

ERİTEMA NODOZUM: 9 YILLIK DENEYİM*

Ali MERT

Background.- In this study, we investigated clinical features, the etiology, the predictive value of the clinically established diagnosis, prospective follow-up results and also predictive factors of secondary erythema nodosum (EN) in patients with EN.

Design.- A total of 44 patients (mean age :38) with a diagnosis of EN between 1993 to 2001 in our clinic were included in the study prospectively. A biopsy was performed in 27 of the patients. Patients were considered to have secondary when an underlying condition was found; and to have primary when no such condition was found. For the diagnosis of the underlying diseases, the diagnostic criteria and/or diagnostic methods were used. Categorical and continuous variables were compared by using chi-square and Mann-Whitney U tests respectively.

Results.- The majority of the patients were female (Female/Male: 8/1) and half (50%) had a determined etiology. The leading etiology was primary tuberculosis (20%) followed in decreasing order by poststreptococcal (14%), sarcoidosis (9%), inflammatory bowel diseases (IBD) (5%), and Behçet's syndrome (2%). Eleven (25%) patients had a complaint of cough; the diagnosis was primary tuberculosis in 8 and sarcoidosis in 3. Two patients with arthritis were diagnosed as having Behçet's disease and Crohn's disease. Tuberculin skin test was positive in 72% (13/18) and 53% (10/19) of the patients with idiopathic and secondary EN respectively (p:0.22). All the patients were followed for a mean duration of 6.5 years. The nodosities relapsed every year in 73% of idiopathic EN patients but in only one (Behçet's syndrome) of the secondary ones. A histology consistent with EN was seen in 25 out of 27 patients. The predictive value of clinical diagnosis was determined as 93%. Predictive variables for secondary EN were found as follows: fever (p=0.000), cough (p=0.000), sore throat (p=0.008), not relapsing EN (p=0.000), an abnormal chest X-ray (p=0.000), leukocytosis (p=0.019), an erythrocyte sedimentation rate of higher than 50 mm/hour (p=0.000) and a CRP value of higher than 6-fold (p=0.02). All of the patients had bed rest and was given naproxen. The outcomes were usually favorable within 7 days. The patients with an underlying disease were given the specific treatment.

Conclusion.- EN has been associated with numerous diseases. In order to reduce cost and duration of diagnosis, every population should determine its own most frequent etiologic factors. Predictive variables for secondary EN should also be determined. Our study revealed primary tuberculosis, streptococcal pharyngitis, sarcoidosis, IBD, and Behçet's syndrome as the main etiologies of EN.

Mert A. Erythema nodosum: 9 years experience. Cerrahpaşa J Med 2002; 33: 47-59.

Eritema nodosum (EN) inflamatuvar nodüllerin en sık nedenidir. Klinik olarak; genellikle tibianın ön yüzüne yerleşen, iki taraflı ve 3-6 haftada ülserleşmeksin kendiliğinden iyileşen, deriden kabarık, kırmızı ve sıcak, basmakla çok ağrılı deri nodülleridir.¹ Klasik histopatolojik görüntüsü derialtı yağ lobüllerinin vaskülitiz akut septal pannikü-

litidir.^{1,2} Bu histopatolojik tablonun çeşitli antijenik uyarılara karşı çoğunlukla 3-6 hafta sonra oluşan, geç tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu oluştuğu kabul edilmektedir. EN'un etiyolojisi bölgelere ve ülkelere göre değişiklik gösterebilmektedir.¹⁻³ Pannikülitler, klinik olarak ağrılı eritematöz nodüller oluşturdukları için, EN pannikülitini diğer pannikülitlerle ayırıcı tanıya girmekte-

* **Anahtar Kelimeler:** Eritema nodosum, Etiyoloji; **Key Words:** Erythema nodosum, Etiology; **Alındığı Tarih:** 29 Kasım 2001; **Doç. Dr. Ali Mert:** İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı; **Yazışma Adresi (Address):** Dr. A. Mert, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.
<http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2002v33/s1/021a7.pdf>

dir. Bu nedenle EN'un kesin tanısında deri ve deri altı dokusunu içine alan eliptoik biyopsi önerilmektedir.¹⁻³ Yaptığımız literatür taramasında (Medline 1966-2001 ve Turk-Medline), coğrafya olarak Avrupa ile Asya arasında yer alan Türkiye'den bildirilmiş EN serisine rastlayamadık. Bu çalışmanın amaçları; 1) EN'un klinik ve laboratuvar özelliklerini belirlemek, 2) etiyolojik nedenlerini araştırmak 3) klinik ve histolojik tanı arasındaki uyumu saptamak, 4) ileriye dönük izlem sonuçlarını ortaya koymak, 5) idiopatik veya sekonder EN tanısı için prediktiv faktörleri saptamak ve 6) bulduğumuz etiyolojik sonuçları Avrupa, Ortadoğu ve Asya sonuçları ile karşılaştırmaktır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Kliniğimiz tarafından son 9 yıllık (1993-2001 yılları arası) süreçte, öncesinden tanı almamış, bacaklarında eritemli-ağrılı nodoziteleri nedeniyle başvuran ve klinik olarak EN tanısı koyulan 46 erişkin olgu (>16 yaş) çalışmaya alındı. Olguların demografik özellikleri (yaş/cins dağılımı) ve başvuru ayları belirlendi. Pannikülitler EN benzeri deri lezyonları yapabildikleri için, pannikülit yapabilecek tüm hastalıklar gözönüne alınarak ayrıntılı bir anamnez alınıp tam bir fizik muayene yapıldı ve olgulardan 27'sine eritemli nodozitelerden deri-derialtı dokusunu içine alan biyopsi yapıldı. Biyopsi sonucu EN ile uyumlu olmayan 2 olgu çalışma dışında tutuldu. Böylece toplam 44 olgu ileriye dönük araştırma ve izlemeye alınmış oldu.

EN'un sınıflaması. EN, idiopatik (primer) veya sekonder olarak sınıflandırıldı. EN'a yol açabilecek altta yatan hastalığı olan olgular sekonder, olmayanlar ise primer olarak isimlendirildi. Sekonder EN'a yol açan hastalıkların tanısı, aşağıdaki ölçütlere uyularak konuldu:

1-Behçet sendromu tanısı için; tüm olgulara oral aftın olup olmadığı soruldu ve

oral aft tanımlayanlarda Uluslararası Çalışma Grubu'nun 1990 yılında önerdiği Behçet sendromu tanı ölçütleri (tekrarlayan oral aftların olması koşuluyla, tekrarlayan genital ülserler, göz tutulumu, deri lezyonları ve paterji testi pozitifliği bulgularından ikisinin bulunması) kullanıldı.⁴

2-Poststreptokokal EN tanısı için; son 3 hafta içinde boğaz ağrısı öyküsü olan hastalarda şu ölçütler kullanıldı;⁵ boğaz sürüntü kültürünün pozitif olması veya hızlı antijen saptama testinin pozitif olması veya anti-streptolizin O (ASO) titresinin yüksek bulunması ya da titre artışının saptanması.

