



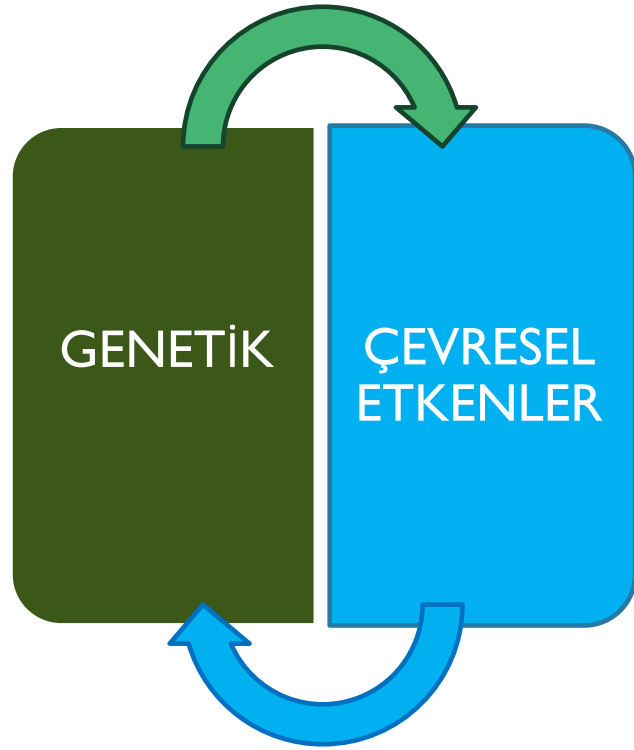
ROMATOİD ARTRİT

PROF. DR. ŞEBNEM ATAMAN
ROMATOLOJİ BD/FTR AD

ROMATOİD ARTRİT

- Romatoid artrit; primer olarak eklemleri tutan, sistemik komplikasyonlara, ilerleyen fonksiyon kaybına ve sosyoekonomik maliyetlere neden olan ve yaygın görülen bir otoimmün hastalıktır.
- Tüm dünyada RA görülme prevalansı %0,5-1 arasında bildirilirken ülkemizde 2001'de yapılan bir çalışmada %0,38, 2018 de yayınlanan bir çalışmada ise % 0.56 olarak bildirilmiştir.

RA ETYOLOJİSİ



Tek yumurta ikizlerinde bile hastalık konkordans oranı sadece %12-15 olarak belirtilmiştir. Bu nedenle hastalığın patogenezi sadece genetik etkenlerle açıklanamaz. RA patogenezinde genetik katkının %60 oranında olduğu, geri kalanın çevresel faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir

A- GENETİK

- İkiz ve aile çalışmaları genetiğin RA gelişiminde önemli olduğunu göstermiştir
- HLADRB1 geni hastalık oluşumda en güçlü kanıtlarla suçlanmaktadır
- RA'da genetik geçiş %60 risk faktörüdür, bunun %30'u HLADRB'dir
- Tüm genomu kapsayan son çalışmalar 100'den fazla genetik varyasyonu göstermiştir
- Bu genlerin çevresel etkenlerle ve özellikle sigara ile etkilendiği tespit edilmiştir
- Genetik varyasyonlar T lenfosit regülasyonunu etkilemektedir ve RA etyolojisinde bu hücrelerin belirgin disfonksiyonları söz konusudur.

B- ÇEVRESEL FAKTÖRLER

- **Sigara:** bir meta-analizde, sigara içilmesinin RA gelişme riskini % 40 oranında artırdığı saptanmıştır. HLA-DR4 allelllerine sahip kişilerde RA riskini artırmaktadır. HLA-DRB1 allelleri, kişide ACPA ortaya çıkma riskini sinerjik olarak arttırmaktadır. Hava kirliliği RA için çevresel bir risk faktörüdür.

C- CİNSİYET VE HORMONLAR

- RA kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir, kadın: erkek oranı 4:1 olarak bildirilmiştir. 50 yaş altındaki kadınlarda ise bu oran 2:1'e düşmektedir. Östrojenlerin pro-inflamatuar , androjenlerin anti-inflamatuar bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.

Gebelik RA gelişiminde koruyucu olarak tanımlanmıştır. Emzirme RA riskini azaltır.

D. BESLENME ALIŞKANLIKLARI

- Alkolün RA gelişimi üzerine anlamlı koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır; bu ACPA pozitif RA'da daha belirgindir.
- Kardiyoprotektif olarak bilinen omega 3 yağ asidlerinin, RA'ya karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir
- Fazla tuz tüketimi özellikle sigara içenlerde RA gelişimi için bir risk faktörüdür
- Obezitenin RA'da risk faktörü olarak rolü hala tartışmalıdır, fakat çalışmaların çoğunda risk faktörü olarak bildirilmiştir

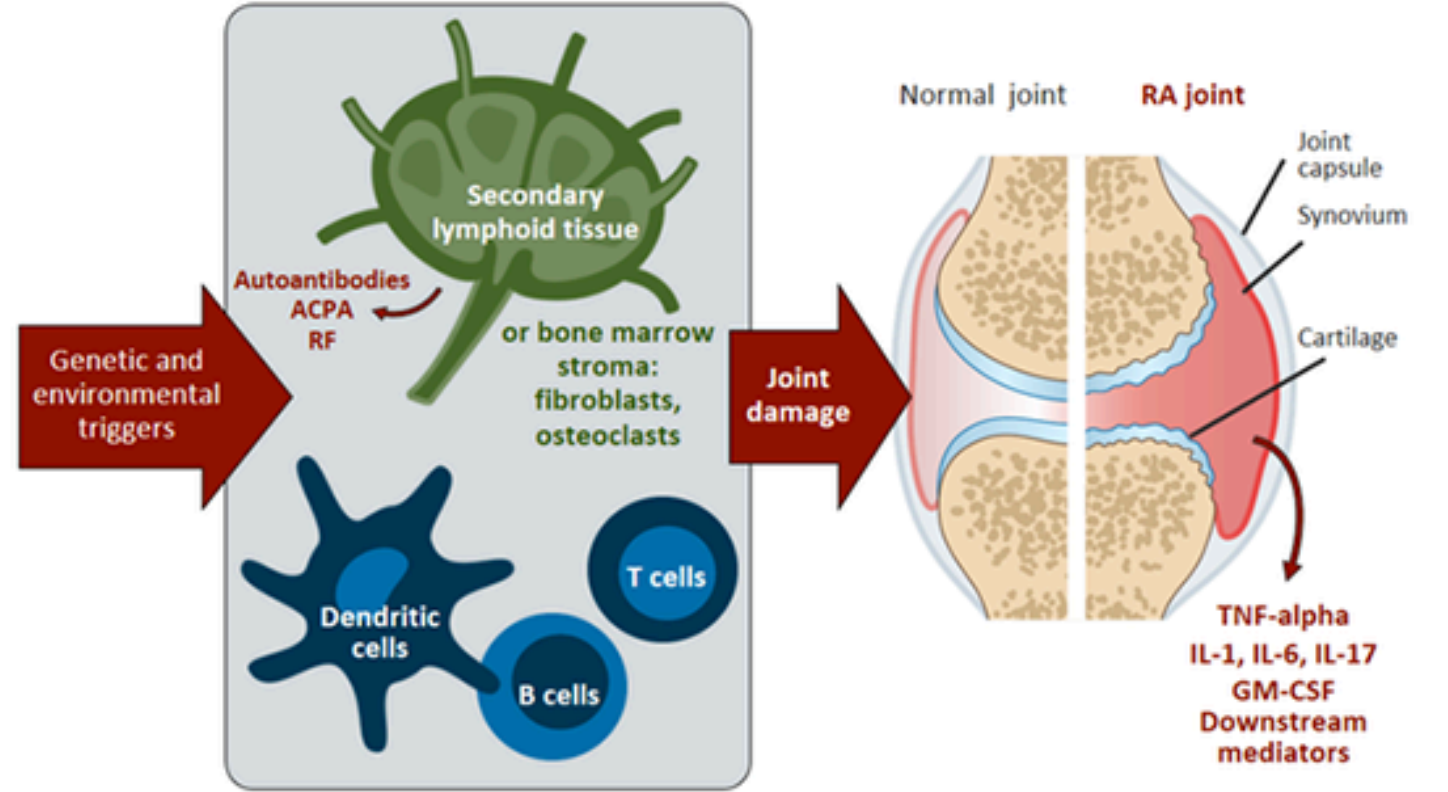
E. ENFEKSİYÖZ AJANLAR:

- Enfeksiyöz ajanlar (örn., Epstein-Barr virüsü, Sitomegalovirüs, Proteus türleri ve Escherichia coli) ve ürünleri (ısı-şok proteinleri) uzun bir süre RA ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte RA'ya neden olabilecek spesifik bir bakteriyel enfeksiyon saptanmamıştır
- RA ile ilişkili en sık görülen kronik enfeksiyon periodontittir. RA'lı hastaların, RA olmayan hastalara kıyasla kronik periodontit ve diş kaybı prevalansı daha yüksek orandadır . Gram negatif ve aneorop bir bakteri olan *Porphyromonas gingivalis* majör oral patojendir. Epidemiyolojik çalışmalarda *P.gingivalis* ile RA arasında birliktelik olduğu gösterilmiştir

