

ROMATOİD ARTRİT

TANI TEDAVİ ve
REHABİLİTASYONU

Prof. Dr. Peyman Yalçın

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD

Romatoloji Bilim Dalı

Öğretim Üyesi

ROMATOİD ARTRİT

- Sinoviyal diartrodiyal eklemlerin kronik inflamasyonuyla karakterize progresif,sistemik otoimmün bir hastalıktır
- Hedef organ sinovyadır
- 1/3 olguda ekstra-artiküler tutulum vardır
- Disabilite ve erken mortalite nedenidir

- Kadın / erkek oranı 3/1
- Yaş ilerledikçe cinsiyet farklılığı azalır
- Genellikle 30-50 yaş arasında görülür
- Tüm yaşlarda ortaya çıkabilmektedir

- Prevalans %0.5 -1

ETYOLOJİ

1. Genetik faktörler (immunogenetik patoloji)
 - HLA bölgesi
 - HLA dışı genetik faktörler
2. Enfeksiyöz ajanlar
3. Çevresel faktörler
 - Sigara
 - Travma
 - Oksidatif stres
4. Cinsiyet ve Hormonal faktörler
5. Otoimmünite

Genetik olarak yatkın bir bireyde, bilinmeyen bir patojen/antijen ile karşılaşma sonucunda, devam eden bir immünolojik cevaba bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir.

- RA patogenezinde hem doğal hem kazanılmış immüntenin rolü vardır
- Sinovial makrofaj ve fibroblastların mikrobiyal komponentlerle , spesifik reseptörler (Toll-like reseptörler) aracılığı ile aktive edilmesi sonucu inflamatuvar olaylar zinciri tetiklenir ;

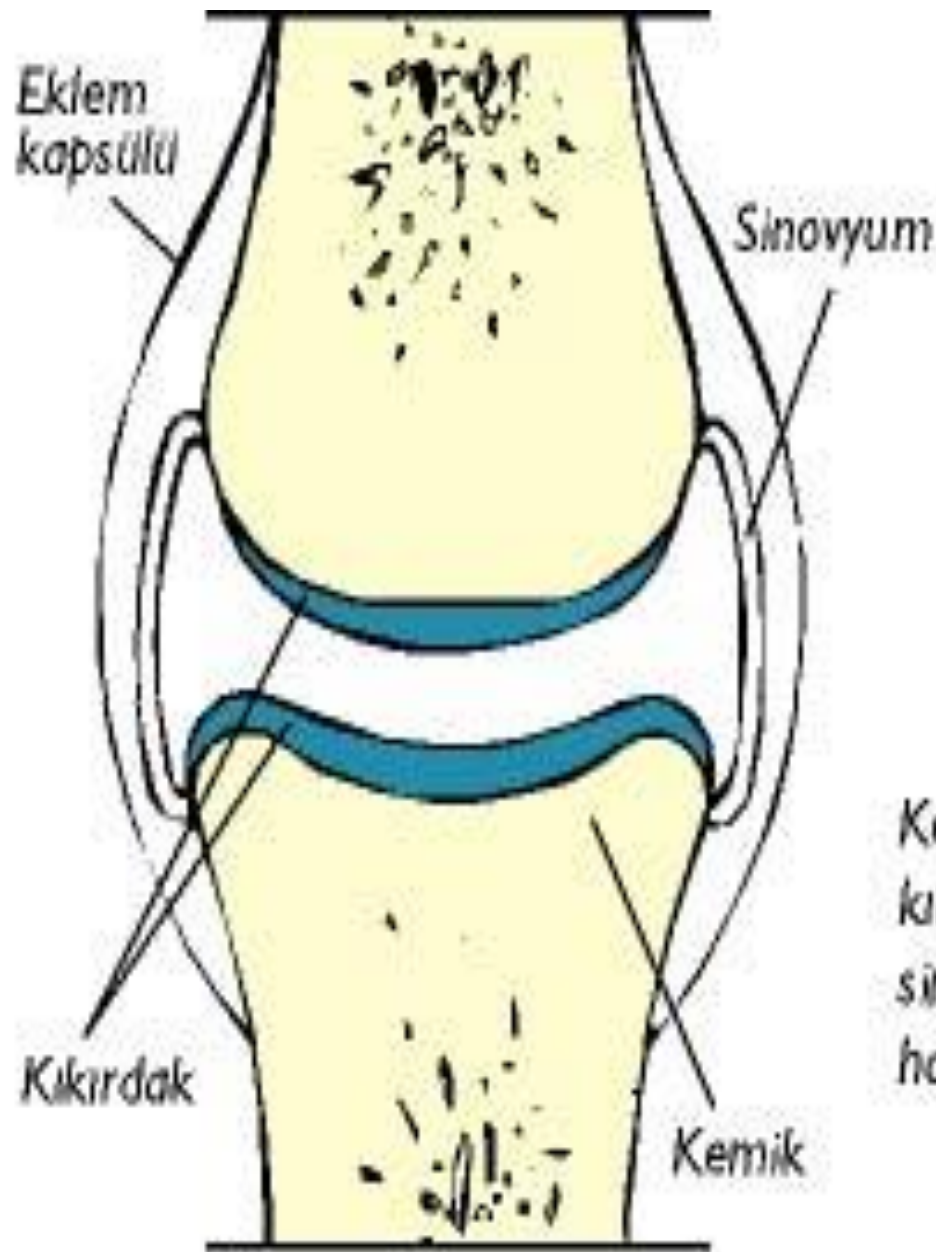
Proinflamatuvar sitokinler (TNF-alfa,IL-1,IL-2,IL-3,IL-4, IL-6,IL-15,IL-17,IL-18) , otoantikolar, prostaglandinler, kompleman, kemokinler ve destrüktif enzimler eksprese edilirler .

