülkesi parantez içinde yazılmalıdır. Örnek: Discovery St PET / CT tarayıcı (General Electric, Milwaukee, WI, ABD).
- f- Tüm ölçümlerin birimleri metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL/min, µL/h, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir.
- g- Eğer varsa, uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.
- h- Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve 10'dan küçük sayılar ile cümle başında yer verilen sayılar yazı ile yazılmalıdır. Ondalık sayılar tam sayıdan Türkçe metinlerde virgül ile, İngilizce metinlerde nokta ile ayrılmalıdır.
- i- İlgili yazı, yazı türüne göre tarif edilmiş olan bölümler şeklinde hazırlanmış olmalıdır.

### Ön Yazı

Editöre hitaben yazının başlığı, yazı türü, ilgili yazının neden Ege Tıp Dergisinde yayımlanması gerektiğini özetleyen kısa bir açıklama ile sorumlu yazar belirtilerek tüm yazarların adı-soyadı, ORCID numarası, kurum ve iletişim bilgileri (telefon, e-posta ve posta adresleri) yazılmalıdır. Yazının daha önce başka bir yerde yayımlanmadığına veya yayımlanmak üzere gönderilmediğine dair yazılı ifade içermelidir. Ege Tıp Dergisi başka bir dilde dahi olsa daha önce yayımlanmış, kabul edilmiş veya değerlendirme aşamasında olan hiçbir yazıyı yayımlamayı kabul etmemektedir. Yazı yazar(lar)ın daha

önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa, bu durumun da ön yazıda belirtilmelidir.

Daha önce bilimsel bir toplantıda sözlü veya poster bildiri şeklinde sunulmuş olan yazılar, sunumun gerçekleştirildiği toplantı ile ilgili bilgiler (tarih, yer, toplantının ismi) olacak şekilde Ön Yazıda belirtilmeli, Öz bölümünün sonuna da not olarak yazılmalıdır.

### **Ana Metin**

Sisteme yüklenen Microsoft Office Word™ formatındaki ana metin dosyasında yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır. Ana metin yazı türüne göre aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

- Araştırma Makalesi: Türkçe başlık, Öz ve Anahtar Sözcükler / İngilizce başlık, *Abstract* ve *Keywords* / Giriş / Gereç ve Yöntem / Bulgular / Tartışma / Sonuç / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) / Şekil Alt Yazıları.

- Olgu Sunumu: Türkçe başlık, Öz ve Anahtar Sözcükler / İngilizce başlık, *Abstract* ve *Keywords* / Giriş / Olgu Sunumu / Tartışma / Sonuç / Çıkar Çatışması / Kaynaklar / Tablo (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) / Şekil Alt Yazısı.

- Klinik Görüntü: Türkçe başlık / İngilizce başlık / Olgu / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Şekil Alt Yazısı.

- Teknik Not: Türkçe başlık / İngilizce başlık / Teknik not / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Tablo (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) (varsa) / Şekil Alt Yazısı (varsa).

### **Yazının Başlığı**

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte, kısaltma içermeyecek şekilde Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır.

### **Özler**

Türkçe (Öz) ve İngilizce (*Abstract*) başlığı altında yazılmalıdır. Araştırma Makalelerinde Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (*Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion*) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Öz metninde kaynak numarası ve mümkün olduğunca kısaltma kullanılmamalıdır. Olgu Sunumlarında bölümlere ayrılmamalı ve 200 sözcüğü aşmamalıdır. Klinik Görüntü, Teknik Not ve Editöre Mektup için öz gerekmemektedir.

### **Anahtar Sözcükler**

Öz (*Abstract*) bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler (*Keywords*) başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)*'e uygun olarak yazılmış en az üç, en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Türkçe anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimlerinden ([www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)) seçilmesine özen gösterilmelidir.

### **Metin**

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır.

### **Kaynaklar**

Ege Tıp Dergisi, ulusal kaynaklardan yararlanmaya özel önem verdiğini belirtir ve yazarların bu konuda duyarlı olmasını bekler.

Kaynaklar metinde, tablo açıklamaları ve şekil alt yazılarında yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad ya da cümle bitiminde, noktadan önce yuvarlak parantez “( )” içinde, Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Birden fazla kaynak numarasının belirtilmesi durumunda rakamlar birbirlerinden virgöl ve bir boşluk bırakılarak ayrılmalı ardışık ikiden fazla rakam olması durumunda en küçük ve en büyük rakamlar arasına tire işareti konarak yazılmalıdır. Örnekler: (2, 5, 7); (3-7).

