

# Eritema Nodosumda Etiyolojik Faktörler

## Etiologic Factors in Erythema Nodosum

Esra Adışen, Ümmühan Şeker, Mehmet Ali Gürer

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Eritema nodosum (EN), inflamatuvar nodüllerin en sık görülen tipidir. EN etyolojisi ilaçlar, enfeksiyonlar, tümörler ve inflamatuvar hastalıkların yer aldığı oldukça geniş bir spektrum gösterir. Bu çalışma kliniğimizde tedavi edilen EN'li hastalarda etyolojik faktörlerin, klinik bulguların ve laboratuvar bulguların belirlenmesi ve bu bulguların spesifik bir etyolojiye işaret edip etmediğini değerlendirmek amacıyla yapıldı.

**Gereç ve Yöntem:** 2003-2007 yılları arasında eritema nodosum tanısı ile kliniğimizde yatırılan toplam 72 hasta değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda hastalarımız etyolojilerine göre iki gruba ayrıldı. Grup I etyolojisi tespit edilemeyen 30 olgudan (%41.6), Grup II ise etyolojisi belirlenen 42 (%58.4) olgudan oluşuyordu. Viral ya da bakteriyel enfeksiyonlar (n=24) en sık belirlenen etyolojik faktörlerdi. Bunu azalan sıklıkta Behçet hastalığı (BH), ilaçlar, gebelik ve sarkoidoz izlemekteydi.

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet, ateş ve artralji gibi eşlik eden bulgular ve lezyonların yerleşim yeri bakımından farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ). Grup II'deki olgularda hastalık süresi daha uzundu ve birden fazla atak görülme sıklığı, kültür pozitifliği ve yüksek ASO seviyeleri Grup I'den daha fazlaydı ( $p<0.05$ ). Bununla birlikte lökositoz, anemi, CRP ve ESR yüksekliği bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** EN etyolojisinde enfeksiyonlar, BH ve ilaçlar sıklıkla tespit edilen etyolojik faktörlerdir. Sonuçlarımız lezyonların lokalizasyonu ve anemi, lökositoz, ESR ve CRP yüksekliği gibi laboratuvar bulgularının idiyopatik EN'yi etyolojisi bilinen EN'den ayırmaya yardımcı olmadığını, relaps izlenen ve hastalık süresi uzun olan hastalarda altta yatan hastalığın araştırılması gerektiğini göstermektedir. (*Turkderm 2008; 42: 113-7*)

**Anahtar Kelimeler:** Eritema nodosum, etyoloji, tetikleyici faktörler

### Summary

**Background and Design:** Erythema nodosum (EN) is the most common type of inflammatory nodules. Etiologic factors that lead to EN show a wide spectrum including drugs, infections, malignant and inflammatory diseases. The aim of our study was to investigate frequency of etiologic factors, clinical and laboratory findings of EN patients treated in our clinic, and to identify whether these findings were predictive for a specific etiology in these patients or not.

**Material and Method:** A total of 72 patients diagnosed with EN in our clinic during the period 2003-2007 were included.

**Results:** Patients were divided into two groups with regard to their etiologies. Group I was consisting of 30 cases (41.6%) in whom no underlying disease or precipitating factor were found and Group II was consisting of 42 cases (58.4%) in whom an etiologic factor was identified. Infections (n=24) were the most common identified etiologic factors followed by Behçet's disease (BD), drugs, pregnancy, and sarcoidosis. Statistical analysis revealed no difference according to age and sex characteristics, localization of disease, and the presence of fever and arthralgia as accompanying findings between the groups ( $p>0.05$ ). The duration of disease was longer in Group II and patients in Group II were found to have more frequently >1 attack of EN, culture positivity and elevated ASO level when compared with that of Group I ( $p<0.05$ ). However, a statistically significant difference was not found between the two groups regarding presence of leukocytosis, anemia, elevated CRP level and accelerated ESR ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Infections, BD and drugs were the most frequently detected etiologic factors in our study. Our results revealed that the localization of lesions and laboratory findings like elevated ESR and CRP, leukocytosis, and anemia were not predictors of secondary EN, and that a further search for an underlying disease is necessary in patients having relapsing EN with a long disease duration. (*Turkderm 2008; 42: 113-7*)

**Key Words:** Erythema nodosum, etiology, triggering factors

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Esra Adışen, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Beşevler 06500, Ankara, Türkiye. Tel.: 0312 202 61 29 Gsm: 0533 729 78 69 E-posta: eozsoy@gazi.edu.tr

