

Olgular ile Romatoid Artrit ve Romatoid Artrit Tedavisi

Uzm. Dr. Belkıs Nihan Coşkun

Olgu 1

- 35 yaş, kadın
- 9 aydır her iki el, el bileği, ayak bileği ve diz eklemlerinde ağrı, şişlik, hareket kısıtlılığı
- Sabah tutukluğu + 1-2 saat



Hastanın proksimal interfalangeal eklemlerinde
artrit, el sırtında tenosinovit

Ön Tanılar?

Ön Tanılar?

- SLE
- Viral artrit
- ARA
- RA
- SpA

Sistem Sorgusu

- NSAID kullanımı +
- Ateş, halsizlik, hafif kilo kaybı +
- Ağız kuruluğu, göz kuruluğu, oral aft, genital aft yok, sedef, Raynoud yok

Sosyal ve aile öyküsü

- Ev hanımı, evli, 2 çocuklu
- Sigara, alkol yok
- Ailede bilinen romatizma yok
- Tiroid ilacı dışında ilacı yok

Fizik muayene

- Ateş: 36 °C TA: 110/70 mmHg nabız: 72/dk
- Solunum, dolaşım ve abdomen muayenesi normal
- Her iki el PIP, MCP, el bileği şiş ve hassas
- Her iki dirsekte fleksiyon kontraktörü

Laboratuvar

- **ESR: 84/dk**
- **CRP: 64 mg/L**
- RF: negatif
- **CCP: 150 IU/L**
- **Hgb: 10,7 g/dL**
- **MCV: 84 fL**
- Rutin biyokimya N
- **HBsAg: pozitif**
- **Anti-HCV: pozitif**

Özet

- 9 aydır eklem şikayeti olan
- Simetrik, poliartiküler tutulumlu
- 35 yaş kadın
- Sabah tutukluğu +
- CCP +

Tablo 1. 2010 ACR/EULAR romatoid artrit (RA) tanı kriterleri.

	Puan
Taranması gereken hedef popülasyon	
1. Klinik olarak en az bir eklemden saptanmış sinovit (şişlik)*	
2. Başka bir hastalıkla açıklanamayan sinovit mevcudiyeti†	
Tanı: Puanlama sonucunda, skorun $\geq 6/10$ olması RA tanısı için gereklidir.‡	
A. Eklem tutulumu§	
1 büyük eklem¶	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)¶	2
4-10 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)	3
>10 eklem (en az biri küçük eklem)**	5
B. Seroloji (Sınıflama için en az bir test sonucu gereklidir)††	
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 parametreleri (Sınıflama için en az bir test sonucu gereklidir)††	
Normal CRP veya normal ESR §	0
Anormal CRP veya anormal ESR 1	1
D. Semptomatik süre§§	
<6 hafta	0
≥ 6 hafta	1

*Bu kriterler yeni hasta popülasyonunu hedef almaktadır. Ek olarak, eroziv hastalığı mevcut veya tedaviyle olsun veya olmasın inaktif hastalığı mevcut, 2010 kriterlerine göre RA tanı sınıfına giren hastalar için de geçerlidir.

†Ayrıcı tanıda SLE, gut, psoriasis gibi hastalıklar bulunmaktadır. Yetersiz ayırıcı tanı bilgisinde romatolog tarafından konsülte edilmelidir.

‡Puanlama sonucu <6/10 olan hastalar RA sınıfına girmese de, takip edilmeli; zamanla kriterleri karşılayabilir.

§Eklem tutulumu, fizik muayene sonucu ağırlı veya şiş eklemin saptanması veya görüntülemeler sonucu sinovitin mevcudiyeti. Distal interfalangeal eklem, 1. karpometakarpal eklem ve 1. metatarsofalangeal eklem muayene dışı tutulmuştur. Eklemler tutulum sıklıkları ve lokasyonlarına göre değerlendirilmeye tabi tutulmuştur.

¶Büyük eklem; omuz, dirsek, kalça, diz ve ayak bileği eklemleri

¶Küçük eklem; metakarpofalangeal eklem, proksimal interfalangeal eklem, 2.'den 5.'ye kadar metatarsofalangeal eklem, baş parmak interfalangeal eklemi ve el bileği

**Bu kategoride en az 1 küçük eklem tutulumu olmalıdır. Öteki eklemler büyük, küçük veya sık tutulum gözükmeyen eklemlerden oluşabilir (örneğin; temporomandibular, akromioklavikular, sternoklavikular gibi).

††Negatiflik, normalin üst limitine eşit veya altında laboratuvar değerlerini ifade eder. Düşük-pozitif, normalin üst limitinden 3 veya daha az katı yüksek; yüksek-pozitif, normalin üst limitinden 3 veya daha fazla katı yüksek durumu ifade etmektedir. Eğer Romatoid Faktör (RF) ile ilgili bilgi sadece pozitiflik veya negatifliği içeriyorsa, pozitiflik düşük-pozitif olarak değerlendirilmelidir.

‡‡Laboratuvar standartları muhafaza normal veya anormal sonuçlar

§§Semptomların süresi, tedaviden bağımsız ve şikayet (ağrı, şişlik, hassasiyet), bizzat hastanın ifadesi doğrultusunda

ACPA: Anti-sitrüline peptid antikor; ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein

Olgu 2

- 49 yaşı, kadın
- 2 yıldır kuru öksürük, nefes darlığı, göz kuruluğu ve eklem ağrıları olan hasta



Ön Tanılar?

Ön Tanılar?

- Sjögren sendromu
- RA
- SLE
- Enfeksiyöz nedenler
- Sistemik skleroz
- Sarkoidoz
- İnterstisyel akciğer hastalığı

Sistem Sorgusu

- Halsizlik, öksürük, nefes darlığı, göz kuruluğu +
- El ve ayak eklemlerinde ağrı

Sosyal ve aile öyküsü

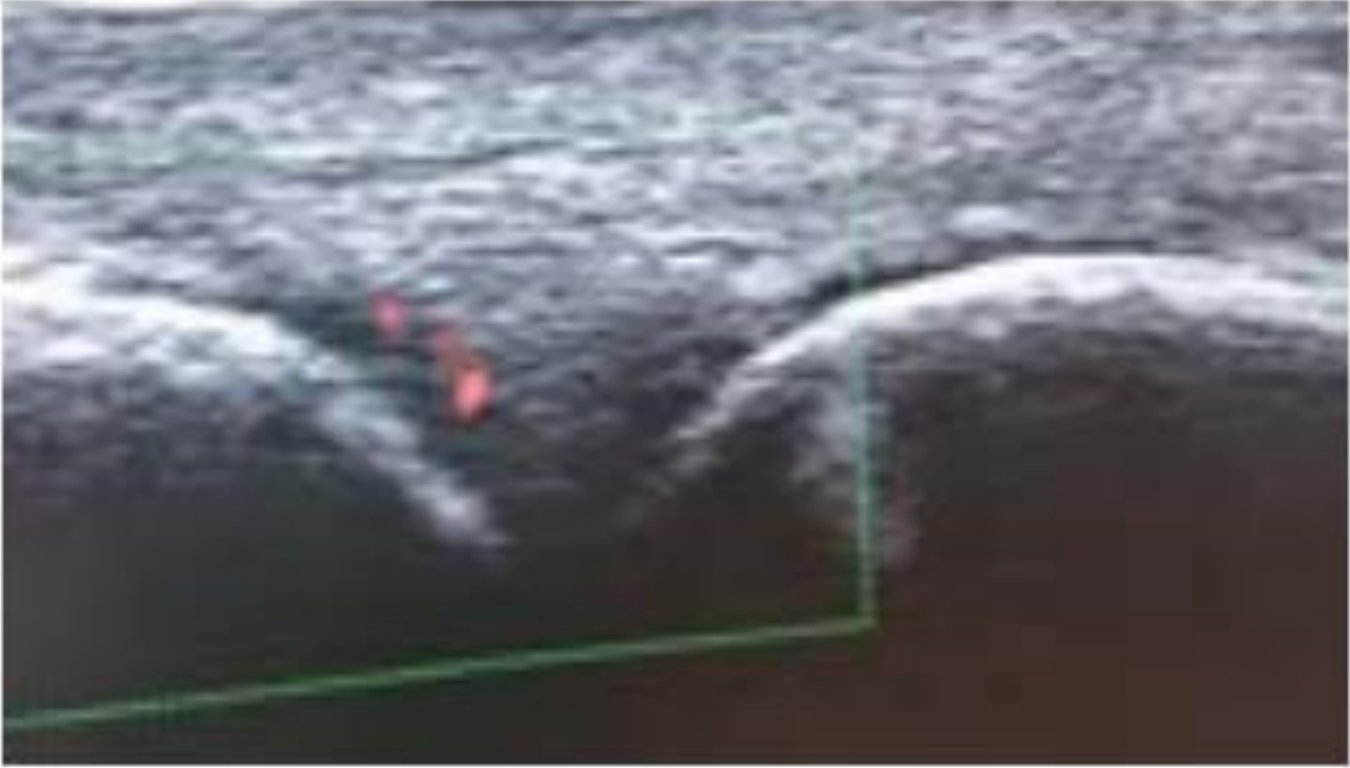
- Ev hanımı, evli, 3 çocuklu
- Sigara, alkol yok
- Ailede bilinen romatizma yok
- Anne meme ca, baba KAH