- İnflame ekleimde sinovyum bol miktarda CD 4+ T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlarla infiltredir. İntimal astar tabaka bol miktarda bulunan makrofajlar ve fibroblastlar nedeniyle hiperplazik hale gelir (pannus formasyonu)

- Gelişen sinovitis kalıcı özelliktedir; anjiogenez, yoğun inflamasyon ve sinovyal endotelin proliferasyonu (pannus dokusu) proteazların yapımına yol açar
- Sitokinlerin RANK/RANKL yolağını osteoklastogenezis yönünde aktive etmesiyle aşırı osteoklast uyarımı olur
- Proteazlar ve osteoklastlar kemik kartilaj yıkımını hızlandırırlar

- T ve B hücrelerinin işbirliği ile B lenfosit kaynaklı otoantikörlerin yapımı immüno komplekslerin oluşumuna yol açar.
- İmmüno kompleksler dokuda depolanır, komplemanı fikse eder ve RA patogenezinde katkıda bulunur

İnfeksiyöz ajan	Olası patojenik mekanizmalar
Mikoplazma	Direkt sinoviyal infeksiyon; süperentijenler
Parvovirüs B19 Retrovirüsler Enterik bakteriler Mikobakteriler	Direkt sinoviyal infeksiyon Direkt sinoviyal infeksiyon Moleküler taklitçilik (QKRAA) Moleküler taklitçilik (proteoglikanlar, QKRAA), immünstimülatör DNA
Ebstein-Barr virüsü (EBV)	Moleküler taklitçilik (QKRAA)
Bakteriyel hücre duvarları	Makrofaj aktivasyonu

