

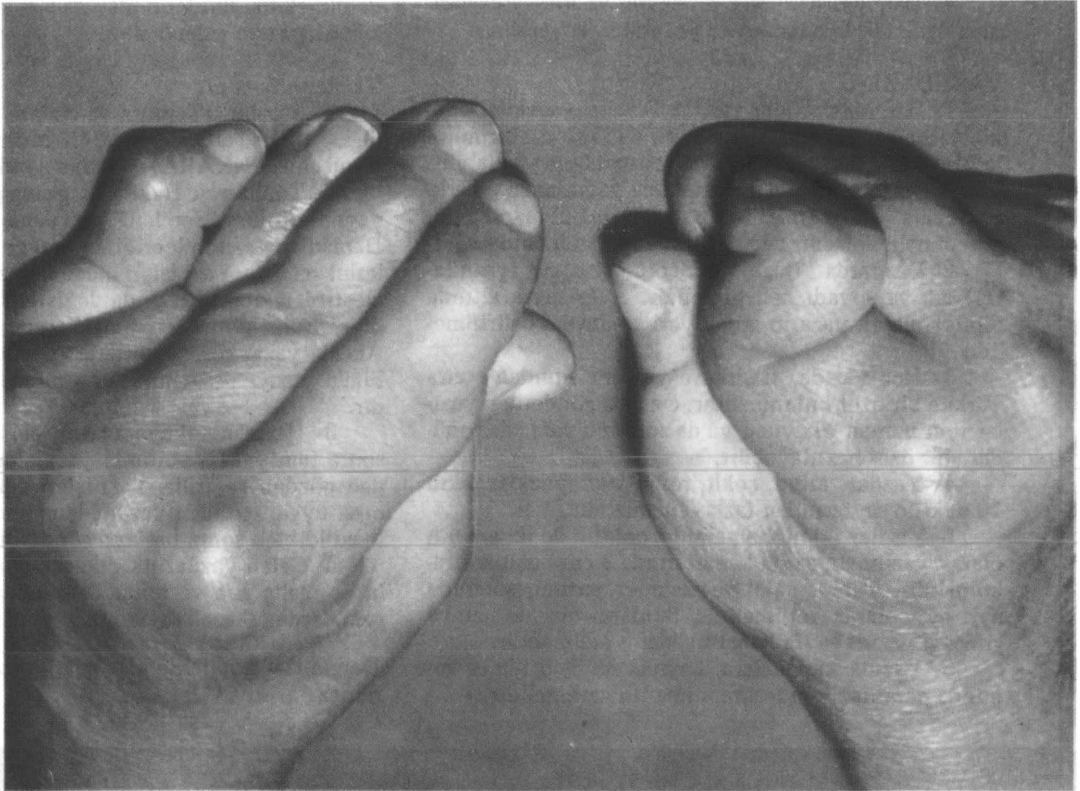
# Romatoid Artrit Ve Tedavisi

Manual of Medical Therapeutics'ten çeviren

Dr. Bilal SERT

SSK Ulucanlar Doğumevi Asistanı

*Ramatoid Artrite  
bağlı el parmak de-  
formiteleri*



*Romatoid artrit (RA) sistemik, etyolojisi bilinmeyen, sinovyal dokuların klinik görünümü baskın iltihabi bir hastalıktır. Hastalığın görünümü çeşitlidir fakat, eklemleri simetrik olarak etkilemeye eğilimlidir. Ayrıca kronik ve progressiftir. Birçok hastanın tıbbi, cerrahi ve rehabilitasyon kombine tedavilerinden fayda görmelerine rağmen, kesin ve spesifik bir tedavisi yoktur. Tedavi girişiminin üç amacı vardır: 1) Eklemlerdeki ve diğer dokulardaki inflamasyonu süprese etmek, 2) Eklem fonksiyonlarını korumak ve deformatleri önlemek, 3) Ağrıyı gidererek veya fonksiyonları geliştirerek, eklem bozukluklarını tamir etmek.*

## I. TIBBİ TEDAVİ

### A. Salisilatlar

Bazen Romatoid artritli hastalarda, tedavide sadece, salisilatlar, gereksinim duyulan ilaçtır. Uygun dozlarda salisilatlar, anti inflamatuvar etkileri yanında, anti-piretik ve analjezik etkilere de sahiptirler.

Serum salisilat seviyesinin 15 - 25 mg/100 ml. olması anti-inflamatuvardır ve uygun olarak doz ayarlanabilmesi için moniterize edilmesi gerekebilir. Tabletlerin yemekten sonra veya anti-asitlerle alınması, gastrik irritasyonu en aza indirebilir. Tamponlu preparatlar çok az avantaj sağlarlar. Bağırsakta çözülen tabletler (Ecotrin), belki gastrik irritasyonu azaltır fakat, bu ilaçların absorpsiyonu geciktiğinden ve büyük oranda değişken olduğundan, dikkatli serum seviyelerinin moniterize edilmesini gerektirir. Aspirin yerine magnezyum salisilat (Mobidin) ve kolin salisilat (Arthropan liquid) verilebilir. Bunlar gastrik (Trilisate) ve salsalate (Disalcid) salisilat derivesidirler. Bunlar da daha az GI irritasyonuna sebep olurlar. İlave olarak serum yarılanma süreleri daha uzundur ve daha az sıklıkla ilaç alınımı gerektirirler.

1. Endikasyonlar: Salisilatlar birçok durumlarda analjezik, anti-pretik ve anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle kullanılırlar. Genellikle romatoid artrit tedavisinde, seçilecek ilk ilaç salisilatlardır.

2. Metabolizma: Absorbe edilen dozun % 50-80'i albümine

bağlanır. Karaciğer tarafından metabolize edilir ve böbreklerden süzülür. İdrarın, anti-asit alınarak alkalize hale gelmesi, böbreklerden atılım oranını belirgin bir şekilde artırır.

3. Veriliş Şekli: Aspirin ağızdan 650-1300 mg. dozlarda, 6 saat ara ile günde 4 defa verilir. Günlük 2,6 - 5,2 mg. (8-16 tbl. 325 mg. şeklinde) genellikle anti-inflamatuvar serum seviyesini sağlar (15-25 mg/100 ml). Bununla birlikte yaşlı hastalar, aspirin ve diğer anti-inflamatuvar ilaçlara karşı daha az toleranslıdır. Rektal suposituarlar, bazı uygun seçilmiş hastalar için kullanılabilir fakat, rektal emilim yavaş ve yetersizdir. Ayrıca tekrarlanan rektal uygulamalar, rektumda irritasyona sebep olurlar. Magnezyum salisilat 600 mg. tablet olarak günde 3 veya 4 verilebilir, bazen doz günde 8 tablete kadar çıkabilir. Uygun kolin salisilat dozu (650 mg. salisilata eşdeğer) olarak, günde 6 defa 1 çay kaşığı verilebilir. Kolin magnezyum tri salisilat 500 mg. tbl. 1-3 tbl. günde 2 defa. Salsalate 2 x 500 mg. tbl. günde 3 defa verilir. Serum salisilat seviyeleri, doz ayarlanmasında en uygun rehberdir. Tablo 1.

