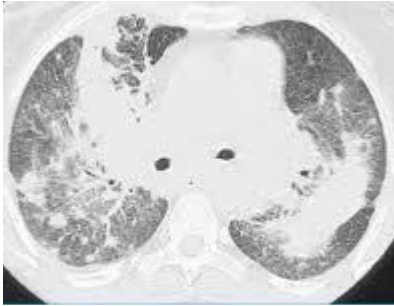




Romatoid Artrit

Prof. Dr. Cemal Bes

Romatoid Artrit



Romatoid Artrit-Epidemiyoloji

Prevalans

%0.5 - 1 Batı ülkelerinde

İnsidans

Kuzey Avrupada 100 binde 20 – 50

Cinsiyet Farklılıkları

Kadınlarda 2-3 kat daha sık

Kadınlarda yaşam boyu RA geliştirme riski %3,6, erkeklerde %1,7

Yaş

Pik insidans 30-50 yaşları arasında, ortalama başlangıç yaşı 55



Lifetime Risk of RA



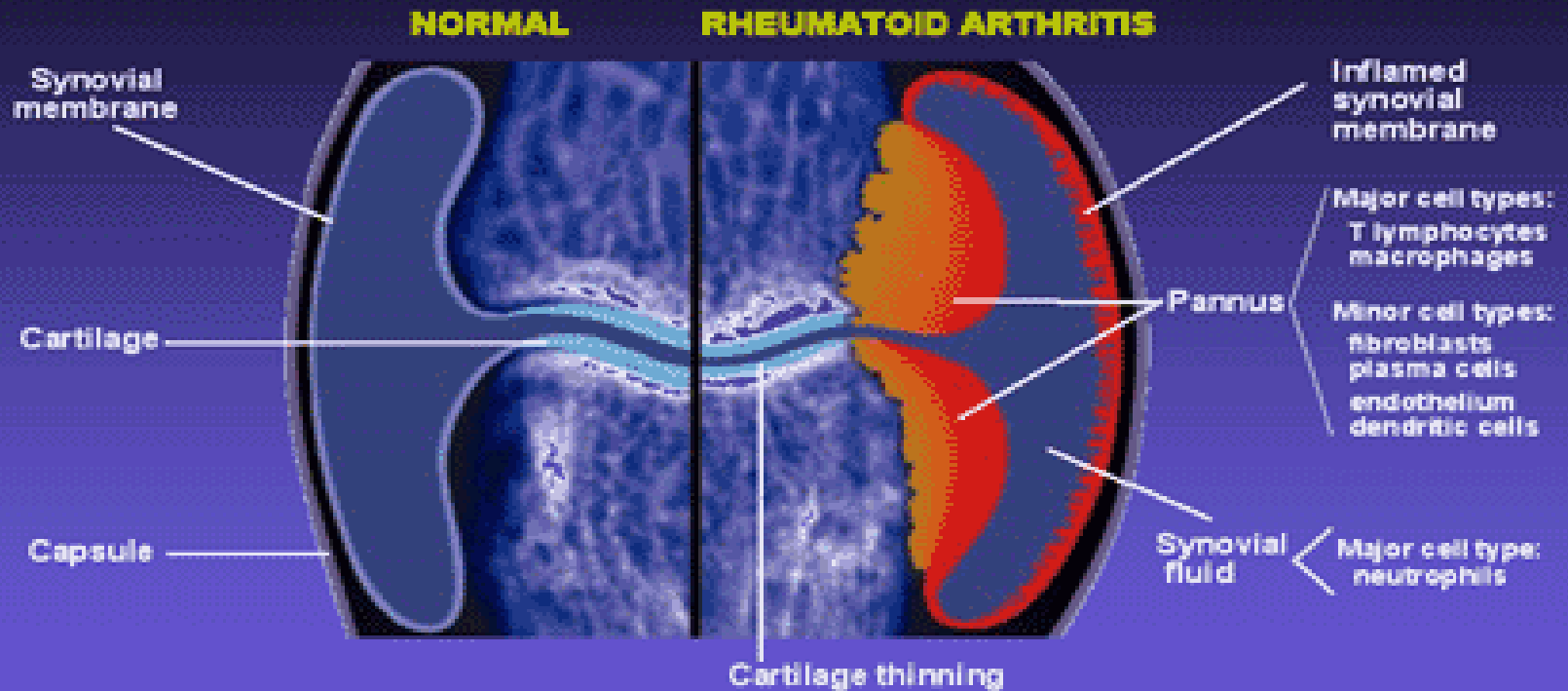
Romatoid artrit immün aracılı, sinoviyal eklemlerde şişlik, ağrı, erozyon ve deformiteye neden olan kronik bir hastalıktır

- Etyoloji bilinmiyor
- İlişkili olabileceği faktörler
 - Genetik yatkınlık
 - Kadın cinsiyet
 - Çevresel faktörler (sigara, çevre kirliliği, mikrobiota)
 - Diğerleri (obezite, düşük D vitamini, stres, düşük sosyoekonomik düzey, alkol)
- Kronik sinovitle karakterize