Fizik muayene

- Ateş: 36,7 °C TA: 130/85 mmHg nabız: 78/dk
- Solunum: Bilateral bazallerde krepitan ral
- Dolaşım ve abdomen muayenesi normal
- Her iki el bileği, PIP, MCP, diz hassas
- 2 MCP ve 2 PIP şiş
- Her iki dirsekte fleksiyon kontraktörü

Laboratuvar

- **ESR: 52/dk**
- **CRP: 32 mg/L**
- **RF: 160 IU/ml**
- **CCP: 236 U/ml**
- **ANA: 1/320 ep+**
homojen, granüler
- Tam kan sayımı N
- Rutin biyokimya N
- HBsAg: negatif
- **Anti Hbs: pozitif**
- Anti-HCV: negatif
- HIV: negatif
- CMV IgG/M: negatif
- EBV IgG/M: negatif
- Parvovir. IgG/M: negatif



Eklem ultrasonografisinde metakarpofalangeal eklemden grade 1-2 power doppler sinyali varlığı görülmektedir.



Posteroanterior akciğer grafisinde bilateral retikulonoduler dansite artışı dikkat çekiyor.



Toraks bilgisayarlı tomografisinde interstisyel aralıkta belirginleşme, yer yer nodüller ve plevral yüzeylerde düzensizlikler görülmekte.

- Tükrük bezi Bx: 3 odakta >50 lenfosit
- Schirmer 4/5 mm
- SFT: FEV1: %65 FVC: %70 FEV1/FVC: 92

Özet

- 49 yaş, kadın
- Ağız kuruluğu+
- Göz kuruluğu+
- Simetrik artrit
- İAH
- RF +
- CCP +
- ANA +

Romatoid artrit akciğer tutulumu

1-Plevral

- *Plörit
- *Efüzyon
- *Plevral kalınlaşma
- *Ampiyem
- *Psödoşilotoraks

2-İnterstisyel pnömoni

- *Usual interstisyel pnömoni (UIP)
- *Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP)
- *Organize pnömoni(OP)
- *Lenfoid interstisyel pnömoni (LIP)
- *Akut interstisyel pnömoni (AIP)

3-Havayolu hastalığı

- *Bronşit
- *Bronşiektazi
- *Obliteratif bronşiolit
- *Kronik küçük hava yolu obstruksiyonu

4-Nekrobiotik nodul

5-İlaç reaksiyonları

6-Pulmoner vasküler

- *Pulmoner HT
- *Vaskülit

Romatoid artrit hastalarında görülebilecek eklem dışı bulgular

1-Lokomotor *Osteopeni *Kas güçsüzlüğü -Sinovyal inflamasyona sekonder ya da -Miyozit -Vaskülit -İlaç ilişkili miyopati -Glukokortikoidler -Antimalaryaller -Statin	2-Kalp tutulumu *Perikardit *Miyokardit *Koroner arter hastalığı *Kalp yetmezliği *Amiloidoz *Atrial fibrilasyon *Nodul
3-Cilt tutulumu *Romatoid nodul *Cilt ülserleri *Raynaud fenomeni	4-Göz tutulumu *Episklerit *Sklerit *Keratit *Keratokonjontivitis sikka
5-Kalp dışı vasküler tutulum *Vaskülit *Periferik vasküler hastalık *Stroke *Lenfatik obstruksiyon	6-Renal tutulum *Glomerulonefrit (Fokal GN, Mezenjioproliferatif GN, Membranöz GN, romatoid vaskülit) *Tübulointerstisyel nefrit *Amiloidoz
7-Sinir sistemi tutulumu *Periferik *Santral *Karpal tunel sendromu *Miyelopati	8-Hematolojik tutulum *Anemi *Felty sendromu *Dev granuler lenfosit sendromu *Lenfoproliferatif hastalık
9-Sjögren sendromu	

Olgu 3

- 28 yaş kadın
- Halsizlik
- Her iki el küçük eklemleri, sağ diz ve sol ayak bileğinde ağrı
- Sabah tutukluğu
- Enfeksiyon öyküsü yok, arada ateşi oluyor

Ön Tanılar?

Ön Tanılar?

- Viral artrit
- RA
- ESH
- SLE
- İnfektif endokardit
- Sistemik vaskülit

Sistem Sorgusu

- Ateş, halsizlik +
- Kilo kaybı yok
- Fotosensitivite, malar rash, cilt döküntüsü, Raynaud, ağız-göz kuruluğu, alopesi yok
- Oral aft, genital aft yok
- İshal, daktilit yok

Sosyal ve aile öyküsü

- Ev hanımı, evli, 2 çocuklu
- Sigara, alkol yok
- Ailede bilinen romatizma yok
- Kullandığı ilaç yok

Fizik muayene

- Ateş: 38 °C TA: 110/70 mmHg nabız: 102/dk
- Solunum, abdomen muayenesi normal
- Mitral kapakta belirgin 2/6 sistolik üfürüm
- Her iki el bileği normal
- Bilateral PIP, MKP şiş ve hassas
- Sağ diz ve sol ayak hareketleri kısıtlı

Laboratuvar

- **Wbc:12.500 (%80 neu)**
- **Hgb: 11,1 g/dL**
- **MCV:79 fL**
- **Plt: 360.000**
- **Kr: 0,8**
- **AST: 34**
- **ALT: 45**
- **ESR: 112/dk**
- **CRP: 156 mg/L**
- **RF: 50 IU/L**
- **CCP: negatif**
- **ANA: negatif**
- **C3: 80**
- **C4:10**

Özet

- Akut (1 ay)
- Her iki el küçük eklem, sağ diz, sol ayak bileğinde
- İnflamatuvar
- Poliartrit
- İntermittan ateş
- Üfürüm

- Transtorasik EKO: Biküspit aort kapağı, vejetasyon şüphe+
- Transözefageal EKO: Aort kapağında vejetasyon
- Kan kx: S.viridans

Tablo 1. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nce önerilen enfektif endokardit tanı kriterleri

I. Majör kriterler

1. Pozitif kan kültürü

- A. İki ayrı kültürde enfektif endokardit ile uyumlu tipik mikroorganizmalar
- B. Israrcı kan kültürlerinden enfektif endokardit ile uyumlu mikroorganizmalar; en az 12 saat arayla alınan ≥ 2 kültür pozitifliği veya ilki ile sonuncu arasında en az bir saat olan üç kültürün hepsinde veya dört kültürün çoğunda pozitiflik
- C. *Coxiella burnetti* için tek kültürde pozitiflik veya IgG antikor titresi $>1:800$

