

ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİ

Romatoid artrit:

- Kronik inflamatuvar eklem hastalıklarının en sık görülen şeklidir.
- Total nüfusun yaklaşık % 1 'inde oluşur.
- Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kez daha sık görülür.
- İltihap otoimmün mekanizmaya bağlıdır.

- Genellikle, **IgM** türü bir immünoglobülin olan, **romatoid faktör (RF)** oluşmuştur.
- **IgG-RF-kompleman** üçlü kompleksinin sinovyal membranda çöktüğü saptanmıştır.
- Eklem bozukluklarından başka, travmaya maruz kalan yerlerde **romatoid nodüller** oluşur.
- Ağır olgularda iç organlarda genellikle klinik belirti vermeyen **vaskülit ve nodüler lezyonlar** bulunmuştur.

- Romatoid artrit **erişkin tipi** ve çocuklarda görülen **juvenil tipi** vardır.
- Juvenil romatoid artrit 16 yaşından önce başlayan romatoid artrit diye tanımlanır.
- Romatoid artrit gerek erişkin ve gerekse juvenil tipinde ilk olarak denenmesi gereken antiinflamatuar ilaç aspirindir ve analjezik olarak kullanılan dozuna göre yüksek dozda (günde 4 kez 0.6-1 g, yemeklerden sonra ve yatarken hafif bir kahvaltıyla) kullanılır.

ETYOPATOGENEZ

- İnfeksiyonlar
- Genetik faktörler
- İmmün sistem anormallikleri
- Travma
- Stres
- Cinsiyet
- Endokrin faktörler
- Çevresel faktörler

RA'nın Başlangıç Şekilleri

- Artrit'li başlangıç (Poli-Oligo-Mono)
- Yumuşak doku tutulumu
(Tenosinovit, Bursit, Karpal-tunel sendr.)
- Vazomotor bozukluklar
(Raynoud fenomeni, ellerde parestezi)
- Sistemik tutulum

Tenosinovit

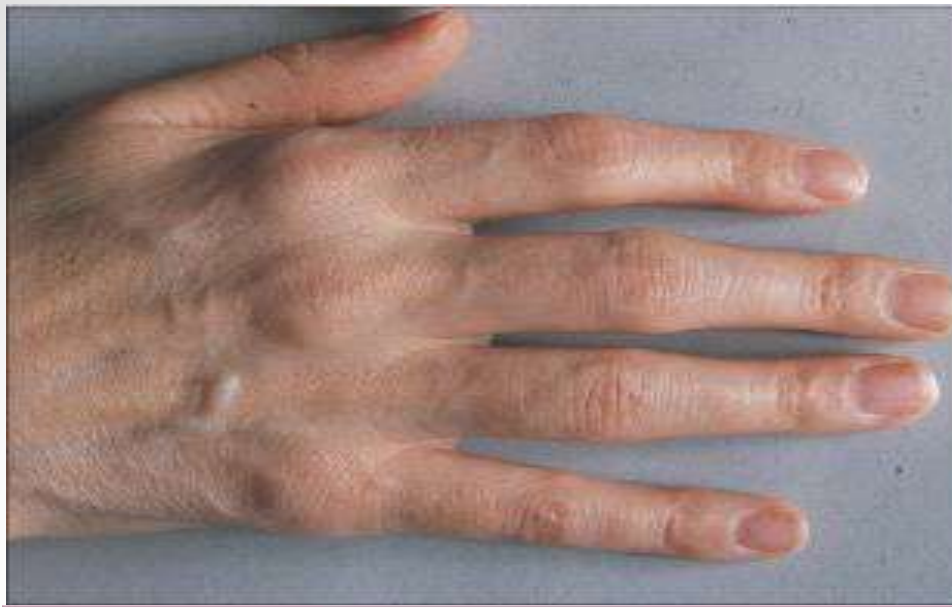


© www.rheumtext.com - Hochberg et al (eds)

Bursitis (olekranon)