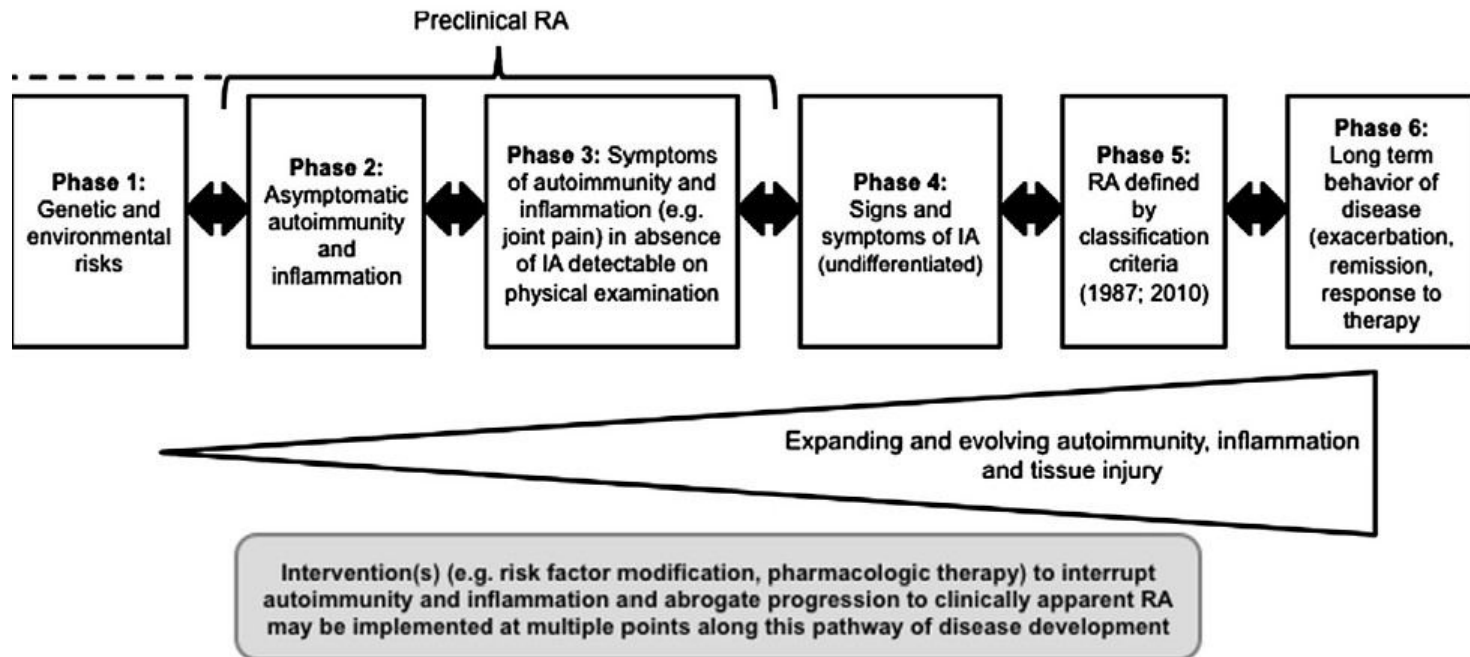
Romatoid Artrit Patogenezi

The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis



Adapted from Feldmann M, et al. *Annu Rev Immunol.* 1996;14:397-440.

Prelinik Romatoid Artrit >> Klinik Romatoid Artrit



Klinik-Hastalık başlangıcı

- **Kronik:** yavaş ve sinsi (%65-70) (aylar)
- **Subakut:** %15-20 (haftalar)
- **Akut:** %8-15 (günler)
- Daha nadiren
 - Palindromik
 - Mono, oligoartiküler
 - Polimiyalji, poliartalji (Özellikle yaşlılarda)
 - Tenosinovit, subkutan nodül

Romatoid artrit: Erken dönemde tanı için şüphe uyandıran bulgular



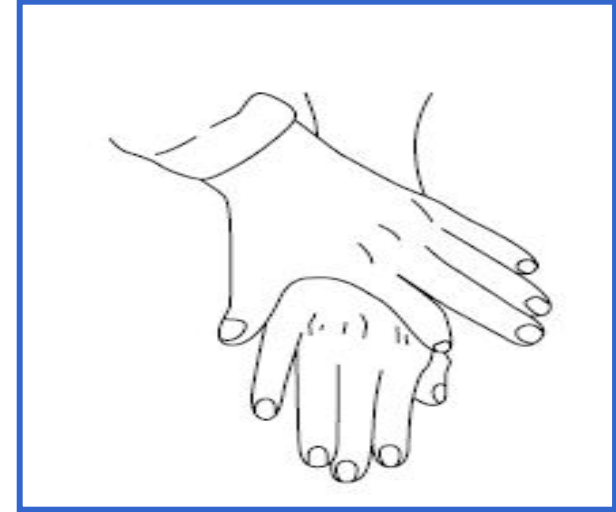
Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide

P Emery, F C Breedveld, M Dougados, J R Kalden, M H Schiff and J S Smolen

Ann Rheum Dis 2002;61:290-297
doi:10.1136/ard.61.4.290

■ En az bir bulgu

- > 2 şiş eklem varlığı
- MTF/MKF eklem tutuluşu (sıkıştırma testi)
- Sabah tutukluğu >30 dk



« squeeze test »



RF ve/veya CCP pozitifliği

Romatoid Artrit-Hastalık Seyri

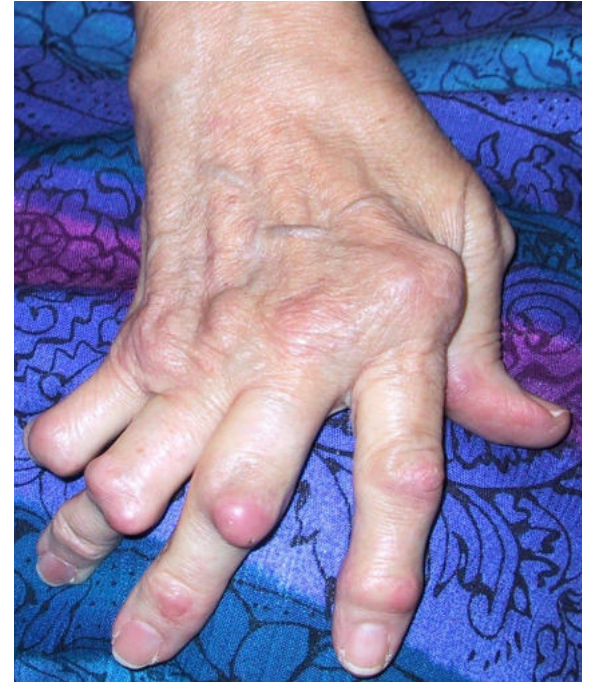
Erken Evre RA



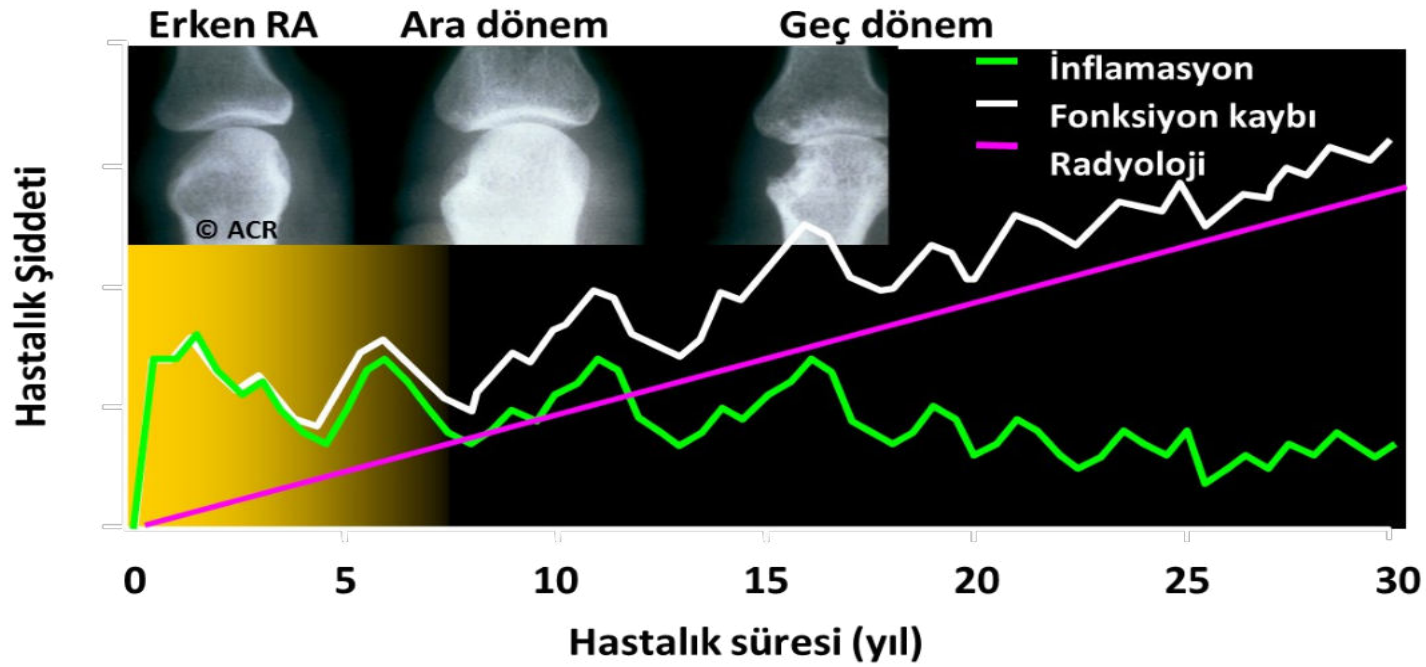
Orta Evre RA



İleri Evre RA



Erken ve İleri Evre Romatoid Artrit



Klinik Belirti ve Bulgular

-Eklem ile ilgili

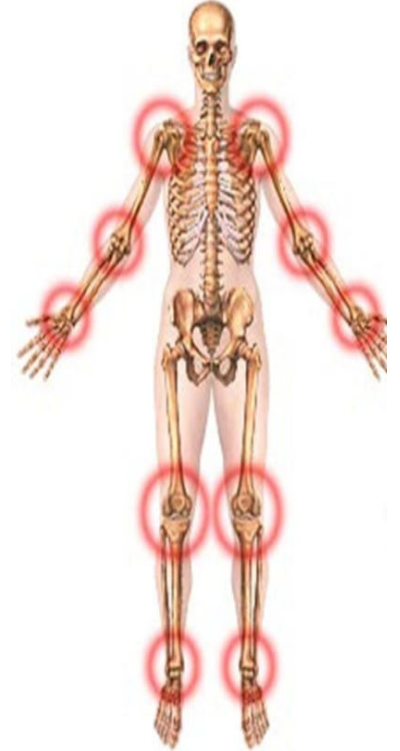
-Eklem dıŐı

Eklem ile İlgili Bulgular

- Eklemde şişlik, hassasiyet görülür (erken dönem)
- Kızarıklık pek görülmez ancak ısı artışı görülebilir
- Tedavi edilmediğinde eklemlerde ciddi deformitelere ve fonksiyon kaybına yol açar

En Sık Etkilenen Eklemler

- El bilekleri
- Metakarpofalangeal eklemler
- Proksimal interfalangeal eklemler
- Dirsek, diz, omuz
- Ayak bilekleri ve metatarsofalangeal eklemler



Deformiteler



Z deformite
Buttonnoire (Düğme iliği)
Kuğu boynu
Ulnar deviasyon
İnterosseal kas atrofisi

Eklemdışı bulgular

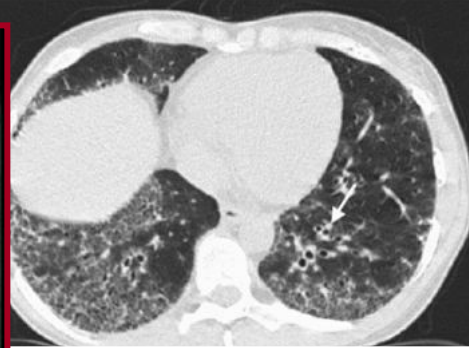
- Nodüller
- Pulmoner
 - Pulmoner nodül
 - Plevral efüzyon
 - İnterstisiyel akciğer hast.
- Oküler
 - Keratokonjunktivitis sicca
 - Episklerit
 - Sklerit