3-Primer tüberküloz (TB) tanısı için şu ölçütler kullanıldı; hastaların tümüne akciğer grafisi çektilirdi. Akciğer grafisinde hiler dolgunluk ve/veya mediastinal genişleme saptananlarda veya öksürük yakınması olanlarda toraks BT'ye başvuruldu. BT'de, akciğer parenkiminde infiltrasyon ve hiler ve/veya mediastinal lenfadenopati belirlenenlerde bronkoskopi, bronkoalveolar lavaj (BAL) ve transbronşik biyopsi yaptırıldı. BAL sıvı örneklerinde aside dirençli basiller arandı ve ayrıca bu klinik örnekler TB besi yerine ekildi. Bu yaklaşımla tanı konulmadığı durumda mediastinoskopi ve lenf nodu eksizyon biyopsisi uygulandı. Bu olguların tümüne PPD deri testi yapıldı.

4-Sarkoidoz tanısı için; klinik, radyolojik ve histopatolojik (kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomlar) bulguların birlikteliği koşulu arandı.⁶

5-İnflamatuvar barsak hastalığı (ülseratif kolit ve Crohn hastalığı) tanısı; barsak yakınması olan hastalarda radyolojik-endoskopik inceleme yapıldı ve kesin tanı, biyopsi uygunluğu ile konuldu.

Ayrıca tüm olgulara EN başlangıcından önceki bir ay içinde ilaç alıp almadığı ve bir hafta içinde soğuk algınlığı ya da grip geçirip geçirmediği soruldu.

Relaps (tekrarlama). EN tanısı koyulmuş bir olguda, en az bir aylık tam iyileşme döneminden sonra eritemli nodozitelerin tekrarlaması olarak alındı.⁷

Hastalarda yaptırılan laboratuvar incelemeleri ise; hemogram, eritrosit sedimantas-

yon hızı (ESH), kantitatif CRP, karaciğer fonksiyon testleri ve ASO idi. Özellikle primer TB ve sarkoidozu düşündüren görüntüleme bulguları saptananlar başta olmak üzere toplam 33 olguya PPD deri testi yapıldı. 48 saat sonra endürasyon çapı ölçüldü. Hastalar periodik aralarla poliklinikden izlendi ve kontrole gelmeyenlerde bilgiler telefon görüşmeleriyle elde edildi.

Hastaların tedavisi. Tüm olgularda EN lezyonlarına ve ayrıca sekonder olgularda altta yatan hastalığa yönelik tedavi uygulandı.

İstatistiksel analizler. Sekonder EN'u düşündüren prediktiv faktörlerini saptamak için, primer EN'lu olguların klinik ve laboratuvar özellikleri, sekonder EN olgularının verileriyle karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm SD, kategorik değişkenler ise % olarak belirtildi. Kategorik ve sürekli değişkenleri karşılaştırmak için sırasıyla kare ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p \leq 0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Eritema nodozumlu 44 olgumuzun demografik özellikleri, mevsimsel ve etiyolojik dağılımları Tablo I'de verilmiştir. Olguların çoğunluğu doğurganlık çağı döneminde yer alan kadınlardan oluşuyordu (Kadın / Erkek: 8 /1). Hastalarda etiyolojik ayırım yapılmaksızın bir bütün olarak mevsimsel ilişkiye bakıldığında, nodozitelerin %70 oranında yılın



Şekil 1. Pretibial bölgede görülen eritema nodosum lezyonları

ilk 6 ayında oluştuğu saptandı. Tüm hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo II'de verilmiştir. Olguların hepsinde iki taraflı pretibial yerleşimli, deriden kabarık, kırmızı ve sıcak, basmak-

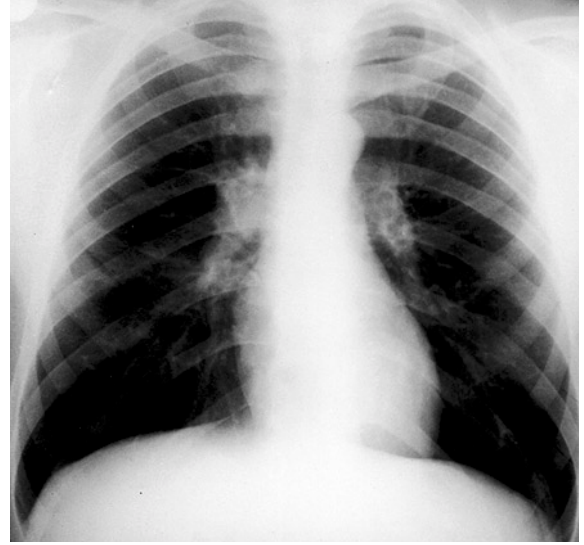
Tablo I. Eritema Nodosuzumlu 44 Olgunun Demografik Özellikleri, Mevsimsel ve Etiyolojik Dağılımı

Etiyoloji (n;%)	Ortalama yaş \pm SD (aralık)	Kadın / Erkek	Yılın ilk 6 ayında görülme oranı	
İdiopatik (n=22; %50)	43 \pm 12 (27-71)	21/1	%38	
Sekonder (n=22;%50)	32 \pm 12 (16-56)	18/4	%100	
1. Primer TB (n=9, %20)	23 \pm 9 (16-37)	6/3		
2. Poststreptokokkal (n=6, %14)	(16-44)	6/0		
3. Sarkoidoz (n=4, %9)	(30-56)	4/0		
4. Ülseratif kolit (n=1, %2)	37 K	K		
5. Crohn hastalığı (n=1, %2)	23 K	K		
6. Behçet sendromu (n=1, %2)	41 E	E		
Toplam:	44	38\pm13 (16-71)	39/5	%70

Tablo II. Eritema Nodosumlu Olguların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