ROMATOİD ARTRİTTE İMMUNOPATOGENEZ

- Genetik, epigenetik ve çevresel faktörler bir araya gelerek sitrülün gibi *self* proteinleri oluşturmakta ve bu proteinlere karşı *self* toleransın kaybolması otoimmüniteyi başlatmaktadır.
- RA muhtemelen doğal bağışıklığın aktivasyonu ile başlayıp, antijen sunan hücrelerin sitriline ve karboksile proteinleri T hücrelere sunarak, T hücrelerin B hücreleri aktive etmesi ve sinovyuma göç etmesiyle devam eden bir dizi immunolojik olay sonucu gelişir

Cells Involved in RA Pathophysiology

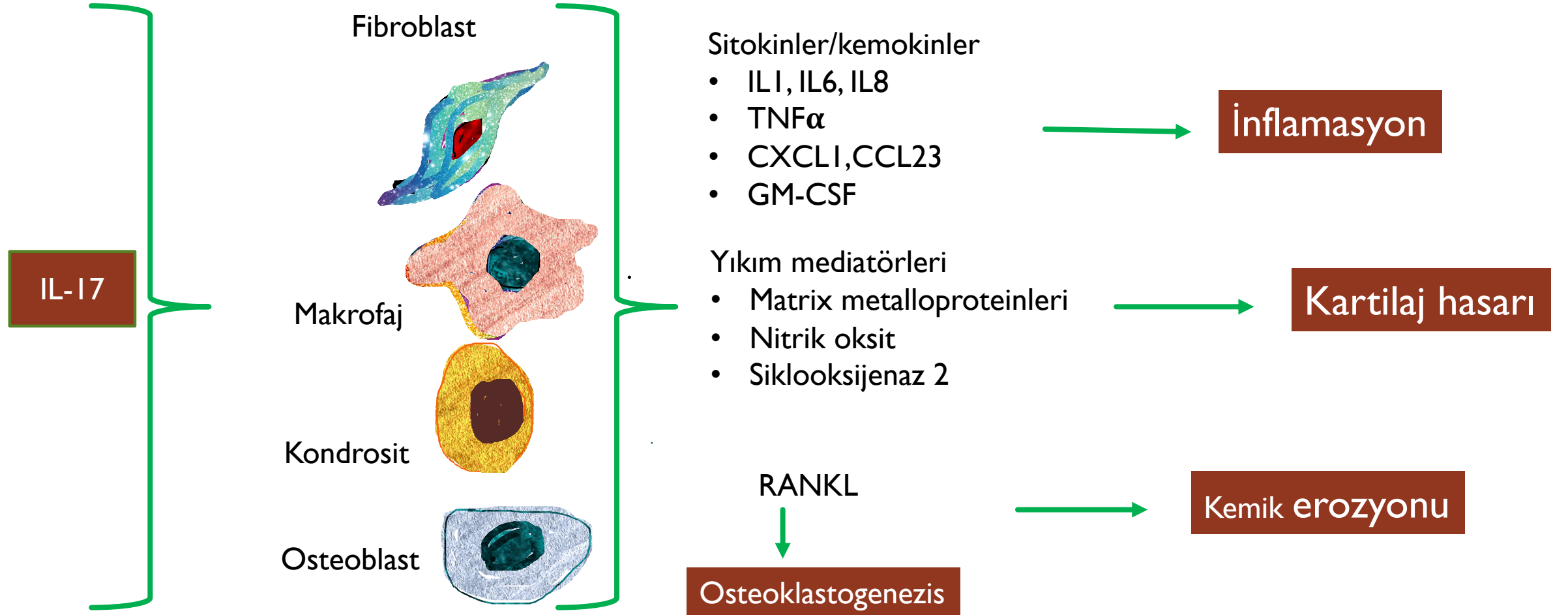


McInnes IB. *N Engl J Med* 2011;365:2205-2219.^[1]

RA' DA SİNOVYAL PATOLOJİ:

- Sinovyal membranda hipertrofi ➤ Pannus oluşumu
- -Neo-anjiogenezis-yeniden damarlanma
- -Hem doğal hem de edinsel immun hücrelerin infiltrasyonu
- -Özellikle aktif hastalıkta fibrinin sinovyal yüzeylerde depolanması
- -Sinoviyal membran hücre hiperplazisi

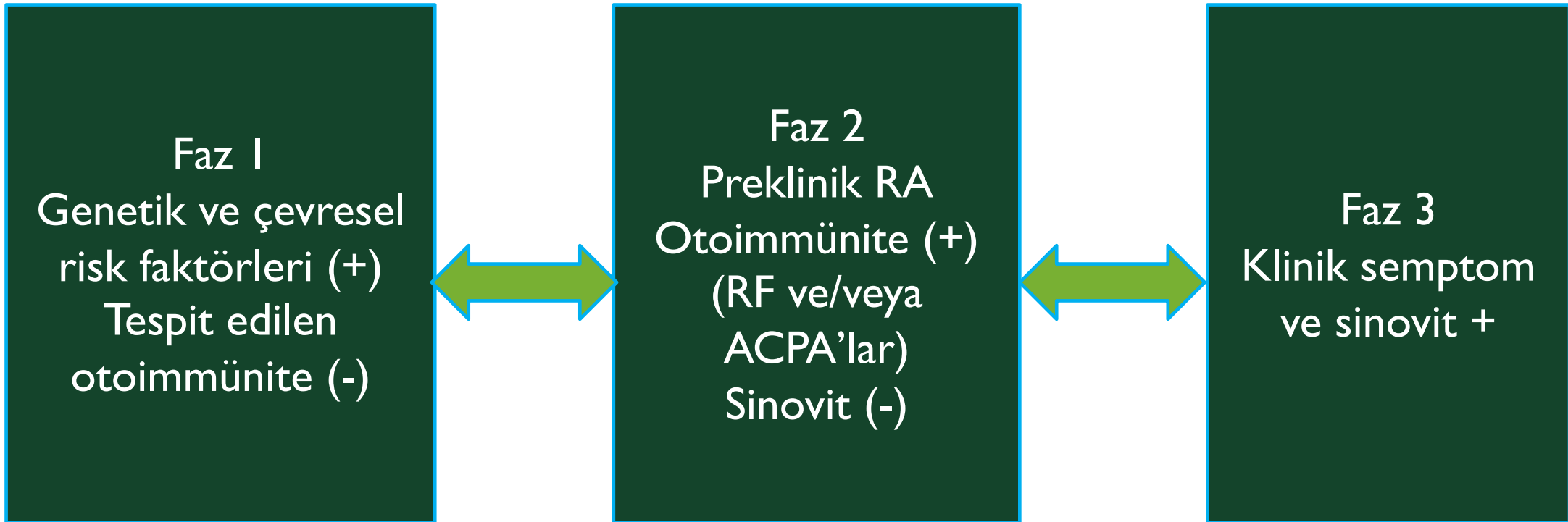
RA PATOGENEZİNDE ROL OYNAYAN MEKANİZMALAR



RA'DA EROZYON

- RA'lı hastalarda kemik erozyonu hızlı bir şekilde ortaya çıkar (tanıdan sonra 1 yıl içinde hastaların% 80'ini etkiler) ve uzun süreli, yüksek inflamasyonla ilişkilidir.
- Sinovyal sitokinler, özellikle makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve NF- κ B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL), osteoklast diferansiyonunu ve invazyonunu kolaylaştırır.
- TNF- α ve IL-1, 6 ve potansiyel olarak IL-17, osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunu artırır.

RA GELİŞİMİNDE ÖNERİLEN MODELLER



RA'DA TANI KRİTERLERİ

**1987 ACR
Romatoid Artrit
Sınıflama
Kriterleri**

**2010
ACR/EULAR
Romatoid Artrit
Kriterleri**

1987 ACR Romatoid artrit sınıflama kriterleri

Aşağıdaki kriterlerden en az dördü olmalı

a. Sabah tutukluğu >1 saat

b. ≥ 3 eklemden artrit

c. El eklemlerinde artrit

d. Simetrik artrit

e. Romatoid nodüller

f. Serum romatoid faktör

g. Radyografik değişiklikler

a, b, c ve d en az altı haftadır mevcut olmalıdır

2010 ACR/EULAR Romatoid artrit kriterleri

Hedef popülasyonu

1. En az bir eklemden kesin klinik sinovit (şişlik) varlığı ^a
2. Bu sinoviti daha iyi açıklayan başka bir hastalığın olmaması ^b

Romatoid artrit sınıflama kriterleri (skor temelli algoritma: A ve D arası skorlar toplanır)

Kesin RA olarak sınıflandırmak için skor $\geq 6/10$ olması gerekli ^c

A. Eklem tutulumu ^d	Skor
1 büyük eklem ^e	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın) ^f	2
4-10 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)	3
>10 eklem (en az biri küçük eklem) ^g	5
B. Serolojik sonuçlar (sınıflama için en az 1 test sonucu gereklidir) ^h	
Negatif RF ve negatif ACPA	0
Düşük -pozitif RF veya düşük-pozitif ACPA	2
Yüksek-pozitif RF veya yüksek-pozitif ACPA	3
C. Akut faz reaktanları (sınıflama için en az 1 test sonucu gereklidir) ⁱ	
Normal CRP veya normal ESH	0
Anormal CRP veya anormal ESH	1
D. Semptomların süresi ^j	
<6 hafta	0
≥ 6 hafta	1

HASTALIĞIN BAŞLANGIÇ MODELLERİ

Kademeli başlangıç (Gradual onset): En sık şekildir %50. Genelde simetrik el bilekleri, MCP, PIP, ayak bileği ve MTP eklemleri etkilenir.