Dergi isimleri, *Index Medicus (PUBMED)*'de kullanıldığı şekilde kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm

yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra “*et al.*” veya “*ve ark.*” yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır. Sayfa numaraları yazılırken başlangıç ve bitiş sayfa sayılarının sadece değişen basamakları yazılmalıdır. Örnekler: 45-48 yerine 45-8, 219-222 yerine 219-22.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir:

#### *Dergilerdeki yazılar*

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

#### *Ek sayı (Supplement)*

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(Suppl 25):3-10.

#### *Erken görünümde (E-pub) makale*

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

#### *Kitap*

Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986:137-40.

#### *Kitap bölümü*

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2<sup>nd</sup> ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

#### *İnternet makalesi*

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: [www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm](http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm)

#### *Web sitesi*

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: [www.cancer-pain.org](http://www.cancer-pain.org)

### **Tablolar**

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp isimlendirilmelidir (örnek: Tablo-1). Tablonun üstüne tablo ismini takip eden kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: \*, †, ‡, §, ¶.

### **Şekiller**

Çizim, resim, grafik ve fotoğrafların tümü “Şekil” olarak adlandırılmalı ve ayrı birer dosya olarak (.jpg, .png, .tif vb., en az 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekil dosyaları yüksek çözünürlükte ve iyi kalitede olmalıdır. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre parantez içinde Arabik rakamla numaralandırılmalıdır (örnek: Şekil-1).

### **Şekil Alt Yazıları**

Şekil alt yazıları, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması, bunu belgelemesi ve alt yazıda belirtmesi gerekir.

### **Ölçümler ve Kısaltmalar**

Yazının hazırlanması bölümünde “Genel biçim” başlığı altında açıklanmıştır.

### **Başvuruda Yüklenecek Belgeler**

- Ön Yazı
- Ana Metin
- Yayın Hakkı Devir Formu
- Yazar Katkı Formu
- Çıkar Çatışması Formu
- Şekil(ler)

### **REVİZYONLAR**

Yazarlar makalelerinin revizyon dosyalarını gönderirken ana metin üzerindeki değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak hakemler tarafından belirtilen önerilerle ilgili notlarını "Hakemlere Yanıt" dosyasından göndermelidir. Bu dosyada her hakemin yorumunun ardından yazarın yanıtı gelmeli ve makalede değişikliklerin yapıldığı yer de belirtilmelidir. Revize makaleler karar yazısını takip eden 21 gün içinde dergiye gönderilmelidir.



## EGE JOURNAL OF MEDICINE

### Information for Authors

Ege Journal of Medicine is the official journal of Ege University Faculty of Medicine with four issues published quarterly in March, June, September and December to complete a volume. Its purpose is to publish high-quality original clinical and experimental studies in all fields of medicine.

Manuscripts submitted to the journal web site will be pre-evaluated by the editor-in-chief or an editor. The submissions found suitable at the pre-evaluation stage will proceed to the evaluation stage, while manuscripts not conforming to the submission guidelines will either be returned to the responsible author for correction or might be re-formatted or rejected. During the evaluation stage, the editor-in-chief or editor will invite relevant experts (reviewers) of the field to review the manuscript. The review process is conducted as double blind. When required, the responsible author might be requested to make revisions according to the suggestions by the reviewers and editor. A request to revise the manuscript does not mean that the article will be published. Revised manuscripts are required to be sent to the Editorial Office within 21 days. The responsible author will be informed on whether the article is accepted or rejected.

Whether accepted for publication or not, all manuscripts submitted to the system will be kept in the archive.

**Supplement:** If requested, Ege Journal of Medicine publishes Supplements. The scientific evaluation of the manuscripts that will be published in the Supplement is under the responsibility of the guest editor(s) of the Supplement. The manuscripts of the Supplement should be prepared according to the author guidelines of the journal. Conformity to the guidelines will be checked by the editor-in-chief or editorial board of the journal. The Supplements will be published only electronically.

#### **Open Access and Article Processing**

Ege Journal of Medicine provides open access for academic publications. The journal provides free access to the full texts of all articles immediately upon publication.

The journal does not request any charges for article processing or article submission.

There is no charge for readers to download journal contents for their own scholarly use. The journal is free to all at any time. To provide this the journal relies on financial resources of Ege University, the voluntary work of its editorial team and advisory board, and the continuing support of its network of peer reviewers.