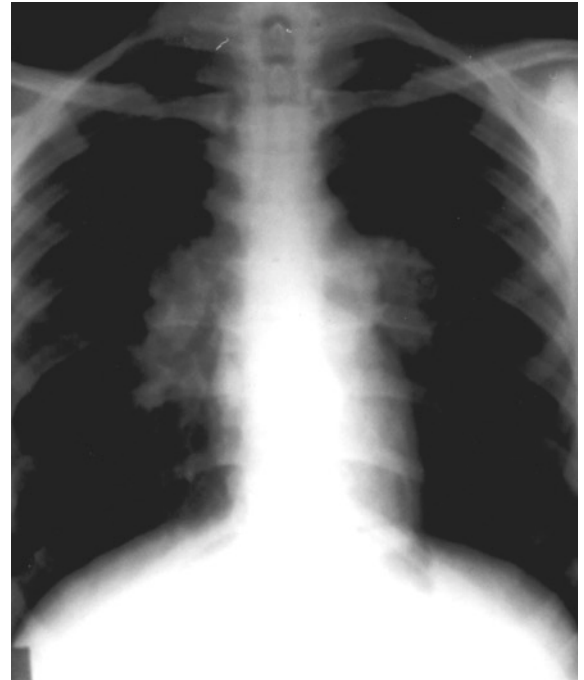
Klinik	Olgu sayısı (n=44)	Oran (%)
Bilateral pretibial ağrılı ve kırmızı nodoziteler	44	(100)
Ateş	26	(59)
Artralji	19	(43)
Halsizlik/kırgınlık	11	(25)
Öksürük	11	(25)
Kilo kaybı	8	(18)
İshal	2	(4.5)
Artrit	2	(4.5)
Lökositoz ($\geq 10.0000/\text{mm}^3$)	8	(18)
Sedimentasyon (mm/saat)		
Normal	7	(16)
20-49	16	(36)
50-99	14	(32)
≥ 100	7	(16)
CRP (Normal < 0.8 mg/dl)		
Normal	16	(36)
0.8-4.9	15	(34)
5-9.9	6	(14)
≥ 10	7	(16)

la çok ağrılı eritemli nodoziteler (çapları 1-25 cm, sayıları 2-40 arasında değişen) saptandı (Şekil 1). Ayrıca 10 olguda vücudun diğer bölgelerinde de (uyuk, ön-kol, kol, diz üzerinde ve gövdede) yerleşim belirlendi. Hastaların 11'inde (%25) öksürük yakınması vardı ve bunların 8'ine primer TB, 3'üne ise sarkoidoz tanısı koyuldu. Artriti olan 2 olgudan biri Behçet sendromu diğeri ise Crohn hastalığı tanısı almıştı. Olguların tümünde karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlar içindeydi. PPD deri testi, uygulanan 37 olgunun 23'ünde (%62) pozitif (endürasyon >10 mm) bulundu. Bu test idiopatik EN'lu olguların %72'sinde (13/18), sekonder EN'lu olguların ise %53'ünde (10/19) pozitif bulundu (p:0.22). Olguların yarısında (%50) etiyoloji belirlendi ve primer TB ilk sırada yer aldı (%20). Bu tanıyı sıklık sırasına göre post-streptokokal EN (%14), sarkoidoz (%9), inflamatuvar barsak hastalıkları (%5) ve

**Şekil 2.** Akciğer grafisinde görülen sağ hiler lenfadenopati.

Behçet sendromu (%2) etiyolojileri izledi.

Primer TB tanısı almış hastalarda tanıya gidiş yöntemleri Tablo III'de özetlenmiştir. Olgulardan 5'inin akciğer grafisinde sağ hiler lenfadenopati (LAP)

**Şekil 3.** Akciğer grafisinde görülen iki taraflı hiler lenfadenopati.

Tablo III. Primer TB'lu Hastalarda Tanı Yöntemleri

Hasta No/ Yaş/Cins	Akciğer grafisi-PA	PPD deri testi	Toraks BT	Diğer Tanı Yöntemleri
1/17/E	Sağ hiler LAP	40x30 mm	BHL, sağ üst lob anterior segmentte infiltrasyon	Transbronşik biyopsi: nekrozlaşmayan granülomlar
2/33/K	Sağ hiler LAP	23x20 mm	Sağ hiler ve mediastinal LAP	BAL örneğinde TB basili üretildi
3/22/K	Sağ hiler LAP	20x25 mm	Sağ hiler LAP	BAL örneğinde TB basili üretildi
4/26/K	Normal	20x25 mm	Sağ hiler ve mediastinal LAP	BAL örneğinde TB basili üretildi
5/18/E	Sağ hiler LAP	20x20 mm	Sağ paratrakeal, sağ intrapulmoner LAP, sağ üst lob posterior segmentte infiltrasyon	
6/16/K	Sağ hiler LAP	15x12 mm	Sağ paratrakeal, sağ intrapulmoner LAP	
7/18/K	Sağ hiler enfiltrasyon	28x30 mm	Sağ alt lob süperior segmentte kavite ve çevresinde enfiltrasyon	Balgamda ARB görüldü
8/37/K	Normal	20x18 mm	Çoklu mediastinal LAP+ sağ akciğer üst lob apikal ve anterior, orta lob medial ve lateral segmentlerde milimetrik boyutlarda nodüller	
9/28/E	Bilateral hiler LAP (-)		Çoklu mediastinal LAP+sağ akciğer üst lobda en büyüğü 1 cm çapında nodüller	BAL örneğinde TB basili üretildi. Mediastinoskopi ile alınan eksizyonel lenf nodu biyopsisi sonucu, minimal nekrozlaşma alanı içeren granülomatöz iltihap

* BHL: Bilateral hiler lenfadenopati; BAL: Bronkoalveoler lavaj; ARB: Aside dirençli basil

(Şekil 2), birinde ise bilateral hiler LAP (Şekil 3) saptandı. Bu olgulara 4'lü anti-TB tedavi (izoniazid-İNH, rifampisin-RMP, pyrazinamid-PZA, etambutol-EMB) başlandı ve tümünde 3 hafta içinde klinik iyileşme oldu. İNH+RMP en az 6 ay, PZA+EMB ise 2 ay kullanıldı.

Olguların 6'sına (%14) poststreptokokal EN tanısı koyuldu. Bu hastalarda tanıya gidiş yolları Tablo IV'de verilmiştir. Üçünün boğaz ağrısı nedeniyle betalaktam grubu antibiyotikler aldığı öğrenildi. Boğaz sürüntüsünde hızlı strepto-

kok antijeni sadece 6. olguda bakılabildi ve negatif bulundu. Boğaz sürüntü kültüründe beta hemolitik streptokok, poststreptokokal EN olgularının sadece birinde üretilirken, çalışılan diğer 18 olgunun hiçbirinde üretilmedi. Poststreptokokal EN tanısı alan olgularımızın ASO titreleri, diğer bakılanlardan (28 olgu) anlamlı olarak yüksek bulundu (750 ± 400 'e karşı 200 ± 63 , $p=0.000$).