2. Enfektif endokardit için pozitif görüntüleme bulguları

A. Endokardit için ekokardiyoğrafik pozitif bulgular

- Vejetasyon
- Apse, psödoanevrizma veya intrakardiyak fistül
- Kapakta anevrizma, perforasyon
- Protez kapakta yeni kısmi ayrılma

B. Prostetik kapak çevresinde FDG-PET/BT veya lökosit işaretli SPECT/BT anormal aktivite tutulumu

C. Kardiyak BT ile paravalvüler lezyon varlığı

II. Minör kriterler

1. Predispozan kardiyak hastalıklar veya intravenöz ilaç kullanımı

2. Ateş $>38^{\circ}\text{C}$

3. Vasküler belirtiler: konjktival kanama, Janeway lezyonları, arteriyel emboli, pulmoner infarktüsler, mikotik anevrizma veya intrakraniyal kanama (Yeni görüntüleme yöntemleriyle)

4. İmmünolojik belirtiler: Glomerülonefrit, Osler nodülleri, Rroths lekesi ve romatik faktör pozitifliği

5. Mikrobiyolojik deliller: Major kriteri karşılamayan pozitif kan kültürü veya enfektif endokardit ile uyumlu mikroorganizmaların aktif enfeksiyonuna ait serolojik kanıtlar

Kesin tanı: İki majör veya bir majör artı üç minör veya beş minör kriter varlığı

Olası tanı: Bir majör artı bir minör veya üç minör kriter varlığı

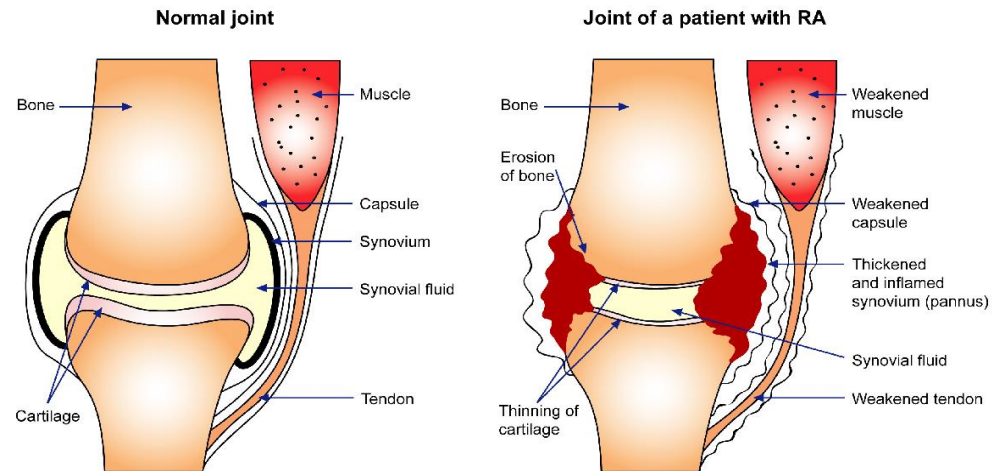
FDG-PET: Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi; BT: Bilgisayarlı tomografi; SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi.

Romatoid Artrit

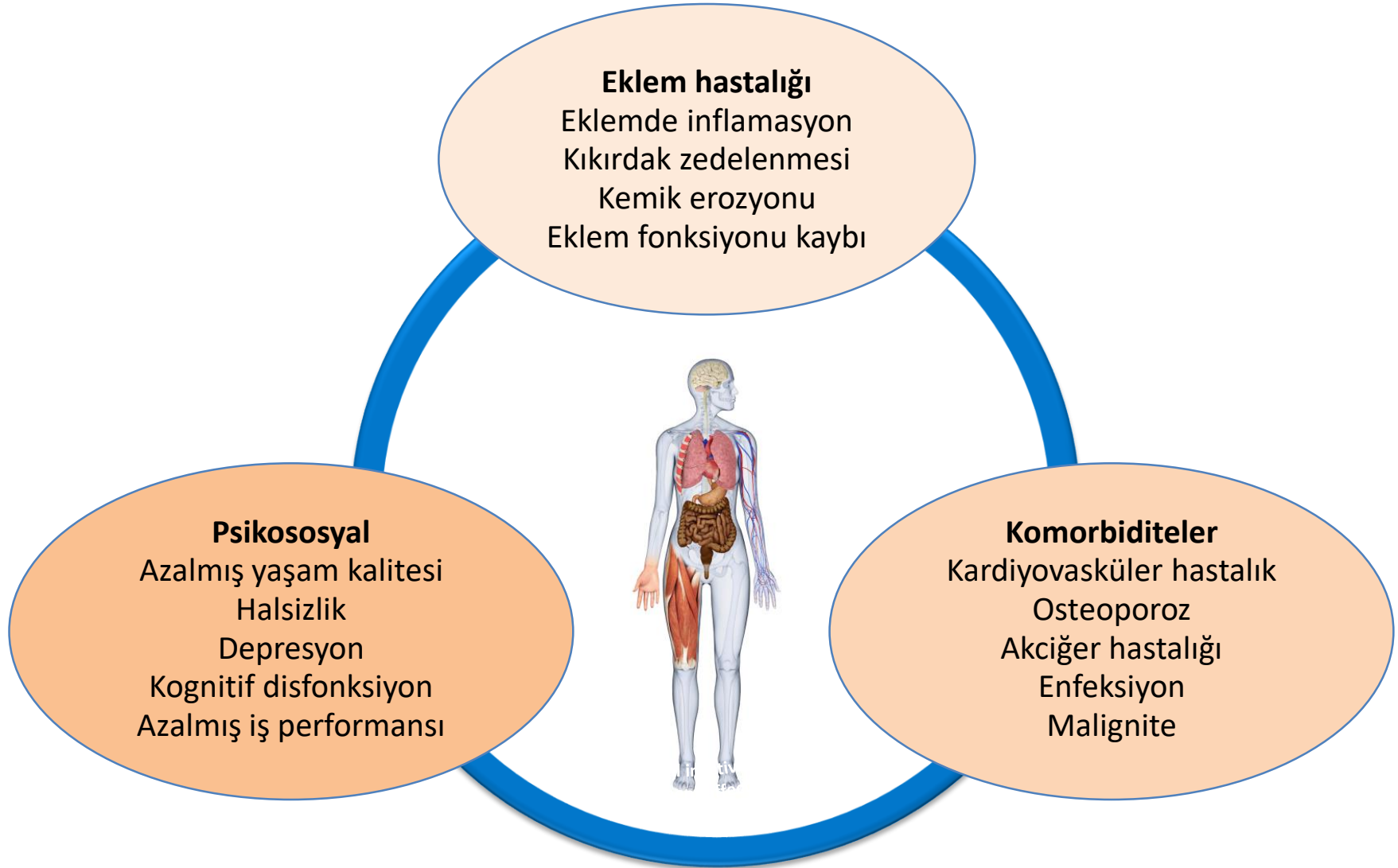
- Sistemik inflamatuvar hastalık
- Kronik simetrik poliartrit

— Eklemdede

- İnflamasyon
- Kıkırdak ve kemik doku kaybı



Optimal RA tedavisi için hastalığın ekstra-artiküler bulguları da değerlendirilmelidir



AKTİF HAFTALIK: TEDAVİYE BAŞLA

HASTALIK AKTİVİTESİNİ 1-3 AYDA BİR İZLE

HEDEFE ULAŞILDI MI?