#### **Copyright**

Ege Journal of Medicine enables the sharing of articles according to the Attribution-Non-Commercial-Share Alike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) license. Thus, the authors and readers can copy, multiply and adapt the published work under the conditions of citing the material appropriately, not using the material for commercial purposes and to share what they have adapted with the same license. Copyright fee is not paid for the articles published in the journal.

#### **Language of the Journal**

The official languages of the Journal are Turkish and English. The manuscripts written in Turkish have also abstracts in English, and the articles in English have also abstracts in Turkish. The Turkish and English abstracts should be literal translations of each other. When preparing manuscripts, the Turkish Language Institution ([www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr)) is advised for consulting Turkish words and Turkish Medical Terminology ([www.tipterimleri.com](http://www.tipterimleri.com)) for technical terms. Manuscripts in English must absolutely be checked for spelling and grammar. Manuscripts considered insufficient in language will not be considered for evaluation.

#### **Authorship Criteria**

A "Copyright Transfer Form" including all authors' names, surnames, ORCID numbers, date and signatures should be uploaded to the journal's web site during manuscript submission. Ege Journal of

Medicine has agreed to use the standards of the International Committee of Medical Journal Editors. The author(s) should meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. It is available at [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

### **Ethical Responsibility**

Ege Journal of Medicine publishes papers conforming ethical and scientific standards. The ethical, scientific and legal responsibilities of the articles published in the journal belong to the author(s) and do not reflect the opinions of the editorial board members.

For all prospective studies including animal studies, Ethics Committee approval should be obtained and reported in the manuscript's Materials and Methods section with its number and date. In case reports, according to ethical and legal rules, special attention is required to protect patient's anonymity. Identifying information and photographs cannot be printed unless disclosure is allowed by a written consent of the patient (or his/her legal custodian). Case reports should include the statement: "**Written informed consent was obtained from the patient (or from his/her legal custodian) for publishing the individual medical records.**" in the Materials and Methods section (for articles that do not have "Materials and Methods" section, at the end of the "Introduction" section). Any experiments involving animals must include a statement in the Materials and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) and indicating approval by the institutional ethical review board.

The Journal will not consider manuscripts any that have been published elsewhere, or are being considered for publication or are in press. Studies previously presented at congresses are accepted if this condition is stated. If any part of a manuscript by the same author(s) contains any information that was previously published, a reprint or a copy of the previous article should be submitted to the Editorial Office with an explanation in the Cover Letter by the authors.

The names of the persons, facilities or institutions who have contributed to the study but who do not meet authorship criteria may be stated in the Acknowledgements section.

**Conflicts of interest:** Note also that for publishing purposes, the Journal requires acknowledgement of any potential conflicts of interest. Any conflict of interest should be filled in the COI form and uploaded and stated in the Conflict of Interest section. This should involve acknowledgement of grants and other sources of funds that support reported research and a declaration of any relevant industrial links or affiliations that the authors may have, should be mentioned. The Conflict of Interest form should be obtained from <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>.

**Screening for plagiarism:** Any type of plagiarism is not acceptable for Ege Journal of Medicine. Thus, all new submissions to the journal are screened using plagiarism checker softwares (*iThenticate* etc) at least once during the pre-evaluation process. Texts having a higher ratio of similarity than a determined value will be returned to the author without further evaluation.

### **TYPES OF MANUSCRIPT**

Manuscripts should be submitted online via the journal's website at either [egetipdergisi.com.tr](http://egetipdergisi.com.tr) or [dergipark.gov.tr/etd](http://dergipark.gov.tr/etd).

**Original Articles** comprise original research reporting new information on contemporary issues. These studies might be randomized controlled, observational, descriptive, methodological, clinical, experimental or animal studies. They should not exceed 3000 words excluding the abstracts and table/figure captions.

**Case Reports** should present an important finding, or rare, interesting case or condition or a novel approach to diagnosis or treatment. They should have a maximum of five authors and should not exceed 1000 words excluding the references and have at most 10 references. It may be accompanied by one figure or one table.

**Clinical Image** should include a high quality original and interesting image considered as valuable for education. It should have at most five authors, five references and a figure (photography, image,

drawing, graphic, etc.). It should not exceed 500 words excluding the references and the figure caption should not exceed 100 words.

**Technical Note** should describe a new and original application, technique, tool or device developed for educational, research, diagnostic or curative purposes. It should have at most five authors, five references and a figure (photography, image, drawing, graphic, etc.) or a table. It should not exceed 500 words excluding the references and if present, the figure or table caption should not exceed 50 words.