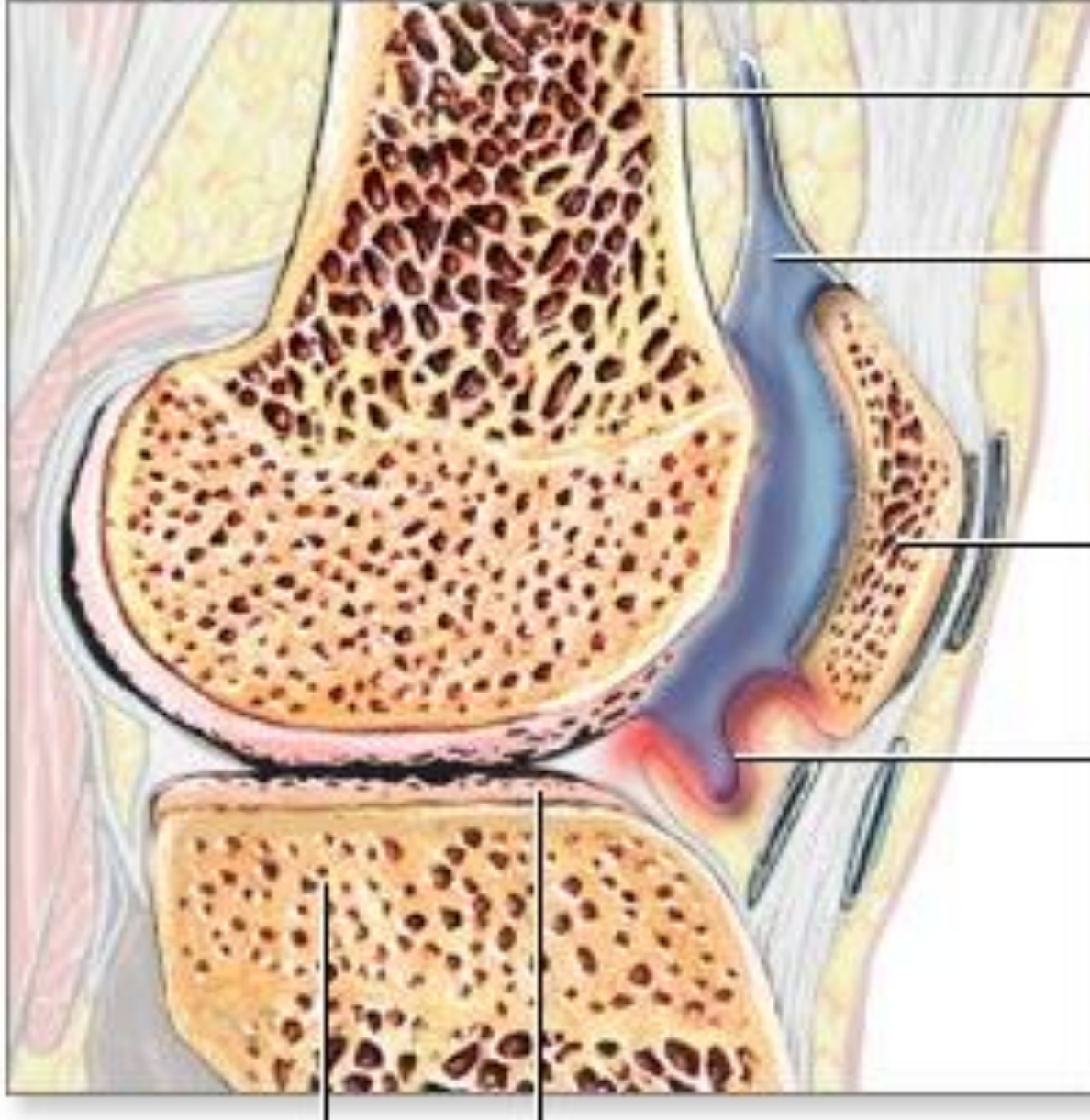


Normal eklem



Romatoid artritli eklem

İnflamasyonlu Diz eklem kesiti



Femur

Sinoviyal
SIVI

Patella

İnflamasyonlu
sinoviyal
zar

Tibia Bozulmuş kıkırdak

GENETİK YATKINLIK

HLA genotipi (Klas II DR loküs) hastalık progresyonunu belirlemede yardımcı ; HLA DR 4 ,HLA DRB1 hastalıkla ilişkilidir

HLA antijeni infeksiyon ajanı yada çevresel toksin için reseptör olabilir;

RA bağlantılı doku antijenleri ile ajan patojenler arasındaki moleküler benzerliğe dayalı otoantikorların yapımı patogeneizde önemli rol oynar (Çapraz reaksiyon)

Son yıllarda RA ile PTPN22 gen ilişkisi saptanmıştır

HORMONAL ETKİ:

- Estrojen immün stimülatör
 - T helper hücre fonksiyonunu ↑
 - T süpresör hücre aktivitesini ↓
- Testesteron T süpresör hücre aktivitesini ↑
- RA lı erkek hastalarda testesteron düzeyi ↓

KLİNİK BULGULAR

Olguların 2/3'ünden fazlasında sinsi başlangıç tendinit, tenosinovit, artralji ,non-spesifik semptomlar (yorgunluk, uyku bozukluğu, kilo kaybı, hafif ateş vs)

Akut artritle başlayabilir

Sistemik tutulumlu başlangıç olabilir

- Erken eklem inflamasyon bulgusu: Şişlik, hassasiyet, ağrı, ısı artımı. Eritem Yok
- Sabah tutukluğu: En az 1 saat süreli
Aktiviteyle paralel süresi uzar.
- Tüm semptomların gelişmesi zaman alabilir.
- Erken dönemde prognoz tahmini önemli



Mekik Parmak

ROMATOID ARTRIT (ERKEN DÖNEM)