**Geliş Tarihi/Received:** 09.09.2008 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.10.2008

*Turkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*



## Giriş

Eritema nodozum (EN), inflamatuvar nodüllerin en sık görülen tipidir, insidansı 1-5/100.000'dir<sup>1</sup>. Klinik olarak 1-10 cm çapında, palpasyonla hassas, eritemli subkutan nodüller tipik olarak bacak ön yüzünde yerleşirler ve 3-6 hafta içerisinde kendiliğinden, skarsız olarak iyileşirler. EN histolojik olarak akut vaskülitiz septal pannikülit ve septal pannikülitlerin prototipidir. Hastalığın tanısında klinik bulgular genellikle yeterli olur, şüpheli olgularda biyopsi ile histolojik değerlendirme yapılabilir<sup>1-5</sup>.

EN etyolojisi ilaçlar, enfeksiyonlar, tümörler ve inflamatuvar hastalıkların yer aldığı oldukça geniş bir spektrum gösterir<sup>3</sup>, bununla birlikte EN %32-72 oranında idiyopattır<sup>4-12</sup>. EN etyolojisi konusundaki araştırmalar tetikleyici faktörlerin sıklıklarının coğrafik bölgelere özgü değişiklikler gösterdiğine işaret etmektedir (Tablo 1)<sup>4-12</sup>. Buna en çarpıcı örnek Avrupa ülkelerinde çok sık tespit edilen sarkoidozun<sup>4,6,8,10,11</sup>, Japonya'da nadiren EN sebebi olarak bildirilmesi<sup>13</sup> ya da Türkiye ve Yunanistan'da oldukça yüksek oranlarda bildirilen Behçet hastalığının (BH) diğer ülke yayınlarında genellikle yer almamasıdır<sup>4-12</sup>. Bu çalışmada amacımız kliniğimizde tedavi edilen EN'li olgularda tetikleyici faktörlerin sıklığının ortaya konması, klinik ve laboratuvar bulguların değerlendirilmesi ve bu yolla da klinik bulguların spesifik bir etyolojiye işaret edip etmediğinin belirlenmesidir.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 2003-2007 tarihleri arasında EN tanısı ile \*\*\* Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği'nde yatırılan ve tetik edilen 72 olgu alınmıştır. Olgularda yaş, cinsiyet, özgeçmiş, soygeçmiş, sistemik hastalıklar, EN süresi, atak sayısı, lezyonların yerleşim yeri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, tetikleyici faktörler ve tedavi ile ilişkili bilgiler değerlendirmeye alınmıştır. Veriler epikrizler ve gerek görülen olgularda hasta dosyalarından temin edilmiştir.

Bacak ön yüzünde palpasyonla hassas nodül ve plaklar şeklindeki tipik klinik bulgular varlığında EN tanısı klinik olarak konulmuştur. Karakteristik klinik bulguların izlenmediği olgular ile rekürren olgular ise alınan biyopsiler histolojik olarak EN ile uyumlu ise çalışmaya dahil edilmiştir. EN'li olguların tam

kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), antistreptolizin-O (ASO), C-reaktif protein (CRP) ve romatoid faktör (RF) düzeyleri, akciğer grafisi, tuberkülün deri testi, paterji testi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hepatit belirteçleri, tam idrar tetkiki ve boğaz kültürü sonuçları kaydedilmiştir. Ateş >37.7°C, beyaz küre sayısı >10.000/mm<sup>3</sup>; ESH >20 mm/saat; hemoglobin düzeyi <11 g/dl ve PPD >10 mm değerleri patolojik kabul edilmiştir. Başvuru tarihinden dört hafta öncesine kadar tanımlanan ilaçlar ve streptokokal enfeksiyonlar ile bir hafta öncesine kadar tanımlanan viral enfeksiyonlar ve soğuk algınlığı gibi üst solunum yolları enfeksiyonları (ÜSYE) tetikleyici faktörler olarak değerlendirilmiştir. Streptokokal enfeksiyonlarda kültürde üreme olması, ASO titresinin yüksek olması ya da 2-4 hafta aralıklarla ölçümlerde %30 üzerinde artış göstermesi, diğer bakteriyel ve viral hastalıklarda ise anamnez bulguları, kültürde üreme olması veya seropozitivite esas alınmıştır. Sarkoidoz tanısı doku biyopsilerinde steril nonkazeöz granülomların tespitiyle, BH tanısı ise Uluslararası Çalışma Grubunun tanı kriterleri<sup>14</sup> ile konulmuştur.

