

RADER GÜZ ATÖLYESİ

19-21 EYLÜL 2025 | RAMADA PLAZA BY WYNDHAM RİZE

BİLİMSEL PROGRAM

Rize
FINDIKLI



GENH
KONGRE

RADER
ROMATOLOJİ • AĞRI • DERMATOLOJİ
ROMATİZMA ve AĞRI DERNEĞİ

19 EYLÜL 2025, CUMA

10:45 – 11:00	Açılış Dr. Ömer Kuru Romatizma ve Ağrı Derneği Başkanı
	PANEL I Spondiloartritlerde Tedavi ve İzlem Oturum Başkanları: Dr. Lale Altan İnceoğlu, Dr. Ömer Kuru
11:00 – 11:20	Spondiloartropatilerin Tedavisinde Konvansiyonel İlaçlar Ne Kadar Etkili? Dr. Reyhan Köse
11:20 – 11:40	SpA'da Aksiyel veya Periferik Tutulum Tedavi Tercihini Nasıl Etkiler? Dr. Berna Yurttaş
11:40 – 12:00	JAK'lar Arası Switch Etkili bir tedavi seçeneği mi? Dr. Duygu Tecer
12:00 – 13:30	ÖĞLE YEMEĞİ
	PANEL II Artritli Hastada Tedavi ve İzlem Oturum Başkanları: Dr. Mustafa Çalış, Dr. Kemal Nas
13:30 – 14:15	Romatoid Artritte Cinsiyet Faktörü: Hastalık Seyrinde ve Tedavi Yanıtında Fark Var mı? Dr. Haluk Cinaklı
14:15 – 14:35	Enfeksiyonla İlişkili Romatizmal Hastalıklar ve Yönetimi? Dr. Ozan Volkan Yurdakul
14:35 – 15:50	Malignite Öyküsü olan Romatizmal Hastalıkların Yönetimi Dr. Hatice Betigül Meral
15:50 – 16:05	KAHVE ARASI
	PANEL III Vaskülitler Oturum Başkanları: Dr. Havva Çalış, Dr. Ebru Aytekin
16:05 – 16:25	Behcet Hastalığında tanı ve Tedavi Güncellemesi Dr. Özlem Doğan Ağbuga
16:25 – 16:45	Büyük Damar Vaskülitleri ve Yönetimi Dr. Zeynel Abidin Akar
16:45 – 17:05	ANCA İlişkili Vaskülitlerde Tanı ve Tedavi Güncellemesi Dr. Zühre Sarı

20 EYLÜL 2025, CUMARTESİ

	PANEL IV Spondiloartropatilerde Eklem Dışı Bulguların Yönetimi Oturum Başkanları: Dr. Ayhan Kamanlı , Dr. Göksal Keskin
09:00 – 09:20	Dirençli – Tedavisi Zor SpA Olgularının Yönetimi Dr. Esra Bilgin
09:20 – 09:40	Romatizmal Hastalıklarda Göz Tutulumunun Yönetimi Dr. Fehim Esen
09:40 – 10:00	Romatizmal Hastalıklarda Barsak Tutulumunun Yönetimi Dr. Metin Başaranoğlu
10:00 – 10:15	KAHVE ARASI
10:15 – 11:00	UYDU SEMPOZYUMU Ankilozan Spondilit Tedavisinde Standart ve Sonrası Moderatör: Duygu Geler Külcü, Ozan Volkan Yurdakul Ankilozan Spondilit Tedavisinde Bio-Naif Hastada HUMIRA Dr. Özlem Kaleoğlu Ankilozan Spondilit Tedavisinde İlk TNFi Yetersizliğinde RINVOQ Dr. Serkan Kılıçoğlu
	PANEL V Romatizmal Hastalıkların Yönetimi Oturum Başkanları: Dr. Şansın Tüzün, Dr. Sevgi Atar
11:00 – 11:20	Eroziv El Osteoartritinde Yeni Ne Var? Dr. Duygu Geler Külcü
11:20 – 11:40	Osteoporoz Tanı ve Tedavisinde Güncelleme Dr. Rana Terlemez
11:40 – 12:00	Kristal Artritlerin Tanı ve Tedavisinde Güncelleme Dr. Nurçe Yavuz
12:00 – 13:30	ÖĞLE YEMEĞİ
	PANEL VI Romatizmal Hastalıkların Yönetimi Oturum Başkanları: Dr. Tülay Yıldırım, Dr. Ali Gür
13:30 – 13:50	Reaktif Artrit Tanı ve Tedavisi Dr. Deniz Palamar Kadioğlu

20 EYLÜL 2025, CUMARTESİ

13:50 – 14:10	IGG4 İlişkili Hastalığın Yönetimi? Dr. Banu Çiçek Dulundu
14:10 – 14:30	Ailesel Akdeniz Ateşi Tedavisinde Güncelleme Dr. Tuğçe Özekli Mısırlıoğlu
14:30 – 14:45	KAHVE ARASI
	PANEL VII Romatizmal Hastalıkların Yönetimi Oturum Başkanları: Dr. Yusuf Karabulut, Dr. Derya Buğdaycı
14:45 – 15:05	Romatizmal Hastalıkların Yönetiminde Yapay Zeka (AI) Uygulamaları? Dr. Mustafa Hüseyin Temel
15:05 – 15:25	Pre-op ve Post-op Dönemde Romatizmal Hastalıkların Yönetimi? Dr. Neslihan Gökçen
15:25 – 15:45	Hangi hastada hangi dozda steroid kullanmalıyım? Dr. Volkan Yılmaz
15:45 – 17:00	SÖZEL BİLDİRİLER Oturum Başkanı: Dr. Esmâ Demirhan SS-1 Aksiyel Spondiloartrit Olan Hastalarda Uyku Kalitesini Etkileyen Faktörler Dr. Dilara Ekici Zincirci SS-2 ChatGPT-4 ve Gut: Kılavuz Temelli Sorular Kullanılarak Doğruluk ve Tutarlılığın Değerlendirmesi Dr. Hatice Betigül Meral SS-3 Gebelik ve Emzirme ile İlişkili Osteoporoz Olgularımız: Kısa Dönem Poliklinik Deneyimi Dr. Demet Ferahman SS-4 Proksimal Tibianın Morel-Lavallée Lezyonu: Atipik Yerleşim, Tipik Ultrason Bulguları ve Ultrason Rehberliğinde Tedavi Burak Tayyip Dede

21 EYLÜL 2025, PAZAR

	PANEL VII Romatizmal Hastalıkların Yönetimi Oturum Başkanları: Dr. Didem Erdem Gürsoy, Dr. Tuğba Aydın
09:00 – 09:20	Romatoid Artrit Tedavisinde Anti-TNF'ler Dr. Yasemin Tombak
09:20 – 09:40	Spondiloartritlerin Tedavisinde IL-17'ler Dr. Hatun Deniz Aytaç
09:40 – 10:00	Psöriatik Artrit Tedavisinde non-TNF Tedaviler Dr. Didem Gürsoy Erdem
10:00 – 10:15	KAHVE ARASI
10:15 - 11:15	SÖZEL BİLDİRİLER Oturum Başkanı: Dr. Dilara Ekici Zincirci
11:15 - 11:45	Akılcı ilaç Kullanımı Dr. Ömer Kuru
11:45 - 12:00	Kapanış

SÖZEL BİLDİRİLER

SS-1 Aksiyel Spondiloartriti Olan Hastalarda Uyku Kalitesini Etkileyen Faktörler

Dilara Ekici Zincirci¹

¹Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

Amaç: Aksiyel spondiloartritler (axSpA), omurgada inflamasyon ve yapısal bozulmaya yol açan kronik romatizmal hastalıklar grubudur. Hastalığa sıklıkla bel ve kalça ağrısı, sabah tutukluğu ve hareket kısıtlılığı eşlik eder. Uyku bozuklukları, axSpA hastalarında yaygın olarak bildirilen ve hem hastalık aktivitesini hem de yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli bir semptomdur. Bu araştırmanın amacı axSpA'lı hastalarda kötü uyku kalitesiyle ilişkili faktörleri incelemektir.