Yavaş monoartiküler başlangıç (Slow, monoarticular onset): Omuzlar veya dizler gibi büyük eklemleri etkiler daha az sıklıkta görülür. 1-2 eklemdede devam edebileceği gibi genelde diğer eklemlere de yayılır.

Ani, akut polyartrit (Abrupt, acute polyarthritis): Genelde daha yaşlı hastalarda tüm eklemlerde birden aniden şişlik ve ağrı başlar. Daha nadir görülür.

Akut monoartrit (Acute monoarthritis): Diz, omuz veya kalçada başlar.

LOKAL EKSTRA-ARTİKÜLER BULGULAR

- Bursit
- Tenosinovit
- Karpal tünel sendromu
- Tendon rüptürleri

PROGRESYON MODELLERİ

- Kısa ve kendini sınırlayan (Brief and selflimited)
- Palindromik (Episodic)
- Uzamış ve ilerleyici (Prolonged and progressive)
- Orta düzeyde (Something intermediate)
 - Hastalığın şiddeti hafiften-şiddetliye değişir
 - Ataklar uzamış ve içten içe devam eden, ya da uzamış ve progresif olabilir.

HASTALIK ÖYKÜSÜ



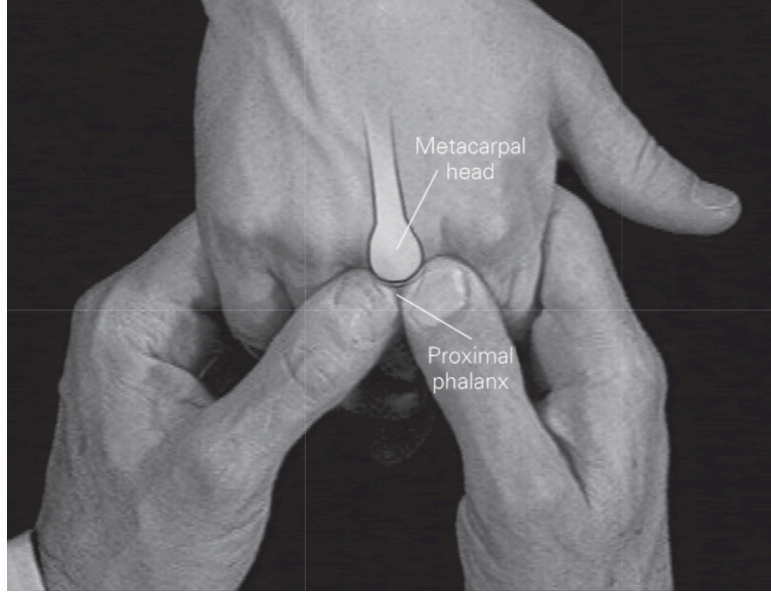
Eklem Bulguları



Sistemik Bulgular



Komorbiditeler



RA'DA EKLEM MUAYENESİ

- Ayrıntılı olarak pratik saatinde anlatılacaktır

EKLEM MUAYENESİNDE NELER TESPİT EDİLEBİLİR

- Şişlik
- Hassasiyet
- Hareketle ağrı
- Hareket kısıtlılığı
- Deformiteler

EKLEM ŞİŞLİĞİ

- Eklem sınırları boyunca farkedilen eklemdeki yumuşak doku şişliğidir.
- Fluktuans eklem şişliğinin karakteristik bulgusudur.
- Sinovial effüzyon ise eklemde kesin şiş olduğunu belirten bir anlam taşır.
- Eklem şişliği eklem hareket açıklığını kısıtlayan bir sebeptir ve kısıtlılık olması eklemde şişlik olduğunu düşündürülebilir.

EKLEM HASSASIYETİ

- Eklem hassasiyeti eklem uygulanan basınçla provake edilen istirahat sırasındaki eklem ağrısı olarak kabul edilir.
- Muayene eden kişi baş parmak ve işaret parmaklarıyla tırnak yatağını beyazlatacak kadar bir basınç uygular (el kararı)
- Eklem hassasiyeti eklem hareket ağrısı ile koreledir

(Arth & Rheum 1988 ;31:44-51)

HAREKET AĞRISI

- Hareketle olan ağrı omuz, tarsal ve kalça eklemlerinde basıncın yerini alır.
- Bazan hastalar öykülerinde ağrıyı belirtirler. Kalça ve servikal ağrı böyledir. Bu bölgelerin ağrılı olup olmadığı eklem hareket açıklığı sırasında da tespit edilebilir.

HAREKET KISITLILIĞI

- Eklemdeki hareket kısıtlılığı (EHK) ölçümü romatoloji alanında eklem hareket açıklığı (EHA) ölçümünden daha değerlidir. Hastaların hareket açıklıklarını kantitatif olarak ölçmektense kısıtlılık olarak belirtilmek tercih edilir. Kısıtlılığı belirtmek için normal EHA değerlerini çok iyi bilmek gerekir.

EKLEM DEFORMİTESİ

- Deformite azaltılabilir veya azaltılamaz şekilde olabilir.
- Eklem deformitesi genellikle hareket kısıtlılığı ile korelasyon gösterir.
- Bu parametrenin değerlendirimindeki bulgular hastalık süresi ile ilişkili olduğundan 1 yılın üzerindeki hastalarda bu parametrenin değerlendirmesi daha önemlidir.
- Opere eklem varlığında, şişlik veya ağrı yoksa normal kabul edilebilir.

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM

- İndeks parmakla bu ekleme lateralden presyon uygulanır



PROKSİMAL İNTERFALANGEAL EKLEMLER (PİF)

- Hastanın eli ekstansiyonda
- Eklemin lateral ve medial kenarları, başparmak ve indeks parmakla hissedilir.
- Palmar ve dorsal yüzeyindeki basıncı test etmek için diğer elin başparmak ve indeks parmağı kullanılır.



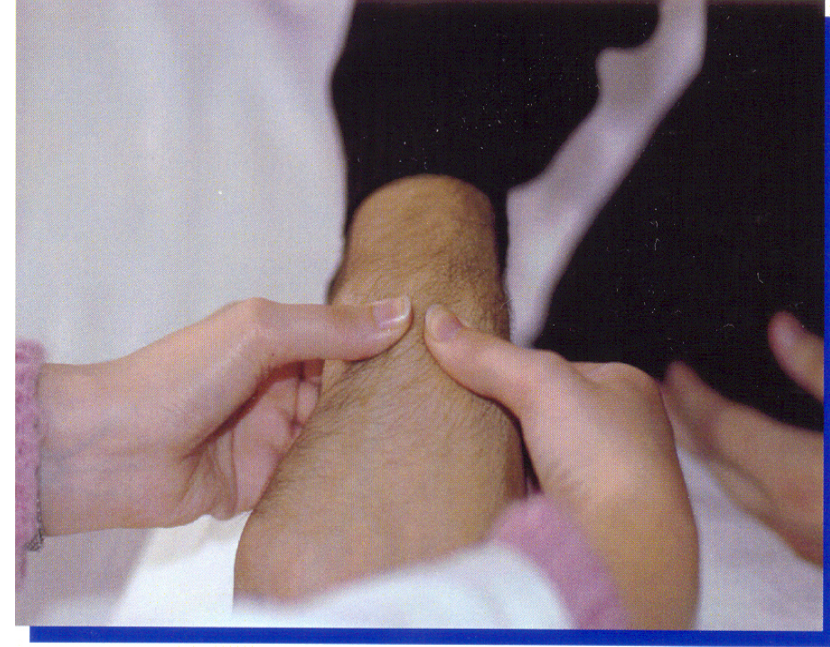
METAKARPOFALANGEAL EKLEMLER

- El ekstansiyonda
- Her iki elin parmakları hasta elini desteklerken başparmaklar eklemin sağ ve sol kenarlarını hissederek.