İstatistiksel analiz hesaplamaları Statistical Pocket for Social Sciences 11.0 (SPSS 11.0) programı ile hazırlanmıştır. Çalışma grubunun bazı genel özelliklerinin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler [yüzde dağılımı, ortalama±standart sapma ve (min-max)] kullanılmıştır. İki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi ve student t test, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde p<0.05 olan değerler anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 72 olgunun yaşları 17-74 arasında değişmekte olup, ortalama 40.16±13.41 yıl idi. Çalışmamızda değerlendirilen 72 hasta (51 kadın, 21 erkek) etyolojilerine göre iki gruba ayrıldı. Grup I etyolojisi tespit edilemeyen 30 olgudan (%41.6; 20 kadın, 10 erkek), Grup II ise etyolojisi belirlenen 42 (%58.4; 31 kadın, 11 erkek) olgudan oluşuyordu. Olgularımızın karakteristik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p>0.05). Grup II'de [9.5±10.6 (0.2-25) yıl] hastalık süresi Grup

**Tablo 1.** Eritema nodozum etyolojisi konusundaki yayınlar

Ülke Yayın yılı	İspanya 1983	İsrail 1987	İspanya 1991	Tayland 1995	Fransa 1998	İspanya 2000	Singapur 2000	Yunanistan 2000	Türkiye 2004	Türkiye 2007
Kaynak no	6	7	8	9	10	4	5	11	12	Serimiz
Olgu sayısı	160	50	68	100	129	106	75	72	44	72
İdiyopatik (%)	32	32	46	72	55	37	60	35	50	41.6
Diğer (%)	68	68	54	28	45	63	40	65	50	58.3
ÜSYE	16	44	24	6	28	8	9	12	14	23.6
İlaçlar	18	10	6	7	0	3	0	7	0	3.9
Sarkoidoz	21	2	7	0	11	20	0	28	9	1.3
BH	1	-	0	-	0	2	3	4	2	18
Gebelik	2	-	0	-	0	0	4	6	0	1.3
Tuberkuloz	6	2	7	12	1	5	3	2	20	0
İBH	1	-	3	-	2	2	0	0	4	0
Maligniteler	1	-	0	-	0	1	0	0	-	0

ÜSYE: Üst solunum yolları enfeksiyonları, BH: Behçet hastalığı, İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı

l'den [5.9±6.1 (1-25) yıl] daha uzundu (p<0.05). Eşlik eden sistematik hastalıklar Grup I'de 16, Grup II'de 6 hastada bulunuyordu. Grup II'nin etyolojisinde yer alan faktörler Tablo 2'de gösterilmektedir. Viral ya da bakteriyel enfeksiyonlar (n=24) en sık belirlenen etyolojik faktörlerdi. Bunu azalan sıklıkta Behçet hastalığı (n=13), ilaçlar (n=3), gebelik (n=1), ve sarkoidoz (n=1) izlenmekteydi. Streptokokal ÜSYE (n=17) klinik bulgular, kültür pozitifliği veya serolojik bulgularla desteklenmekteydi.

**Tablo 2.** Olgularımızın karakteristik özellikleri

	Grup I (n=30) ortalama±ss* (min-max)	Grup II (n=42) ortalama±ss* (min-max)
Yaş (yıl)	42.2±16.8 (17-74)	39.2±11.6 (20-70)
Hastalık süresi (yıl)	5.9±6.1 (1-25)	9.5±10.6 (0.2-25)
	n (**)	n (**)
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	20 (%66.6)	31(%73.8)
Erkek	10 (%33.3)	11(%26.1)
<b>Etyoloji</b>		
İdiyopatik	30 (%41.6)	
Sekonder	42 (%58.3)	
Enfeksiyonlar		24 (%33.3)
Bakteriyel ÜSYE†		17 (%23.6)
Viral enfeksiyonlar		2 (%2.7)
Bakteriyel ÜSYE+ilaç		3 (%4.1)
İdrar yolu enfeksiyonu	1 (%1.3)	
İdrar yolu enfeksiyonu+ilaç	1 (%1.3)	
Behçet hastalığı		13 (%18)
İlaçlar		3 (%4.1)
Sarkoidoz		1 (%1.3)
Gebelik		1 (%1.3)
<b>Atak sayısı</b>		
İlk atak	26 (%86.6)	29 (%69)
İkinci atak	4 (%13.3)	9 (%21.4)
> 2 atak	0	4 (%9.5)
<b>Eşlik eden sistemik hastalık</b>		
Hipertansiyon	8 (%26.6)	4 (%9.5)
Hipertirodi	4 (%13.3)	0
Diyabet	2 (%6.6)	2 (%4.7)
Meme kanseri	1 (%3.3)	0
Psoriasis vulgaris	1 (%3.3)	0
Behçet hastalığı	0	8 (%19.4)
<b>Lezyonların yerleşim yeri</b>		
Bacaklar	29 (%90)	38 (%90.4)
Kol+bacaklar	1 (%3.3)	4 (%9.5)
Unilateral yerleşim	2 (%6.6)	2 (%4.7)