ULNAR DEVIASYON

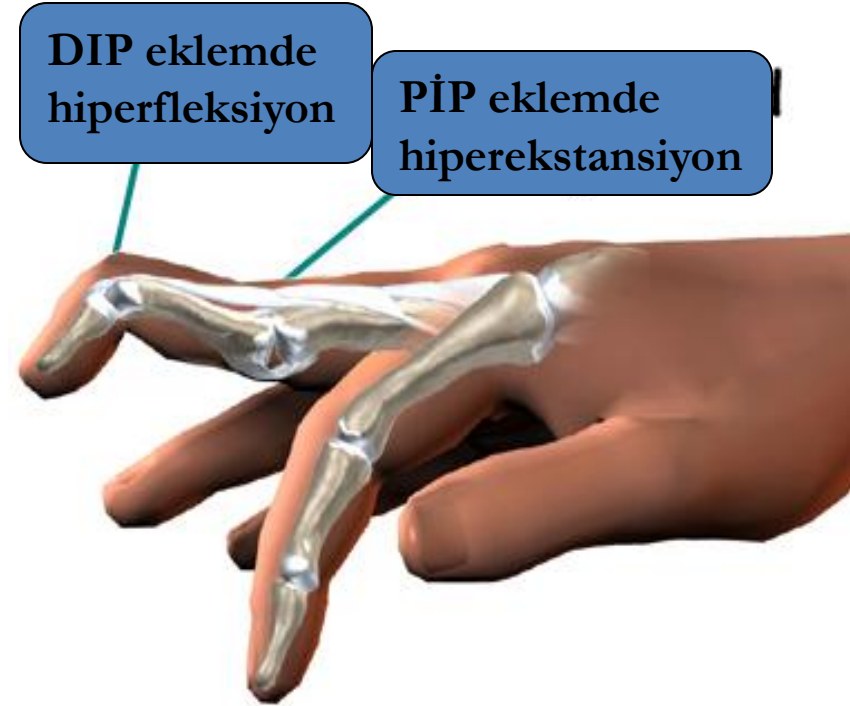
Başparmakta Z parmak deformitesi

En sık olarak MCP
eklem inflamasyonu
sonucu eklem
kapsülünün
gerilmesiyle düğme
iliği deformitesine
benzer deformite



KUĐU BOYNU DEFORMİTESİ

İnterosseal kasların ve tendonların kısalması sonucu,PIP eklem dorsumundaki tendon kılıflarının çekilmesiyle; **PIP** eklemde **hiperekstansiyon**, **DIP** eklemde **fleksiyon** gelişir.



DÜĞME İLİĞİ DEFORMİTESİ

PIP eklemin kronik inflamasyonu sonucu ekstansör tendonlar gerilir; PIP eklemdede flexiyon, DIP eklemdede hiperekstansiyon gelişir.





OMURGA TUTULUMU

- 1/3 olguda servikal tutulum
- Atlanto-aksiyal ya da daha alt seviyelerde (subaksiyel) subluksasyon → spinal kord kompresyonu → oksiput içine yayılan ağrı , el ve ayaklarda parestezi , üriner retansiyon veya inkontinans el fonksiyonlarında ve yürümede ani bozulma

ROMATOİD ARTRİTTE LABORATUVAR BULGULARI

- Anemi
- Lökositoz
- ESH yükselir
- CRP yüksektir
- RF+ Anti CCP+ olabilir
- Alfa 2, fibrinojen artmıştır
- Albumin düşer,gama globulin yükselir
- Kompleman serumda normal sinovial sıvıda düşüktür
- ANA negatif veya düşük titrede + olabilir
- Sinovial sıvıda RF pozitiftir, hücre sayısı 5.000 den fazladır

2010 ACR/ EULAR RA KLASİFİKASYON KRİTERLERİ

Diğer hastalıklarla açıklanamayan en az bir eklemden sinoviti bulunan hastalarda;

A. Eklem tutulumu

Bir büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem	2
4-10 küçük eklem	3
>10 eklem (en az bir küçük eklem)	5

B. Seroloji

Negatif RF ve negatif ACPA	0
Düşük titrede pozitif RF veya ACPA	2
Yüksek titrede pozitif RF veya ACPA	3

C. Akut faz reaktanları (en az biri gereklidir)

Normal CRP ve normal ESH	0
Yüksek CRP veya ESH	1

D. Semptom süresi

< 6 hafta	0
≥ 6 hafta	1

Toplam skor 6 ve üstünde ise RA tanısı kesinleşir

HASTALIK AKTİVİTESİ

- Şiş eklem sayısı
- Hassas eklem sayısı
- ESH veya CRP ye göre hesaplanır;