4. Kontr Endikasyonlar: Salisilatlara karşı, özellikle astma ve nasal polip hikayesi olan hastalarda, idiosenkrazi reaksiyonu oluşabilir. Tüm salisilat türevlerinin bu hastalara verilmesi önlenmeli veya çok dikkatli olarak verilmelidir. Hiperürisemili hastalarda, salisilatlar dikkatli kullanılmalıdır. Düşük doz aspirin: 1-2 gm/gün urikoretentif, yüksek doz aspirin: 3 - 5 gm/gün urikosuriktir. Salisilatlar probenecid ve sulfonpirazonun etkilerini azaltabileceklerinden, genellikle bu ilaçlarla birlikte verilmemelidir. Salisilatlar yani non -

## toplum ve hekim

TABLO I : NONSTERÖİD ANTI İNFLAMATUVAR AJANLAR (NSAIA)

JENERİK İSMİ	PİYASA İSMİ	TABLET BÜYÜKLÜĞÜ (mg)	BAŞLANGIÇ DOZU	MAKSİMUM GÜNLÜK DOZAJ	
Acetylsalicylate <sup>a</sup>	Aspirin	325	650 - 1300	4-6 saatte eşit doz	b
Magnesium Solicylate	Mobidin	600	600 - 1200 (3x1),(4x1)		b
Choline Salicylate	Arthropan			4-6 saatte eşit doz	b
Choline Magnesium trisalicylate	Liquid	Bir çay kaşığı=650 mg	650	2x1	b
	Trilisate	500-750	1000 - 1250	2000 - 2500 tek doz	b
		Bir çay kaşığı 500	1000 3x1 veya 1500 2x1		b
Salsalate	Disalcid	500			b
Fenoprofen					
Calcium	Nalfon	200, 300, 600	300 - 600 (4x1)		3200
İbuprofen	Motrin	300, 400, 600	400 (4x1)		2400
Naproxen <sup>a</sup>	Naprosun	250, 375, 500	250 - 375 (2x1)		1000
Indomethacin	Indocin	25, 50, 75	25 (3x1), 75 tek doz		200
Tolmetin					
Sodium <sup>a</sup>	Tolectin	200, 400	400 (3x1)		2000
Sulindac	Clinoril	150, 200	150 (2x1)		400
Meclofenamate					
Sodium	Meclomon	50, 100	50 (3x1)-(4x1)		400
Phenylbutazone	Butazoliclin	100	100 (3 x 1)		600 <sup>c</sup>
Oxyphen butazone	Tandearil	100	100 (3x1)		600 <sup>c</sup>
Zomepirac sodium	Zomax	100	100	6-8 saatte eşit doz	600 c
Naproxen sodium	Anaprox	275	275	6-8 saatte eşit doz	1375 <sup>c</sup>
Piroxicam	Feldene	10,20	20	20 tek doz	20

a. Romatoid Artrit 1.A3 ve 1B, 1,3'e çocuk dozu için bakın.

b. Serum salisilat seviyeleri ölçümü ile tespit edilmiştir.

c. Romatoid Artrit 1.B 5'e bakın.

steroid anti - inflamatuvar ilaçlarla verildiğinde, bu yeni ilaçların serum seviyeleri düşer. Bunların birlikte kullanılmaları tavsiye edilmiştir. Salisilatlar geniş dozlarda plazma protrombin seviyesini azaltır ve anti - koagülan tedavide olan hastalara verilmesi önlenmelidir.

5. Yan Etkileri: Gastro - intestinal düzensizlik, hazımsızlık, bulantı ve GI kan kaybı, en çok görülen ortak yan etkilidir. Masif kanama, gastrik ve duodenal ülserasyon görülmez. Santral sinir sistemi semptomları: Kulak çınlaması, sağırılık, baş dönmesi, ve iritabilite özellikle yaşlılarda yüksek dozlarda görülebilir. Özellikle juvenil romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosusta tedavi edici sınırlardaki serum salisitit seviyeleri, arasıra da olsa düzeltilebilir. Karaciğer transaminaz ve alkalın fostataz yükselmesi görülebilir. Aspirinin oluşturduğu, düzeltilebilir renal fonksiyon azalması

SLE ve RA'li hastalarda görülmektedir. Bu durum bazı normal şahıslarda da oluşabilir. Trombosit agregasyonunun, geri dönülmez bir şekilde, aspirin tarafından azalmasının bilinmesinden beri, koccülasyon defekti ve kanamaya meyilli hastalarda tedbirli olunmalıdır. Serum seviyesinin 40-90 mg/100 ml olması toksiktir ve hiperventilasyon, respiratuvar alkalosis, metabolik asidozis, ateş, koma ve nihayette renal yetmezlik ve kardiovasküler kollapsla birlikte dehidratasyona kadar ilerleyebilir.

### B. Diğer nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar

Bu ilaçlar salisilatlar kadar etkilidirler fakat, çeşitli romatizmal hastalıkların tedavisinde, salisilatlardan daha

fazla etkili değildirler. Bu ilaçlar gut hastalığının tedavisinde de kullanılabilir. Bu ilaçlar salisilatlarla benzer, düşük anti-piretik analjezik ve anti-inflamatuvar fakat, genellikle daha az yan etkileri, daha düşük oranda ototoksiteleri vardır ve ayrıca daha az sıklıkla verilir. Klinik çalışma sonuçlarına göre: Hastanın tek bir nonsteroid ilaca cevabı değişir ve önceden tahmin edilemez. Böylece, eğer bir ilaç etkili değilse, diğer bir başkası denenmelidir. Bu ilaçlar belirgin bir şekilde, aspirinden daha pahalıdır.

Bu ilaçların başlıca yan etkisi, hafif hazımsızlık, bulantı ve arasıra baş ağrısıdır. Aspirine allerjisi olanlar, genellikle bu tip ilaçlara da duyarlıdır. Düzeltilebilir karaciğer transaminaz yükselmeleri, kreatinin yükselmeleri ve trombotik agregasyonunun inhibe olması, salisilatlarla olduğu gibi oluşabilir. Bu ilaçlar tuz tutulmasına, böylece ödeme ve konjestif kalp yetmezliğine ve kötüleşmesine sebep olabilirler. Bu ilaçlar aspirinle birlikte kullanılmamalıdır. Diğer dikkat edilecek hususlar, aşağıda özel olarak ilaçlar tartışılırken belirtilecektir.