\*ss: standart sapma, \*\*her bir durum için kolon yüzdesi  
† Üst solunum yolları enfeksiyonu

EN'li olguların 13 tanesinde BH bulunuyordu. Bu olgulardan 8'inde BH tanısı mevcuttu ve EN hastalığının seyrinde ortaya çıkmıştı. EN tanısı ile yatırılan olgulardan beşinde ise oral aft (n=5), üveit (n=1), genital ülser (n=1), paterji testi pozitifliği (n=3), papulopüstüler erüpsiyon (n=1) bulguları ile BH tanısı konulmuştu. Bu olgularda BH'nin ilk bulguları 1-10 yıldır (ortalama 4.8±4.3) bulunmaktaydı.

EN'yi tetikleyen ilaçlar arasında ampicillin sulbaktam, trimetoprim sülfometaksezol, metamizol sodyum ve oral kontraseptifler yer alıyordu.

Hastalığa eşlik eden bulgular olarak Grup I'de 14, Grup II'de 17 kişide ateş; Grup I'de 14, Grup II'de 18 kişide artralji; Grup II'de ikişer kişide dizürü ve boğaz ağrısı, Grup I'de bir kişide karın ağrısı, Grup II'de bir kişide öksürük bulunmaktaydı. Ateş ve artralji bulunan olguların oranı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p>0.05).

Olguların %23.6'sı ikinci ve daha sonraki atakları nedeniyle yatırılmıştı. Relaps izlenen 13 olgudan 9'unda (%69)BH bulunuyordu, ikisi (%15) ilaç ve ikisi (%15) enfeksiyonların tetiklediği olgulardı. Grup II'deki olgularda birden fazla atak görülme sıklığı Grup I'den fazlaydı (p<0.05).

Olgularımızda EN lezyonlarının dağılımı Tablo 2'de gösterilmektedir. Lezyonların yerleşimi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0.05).

Tablo 3'te laboratuvar bulguları detayları ile gösterilmektedir. Grup II'de kültür pozitifliği oranı ve ASO seviyeleri yüksekliği Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (p<0.05). Bununla birlikte lökositoz, anemi, CRP ve ESR yüksekliği bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0.05).

Olguların tedavilerinde yatak istirahati ve yaş pansuman [Grup I: 7 (%23.3), Grup II: 3 (%7.1)], steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar [19 (%63.3); 25 (%59.5)], kolşisin [0; 10 (%23.8)], sistemik kortikosteroidler [3 (%10); 4 (%9.5)] ve potasyum iyodür (KI) [1 (%3.3); 0] kullanıldı.

## Tartışma

EN değişik antijenlere karşı geliştirilen nonspesifik kutanöz reaksiyondur. Hastalığın etyopatogenezinde antijene yanıt olarak gelişen immün aracılı mekanizmalar özellikle de gecikmiş

**Tablo 3.** İdiyopatik ve etyolojisi bilinen eritema nodozumun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar değeri	Hasta sayısı (%)		P değeri *
	Grup I (n=30)	Grup II (n=42)	
Lökositoz	11 (%36.6)	13 (%30.9)	>0.05
ESH yüksekliği	22 (%73.3)	25 (%59.5)	>0.05
ASO yüksekliği	0	13 (%30.9)	>0.05
CRP pozitifliği	11 (%36.6)	12 (%28.5)	>0.05
PPD pozitifliği	3 (%10)	0	
RF pozitifliği	2 (%6.6)	1 (%2.3)	
Anemi	5 (%16.6)	5 (%11.9)	>0.05
Kültür pozitifliği	0	20 (%47.6)	>0.05
Hepatit B antijeni pozitifliği	0	1 (%2.3)	

\*ki-kare testi

ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, ASO: antistreptolizin-O, CRP: C-reaktif protein, RF: romatoid faktör

tip hipersensitivite reaksiyonları suçlanmaktadır<sup>1</sup>. Çalışmamızda olduğu gibi erişkin dönem EN'de belirgin kadın hakimiyeti vardır<sup>3-12</sup>. Çocuklarda ise her iki cins eşit olarak tutulur. EN hayatın ikinci ve dördüncü dekatlarında özellikle de 20-30 yaşlar arasında pik yapar<sup>1,3,5</sup>. Bizim olgularımızın yarısında hastalık 20-40 yaş arasında gelişmiştir.