Yöntem: Araştırmaya katılan 98 hastanın demografik ve klinik verileri sorgulanarak kaydedildi. Hastalık aktiviteleri Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS), ağrı niteliği painDETECT anketi, ağrı şiddeti görsel analog skala (VAS), depresyon varlığı Beck Depresyon Skoru ve uyku kalitesi Pittsburgh Uyku Kalitesi Endeksi (PSQI) ile değerlendirildi. Hastaların sedimentasyon (SED), C-reaktif protein (CRP) ve son bir ay içerisinde ölçülen vitamin D düzeyleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya axSpA'lı 98 hasta (yaş ortalaması 41.4±9.9 yıl, %48'i kadın) dâhil edildi. Ortalama vücut kitle indeksi (BMI) 26.8±4.6, hastalık süresi 76.0±74.3 aydı. Hastaların %48'i sigara kullanıyor, %7.1'i alkol tüketiyordu. ASDAS-CRP 3.15±1.09 ve ASDAS-SED 3.55±2.33 olarak saptandı. Ortalama CRP düzeyi 11.6±13.3 mg/L, SED 31.3±19.1 mm/saat, D vitamini düzeyi 17.0±9.1 ng/mL idi. PainDETECT sonuçlarına göre hastaların %58.2'sinde nöropatik ağrı olasılığı düşük, %23.5'inde olası, %18.4'ünde yüksek bulundu. Beck Depresyon Skoru ortalaması 13.5±11.3 idi. VAS istirahat, aktivite ve gece ağrısı skorları benzerdi (sırasıyla 5.6±2.8, 5.6±4.5, 5.6±2.9). Kötü uyku kalitesine sahip bireylerde D vitamini düzeyi daha düşük (p=0.003), Beck depresyon skoru ise daha yüksekti (p=0.005), gece ağrısı (VAS gece) da bu grupta anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0.047). Yaş, cinsiyet, BMI, hastalık süresi, inflamasyon belirteçleri (CRP, SED), ASDAS skorları ve nöropatik ağrı belirteçleri gibi diğer değişkenlerde ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Lojistik regresyon analizi sonucunda, D vitamini düzeyinin (p = 0.023) ve gece ağrısı şiddetinin (0.015) kötü uyku kalitesi ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu görüldü.

Sonuç: Kötü uyku kalitesine sahip axSpA'lı bireylerde depresif semptomlar daha sık görülmektedir. Bu bireylerde kötü uyku kalitesi için düşük D vitamini düzeyi ve gece ağrısı şiddeti risk faktörleri olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler : Aksiyel spondiloartrit , nöropatik ağrı , uyku kalitesi , vitamin d

SS-2 ChatGPT-4 ve Gut: Kılavuz Temelli Sorular Kullanılarak Doğruluk ve Tutarlılığın Değerlendirmesi

Hatice Betigül Meral¹, Erkan Kolak²

¹İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,

²Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi,

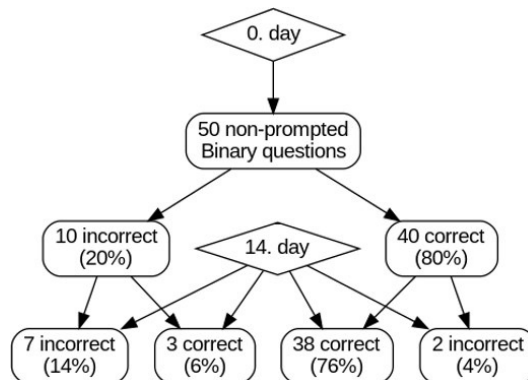
Amaç: Yapay zekâ (YZ) araçları, özellikle büyük dil modelleri (BDM) olan ChatGPT-4, klinik karar destek süreçlerinde potansiyel kullanım alanlarıyla dikkat çekmektedir. Gut hastalığı, tanı ve tedaviye yönelik kanıta dayalı kılavuzlara rağmen hâlâ optimal düzeyde yönetilemeyen bir durumdur. Bu çalışma, ChatGPT-4'ün Avrupa Romatizma ile İlgili Dernekler Birliği (EULAR) kılavuzlarına dayalı gut sorularını yanıtlarken doğruluk ve zamansal tutarlılığını değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Yöntem: EULAR kılavuzları temel alınarak 50'si ikili (doğru/yanlış), 50'si çoktan seçmeli olmak üzere 100 soruluk bir anket hazırlandı. Sorular, ChatGPT-4'e aynı gün içerisinde iletildi ve 14 gün sonra tekrar soruldu. Yanıtlar iki bağımsız fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanı tarafından 6 basamaklı Likert ölçeği ile değerlendirildi. Yanıtların doğruluğu, tutarlılığı ve kapsamlılığı analiz edildi. İstatistiksel değerlendirmelerde Wilcoxon işaretli sıralar testi ve Mann–Whitney U testi kullanıldı, $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

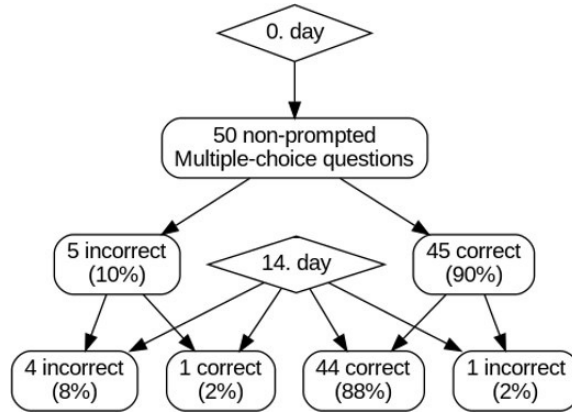
Bulgular: Başlangıçta ikili soruların %80'i, çoktan seçmeli soruların ise %90'ı doğru yanıtlandı. On dördüncü günde ikili sorularda üç yanlış yanıt doğruya dönerken iki doğru yanıt hatalı hale geldi (%82). Çoktan seçmeli sorularda bir yanlış yanıt düzeldi, bir doğru yanıt hatalı hale geldi; toplam doğruluk oranı %90 olarak değişmedi. Likert doğruluk puanlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi (ikili $p=0,542$; çoktan seçmeli $p=0,437$). Tamamlayıcılık puanları her iki formatta da hafif artış gösterse de anlamlı bulunmadı. Gözlemciler arası uyum mükemmel düzeydeydi (Cohen's kappa $> 0,90$).

Sonuç: ChatGPT-4, EULAR temelli gut sorularında yüksek başlangıç doğruluğu göstermiştir. Ancak zaman içinde hem iyileşmeler hem de gerilemeler gözlenmiş, bu da modelin yanıtlarında değişkenlik olduğunu ortaya koymuştur. Bulgular, ChatGPT-4 gibi YZ araçlarının klinik karar süreçlerine katkı sağlayabileceğini, ancak tek başına güvenilir olmadığını göstermektedir. Bu nedenle klinik uygulamalarda uzman gözetimi ve temkinli yaklaşım gereklidir. Daha uzun süreli, farklı model sürümleri ve vaka temelli araştırmalarla YZ'nin klinik faydaları daha kapsamlı değerlendirilebilir.

Şekil 1. Gün 0 ve 14'te yöneltilen aynı ikili sorulara verilen ChatGPT yanıtlarındaki değişkenliği gösteren akış şeması.



Şekil 2. Gün 0 ve 14'te yöneltilen aynı çoktan seçmeli sorulara verilen ChatGPT yanıtlarındaki değişkenliği gösteren akış şeması.



Tablo 1

Category		Initial	14th Day	P-value*
Multiple	Success Rate	0.90 (±0.30)	0.90 (±0.30)	1.000
	p+	0.604	0.781	
Binary	Success Rate	0.80 (±0.40)	0.82 (±0.38)	0.781
	p+	0.387	0.275	
Multiple	Accuracy	5.24 (±1.06)	5.25 (±1.13)	0.437
	p+	2.44 (±0.81)	2.54 (±0.81)	
Binary	Accuracy	4.94 (±1.32)	5.12 (±1.30)	0.542
	p+	2.40 (±0.81)	2.44 (±0.81)	
Multiple	Completeness	2.44 (±0.81)	2.54 (±0.81)	0.395
	p+	0.915	0.880	
Binary	Completeness	2.40 (±0.81)	2.44 (±0.81)	0.691
	p+	0.915	0.880	

Tablo 1. İkili ve çoktan seçmeli sorular için başlangıç ve 14. gün değerlendirmelerinde ortalama doğruluk ve tamamlayıcılık puanlarının karşılaştırılması.

Anahtar Kelimeler : Yapay Zekâ; ChatGPT-4; Gut; EULAR

SS-3 Gebelik ve Emzirme ile İlişkili Osteoporoz Olgularımız: Kısa Dönem Poliklinik Deneyimi

Demet Ferahman¹, Aylin Ayyıldız²

¹Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

²Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

Amaç: Gebelik ve emzirme ilişkili osteoporoz (GEİO), genellikle gebeliğin son trimesterinde veya erken postpartum dönemde vertebral kırıklarla ortaya çıkan, nadir fakat potansiyel olarak ciddi bir tablodur. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olup artmış kalsiyum ihtiyacı, hormonal değişiklikler ve genetik yatkınlık gibi mekanizmalar öne sürülmektedir. GEİO'ya ilişkin olgu serileri az olduğundan klinik özellikler hakkında bilgi sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, 1 sene içerisinde polikliniğimize başvuran GEİO tanılı dört olgunun klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerini literatür eşliğinde sunmak ve farklı tedavi yaklaşımlarının kısa dönem sonuçlarını tartışmaktır.