Olgulardan 4'üne (%9) sarkoidoz tanısı konuldu; tanıya izlenen yollar Tablo V'de açıklanmıştır. Tanı sonrası bu olgular il-

Tablo IV. Poststreptokokal Eritema Nodozumlu Hastalarda Tanı Yöntemleri

Hasta no/ yaş/cins	Boğaz ağrısı öyküsü	Boğaz sürüntü kültüründe AGBH* streptokok	ASO (Normal:0-200 U/ml)
1/39/K	14 gün önce	Üremedi	1000
2/44/K	21 gün önce	Üremedi	1458
3/18/K	17 gün önce	Üremedi	600
4/32/K	14 gün önce	Üredi	440
5/34/K	14 gün önce	Üremedi	482
6/30/K	7 gün önce	Üremedi	264→525 (7 gün sonra)

* A grubu beta hemolitik streptokok

Tablo V. Sarkoidozlu Hastalarda Tanı Yöntemleri

Hasta no/ Yaş/Cins	Akciğer grafisi-PA	PPD deri testi	Toraks-BT	Diğer tanı yöntemleri
1/42/K	Sol hiler LAP	Negatif	BHL+çoklu mediastinal LAP	Transbronşik biyopsi: nekrozlaşmayan granülomlar
2/56/K	Normal	10x10 mm	BHL	Transbronşik biyopsi: nekrozlaşmayan granülomlar
3/30/K	BHL	Negatif	BHL	Transbronşik biyopsi: nekrozlaşmayan granülomlar
4/55/K	BHL	10x10 mm	BHL	Transbronşik biyopsi: nekrozlaşmayan granülomlar

* BHL: Bilateral hiler lenfadenopati

gili bölüme sevk edildi.

Tüm olgular ortalama 6.5±2.4 yıl (aralık: 6 ay-8 yıl) izlendi. İdiyopatik EN olgularının %73'ünde (16/22) nodozitelerin her yıl tekrarladığı belirlendi. Ayrıca bu olguların öykülerinden, tanı öncesi ortalama 12±10 yıldır (aralık: 3-42) tekrarlayan ağrılı nodozitelerin de olduğu öğrenildi. Etiyolojisi belirlenen EN olgularından sadece Behçet sendromlu tek olguda ileriye dönük izlemede nodo-

zitelerin tekrarladığı saptandı.

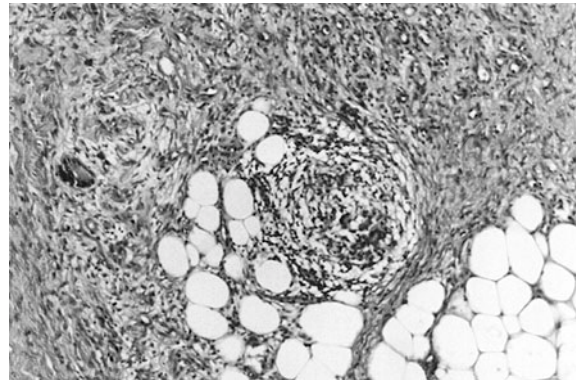
Eritemli nodozitelerden biyopsi yapılan 27 olgunun 25'inde (%93) EN ile (Şekil 4), birer olguda ise Weber-Christian hastalığı ve Sweet sendromu ile uyumlu histoloji gözlemlendi. Klinik tanının pozitif prediktif değeri %93 olarak saptandı. Sekonder EN'ü düşündüreren prediktif faktörler olarak; ateş (p=0.000), öksürük (p=0.000), boğaz ağrısı (p=0.008), EN'un tekrarlamaması (p=0.000), akciğer grafisinde patoloji saptanması (p=0.000), lökositoz (p=0.019), ESH'nın 50 mm/saat üzerinde olması (p=0.000) ve CRP'nin 6 kat ve üzerinde saptanması (p=0.02) olarak bulundu (Tablo VI).

Tedavi olarak olguların tümüne eti-

Tablo VI. İdiyopatik ve Sekonder Eritema Nodosumlu Olguların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırmalı Analizi

Klinik özellik	İdiyopatik EN (n=22)	Sekonder EN (n=22)	p
Ateş (> 7gün)	0	15	0.000
Öksürük	0	11	0.000
Boğaz ağrısı*	0	6	0.008
Artrit	0	2	0.14
EN'da tekrarlama	16	2	0.000
İshal	0	2	0.14
Anormal akciğer grafisi	0	10	0.000
Lökositoz (>10.000/mm ³)	1	7	0.019
ESH (>50 mm/saat)	3	17	0.000
CRP (≥ N X 6)	1	10	0.02
PPD deri testi (+)'liği	13/18	10/19	0.22

* EN oluşumundan önceki 1 ile 3 hafta arasındaki süre



Şekil 4. Eritema nodosum: Subkutan yağ dokusunda septumlarda lenfosit, histiosit ve seyrek dev hücrelerden oluşan iltihabi hücre infiltrasyonu, septumda fibrotik genişleme (HE X 100)

yolojik ayırım yapılmaksızın yatak istirahati ve oral naproksen (1000 mg/gün, 2 veya 3 hafta) verildi. Genellikle ilk 7 gün içinde klinik yanıt alındı. Yalnız bir olguda 3 hafta kullanılan naproksene kısmi yanıt alınması üzerine bu ilaç kesilerek oral potasyum iyodüre (900 mg/gün) geçildi ve 7 gün içinde nodoziteler geriledi. Altda yatan hastalığı enfeksiyonla ilişkisiz olan 7 olgu ilgili bölümlere sevk edildi. Enfeksiyonla ilişkili olanlara da (15 olgu) özgül tedavi uygulandı.

TARTIŞMA

Eritema nodozumda yaş ve cinsiyet dağılımı, idiyomatik veya sekonder olmasıyla ilintilidir.¹⁻⁴ İdiyomatik olgular her yaşta görülmekle birlikte genellikle 20-45 yaş arası doğurganlık çağı kadınlarda daha sıktır ve kadın erkek oranı 3-6/1 olarak bildirilmiştir. İdiyomatik EN ve östrojenler arasında ilginç bir ilişkiden söz edilmektedir. Doğurganlık dönemi kadınlarda, gebeliğin 1 ve 2. trimesterinde ve yüksek doz östrojen içeren oral kontraseptif alanlarda sık görülmesi bu düşüncüyü desteklemektedir. Etiyolojisi bilinen olgularda ise; yaş ve cinsiyet dağılımı EN'a yol açan hastalığın yaş ve cinsiyet dağılımına uymaktadır. Olgularımızda etiyolojik ayırım yapılmaksızın bir bütün olarak değerlendirildiğinde, ortalama yaş 38 olarak bulundu ve kadınlar çoğunluğu oluşturmaktaydı (K/E: 8/1).

Literatürde EN olgularına sıklıkla yılın ilk 6 ayında rastlanıldığından söz edilmesine karşın,^{1,3} idiyomatik EN olgularımızda mevsimsel bir ilişkiye rastlamadık. Yalnız sekonder EN olgularımızın hepsinin yılın ilk 6 ayında oluştuğunu belirledik. Olgularımızda etiyolojik ayırım yapılmaksızın bir bütün olarak mevsimsel ilişkiye bakıldığında ise nodozitelerin %70 oranında yılın ilk 6 ayında oluştuğu saptandı.

