

# romatoid artrit

**Doç. Dr. Sedat Kiraz**

H.Ü. Tıp Fak. Romatoloji Bl.

**R**omatoid Artrit (RA), en sık görülen inflamatuvar artrit nedenidir. Çinde %0.3 gibi düşük, Amerikan yerlilerinde %5 gibi yüksek, Dünya genelinde ortalama %1 sıklıkta görülür.

## Romatoid Artrit Etiyopatogenezi

RA gelişiminde multipl faktörler rol oynar. Üzerinde en çok çalışılan çevresel ve genetik faktörlerdir. Tek yumurta ikiz çalışmalarında %30-50 uyum bulunması ve çift yumurta ikizlerinde ise, birinci derece akrabalarda görülen %2-5 uyum varlığı hastalığın genetik yönünü destekler niteliktedir.

RA hastalarının %70'inde, normal toplumun %28'inde HLA DR4 alloantijenleri bulunur. HLA DR4 alloantijenleri RA riskini 4-5 kat artırır.

RA, sistemik lupus eritematosus (SLE) ve diğer otoimmün hastalıklar gibi kadınlarda daha fazla görülmektedir. Östrojen hormonunun T lenfosit ve nötrofil fonksiyonlarını etkilediği ileri sürülmektedir. Gebelik sırasında, RA %75 hastada I. trimestirden başlayarak 2. ve 3. trimesterde kontrol altına girmekle beraber hemen hemen %90 hastada doğumdan sonra aktive olur. Bunun yanısıra oral kontraseptif kullanımının RA riskini azalttığı ileri sürülmüştür.

Mycoplasma, Borrelia burgdorferi, Epstein-Barr virüsü, E Coli, Parvovirüs ve Lentivirüsler gibi mikroorganizmaların direk veya moleküler benzerlik yoluyla RA'e yol açabilecekleri ileri sürülmüştür.

## Romatoid Faktörün Rolü

Romatoid Faktörün (RF) tanımlanmasından sonra, otoimmünitenin RA etiyopatogenizinde önemli rol oynadığı düşünülmeye başlanmıştır. RF pozitifliğin daha ağır hastalık seyri ile subkutan nodül, vaskülit, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve

düşük kompleman düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Önceleri etiyopatogenez sadece RF ile açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak B hücreleri aktif olmayan agamaglobulinemik hastalarda da RA gelişmesi, RF'nin RA etiyopatogenizinde mutlak olması gereken bir mekanizma olmadığını düşündürmüştür. Bugün daha çok RA'e bağlı sinovitin patogeneğinde hücrel immünitenin temel rol oynadığı, RF'nin ise kompleman sistemini aktive edip, immün kompleks oluşturarak inflamasyonu alevlendiren bir faktör olduğu düşünülmektedir.

## Romatoid Artritin Kliniği

RA, hastaların %50-70'inde klinik birkaç hafta ile aylar içinde yavaş bir şekilde başlar. İlk bulgular halsizlik, yorgunluk gibi sistemik bulgular veya eklemde ağrı, şişlik gibi artiküler bulgular olabilir. Eklem bulguları genellikle simetrikdir. Ancak bazı hastalarda asimetrik başlayıp, simetrik tutulumla doğru ilerleyebilir. RA'nin simetrik tutulum göstermesi, sinir uçlarındaki nöropeptidlere bağlanmaktadır. Otuz dakikadan uzun sabah tutukluğu; ağırdan haftalar, hatta aylar önce başlayabilmektedir.

Hastaların %15'inde semptomlar akut başlangıç gösterir, %15-20 kadarında ise birkaç gün ile birkaç hafta arasında değişen sürede subakut bir başlangıç görülür.

RA'nin erken dönemlerinde özellikle metakarpofalanjial (MKF), proksimal interfalanjial (PIF) ve el bileklerinde tutulum görülür, büyük eklemlerde tutulum daha sonra ortaya çıkar.

Özellikle atletik yapıda genç erkek hastalarda RA'nin farklı bir klinik formu gelişebilir. Çok hafif tutukluk ve ağrı yapan proliferatif sinovit ve nodüller ile giden "Artritis robustus" olarak bilinen bu tabloda hastaların genellikle fizik aktiviteleri iyidir.