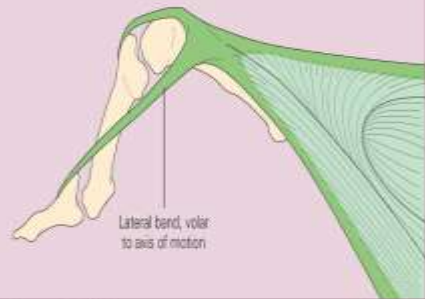
© www.rheumtext.com - Hochberg et al (eds)



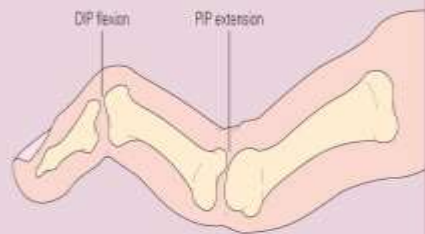
© www.rheumtext.com - Hochberg et al (eds)

BOUTONNIERE AND SWAN-NECK DEFORMITIES

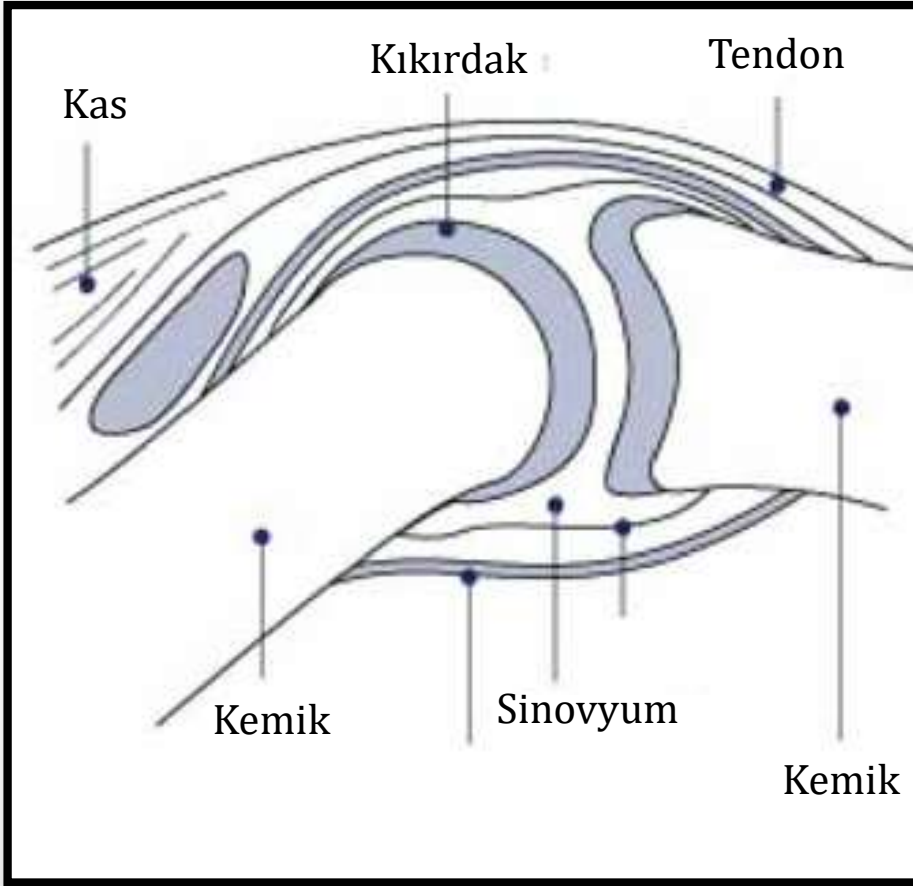
Boutonniere deformity



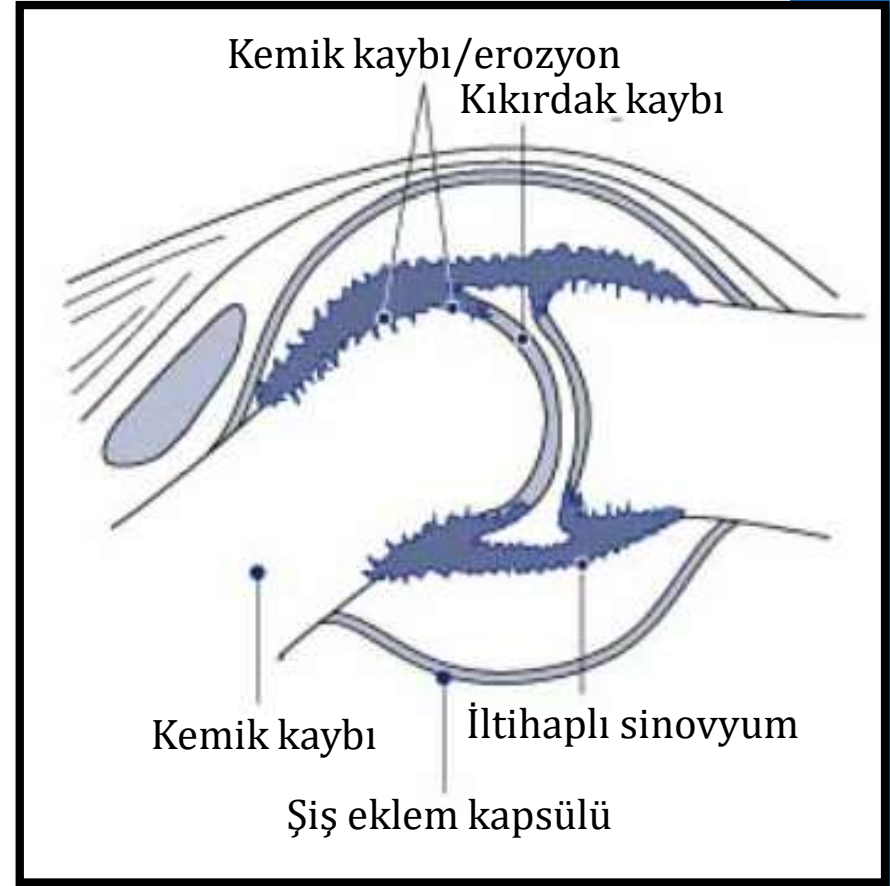
Swan-neck deformity



NORMAL EKLEM



ROMATOİD ARTRİTLİ EKLEM



Romatoid nodüller



© www.rheumtext.com - Hochberg et al (eds)

Vaskülitik deri lezyonları



Olekranon bursitis, romatoid nodül



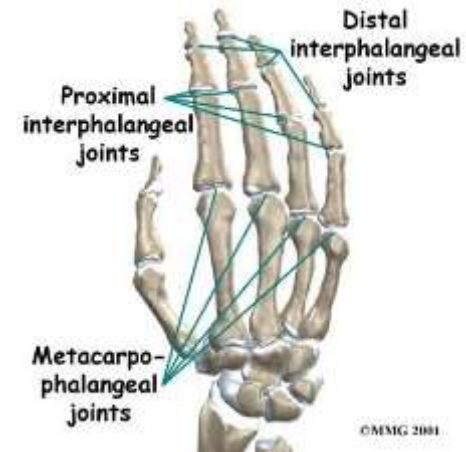
TANI KRİTERLERİ

1. Sabah Sertliği
 2. Üç veya daha fazla Eklemde Artrit
 3. El Eklemlerinde Artrit
 4. Simetrik Artrit
 5. Romatoid Nodüller
 6. Radyografik Değişiklikler
 7. Romatoid Faktör Pozitifliği
- (4 veya fazla kriterin olması RA tanısı konur.)