Pannikülitler klinik olarak birbirine benzeyen ağrılı eritematöz nodüller yapıtları için EN pannikülitini diğer pannikülitlerle ayırıcı tanıya girmektedir. Bu nedenle kesin tanı için deri ve deri altı dokusunu içine alan eliptoik deri biyopsisi yapılması önerilmektedir. EN' da klasik histopatolojik bulgu vaskülitiz akut septal pannikülitidir.¹⁻³ Septumda erken bulgu nötrofilik enfiltrasyon, geç bulgu ise lenfohistiyositer hücrelerin baskın olduğu ve histiyositik dev hücreleri içeren Miescher'in mikrogranülomatöz odağıdır. Klinik olarak EN tanısı koyduğumuz olgulardan 27'sine biyopsi yapıldı ve bunların 25'inde EN ile uyumlu, birer olguda ise Weber-Christian hastalığı ve Sweet sendromu ile uyumlu histoloji gözlemlendi. Klinik tanının pozitif pre-diktif değeri ise %93 olarak saptandı. Bu verilerden çıkan sonuç şudur; etiyojisi saptanamayan ve ilk kez EN lezyonları ile başvuran olgularda, idiyomatik EN demeden önce biyopsi ile EN dışı pannikülitler dışlanmalıdır. Bu yaklaşımın tam karşısı olarak, öyküsünde yıllardır tekrarlayan EN'ları olan ve/veya kolayca etiyojisi saptanan EN'lu olgularda biyopsi tanıya belirgin bir katkı sağlamayacaktır.

Eritema nodozum olgularının yaklaşık olarak yarısında etiyojisi saptanamamaktadır. Etiyojisi belirlenen olguların ise çoğunluğunu, sıklık sırasına göre enfeksiyonlar (özellikle streptokokal farenjit ve primer TB), sarkoidoz, ilaçlar, Behçet sendromu ve inflamatuvar barsak hastalığı oluşturmaktadır (Tablo VII).⁷⁻¹⁰ Ayrıca literatürde çok sayıda hastalığın da ender olarak EN'a yol açabileceğinden söz edilmektedir (Tablo VI-II).^{1-3,7-11} Bu hastalıklardan biri olan yersinioz, ülkemizde ender görülmesine karşın kuzey Avrupa ülkelerinde sık karşılaşılan bir enfeksiyon hastalığıdır.^{12,13}

TB'a bağlı EN, TB'un klinik formlarından sadece primer TB'da görülebilen

Tablo VII. Eritema Nodosum Serilerinde Etiyolojik Dağılımın Karşılaştırılması

Etiyoloji	Erez ve ark. ⁸ (1973-1982) (50 olgu) %	Cribierve ark. ¹⁰ (1960-1995) (129 olgu) %	Garcia-Porrúa ve ark. ⁷ (1988-1997) (106 olgu) %	Puavilai ve ark. ⁹ (1982-1992) (100 olgu) %	Serimiz (1994-2001) (44 olgu) %
I-İdiopatik	32	55	37	72	50
II- Sekonder	68	45	63	28	50
1-Poststreptokoksik	44	28	8	6	14
2-Primer TB	2	1	5	12	20
3-Sarkoidoz	2	11	20	0	9
4-İlaç	10		3	7	
Ülke	İsrail	Fransa	İspanya	Tayland	Türkiye

bir klinik bulgudur.^{1-3,14,15} Bu klinik tablo, tüberküloproteinlere karşı gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu oluşmaktadır. Görülme zamanı ise TB basili ile ilk kez karşılaşılmasından 4-8 hafta sonra PPD deri testinin pozitifleştiği döneme rastlamaktadır.^{14,15} Yalnız bu testin pozitifleşmesinden önce de EN görülebileceği unutulmamalıdır.¹¹ Bu nedenle PPD deri testi birkaç hafta sonra tekrarlanmalıdır. Primer TB'a bağlı EN'un görülme yaşı, primer TB'un sık görüldüğü çocukluk ve gençlik yaşlarına (<20 yaş) uymaktadır.¹⁴ Primer TB'lu olgularda EN görülme sıklığı ile ilintili bir çalışmaya veya bilgiye rastlayamadık. Yalnız Göçmen ve ark.¹⁶ pediatrik yaş grubunda izledikleri 937 pulmoner TB'lu olgularının 19'unda (%2) EN'a rastladıklarını bildirmişlerdir. Bu 937 olgunun %70'inde PPD deri testi pozitif bulunmuştur. Primer TB'da akciğerin herhangi bir segmentinde tutulum görülebilirse de, en sık tutulum sağ üst lob anterior veya sağ orta lob medial segmentdir.^{14,15} Kaviteleşme enderdir. Bunlara karşın, primer TB'da çoğunlukla akciğer parenkim tutulumunun radyolojik bulgusuna rastlanılmaz. İntratorasik (hiler ve/veya mediastinal) LAP genellikle primer TB'un bir komplikasyonudur ve çocukların primer TB'unda sık olmasına karşılık, erişkinlerin primer TB'unda nadirdir (~%5).¹⁴⁻²⁰ Bu hastalarda PPD deri testi genellikle po-

zitif bulunmuştur. Çocukların primer TB'larında yaklaşık olarak; intratorasik LAP'ye %75, akciğerlerde konsolidasyona %50 ve plöreziye %25 oranında rastlanılmaktadır (15,19). Tek taraflı hiler veya hiler + paratrakeal LAP karakteristik bir bulgudur. Hiler LAP olmaksızın sadece orta mediastinal lenf düğümü tutulumuna (izole sağ paratrakeal LAP, izole subkarinal LAP, izole aortikopulmoner LAP, sağ paratrakeal ve subkarinal LAP birlikteliği gibi) sıkça rastlanılmaktadır.¹⁸⁻²⁰ Ayrıca primer TB'lu olguların % 15'inde biletaral hiler LAP de görülebilmektedir.^{14,18,19,21} Primer TB'lu 9 olgumuzun akciğer grafisinde; 5'inde sağ hiler dolgunluk, birer olguda ise sağ hiler infiltrasyon ve bilateral hiler LAP saptandı. İki olgunun akciğer grafisi normaldi. Toraks BT'de olgularımızın 8'inde hiler ve/veya mediastinal LAP, 5'inde ise akciğer parankim tutulumuna (özellikle sağ üst lob anterior segmentinde) rastlanıldı. Sadece bir olguda kavite saptandı. Olgularımızın özellikleri Tablo II'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Reaktivasyon TB'unda da akciğerin herhangi bir segmentinde tutulma görülebilirse de, karakteristik tutulum yeri hastalığı düşündürücü yöndedir.¹⁴ Tutulum %95 oranında üst lobların apiko-posterior veya alt lobların süperior segmentleridir. Sadece üst lobun anterior segment tutulumu hiçbir zaman reaktivasyon TB'unda gö-

rılmemektedir. Kaviteleşme sık görülmesine karşın, hiler veya mediastinal LAP ender bir radyolojik bulgudur. TB insidansı 1985'den sonra tüm dünyada; HIV pandemisi, TB'la savaşımın gevşetilmesi, çok ilaca dirençli TB olgularının sayısında artma, yoksulluk, göçmenler, demografik değişim (dünya nüfusunun ve yaşlı nüfusun artması) ve immünsüprese hasta kitlesinin artması gibi çeşitli etmenlere bağlı olarak artmıştır.^{14,15} Ülkemiz TB yönünden orta insidanslı (orta riskli) ülkeler arasında yer almaktadır. Günümüz dünyasında her yıl, % 95'i gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere yaklaşık 10 milyon yeni TB olgusunun olduğu ve bunlardan da 3 milyonunun öldüğü varsayılmaktadır.¹⁴ Bu bağlamda TB'un gittikçe artması nedeniyle, primer TB'a bağlı EN'a daha sık rastlanması olasıdır. Bu nedenle her EN'lu olguda primer TB ciddi biçimde aranmalıdır. Yapılan çalışmalarda,⁷⁻¹⁰ TB'un endemik olduğu ülkelerde EN'un sık nedenlerinden birinin primer TB olduğu, gelişmiş ülkelerde ise bu etiyojiye daha az rastlanıldığı görülmüştür (Tablo VII).