EN tipik olarak alt bacaklarda ve bilateral yerleşir, bu özel lokalizasyonun mekanizması anlaşılmamıştır. Alt ekstremitelerde yerleşen inflamatuvar nodüllerde EN tanısı konulurken histopatolojik değerlendirme önerilmektedir. Özellikle alt bacak arka yüzünde yerleşen nodüller vaskülitin dışlanması önemlidir. Nodüler vaskülit EN'den farklı olarak ülserleşir ve skarla iyileşir<sup>3</sup>. Unilateral tutulum da olasıdır ve bizim bulgularımızın aksine en sık sol bacak tutulmaktadır<sup>5</sup>. Unilateral yerleşimli, klasik EN'le kıyaslandığında az sayıda, daha az hassas ve daha uzun sürede iyileşme eğilimi gösteren EN varyantı "kronik EN" olarak adlandırılmaktadır<sup>2</sup>. Bu varyant bizim olgularımızın hiçbirinde tanımlanmamıştır.

EN'nin kol ve yüzde yerleşimi nadirdir ve genellikle alt bacak lezyonuyla birlikte gösterir<sup>5</sup>. Kollarda lezyonları olan beş hastamızın hepsinde bacaklarda da lezyonlar bulunmaktaydı. Üst ekstremitelerde yerleşen EN'nin sarkoidoz ve tüberkuloza (TB) işaret edebileceği iddia edilmiş<sup>10</sup> ancak bu bulgu diğer çalışmalarda doğrulanmamıştır<sup>12</sup>. Çalışmamızda kol yerleşimi bulunan olguların iki tanesi idiyopatik EN iken, ikisi BH ve biri ilaca sekonder EN geliştiren olgular olmuştur. Bu bulgumuz da EN'nin lokalizasyonunun spesifik bir etyolojiyi işaret etmediği görüşünü desteklemektedir.

EN'li olguların yarısından fazlasında artralji ve karın ağrısı gibi bulgular eşlik etmektedir<sup>4-12</sup>. Olgularımızda ise eşlik eden bulgular daha az oranda saptanmıştır. Bu bulgu muhtemelen verileri retrospektif olarak değerlendirmemizle ilişkilidir; tüm hastalarda semptom sorgusu aynı titizlikle yapılmamış veya hastaların sadece şiddetli semptomları kaydedilmiş olabilir. EN %32-72 oranında idiyopatiktir<sup>4-12</sup>. Çalışmamızda idiyopatik EN %41.6 oranında tespit edilmiştir. Etiyolojisi belirlenen EN'nin en sık tetikleyicisi enfeksiyonlardır. Değişik serilerde enfeksiyöz hastalıklar içinde genel olarak ÜSYE'ler ilk sırada yer almaktadırlar<sup>5-8,10</sup>. Streptokok enfeksiyonlar erişkinlerin %8-44'ünde, çocukların ise %48'inde tespit edilmektedir<sup>5</sup>. Çalışmamızda olguların %33.3'ünde enfeksiyon tespit edilmiş ve streptokok ÜSYE (%23.6) klinik, kültür veya serolojik bulgularla desteklenmiştir. ÜSYE'e yol açan viral ajanlar ve streptokok dışındaki bakteriyel ajanlar ise daha az oranda bildirilen tetikleyici faktörlerdir<sup>5-8,10</sup>. Soğuk algınlığı toplumda sık görülen hastalıklardan biri olmasına karşın, çalışmamız dahil tüm çalışmalarda EN sebepleri arasında nadiren yer bulmuş ve az sayıda olguda bildirilmiştir. Bunun iki sebebi olabilir. İlki viral ajanların bakteriyel ajanlara kıyasla daha az oranda EN'e neden olması, ikincisi ise geçirilmiş viral enfeksiyonlarda tanının genellikle öykü ile konulması ve serolojik testlerin rutin olarak yapılmamasıdır. Biz idiyopatik EN'lilerin en azından bir kısmının viral enfeksiyonlarla tetiklendiğini düşünmekteyiz. Literatürde yersinya enfeksiyonu, sistemik mikozlar, viral hepatitler, idrar yolu enfeksiyonları da EN'nun diğer enfeksiyöz ajanları da EN nedeni olarak tespit edilmişlerdir<sup>1-3,4</sup>.