45



## Romatoid Artritin Seyri

Hastaların %15-20 kadarında hastalık ataklar ile seyrederek. İlk atakdan sonra tam remisyona giren ve tedavisi kesilebilen hastalar da vardır. Bu tür klinik seyrinde, başlangıçta oligoartiküler tutulum söz konusudur. İlk atakdan sonraki ataklarda daha fazla eklem tutulur ve daha ağır seyrederek. Yüzde 10 kadar hastada başlangıçta ateş, ağır eklem bulguları vardır. Bu hastalar remisyona girdikten sonra bir daha relaps olmazlar. RA, %65-70 gibi önemli bir kısım hastada, yavaş veya hızlı seyre bakmaksızın, progresif destrüktif ve sakat bırakıcı bir gidiş gösterir.

## Romatoid Artritte Eklem Tutulumunun Özellikleri

En sık tutulan eklemlerin başında PİF, MKF, el bileği gelmektedir. Hastalarının %70-90'ında bu eklemlerde ağrı, şişlik ve duyarlılık ile giden tutulum görülmektedir. RA hastaları yumruk yapmakta zorlanırlar ve bu hastaların İnterosseal kaslarında atrofi gelişebilir. Hastalığın ileri evrelerinde bazı deformiteler meydana gelir. Bu deformitelerin içinde zigzag deformitesi, kuğu boynu deformitesi, düğme iliği ve teleskopik parmak deformitesi önemlidir. Ayak bileği (AB) oligoartiküler formlarda seyrek olarak tutulurken, progresif hastalığı olanlarda tutulum siktir. Hastaların %30'undan fazlasında ayak parmaklarında tutulum gözlenir. Metotarsosofalanjial (MTF) eklemlerde tutulum daha siktir (%80-90). 5. MTF'lerde kistik değişiklikler RA'in en erken radyolojik bulgularından birisidir.

Diz eklem tutulumu siktir. Hastalığın erken döneminde kuadriseps atrofisine neden olur. Dizde fleksiyon ve X-bacak deformitesi gelişebilir. Bazı hastalarda Baker kisti oluşabilir.

Kalça tutulumu, erken RA'de sık görülen bir bulgu değildir. Kalça hareketlerinde ağrı trokanterik burşanın tutulumuna da bağlı olabilir. Kalça tutulumu olanların %50'sinde, kalçada radyolojik değişiklikler görülür. Femur başı kollabe veya rezorbe olabilir. Asetabulum deforme olabilir. Sonuçta protrüziyo asetabuli gelişebilir.

Dirsek tutulumu, RA hastalarının %20-65'inde görülen bir bulgudur. Dirseklerde eklem özelliğinden

dolayı aşırı ağrı olmaz. Ancak fleksiyon deformitesi gelişerek hareketleri kısıtlar.

RA'te torasik, lumbal ve sakral vertebra tutulumu görülmez. Ancak servikal vertebra sık tutulur. C1-C2 eklemi diskovertebral bir eklem olmasına rağmen RA'de sık tutulur. Atlanto-aksiyel eklemde destrüksiyon sonucu lateral grafilerde 3 mm'den daha fazla genişleme sublüksasyon belirtisi olarak alınır.

RA hastalarının %50'sinde yaşamlarının herhangi bir zamanında temporomandibular eklem tutulumu gelişebilir. Hastaların %78'inde radyolojik bulgu görülebilmektedir.

## Romatoid Artrit Tanısı

Amerikan Romatizma Birliği (American Rheumatism Association) (ARA) ilk kez 1958 yılında epidemiyolojik çalışmalar için bazı klasifikasyon kriterleri tanımladı. Otuz yıl sonra 1988'de bu klasifikasyon kriterleri yeniden gözden geçirildi (Tablo-1). 7 kriterden dört tanesinin varlığı RA tanısı için yeterlidir.

**Tablo 1. ARA RA klasifikasyon kriterleri**

Sıralama	Klinik neden
1.	Eklemlerde ve çevresinde en az bir saat süren sabah tutukluğu
2.	Üç veya daha fazla eklemde hekim tarafından görülen şişlik-artrit (14 olası eklem bilateral PİF, MKF, el bilek, dirsek, diz, ayak bilek ve MTF eklemlerdir).
3.	PİF, MKF ve el bileğinde artrit.
4.	Artritin simetrik olması (Bilateral PİF, MKF ve MTF tutulması yeterlidir. Mutlak simetri şart değildir).
5.	Romatoid nodüllerin varlığı.
6.	RF varlığı.
7.	Radyolojik bulguların varlığı (Posterior-anterior el grafisinde; periartiküler osteopeni, erozyonların saptanması).