- DAS 28 < 2.6 remisyon
- DAS 28 ≤ 3.2 düşük aktivite
- DAS 28 < 5.1 orta aktivite
- DAS 28 ≥ 5.1 yüksek aktivite

KÖTÜ PROGNOZ BELİRLEYİCİLER

- Eklemde çok aktif inflamasyon
- Pozitif RF
- Anti CCP pozitifliği
- ESH veya CRP yüksekliği
- Erken radyolojik erozyonlar
- Ekstraartiküler bulgular
- Kötü fonksiyonel skorlama
- Kötü sosyo-ekonomik koşullar

EKSTRAARTİKÜLER BULGULAR

Sistemik Bulgular ;

Ateş

Lenfadenopati

Kilo kaybı

Halsizlik

Dermatolojik Bulgular;

Palmar eritem

Subkütan nodüller

Vaskülit

Göz Bulguları;

Keratokonjunktivitis sicca

Sklerit, episklerit

Koroid ve retinal nodüller

Pulmoner bulgular

Plörezi

Romatoid nodüller

İnterstisyel akciğer hastalığı

Arterit

Kardiyak Bulgular,

Perikardit

Myokardit

Romatoid nodüller

Koroner vaskülit

Nörolojik Bulgular;

Tuzak nöropatiler

Periferik nöropati

Mononöritis multipleks

Atlantoaksiyel subluksasyon

Hematolojik Bulgular;

Splenomegali

Felty sendromu

Lenfomalar

Kronik hastalık anemisi

Diğer;

Amiloidoz

Malignite

Enfeksiyon

Osteoporoz

Hepatik bulgular

Renal hastalık

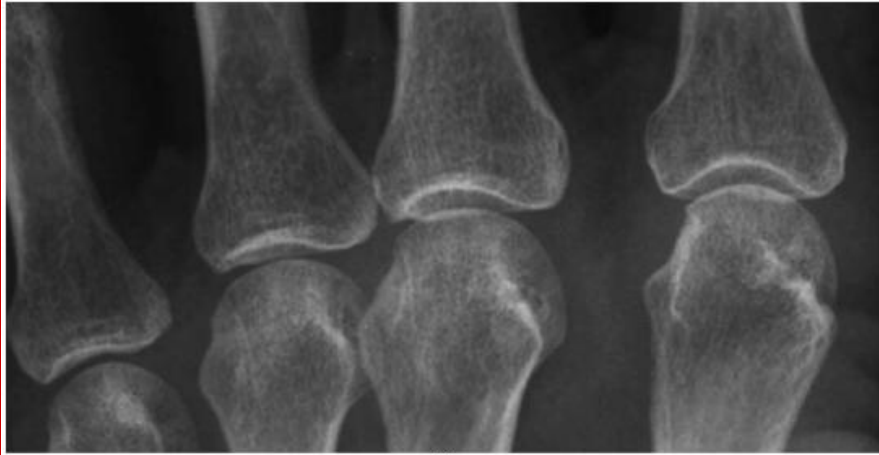
ROMATOİD ARTRİTTE RADYOLOJİK BULGULAR

- Eklem çevresi yumuşak doku yoğunluğunda artış
- Eklem çevresi kemiklerde osteopeni
- Eklem aralığında daralma
- Marginal erozyonlar
- Ulnar deviasyon
- Subluksasyon ve luksasyon