EN, %2-20 oranında TB'e bağlı olarak gelişir<sup>4-12</sup>. TB özellikle gelişmekte olan ülkelerde EN sebebidir<sup>9-12,15</sup>. Gelişmiş ülkelerde ise TB çocukluk dönemi EN etiolojisinde önemlidir<sup>16</sup>. Avrupa ülkelerinde TB, EN'li olguların %1-6'sında saptanmaktadır<sup>4-8,10,11</sup>. Literatürde EN etiolojisinde TB, en sık Türkiye'de ve Mert ve ark.'nın<sup>12,15</sup> çalışmalarında bildirilmiştir.

EN'ye eşlik eden diare ve karın ağrısı gastrointestinal sistem enfeksiyonlarını veya inflamatuvar hastalıkları düşündürmelidir<sup>1</sup>. Akut enteropatilerde enfeksiyöz ajanlar<sup>17</sup>, kronik olgularda ise inflamatuvar barsak hastalıkları ön planda düşünülmelidir<sup>1,4,10</sup>. Yersinya enterekolitika özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde EN sebebidir<sup>17</sup>. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının deri belirtileri arasında EN de yer almaktadır. Her iki hastalık EN'li olguların %4'ünden azında bulunmaktadır<sup>4,6,8,10,12</sup>. EN ve eşlik eden karın ağrısı bu hastalıkların atak döneminde ortaya çıkmaktadır. Kolitli hastada EN'nin baskılanması ve relaps izlenmemesi gastrointestinal hastalığın kontrol altına alındığını gösterir, bu nedenle de prognostik önem taşımaktadır<sup>1</sup>.

EN etiolojisinde ilaçların hipersensitivite reaksiyonları olguların beşte birinden azında görülmektedir<sup>4,6-9,11</sup>. Bu ilaçlar arasında oral kontraseptifler, antibiyotikler (amoksisilin ve sülfonamidler), proton pompa inhibitörleri ve lökotrien antagonistleri bulunmaktadır. Bununla birlikte pek çok ilaç EN'ye neden olabilir. EN'nin sebebi olarak tespit edilen ilaçlar genellikle enfeksiyonlar için kullanılan antibiyotikler ve analjezikler olduğundan EN'yi enfeksiyonun mu yoksa ilacın mı tetiklediğini belirlemek her zaman mümkün olmamaktadır<sup>1</sup>.

EN'nin gebelikte görülme sıklığı %2-5'tir<sup>1,5</sup>. EN'nin kadınlarda, gebeliğini ilk iki trimesterinde ve östrojen içeriği yüksek oral kontraseptiflerin kullanımında fazla görülmesi EN ile östrojen seviyelerinin doğrudan ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Düşük miktarlarda östrojen içeren oral kontraseptiflerin yaygın kullanıldığı yıllarda EN'nin nispeten daha az bildirilmesi de bu görüşü desteklemiştir<sup>1</sup>. Öte yandan, östrojen üreten malinitelerde EN'nin olağan sıklığını koruması hormonal faktörlerin açıklayamadığı bir durumdur<sup>1</sup>. Çalışmamızda bir olgunun ilk EN atağı gebeliğin 12. haftasında ortaya çıkmıştır.

Sarkoidoz, Avrupa ülkelerinde EN etiolojisinde streptokok enfeksiyonlardan sonra ikinci sıklıkta yer alır<sup>4-12</sup>. Japonya gibi bazı ülkelerde ise nadirdir<sup>13</sup>. Çeşitli serilerde sıklığı %28'e ulaşmaktadır<sup>11</sup>. Sarkoidozun ülkemizdeki insidansı ya da prevalansı bilinmemektedir. Mert ve ark.'nın<sup>12</sup> çalışmasında sarkoidoz %9 oranında görülmüştür. Bizim çalışmamızda sadece bir olguda sarkoidoz tespit edilmiştir.

EN, BH tanı kriterleri içinde yer alan deri bulgularından biridir. BH, Avrupa ülkelerinde EN nedenleri arasında az oranda bildirilmiş<sup>4,5,6,11</sup> çalışmamızda ise olguların %18'inde tespit edilmiştir. Bu bulgumuz ülkemizde BH prevalansının yüksek olması (11-42/10.000) ile ilişkilidir<sup>18-20</sup>. BH'lilerin %38.4'ünde tanının EN nedeniyle araştırılırken konulması ise çarpıcıdır, bu hastalarda BH'nin diğer bulguları ortalama 4.8 yıldır bulunduğundan, BH tanısını koyduran bulgu EN olmuştur. BH'de ilk semptomun ortaya çıkışından tanı kriterlerinin tamamlanmasına kadar geçen süre ortalama dört yıldır<sup>21</sup>. En sık başlangıç semptomunun oral aft olduğu Alpsoy ve ark.'nın<sup>21</sup> çalışmasında gösterilmiştir. Bu nedenle biz özellikle oral aft bulunan EN'li hastalarda değerlendirilmesi gereken ilk hastalığın BH olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde EN'li hastaların uzun vadede nasıl takip edileceklerine açıklık getirilmemiştir. Biz BH prevalansının yüksek olduğu ülkemizde tüm EN'li hastaların özellikle de eşlik eden oral aft tanımlayan olguların BH açısından belli aralıklarla değerlendirilmesi gerektiğine inanmaktayız. Paterji testinin pozitiflik oranı ülkemizde %8-56.8 olduğundan<sup>22,23</sup>, bu testin takip için uygun olduğunu düşünmekteyiz.