- Vaskülit
 - Tırnak dibi
 - Sistemik
- Amiloidoz
- Kardiyak
 - Perikardit
 - Perikardiyal efüzyon
 - Valvüler hastalıklar
 - İleti defektleri
- Nörolojik
 - Tuzak nöropatisi
 - Servikal miyelopati
 - Periferik nöropati
 - Mononöritis multipleks
- Kutanöz
 - Palmar eritem
 - Pyoderma gangrenozum
 - Vaskulitik döküntü
 - Bacak ülserleri

Romatoid Nodüller



Eklemdışı bulgular

- Romatoid nodüller
- Vaskülit
- Akciğer
- Kardiyak
- Göz Bulguları
- Hematolojik



Laboratuvar

- RF pozitifliği (%70-80)
- Anti-CCP pozitifliği (RF negatif olguların %20-43'ünde)
- ANA pozitifliği (%30)
- Sedimantasyon ve CRP yüksekliđi
- Anemi, trombositoz

*Anti-CCP antikoru eren RA tanısında RF'den daha yararlıdır ve hastalık ortaya ıkımadan yıllar önce kanda tespit edilebilir.

Romatoid Faktör (RF)

-IgG-Fc kısmına karşı oluşan bir anti-immunglobulindir

-Sıklıkla IgM yapısındadır; IgG, IgA veya IgE

-Romatoid artriti olan hastaların %70-90'nda pozitif

Romatoid Artrit dışında RF pozitifliği nedenleri

- Sağlıklı bireylerde %5-15
- Sigara içimi
- HBsAg pozitifliği
- HCV pozitifliği
- Sjögren hastalığı
- SLE
- Skleroderma
- Akut-Kronik enflamasyon ile seyreden bir çok hastalıkta: TBC, Sarkoidoz, Brucelloz, Sifiliz, Lepra, Bakteriyel endokardit, Kronik viral hepatitler, EBV infeksiyonu, Lenfoma, Kriyoglobulinemi....