KLİNİK BULGULAR

- Eklem bulguları:
- Romatoid artritte tipik eklem tutulumu çok sayıda eklemden aynı anda ve genellikle simetrik olarak görülen şişlik, ağrı, hassasiyet, ısı artışı ve fonksiyon kaybıdır.
- Tuttuğu eklemden ağrı, en az 30-45 dk süren sabah tutukluğu, şişlik, sıcaklık artışı ve fonksiyon kaybına neden olur.
- Eklem ağrısına sabah tutukluğunun (> 30 dk) eşlik etmesi ağrının inflamatuvar özellikte olduğunu gösterir.
- Eklem şişliği eklem içinde sıvı varlığından veya sinoviyal proliferasyondan kaynaklanır.

- Başlangıçta sinoviyumda hipertrofiye bağlı şişlik, ağrı ve hareket kısıtlılığı ön planda iken zaman içinde inflamasyonun neden olduğu hasara bağlı **deformiteler** gelişir.
- metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangial (PiF) ve el bileęi eklemleri en sık tutulan eklemlerdir.
- PiF eklemlerde simetrik füziform şişlik ve buna eşlik eden MKF eklemlerde şişlik romatoid artritin tipik tutulum biçimidir.



Düğme iliği deformitesi

Kuğu boynu deformitesi



**MKF eklem
proliferasyonu**

- Romatoid artritte diz tutulumu sıktır.
- Omuz tutulumu özellikle yaşlılarda ve RF pozitif olanlarda daha sıktır.
- Dirseklerde; Sık görülen bulgular sinovit veya effüzyona bağlı olarak dirseğin tam ekstansiyona getirilememesi, effüzyonla ilişkili periartiküler kistlerin varlığı ve romatoid nodüllerdir.

EKLEM DIŞI BULGULAR

- akciğerde interstisyel tutulum ve pulmoner nodüller,
- erken ateroskleroz ve koroner arter hastalığı,
- perikardit,
- keratokonjunktivitis sikka,
- Felty sendromu,
- tuzak nöropatileri,
- romatoid vaskülit (vaskülite bağı cilt ülserleri ve mononöritis multipleks),
- amiloidoz
- osteoporoz

- Romatoid artrit ön planda eklemleri tutmakla birlikte aslında sistemik bir hastalıktır ve hastaların yaklaşık % 40'ında hastalığın bir döneminde eklem dışı tutulum bulguları görülür. Hatta eklem dışı tutulum hastaların bir kısmında hastalığın ilk bulgusu olabilir.

Tedavi

- Erişkin tipi romatoid artrit olgularının %75'inde ilaç tedavisi ve diğer önlemlerle hastalık birinci yıl içinde kontrol altına alınır.
- Yüzde 10 kadarında tüm tedavi çabalarına karşın deformite gelişir.
- Juvenil tipteki olgularda, yan tesirlerinin çocuklarda daha tehlikeli olması nedeniyle **indometasin, klorokin ve hidroksiklorokin** kullanılmaz.
- Romatoid artrit tedavisinde çabuk antiinflamatuvar etkinlik gösteren aspirin ve benzeri analjezikler ve özel durumlarda glukokortikoidler kullanılır.
 - Glukokortikoidler oral veya gerekirse intraartiküler uygulanabilirler.
- bunlara “semptom modifiye eden ilaçlar” adı verilir.

- Aspirine ve diğer NSAİİ'lerle yapılan (örneğin günde 2 kez 75 mg veya 3 kez 50 mg ya da bir kez 100 mg yavaş salan diklofenak, günde en fazla 1200 mg naproksen veya 3200 mg ibuprofen gibi) 2-4 aylık tedavi ile eklemlerdeki ağrı ve şişlikte düzelme olmadıysa tedaviye “hastalık modifiye edici” ilaçların eklenmesi düşünülür
 - (altın bileşikleri, penisilamin, glukokortikoidler, sitotoksik immünosüpresifler ve leflunomid gibi).