Yöntem: 2025 yılında polikliniğimize başvuran ve GEİO tanısı konulan, vertebral kırığı olan dört kadın hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Demografik veriler, obstetrik öykü, klinik bulgular, laboratuvar sonuçları, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri, kırık özellikleri, tedavi yaklaşımları ve izlem sonuçları analiz edildi.

Bulgular: Tüm hastalar, gebeliğin son trimesterinde veya doğum sonrası ilk üç ay içinde başlayan şiddetli sırt-bel ağrısı ile başvurdu. Üç hastada torakolomber bölgede çoklu vertebra çökme kırıkları, bir hastada izole lomber kırık saptandı. Tüm olgularda serum D vitamini düzeyi düşüktü; bir hastada otoimmün hepatit nedeniyle gebelikte uzun süreli kortikosteroid ve immünsüpresif tedavi kullanımı öyküsü mevcuttu. İki hastada aile öyküsü veya başka osteoporoz risk faktörü vardı. Tüm hastalar ilk olarak ortopedi veya beyin cerrahisi polikliniklerine başvurmuştu. Kemik ölçüm taramalarında lomber Z skorları belirgin düşüktü; en düşük değer (-4,5) kortikosteroid kullanan hastada görüldü. Üç hastada emzirme sonlandırılarak teriparatid tedavisi başlanmıştı. Bir hasta ise emzirmeye 1 yıldan uzun süredir devam ettiği ve farmakolojik osteoporoz tedavisi almamış olduğu görüldü; bu hastada KMY bir yıl içinde stabil kaldı. Ağrı, tedavi verilen hastalarda 3–9 ayda gerilerken, tedavi almayan hastada 5 ayda azaldı. İzlem süresince hiçbir hastada yeni kırık gelişmedi.

Sonuç: Serimizde GEİO, çoğunlukla postpartum ilk aylarda ortaya çıktı ve çoklu vertebral kırıklarla seyretti ve tüm olgularda D vitamini eksikliği mevcuttu. Emzirmenin kesilmesi ve teriparatid gibi anabolik tedavilere erken başlanması, fonksiyonel iyileşme ve KMY artışı ile ilişkili bulundu. Bununla birlikte, seçilmiş olgularda farmakolojik tedavi olmaksızın emzirmeye devam edilmesi de semptomların stabilizasyonu ile sonuçlanabilir; ancak uzun dönem etkilerinin belirsizliği devam ediyor. Bu nadir hastalığın erken tanısı ve en uygun yönetimi için multidisipliner farkındalık kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler : D vitamini eksikliği , Gebelik ve emzirme ile ilişkili osteoporoz , Postpartum dönem , Pregnancy and lactation- associated osteoporosis (PLO) , Teriparatid tedavisi , Vertebral kırık

SS-4 Proksimal Tibianın Morel-Lavallée Lezyonu: Atipik Yerleşim, Tipik Ultrason Bulguları ve Ultrason Rehberliğinde Tedavi

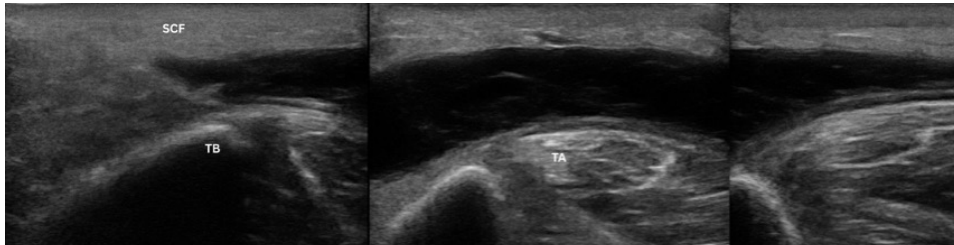
Burak Tayyip DEDE¹, Bülent Alyanak² ¹Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi
²Gölcük Necati Çelik Devlet Hastanesi

Amaç: Morel-Lavallée lezyonu(MLL), yumuşak dokuya uygulanan kayma kuvveti sonucunda derin fasya ile üzerindeki deri ve yüzeysel fasya arasında ayrışma meydana gelmesiyle oluşan kapalı dekolman yaralanmalarıdır. Klinik olarak MLL'lere yeterince aşına olunmaması, tanı ve tedavide gecikmelere yol açabilir. Bu raporda, ultrasonografi ile tanısı konulup tedavi edilen, atipik olarak proksimal tibia yerleşimli bir MLL vakasını sunuyoruz.

Yöntem: Vaka sunumu

Bulgular: 60 yaş kadın hasta, travmadan üç gün sonra artan ağrı ve proksimal krural bölgede şişlik şikâyetiyle başvurdu. Özgeçmişinde, düşmeye bağlı olarak sağ proksimal tibiaya direkt künt travma aldığı, ardından şişliğin giderek arttığı öğrenildi. Fizik muayenede, sağ alt bacağın proksimal yüzeyinde belirgin hassasiyet, fluktuasyon, hafif ekimoz ve eritem mevcuttu. Ateş veya sistemik enfeksiyon bulguları saptanmadı. Lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein gibi laboratuvar testleri normal sınırlardaydı. Yüksek frekanslı lineer proba yapılan ultrasonografik değerlendirmede, cilt altı yağ dokusu ile kas fasyası arasında yerleşimli, düzgün sınırlı, anekoik bir sıvı koleksiyonu saptandı. Lezyon kompresyona duyarlıydı ve renkli Doppler incelemede iç vaskülarite izlenmedi. Komşu yumuşak dokulara veya kemiğe invazyon bulgusu yoktu. Koleksiyon büyük oranda anekoikti, ancak ince ekojenik septasyonlar gözlemlendi. Ayrıca, lezyon duvarı boyunca küçük, yuvarlak, hiperekoik odaklar izlendi. Manyetik rezonans görüntüleme, T2-ağırlıklı sekanslarda hiperintens sinyalli, subfasyal planda sınırlı bir sıvı koleksiyonu ortaya koydu. Lezyon heterojen sinyal intensitesi sergilemekteydi ve çevresindeki yumuşak doku ve kaslarda ödem mevcuttu. Bu bulgular, akut süreci desteklemekteydi. Görüntüleme bulgularına dayanarak ultrason eşliğinde tedavi planlandı. Steril şartlarda, 25 mL berrak sarı seröz sıvı aspire edildi. İşlem sonrasında kompresyon bandajı uygulandı, kısa süreli oral nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve ciltteki eritemin artmasına karşı önlem olarak antibiyoterapi başlandı. Bir haftalık kontrolde, nüks saptandı, eritemde hafif artış izlendi ancak sistemik enfeksiyon bulgusu bulunmadı. Aynı bölgeden ikinci bir ultrason eşliğinde aspirasyon gerçekleştirildi ve 20 mL berrak sıvı daha boşaltıldı. Antibiyotik tedavisine ve kompresyona devam edildi. Kompresyon bandajı toplamda üç hafta süreyle uygulandı. Bu sürenin sonunda hastanın şikayetleri düzeldi, eritem azaldı ve nüks izlenmedi.

Şekil 1



Sağ proksimal tibianın medial yüzünde Morel-Lavallée lezyonunun ultrasonografik görünümü. Transvers panoramik görüntü, subkutan yağ ve altındaki kas fasyası arasında bulunan anekoik sıvı birikimini göstermektedir. İnce iç septasyonlar ve yağ globülleri ile uyumlu ekojenik odaklar görülmektedir. SCF: subkutan yağ, TB: tibia, TA: tibialis anterior kas.

Sonuç: Bu vaka, atipik bir lokalizasyon olan proksimal tibia bölgesinde yerleşmiş nadir bir MLL örneğini temsil etmektedir. Tanı ve tedavi süreci ultrasonografi rehberliğinde yürütülmüş olup, semptom kontrolü sağlanmıştır. Benzer olguların bildirilmesi, MLL'nin atipik prezentasyonlarının daha iyi tanınmasına katkıda bulunabilir ve daha gelişmiş yönetim algoritmalarının oluşturulmasına yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler : Morel-Lavallée lezyonu , tibia , ultrasonografi

PS-1 Genetik Olarak Doğrulanmış Beyin küçük damar hastalığı-2: Motor Semptomlarla Seyreden Bir Vaka

Dilara Ekici Zincirci¹

¹Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

Amaç: Beyin küçük damar hastalığı-2 (BSVD-2), tip IV kollajen sentezinden sorumlu COL4A1/A2 genlerindeki mutasyonlarla ilişkili, otozomal dominant geçiş gösteren nadir bir hastalıktır. Klinik spektrum serebrovasküler hastalık, oküler disgenezi, iskelet miyopatisi ve nefropatileri içermekte, nörolojik olarak ise değişken şiddette hemorajik küçük damar hastalığı ile seyretmektedir.