Anti-CCP (ACPA) Antikorları

- Sitrüline peptidlere karşı gelişmiş antikorlar
 - Anti-CCP RA'lı hastalarda %70, sağlıklı kan donörlerinde %2
 - CCP sensitivite (50-75%), spesifite (95-98%)
 - RA için en spesifik test, yeni tanı kriterleri içinde yer alır
 - RF ve Anti-CCP birlikte ise şiddetli RA
 - Klinik RA gelişmeden önce sağlıklı dönemde tesbit edilebilir
-
- Sağlıklı kişide + anti CCP RA gelişimi için OR: 16
 - Sağlıklı kişide +RF: 6.8; ortak epitop varlığı: 2.4

Radyolojik Bulgular

- Erken dönemde; ultrasonografi ve MRG
- Kronik bulguları değerlendirme konvansiyonel grafi

Radyolojik deęişiklikler



Periartiküler osteoporoz (erken)



Eklem aralığında daralma



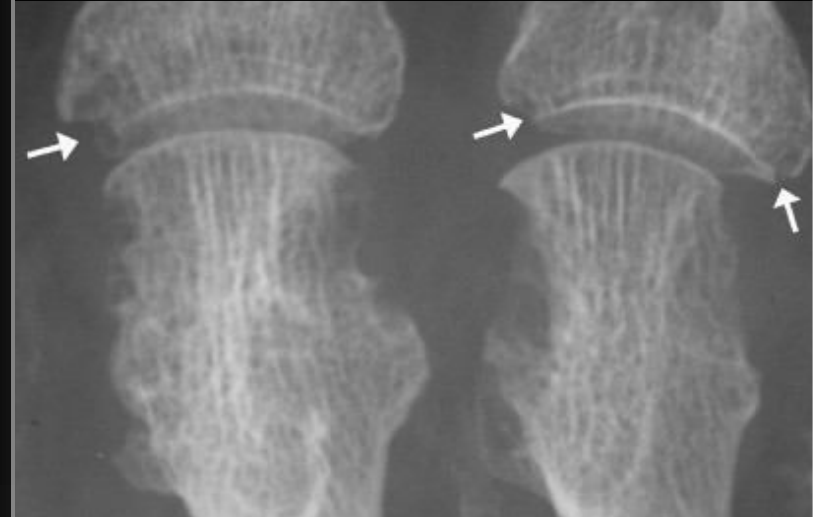
Erozyon (erken)



Radyolojik deęişiklikler



Periartiküler osteoporoz



Marjinal erozyon

Kötü prognozu düşündüren bulgular

- Yüksek RF ve/veya anti CCP düzeyleri
- Romatoid nodül varlığı
- Ekstra-artiküler tutulum (Vaskülit, Akciğer tutulumu gibi)
- HLA DR4 haplotipi
- Çok sayıda eklem tutulumu
- Sürekli aktif seyir

Tanı

- Klinik ve laboratuvar bulguları eşliğinde
- Klasifikasyon kriterleri dikkate alınır ancak bu kriterleri kesin tanı koydurucu kriterler olarak görmemek gerekir
- 1987 yılında Amerika Romatoloji Derneği (ACR) tarafından hazırlanan kriterler 2010 yılında Avrupa Romatoloji Cemiyetinin (EULAR) katılımı ile revize edilmiştir.

Romatoid Artrit 1987 ACR Sınıflandırma Kriterleri

1. Sabah tutukluğu (>1 saat)
2. En az üç eklemdede artrit
3. En az bir el ekleminde artrit (pif, mkf, elbileđi)
4. Simetrik artrit
5. Romatoid nodüller
6. Romatoid Faktör pozitifliği
7. Radyografik deđişiklikler