**1. Propionic acid derivatları:** Fenoprofen (Nalfon) Ibuprofen (Motrin) ve naproxen (Naprosyn): Bu ilaçlar yüksek bir oranda plasma proteinlerine bağlanırlar ve böbrek yoluyla itrah edilirler. Bu ilaçlar hidantoinlerin, sülfonamidlerin ve Sülfonürelerin yerlerini alabilirler. Böylece bu ilaçların toksisitelerini arttırırlar. Propionik asit derivatları, warfarin tipi oral anti-koagülanlarla birlikte sıklıkla kullanılırlar fakat, bu ilaçlardan birinin kullanılmaya başlandığı veya durdurulduğu zamanlarda, dikkatli protrombin zamanının takip edilmesi gereklidir. Bu ilaçlar sadece ağız yolundan verilir. Romatoid artritli hastalar için önerilen dozlar şöyledir: Fenoprofen (300 ve 600 mg) günde 4 defa, Ibuprofen (300, 400 ve 600 mg.tbl) 400 mg. günde 4 defa (2400 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir), Naproxen (250 mg. tbl) 250 - 500 mg. sabah ve 250 mg. gece vakti, Fenoprofen absorpsiyonu yiyeceklerle birlikte alınırsa artar.

**2. Indomethacin (Indocin):** Indomethacin alan hastaların 1/3 - 1/2 sinde elde edilen uygunsuz semptomlar nedeniyle, vakaların %20'sinde ilacın alımı durdurulmalıdır. Peptik ülserasyon ve kanamayı içeren GI toksisiteleri, diğer nonsteroid anti - inflamatuvar ilaçlardan daha ciddidir ve bu nedenle, daha önce ülser hastalığı hikayesi olan hastalarda ilaç alımını yasaklanmalıdır. Santral sinir sistem etkilenmeleri yaşlılarda gençlerden daha fazladır ve ciddi baş ağrısı, kulak çınlaması, depresyon, hallüsinasyon, felç gibi durumları içerir. Nadiren aplastik anemi, hemolitik anemi, lökopeni ve trombositopeni oluşmuş bulunmaktadır. Gebelerde ve süt annelerde ilacın kullanımı kontrendikedir. Protrombin zamanı periyodik olarak kontrol edilmesiyle warfarin anti koagülanlarının doz değişikliği gereksizdir kullanılabilir.

Indomethacine (25 ve 50 mg kap.) ağız yoluyla verilir, 25 mg/günde 3 defa yemeklerden sonra verilmek üzere başlanır. Bu doz eğer gerekirse 25 mg'lık her birkaç günde artışlarla en fazla 200 mg/gün'e çıkabilir. 50 - 100 mg'lık bir gece dozunun, sabah katılığı olan romatoid artritli hastalarda etkinliği gözlenmiştir.

**3. Tolmetin (Tolectin):** Kimyasal olarak indomethacin

benzeridir fakat, daha az GI ve SSS yan etkileri mevcuttur. Bu ilaç aspirinle birlikte çocuklarda kullanılması onaylanan, yalnızca ikinci monsteroidal anti inflamatuvar ilaçtır (2 yıl ve daha yaşlılarda).

Genellikle warfarin anti - koagülanlarının dozajı tolmetin kullanılmasıyla değişmez.

Tolmetin (200 ve 400 mg. tbl) ağızdan 400 mg.tbl' ler halinde yemeklerden sonra günde 3 defa verilir. Bu doz başlangıç inflamasyonunun kontrolünden sonra azaltılabilir. Çocuklar için tavsiye edilen başlangıç dozu, 20 mg/kg/günlük dozun günde 3 ve 4 defada olmak üzere verilmisidir. Tedavi edici doz sınırları 15 - 30 mg/kg/gün arasıdır.

**4. Sulindic (Clinoril):** Kendisi ve onun aktif metabolitleri, karaciğer içi sirkülasyona kadar gider fakat, uriner yoldan itrah olunur. Başlangıç çalışmalarında warfarin anti - koagülanları ve oral hipoglisemik ajanları arasında herhangi bir reaksiyon gözlemlenmemiştir. Sulindic 150 - 200 mg tabletler halinde bulunabilir. En fazla verilebilecek günlük doz, günde iki defa olmak üzere 200 mg'dır.

**5. Phenylbutazone (Butazolidin) ve Oxyphenbutazone (Tanderil):** Bunlar, eski iki tane nonsteroidal anti - inflamatuvar ilaçtır. Romatoidartritten ziyade, ankilozan spondilit, travmatik tenosinovitis, bursitis ve akut gut tedavisinde daha etkilidir veya etkili olmaya daha meyillidir. Bunlar diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında, daha fazla toksik olmaları, genellikle uzun süre kullanılmalarına engel olur.

Bu ilaçlar çok ciddi kemik iliği depresyonuna sebep olabilir ve 1977'deki İngiliz Araştırmasında: İlaç alımı sonucu ölüme sebep olan aplastik anemileri yapan ve e r çok üzerinde durulan iki ilaçtır. Onlar lökopeni, agranülositoz, trombositopeni ve aplastik anemi ile birlikte görülebilmektedir. Doktorlar, bu ilaçlarla yapılan tedavi süresince, trombosit sayımı ve kan sayımını yapmak zorundadırlar. Bununla birlikte, bu ihtiyaç tedbirleri, her zaman kan bozukluklarını tespit edemezler. Ayrıca bu ilaçların kullanılmasında, ciddi GI yan etkilerle birlikte peptik ülserasyon gözlemlenmektedir. Phenylbutazone ve oxyphenbutazone, warfarin anti - koagülanlarını alan hastalarda, protrombin zamanını uzatır. Ayrıca insülinin ve oralhipoglisemik ajanların hipoglisemik etkilerini arttırabilir.

Bu iki ilaç (Butazolidin, Tanderil) 100'er mg'lık tabletler halinde bulunur. Başlangıçta tavsiye edilen dozlar, inflamasyonun ciddiyeti ile değişkendir fakat , bir günlük total doz 800 mg'ı aşmamalıdır. (Örneğin: Akut gout için). Bu yüksek doz yalnızca bir gün kullanılmamalı ve bunu hızlı bir şekilde dozun azaltılması izlemelidir. Daha habis inflamasyonlarda, 100 mg'lık 3 veya 4 defalık doz yeterlidir. Bu iki ilaç yemekle birlikte verilmeli ve böylece GI bozukluklar azaltılır. 7 - 14 gün sonra tedavi kesilmelidir.