**Letter to the Editor** should not exceed 500 words. Short relevant comments on published articles, medical and scientific issues, particularly controversies, having no more than five references and one table or figure are encouraged. Where letters refer to an earlier published paper, authors will be offered the right to reply.

**Invited Reviews** are written on the invitation of the Editorial Board, on comprehensive evaluations of specific medical topics. Invitations are sent to experienced and competent experts of the field. Reviews will also be evaluated through the peer review procedure of the journal. They should not exceed 5000 words excluding the references, table and figure captions. They might have at most five authors and 80 references. Reviews other than invited papers are not accepted.

## **PREPARATION OF MANUSCRIPTS**

All articles submitted to the Journal must comply with the following instructions:

### **General format**

- a- The text should be doubled-spaced and typed in Arial 10 points,
- b- Page margin width should be 2.5 cm,
- c- All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner and line numbers must be added beginning with the title page.
- d- Abbreviations should first be stated openly, followed by the abbreviation in () brackets and the same abbreviation should be used throughout the text. Abbreviations should be avoided in the Title and Abstract and care should be given to prevent unnecessary abbreviations. Sentences should not start with abbreviations.
- e- Products (drug, device, hardware or software etc.) mentioned in the main text should be presented as product name followed by manufacturer, city and country in brackets. E.g. Discovery St PET / CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, ABD).
- f- All measure units should be according to the metric system (International System of Units, SI). E.g. mg/kg, µg/kg, mL/min, µL/h, mmHg etc. Measures and statistical data should be presented with numbers unless at the beginning of the sentence.
- g- If applied, the statistical methods should be stated in the Materials and Methods section.
- h- All numbers smaller than 10 not representing a unit should be written as words. Decimals should be separated by points in English texts and by commas in Turkish texts.
- i- The text should be organized under the headings described for the relevant types of manuscript.

### **Cover Letter**

The editor should be informed with the title of the manuscript, type of the manuscript, a brief description on the reasons why the relevant submission should be published in Ege Journal of Medicine, along with the responsible author stated, and all authors' names, ORCID numbers, institutions and contact information (phone numbers, e-mail and s-mail addresses) provided. A statement assuring that the manuscript is not submitted, accepted or published elsewhere should be written. Even though its language is might be different, Ege Journal of Medicine does not accept manuscripts published or accepted elsewhere.

Studies previously presented as an oral or poster presentation at a scientific meeting should include information about this meeting (date, place and name of the meeting) in the Cover Letter. This information should also be written as a note at the end of the abstract.



## **Main Text**

The title page of the main text (comprising only the Turkish and English titles of the manuscript) submitted in Microsoft Office Word™ format should not include the names and institutions of the authors. The main text should have the following sections, according to the type of the manuscript:

- Original Articles: Turkish title, abstract and keywords / English title, abstract and keywords / Introduction / Materials and Methods / Results / Discussion / Conclusion / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

- Case Reports: Turkish title, abstract and keywords / English title, abstract and keywords / Introduction / Case Report / Discussion / Conclusion / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

- Clinical Image: Turkish title / English title / Case / Conflict of Interest / References / Figure captions.

- Technical Note: Turkish title / English title / Technical note / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

## **Title**

The title should be short, easy to understand and must define the contents of the article and should be written both in Turkish and English.

## **Abstracts**

Abstract should be in both English and Turkish and should consist "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion" in original articles. The purpose of the study, the setting for the study, the subjects, the treatment or intervention, principal outcomes measured, the type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section (up to 250 words). Abstract should not include reference. In Case Reports abstracts should not be divided into sections and do not exceed 200 words. Clinical Image, Technical Note and Letter to the Editor are not required abstracts.

## **Keywords**

At least three and at most five keywords in order of importance for indexing purposes should be supplied below the abstract and should be selected from, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH), available at <https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>

## **Text**

Authors should use subheadings to divide sections regarding the type of the manuscript as described above.

## **References**

In the text, references should be cited using Arabic numerals in parenthesis in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, they should be numbered according to the first identification of the table or figure in the text. Names of the journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus. The names of all authors should be cited when there are six or fewer; when seven or more, the first three should be followed by *et al.* The issue and volume numbers of the referenced journal should be added.

References should be listed in the following form:

### *Journal article*

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

### *Supplement*

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(Suppl 25):3-10.

### *Online article not yet published in an issue*

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

### *Book*

Kaufmann HE, Baron BA, McDonald MB, Waltman SR (eds). The Cornea. New York: Churchill Livingstone; 1988:115-20.