- Bu hastalığın tedavisinde kullanılan diğer bir ilaç grubu “hastalığı modifiye eden anti-artritik (veya antiromatik) ilaçlar” (disease modifying antiarthritic drugs) adı verilenlerdir.
- Bunlar hastalığın semptom ve fiziksel belirtilerine hemen etki yapmazlar ve hücresel immün yanıtı inhibe ederek **geç terapötik etkinlik** gösterirler.

- Genellikle direkt analjezik etki göstermezler; inflamasyonu azalttıkları için dolaylı ve geç analjezik etki yaparlar.
- Tedaviye başladıktan sonra eklemlerdeki düzelme 3-4 aydan önce belirgin hale gelmez.
- Romatoid artritte ikinci sıra ilaç olarak kullanılırlar.
- Birlikte verilen NSAİİ'lerin veya kortikosteroidlerin düşük dozda kullanılmasına olanak verirler.

- İçlerinde en iyi tolere edilenler sulfasalazin ve metotreksat
- Romatoid artritli hastada artmış olan eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyi gibi iltihap göstergelerini azaltırlar; bazen romatoid faktör (RF) titresini de düşürürler.
- Bunlara yeterince yanıt vermeyen ağır aktif olgularda kullanılan ve hastalığı modifiye eden diğer ilaçlar; **azatioprin, metotreksat, siklofosfamid, sulfasalazin ve benzerleri ile siklosporine** immünosüpresif ilaçlar

Klorokin ve hidroksiklorokin:

- 4-Aminokinolin türevi antimalaryal ilaçlar olan **klorokin fosfat ve hidroksiklorokin sülfat** orta şiddetteki romatoid artrit ve lupus eritematozus tedavisinde kısıtlı olarak kullanılır.
- Bu hastalıklarda ilk ilaç olarak değil, aspirin ve diğer klasik antiinflamatuar analjezik ilaçlara yeterince yanıt alınamayan hastalarda yedek ilaç olarak kullanılırlar.
- Eklemlerde yaptıkları düzelme genellikle **3-6 aylık bir tedaviden sonra** belirgin hale gelir.

- En önemli yan tesirleri; Doza bağımlı, gözle ilgili bozukluklar ve nöropsikiyatrik bozukluklar
- Gözle ilgili diğer toksik etkisi olan **retinopati** daha ciddi bir yan tesirdir, çünkü görme kaybına neden olabilir; ancak total doza bağımlıdır ve nadir görülür.

Altın bileşikleri

- organik altın bileşikleri; orotioglukoz, sodyum orotiomalat ve oranofin
- aktif romatoid artritlerde klasik antiinflamatuvar ilaç tedavisine yeterli yanıt vermeyen olgularda ile tedavi yararlı olabilir.
- Altın tedavisi sırasında, klasik antiinflamatuvar ilaçlar genellikle kesilmezler.
- Altın bileşikleri, onlara göre fazla toksik bileşiklerdir.

Etki mekanizması

- Altın bileşiklerinin mononükleer fagositlerin (makrofajların) ve polimorfonükleer lökositlerin fonksiyonunu bozdukları, bu hücrelerin yaptığı pinositoz ve fagositozu inhibe ettikleri in vitro incelemelerde gösterilmiştir.
- mononükleer fagositlerde antijen'in işlenmesi (processing) olayını da baskı altına alabilirler.
- İmmünoglobülinlerin ve kan lenfosit düzeyinin düşmesine neden olurlar.
- Bu bulgulara göre altın bileşiklerinin terapötik etkinliği **immunosüpresyon** yapmalarına bağlıdır.


- Altın tedavisi sırasında terapötik etkinliğin ortaya çıkması geç olur; buna karşılık yan tesirler kısa zamanda ortaya çıkarlar.
- Ağrı, sabah sertliği ve fonksiyon kısıtlılığı gibi durumlar daha erken düzelebilirler.