4/7 kriter

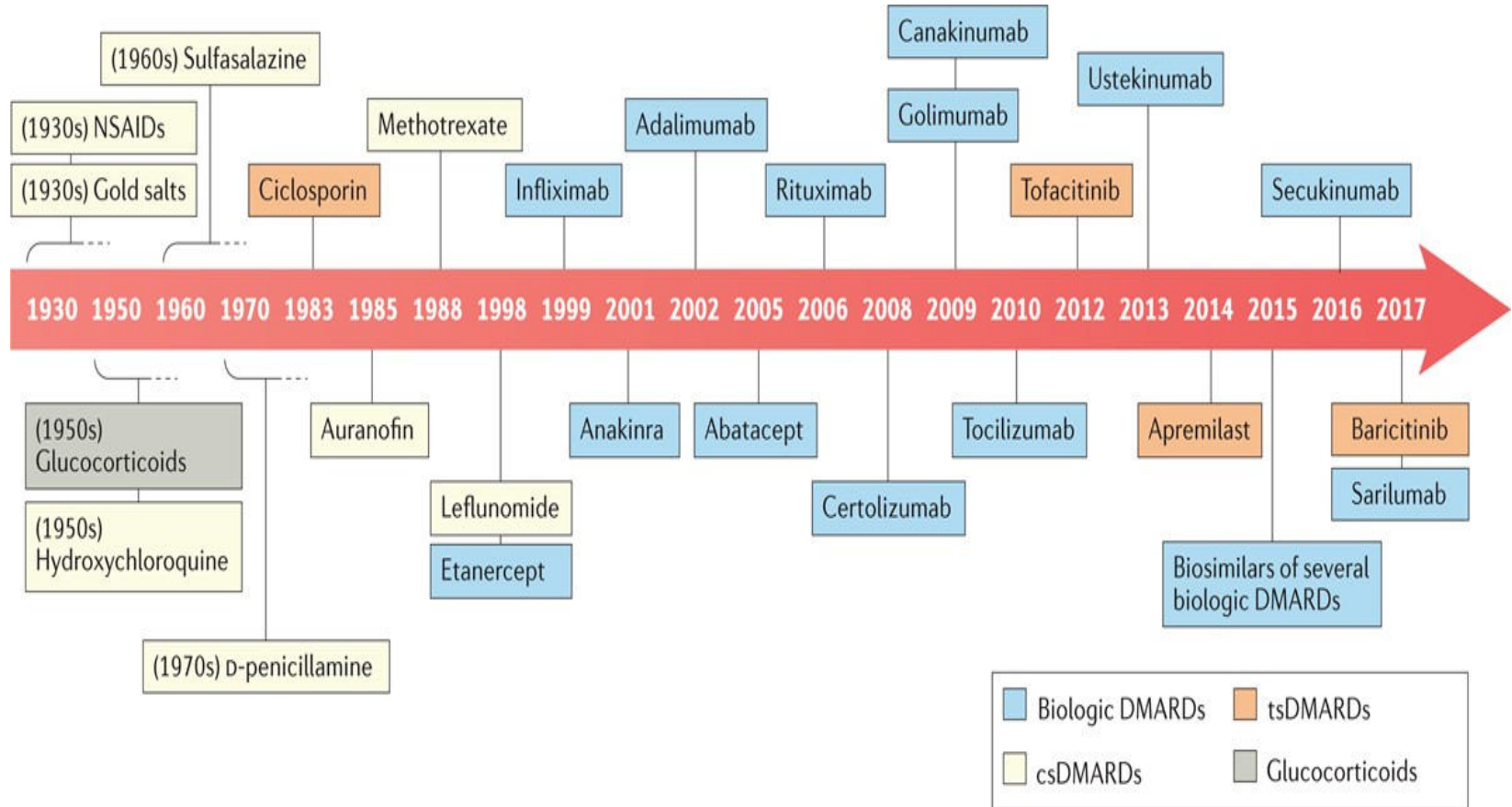
2010 ACR/EULAR RA Sınıflandırma Kriterleri

EKLEMLER (0-5)	
Tek büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (büyük eklemler dahil değil)	2
4-10 küçük eklem (büyük eklemler dahil değil)	3
10'dan fazla eklem (en az bir tanesi küçük eklem)	5
SEROLOJİ (0-3)	
Hem RF hem AntiCCP negatif	0
RF veya AntiCCP düşük pozitif	2
RF veya AntiCCP kuvvetli pozitif	3
SEMPTOM SÜRESİ (0-1)	
<6 hafta	0
>=6 hafta	1
AKUT FAZ REAKTANLARI (0-1)	
Normal CRP ve normal ESH	0
Anormal CRP veya anormal ESH	1