EL BİLEĞİ EKLEMİ

- El nötral pozisyonda
- Her iki elin başparmağı hasta el bileğinin dorsal yüzünde, diğer parmaklar palmar yüzünde bir konum alır.
- Hafif bir basınç uygularken el bileği yavaş 10 ve 20 derece ekstansiyona ve palmar fleksiyona getirilir.



DİRSEK EKLEMİ

- Dirsek 70-80 derece fleksiyonda
- Başparmak, olekranon ve lateral epikondil arasına konur.
- İndeks parmak ante-kübital fossa üzerine konur.



OMUZ EKLEMİ

- Kol hafif fleksiyonda
- Hastanın omuzuna 0 dereceden 50 dereceye kadar pasif hareket yaptırılır
- Şişlik dikkatli bir şekilde araştırılır.



AKROMİYOKLAVİKÜLER EKLEM

- Başparmak akromiyoklaviküler eklem üzerinde
- Diğer parmaklar posteriyordan omuzu destekler



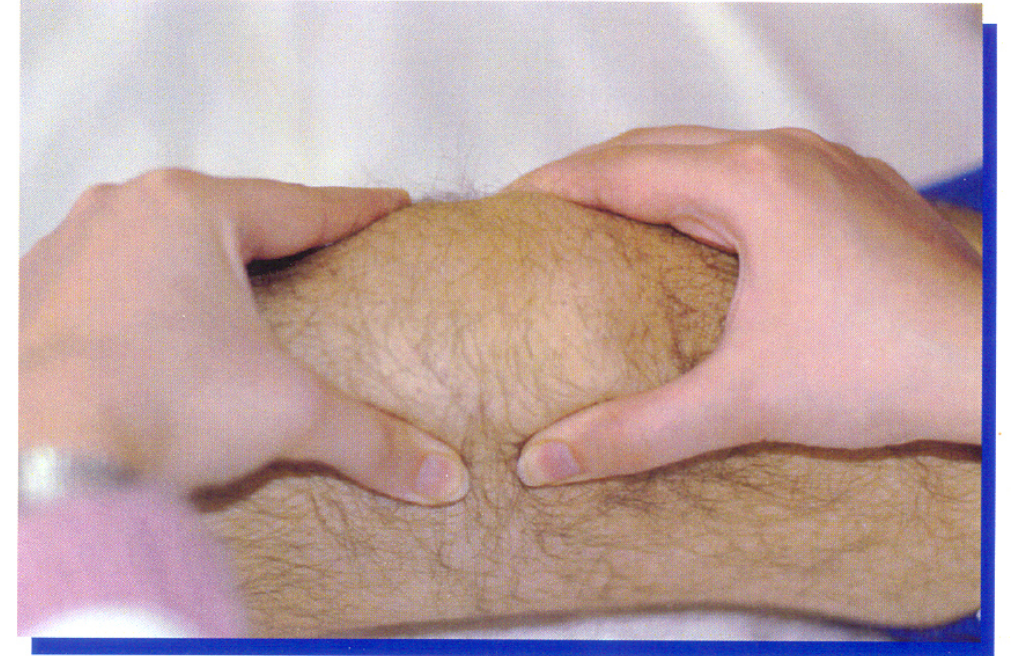
STERNOKLAVİKULAR EKLEM

- Sternoklavikuler ekleme lateral olarak indeks parmak veya başparmak ile basınç uygulanır.



DİZ EKLEMİ

- Her iki elin orta parmakları bir tarafta başparmaklar diğer tarafta kalacak şekilde patellofemoral eklem lateral kenardan sıvazlanır. İndeks parmağı ile patella üzerinde effüzyon tespit edilir.



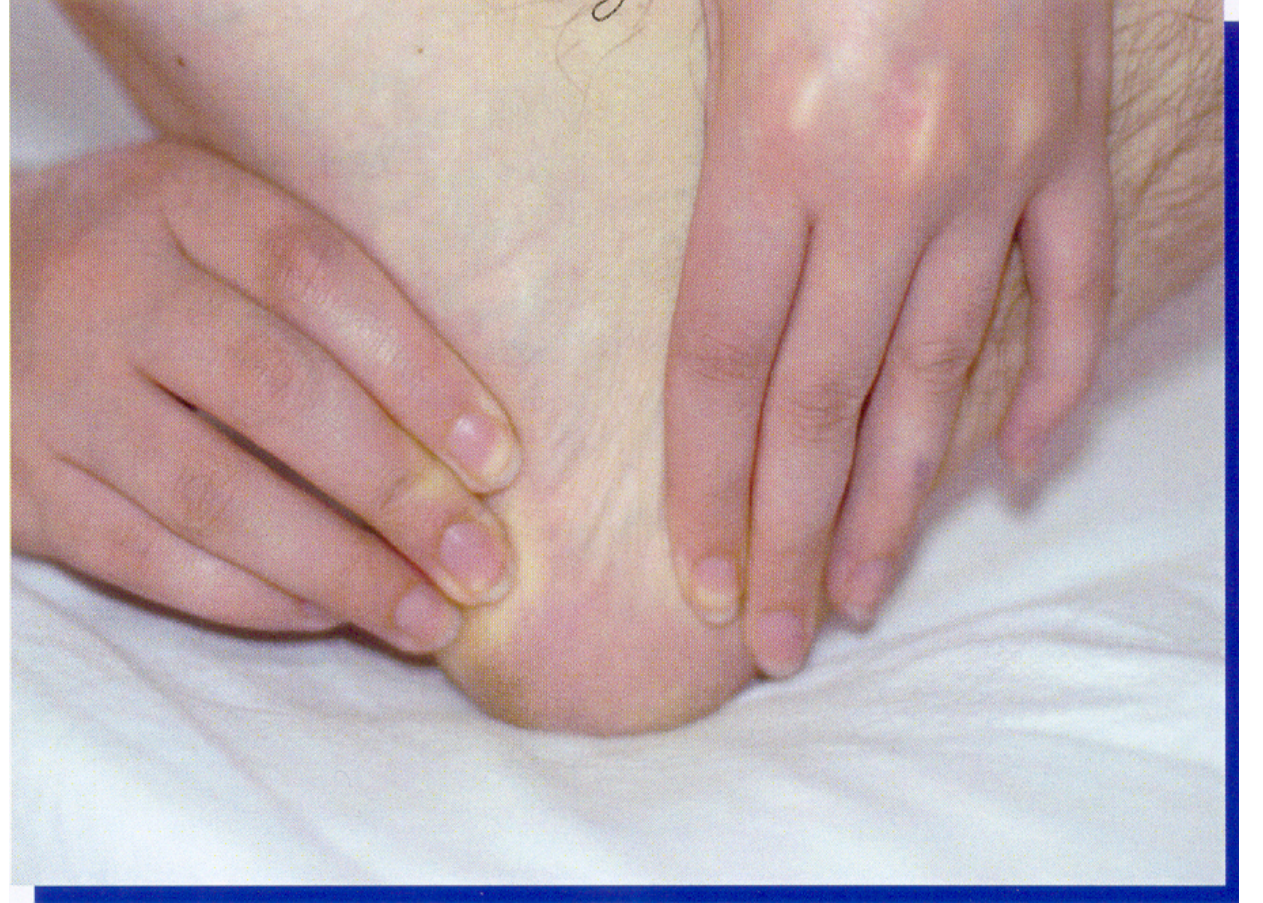
AYAK BİLEĞİ EKLEMİ

- Elin indeks parmağı ve başparmağı ekstansör hallucis longus tendonu ve ekstansör digitorum longus tendonu arasına yerleştirilir.



SUBTALAR EKLEM

- Yardımcı el ayak bileğini ön bölümden sabitlemek için kullanılır.
- İndeks ve orta parmaklar ve muayene eden elin başparmağı subtalar eklemine her iki yanına yerleştirilir.
- Ayak eklemi kalkaneusun dış yanına ve iç yanına doğru 5-10 dereceyle hareket ettirilir.



MİDTARSAL EKLEM

- Ayak bileği yardımcı elle önden sabitlenir.
- İndeks ve orta parmaklar ve muayene eden elin başparmağı ön ayağın her iki yanına yerleştirilir.
- Midtarsal eklem ayağın dış yanına ve iç yanına doğru hareket ettirilir.



METATARSOFALANGEAL EKLEM (MTF)

- İndeks parmak eklemin dorsal yüzeyine ve başparmak plantar yüzey üzerine konulur.
- Ön ve arka eklem kenarları hissedilmeye çalışılır.