### C. Altın Tuzları:

**1. Endikasyonlar:** Altın tuzları tedavisi, aktif sinoviti olup, salisilat ve diğer nonsteroid anti - inflamatuvar ilaçlarla yapılan konservatif tedaviye cevap vermeyen hastalarda dü-

## toplum ve hekim

şünülmelidir. Hızlı ilerleyen erosif artriti bulunan hastalarda, çabuk altın tuz tedavisi için adaydırlar. Genel olarak altın tuzları nonsteroid anti - inflamatuvar ilaçlardan daha etkilidir ve bazı araştırmalar göstermiştir ki; altın tuzları gerçekten romatoid artroidin doğal gidişini değiştirir. Bunu de kemik erozyonlarını ve eklem aralıklarındaki daralmaları azaltarak yapar. Yaklaşık 2/3 tedavi edici miktarlarda altın tuzları alan romatoidli hastalar, belirgin bir iyileşme gösterirler. Bununla birlikte, ilacın kullanımını sık enjeksiyonlar nedeniyle, yakın klinik takip ve laboratuvar parametrelerin ciddi potansiyel toksisitesi nedeniyle monitorize edilmeleri gerektiğinden dolayı zordur. Bu tuzlar ayrıca juvenil romatoid artrit ve psoriyatik artritlerde başarı ile kullanılmaktadırlar.

**2. Metabolizma:** Suda çözülür altın tuzları IM yoldan hızla absorbe edilir ve birkaç saatte maximum plasma konsantrasyonuna ulaşır. Bunlar bütün vücutta depo edilir fakat, birincil olarak retikuloendotelial sistem (Karaciğer ve dalak), renal tubuluslar ve sinovyal sıvı gibi inflamasyon alanlarında birikir. İtrahe ilk günde böbrek yoluyla ve çok yavaştır. Her dozun %85'i en az bir hafta vücutta kalır. Serum seviyelerinin ölçülmesiyle toksik seviyeleri tahmin etme faydası gösterilememiştir.

**3. Veriliş Şekli:** Altın tuzları derin IM enjeksiyonlar şeklinde verilir. Altın sodyum tiomalat (Myochrysine) ilacın aqueous solüsyonudur; gold thioglukoz (Solganal) yağlı süspansiyondur ve absorpsiyonu yavaştır. Başlangıç dozu 25 mg'dan daha küçük olmalıdır ki; bu doz ilaç allerjisinin testi içindir. Eğer bu doz tolere edilirse, bir hafta sonra 50 mg verilmeli, daha sonra haftalık 50 mg'a geçilmelidir. Eğer hiç bir yan etki gözlenmez ise, gelişim genellikle, başlangıçtaki birikim dozu 400 -700 mg iken yavaş ve sürekli. Eğer birikim dozu 1000 mg'dan fazla olduğu halde hiçbir iyileşme oluşmamış ise, ilaç kesilmelidir.

Gelişme gösteren hastalarda 50 mg'lık enjeksiyonunun sıklığı, total 1000 mg verildikten sonra, iki haftada 50 mg'a indirilmelidir. Eğer bu uygulama iyi bir şekilde tolere edilirse vebu doz 4 defa daha aynı şekilde verildikten sonra iyileşme devam ederse, azaltma 3 haftada bir 50 mg'a indirilmeli ve bu dozun da 4 defa daha yapılmasından sonra, son bir 50 mg/ay'lık doz ile genellikle başarılı sonuç elde edilir.

Uzun süre tedavide kalan ve iyi fayda görenlerde altın dozu, her dört haftada bir 25 mg azaltılır. Eğer, dozlar arası period uzadığında yeni bir alevlenme olursa, bu alevlenme geçene dek, kısa aralarla doz uygulanmasına yeniden başlanmalıdır. Eğer altın kesilirse hastalık genellikle birden, birkaç ay içerisinde alevlenir ve ilacın tekrar kullanılmasına karşı direnç gelişir. Bu nedenle tedaviye iyi cevap veren ve yan etkileri olmayanlar, kesin olmamakla beraber ayda bir altın enjeksiyonu olmalıdırlar. Ayrıca birkaç yıllık tedaviye iyi cevaptan sonra, sinovitiste altın alınmasına karşı direnç oluşur ve bundan sonra ilaç tedavisinde de büyük değişiklik gerekir. Altın kadavisi başarı gösterdikten sonra, altın vücuda verilirken ve yavaşça uzaklaştırılırken, diğer öteki anti-inflamatuvar ilaçlar semptomatik artrit tedavisinde kullanılmalıdır.

Oral altın preparatlarının (Auranofin) klinik denemeleri son zamanlarda başarılıdır.



Romatoid Artritin el parmak deformiteleri sık görülen bulgularındır, ancak diz ve ayak parmaklarındaki deformitelerde az değildir.

**4. Kontrendikasyonlar ve Yan Etkiler:** Altın tuzları, daha önce toksik reaksiyon gösterenlerde ve altına allerjisi olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir. Bazı toksik reaksiyonların %50'den fazla hastada görülmesine rağmen, ilacın kesilmesi %15'den daha az vak'ada gerekir. İstenmeyen (Arzu edilmeyen) reaksiyonlar, tedavi süresince herhangi bir zamanda çıkabilir fakat, toksisite genellikle altın tuzları 300 - 500 mg verilmeden önce görülmez. En sık görülen altın tuzu toksik belirtisi dermatittir ve bunun habercisi kaşınma veya eosmofilidir. Enjeksiyonlara deri ve mukoza membran lezyonları iyileşene kadar ara verilmelidir. Bundan sonra küçük bir test dozu verilebilir ve eğer deri reaksiyonu oluşmazsa, tedaviye daha önce belirtildiği gibi devam edilir.

Altın nefropatisi, muhtemelen bir immün mekanizma ile oluşur ki; genellikle ilk belirtisi proteinüri veya mikroskopik hematürüdür. Eğer bu ünner anormallikler açığa çıkarsa, idrar tahlili normal oluncaya ve ilaç küçük dozlar halinde tekrar verilmeye başlanıncaya kadar tedavi kesilmelidir. Eğer bu idrar anormallikleri tekrar açığa çıkarsa, altın tuzları kesinlikle kesilmelidir. Nefrotik sendrom, tedavinin kalıcı olarak kesilmesini gerektiren ciddi bir reaksiyondur. Böbrek yetmezliğine kadar ilerleyen vak'a sayısı çok azdır.