SKOR EN AZ 6 İSE RA OLARAK
SINIFLANDIR

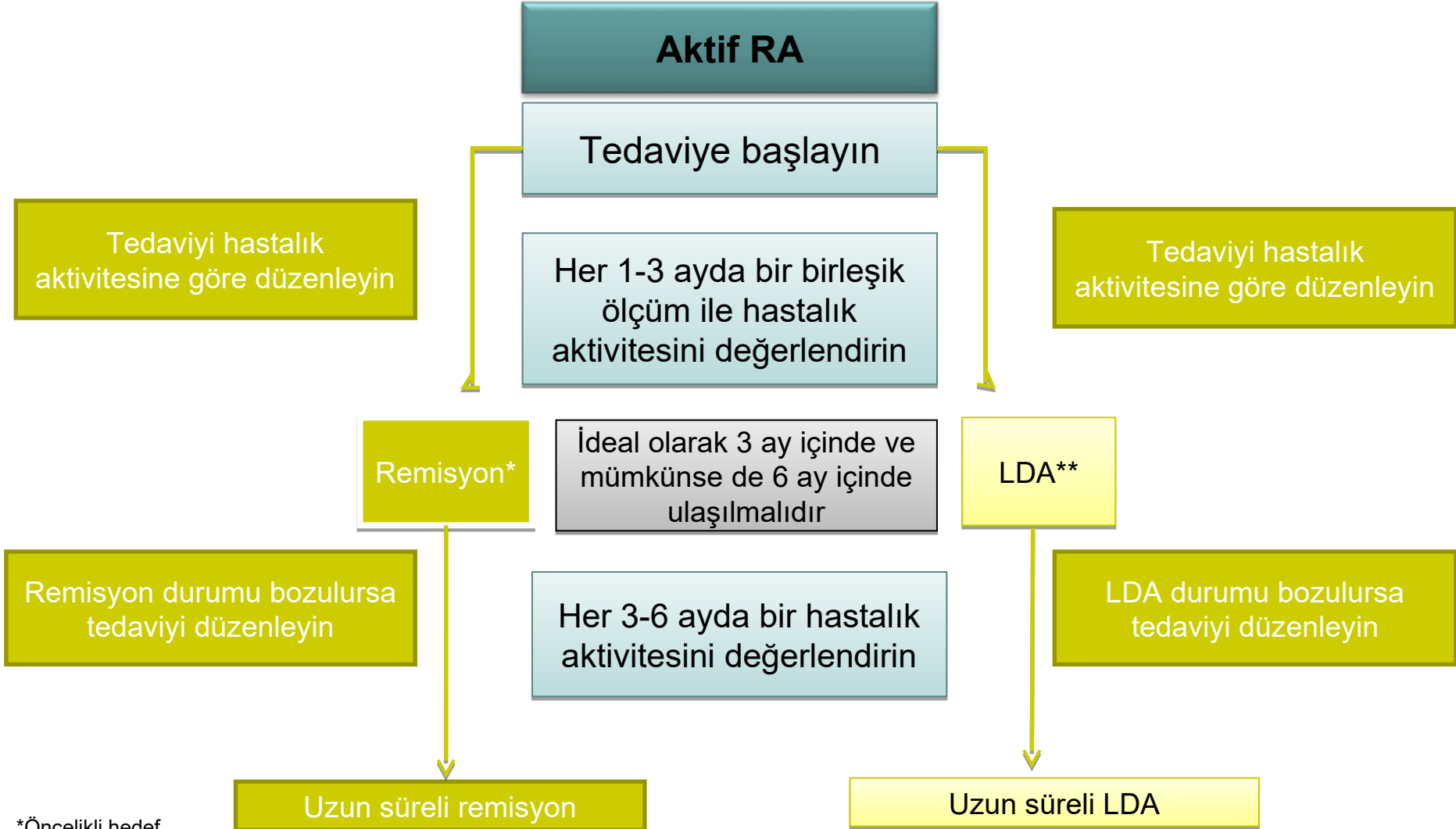
Tedavi

Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan İlaçlar-Tarihçe



Romatoid Artrit Tedavi Önerileri

Hedefe Yönelik Tedavi Algoritması



*Öncelikli hedef

**Alternatif hedef LDA: Düşük hastalık aktivitesi

Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

Sentetik DMARD'lar
(sDMARD'lar)

Biyolojik DMARD'lar
(bDMARD'lar)

Konvansiyonel
Sentetik
(csDMARD)

'Hedefe Yönelik
' Sentetik
(tsDMARD)

Orijinal
Biyolojik
(boDMARD)

Biyobenzer
(bsDMARD)

Romatoid Artrit-Tedavi

Geleneksel tedaviler

Glukokortikoidler

Geleneksel sentetik DMARDlar (hastalık modifiye eden antiromatik ilaçlar)

Metotreksat
Hidroksiklorokin
Sulfasalazin
Leflunomid

Biyolojik DMARDlar

Anti-TNF
Anti-Interleukin-1
Anti-Interleukin-6
Anti-CTLA4 (T-hücre)
Anti-CD20 (B-hücre)

Hedefe yönelik sentetik DMARDlar

JAK inhibitörleri

Klasik sentetik DMARD'lar

İlaç	Doz	Yan etki
Metotreksat	10-25 mg/hafta	Gİ, karaciğer, kemik iliği, akciğer
Sulfasalazin	2-3 gr/gün	Karaciğer, kemik iliği, hipersensitivite
Leflunomid	20 mg/gün	Karaciğer, kemik iliği, hipertansiyon
Hidroksiklorokin	5 mg/kg/gün	Retinopati (ilk 5 yılda nadir)

Metotreksat

- Folat antagonistidir, dihidrofolat redüktaz enzim inhibitörü
- 1951; RA'da etkili? 1988; FDA, RA tedavisi için onay
- Haftada bir gün kullanılır, yaklaşık 72 saatte vücuttan atılır
- 2.5mg'lık tabletleri; 10, 15, 20 ve 25 mg'lık hazır enjektörler
- 10-25mg/hafta dozlarında, folik asit desteği ile

Metotreksat kimlere verilmemeli?????