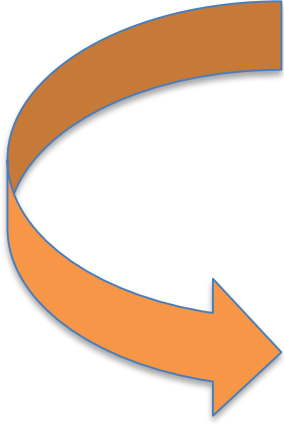
**E
V
E
T**

**TEDAVİYE DEVAM ET
HASTALIK AKTİVİTESİNİ 3-6 AYDA
KONTROL ET**



**H
A
Y
I
R**

**TEDAVİYİ
DEĞİŞTİR**



RA

2000

Biyolojikler

Leflunomide

Minosiklin

Siklosporin

Metotreksat 1987

Sulfasalazine

Oral altın

Siklofosfamid

Chlorambucil

Azathiopurin

D-penicillamine

Antimalarial

Kortikosteroid 1950

IM altın

1929



RA

2015

Tofasitinib

Tosilizumab (2010)

Certolizumab (2009)

Golimumab (2009)

Rituksimab (2006)

Abatacept (2005)

Adalimumab (2002)

Anakinra (2001)

Cox-2 inhibisyonu

İnfliksimumab (1999)

Etanercept (1998)

1998

TNF Blokerleri

2000-2010

**Bone and Joint
Decade**

WHO

Yeni Tanımlamalar

Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

Sentetik DMARD' lar
(**s**DMARD' lar)

Biyolojik DMARD' lar
(**b**DMARD' lar)

Konvansiyonel
Sentetik
(**cs**DMARD)

'Targeted'
Sentetik
(**ts**DMARD)

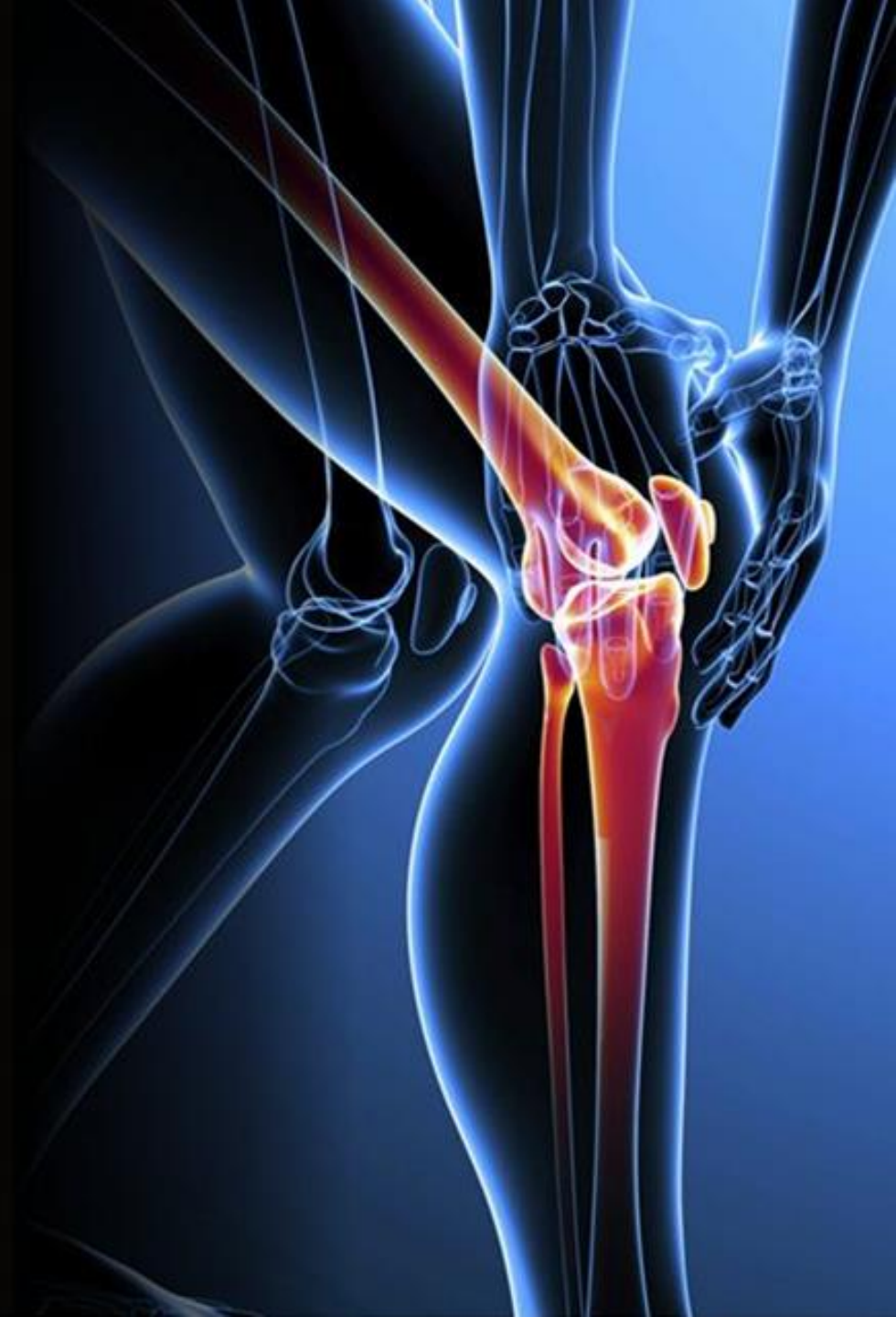
Biyolojik
orijinator
(**bo**DMARD)

Biyosimilar
(**bs**DMARD)

ACR-2015 RA

Tedavi Klavuzu

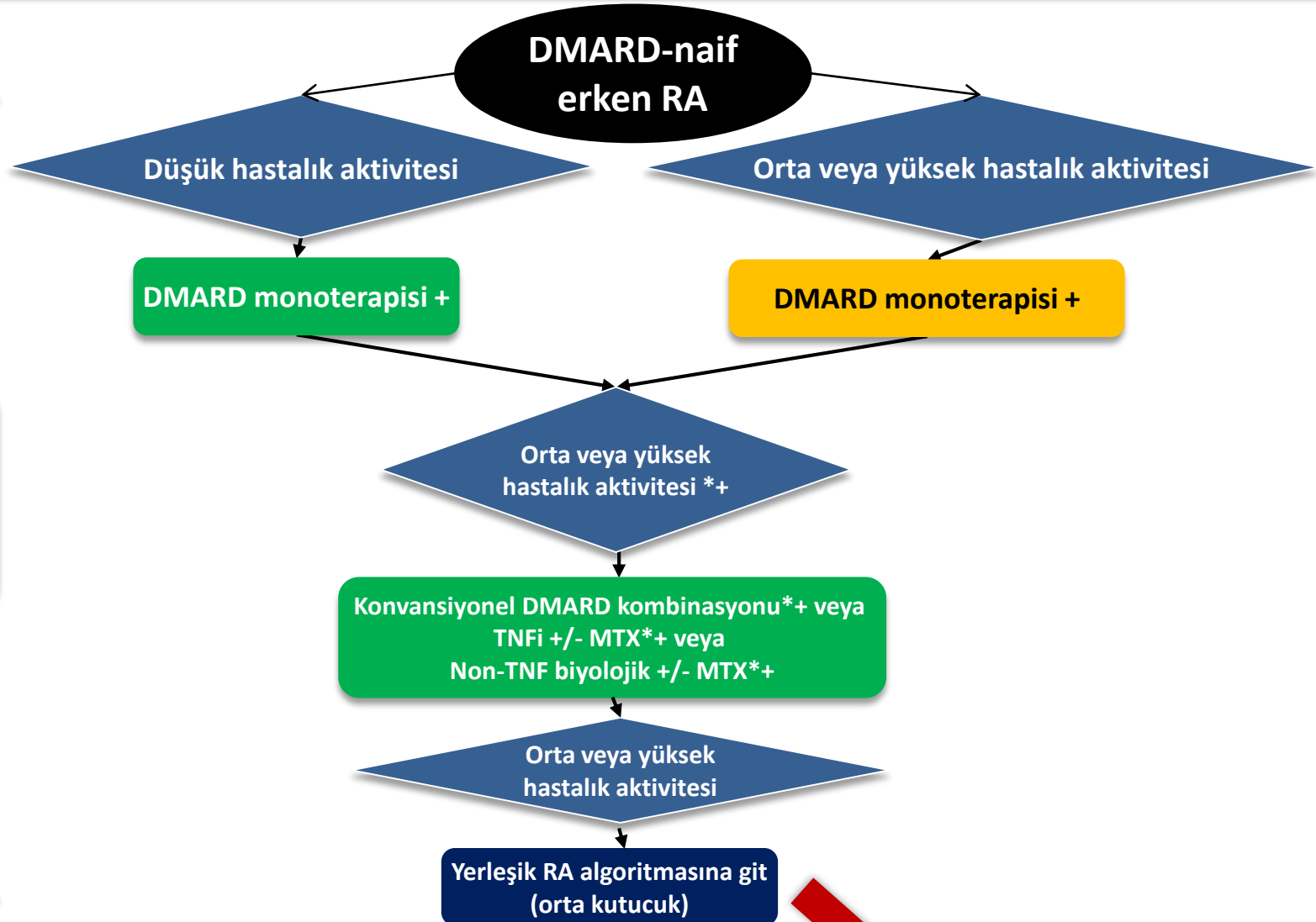
(2015 American College of
Rheumatology
Guideline for the Treatment of
Rheumatoid
Arthritis)