Geçirilmiş streptokok farenjiti tüm dünyada (hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde) etiyojisi belirlenen EN olgularının en sık nedenidir.⁷⁻¹¹ Tonsillo-farenjitten sonraki 1-4 hafta içinde EN'un oluştuğu çok iyi bilinmektedir. Geçirilmiş A grubu beta-hemolitik streptokok enfeksiyonu kanıtı; boğaz sürüntü kültüründe etkenin üretilmesi veya hızlı antijen saptama testinin pozitif olması veya özgül antikörlerin (antistreptolizin O = ASO, anti-DNAz, anti-hiyalüronidaz) yüksek bulunması ya da artan titrelerin gösterilmesidir.⁵ EN'lu her olguda son bir ay içinde geçirilmiş tonsillit öyküsü (boğaz ağrısı ya da hekim tarafından tanısı konulmuş) ayrıntılı bir biçimde sorgulanmalıdır. Öyküsü pozitif olan olgularda, geçirilmiş

Tablo VIII. Eritema Nodozuma Yol Açabilen Hastalıklar.^{1,2,10}

I-Bakteriyel enfeksiyonlar	IV-Sistemik hastalıklar
- Primer TB*	- Behçet sendromu*
- <i>Streptococcus pyogenes</i> *	- Sarkoidoz*
- <i>Yersinia enterocolitica</i>	- İnflamatuvar barsak hastalıkları*
- <i>Salmonella enteritidis</i>	- Sweet sendromu
- <i>Shigella</i>	- Lupus eritematozus
- <i>Campylobacter</i>	- Takayasu hastalığı
- <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	- IgA nefropatisi
- <i>Chlamydia</i>	- Horton hastalığı
- Tularemi	V-Maliğn hastalıklar
- Lepra	- Lenfoma
- Kedi tırmalaması hastalığı	- Lösemi
- Sifiliz	- Değişik kanserler
- <i>Rickettsia</i>	
- Leptospiroz	VI-İlaçlar*
- <i>Pasteurella</i>	- Antibiyotikler
II-Viral enfeksiyonlar	- Oral kontraseptifler
- <i>Cytomegalovirus</i>	- Sülfonamidler
- Epstein-Barr virus	- Bromidler
III-Mantarlar ve parazitler	
- Histoplazmoz	
- Koksidioidomikoz	
- Blastomikoz	
- <i>Trichophyton</i>	
- Toksoplazmoz	
- Amibioz	
- <i>Ascaris ve Tenia</i>	

*Eritema nodozumun sık karşılaşılan nedenleri

enfeksiyon yukarıda sayılan yöntemlerden biriyle kanıtlanmalıdır. Olgularımızın %14'ünde etiyoji poststreptokokal farenjit idi. Bu olgularda tanı, ASO titresinin yüksek oluşu, ya da giderek artışı ile koyuldu (Tablo IV).

Tüm dünyada bölgesel ayırım yapılmaksızın EN'un etiyojik dağılımı bir bütün olarak ele alındığında, sarkoidozun enfeksiyonlardan sonra 2. sırada yer aldığı görülmektedir (Tablo VII).⁷⁻¹⁰ Yalnız bu hastalık Avrupa çalışmalarında EN etiyojisinde ön sıralarda yer alırken, Ortadoğu ve Güneydoğu Asya çalışmalarında nadir bir neden olarak karşımıza çıkmaktadır.⁷⁻¹⁰ Bu durum sarkoidoz prevalansının bölgesel farklılık göstermesinin bir sonucudur. Tüm dünyada sarkoidoz prevalansı; 100.000'de <1 ile 64 arasında değişiklik göstermektedir. Sarkoidoz prevalansı ABD ve Avrupa'da

10-40/ 100.000 olmasına karşılık Afrika ve Güneydoğu Asya'da son derece enderdir.⁶ Ülkemizde bu hastalığın prevalansı bilinmemektedir. Avrupa ile Asya değerleri arasında bir yerlerde olması beklenebilir. Tipik olgularda sarkoidoz tanısı; klinik, radyolojik ve histopatolojik (kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomlar) bulguların birlikteliği ile konulmaktadır.^{6,22} Bu hastalıkta klinik ve radyolojik özellikler de bölgesel farklılıklar göstermektedir. Sarkoidoza bağlı EN, sıklıkla bileteral hiler lenfadenopati (BHL) ile birlikte (Löfgren sendromu). EN+BHL'si olan bir olgu karşısında, sarkoidoz prevalansının yüksek ve TB insidansının düşük olduğu Kuzey Avrupa ülkelerinde etiyolojide öncelikle sarkoidoz düşünülmelidir. Ülkemizde ve TB insidansının yüksek olduğu ülkelerde ise primer TB ilk sırada yer almalıdır. Böyle bir olguda bulanık görme yakınmaları da varsa tanı genellikle sarkoidozdur. Bulanık görmenin nedeni sarkoidozlu olgularda yaklaşık % 25 oranında rastlanan üveittir (%75 ön üveit, %25 arka üveit).²¹ Sarkoidoz, 40 yaş altında ve özellikle 20-40 yaş arası kadınlarda daha sık görülmektedir. Bu hastalıkta deri tutulumuna yaklaşık % 25 oranında rastlanılmaktadır ve en sık görülen deri bulgusu ise EN'dur.^{6,22,23} Yaptığımız bir çalışmada 100 sarkoidoz olgusunun %20'sinde EN'a rastlanılmıştır.²²

İnflamatuar barsak hastalığı (ülseratif kolit ve Crohn hastalığı) olan olgularda da EN görülebilmektedir.²⁴ Ülseratif kolitte EN'a (%2-4), Crohn hastalığından daha sık rastlanılmaktadır. EN inflamatuvar barsak hastalığının aktivitesiyle çoğu zaman ilintilidir. Bazen bu deri lezyonları barsak hastalığına öncülük edebilmektedir. Birer olgumuzda etiyoloji ülseratif kolit ve Crohn hastalığına bağlandı. Birinci olgumuz (37 yaşında kadın) 6 yıldır spastik kolit tanısı