Yöntem: Yirmi yedi yaşında erkek hasta, yürüme ve koşmada güçlük ile kaslarda sertlik şikâyetiyle başvurdu. Muayenede üst ekstremitelerde hafif, alt ekstremitelerde belirgin spastisite ve klonus saptandı. Laboratuvar bulguları ve görüntülemeleri normaldi; ENMG incelemesi patoloji göstermedi. Genetik analizde COL4A2 geninde otozomal dominant mutasyon saptanarak BSVD-2 tanısı doğrulandı. Hastaya 20 seans egzersiz terapisi uygulanarak germe, yürüme, denge ve koordinasyon çalışmaları yaptırıldı. Ayrıca baklofen tedavisi başlandı ve kademeli olarak 30 mg/gün'e çıkarıldı. Tedavi sonrası spastisitede belirgin azalma ve fonksiyonel iyileşme sağlandı.

Bulgular: Tip IV kollajenin bozukluğu çoklu sistem tutulumu ile sonuçlanabilir. Kas-iskelet sisteminde kramplar ve spastisite görülebilirken, laboratuvar ve biyopsi çoğunlukla non-spesifiktir. Bizim olgumuzda BSVD-2, tipik serebrovasküler bulgular yerine motor sistem bulguları ile prezente olmuştur.

Sonuç: Bu olgu, BSVD-2'nin spastisite ve hareket bozukluğu ile de ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Erken tanı ve multidisipliner yaklaşım, hastaların yaşam kalitesini artırmada kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler : Brain Small Vessel Disease Type 2 , Genetik Tanı , Spastisite , Yürüme Güçlüğü

PS-2 Konservatif Tedaviye Dirençli Freiberg Hastalığında Proloterapi Yaklaşımı

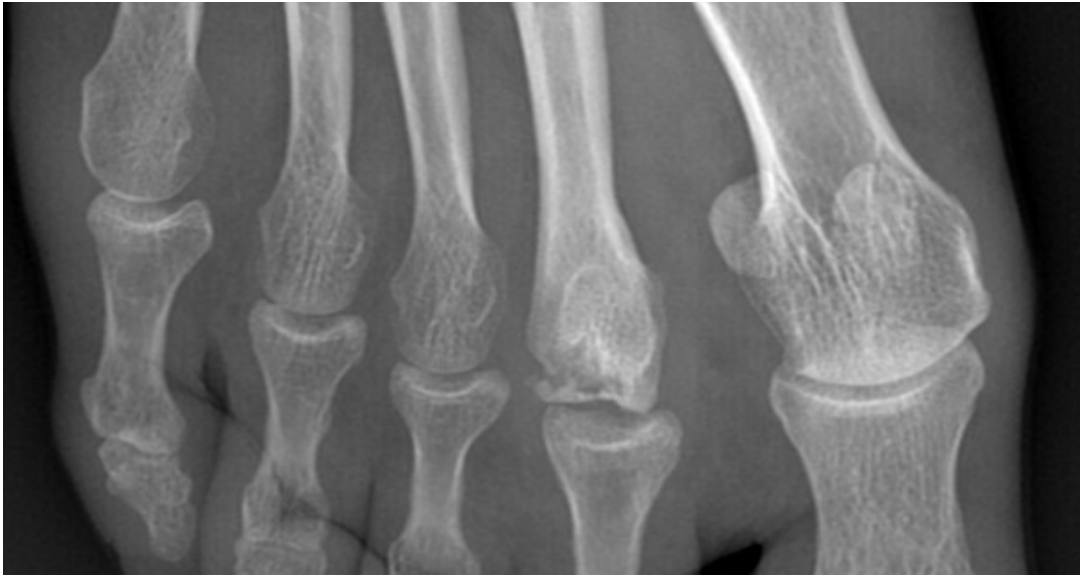
Dilara Ekici Zincirci¹

¹Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

Amaç: Freiberg hastalığı, özellikle ikinci metatars başında avasküler nekroz ile karakterize nadir bir osteokondrozdur. Genellikle genç kadınlarda görülür ve ön ayakta ağrı, şişlik ve yük verme güçlüğü ile seyrederek. Konservatif tedavi çoğu zaman yeterli olsa da dirençli olgularda alternatif yaklaşımlar gündeme gelmektedir.

Yöntem: Kırk dört yaşında kadın hasta, sağ ikinci parmakta bir aydır süren, yürümekle artan ve istirahatle azalan ağrı nedeniyle başvurdu. Muayenede ciltte kızarıklık veya şişlik izlenmedi, ikinci metatars başında palpasyonla hassasiyet saptandı. Direkt grafide 2. metatars başında ayrışma ve deformasyon, MRG’de ise avasküler nekroza işaret eden deformasyon ve T1 sinyali kaybı görüldü. On beş seans fizik tedaviye (TENS ve su içi ultrason) rağmen şikâyetlerinde gerileme olmadı. Bunun üzerine hastaya %5 dekstroz ile proloterapi uygulandı. İlk seans sonrası ağrılarında %80 azalma oldu; ikinci seansın ardından şikâyetleri tamamen düzeldi.

2. metatars başı avasküler nekrozu



Bulgular: Proloterapi, hipertonic dekstroz solüsyonları ile bağ, tendon ve eklem yapılarında rejeneratif süreçleri uyarmayı hedefleyen non- invaziv bir tedavi yöntemidir. Kas-iskelet sistemi hastalıklarında etkinliği bildirilen bu yöntem, avasküler nekroza bağlı ağrı yönetiminde ise nadiren rapor edilmiştir. Sunulan olgu, Freiberg hastalığında proloterapinin kısa dönemde belirgin semptomatik düzelme sağlayabileceğini göstermektedir.

Sonuç: Bu olgu, konservatif tedaviye dirençli Freiberg hastalığında proloterapinin güvenli ve etkili bir seçenek olabileceğini ortaya koymaktadır. Erken tanı ve uygun müdahale ile hastaların yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler : Avasküler Nekroz , Freiberg Hastalığı , Metatarsal Ağrı , Proloterapi

KONUŞMA ÖZETLERİ

Malignite Öyküsü Olan Romatoloji Hastalarının Yönetimi

Dr. Öğr. Üyesi Hatice Betigül Meral
Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Özet:

Malignite öyküsü olan inflamatuvar artritli (RA, AS, PsA) hastaların yönetimi, günümüzde romatoloji pratiğinde önemli ancak net sınırlarla tanımlanmamış bir alandır. Mevcut veriler ve kılavuzlar, bu hasta grubuna yönelik yaklaşımda klinisyene büyük oranda inisiyatif bırakmaktadır. Malignite gelişme riski, romatizmal hastalıkların her biri için farklı düzeyde artış göstermektedir. Romatoid artrit (RA) hastalarında özellikle lenfoma ve akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu durum, kronik inflamasyonun sürekliliği ve bazı immünolojik belirteçlerin (örneğin ACPA pozitifliği) kanser gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ankilozan spondilit (AS) hastalarında ise hematolojik maligniteler, prostat ve kolorektal kanserlerde artış bildirilmiştir. Özellikle HLA-B27 pozitifliği ve uzun süreli inflamasyonun bu riske katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir. Psoriatik artrit (PsA) hastalarında genel kanser riskinde artış gösterilmemiştir. 2024 EULAR önerileri, malignite öyküsü olan hastalarda inflamatuvar artrit tedavisinin güvenli ve bireyselleştirilmiş biçimde planlanmasını önermektedir. İlk olarak, aktif inflamasyonun tedavisiz bırakılmaması gerektiği vurgulanmaktadır. Yüksek hastalık aktivitesi, özellikle RA'da lenfoma riskini artırabilir. Bu nedenle, malignite öyküsü tek başına tedavi başlanmamasına gerekçe oluşturmamalıdır. EULAR'a göre, tedavi kararı verilirken kanser nüksü ile inflamasyonun zararları birlikte değerlendirilmelidir. Antiromatizmal ajanların kullanımında bireysel risk faktörleri dikkate alınmalı ve hasta ile birlikte karar verilmelidir. Kanser tedavisi tamamlanmış ve hastalık remisyonda olan kişilerde, biyolojik veya hedefe yönelik ajanlara gecikmeden başlanabileceği belirtilmektedir. TNF inhibitörleri, melanom dışındaki solid tümör öyküsü bulunan hastalarda öncelikli seçenek olarak değerlendirilebilir. Bu ajanların, yeni kanser gelişimini veya rekürrensi artırmadığına dair çok sayıda veri mevcuttur. Lenfoma öyküsü olan hastalarda ise rituksimab, hem romatolojik hem onkolojik etkisi nedeniyle uygun bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. JAK inhibitörleri ve abatacept gibi ajanlar, yalnızca diğer tedavi seçeneklerinin yetersiz kaldığı durumlarda tercih edilmelidir. EMA tarafından özellikle ileri yaş, kardiyovasküler risk, sigara öyküsü ve önceki kanser öyküsü bulunan hastalarda JAK inhibitörlerine sınırlama getirilmiştir. EULAR, tedavi kararlarının multidisipliner şekilde verilmesini önemle vurgulamaktadır. Özellikle aktif veya yakın dönemde tanı almış kanser hastalarında romatolog, onkolog ve ilgili diğer branşların iş birliği ile karar alınmalıdır. Ayrıca, kanser tedavisi sırasında gelişen artrit gibi durumlarda da bireyselleştirilmiş, hastaya özel yaklaşımlar önerilmektedir. Son olarak, EULAR önerileri, bu karmaşık hasta grubunda tedavinin hem güvenliğini hem de etkinliğini koruyacak şekilde planlanmasını hedeflemektedir. İnflamasyonun kontrolü, yaşam kalitesi ve uzun dönem sağkalım için hayati önemdedir.