14. kriterlerin 6 haftadan fazla sürmesi gerekir. Bir çok hastalık RA ile karışabilir. Ayrıcı tanıda düşünülmesi gerekli olan hastalıklar tablo halinde verilmiştir (Tablo-2).

adı verilir. PIF, MKF, MTF, karpal kemikler, ulna stilo-idi ve radius başı bu erozyonların saptanabildikleri bölgelerdir. Kıkırdak dokunun destrüksiyonu sonucunda, radyolüsen olan kıkırdağın tahrip olmasına

**Tablo 2. RA ile karışabilecek hastalıklar**

Hastalık Grupları	Grup Örnekleri
Diğer kollajen doku hastalıkları	SLE, skleroderma, inflamatuvar miyopatiler, vaskülitler, miks bağ dokusu hastalığı, Polimiyaljiia romatika
Seronegatif spondiloartropatiler	Ankilozan spondilit, reaktif artrit, Reiter sendromu, enteropatik artritler
Diğer nedenlere bağlı artritler	Angioimmünoblastik lenfadenopati, gut ve psödogut, amiloidoz, fibromiyalji, ailesel akdeniz ateşi, hipertrofik osteoartropati, Lyme hastalığı, maligniteler, osteoartrit, polikondrit, sarkoidoz

### Romatoid Artritte Ekstraartiküler Bulgular

RA'de eklem dışı bulgularda görülebilmektedir (Tablo-3).

**Tablo 3. RA Eklem Dışı Bulgular**

Cilt altı nodüller
Serozit
Vaskülit
Lenfadenopati
Felty Sendromu
Sekonder Sjögren sendromu
Romatoid Akciğer: Fibrozlu alveolit,
Caplan Sendromu
Kalp Tutulumu: Endokardit, miyokardit

### Radyolojik Bulgular

RA tanı ve takibinde konvansiyonel yöntemler çoğu zaman yeterli olabilmektedir. Seyrek olarak bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç uyulmaktadır. Radyolojide ilk bulgu yumuşak doku şişliğidir. Daha sonra periartiküler osteoporoz görülür. Periartiküler osteoporoz zaman içinde ilerleyerek diffüz hale gelir. Osteoporoz oluşumunda hastalığın kendisi kadar, immobilizasyonun da önemli katkısı vardır.

RA için en karakteristik radyolojik bulgulardan biri erozyondur. Erozyonlar sinoviyum ile kıkırdağın birleşme yeri olan köşede başlar ve marjinal erozyon

bağlı olarak eklem aralığı daralır. Daha sonra eklemde, deformiteler ve subluksasyonlar görülür.

### Tedavi

Yapılan çalışmalarda, sanılanın aksine RA'ın iyi prognozlu bir hastalık olmadığı, yaşam süresini erkeklerde yedi, kadınlarda üç yıl kısalttığı saptanmıştır. Bir çalışmada RA hastalarının %50'sinin 10 yıl sonunda fonksiyon kaybı ile çalışamaz hale geldiği bildirilmiştir. RA'de erozyonların en çok ilk 2 yıl içinde geliştiği gösterilmiştir. Bu nedenle erozyonların önlenmesinde erken tedavi önem kazanmıştır.

### Birinci Basamak İlaçlar

RA tedavisinde ilk basamak olarak hastanın rahatlatılması ve ağrılarının azaltılması gelir. Birinci basamak tedavide, NSAİ'lar kullanılır. Tedaviye herhangi bir NSAİ ile başlanır. Hastanın semptomlarına göre ilaç dozu ayarlanır. Tedaviye cevap alınamayanlarda başka bir NSAİ'a geçilebilir. NSAİ'ların özellikle gastrointestinal sistem üzerine yan etkileri vardır. Yeni kuşak NSAİ'lar, COX-2 üzerinden prostoglandin yapımını baskılamaktadır. Bu nedenle gastrointestinal sistem ve diğer yan etkilerinin daha az olduğu ileri sürülmektedir. Birinci basamak ilaçlar erozyon gelişimini önlemediğinden, ikinci basamak tedaviye ek olarak ve hastanın semptomlarını azaltmak amacı ile verilir.