ACR-2015 RA Tedavi Klavuzu

Erken RA: < 6 ay

Güçlü öneri
Duruma bağlı öneri



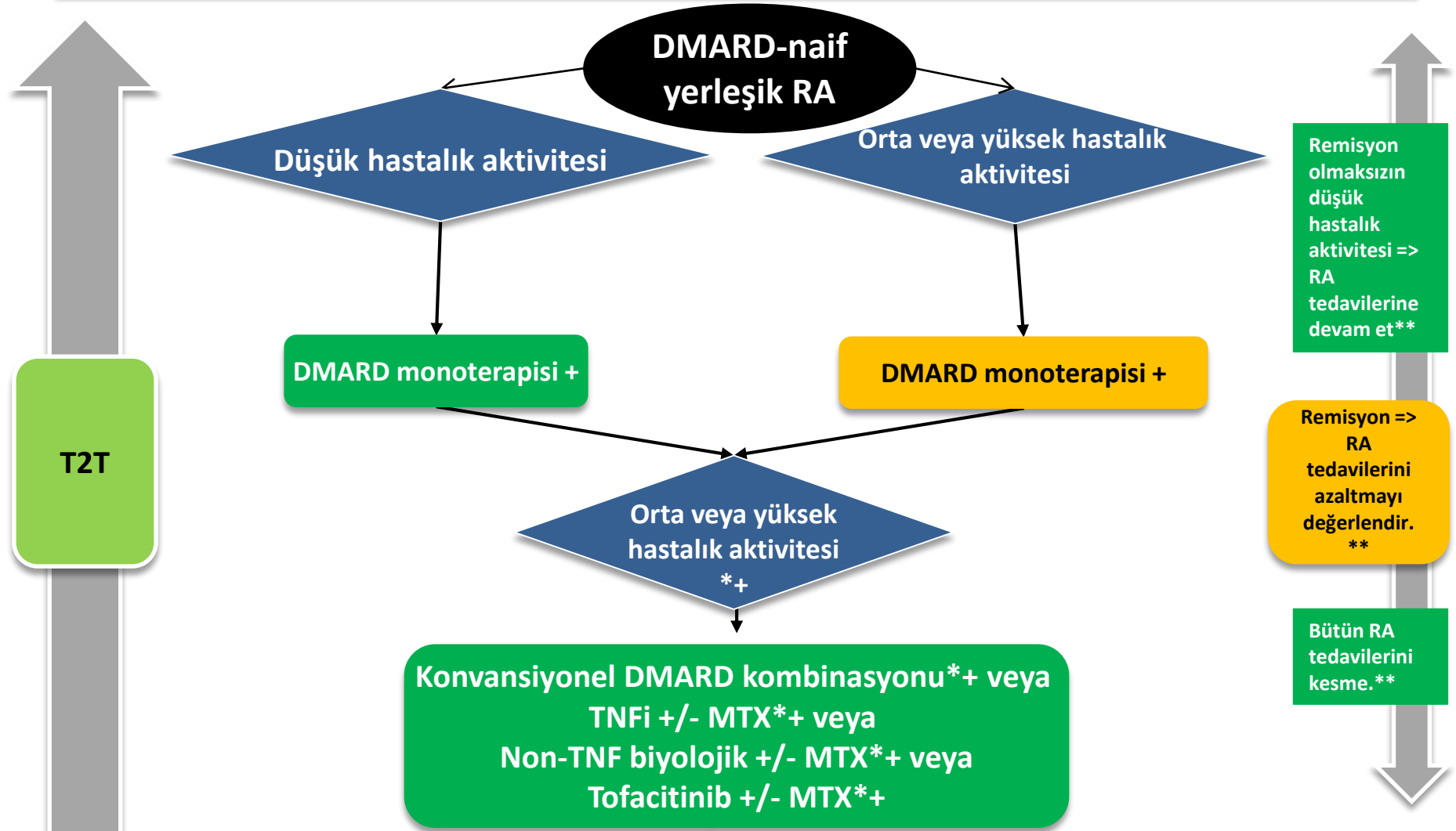
* DMARD başlarken yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda, DMARD başarısızlığı olan hastalarda veya anti-TNF başarısızlığı olan hastalarda tedaviye düşük doz glukokortikoid ($\leq 10\text{mg/gün}$ prednizon veya eşdeğeri) eklemeyi değerlendirir.

+ Hastalık alevlenmesi olduğunda kısa dönem (<3 ay) glukokortikoid kullanmayı değerlendirir. Glukokortikoidler en iyi fayda-risk oranını yakalamak adına mümkün olan en kısa süre ve en düşük dozda kullanılmalıdır.