ıyla izlenmekte olan ve son 3 haftadır ateş, barsak yakınmalarında artma ve ilk kez iki taraflı pretibial ağrılı nodozitelerinin oluşması nedeniyle kliniğimize yatırılmıştı. Öyküsünden son 10 yıldır senede 3 kez tekrarlayan ve 7 günde kendiliğinden iyileşen oral aftların oluştuğu öğrenildi. Rektosigmoidoskopi + biyopsi ile aktif ülseratif kolit tanısı koyuldu. Diğer olgu ise son bir yıl içinde 2. kez tekrarlayan ağrılı pretibial nodoziteleri nedeniyle kliniğimize başvurmuştu. Bu süre içinde entero-kolit tipi ishal yakınmalarının olduğu öğrenilen hastaya kolonoskopi + biyopsi ile Crohn hastalığı tanısı koyuldu. Her iki olguda da yapılan nodozite biyopsisi EN ile uyumlu bulundu. Olgular ilgili bölüme sevk edildi.

Behçet sendromu (BS)'unda EN, olguların yarısında görülmektedir.²⁵ Ülkemizde bu hastalığın prevalansı yüksektir (80-300 / 100.000).^{25,26} BS tanısı için Uluslararası Çalışma Grubu'nun tanı ölçütleri kullanılmaktadır.⁴ Bu kriterlerin çoğunluğu klinik (öykü+fizik muayene) ağırlıklıdır. Bu nedenle her EN'lu olgunun etiyolojisinde ilk araştırılması gereken hastalık BS olmalıdır. EN'lu hastanın ağızında aftın olmaması bizi BS tanısından kolayca uzaklaştırmaktadır. EN'lu olguda aftın olması BS tanısı için yeterli değildir. Toplumda rekürren aftöz stomatit prevalansının yüksek olduğu (en az %20) unutulmamalıdır.²⁷ Ülkemizden Yurdakul ve ark.'nın²⁶ yaptığı bir çalışmada, Ordu ilinin kırsal kesiminde rekürren aftöz stomatit prevalansı %9 olarak bulunmuştur. Bir olgumuzda (41 yaşında erkek) EN etiyolojisi BS olarak bulundu. Son bir yıl içinde 2. kez tekrarlayan ağrılı pretibial nodoziteleri nedeniyle kliniğimize ilk kez başvurmuştu. İki yıldır yılda 3 kez tekrarlayan ve yaklaşık olarak 7 günde iyileşen oral aft ve sikatris bırakarak iyileşen genital ülserleri olan hastamızda o-

ligoartiküler artritinin de olduğu öyküsünden öğrenildi. Bu klinik verilerle BS tanısı konan hasta ilgili bölümde 7 yıldır izlenmektedir. Bu süre içinde EN'lerinin özellikle 5 veya 6. aylarda olmak üzere toplam 4 kez tekrarladığı öğrenildi.

Eritema nodozum için belirlenmiş bir tedavi protokolü yoktur ve genellikle kendiliğinden 3-6 hafta içinde iyileşmektedir.¹⁻³ Olguların çoğunda yatak istirahati ve ıslak kompres yeterli tedavidir. Özgül tedavi, altta yatan nedene yöneliktir. Ciddi veya tekrarlayan EN'da endometazin veya naproksen gibi anti-enflamatuvar ilaçların faydalı olduğu bildirilmiştir. Potasyum iyodürün de (satüre potasyum iyodür: 3 x 5-15 damla/ gün ya da 400-900 mg/gün-1 ay) nodoziteleri geriletmediği gösterilmiştir. Olgularımızdan altta yatan hastalığı enfeksiyonla ilişkisiz olanlar (8 olgu) ilgili bölümlere sevk edildi. Enfeksiyonla ilişkili olanlara da (13 olgu) özgül tedavi uygulandı. Olgularımıza oral naproksen (1000 mg/gün-2 veya 3 hafta) verildi ve ilk 7 gün içinde klinik yanıt alındı. Yalnız bir olguda 3 hafta kullanılan naproksene kısmi yanıt alınması üzerine bu ilaç kesilerek potasyum iyodüre (900 mg/gün) geçildi ve 7 gün içinde nodoziteler geriledi.

İdiopatik EN olgularımızın yaklaşık 3/4'ünde nodozitelerin her yıl tekrarladığı belirlendi. Ayrıca bu olgularda tanı öncesi de yıllardır (ortalama 12 yıl) tekrarlayan ağrılı nodozitelerinin olduğu öğrenildi. Buradan şu sonuca varabiliriz; yıllardır tekrarlayan EN'leri olan hastalarda genellikle etyoloji saptanamamakta, bunlar idiyopatik olgular olarak tanımlanmaktadır.

Sonuç olarak, EN'a yol açabilen çok sayıda hastalık vardır. Bu nedenle tanıya gidiş harcamalarını azaltmak ve tanı koyma süresini kısaltmak için, her ülke

kendi sık karşılaşılan etiyolojik nedenlerini saptamalı ve en uygun yaklaşım politikasını belirlemelidir. Ayrıca sekonder EN'u düşündüren prediktif faktörleri de belirlemelidir. EN'lu bir olgu karşısında öncelikle ayrıntılı bir öykü alınmalı ve tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Çalışmamızda ülkemizde EN etiyolojisinde primer TB, streptokokal farenjit, sarkoidoz, Behçet sendromu ve inflamatuvar barsak hastalıklarının önemli yer tuttuğu görülmüştür. Özellikle ilk kez EN kliniği ile baş vuran bir olgu karşısında bu etiyolojik nedenler göz önüne alınmalıdır.

ÖZET

Bu çalışmada eritema nodozum (EN)'lu olgularda, klinik özellikler, etiyolojik nedenler, klinik tanının pozitif prediktif değeri, ileriye dönük izlem sonuçları ve ayrıca sekonder EN tanısı için uygun prediktif faktörler araştırıldı.

Kliniğimiz tarafından 1993-2001 yılları arasında, EN tanısı konan 44 erişkin olgu (ortalama yaş: 38) ileriye dönük olarak çalışmaya alındı. Olgulardan 27'sine nodozitelerden biyopsi yapıldı.