## İkinci Basamak İlaçlar

RA tedavisinde kullanılan hastalık seyri değiştirilen birkaç ilaç vardır. Bunların içinde en sık kullanılanları; metotreksat, sulfasalazin, antimalarial ilaçlar, altın tuzları, azatiopirin, siklosporin A, ve D-penisillamindir. Bu ilaçlar tek başlarına veya diğerleri ile birlikte kullanılabilirler.

### Metotreksat

Metotreksat RA tedavisinde bugün en çok tercih edilen ilaçtır. Metotreksat'ın klinik kullanımı, genellikle oral düşük doz (7.5-15mg/hafta) şeklindedir. Bulantı, kusma, ishal ve stomatit en sık görülen yan etkileridir. Kemik iliğini baskılaması diğer önemli bir yan etkisidir. Böbrek yetmezliği olan ve folik asit replasmanı yapılmayan hastalarda bu yan etki daha sık görülür. Seyrek olarak, metotreksat'a bağlı akciğerde intersitisiyel fibrozis gelişebilir. Fungal veya viral oportunistik enfeksiyonlar görülebilir. Teratojenik olduğu için hamilelikten önce mutlaka bırakılmalıdır. Doğurganlık yaşında olan kadınlar kontrasepsiyon uygulamalıdır. Metotreksat hepatotoksik olması nedeniyle karaciğer enzimlerini yükseltebilir. Enzim yüksekliği genellikle ilacın ara verilmesi ile normale döner. Süreklilik gösteren hastalar karaciğer fibrosisi yönünden yakından takip edilmeli, gerekirse karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

Metotreksat'ın etki mekanizması folik asit metabolizması üzerindedir. Dihydrofolat redüktazı inhibe ederek, folik asitin dihydrofolat ve tetrahydrofolata indirgenmesini engeller. Bunun dışında distalde etkili diğer bazı enzimleri de inhibe eder. Antiinflamatuar etkisinin, esas bu distaldeki enzimlerin inhibisyonu ile olduğu söylenmektedir. Metotreksat ile birlikte folik asit replasmanı yapıldığında ilacın etkinliğinde azalma gözlenmemesi de distal enzimlerin inhibisyonunun etkili olduğunu desteklemektedir.

### Sulfasalazin

Sulfasalazin, özellikle RA tedavisi için üretilen ilk ilaçtır. Sulfasalazin'in RA'deki etki mekanizması tam bilinmemektedir. İlaç başladıktan 12-20 hafta sonra etkisi ortaya çıkar. Sulfasalazin hafif RA hastaları için tek başına kullanılabileceği gibi diğer ikinci basamak ilaçlar ile kombine edilebilir. Dispepsi, döküntü, baş ağrısı baş dönmesi, hemolitik anemi, lö-

kopeni ve ateş en önemli yan etkileridir. Bu yan etkileri desentisizasyon yapılarak önlenir. Desentisizasyonda, sulfasalazin 500mg/gün ile başlanır, eğer reaksiyon gelişmez ise sulfasalazin dozu haftada 500 mg/gün artırılır. Bu işlem sulfasalazin tam doza çıkıncaya kadar devam edilir.

### Antimalariyal ilaçlar

Antimalariyal ilaçlar RA tedavisinde son birkaç dekattan beri kullanılmaktadır. Klorokin ve hidroksiklorokin kullanılan önemli 2 antimalariyal ilaçtır. Antimalariyal ilaçların etkinliği 3-6 ay içinde başlar. İlaç hastaların ancak %40-50'sinde etkili olabilmektedir. Hidroksiklorokinin günlük dozu 200-400mg'dir. Antimalariyal ilaçlar genellikle iyi tolere edilmektedirler. Dispepsi, bulantı ve anoreksi gibi gastrointestinal yan etkilerinin yanında, baş ağrısı, mental konfüzyon, eksfoliyatif dermatit, lökopeni, agranulositoz, proksimal miyopati, kardiyomiyopati ve nöropati gibi nadir gözükten yan etkileri olabilir. Antimalariyal ilaçların en önemli yan etkisi, retinada pigment hücrelerinde birikmesidir. Retinal toksisite total dozla değil, verilen günlük yüksek doz ile ilişkilidir. Bu nedenle, hastalara 6 ayda bir göz muayenesi ile takip önerilmektedir.