Pre-op ve Post-op Dönemde Romatizmal Hastalıkların Yönetimi

Doç. Dr. Neslihan Gökçen
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Romatolojik hastalığı olanlar operasyon öncesinde medikal olarak değerlendirilir, anamnez alınır (yaş, romatolojik hastalık süresi, hastalık aktivitesi, artrit ile spesifik eklem tutulumu, hastalığın herhangi bir eklem dışı belirtisi, DMARD'lar ve daha önce steroid kullanımı dahil olmak üzere mevcut ilaçlar, ameliyatla ilişkili önceki komplikasyonlar ve hipertansiyon ve/veya diabetes mellitus gibi herhangi bir eşlik eden hastalık öyküsü alınır), fizik muayene yapılır. Tam kan sayımı, KCFT, BFT, Tam idrar tetkiki, gerekli ise PTZ-INR, EKG ve Akciğer grafisi gibi tetkikler planlanır.

Sahip olduğu hastalığa göre farklı önerilerde bulunulabilir. Romatoid artrit hastalarında, kardiovasküler sisteme dikkat edilir. Ayrıca, atlantoaksiyel subluksasyon ve krikoaritenoid artrit varlığı değerlendirilir ve düşünülen hastalarda zorlu entübasyondan kaçınılması açısından anesteziist uyarılır. Aksiyel spondiloartrit hastalarında fraktür riski vardır, zorlu entübasyondan kaçınılır. SLE hastalarında organ tutulumuna göre önerilerde bulunulur. Antifosfolipid antikor sendromu eşlik ediyorsa majör kanama riskinin ve tromboembolik olay riskinin azaltılması gerekir. Sjögren sendromunda, hasta dehidratasyondan korunmalı, göz kuruluğunun önlenmesi için jeller kullanılır. Hava yolundaki kuruluk nedeni ile entübasyon zor olabilir. Bu nedenle, fiberoptik laringoskopi ve acil trakeostomi koşulları hazırlanır. Sistemik skleroz hastalarında hidrate edilecek mayı ısıtılır, turnike iskemi riskini arttırdığı için önerilmez.

Hastalığı modifiye eden anti romatizmal ilaçlar ve immün modülatör ilaçlar da preoperatif ve post operatif dönemde düzenlenir. Temel olarak bu konuda üç temel kılavuza bakarsak (Alman romatoloji derneği, Amerikan Romatoloji derneği ve İngiliz Romatoloji derneği); glukokortikoidler operasyondan önce <10-15 mg/gün prednizolon veya eşdeğerine düşürülmelidir. Bu durumda stres dozuna gerek kalmadığı düşünülür. Ama bu dozlara inmiyorsa, ameliyatın büyüklüğüne göre stres dozu önerilir. **Minör cerrahide** sabah mevcut günlük glukokortikoid dozu yeterlidir. **Orta cerrahide** (total diz protezi gibi) sabah mevcut doza ek olarak, işlemden hemen önce intravenöz olarak 50 mg hidrokortizon ve 24 saat boyunca her sekiz saatte bir 25 mg hidrokortizon verilir. Daha sonra normal doza devam edilir. **Major cerrahide** (gastrointestinal sistem), sabah mevcut doza ek olarak, işlemden hemen önce 100 mg intravenöz hidrokortizon ve 24 saat boyunca her sekiz saatte bir 50 mg verilir. Dozu günlük olarak yarı yarıya azaltarak normal dozda devam edilir.

Kılavuzlar genel olarak konvansiyonel sentetik DMARD'ların (metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sülfasalazin ve/veya apremilast) ameliyat öncesi devam ettirilmesini öneriyor (Şartlı). Dozları azaltılabilir. İmmün modülatör ilaçlar (MMF, Mikofenolik asit, azatioprin, siklosporin ve takrolimus), hastalığın şiddetli ise veya ilaçlar araverilince relap olacağı düşünülüyorsa elektif bir ameliyattan önce devam ettirilmesini önerilmektedir; hafif hastalığı olan hastalarda ameliyattan 1-2 gün ile 1 hafta önce kesilmesini önerilmektedir. Biyolojik DMARD'lar için kılavuzlar ilaçlara bir doz döngüsü ara verilmesini ve ameliyatın bir tedavi döngüsünün sonunda planlanmasını öneriyor. İlaçların, yara yeri iyileştikten sonra ameliyattan 2 hafta sonra başlanması önerilir. JAK inhibitörleri 3-4 gün veya 1 hafta önce ara verilmesi ve ameliyattan 3-14 gün sonra başlanması önerilir.

Spondiloartropatilerin Tedavisinde Konvansiyonel İlaçlar Ne Kadar Etkili?

Reyhan Köse Çobanoğlu

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

Giriş

Spondiloartropatiler (SpA), aksiyal spondiloartrit (axSpA), non-radyografik axSpA, psöriatik artrit (PsA), reaktif artrit ve enteropatik artrit kapsayan, kronik inflamatuvar romatizmal hastalıklar grubudur. Klinik tabloda artrit, entezit, daktilit ve ekstraartiküler bulgular (ör. üveit, inflamatuvar barsak hastalığı, psöriazis) öne çıkar. Tedavinin temel hedefleri inflamasyonu baskılamak, semptomları kontrol etmek, yapısal progresyonu önlemek ve yaşam kalitesini artırmaktır. Konvansiyonel tedaviler arasında nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), klasik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (csDMARD'lar: sulfasalazin, metotreksat, leflunomid), glukokortikoidler (lokal veya sistemik) ve egzersiz/fizik tedavi yer alır.

NSAİİ

Aksiyal SpA: NSAİİ ilk basamak tedavidir. Maksimum tolere edilebilen dozlarda semptom kontrolünde güçlüdür. Yapısal progresyonu önleyici etkisi tartışmalıdır. ACR/SAA/SPARTAN 2019 ve ASAS/EULAR 2022 kılavuzlarında sürekli kullanım koşullu önerilirken (1, 2), son İngiliz Romatoloji Cemiyeti (BSR) kılavuzunda NSAİİ ile ilgili yeni bir öneri bulunmamaktadır (3). Yan etkiler gastrointestinal, kardiyovasküler ve renal sistem üzerindedir.

PsA: NSAİİ, aksiyal tutulum veya hafif periferik artrit/entezit durumlarında kısa süreli semptomatik fayda sağlar. Hastalık-modifiye edici etkisi yoktur ve psöriazis üzerine olumlu etkisi bulunmaz. EULAR 2023 ve GRAPPA 2021 kılavuzları kısa süreli kullanım önermektedir (4, 5). ACR/NPF 2018 kılavuzu ise aktif PsA'da csDMARD veya biyolojik tedaviye geçişi vurgular (6).

Sulfasalazin

Aksiyal SpA: Aksiyal tutulumda etkisizdir. Ancak periferik artrit ağırlıklı olgularda faydalı olabilir. ASAS/EULAR 2022, en az iki NSAİİ ve lokal glukokortikoid enjeksiyonu sonrasında kullanılabileceğini belirtir (2). ACR/SAA/SPARTAN 2019 kılavuzu, TNFi kontrendikasyonu veya erişim sorunu olan hastalarda önerir (1).