EN'a yol açabilecek altta yatan hastalığı olan olgular sekonder, olmayanlar ise primer olarak isimlendirildi. Sekonder EN'a yol açan hastalıkların tanısı için tanı ölçütleri ve/veya tanıya gidiş yöntemleri uygulandı. Kategorik ve sürekli değişkenleri karşılaştırmak için sırasıyla ki-kare ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

Olguların çoğunluğu kadındı (Kadın/ Erkek:8 /1) ve yarısında (%50) etiyoloji belirlendi. Etiyolojide primer TB ilk sırada yer aldı (%20) ve bu tanıyı sıklık sırasına göre poststreptokokal EN (%14), sarkoidoz (%9), inflamatuvar barsak

hastalıkları (İBH) (%5) ve Behçet sendromu (%2) izledi. Hastaların 11'inde (%25) öksürük yakınması vardı ve bunların 8'ine primer TB, 3'üne ise sarkoidoz tanısı koyuldu. Artriti olan 2 olgudan biri Behçet sendromu diğeri ise Crohn hastalığı tanısı almıştı. PPD deri testi idiopatik EN'lu olguların %72'sinde (13/18), sekonder EN'lu olguların ise %53'ünde (10/19) pozitif bulundu (p:0.22). Tüm olgular ortalama 6.5 yıl izlendi. İdiopatik EN olgularının %73'ünde sekonder EN'lu olgulardan ise sadece birinde (Behçet sendromu) nodozitelerin her yıl tekrarladığı belirlendi. Biyopsi yapılan 27 olgunun 25'inde EN ile uyumlu histoloji gözlemlendi. Klinik tanının pozitif prediktif değeri %93 olarak saptandı. Sekonder EN'u düşündürülen prediktif faktörler olarak; ateş (p=0.000), öksürük (p=0.000), boğaz ağrısı (p=0.008), EN'un tekrarlamaması (p=0.000), anormal akciğer grafisi (p=0.000), lökositoz (p=0.019), ESH'nin 50 mm/saat üzerinde olması (p=0.000) ve CRP'nin 6 kat ve üzerinde saptanması (p=0.02) olarak bulundu. Tedavi olarak olguların tümüne yatak istirahati ve çoğuna da oral naproksen verildi. Genellikle ilk 7 gün içinde klinik yanıt alındı. Altta yatan hastalığı olanlara da ayrıca özgül tedavi uygulandı.

EN'a yol açabilen çok sayıda hastalık vardır. Bu nedenle tanıya gidiş harcamalarını azaltmak ve tanı koyma süresini kısaltmak için, her ülke kendi sık karşılaşılan etiyolojik nedenlerini belirlemelidir. Ayrıca sekonder EN'u düşündürülen prediktif faktörler de saptanmalıdır. Çalışmamızda EN etiyolojisinde primer TB, streptokokal farenjit, sarkoidoz, Behçet sendromu ve İBH'nin önemli yer tuttuğu görülmüştür.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın verilerine kaynak oluşturan olguların tanı ve tedavisinde emeği geçen başta

hocam Prof. Dr. Yıldırım Aktuğlu olmak üzere, çalışma arkadaşlarım Prof. Dr. Recep Öztürk ve Doç. Dr. Fehmi Tabak'a, ayrıca Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Salih Pekmezci ve Patoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Cuyan Demirkesen'e teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

KAYNAKLAR

1. Mert A, Tabak F. Eritema nodozum. *Bilim Dialog* 1994; 9: 10-14.
2. Bondi EE, Margolis DJ, Lazarus GS. Panniculitis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. New York : Mc Graw-Hill, 1999: 1275-1289.
3. Ryan TJ. Cutaneous vasculitis. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. *Textbook of Dermatology*. 6th ed. London: Blackwell Science Ltd, 1998: 2155-2225.
4. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080.
5. Kaplan EL. Rheumatic fever. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 1340-1343.
6. Crystal RG. Sarcoidosis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 1969-1974.
7. Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Caruncha M, Lopez-Lazaro L, Lueiro M, Fernandez ML, Alvarez-Ferreira J, Pujol RM. Erythema nodosum: etiologic and predictive factors in a defined population. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 584-592.
8. Erez A, Horowitz J, Sukenik S. Erythema nodosum in the Negev area-a survey of 50 patients. *Isr J Med Sci* 1987; 23: 1228-1231.
9. Puavilai S, Sriprachaya-Anunt S, Charuwichitratana S, Sakuntabhai A, Rajatanavin N. Etiology of erythema nodosum. *J Med Assoc Thai* 1995; 78: 72-75.
10. Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E. Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37: 667-672.
11. Soderstrom RM, Krull EA. Erythema nodosum: a review. *Cutis* 1978; 21:806-810.

12. Öztürk R, Midilli K, Okyay K, Eroğlu C, Aygün G, Kenani Y, Sarsan A. Çocuk ve erişkin yaş grubu sürgün olgularında *Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli* sıklığının araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1994; 24: 42-45.
13. Stolk-Engelaar VMM, Hoogkamp-Korstanje JAA. Clinical presentation and diagnosis of gastrointestinal infections by *Yersinia enterocolitica* in 261 Dutch patients. Scand J Infect Dis 1996; 28: 571-575.
14. Schlossberg D. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. 4.th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999.
15. Rom WN, Garay SM. Tuberculosis. First ed. Boston: Little, Brown and Company, 1996.
16. Göçmen A, Cengiler R, Özçelik U, Kiper N, Şenuyar R. Childhood tuberculosis: a report of 2205 cases. Turk J Pediatr 1997; 39: 149-158.
17. Bilir M, Sipahi S, Yanardağ H, Çağatay T, Mert A, Demirci S, Karayel T. Akciğer gafisinde izole sağ paratrakeal lenfadenomegali izlenimi veren bir sarkoidoz olgusu. Klinik Gelişim 1999; 12: 844-847.
18. Dhand S, Fisher M, Fewell JW. Intrathoracic tuberculous lymphadenopathy in adults. JAMA 1979; 241:505-507.
19. Im JG, Song KS, Kang HS, Park JH, Yeon KM, Han MC, Kim CW. Mediastinal tuberculous lymphadenitis: CT manifestations. Radiology 1987; 164: 115-119.
20. Woodring JH, Vandiviere HM, Fried AM, Dillon ML, Williams TD, Melvin IG. Update: the radiographic features of pulmonary tuberculosis. AJR 1986; 146: 497-506.
21. Winterbauer RH, Belic N, Moores KD. A clinical interpretation of bilateral hilar adenopathy. Ann Intern Med 1973; 78: 65-71.
22. Bilir M, Sipahi S, Çağatay T, Yanardağ H, Mert A, Demirci S, Karayel T. Yüz sarkoidoz olgusu: klinik, tanı ve prognoz. Solunum 1999; 1: 22-29.
23. Loddenkemper R, Kloppenborg A, Schoenfeld N, Grosser H, Costabel U. Clinical findings in 715 patients with newly detected pulmonary sarcoidosis-results of a cooperative study in former West Germany and Switzerland. Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases 1998; 15: 178-182.
24. Jewell DP. Ulcerative colitis. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. Gastrointestinal disease. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993: 1305-1330.
25. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's syndrome. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. 2nd ed. London: Mosby, 1998: 7-26.1/ 26.6.
26. Yurdakul S, Günaydın İ, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarlı H, Özyazgan Y, Yazıcı H. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. J Rheumatol 1988; 15: 820-822.
27. Scully C. The oral cavity. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. Textbook of Dermatology. 6th ed. USA: Blackwell Science Ltd, 1998: 3047-3123.