Altın tuzlarının en ciddi yan etkileri hematojeniktir: Trombositopeni, lökopeni, agranülositoz ve aplastik anemi. Aplastik anemide ölüm oranı %60'dan fazladır. Bundan dolayı hekimler, mutlaka hemogram ve trombosit sayımının sıklıkla istemelidirler. Buna rağmen, bu testler ciddi kan tablosu bozukluğu gelişecek tüm hastaları taramaya yetmeyecektir. Tedavinin ilk birkaç ayı için, idrar tetkiki ve kan testleri her altın enjeksiyonundan önce yapılmalıdır. Eğer 3 - 4 aydan sonrada herhangi bir değişiklik olmasa, testler 2 - 4 haftalık aralıklarla ve sonucunda 6 - 8 haftalık aralıklarla yapılabilir. Ciddi altın toksisitesinin tedavisi glukokortikoidlerin ve selazyon yapıcı ilaçların kullanımını da içerir fakat, küçük bir olasılıkta olsa, bu tedavilerden herhangi birisi hayati tehdit edici problem şeklinde sonuçlanabilir.

Nitritoid reaksiyonları ki; yüzde kuruma, terleme, kulak çınlaması ve senkop belirtileri içerir, enjeksiyondan sonra ortaya çıkarlar. Fakat bu gibi reaksiyonlar nadir ve genellikle yağlı altın tioglukoz (Solganol) preparatları ile önenebilir. Geçici olarak artan adale kasılmaları, artraljiler ve Myaljiler arasıra enjeksiyonları takiben görülür ve tioglukoz preparatlarının kullanılmasıyla önenebilir. Altın tedavilerinde kolestatik sarılık ve diffüz akciğer bozukluğu sendromu nadiren rapor edilmiş bulunmaktadır.

#### D. Penicillamine (Cuprimine, Depamine)

B, B—dimetik sisteindir. Penisilinin hidrolitik bozulduğu sonunda elde edilir.

1. Endikasyonları: Altın tuzları gibi penicilaminin RA tedavisinde çok etkilidir. Bununla birlikte, bunun potansiyel olarak ciddi istenmeyen etkileri nedeniyle kullanımı bazı hastalarda kısıtlanmalıdır. Bu hastalar daha fazla konservatif tedaviden fayda görmeyenler, hızlı ilerleyen erozif sinovitleri olan ve bir takım bölgesel veya toksik reaksiyonlar nedeniyle altın tedavisine başlayamayan veya devam edemeyenlerdir. Penisilamin tedavisi birçok klinik ve laboratuvar parametrelerinin dikkatli moniterizasyonunun gerektirirken, ayrıca güvenilir bir şekilde, hastaların takip vizitleri de rapor edilmelidir.

2. Metabolizması: Penicilamin hızla GI traktüsten absorbe edilir ve üriner yoldan itrah olur.

3. Veriliş Şekli: Penicilamin 125 ve 250 mg'lık kapsüller halinde bulunur. Ağızdan ve yemeklerdeki metallerle oluşacak şelazyonu önlemek için yemekler arasında verilir. Penicilamin kullanımının erken raporlarında belirgin toksisite, "Alçak dozda ve yavaş git" doz programı ile azaltılmış bulunuyor. Günde dört defa ve 4 - 8 hafta süreyle 250 mg'lık günlük doz artışı izler. Bu da klinik belirgin iyileşme oluşana veya günlük doz 750 mg'a ulaşana kadar devam eder. İyileşme 3-6 aylık tedaviden önce genellikle görülmez. Eğer 750 mg'lık günlük doz ile 2 - 3 ayda hiçbir cevap gözlemlenmezse, 1000 mg/günlük doz denenebilir ki; bu dozda istenmeyen reaksiyonlar büyük bir olasılıkla artar. Eğer 750 mg/günlük dozun altında iyi bir cevap alınırsa, bu doza daha fazla arttırılmadan devam edilir.

Daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olmakla beraber, son zamanlarda toksik reaksiyonu olmayan ve iyi geliş-

me gösteren hastalara, penisilamine devam edilmesi tavsiye edilmiştir. Eğer hasta stabil ise, her 3 - 6 ayda bir doz 125 mg azaltılarak en düşük doza gelinir ve bu doz iyi bir cevap sağlar. Altın tedavisindeki gibi diğer anti-inflamatuvar ilaçlara devam edilmeli ve yalnızca penisilamin iyi cevap verdiğinde, kademeli olarak dozları azaltılmadır. Altın ve penisilamin, birlikte kullanılmamalıdır. Çünkü bunların aralarındaki çapraz reaksiyonlar hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır.

4. Kontrendikasyonlar ve Yan Etkiler: Peniciline alerji hikayesi olan bazı hastalar, aynı şekilde penisilaminde aynı hassasiyeti gösterirler. Penisilamin böyle hassas hastalara, eğer diğer tedavi uygulamaları kullanılmıyorsa, çok dikkatli bir şekilde verilmelidir. Penicilamin belki teratogeniktir. Raş tedavide en çok görülen ortak yan etkidir. Yaygın erupsiyonlar tedavinin ilk haftasında ortaya çıkarlar ve genellikle ilaç kesilirse kaybolurlar. Ayrıca düşük dozlarda ilaç tekrar verilirse toksik reaksiyonlar tekrarlamazlar. Bir aylık tedaviden sonra ortaya çıkan raşlar kaşıntılıdır ve pemphigus'u taklit edebilir. Bu reaksiyondan sonra tekrar penicilamine başlamak tehlikelidir. Ateşle birlikte raş oluştuğunda, ilacın verilmesi kesinlikle engellenmelidir.

Tat almadaki değişiklikler ilk bir aylık tedavide ortak görülen bir durumdur fakat, tat alma duyusunun azalması tedavi süresince genellikle kaybolur. Bu semptomun çinko ile tedavisi etkili değildir ve penicilaminle reaksiyona girer. Bazen ciddi stomatitler oluşur. Bu genellikle, ilaç kesildiğinde iyileşir ve ilaç düşük dozlarda tekrar başlanıldığında belirtiler tekrar oluşmayabilir.

Hayat tehdit edici hematolojik komplikasyonlar, en çok trombositopeni ve ayrıca lökopeni, agranülositoz, aplastik anemiyi içerir. Bu tür reaksiyonlar genellikle geri dönebilir. Eğer teşhisten hemen sonra ilaç acilen kesilirse, kırmızı hücre, beyaz hücre ve trombosit sayımı ilk ay haftada bir ve daha sonra en az ayda bir olarak bütün hastalarda uygulanmalıdır. Hatta bu hücreler aşırı miktarlarda azalabilirler ve hastalar, oluşabilecek komplikasyonlara karşı uyanık olmaya ihtiyaç duyarlar.