Orotioglukoz ve orotiomalat

- sadece i.m. uygulanırlar.
- Haftada bir, ilk olarak 10 mg, ikinci hafta 25 mg, üçüncü hafta 25 veya 50 mg ve daha sonraki haftalarda 50 mg dozunda verilerek toplam doz 800-1000 mg olacak şekilde bir kür yapılır.
- Sonuç yeterli değilse tedavi kesilir; düzelme olmuşsa ve toksik belirti oluşmamışsa 2-3 haftada bir uygulanarak tedavi sürdürülür.

oranofin(auranofin)

- Ağızdan alınmaya özgü bir altın bileşiğidir.
- günde bir kez 6 mg veya 2 kez 3 mg dozunda alınır.

 Altın tedavisi sırasında en sık görülen yan tesirler dermatit ve mukoza iltihaplarıdır (mukokutanöz reaksiyon), nefrotoksik etki, hepatotoksik etki ve kemik iliği depresyonu (trombositopeni, agranülositoz ve aplastik anemi) yapabilir.

Penisilamin

- İnflamatuvar nitelikli hastalıklardan sadece romatoid artritin bazı tiplerine karşı etkili bulunmuştur.
- Psöriyatik tipteki romatoid artrite ve juvenil romatoid artrite etkisizdir.
- Altın bileşikleri gibi; klasik antiinflamatuvar ilaçlarla yeterli sonuç alınamayan olgularda ikinci sıra ilaç olarak kullanılır.
- Toksisitesinin fazlalığı, ilacın terapötik etkisine karşı duyarlılığın bireyler arasında fazla değişkenlik göstermesi ve uygun yanıt veren olgularda düzelmenin birkaç aylık bir uygulamadan sonra ortaya çıkması yönlerinden penisilamin, altın bileşiklerine benzer.

Etki mekanizması

- T lenfositleri inhibe ederek immünosüpresyon yapmasına dayanır.
- Antikor sentezini inhibe eder ve immün komplekslerin klerensini artırır.

- Yan tesirleri sık olarak meydana gelir ve genellikle doza bağımlıdır.
- En sık görülenler **kaşıntı, cilt döküntüleri ve tat bozuklukları**
- En ciddi olan, fakat seyrek görülenleri **kemik iliği baskılanması, nefrotik sendrom ve diğer böbrek bozuklukları ve otoimmün sendromlardır (myastenia gravis, polimiyozit ve lupus-benzeri sendrom gibi).**
- Tedavi sırasında proteinüri veya hematüri yönünden ve kan hücrelerindeki değişimler yönünden izleme yapılmalı ve bozukluk oluştuğunda ilaç kesilmelidir.

Sulfasalazin:

- Antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkili bir sulfonamid
- ağız yolundan günde 2 g (maksimum 3 g) verildiğinde romatoid artritli hastalarda penisilamin ve altın tedavisi kadar etkili olduğu ve yan tesir insidensinin daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Leflunomid

- İmmünosüpresif nitelikte bir ön-ilaçtır.
- Barsak çeperi ve karaciğerden geçerken aktif metabolitine dönüşür.
- Hücrel ve humoral immün yanıtı sırasıyla T ve B lenfositler üzerindeki etkisiyle baskılar.
- İmmün sataşmaya uğrayan T lenfositlerin proliferasyonunu inhibe ederek baskılar.
- Üç gün süre ile ağızdan günde bir kez 100 mg uygulanan yükleme dozundan sonra, günde 200 mg'lık idame dozuna geçilir.

- Terapötik etkisi **4 haftada** ortaya çıkar.
- En sık görülen yan tesirleri diyare, solunum sistemi iltihabı, baş ağrısı, döküntü ve serum hepatik transaminazlarının (aminotransferazlarının) yükselmesidir.
- Dispepsi, saç dökülmesi, kan basıncı yükselmesi ve nadiren kemik iliği baskılanması yapar.
- Gebeler ve çocuk sahibi olmak isteyen erkeklerde teratojenik etkisi nedeniyle kullanılmamalıdır.