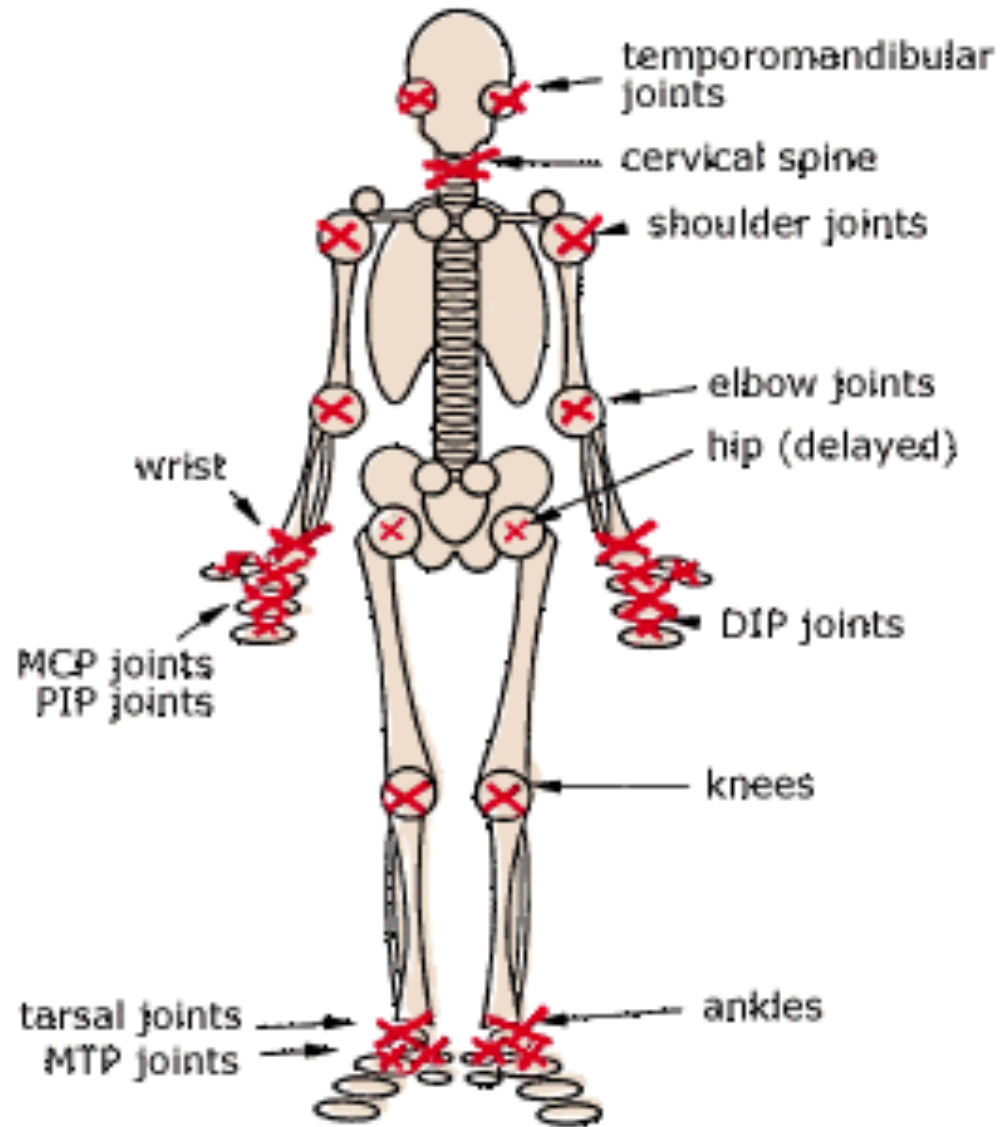


EKLEM BULGULARI

- Genellikle simetrik, poliartiküler el ve ayak eklemlerinin tutulduğu küçük eklem tutulumları
- Daha az oranda mono veya oligoartiküler diz ve kalça gibi büyük eklemlerin tutulumları
- Sabah tutukluğu ve gece ağrılarının artması
- Genelde dalgalı bir seyir izlemesi
- Günlük fonksiyonlarda kayıp (bir bezi sıkma, fincan tutma vb)
- Deformiteler

Most common sites

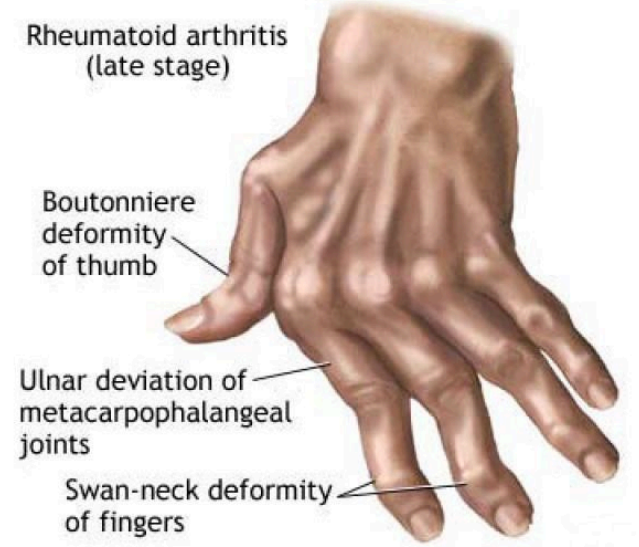
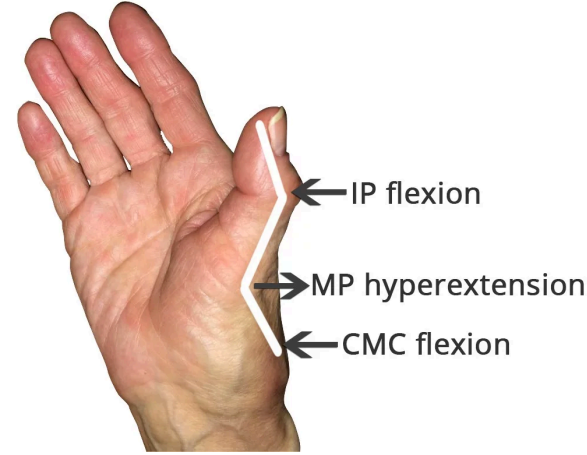
Other sites



RA'DA TUTULAN EKLEMLER

- TME
- Atlanto-aksiyel eklem
- Omuzlar
- Dirsekler
- El bilekleri
- MCP eklemler
- PIP eklemler
- Kalçalar
- Dizler
- Tarsal eklemler
- MTP eklemler

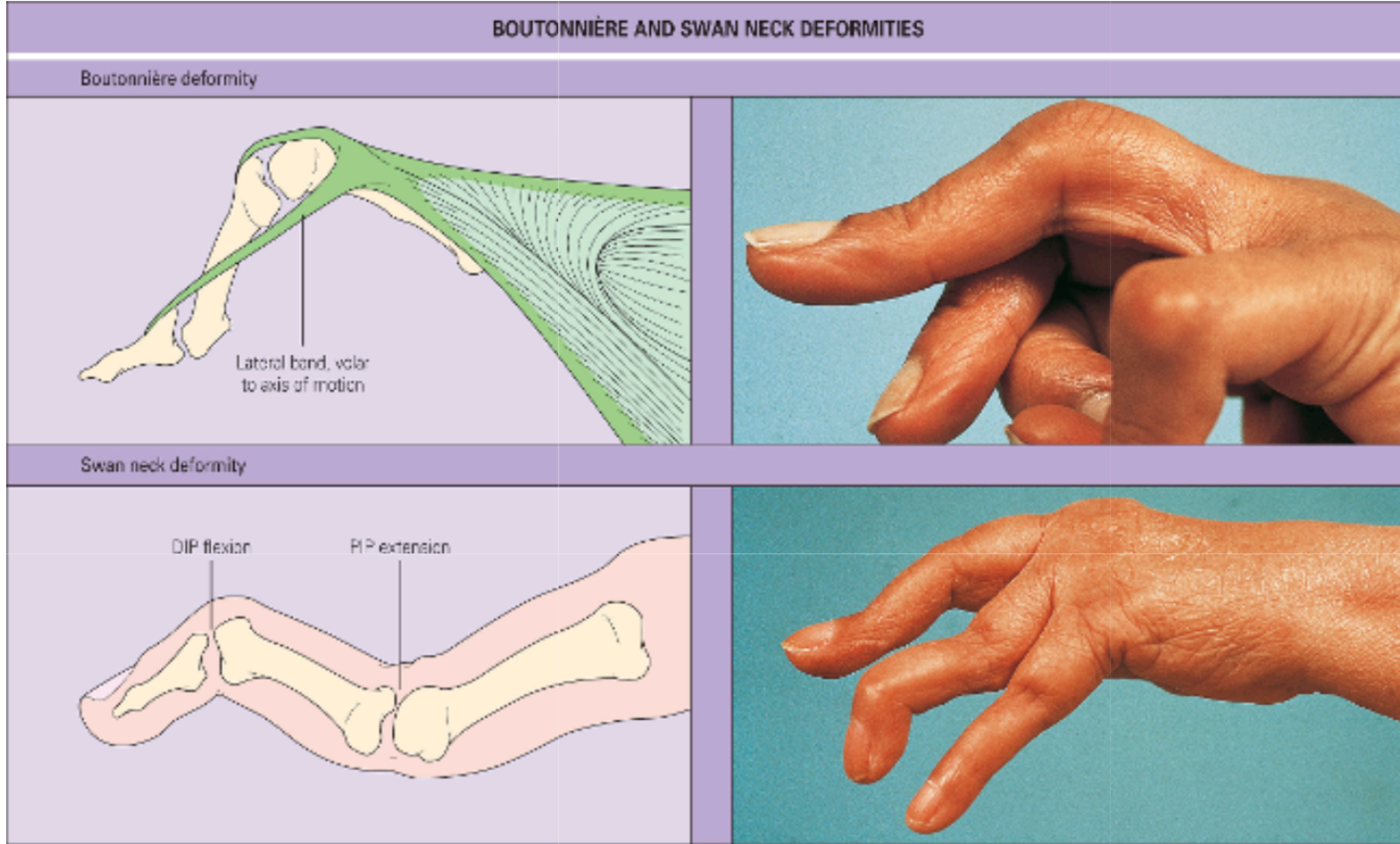
RA'DA DEFORMİTELER



- Kuğu boynu: Lateral bandların dorsala yer değiştirmesi
- Düğme iliği: Lateral bandların volara yer değiştirmesi
- Piano tuşu bulgusu; ulnar stiloid proliferasyonu, radioulnar ligaman laksiditesi sonucu stiloid dorsal basınçla aşağı, yukarı hareket eder.
- El bileğinde radial, MCP eklemlerde ulnar deviasyon