PsA: Periferik oligo/poliartiküler tutulumda ilk tercih edilen csDMARD'dır. EULAR 2023, özellikle cilt bulguları olan hastalarda ilk seçenek olarak MTX'i önermektedir (4). Ancak tırnak psöriazisi, entezit ve daktilitte etkisi sınırlıdır (GRAPPA 2021, ACR/NPF 2018) (5, 6).

Metotreksat

Aksiyal SpA: Saf aksiyal hastalıkta etkisizdir. Haibel ve ark. (2007) (7) düşük doz MTX'in sınırlı faydasını göstermiştir. Chen ve ark. (2013) (8) yaptığı meta-analizde ise periferik artritte dahi etkisiz olduğu sonucu çıkarılmıştır. ACR/SAA/SPARTAN 2019 ve ASAS/EULAR 2022 kılavuzları aksiyal hastalıkta önermez (1, 2).

PsA: Periferik oligo/poliartiküler tutulumda ilk tercih edilen csDMARD'dır. EULAR 2023, özellikle cilt bulguları olan hastalarda ilk seçenek olarak MTX'i önermektedir (4). Ancak tırnak psöriazisi, entezit ve daktilitte etkisi sınırlıdır (GRAPPA 2021, ACR/NPF 2018) (5, 6).

Leflunomid

Aksiyal SpA: Etkisizdir, periferik artritte etkilidir.

PsA: Periferik artritte önerilebilir. Cilt bulgularına etkisi sınırlıdır; daktilit ve entezitte etkisi bulunmamaktadır (EULAR 2023, GRAPPA 2021, ACR/NPF 2018) (4-6).

Glukokortikoidler

Aksiyal SpA: Lokal enjeksiyonlar faydalı olabilir. Sistemik glukokortikoidler kronik kullanım için önerilmez.

Kısa süreli yüksek dozlar (ör. prednizon 50–60 mg/gün) semptomlarda düzelme sağlayabilir; ancak uzun dönem veriler yoktur (ACR/SAA/SPARTAN 2019, ASAS/EULAR 2022) (1, 2).

PsA: Lokal enjeksiyonlar eklem, entezis veya tenosinovitlerde kullanılabilir. Kronik sistemik kullanım önerilmez. Rebound psöriazis riski %10–16’dır ve özellikle jeneralize püstüler psöriaziste daha yüksektir (EULAR 2023, GRAPPA 2021) (4, 5).

Ekstraartiküler manifestasyonlarda konvansiyonel ajanların yeri oldukça sınırlıdır. Üveit tedavisinde monoklonal TNF inhibitörleri (adalimumab, infliksimab) ilk tercih olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte sulfasalazinin atak sıklığını azaltabileceğine dair küçük gözlemsel veriler mevcuttur (9). Psöriazis tedavisinde ise IL-17 inhibitörleri ve TNF inhibitörleri daha güçlü etki göstermekte, metotreksat biyolojik ajanlara kıyasla daha zayıf etkinlik sunmaktadır. İnflamatuvar barsak hastalıklarında tedavi yaklaşımı farklılık göstermektedir; Crohn hastalığında metotreksat, ülseratif kolitte ise sulfasalazin fayda sağlayabilmektedir (10). Gerçek yaşam verileri de bu konvansiyonel ajanların etkinliği hakkında önemli ipuçları sunmaktadır. İsveç’te yürütülen ARTIS kayıt çalışmasında (11), aksiyal spondiloartrit ve non-radyografik SpA hastalarında csDMARD’ların, özellikle metotreksatın, TNF inhibitörlerine eklenmesinin tedavinin beş yıllık devamlılığını anlamlı ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, EuroSpA çalışmasında (12); PsA hastalarında TNFi ile birlikte csDMARD kullanımının remisyon olasılığını artırdığı saptanmıştır. Özellikle metotreksat ile adalimumab veya infliksimab kombinasyonunda belirgin fayda görülmüş, buna karşın etanersept ile kombinasyonda ek bir avantaj elde edilememiştir.

Sonuç olarak, konvansiyonel ilaçlar biyolojik tedavilere göre daha düşük etkinlik göstermektedir. Ancak maliyet, erişim ve komorbiditeler nedeniyle belirli hasta gruplarında hâlen önemli bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Choufani M, Ermann J. Updating the 2019 ACR/SAA/SPARTAN Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis (SPARTAN 2024 Annual Meeting Proceedings). *Curr Rheumatol Rep.* 2024;27(1):8.
2. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):19-34.
3. Zhao SS, Harrison SR, Thompson B, et al. The 2025 British Society for Rheumatology guideline for the treatment of axial spondyloarthritis with biologic and targeted synthetic DMARDs. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(6):3242-3254.
4. Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(6):706-719. Published 2024 May 15.
5. Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(8):465-479.
6. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(1):5-32.
7. Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(3):419-421.
8. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(2):CD004524.
9. Avello-Gorostidi A, Hernanz I, Robles-Barrena I, et al. Efficacy of sulfasalazine on recurrent acute anterior uveitis: a three-year follow-up. *Int Ophthalmol.* 2025;45(1):36. Published 2025 Jan 24.
10. Sequier L, Caron B, Loeuille D, et al. Systematic review: Methotrexate-A poorly understood and underused medication in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024;60(6):686-700.
11. Lie E, Kristensen LE, Forsblad-d'Elia H, et al. The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):970-978.
12. Lindström U, Di Giuseppe D, Delcoigne B, et al. Effectiveness and treatment retention of TNF inhibitors when used as monotherapy versus comedication with csDMARDs in 15 332 patients with psoriatic arthritis. Data from the EuroSpA collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(11):1410-1418.

ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİNDE ANTİ-TNF AJANLAR

Yasemin Tombak Yıldızkan

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

Romatoid artrit (RA), etyolojisi tam olarak belli olmayan, özellikle küçük ve orta boy eklemleri tutan, akciğerleri, damarları, hematopoetik sistemi etkileyebilen, kronik, progresif, sistemik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Tedavide konvansiyonel sentetik DMARDlar, biyolojik DMARDlar ve hedefe yönelik sentetik DMARDlar kullanılmaktadır. Biyolojik DMARDlardan en sık anti TNFler kullanılmaktadır. TNF alfa monoklonal antikör veya reseptör füzyon proteini ile bloke edilebilmektedir. RA tedavisinde güncel olarak kullanılan 5 anti TNF ajan vardır.

1. Adalimumab (ADA)

Adalimumab ilk 2002 de onay almış. RA da onay alan ilk insan yapıdaki IgG1 anti TNF alfa monoklonal antikördür. Hem tmTNF hem sTNF ye bağlanır.

2. Etanercept (ETA)

Etanercept 1999 da RA da onay alan ilk anti TNF dir. Etanercept iki tane TNF reseptörünün Ig nin Fc kısmıyla birleştirildiği, dimerik füzyon proteinidir. Etanercept ön planda sTNF inhibisyonu yapan, tmTNF inhibisyonu pek yapmayan bir ajandır. Bunun da etkisiyle, TNF sunan hücrelerde parçalanmaya veya apoptoza neden olmaz.

3. Infliksimab (IFX)

1999 da RA da onay almış, kimerik monoklonal antikördür. Hem sTNF hem de tm TNF ye yüksek afinite ile bağlanarak TNF eksprese eden hücrelerde hücre lizisine ve antikör aracılı hücrel sitotoksositeye sebep olmaktadır. Infliksimaba karşı insan anti kimerik antikörler gelişebilmekte, metotreksat ile birlikte kullanım bu antikörleri azaltmaktadır.

4. Sertolizumab pegol (CZP)

2009 yılında RA da onay almıştır. TNF yi tanıyan rekombinan Fab fragmanının bir polietilen glikol ile konjuge edildiği hümanize bir antikördür. Pegilasyon antikörün yarı ömrünü uzatır, immünojenisitesini azaltır. Hem sTNF hem tm TNF ye bağlanır. Fc kısmı olmadığı için kompleman bağımlı veya antikör bağımlı hücre aracılı sitotoksositeye sebep olmaz.

5. Golimumab (GOL)

RA da 2009 da onay almıştır. Hümanize monoklonal IgG1 antikördür. ADA ile ARMADA ve PREMIER; ETA ile COMET ve TEMPO; IFX ile ATTRACT ve ASPIRE; CZP ile RAPID ve C-EARLY; golimumab ile GO-FORWARD, GO-AFTER gibi çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.

Anti TNF ilaçlara bağlı enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Sıklıkla ilk 4-8 hafta içinde gelişir.