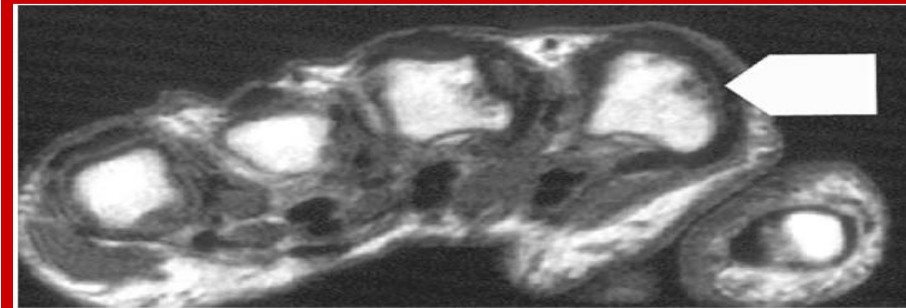
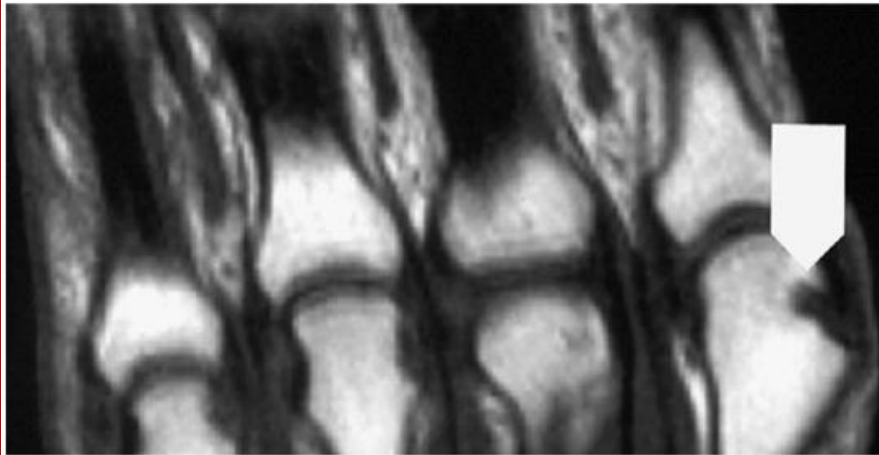


Eklem aralığında daralma
Marjinal erozyonlar

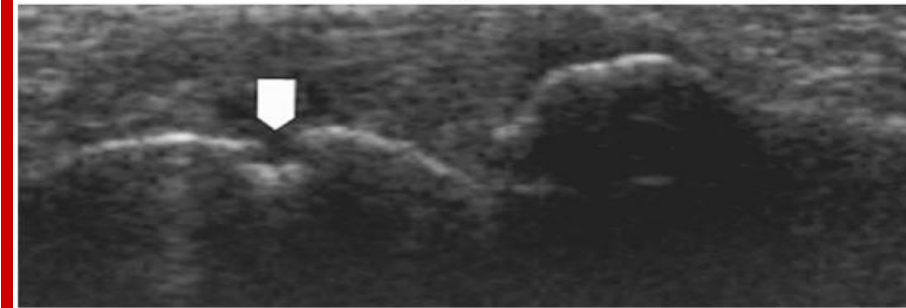
Erken RA'da X-ray, MRI, US'da erozyyon



(a)



(c)



(d)



REHABİLİTASYON

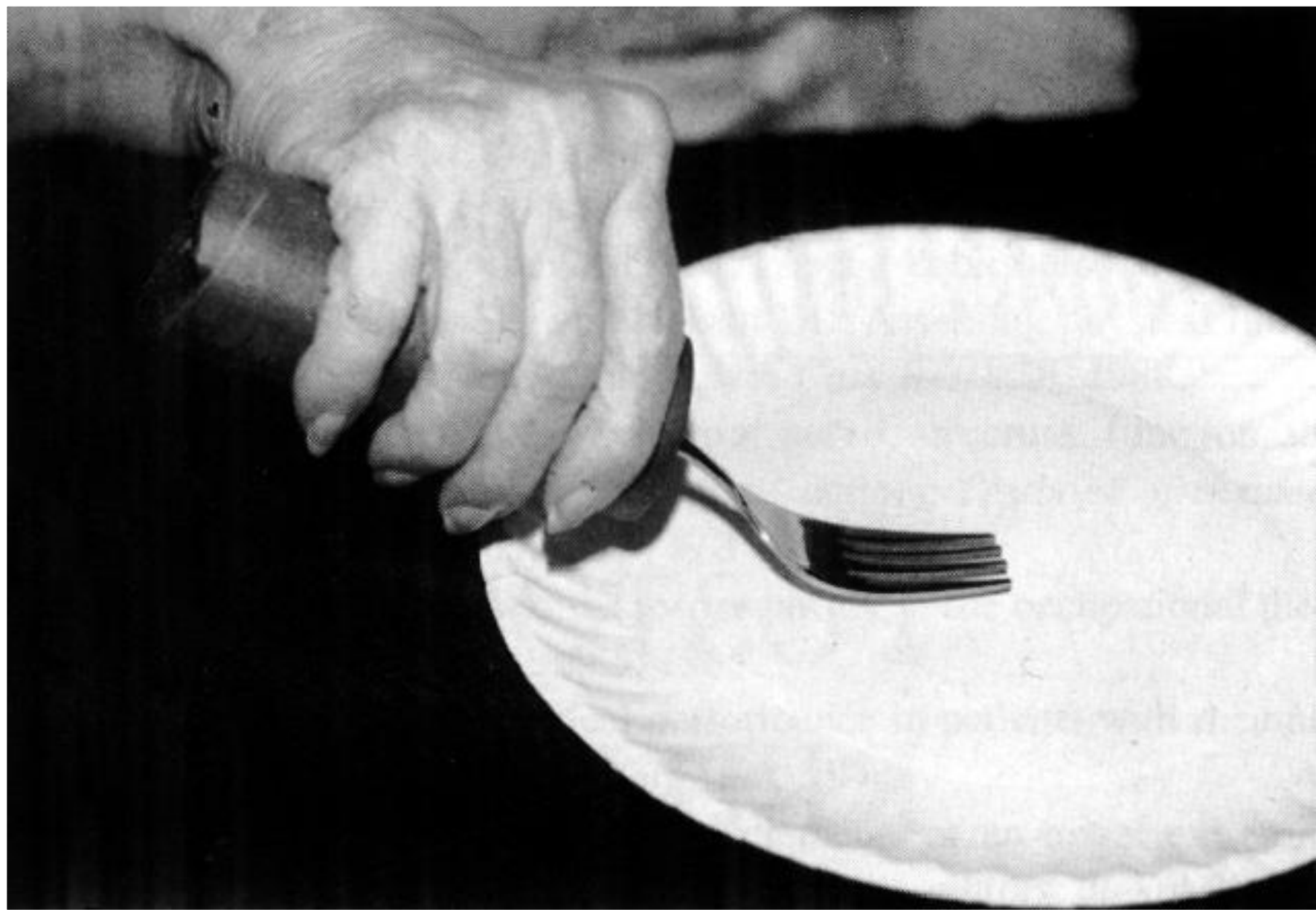
- İmmobilizasyon
- Atelleme : eklem üzerine binen yükün azaltılması, ağrının azaltılması, fonksiyonel pozisyonun korunması
- Soğuk uygulama: inflamasyon kontrolü sağlar
- Analjezik akımlar
- Terapötik egzersizler
- Yardımcı cihazlar
- Gerekirse intraartiküler steroid uygulamaları
- Günlük yaşam aktivitelerinin düzenlenmesi