EN hematolojik maliniteler (lenfoma ve lösemi), kolon, serviks, pankreas, akciğer ve karaciğer tümörlerine eşlik edebilir. Bu durumlarda klinik ve histolojik bulgular idiyopatik ya da diğer nedenlerden kaynaklanan EN'den farklı değildir. Bununla birlikte EN'nin tedaviye dirençli olması ve şiddetli seyretmesi önemli ipuçlarıdır. EN'li bir hastada bir malinitenin bulunması

etiolojinin açıklanması için yeterli değildir. EN'nin paraneoplastik bir bulgu olarak kabul edilebilmesi için her iki hastalığın eşzamanlı ortaya çıkması, EN'nin diğer sebeplerinin dışlanması ve kanser tedavisinden sonra EN'nin gerilemesi gereklidir. EN malinitelerin öncü lezyonu olabilir, tümörün progresyonu ya da rekürrensinde ortaya çıkabilir veya EN etiolojisi araştırılarken tanı konulabilir<sup>2,3,5</sup>. Opere meme karsinomu bulunan olgumuzda EN tanımlanan şartları sağlayamamıştır. Bu hastada relapslarla seyreden EN analjeziklerden kaynaklanmıştır.

Çalışmamızda idiyopatik EN'nin lezyon yerleşimi, laboratuvar tetkikleri ve tedaviler bakımından etiyojisi bilinen EN'den farkları araştırılmış ve EN'li olgularda klinik ve laboratuvar bulgularının altta yatan bir hastalığın araştırılması gerekliliğine işaret eden farkları olup olmadığı sorusuna yanıt aranmıştır. Artralji, ateş, anemi, lökositoz, ESH yüksekliği, CRP yüksekliği oranları her iki grup arasında farklılık göstermediğinden bunların etiyojiden bağımsız olarak EN'ye eşlik edebilen bulgular oldukları düşünülmüştür. Diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır<sup>12</sup>. Çalışmamızda idiyopatik EN'de relaps oranı %13 iken diğer olgularda %30.5'dir. Bu bulgumuz tekrarlayan EN'de altta yatan hastalığın detaylı olarak araştırılması gerektiğini göstermektedir. Relaps izlenen olguların üçte ikisinin BH'den kaynaklanması ise dikkat çekicidir ve relaps gösteren olgularda BH'nin sorgulanması gerektiğini düşündürmektedir.

Olgularımızın %13.8'inde gözlediğimiz üzere EN kendini sınırlayan bir hastalıktır. EN tedavisinde esas olan altta yatan hastalığın tedavisi ya da tetikleyici faktörün ortadan kaldırılmasıdır. Yatak istirahati, yaş pansumanlar ve indometazin gibi antiinflatuvar ilaçlar olguların çoğunda yeterli olur. Öte yandan bazı yazarlar, subklinik enfeksiyonların hastalığı tetiklemeğini önlemek amacıyla tüm hastalarda streptokoksik enfeksiyonlara yönelik penisillin ve eritromisin gibi antibiyotiklerin kullanılmasını önermektedirler<sup>5</sup>. Olgularımızın %61.1'inde steroid dışı antiinflatuvar ilaçlardan faydalanılmıştır; bu ilaçların kullanımı sırasında önemle vurgulanan bir nokta bu ilaçların Crohn hastalığını şiddetlendirme potansiyelleridir. Crohn hastalığı şüphesi olan olgularda bu ilaçlardan sakınılmalıdır<sup>3</sup>. Antiinflatuvar özellikleri bulunan potasyum iyodür, kolşisin ve hidroksiklorokin diğer tedavi seçenekleridir. Potasyum iyodür (400-900 mg/gün) özellikle EN'nin erken dönemlerinde başlanıldığında etkili olur. BH'de EN kolşisin dozunun artırılması ile kontrol altına alınabilir. Çalışmamızda BH'li olgularımızın üçte birinde kolşisin tedavisine aynı dozda devam edilmiş, üçte ikisinde ise kolşisin dozunun artırılması gerekmiştir. Şiddetli seyreden ya da sık tekrarlayan olgularda sistemik kortikosteroidler (1 mg/kg) 1-2 hafta süreyle kullanılabilirler. Bu tedavi başlanılmadan önce enfeksiyonların mutlaka ekarte edilmesi gereklidir<sup>1,3,4,5</sup>. Olgularımızın %7'sinde sistemik kortikosteroidlere gerek duyulmuştur.