Anti TNF ilaçlara bağlı infüzyon reaksiyonları

Temel olarak infliksimab ile tanımlanmıştır. Genellikle infüzyonun ilk 2 saatinde gelişir. Yavaş infüzyon ve premedikasyon yapılması reaksiyonların azaltır.

Anti TNF ilaçlara bağlı enfeksiyon riski

Ciddi enfeksiyon riski yüksek bulunmuştur.

Anti TNF ler ve latent tüberküloz

Tüberkülin deri testi 5mm ve üzeri ise veya IGRA pozitif ise 9 ay INH profilaksisi verilir. INH verilemediği durumlarda 4 ay rifampisin verilir.

Biyolojik Tedavi Sırasında Tüberküloz Hastalığı Gelişen Hastalarda Ne Yapılmalıdır?

Biyolojik ilaçlar kesilmeli ve tam bir tüberküloz tedavisi başlatılmalıdır. Biyolojik ilaçlar, tüberküloz tedavisine başlandıktan en az 1-2 ay sonra veya tüberküloz tedavisi tamamlandıktan sonra tekrar başlatılabilir. Biyolojik başlangıç öncesinde önerilen tüberküloz taraması, bu tedavi altında da gereklidir. Tüberkülozun uygun tedavisinden sonra anti-TNF- α 'nın yeniden başlatılmasının güvenli olduğu görülmektedir. Bazen, bir hasta tüberküloz hastalığı tedavisi sırasında biyolojik ilaçların aniden kesilmesiyle bir paradoksal reaksiyon IRIS (immün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu) geliştirir. Bu durum, tüberküloz tedavisinden 1-2 ay sonra steroidlerle veya biyolojik ilaçlara yeniden başlanarak tedavi edilebilir.

Anti TNF ler ve Hepatit

Hepatit B (HBV) antiviral tedavisi, antiromatizmal ilaçlara başlamadan önce belirlenen HBV durumuna göre karar verilir. HBsAg pozitifliği anti TNF için yüksek risk(>%10) iken; HBsAg negatif Anti HBe pozitif ise düşük risk(<%1) kabul edilir. Düşük risk takip, yüksek risk anti viral tedavi gerektirir. Hepatit C-RNA pozitif olan tüm hastalar antiviral tedaviye yönlendirilmelidir.

Anti TNF ler ve Malignite

Kanser öyküsü olan hastalarda inflamatuvar artritin etkili bir şekilde tedavi edilmesi, potansiyel malignite riskini azaltma açısından önemlidir. Anti romatizmal ajan ve kanser rekürrensi ile inflamatuvar aktivite arasındaki kar-zarar dengesi gözetilmelidir. Remisyonadaki kanser hastalarında uygun görüldüğünde hedefe yönelik anti romatizmal ajanlar başlanabilir. Solid kanser öyküsü olan hastalarda biyolojik ajan endikasyonu varsa (melanom hariç) anti-TNF ler diğer tedavi seçeneklerine tercih edilebilir.

Anti TNF ler ve otoimmün hastalıklar, MS ve KKY ve diğer yan etkiler

Anti TNF tedavi altında dsDNA antikor gelişme oranı %5-10 dur. Ancak ilaca bağlı lupus gelişme oranı çok daha azdır. Anti TNF ye bağlı lupusta diğer ilaca bağlı lupuslardan farklı olarak dsDNA antikorların pozitifleşebileceği ve böbrek, KC gibi organ tutulumu görülebileceği unutulmamalıdır. Anti TNF ler MS ve evre 3-4 KKY de kontrendikedir. Anti TNF kullanımı sırasında sitopeniler, KCFT bozuklukları, lupus benzeri döküntüler, hipersensitivite vaskülit, palpabl purpura, paradoksal psöriazis gelişebilir.

Anti TNF'ler ve immunojenisite

IFX % 25.3, ADA % 14.1, CZP % 6.9, GOL %3.8 , ETA %1.2 immunojenisite oranı bildirilmiştir.

Anti TNFler Gebelik ve Laktasyon

Tüm tümör nekroz faktörü inhibitörleri (TNFi) bDMARD'lar gebelik boyunca kullanılabilir. TNFi bDMARD'ların (IFX, ADA, GOL, ETA ve CZP) konjenital malformasyon, düşük veya diğer olumsuz gebelik sonuçları riskinde artışla ilişkili olmadığını göstermektedir. Gebelik sırasında veya üçüncü trimesterde TNFi'ye intrauterin maruz kalmanın etkisine ilişkin olarak, kanıtlar çocuklarda yaşamın ilk yılında ciddi enfeksiyon riskinde artış olmadığını göstermiştir. Gebelikte bDMARD kullanımı için, bireysel ilaç etkinliği ve transplasental transfer dikkate alınmalıdır. Gebelikte bDMARD kullanımıyla ilgili olarak iki önemli husus dikkate alınmalıdır. İlk olarak, biyolojik ilacın inaktif hastalığı oluşturma veya sürdürmedeki etkinliği, biyolojik ilacın yokluğunda hastalığın kötüleşme riskine karşı değerlendirilmelidir. İkinci olarak, IgG bazlı biyolojik ilaçlar, doğal maternal IgG antikorlarıyla aynı neonatal Fc reseptörü (FcRn) aracılı transplasental transfere maruz kalır; bu transfer, yaklaşık 20. haftadan başlayarak doğuma kadar giderek artar. Plasental FcRn'ye bağlanma afinitesi, monoklonal IgG1 antikorları (IFX, ADA, GOL, RTX) için en etkiliyken, Fc füzyon proteinleri (ETA, ABA) için düşük ve Fc içermeyen moleküller (CZP) için önemsizdir. Buna göre, gebelik boyunca kullanılan biyolojik ilaçlar, yenidoğan ilaç seviyelerinin monoklonal IgG1 antikorları (IFX, ADA ve GOL) için anne seviyelerini aşmasına neden olabilirken, yenidoğan ilaç seviyeleri Fc füzyon proteinleri (ETA ve ABA) için düşük ve Fc içermeyen moleküller (CZP) için minimum veya tespit edilemez düzeydedir. Doğumda tespit edilebilir IFX veya ADA seviyeleri olan bebeklerde, ilacın temizlenmesine kadar geçen ortalama süre 4 ila 7 aydır. Gebeliğin ikinci yarısında intrauterin bDMARD'lara maruz kalmanın bebekte canlı aşılama planlamasını etkileyebileceği göz önüne alındığında, aşağıdaki yaklaşım yenidoğanlarda ilaç seviyelerinin sıfır veya minimum olmasını sağlar:

20. gebelik haftasına kadar tüm IgG1 bazlı biyolojiklerin (örneğin, IFX) kesilmesi;
30. gebelik haftasına kadar Fc füzyon proteinlerinin (örneğin, ETA) kesilmesi
32. gebelik haftasına kadar Fc içermeyen moleküllerin (CZP) devam ettirilmesi.

Anti TNFlerin kesilmesi

Glukokortikoidler kesildikten ve hasta sürekli remisyonda olduktan sonra, DMARD'ların (bDMARD'lar/ tsDMARD'lar ve/veya csDMARD'lar) dozunun azaltılması düşünülebilir.

Diğer ajanların azaltılması düşünülmeden önce glukokortikoidleri 'kesilmesi' gerekmektedir.

Doz azaltımının veya aralık artışının tercih edilmesi gerektiğini, ancak tamamen durdurmanın tavsiye edilmeyebileceği düşünülüyor. Doz azaltımından sonra alevlenme gösteren hastaların çoğu (hepsi olmasa da), orijinal dozun yeniden uygulanmasından sonra iyi bir hastalık durumuna geri getirilebilir. DMARD'ların azaltılması yalnızca hasta en az 6 ay boyunca kalıcı sıkı (ACR-EULAR) remisyonda ise başlatılmalıdır.