Penicilamin tedavisindeki %20 kadar hastada, proteinüri oluşabilir. Bu genellikle 6 - 12 aylık tedaviden sonra başlar ve eğer tedavinin kesilmesi gerekli ise, iyileşme iki yıllık bir süreyi gerektirebilir. Eğer proteinüri 2 mg/güne ulaşır ve eğer hematüri birkaç haftada oluşursa ilaç kesilmelidir. Penicilamin dozu hiçbir zaman proteinüri olduğu sürece arttırılmaz ve bazı otörler en az 125 mg/günlük bir doz azalmasının proteinüri oluştuğunda uygun olacağını söylerler. Nadiren ciddi otoimmün sendromlar penicilamin tedavisi ile birlikte saptanmıştır ki; bu sendromlar myastenia gravis, Good pastör sendromu, polimiyosit ve lupus'u içerir.

#### E. Hydroxychloroquine (Plaquenil)

Anti-malariyal bir ajandır. Sistemik ve diskoid lupus eritematosusta olduğu kadar, R.Artritte de anti-inflamatuvar yatıştırıcı etkileri bulunur.

1. Endikasyonlar: Hidroksiklorokin, nonsteroid anti-inflamatuvar tedavi rejimlerine cevapta başağrısı olmayan hastalarda, remisyonunda olan bazı hastalarda, altın ve penicila-

## toplum ve hekim



Romatoid Artrite bağı Valgus deformitesi.

min denenmeden önce altın veya penicilamin alamayan hastalarda kullanılır.

**2. Metabolizma:** Hidroksiklorokin GI. traktüsten iyi absorbe olur ve birçok dokuda aşırı miktarda depo edilir. İlaç ve onun metabolitleri yavaşça böbrek yoluyla vücudu terk eder.

**3. Veriliş Şekli:** En yüksek dozlar (400-600 mg/günlük) çok ciddi döküntü veya çok aktif artriti olanlarda, 2-3 hafta süreyle kullanılabilmesine rağmen, tedavide başlangıç dozu günde 1 adet 200 mg'lık tablet şeklindedir. Bu ilaca cevap yavaştır ve iyi etkilerin görülebilmesi 6 hafta ile 6 ayı gerektirir. 400 mg/günlük veya daha fazla dozun uzun süre verilmesi, göz toksisitesi nedeniyle engellenmelidir.

**4. Kontrendikasyonlar ve Yan Etkiler:** Hidroksiklorokin, porfiriya, glikoz 6 fosfat yetersizliği veya belirgin karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Bu ilaç ayrıca çocuk hastalarda ve gebe kadınlarda kontrendikedir. Geçmişte hidroksiklorokin psoriasis arttırdığı hissedilmesine rağmen, son çalışmalar bu ilacın psoriyatik artritli hastalarda genellikle tehlikeden uzak ve etkili bir kullanımı olacağını göstermiştir. En fazla görülen yan etkiler: Allerjik deri döküntüleri, bulantı ve diyareyi içeren gastro-entestinal bozukluklardır. Ciddi göz reaksiyonları, yüksek dozlar kullanıldığında sıklıkla rapor edilmiştir fakat, uygun dozlarda kullanıldığında bu komplikasyon nadirdir. Hidroksiklorokin korneada depo edilir ve görme bulanıklığı ile ışığın etrafında halkalar görülmesi şeklinde belirtiler oluşturabilir. Eğer ilaç uygun bir şekilde ve zamanında kesilirse bu komplikasyonlar iyileşebilir. En önemlisi de, genellikle geriye dönüşü olmayan retinal hasarın hidroksiklorokin nedeniyle oluşmasıdır (Nadiren körlüğe sebep olur.) Görmedeki değişikliklerin, subjektif değerlendirilmeleri nedeniyle, erken retinal bozukluklar bulunamayabilir. Bu ilaçla tedavide olan her hastaya, görme alanları ve renk testlerini içeren komple göz muayeneleri, 4-6 aylık aralarla göz mütehassısları tarafından yapılmalıdır. Görme azlığı olabilecek ilk belirtide, özellikle kırmızı ışığa karşı azalmış hassasiyette, ilaç kesinlikle kesilmelidir. Tedavideki nadir komplikasyonlar, miyopati, nöropati, kemik iliği depresyonu, duygusal değişiklikler ve saçlardaki ağarmaları içerir.

**F. GLUKOKORTİKÖİDLER** Glukokortikoidler tedavi edici olmamalarına ve muhtemelen romatoid artrit tabii seyirini değiştirmemelerine rağmen, en fazla potansiyelle sahip anti-inflamatuvar ilaçlar olarak piyasada bulunurlar. Bunlar lokal enjeksiyonlar veya sistemik olarak kullanılabilirler.

**1. Endikasyonlar:** Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, altın tuzları, penisilamin veya hidroksiklorokin ile yeterli bir tedaviye rağmen halen birçok eklemlerinde aktif sinoviti olan romatoid artritli hastalar, sistemik glukokortikoid tedavisi için adaydırlar. Buna ilave olarak ateş, kilo kaybı, anemi, vaskülitis ve nöropati gibi genel semptomları olan hastalarda glukokortikoid tedavi uygulanmalıdır. Artrit nedeniyle oluşacak komplikasyon riskli hastalar da glukokortikoidlerle tedavi edilmelidir. Artritli bir hastada glukokortikoid ile tedaviye bir kere başlanılırsa ilacı tamamen kesmek genellikle güçtür. Bu nedenle kullanılan ilaç dozu en düşük seviyede olmalı ve bu doz da etkili olabilmelidir.

**2. Metabolizma:** Kortizol ve onun sentetik benzerleri gastro-entestinal traktüsten iyi absorbe olurlar. Metabolik değişiklikler büyük oranda karaciğerde oluşur ve tek bir dozun büyük bir kısmı idrar yolu ile 2 gün içerisinde atılır.

**3. Veriliş Şekli:** Romatoid artritli vak'alarda olduğu gibi, hayatı tehdit etmeyen durumlarda hastaya gün aşırı tedavi ile başlangıç yapılmalı (2 gün birikecek doz bir sabah dozu olarak verilir. 48 saatte bir). Bu şekildeki başlangıç ile günlük eşdeğer steroid dozu alan hastaların karşılaştırılmalarında, istenmeyen yan etkilerin oranında azalma saptanmıştır. (Muhtemel katarakt olasılığı dahil). İlave olarak; hastalar genellikle ilaç almadıkları günlerde oluşan alevlenmelere toleransları olmayacaktır. Fakat, eğer tedavi devam edecek olursa, ilacın alınmadaki emniyet avantajı da düşünülmelidir.