Düğme iliği ve kuğu boynu deformiteleri



- Lateral bandtaki kısılma PIP eklemden fleksiyon kontraktürüne
- DIP ve PIP eklemleri ise kuğu boynu deformitesine neden olur.

ULNAR DEVİASYON

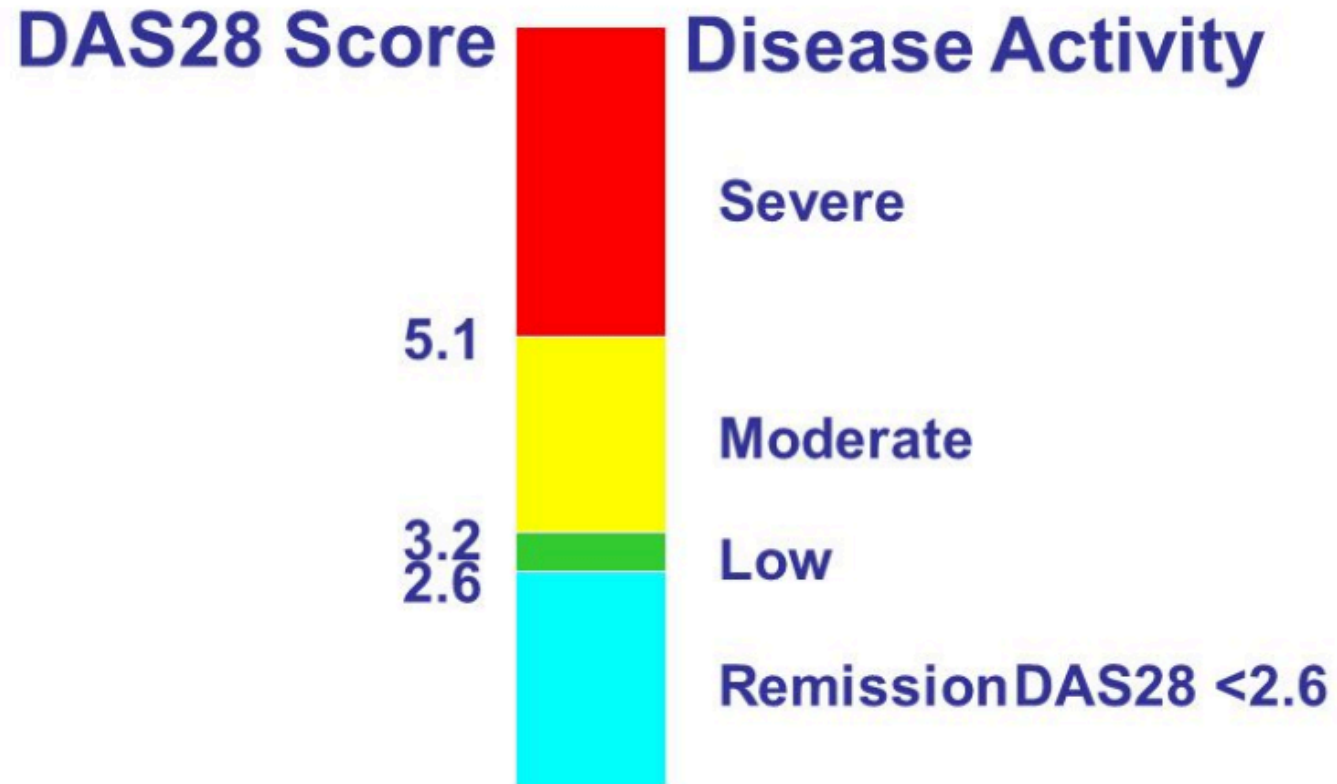


Ulnar deviasyon MCP eklemlerde subluksasyon sonucu gelişir.

HASTALIK AKTİVİTESİ

- Hastalık öyküsü, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik yöntemlerle hastalık aktivitesi belirlenir. RA'lı hastalar hastalık aktivasyonuna göre 1-3 aylık aralarla değerlendirilmelidir.
- Eklem değerlendirilmelerinde kantitatif 28, 44, 66 veya daha fazla eklem değerlendirme ölçekleri kullanılır. Pratikte en sık 28 eklem kullanılmaktadır. Ancak; ayak bileği ve ayak eklemlerini içermediği için aslında 44 eklem değerlendirmesi hastanın gerçek aktivitesini daha iyi göstermektedir. Eklem değerlendirmesinde ŞES ve HES kullanılmaktadır.
- Laboratuvar hastalık aktivitesi değerlendirmesinde akut faz reaktanları olan ESR ve CRP bakılmalıdır.
- Hastanın hastalığını ve doktorun hastayı değerlendirdiği 100mm'lik visual analog scale (VAS) kullanılabilir. En sık kullanılan doktorun artrit aktivitesini VAS ile global değerlendirmidir.
- En sık kullanılan iki kompozit ölçek vardır. DAS ve ACR Core Data Set.
- Ülkemizde ve avrupada en sık DAS28 kullanılmaktadır. 28 eklem üzerinden HES, ŞES, doktor global VAS ve sedim veya CRP ile DAS28 hesaplanır.

DAS28 HASTALIK AKTİVİTESİ



RA'DA EKSTRA-ARTİKÜLER(EA) BULGULAR

Sistemik yapısal bulgular	Pulmoner tutulum	Renal anormallikler
Cilt tutulumu	Kardiyak hastalık	Amiloidoz
Hematolojik anormallikler	Oküler tutulum	Romatoid vaskülit
Felty Sendromu	Nörolojik bozukluk	
Hepatik anormallikler	Musküler tutulum	

Hastalık seyri sırasında hastaların % 40'ında EA bulgulara rastlanabilir

RA'DA EKSTRA-ARTİKÜLER(EA) BULGULAR

Cilt	Hematolojik	Felty sendromu	Hepatik
Subkutan nodüller	Anemi (normokrom-normositer)	Seropozitif, nodüler, deformiteli ve uzun süreli RA'lı hastalar	KC enzimlerinde artış
Nötrofilik dermatozlar	Trombositoz	Splenomegali Nötropeni<2000 μ L	Splenomegali (Felty sendromunda %60)
Vaskülitik ülserler	Lemfadenopati	Bacak ülserleri	
		Artmış enfeksiyon riski	

RA'DA EKSTRA-ARTİKÜLER(EA) BULGULAR

Pulmoner	Kardiyak	Oküler	Nörolojik
Pleural effüzyon	Perikardit (%50 otopsilerde)	Keratokonjonctivitis sikka %10-20	Periferik tuzak nöropatisi
- Parenkimal nodüller - Caplan sendromu	Myokardit	Episklerit	Atlantoaksiyel sublüksasyon
ILD %7.7	Valvüler lezyonlar	- Üveit, - Episkleral nodül,	Periferik nöropati
COP (Kriptojenik obstrüktif pnömoni)	- Aort kökü anormallikleri - Koroner vaskülit	- Ülseratif keratit - Korneal flament keratit - Brown sendromu (çok nadir, diplopili strabismus ve optik neurit)	Granülamatöz pakimenenjit (nadir)