Sonuç olarak EN etiyojisinde ÜSYE, BH ve ilaçlar sıklıkla tespit edilen etiyojik faktörlerdir. Çalışmamızda lezyonların lokalizasyonu ve anemi, lökositoz, ESR ve CRP yüksekliğinin idiyopatik EN'yi etiyojisi bilinen EN'den ayırmaya yardımcı olmadığı anlaşılmaktadır. Bununla birlikte sonuçlarımız relaps izlenen ve hastalık süresi uzun olan hastalarda altta yatan hastalığın araştırılması gerekliliğine işaret etmektedir.

## Kaynaklar

1. Schwartz RA, Nervi SJ: Erythema nodosum: a sign of systemic disease. *Am Fam Physician* 2007;75:695-700.
2. Camilleri MJ, Daniel Su WP: Cutaneous T cell lymphomas. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. 6.baskı, New York, The McGraw-Hill Companies, 2003;1047-63.
3. White WL, Hitchcock MG: Diagnosis: erythema nodosum or not? *Semin Cutan Med Surg* 1999;18:47-55.
4. Garcia-Porrua C, Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Caruncho M, et al: Erythema nodosum: etiologic and predictive factors in a defined population. *Arthritis Rheum* 2000;43:584-92.
5. Tay YK: Erythema nodosum in Singapore. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:377-80.
6. Atanes A, Gomez N, Aspe B, et al: Erythema nodosum: a study of 160 cases. *Med Clin* 1991;96:169-72.
7. Erez A, Horowitz J, Sukenik S: Erythema nodosum in the Negev area-a survey of 50 patients. *Isr J Med Sci* 1987;23:1228-31.
8. More Monreal J, Rodriguez de la Serna A: Erythema nodosum. Review of 68 cases. *Rev Clin Esp* 1983;171:405-8.
9. Puavilai S, Sakuntabhai A, Sriprachaya-Anunt S, Rajatanavin N, Charuwichitratana S: Etiology of erythema nodosum. *J Med Assoc Thai* 1995;78:72-5.
10. Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E: Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. *Int J Dermatol* 1998;37:667-72.
11. Psychos DN, Psychos DN, Psychos DN, Voulgari PV, Skopouli FN, Drosos AA, Moutsopoulos HM: Erythema nodosum: the underlying conditions. *Clin Rheumatol* 2000;19:212-6.
12. Mert A, Ozaras R, Tabak F, Pekmezci S, Demirkesen C, Ozturk R: Erythema nodosum: an experience of 10 years. *Scand J Infect Dis* 2004;36:424-7.
13. Ohta H, Tazawa R, Nakamura A, et al: Acute-onset sarcoidosis with erythema nodosum and polyarthralgia (Lofgren's syndrome) in Japan: a case report and a review of the literature. *Intern Med* 2006;45:659-62.
14. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
15. Mert A, Ozaras R, Tabak F, Ozturk R: Primary tuberculosis cases presenting with erythema nodosum. *J Dermatol* 2004;31:66-8.
16. Hassink RI, Pasquinelli-Egeli CE, Jacomella V, Laux-End R, Bianchetti MG: Conditions currently associated with erythema nodosum in Swiss children. *Eur J Pediatr* 1997;156:851-3.
17. Helander I, Olkkonen L, Hopsu-Havu VK: Yersinia infection as a cause of erythema nodosum. *Z Haut Geschlechtskr* 1973;48:399-404.
18. Idil A, Gurler A, Boyvat A, et al: The prevalence of Behcet'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.
19. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, et al: Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003;42:803-6.
20. Yurdakul S, Günaydin I, Tüzün Y, et al: The prevalence of Behcet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988; 15:820-2.
21. Alpsoy E, Dönmez L, Bacanlı A, Apaydin C, Butun B: Review of the chronology of clinical manifestations in 60 patients with Behcet's Disease. *Dermatology* 2003;207:354-6.
22. Dogan B, Taskapan O, Harmanyeri Y: Prevalence of pathergy test positivity in Behcet's disease in Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:228-9.
23. Gurler A, Boyvat A, Türsen U: Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997;38:423-7.