ACR-2015 RA Tedavi Klavuzu

Yerleşik RA: ≥ 6 ay

Güçlü öneri
Duruma bağlı öneri



Remisyon olmaksızın düşük hastalık aktivitesi => RA tedavilerine devam et**

Remisyon => RA tedavilerini azaltmayı değerlendir. **

Bütün RA tedavilerini kesme.**

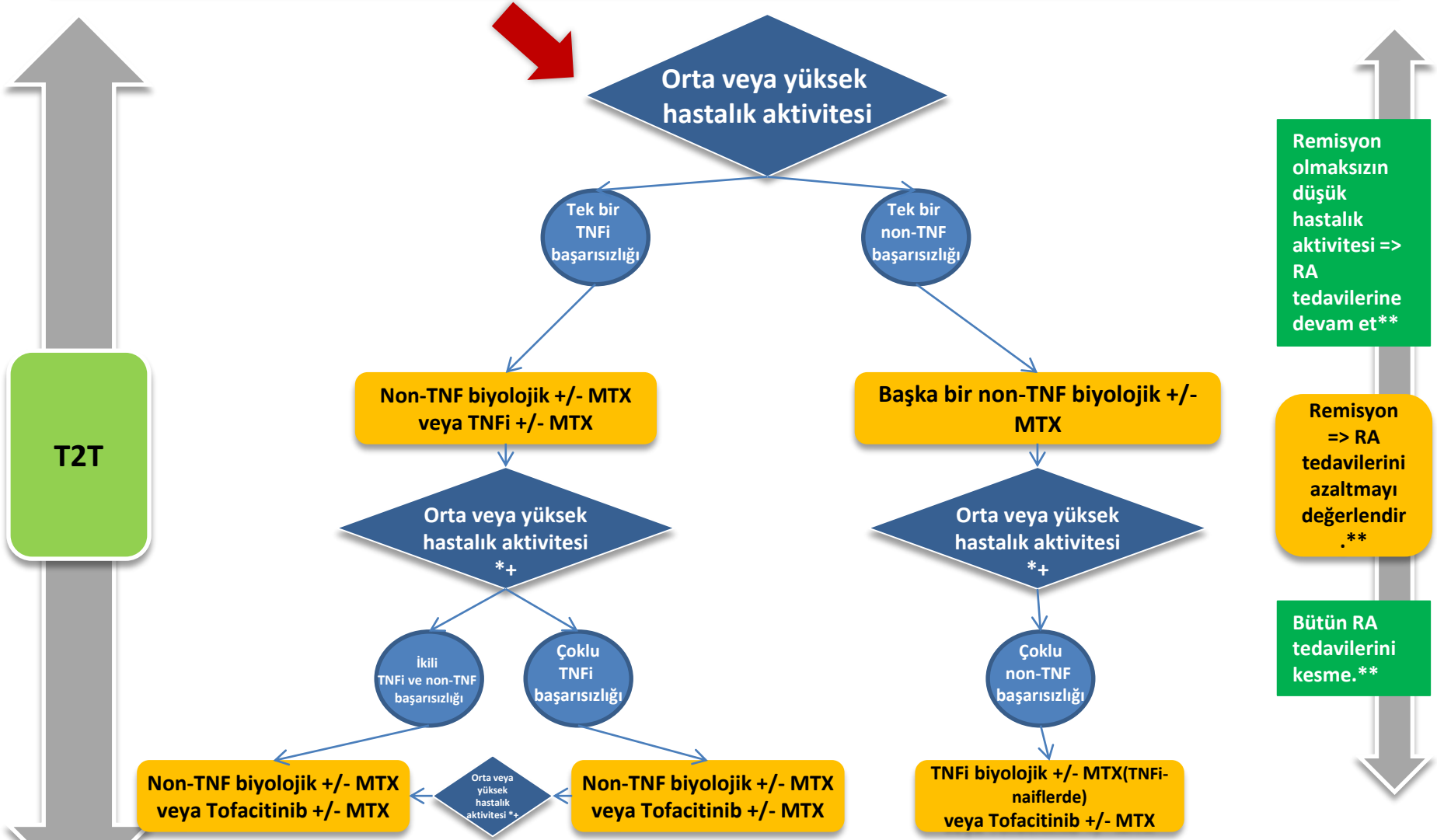
* DMARD başlarken yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda, DMARD başarısızlığı olan hastalarda veya TNFi başarısızlığı olan hastalarda tedaviye düşük doz glukokortikoid (≤ 10 mg/gün prednizon veya eşdeğeri) eklemeyi değerlendir.

+ Hastalık alevlenmesi olduğunda kısa dönem (<3 ay) glukokortikoid kullanmayı değerlendir. Glukokortikoidler en iyi fayda-risk oranını yakalamak adına mümkün olan en kısa süre ve en düşük dozda kullanılmalıdır.

ACR-2015 RA Tedavi Klavuzu

Yerleşik RA: ≥ 6 ay

Güçlü öneri
Duruma bağlı öneri



* DMARD başlarken yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda, DMARD başarısızlığı olan hastalarda veya anti-TNF başarısızlığı olan hastalarda tedaviye düşük doz glukokortikoid (≤ 10 mg/gün prednizon veya eşdeğeri) eklemeyi değerlendir.

+ Hastalık alevlenmesi olduğunda kısa dönem (< 3 ay) glukokortikoid kullanmayı değerlendir. Glukokortikoidler en iyi fayda-risk oranını yakalamak adına mümkün olan en kısa süre ve en düşük dozda kullanılmalıdır.

ARD Online First, published on March 6, 2017 as 10.1136/annrheumdis-2016-210715

Recommendation

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update

Josef S Smolen,^{1,2} Robert Landewé,^{3,4} Johannes Bijlsma,⁵ Gerd Burmester,⁶ Katerina Chatzidionysiou,⁷ Maxime Dougados,⁸ Jackie Nam,⁹ Sofia Ramiro,¹⁰ Marieke Voshaar,¹¹ Ronald van Vollenhoven,^{3,4} Daniel Aletaha,¹ Martin Aringer,¹² Maarten Boers,¹³ Chris D Buckley,¹⁴ Frank Buttgereit,⁶ Vivian Bykerk,^{15,16} Mario Cardiel,¹⁷ Bernard Combe,¹⁸ Maurizio Cutolo,¹⁹ Yvonne van Eijk-Hustings,²⁰ Paul Emery,¹⁰ Axel Finckh,²¹ Cem Gabay,²¹ Juan Gomez-Reino,²² Laure Gossec,²³ Jacques-Eric Gottenberg,²⁴ Johanna M W Hazes,²⁵ Tom Huizinga,¹¹ Meghna Jani,²⁶ Dmitry Karateev,²⁷ Marios Kouloumas,^{28,29} Tore Kvien,³⁰ Zhanguo Li,³¹ Xavier Mariette,³² Iain McInnes,³³ Eduardo Mysler,³⁴ Peter Nash,³⁵ Karel Pavelka,³⁶ Gyula Poór,³⁷ Christophe Richez,³⁸ Piet van Riel,³⁹ Andrea Rubbert-Roth,⁴⁰ Kenneth Saag,⁴¹ Jose da Silva,⁴² Tanja Stamm,⁴³ Tsutomu Takeuchi,⁴⁴ René Westhovens,^{45,46} Maarten de Wit,⁴⁷ Désirée van der Heijde¹⁰

<http://ard.bmj.com.proxy1.athensams.net/content/early/2017/03/06/annrheumdis-2016-210715>

Genel prensipler

- A. RA hastalarını tedavi ederken mümkün olan en iyi bakım amaçlanmalı ve tedavi hasta ve romatologun ortak kararı olmalıdır.
- B. Tedavi kararları hastalık aktivitesine ve yapısal hasarda ilerleme, komorbiditeler ve güvenlik gibi hasta ile ilgili durumlara dayanmalıdır.
(yeni)
- C. RA hastalarının tedavisinden primer sorumlu uzmanlar romatologlardır
- D. RA bireysel, medikal ve toplumsal maliyetleri yüksek bir hastalıktır ve romatolog tedaviyi düzenlerken bunları dikkate almalıdır

Öneriler

Kötü Prognostik Faktörler

- ❑ Orta-yüksek hastalık aktivitesi (geleneksel sentetik DMARD tedavisinden sonra)
- ❑ Yüksek akut faz reaktan düzeyleri (Sedimentasyon, CRP)
- ❑ Yüksek şiş eklem sayısı
- ❑ RF ve/veya ACPA pozitifliği, özellikle yüksek düzeylerde
- ❑ Yukarıdaki kriterlerin kombinasyonu
- ❑ Erken erozyonların varlığı
- ❑ İki veya daha fazla csDMARD başarısızlığı

2016 önerileri (1–5)

1. RA tanısı koyulduğunda hızlıca DMARD tedavisi başlanmalıdır
2. Tedavide her hasta için sürdürülebilir remisyon veya düşük hastalık aktivitesi hedeflenmelidir.
3. Aktif hastalarda takip sık yapılmalı (1-3 ay) ve 3 aydan sonra iyileşme yoksa veya 6. ayda hedefe ulaşılamazsa tedavi tekrar düzenlenmelidir.
4. MTX mutlaka ilk tedavinin bir parçası olmalıdır.
5. MTX kontraendikasyonu veya intoleransı olan hastalarda leflunomid veya sülfasalazin tedavi stratejisinin bir parçası olmalıdır.