Sitokin modölatörleri:

- Romatizmal inflamasyonda önemli role sahip T lenfositlerinin sitokinler ve antijen sunan hücreler tarafından aktive edilmesini engelleyerek immün temelli inflamasyonu baskılayan ilaçlardır

(i) bir iltihap mediyatörü olan tümör nekroz faktörü alfa (**TNF-a**) **inhibitörü** olan **adalimumab, etanersept, infliksimab, sertolizumab pegol ve golimumab**

(ii) T lenfositlerinin ko-stimülasyonla tam olarak aktive edilmesi için gerekli olan **interlökin-2'yi bloke eden abatasept,**

(iii) B lenfositleri üzerindeki **CD20** (cluster of differentiation proteinine bağlanarak **doğal öldürücü hücreler (NK cells)** tarafından kompleman aracılığıyla B hücreleri yıkımını artıran **rituksimab**,

(iv) interlökin-6 inhibitörü **tosilizumab**

- (v) önemli bir immün inflamasyon mediyatörü olan **interlökin-1** etkinliğini inhibe eden **İL-1 reseptör antagonisti anakinra** bulunur.



İntravenöz infüzyonla ve bazıları cilt altına injeksiyon suretiyle uygulanır.

- Sitokin modölatörü ilaçlar romatoid ve benzeri romatizmal hastalıkların tedavisinde standart hastalığı modifiye edici anti-artritik ilaçlara yeterli yanıt vermeyen orta veya ağır dereceli, hastalığı aktif olan olgularda kullanılırlar.
- Altı ay içinde yeterli yanıt alınamayan olgularda ilaç kesilir.

GUT TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- Gut, ürik asid metabolizmasının bozukluğu sonucu oluşan hiperürisemi ve akut artrit nöbetleri ile kendini gösteren kronik bir hastalıktır.
- Zamanla eklemlerde ve böbreklerde sodyum ürat birikintileri ve idrar yollarında ürat taşı oluşumuna neden olabilir.
- Gut tedavisinde kullanılan ilaçlar (kolşisin hariç) ya vücutta ürik asidin oluşumunu azaltarak (allopurinol, febüksostat) veya böbreklerden itrahını artırarak (ürikozürik ilaçlar) terapötik tesir oluştururlar.

- Ürik asid itrahını artıran ilaçlara **ürikozürük ilaçlar** adı verilir.
- Bu ilaçlar esas itibariyle ürik asidin proksimal tübül hücresi tarafından reabsorpsiyonunu önleyerek etki yaparlar.
- **Kolşisin** ve bazı antiinflamatuvar analjezikler (**diklofenak sodyum, piroksikam, indometasin, naproksen ve sulindak** gibi) ilaçlar **akut gut nöbeti** sırasında, nöbeti tedavi (geçirmek) için kısa süre kullanılırlar.

- **Allopurinol, probenesid, benzbromaron ve sulfinpirazon** kronik gutta, akut nöbeti önlemek amacıyla **profîlaktik** olarak devamlı kullanılırlar.
- profilakside yardımcı ilaç olarak **kolşisinden** de yararlanılabilir.

Kolşisin

- Çiğdem (*Colchicum autumnale*) bitkisinin soğan ve tohumundan elde edilen bir alkaloiddir.
- Ürik asid metabolizmasını etkilemez ve ürikozürük etkisi yoktur.
- Sadece gut artritinde antiinflamatuar etki gösterir, diğer tip artritlerde böyle bir etkisi yoktur.

- Akut gut artriti periartiküler dokuda çöken ürat kristallerinin granulositler tarafından fagosite edilmesiyle başlatılır; fagositoz sonucu lizozomlar parçalanır, proinflamatuvar maddeler ortama salıverilir ve fagositlerin metabolizmaları hızlı olduğu için fazla laktik asid oluşur
- Dokunun asidleşmesi ürat kristallerinin oluşumunu artırır; bu da fagositozun daha hızlanmasına neden olur.
- Ürat kristallerinin dokuda kininlerin açığa çıkardığı ve bunların damarlarda permeabiliteyi artırdıkları, ağrı oluşturdıkları ve granülosit migrasyonunu hızlandırdıkları sanılmaktadır.