- Böbrek yetersizliği olan ya da Diyalize giren hastalara
- Aktif hepatiti olan hastalara (viral-toksik-iskemik-....)
- Gebelere
- Emziren annelere
- Lökopeni (<4000), Trombositopeni<100000)

Biyolojik ve hedefe yönelik ilaçlar

Anti TNF:
Infliximab, Etanercept,
Adalimumab,
Golimumab*,
Certolizumab*

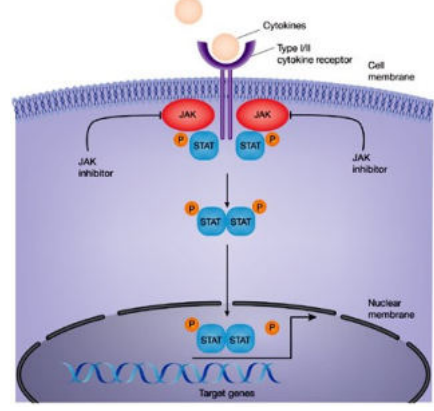
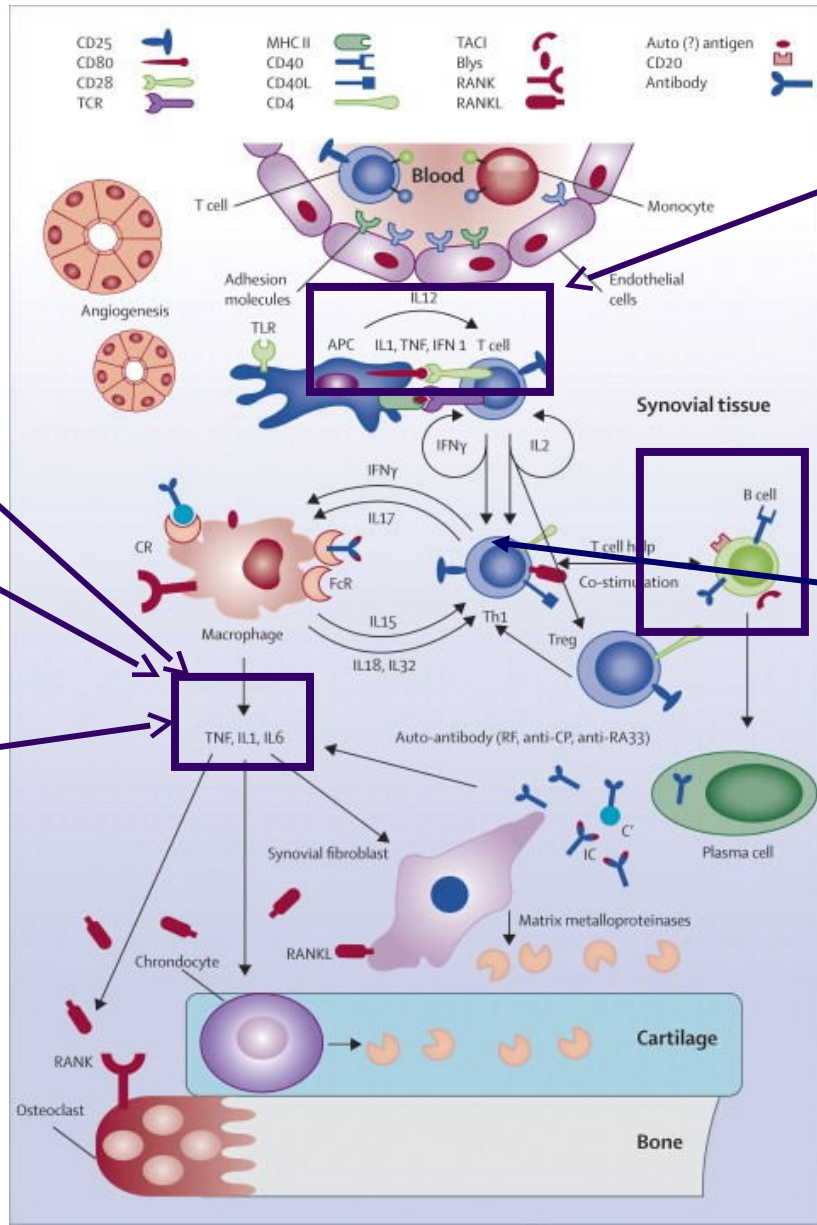
Anti IL 1:
Anakinra

Anti IL 6:
Tocilizumab*

T cell modulator:
Abatacept

Anti CD20:
Rituksimab

JAKinib



Özet

Romatoid Artrit,

- Sık görülen ve tanısı genellikle kolay konabilen
 - Tedavide ilk tercih edilecek ilaç Metotreksat olan
 - Tedavide remisyon veya düşük hastalık aktivitesinin hedeflendiği
- bir hastalıktır.