2016 önerileri (6–8)

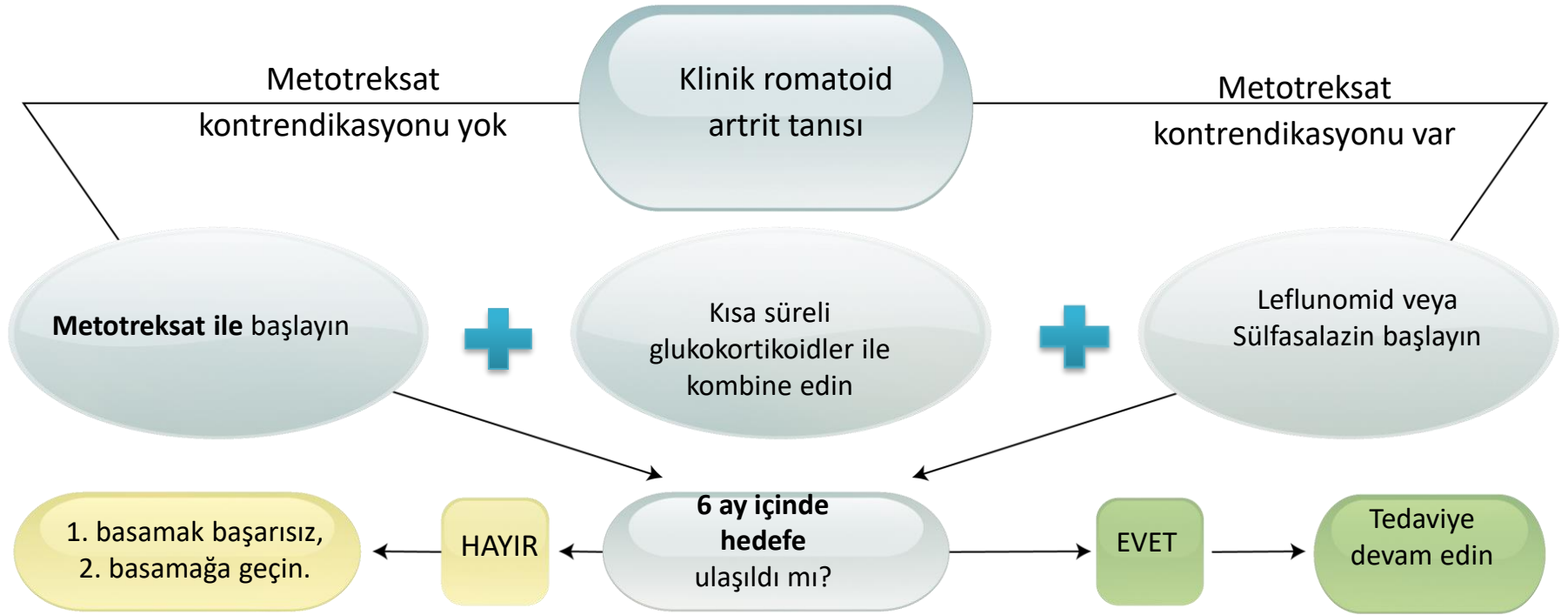
6. Kısa-süreli glukokortikoid tedavisi geleneksel sentetik DMARD (csDMARD) tedavisi başlarken veya değişik yapılırken kullanılması düşünülmelidir, ancak klinik şartların uygunluğunda dozu hızlıca azaltılmalıdır.
7. Tedavi hedefine ilk csDMARD tedavisiyle ulaşılamazsa ve kötü prognostik faktörler yoksa diğer csDMARD tedavileri düşünülmelidir.
8. Tedavi hedefine ilk csDMARD tedavisiyle ulaşılamazsa ve kötü prognostik faktörler mevcutsa tedaviye biyolojik DMARD (bDMARD) veya hedefe yönelik sentetik DMARD (tsDMARD) eklenmesi düşünülmelidir.

2016 önerileri (9–12)

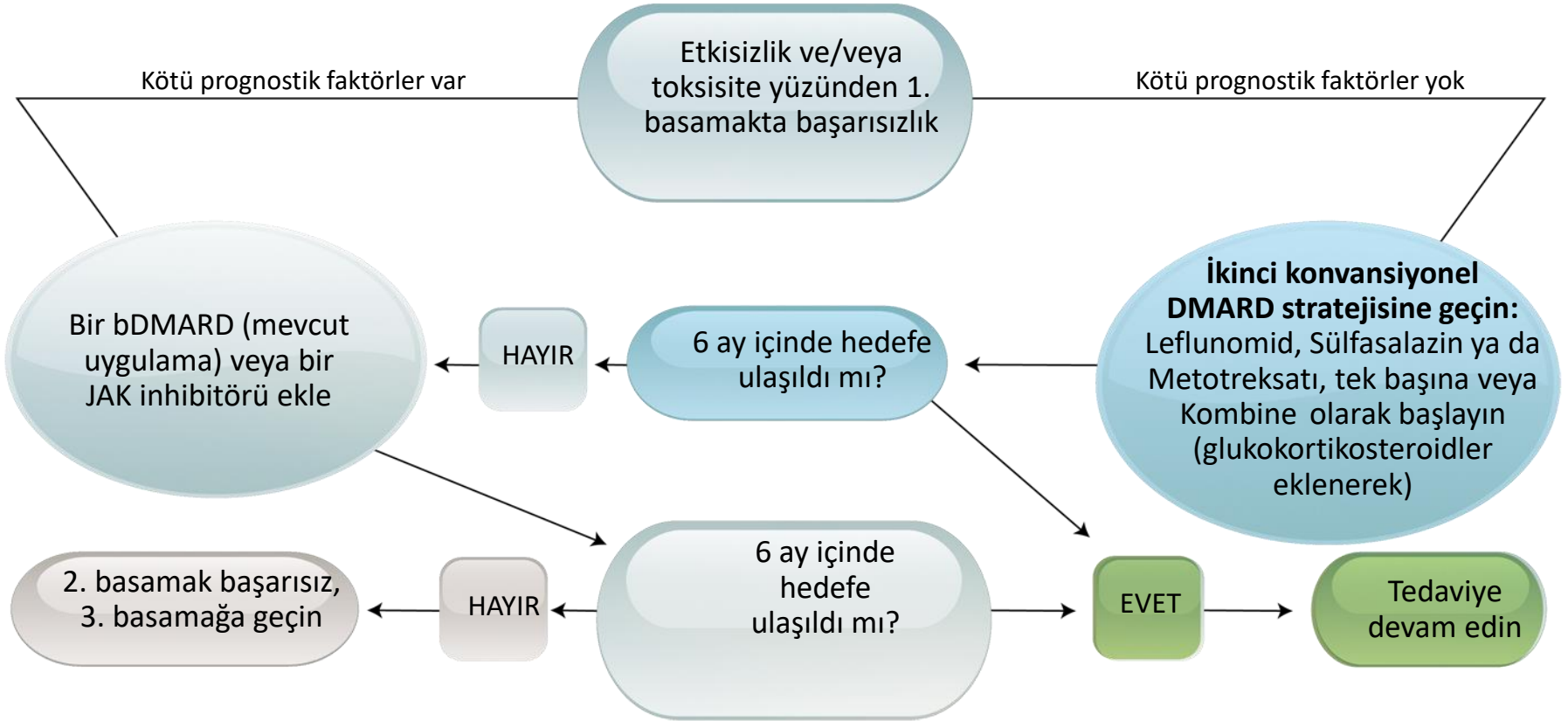
9. bDMARD'lar ve tsDMARD'lar csDMARD'lar ile kombine edilmelidir; csDMARD'ları kullanamayan hastalar için IL-6 inhibitörleri ve tsDMARD'lar monoterapi olarak diğer bDMARD'lara göre daha avantajlıdır.
10. Bir bDMARD veya tsDMARD başarısız olursa farklı bir bDMARD veya tsDMARD tedavisi düşünülmelidir; bir anti-TNF ajan başarısız olursa hasta farklı bir anti-TNF veya farklı etki mekanizmalı bir ajan ile tedavi edilebilir.
11. Hasta kalıcı remisyondaysa (en az 6 ay remisyon), özellikle de csDMARD kombinasyonu varsa bDMARD dozunun azaltılması düşünülebilir.
12. Hasta kalıcı remiyondaysa kullandığı csDMARD dozunun azaltılması düşünülebilir