RA'DA EKSTRA-ARTİKÜLER(EA) BULGULAR

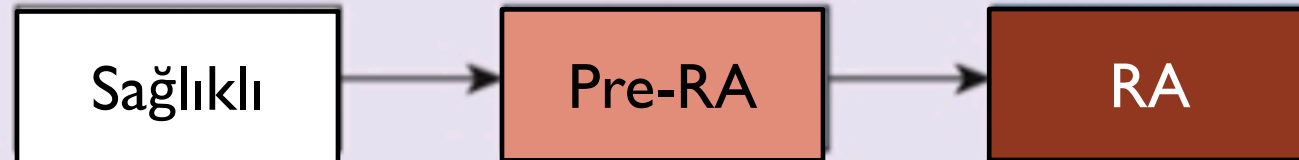
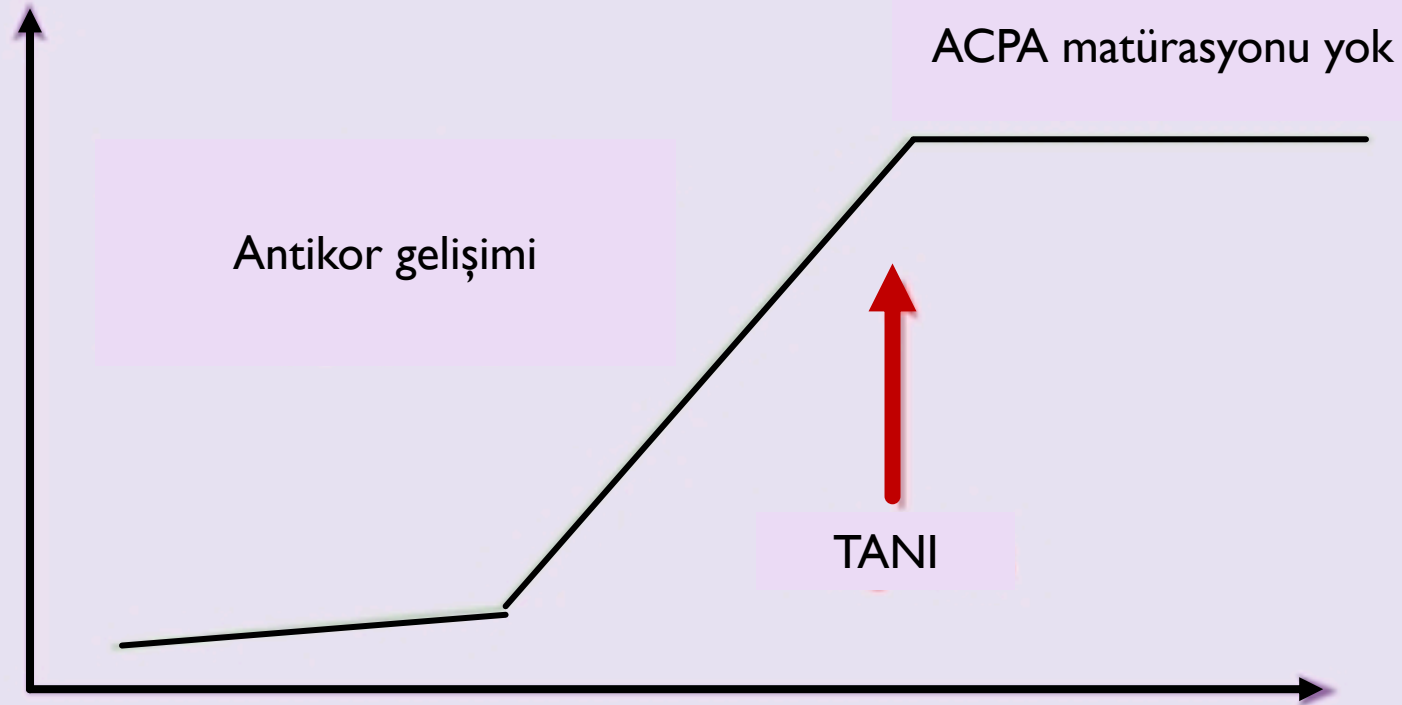
Muskuler	Renal	Amiloidoz	Romatoid vaskülit
Kas güçsüzlüğü	Kronik böbrek hastalığı	Organ amilidozu nadir %0.7	Küçük damar vaskülitleri
İnflamatuvar myopati	Low-grade membranöz nefropati, glomerulonefrit, vaskülit ve nefrotik sendrom (amiloidoza bağlı)		Sistemik vaskülit

ROMATOİD ARTRİTTE OTOANTİKORLAR

Antikorlar	Neye karşı	Spesifite	Pozitiflik oranı
Romatoid Faktör (RF)	IgG'nin Fc reseptörüne	Orta düzeyde	%60-80
Anti-citrülline antikorlar (ACPAs)	Sitrülline epitoplara karşı (fibrinojen, vimentin, α -enolaz)	>%95 Yüksek	%50

RF ve ACPAs pozitifliği kötü prognozu gösterir. Radyografik progresyon ve EA tutulumları bu hastalarda daha fazladır.

RA TANISI ÖNCESİ ACPA YANITI OLUŞMAKTADIR



ROMATOİD ARTRİTTE GÖRÜNTÜLEME

- Konvansiyonel radyografi (eller, ayaklar, büyük eklemler)
- Ultrasonografi
- CT
- MRI
- SPECT/CT
- PET/CT