- Akut gut nöbetinin tedavisinde 0.5-0.6 mg dozunda ağızdan önce saatte bir 5 kez verilir; bundan sonra ağrı kesilene veya gastrointestinal toksik belirtiler ortaya çıkana kadar aynı doz iki saatte bir tekrarlanır. Biraz daha farklı kür şemaları da vardır.
- Genellikle **4-10 mg'lık** toplam doz ağrıyı geçirmeye yeterlidir.
- bulantı, kusma, sulu ve kanlı diyare ve karın ağrısı gibi gastrointestinal toksik belirtiler ortaya çıkar; bu tablo ilacın toksik doz düzeyine erişildiğini ve kesilmesi gerektiğini gösterir.
- **Ailesel Akdeniz ateşi (FMF) ve Behçet sendromu** olgularında krizleri önlemek için de kullanılır.

Allopurinol

- Ürik asid oluşumunu azaltır; ürikozürik veya antiinflamatuvar etkisi yoktur.
- Purin bazlarının yıkılması sonucu meydana gelen hipoksantin'in ürik aside dönüşümünü sağlayan **ksantin oksidaz enziminin inhibitörüdür.**
- Adıgeçen enzim allopurinolu da etkiler ve onu oksipurinola çevirir; bu madde de inhibitör etkiye sahiptir ve uzun etkilidir.
- Allopurinol alanlarda ürisemi düşer, idrarla atılan ürat miktarı belirgin şekilde azalır.

Probenesid

- Böbreklerde proksimal tübülleri etkileyerek ültrafiltrattaki üratların reabsorpsiyonunu azaltır.
- Böylece ürikozürik etki yapar ve ürisemiye düşürür.
- Gutlu veya sekonder hiperürisemili kimselerde gut nöbetinin profilaksisi için devamlı olarak kullanılır.

Probenesid ve diğer ürikozürük ilaçlar verilmeye başlanmadan önce

- (i) hastaya günde 3 litre su verilerek su diürezisi yapılır;
 - (ii) ürat itrahi çok yüksekse ilave olarak, günde 3-6 kez 1 g potasyum sitrat verilerek idrar bazikleştirilir.
-
- Bunlar yapılmadığı takdirde başlangıçta, fazla miktarda idrara geçen üratlar, kristaller halinde tübüllerde çökebilirler ve idrar yollarında taş oluşturabilirler.

- Probenesid alanlarda gastrointestinal kanalda tahrişe bağlı olarak bulantı, kusma ve diyare meydana gelebilir.
- Ciltte döküntülere neden olabilir.
- Sulfonamidler ile birlikte alınırsa onların itirahını azaltıp kan düzeylerini yükseltebilir.
- Aspirin ve salisilatlar ürikozürük ilaçların etkisini antagonize eder.

Antiinflamatuvar analjezikler

- Akut gutta ağrısı gidermek için kullanılan antiinflamatuvar analjezikler **naproksen, indometasin, diklofenak sodyum, etorikoksib ve piroksikam**'dır.
- Bunlardan başka **sulindak** da gut artritinin tedavisinde yüksek doz sınırında kullanılabilir.
- **Aspirin veya diğer salisilatlar (diflunisal dahil)** gut tedavisinde **kontrendikedir**, bu son ilaçlar, yüksek dozda ürik asid retansiyonuna neden olabilirler ve nöbeti daha kötü yapabilirler.

- antiinflamatuvar ilaçların bu indikasyonlarda radikal değil, sadece palyatif tedaviye olarak vermeleridir.
- Artritlerin tedavisinde öngörülen başlıca amaçlar hastanın günlük yaşamını ve çalışmasını engelleyen, eklemlerdeki hareket kısıtlılığını düzeltmek ve eklemlerde zamanla meydana gelen dejeneratif bozuklukları geciktirmektir.