TABLO 2 : Glikokortikoid Preperatlar

JENERİK İSMİ	PİYASA İSMİ	BÜYÜKLÜĞÜ (mg)	RÖLATİF	RÖLATİF	YAKLAŞIK EKİVALAN DOZ (mg)	OLAĞAN BAŞLANGIÇ DOZU(mg/gün)		
			ANTI - İNFLA MATORAL POTANSİYEL	MİNERALD KORTİKOİD POTANSİYEL		ORTA	CİDDİ VAKALAR	
<b>KISA ETKİLER</b>								
Hdyrocortisone (Cortisol)	Cortef Solu—							
	Cortef <sup>a</sup>	5,10,20	1.0	1.0	20.0	80-160		
Cortisone		5,10,25	0.8	0.8	25.0	100-200		
	Deltasone							
Prednisone	Meticorten	1,2,5,10,20,50	4.0	0.8	5.0	20-40		60-100
	Delta—Cortef							
Perednisolone	Meticortelone		54.0	0.8	5.0	20-40		60-100
	Medrol Solu—							
Methylprednisolone	Medrol	2,4,8,16,24,32	5.0	0.5	4.0	16-32		48-80
<b>ORTA ETKİLİLER</b>								
	Aristocort							
Triamcinolone	Kenacort	1,2,4,8,16	5.0	0	4.0	16-32		48-80
Paramethasone	Haldrone	1,2	10.0	0	2.0	8-16		24-40
<b>UZUN ETKİLİLER</b>								
	Decadron	0,25, 0.5,						
Dexamethosone	Hexadrol	0.75, 1.5, 4	25.0	0	0.75	3-6		9-15
Betamethasone	Celestone	0.6	25.0	0	0.6	2.4-4.8		7.2-12.0

a. Parenteral formlar: Oral ve Parenteral preperat dozları genellikle farklıdır.

Gün aşırı kullanılan glikokortikoid ilaçlar kısa ömürlü olmalıdır. (Bak: Tablo-2)

4. **Fklem İçi Enjeksiyonlar:** Romatoid artritli hastalarda yalnızca birkaç eklemde alevlenme mevcut olduğunda ve bu eklemdeki ağrının geçici olarak kesilmesi istendiğinde glikokortikoidlerin eklem içine enjeksiyonları faydalıdır. Gerçi az da olsa enfeksiyon oluşum riski her zaman mevcuttur ve bu nedenle uygun anti-septik teknik uygulanması gereklidir. Triamcinolone hexacetonide (Aristospan) veya triamcinolone acetonide (Kenalog) orta süreli etkili, eklemiçi kullanılışı iyi olan glikokortikoidlerdir. Dozajlar bir parmak eklemine 5-10 mg'dan diz eklemine 40-80 mg'a kadar değişkendir; bu dozlar sıklıkla 1 ml'ye kadar % 1'lik lidocain (veya onun eşdeğeri) ile karıştırılır. Bu çabuk ferahlamaya yardım eder.

Sıvı, arthrosentez sırasında şişkin eklemde boşaltılmaktadır. Bu sadece kapsüler şişliği rahatlatmakla kalmaz, ayrıca bazen R.A.'li hastalarda akut monoartiküler alevlenmeyi taklit eden infeksiyöz olayı tanımlamakta faydalıdır. Eğer sıvı kabaca pürülan gözükmüyorsa steroid anında enjekte edilebilir. Bununla birlikte sıvı görüldüğünde eğer bir enfeksiyon şüphesi varsa, sıvının kültür sonucu negatif olduğu anlaşılana kadar steroid verilmemelidir.

Steroid verilmesi işlemi nedeniyle inflamasyona bağlı, injeksiyondan sonra aniden oluşan şişlik birkaç günde normal seviyesine iner. Şayet inmezse enfeksiyon verilmiş olma olasılığı üzerinde durulmalıdır. İntra artiküler steroidlerin faydalı etkileri günler veya aylar sonra ortaya çıkabilir. (Ortalama cevap süresi 4 haftadır). Sık sık yapılan enjeksiyonlar nadiren sistemik yan etkilere sebep olabilir. Bununla beraber bu tedavi sıklıkla faydalıdır ve sistemik glikokortikoid tedavi ihtiyacını ortadan kaldırabilir veya geciktirebilir.

## G. Sitotoksik ilaçlar

R.A.'li hastalarda iki sınıf immüno-supresif ilaçla çalışılmış bulunmaktadır: Pürin antagonisti azathioprine (Imuran) ve alkilleyici ajan cyclo-phosphamide (Cytosan).

1. **Endikasyonlar:** Salisilat, altın, penicilamin ve glikokortikoid ilaçları içeren standart tedaviye uygun cevap vermeyen, ciddi R.A.'li hastalarda veya bu ilaçları tolere edemeyen ciddi hastalarda süpresif ilaçlar kullanılır.



## toplum ve hekim

Sitotoksik ilaçların toksisiteyi nedeniyle, bu ilaçlara aktif sinoviti nedeniyle sakat olanlarda veya romatoid hastalığın sistemik belirtileri olan hastalarda en son olarak baş vurulur. Hastalar iyi bilgilendirilmeli, işbirliği yapan ve doktor tarafından titizlikle yapılacak takip ziyaretlerine müsaade edecek kişiler olmalıdır.

**2. Metabolizma :** Azathioprine nükleotidler arası değişikliklere müdahale eder. Ağız yoluyla iyi absorbe olur ve aktif ürün olan 6 merkaptopurine çevrilir. Yaklaşık % 50'si böbrek yoluyla 24 saatte itrah edilir. Kalan kısım ise, geniş miktarda karaciğerde olmak üzere metabolize edilir.

Cyclophosphamide alkilleyici ajandır ve bu da ağız yoluyla iyi absorbe olur, vücutta aktive edilir, muhtemelen karaciğerde değişmeyen ilaç ve ilaç metabolitleri feçes ve idrarla itrah edilir.

**3. Veriliş Şekli ve Dozu:** Azothioprine ve cyclophosphamide tedavisine relatif olarak düşük dozlarda başlamak, kemik iliği supresyonunu minimuma indirmek için cazip olan yoldur.