Tedavi algoritması

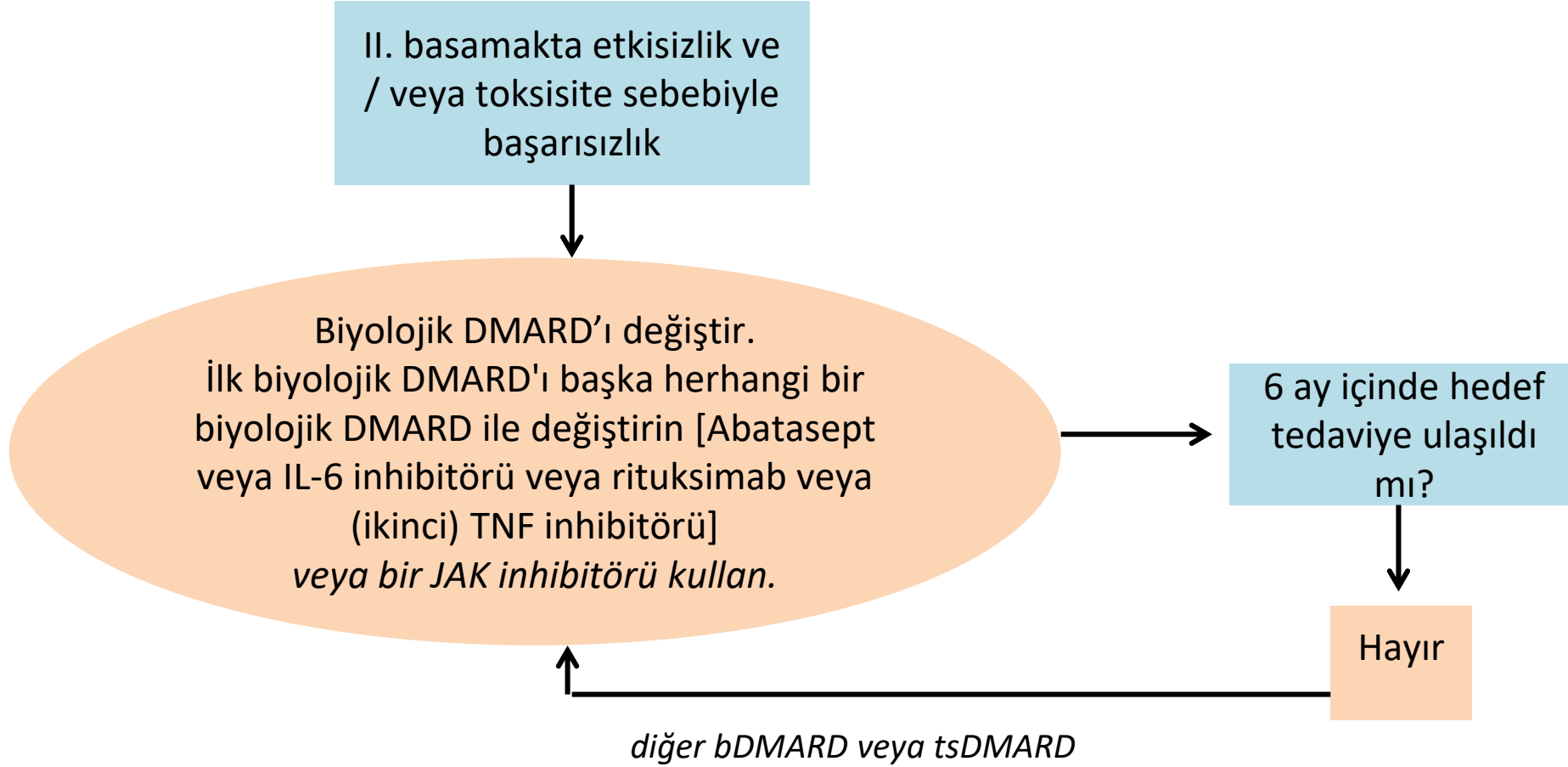
Birinci Basamak



İkinci Basamak

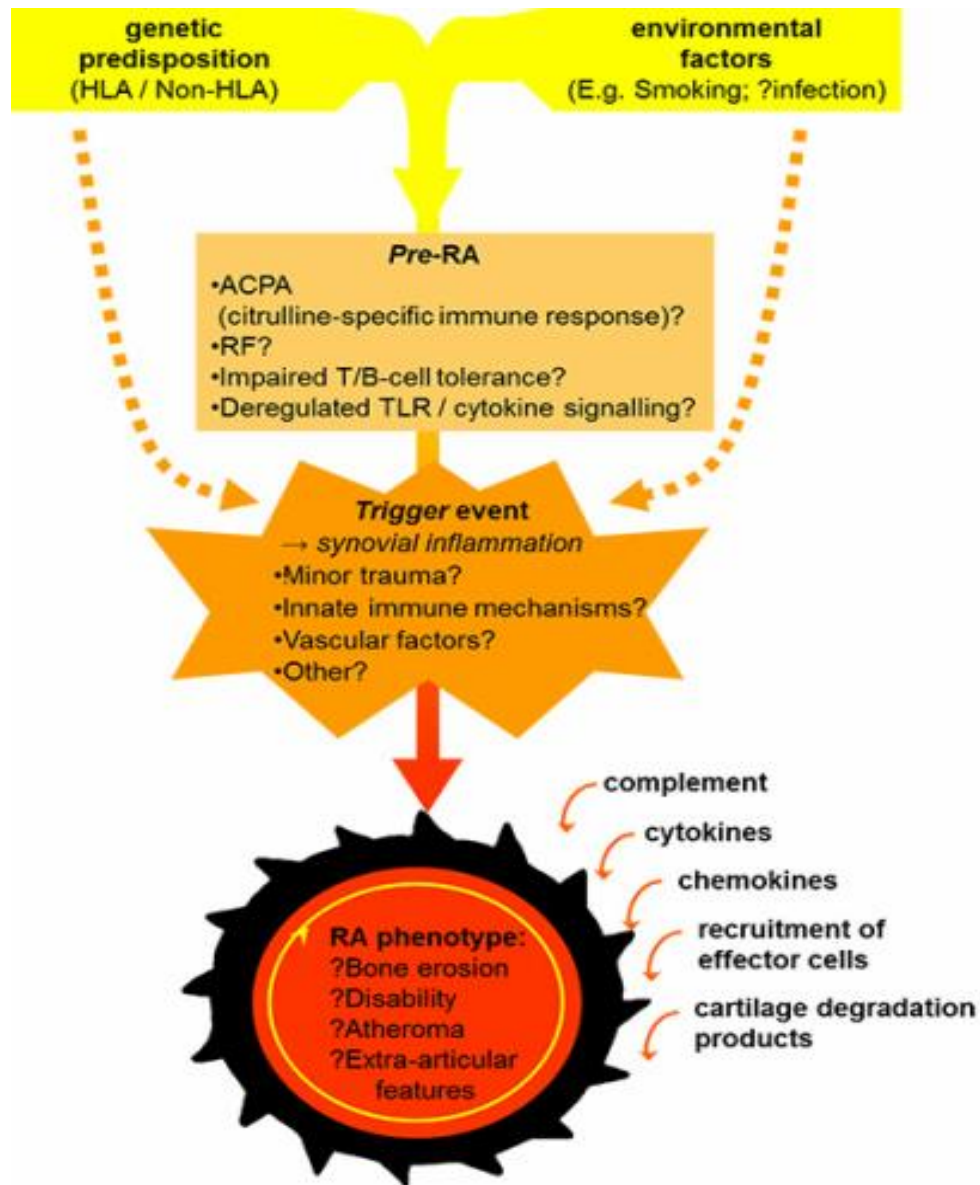


Üçüncü Basamak



RA Tedavi Hedefleri







TEŞEKKÜRLER...