EL BİLEK İSTİRAHAT ATELİ



ULNAR DEVIASYON ATELİ





GÜNLÜK YAŞAM MODİFİKASYONLARI



GÜNLÜK YAŞAM MODİFİKASYONLARI



FARMAKOLOJİK TEDAVİ

SEMPTOM BASKILAYAN İLAÇLAR (Eklem hasarını engellemezler)

- Basit analjezikler
- Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)
- Selektif NSAİİ (Cox2 inhibitörleri)
- Kortikosteroidler : Kuvvetli anti-inflamatuvar etki , eklem hasarını önleme?

NONSTEROİDAL ANTI İNFLAMATUVAR İLAÇLAR (NSAİDs)

- Analjezik, anti-piretik ve anti-inflamatuvar etkileri vardır.
- Etki mekanizması: PGHS-1(COX-1) ve PGHS-2(COX-2) olarak bilinen siklooksijenaz aktivitesinin inhibisyonudur.
- NSAİD ilaçların büyük çoğunluğu oral olarak absorbe edilir, %90-95 plazma proteinlerine bağlanır, karaciğerde metabolize edilir ve hem glomerular filtrasyonla hem de tubuler sekresyonla ekskrete edilir.

NSAID'ler ve ilaç etkileşimleri

- Methotreksat ve digoksin plazma konsantrasyonunu artırır
- Beta blokörler, diüretikler, ACE inhibitörleri ve vazodilatörlerin hipotansif ve diüretik etkilerini azaltır
- Düşük doz aspirinle birlikte kullanımı aspirinin platelet üzerine etkisinin önlenmesine neden olur.
- Oral antikoagulanların etkisini arttırarak GIS kanamasına yol açarlar
- Oral hipoglisemik sülfonilürenin matabolizmasını inhibe ederek hipoglisemiye (Fenilbutazon Oksifen butazon, Azopropazon) neden olurlar

NSAID'ların Yan Etkileri

- Gastro-intestinal: karın ağrısı, bulantı, iştahsızlık, erezyon ve ülserler, anemi, GI hemoraji ve perforasyon, diyare
- Renal:Tuz ve su retansiyonu, ödem, renal fonksiyonların bozulması, akut böbrek yetmezliği, hiperkalemi
- SSS: Baş ağrısı, vertigo, sersemlik, konfüzyon, depresyon, epilepsi eşiğini düşürme