Azothioprine 50 mg'lık tbl. halinde bulunur. R.A'li hastalarda uygun dozda başlamak lazımdır ki; bu da 2-3 mg/kg/gündür. Eğer azothioprine verilişinden sonra minimuma indirmek için, ilaç tek doz halinde yatarken verilir. Allopurinolun azothioprine metabolizmasını azalttığı bilinmesinden beri bu iki ajanın birlikte verilmesi, azothioprine dozunda % 60-70'lik bir azalmayı gerektirir.

Cyclophosphamide (25-50 mg tbl.) kullanımı azothioprine'den daha zordur ve relatif olarak düşük dozlarda 1,5-2,0 mg/kg/gün ağızdan başlanmalıdır.

Doz birkaç hafta sonra eğer komple kan sayımı ve trombosit sayımı normal ve hiçbir toksite belirtisi olmazsa 2,5-3,0 mg/kg/güne çıkabilir. Romatoid artritli hastalar için 3 mg/kg'lık doz maksimum olarak düşünülür. Cyclophosphamide, sabahları fazla miktarda sıvı ile birlikte verilmelidir. Hastaların idrar kesesindeki toksik etkili değişikliklerin minimum olduğu ve sıklıkla, bu etkilerin geçici olduğu söylenerek cesaretleri artırılmalıdır. Azothioprine ve cyclophosphamide'in objektif iyileşme belirtileri, tedavinin 6. haftasından sonra başlar ve 12. haftasında kesin olarak görülür. Eğer bu ilaçlardan hiçbirine de 16. haftadan sonra (2,5-3,0 mg/kg dozlarda) herhangi bir cevap yoksa ilaç kesilmelidir. Birkaç aylık tedaviden sonra aktif sinovit kontrol altına alındığında, ilaç dozlarının kademeli olarak azaltılması uygundur ve daha sonra ilaçlar tamamen kesilmelidir. İlacın kesilmesi aktif atak ile sonuçlanabilir fakat, böyle bir risk uzun süre tedaviye bağlı kötü bir durumun artma riski ile dengelenmelidir.

#### 4. Kontrendikasyonlar ve Yan Etkiler:

Bu ilaçlar teratogenik etkileri nedeniyle gebelik süresince kontrendikedir. Bu ilaçlar büyük bir dikkatle ve karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda düşük dozlarda kullanılmalıdır. Malign tümör hikayesi olan hastalarda bu ilaçlar kullanılmamalıdır. Kemik iliği depresyonu, sitotoksik ilaçların en büyük erken istenmeyen yan etkisidir. Lökopeni (Özellikle cyclophosphamide ile tedavide) kemik reaksiyonları nedeniyle beyaz hücrelerdeki ilk azalma belirtisinde, ilaçların dozları azaltılmalı veya tamamen kesilmelidir. Daha sonraki dozlar lökopeninin derecesine göre ayar-

lanmalıdır. Anemi, trombositopeni ve aplastik anemi bu iki ajanın kullanılmasında oluşabilir ve sık sık yapılan, tam kan ve trombosit sayımını gerektirir. Malignant tümör yak'aları özellikle hematopoetik sistemi içerenler, sitotoksik ilaç alanlarda artar. Gastro-intestinal problemler anorexia, bulantı, kusma, diyare ve stomatiti içerir. Hepatotoksisite (Azathioprine'de daha fazla) ve amenore ve de azospermi geriye dönmeyen steriliteye (Cyclophosphamide de daha fazla) kadar gidebilir. Buna ilaveten cyclophosphamidin yan etkileri: Alopesi, hemorajik sistit, fibrozan sistit, idrar kesesi kanserini içerir. Kronik olarak cyclophosphamide ile tedavi edilen hastalarda sık sık idrar tahlili, idrar sitolojik çalışmaları, idrar kesesi moniterizasyonu gerekir.

## II. CERRAHİ TEDAVİ

R.A'li hastalarda ağrıyı azaltmak ve fonksiyonları düzeltmek amacıyla, düzeltici cerrahi tedavilere girişmek sıklıkla endikedir. Şayet esas etkilenen eklemler bir veya iki tane ise ve 6 aylık salisilatla veya daha spesifik bir ilaçla (Örneğin: Altın veya penicilamin) tedavi başarısız olmuşsa, sinovektomi denenebilir. Bununla birlikte bu girişim genellikle geçici etkilidir. Bir veya daha fazla parmaktaki açılma yetersizliği, extensor tendon yırtılmasını gösterir ve en kısa zamanda cerrahi tamiri gerektirir. Diğer işlemler ki; total kalça ve diz düzeltmeleri, başparmak süblüksasyonlu ve ayak eklemlerinde şişlik deformiteleri olan hastalarda metatars başı rezeksiyonlarını içerirken, bu işlemler ağrının azalması ve fonksiyonların düzelmesinde genellikle başarılı sonuçlar verir. El cerrahisi, seçilmiş hastalarda, metakarpo falanjiyal ve proksimal inter falanjiyal eklemlerin fonksiyon düzeltmelerinde faydalı olabilir. Eklemlerin cerrahi fizyoloji, genellikle ağrı semptomunun rahatlatıcısıdır fakat, total hareket kaybı ile sonuçlanır. Bu işlem el bileği ve başparmakta iyi tolere edilir fakat dizde sakatlık bırakabilir.

Kartilaj kaybı ve eklem deformiteleri belirgin ağrı ve sakatlık yaptığında; tedavinin bir dahiliyecisi, ortopedik cerrah ve rehabilitasyon uzmanında oluşan ekipce yapılması uygundur.

## III. DİĞER YARDIMCI TEDBİRLER

Doktor, tıbbi ve ruhi desteğini her zaman göstermelidir. Trankilizanlar veya anti-depresanlar gerektiğinde kullanılabilir.

Sistemik ve artiküler istirahat, uygun süreli yatak istirahati ile sağlanabilir ve basit ortopedik desteklerle (Örneğin: Geceleri kullanılan küçük tahta parçası gibi) rahatlık daha da artırılabilir.

Ağrı sınırları içerisinde yapılan aktif yardımcı ekzersizlerin erken devrede konulması, hareket açıklığının genişlemesine veya artmasına yardımcı olur. Aktif hastalık belirtileri kaybolduğunda, gittikçe zorlaşan dirençli ekzersizlerin konulması kas fonksiyonlarının artması için endikedir. Isı genellikle adale gevşetici ve hafif analjezik etkileri nedeniyle faydalıdır ve egzersizden önce verilmelidir.

Fiziki ve mesleki terapistler; işi basitleştirmeleri, eklem pozisyonu ve korunması, ayrıncı günlük yaşam aktivitelerinin performansını arttırmaları konularında hastaları eğitebilirler.

*Manual of Medical Therapeutics. 1981 23 baskı. Little, Brown and Company Boston Sayfa 375, 384*