Kaynaklar

1. Ai JW, Ruan QL, Liu QH, Zhang WH. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg Microbes Infect.* 2016 Feb 3;5(2):e10. doi: 10.1038/emi.2016.10. PMID: 26839146; PMCID: PMC4777925.
2. Taylor PC. Tumor necrosis factor-blocking therapies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier; 2015:492–510.
3. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244–79.
4. Cantini F, Lubrano E, Marchesoni A, Mathieu A, Olivieri I, Salvarani C, Scarpa R, Spadaro A. Latent tuberculosis infection detection and active tuberculosis prevention in patients receiving anti-TNF therapy: an Italian nationwide survey. *Int J Rheum Dis.* 2016 Aug;19(8):799–805. doi: 10.1111/1756-185X.12708. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26172207.
5. Athimni S, Slouma M, Dhahri R, Gharsallah I, Metoui L, Louzir B. Tuberculosis Infection Under Anti-TNF Alpha Treatment. *Curr Drug Saf.* 2022;17(3):235-240. doi: 10.2174/1574886316666211109092354. PMID: 34751125.
6. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005;60(10):800–805.
7. Kim HW, Kwon SR, Jung KH, et al. Safety of resuming tumor necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis patients concomitant with the treatment of active tuberculosis: a retrospective nationwide registry of the Korean society of spondyloarthritis research. *PLoS One* 2016;11(4):e0153816.
8. Sebbag E, Lauper K, Molina-Collada J, Aletaha D, Askling J, Gente K, Bertheussen H, Bitoun S, Bolek EC, Burmester GR, Canhão HM, Chatzidionysiou K, Curtis JR, Danlos FX, Guimarães V, Hetland ML, Iannone F, Kostine M, Kragstrup TW, Kvien TK, Regierer AC, Schulze-Koops H, Silva-Fernández L, Szekanecz Z, Buch MH, Finckh A, Gottenberg JE. 2024 EULAR points to consider on the initiation of targeted therapies in patients with inflammatory arthritis and a history of cancer. *Ann Rheum Dis.* 2024 Dec 20;ard-2024-225982. doi: 10.1136/ard-2024-225982. Epub ahead of print. PMID: 39739385.
9. Thomas S.S., Borazan N., Barroso N., Duan L., Taroumian S., Kretzmann B., Bardales R., Elashoff D., Vangala S., Furst D.E. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: Impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. A systematic review and Meta-analysis. *BioDrugs.* 2015;29:241–258. doi: 10.1007/s40259-015-0134-5.
10. Rüegg L, Pluma A, Hamroun S, Cecchi I, Perez-Garcia LF, Anderson PO, Andreoli L, Wirström SB, Boyadzhieva V, Chambers C, Costedoat-Chalumeau N, Dolhain RJE, Fischer-Betz R, Giles I, Götestam-Skorpen C, Hoeltzenbein M, Marchiori F, Mayer-Pickel K, Molto A, Nelson-Piercy C, Nielsen OH, Tincani A, Wallenius M, Zbinden A, Meissner Y, Finckh A, Förger F. EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update. *Ann Rheum Dis.* 2025 Jun;84(6):910-926. doi: 10.1016/j.ard.2025.02.023. Epub 2025 Apr 26. PMID: 40287311.
11. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, Caporali R, Edwards CJ, Hyrich KL, Pope JE, de Souza S, Stamm TA, Takeuchi T, Verschueren P, Winthrop KL, Balsa A, Bathon JM, Buch MH, Burmester GR, Buttgeit F, Cardiel MH, Chatzidionysiou K, Codreanu C, Cutolo M, den Broeder AA, El Aoufy K, Finckh A, Fonseca JE, Gottenberg JE, Haavardsholm EA, Iagnocco A, Lauper K, Li Z, McInnes IB, Mysler EF, Nash P, Poor G, Ristic GG, Rivellese F, Rubbert-Roth A, Schulze-Koops H, Stoilov N, Strangfeld A, van der Helm-van Mil A, van Duuren E, Vliet Vlieland TPM, Westhovens R, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356. Epub 2022 Nov 10. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2023 Mar;82(3):e76. doi: 10.1136/ard-2022-223356corr1. PMID: 36357155.
12. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Jan;48(1):35-45. doi: 10.1002/art.10697. Erratum in: *Arthritis Rheum.* 2003 Mar;48(3):855. PMID: 12528101.
13. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jun;65(6):753-9. doi: 10.1136/ard.2005.044404. Epub 2005 Nov 24. PMID: 16308341; PMCID: PMC1798163.
14. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006 Jan;54(1):26-37. doi: 10.1002/art.21519. PMID: 16385520.

15. van der Heijde D, Breedveld FC, Kavanaugh A, Keystone EC, Landewé R, Patra K, Pangan AL. Disease activity, physical function, and radiographic progression after longterm therapy with adalimumab plus methotrexate: 5-year results of PREMIER. *J Rheumatol*. 2010 Nov;37(11):2237-46. doi: 10.3899/jrheum.100208. Epub 2010 Oct 1. PMID: 20889601.
16. Keystone EC, Breedveld FC, van der Heijde D, Landewé R, Florentinus S, Arulmani U, Liu S, Kupper H, Kavanaugh A. Longterm effect of delaying combination therapy with tumor necrosis factor inhibitor in patients with aggressive early rheumatoid arthritis: 10-year efficacy and safety of adalimumab from the randomized controlled PREMIER trial with open-label extension. *J Rheumatol*. 2014 Jan;41(1):5-14. doi: 10.3899/jrheum.130543. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24241487.
17. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martín Mola E, Pavelka K, Sany J, Settla L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Feb 28;363(9410):675-81. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15640-7. PMID: 15001324.
18. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, Singh A, Pedersen RD, Koenig AS, Freundlich B. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008 Aug 2;372(9636):375-82. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61000-4. Epub 2008 Jul 16. PMID: 18635256.
19. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Cannon GW, Spencer-Green G, Finck BK. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum*. 2002 Jun;46(6):1443-50. doi: 10.1002/art.10308. PMID: 12115173.
20. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, Maini RN, Kalden JR, Schiff M, Baker D, Han C, Han J, Bala M; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Mar;54(3):702-10. doi: 10.1002/art.21678. PMID: 16508926.
21. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 1999 Dec 4;354(9194):1932-9. doi: 10.1016/S0140-6736(99)05246-0. PMID: 10622295.
22. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, van Vollenhoven RF, Kavanaugh A, Schiff M, Burmester GR, Strand V, Vencovsky J, van der Heijde D. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):797-804. doi: 10.1136/ard.2008.101659. Epub 2008 Nov 17. PMID: 19015207; PMCID: PMC2674556.
23. Keystone E, Landewé R, van Vollenhoven R, Combe B, Strand V, Mease P, Shaughnessy L, VanLunen B, van der Heijde D. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 5-year results from the RAPID 1 trial and open-label extension. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2094-100. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203695. Epub 2013 Aug 5. PMID: 23918037; PMCID: PMC4251202.
24. Emery P, Bingham CO 3rd, Burmester GR, Bykerk VP, Furst DE, Mariette X, van der Heijde D, van Vollenhoven R, Arendt C, Mountian I, Purcaru O, Tatla D, VanLunen B, Weinblatt ME. Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naïve patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from C-EARLY, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):96-104. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209057. Epub 2016 May 10. PMID: 27165179; PMCID: PMC5264210.
25. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, Pazdur J, Bae SC, Palmer W, Zrubek J, Wiekowski M, Visvanathan S, Wu Z, Rahman MU; GO-FORWARD Study. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):789-96. doi: 10.1136/ard.2008.099010. Epub 2008 Dec 9. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):238. PMID: 19066176; PMCID: PMC2674549.
26. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, Gaylis N, Murphy FT, Neal JS, Zhou Y, Visvanathan S, Hsia EC, Rahman MU; GO-AFTER study investigators. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009 Jul 18;374(9685):210-21. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60506-7. Epub 2009 Jun 26. Erratum in: *Lancet*. 2009 Oct 24;374(9699):1422. PMID: 19560810.
27. Gülbezer, Elif Er, and Gökhan Keser. "Biyolojik tedaviler." *Ulusal Romatoloji Dergisi (RAED)* 9 (2017).
28. Ünal, Zeynep Kırac, et al. "Anti-Tumor Necrosis Factor-α-Induced Systemic Lupus Erythematosus in Patients with Axial Spondyloarthritis-A Single Center Experience." *Eastern Journal of Medicine* 29.2 (2024).
29. Kaltsonoudis, Evripidis, et al. "Demyelination and other neurological adverse events after anti-TNF therapy." *Autoimmunity reviews* 13.1 (2014): 54-58.
30. Tuna, Serpil, et al. "Anti TNF-α tedavisi alan romatoloji hastalarında dermatolojik yan etkiler." *Abant Medical Journal* 5.1 (2016): 1-7.
31. Ali FS, Nguyen MH, Hernaez R, Huang DQ, Wilder J, Piscocoy A, Simon TG, Falck-Ytter Y. AGA Clinical Practice Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation in At-Risk Individuals. *Gastroenterology*. 2025 Feb;168(2):267-284. doi: 10.1053/j.gastro.2024.11.008. PMID: 39863345.

RADER GÜZ ATÖLYESİ

19-21 EYLÜL 2025 | RAMADA PLAZA BY WYNDHAM RİZE

GENH
KONGRE

RADER
ROMATOLOJİ • AĞRI • DERMATOLOJİ
ROMATİZMA ve AĞRI DERNEĞİ