NSAID'ların Yan Etkileri

- Trombositler: Trombosit aktivasyonunun inhibisyonu, artmış hemoraji riski,
- Uterus: Gestasyonda uzama, travay inhibisyonu
- Hipersensitivite: vazomotor rinit, anjionörotik ödem, astma, sıcak basması, hipotansiyon, şok
- Kardiyovasküler: Ductus arteriosus kapanması, kalp yetmezliğinin kötüleşmesi, MI, hemorajik inme
- Karaciğer: Geçici enzim yüksekliği, kolestaz, Akut KC hasarı
- Cilt: Fotosensitivite, eritema multiforme, ürtiker, toksik epidermal nekroliz

SİSTEMİK GLUKOKORTİKOİDLER

- Proinflamatuar sitokinlerin sentezinin azaltılması (IL-1,IL-2,IL-6, TNF α gibi)
- Phospholipas A² inhibisyonu
- COX-2 transkripsiyonunun baskılanması
- Proinflamatuar enzimlerin sentezinin baskılanması (kollajenaz, elastaz, plazminojen aktivatörü gibi)

KS dozları (EULAR Standing Committee)

- Düşük doz: $\leq 7,5$ mg
- Orta doz: $>7,5$ mg- ≤ 30 mg
- Yüksek doz: >30 mg- ≤ 100 mg
- Çok yüksek doz: >100 mg

GLUKOKORTİKOİDLERİN YAN ETKİLERİ

Gastrit, ülser ve GIS kanama riskinde artış

Enfeksiyon riskinde artış

Diabet ve glukoz intoleransı

HPA yetmezlik (10-15 mg/gün 4 hafta → adrenal supresyon)

Nöropsikiyatrik

Uyku bozukluğu,

Posterior subkapsüler katarakt

İntraoküler basınçta artma

Gebelikte kullanımı : fetal gelişim geriliği, düşük doğum ağırlığı (Prednizon ve Prednisolon tercih edilmeli)

DMARDs

A. Sentetik DMARDs

B. Biyolojik DMARDs

SENTETİK DMARDs

a. Konvansiyonel DMARDs

Metotreksat 10-20mg/hafta

Leflunomid 20mg/gün

Sulfasalazin 2gr/gün

Hidroksiklorokin 200-400mg/gün

b. Hedefe yönelik DMARDs

Sentetik Janus Kinas (JAKs) inhibitörleri

Tofacitinib

Baricitinib

Filgotinib

B. Biyolojik DMARDs

a. Biyo-orijinal

TNF inhibitörleri,
B hücre baskılayan,
T hücre inhibitörleri,
IL-6 reseptör inhibitörü

b. Biyo-benzer

bs-infliksimumab
bs-rituksimumab
bs-adalimumab
bs-etanercept

Sentetik DMARD ların ortak özellikleri

- Yavaş etkili olmaları
- Sedim ve CRP gibi akut faz reaktanlarında düşüşe neden olmaları
- HAQ ile belirlenen fonksiyonel durumda düzelme yapmaları
- Radyolojik progresyonu yavaşlatmaları

BİYOLOJİK DMARD lar

TNF inhibitörleri

İnfliximab (Remicade) İV infüzyon

Etanercept (Enbrel) Subkütan

Adalimumab (Humira) Subkütan

Golimumab subkütan

Sertolizumab pegol

IL- 6 inhibitörleri

Tocilizumab

Sarilumab

Sirukumab

Clazakizumab

B hücre baskılayıcı

Rituximab (Mabthera)

T Lenfosit aktivasyonu baskılayıcı

Abatacept (Orencia)

BİYOLOJİK DMARD YAN ETKİLERİ

- İnfüzyon reaksiyonları
- İnfeksiyon riski
- Tüberküloz
- Neoplazi ve Lenfoma
- Otoimmün yanıtlar Akut artritle başlayabilir
- Demiyelinizan sendromlar
- Konjestif kalp yetmezliği
- Sitopeni
- Hepatotoksisite

DİĞER İLAÇLAR

- Azathioprin
- Klorambucil
- Siklofosfamid
- Siklosporin
- Mikofenolate mofetil
- Ve kombinasyon tedavileri

RA'da uygulanan cerrahi tedaviler

- Karpal Tünel serbestleştirme operasyonu
- Sinoviyektomi
- Metatars başlarının rezeksiyonu
- Eklem füzyonu subtalar triple artrodez
- Total eklem artroplastisi (kalça,diz)