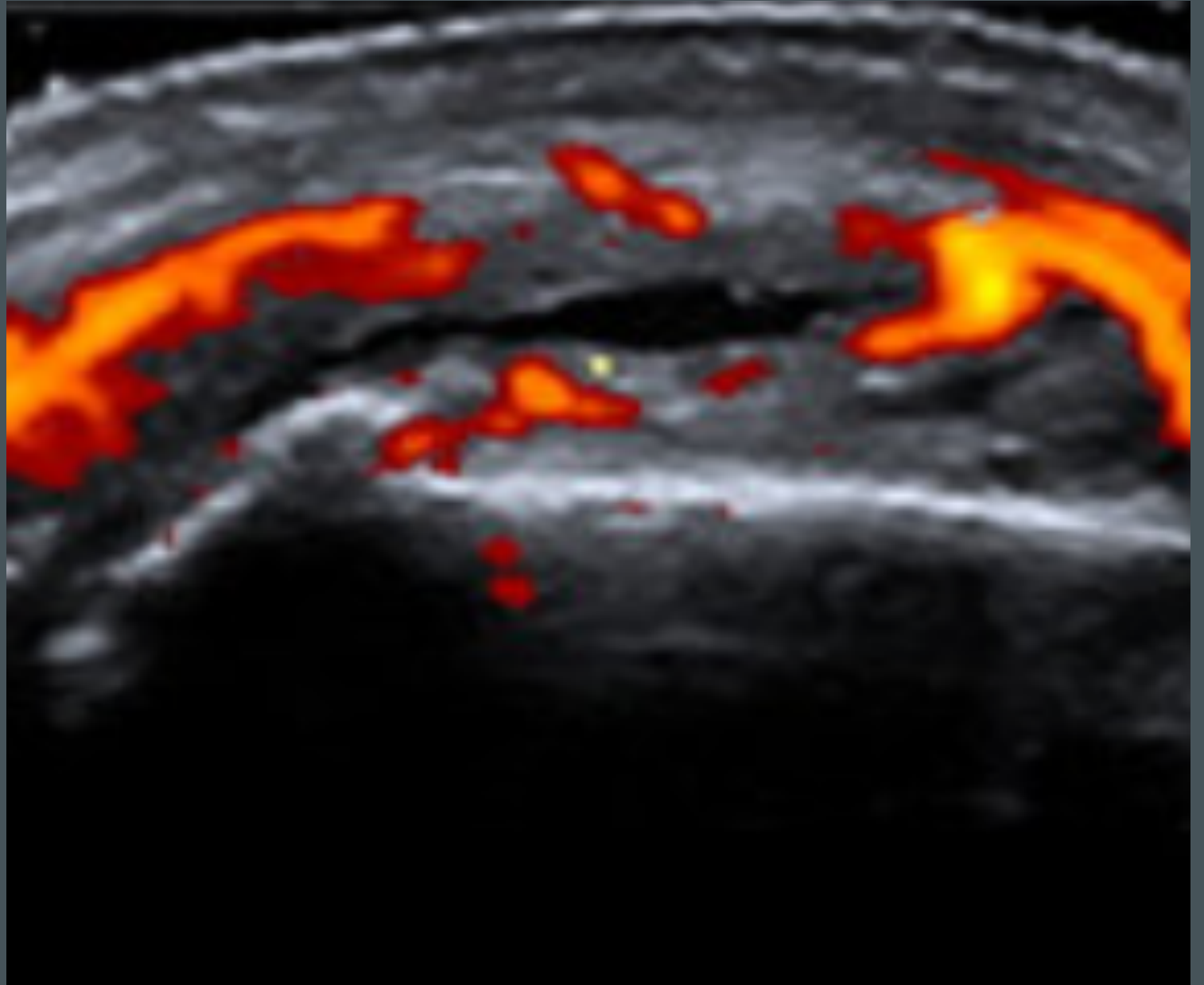


RA'DA EL EKLEM TUTULUMLARI

RA'DA DİZ EKLEMI TUTULUMU

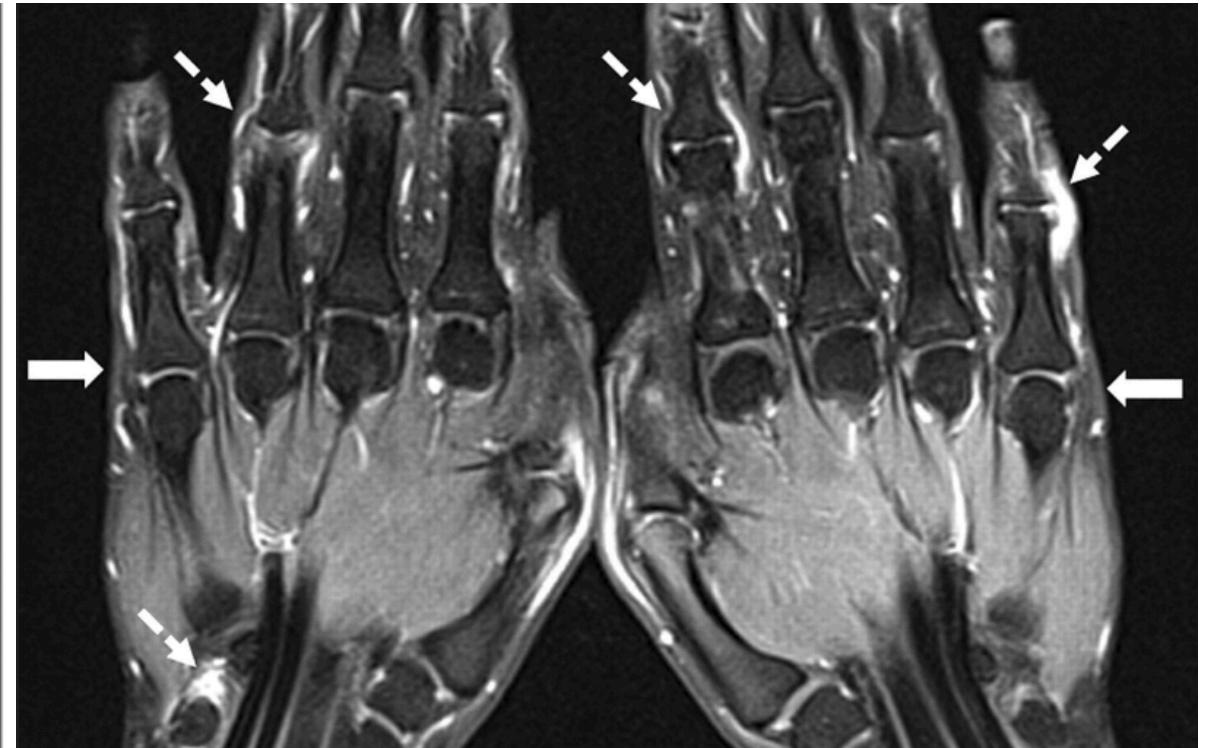
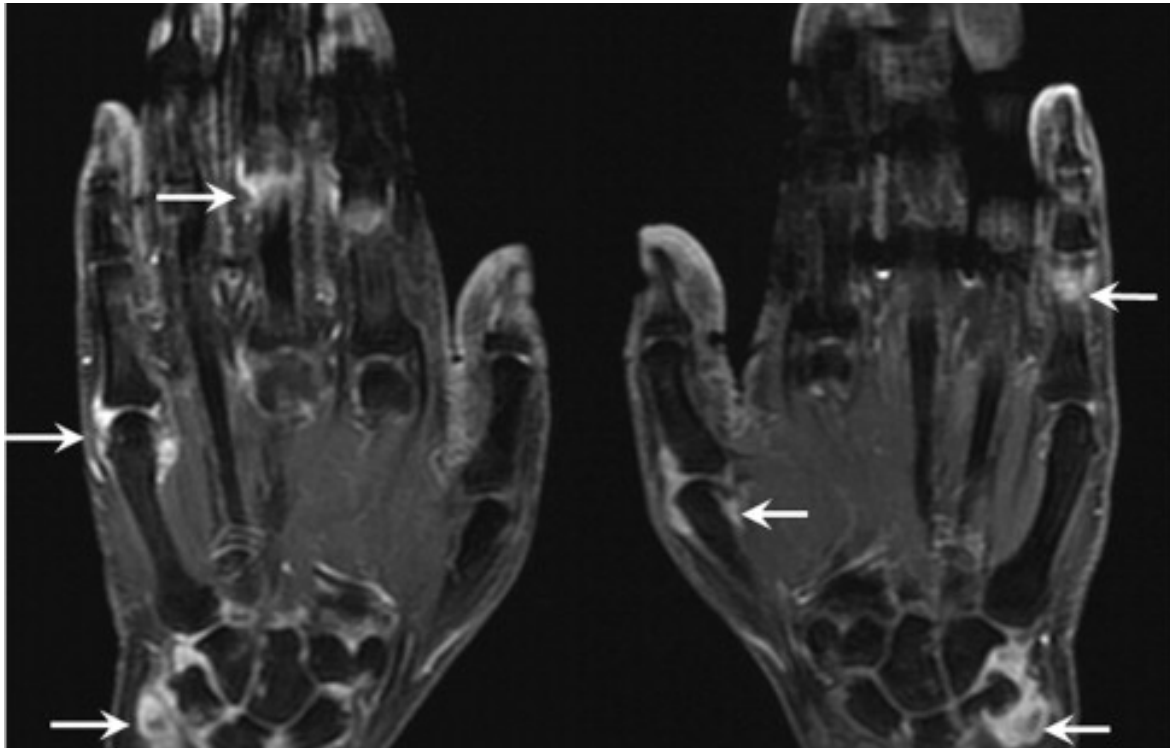


2. MCP EKLEM POWER DOPPLER US





- MR'da karpal kemiklerde çok sayıda erozyon



MR'DA SINOVITIS

RA'NIN SPESİFİK TEDAVİSİ

Farmakolojik			Non-farmakolojik
sDMARD'lar	bDMARD'lar	tsDMARD'lar	Hasta ve yakınının eğitimi
Metotreksat 10-25 mg/hafta	TNF α inhibitörleri	Janus kinaz i.	Egzersiz
Salazopyrin 2-3 g/gün	IL-1 inhibitörleri		Eklem mobilizasyonu ve manipülatif teknikler
Hidroksiklorokin 200-400mg/gün	IL-6 inhibitörleri		Elektroterapi
Leflunomid 10-20 mg/gün	Ko-stimulatör inhibitörleri		Termal ajanlar
	B-hücre inhibitörleri		Balneoterapi
			Ortezler, tabanlıklar ve ortopedik ayakkabılar
			Yardımcı cihazlar
			Beslenme

DMARD'LAR

Sentetik Dmard'lar	Yan etkiler
★ Metotreksat. 10-25 mg/hafta	• Gİ intolerans ★★☆☆ • KC toksisitesi ★★☆☆ • Kemik iliği toksisitesi ★★☆☆ • İlaça bağlı lupus ★ • Retinal toksisite ★ • Azospermi ★ • Cilt toksisitesi ★★☆☆
★ Salazopyrin. 2-3 g/gün	
★ Hidroksiklorokin 200-400mg/gün	
★ Leflunomid 10-20 mg/gün	

BİYOLOJİK VE HEDEFE YÖNELİK SENTETİK DMARD'LAR

TNF- α inhibitörleri ★	• Infliximab • Etanercept • Adalimumab • Golimumab • Certolizumab	Yan etkileri • Tbc aktivasyonu ★★☆☆ • Ciddi enfeksiyonlar ★★☆☆ • Demyelinize sendromlar ★★ • Kalp yetmezliğinde artış ★ • Malignite (NM cilt 1.7risk) ★★☆☆ • Otoimmünite ★★ • İnfüzyon ve enjeksiyon reaksiyonları ★★☆☆ • İmmünojenisite ★★ • Hperlipidemi ★★ • KC enzim yüksekliği ★ • Anemi ★ • Lökopeni ★★☆☆
IL-1 inhibitörü ★(kullanılmaz)	• Anakinra	
IL-6 inhibitörü ★	• Tocilizumab	
T-cell co-stimulation inhibitörü ★	• Abatacept	
B cell inhibitörü ★	• Rituximab	
Janus kinase 3>1,2 and tyrosine kinase 2 inhibitörü ★	• Tofacitinib	



KAYNAKLAR

1600 John F. Kennedy Blvd.
Ste 1800

Philadelphia, PA 19103-2899

RHEUMATOLOGY, 7th edition

ISBN: 978-0-7020-6865-2

Inkling ISBN: 978-0-7020-7307-6

Copyright © 2019 by Elsevier, Inc. All rights reserved.

Previous editions copyrighted 2015, 2011, 2008, 2004, 2001, 1996 by Elsevier.

Rheumatology

Seventh Edition

Marc C. Hochberg

Ellen M. Gravallese

Alan J. Silman

Josef S. Smolen

Michael E. Weinblatt

Michael H. Weisman



ELSEVIER

ROMATOLOJİ E-KİTAP-2019

- <http://www.trasdromatolojiekita.org/>