### *Chapter in a book*

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). The Eye. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

### *Journal article on the Internet*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: [www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm](http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm)

### *Website*

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 Jul 2002]. Available from: [www.cancer-pain.org](http://www.cancer-pain.org)

## **Acknowledgements**

The source of financial grants and the contribution of colleagues or institutions should be acknowledged.

## **Tables**

Tables should be complementary, but not duplicate information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numbers, with a descriptive, self-explanatory title above the table. All abbreviations should be explained in a footnote. Footnotes should be designated by symbols in the following order: \*, †, ‡, §, ¶.

## **Figures**

All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate files (.jpg, .png, .tif etc., at least 300 dpi resolution). Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis in consecutive order in the text.

## **Figure Legends**

Legends should be self-explanatory and positioned on a separate page. The legend should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurements should be explained. A letter should be provided stating copyright authorization if figures have been reproduced from another source.

## **Measurements and Abbreviations**

All measurements must be given in metric system (*Système International d'Unités, SI*). Example: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, etc. Statistics and measurements should always be given in numerals, except where the number begins a sentence. When a number does not refer to a unit of measurement, it is spelt out, except where the number is greater than nine.

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Some common abbreviations can be used, such as *iv*, *im*, *po*, and *sc*.

Drugs should be referred to by their generic names, rather than brand names.

## **Documents to be uploaded:**

- Cover letter
- Main Text
- Copyright Transfer Form
- Author Contribution Form
- Conflict of Interest Form
- Figure (s)

## **REVISIONS**

Authors should mark the changes in the main text when submitting revision files of their manuscripts. A separate text (Response to Reviewers) including the author's response for each reviewer's comment and indications where the changes were made should be written. Revised articles should be sent to the journal within 21 days following the decision.

## **Editorial Correspondence**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu

Bornova, 35100, Izmir, Turkey

Tel : +90 232 3903103 / 232 3903186

E-mail : [egedergisi35@gmail.com](mailto:egedergisi35@gmail.com)

Website : [egetipdergisi.com.tr/](http://egetipdergisi.com.tr/)



## EGE TIP DERGİSİ YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Makalenin Başlığı:		
Sorumlu yazarın;		
Adı, soyadı:		
Adresi:		
Tel.	E-posta:	İmza:

Biz, aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz. Makalemiz geçerli bir çalışmadır. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayınlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte başka bir çalışma hiçbir yerde yayınlanmadı veya yayınlanmak üzere gönderilmedi. Gerekirse makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz.

Ege Tıp Dergisi'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Ege Tıp Dergisi'ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz.

Yazarlar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca istenecek hak talebi veya açılacak davalarda Ege Tıp Dergisi Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin hiçbir sorumluluğunun olmadığını yazarlar olarak taahhüt ederiz. Ayrıca, makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanılmadığını, çalışma ile ilgili tüm yasal izinleri aldığımızı ve etik kurallara uygun hareket ettiğimizi taahhüt ederiz.

	Yazar Adı, Soyadı	Tarih	ORCID*	İmza
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

\*Tüm yazarların, ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisi eklenmelidir. Bu numara <http://orcid.org> adresinden ücretsiz edinilebilir.



## EGE JOURNAL OF MEDICINE COPYRIGHT TRANSFER FORM

Title of Manuscript:	
----------------------	--

Corresponding author's;

Name, surname:		
Address:		
Phone:	E-mail:	Signature:

We all the authors certify that, we have all participated sufficiently in the conception and design of this work and the analysis of data, as well as the writing of the manuscript to take public responsibility for it. We declare that the manuscript represents valid work. We have all reviewed the final version of the manuscript and approve it for publication. Neither this manuscript nor one with substantially similar content under our authorship has been published or being considered for publication elsewhere. Furthermore, we declare that we will produce the data upon which the manuscript is based for examination by the Editor or Editorial Board members, if requested.

In consideration of the action of Ege Journal of Medicine in reviewing and editing this submission (manuscript, tables and figures) all copyright ownership is hereby transferred, assigned or otherwise conveyed to Ege Journal of Medicine, in the event that such work is published by Ege Journal of Medicine.

We also warrant that Editor and the Editorial Board members of Ege Journal of Medicine will not be held liable against all copyright claims of any third party or in lawsuits that may be filed in the future. We acknowledge that the article contains no libellous or unlawful statements, we did not use any unlawful method or material during the research, we obtained all legal permissions pertaining to the research, and we adhered to ethical principles during the research.

	Author Name, Surname	Date	ORCID*	Signature
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

\*All the authors should add ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information. This 16-digit number can be taken freely from <http://orcid.org>.