### Azatiopirin

RA'de dirençli vakalarda kombinasyon tedavisinde kullanılabileceği gibi, yaşlı, daha iyicik karakterde olan RA'lerde de kullanılabilir. Azatiopirin RA'de metotreksata göre etkinliği düşüktür. Hematolojik, gastrointestinal, hepatik ve pulmoner yan etkileri vardır.

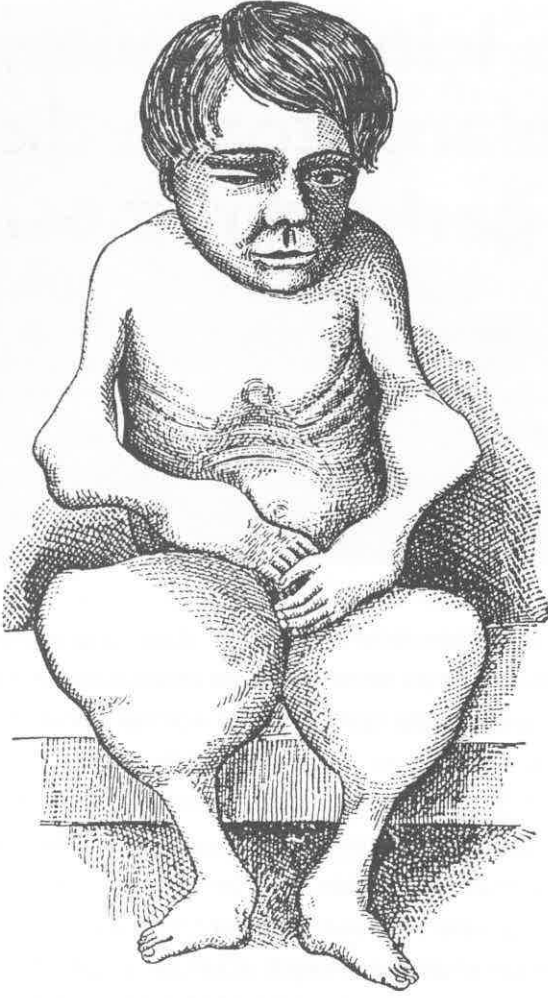
### Siklofosfamid

RA tedavisinde en sık kullanılan sitotoksik ilaç siklofosfamid'dir. Siklofosfamid, özellikle interstisiyel akciğer hastalığı ve vaskülit olan hastalarda yüksek doz steroid ile birlikte kullanılmaktadır. Kemik iliği supresyonu, hemorajik sistit, sekonder malignite ve infertilite gibi ciddi yan etkileri vardır.

### Siklosporin A

Günlük 2.5-10 mg/kg dozunda, etkin olduğu gösterilmiştir. Diğer ilaçlar ile özellikle metotreksat ve hidroksiklorokin ile kombine edilebileceği bildirilmiştir. En önemli yan etkisi nefrotoksitesi olup, yakın takip edilmelidir. Siklosporin A diğer ilaçlara yanıt vermeyen dirençli RA hastalarında denenebilir.





## Leflunomid

Leflunomid bir önilaç olup gastrointestinal sistem ve plazmada hızla aktif metaboliti malononitrolimide (A77 1726'ya) dönüşür. Leflunomid, dihidrooratat dehidrogenazı inhibe ederek, primidin nükleotidlerin sentezini bloke eder. T lenfositleri üzerinde antiproliferatif etkisi ile otoimmüniteyi baskılar. Leflunomid başta metotreksat olmak üzere diğer ilaçlar ile de kombine edilebilir. Yakında ülkemizde de kullanıma sunulacak olan Leflunomidin en önemli yan etkisi karaciğer toksisitesidir.

## Prognoz

RA hastalarının çok küçük bölümü spontan remisyona girerken, %15-20 kadarında da hastalık verilen ilaçlara rağmen kontrol altına alınamayarak, kontraktür ve erozyon gelişir. RF, HLA-DRB1 pozitif olan, ekstraartiküler tutulumla, başlangıçta 20'den fazla eklem tutulumu ile giden, 1 yıl içinde hızlı fonksiyo-

nel kayıp gelişen ve düşük sosyoekonomik düzeyi olan hastalarda prognoz kötüdür. Dönem dönem aktif seyreden hastalarda prognoz, sürekli aktif seyredenlere göre daha iyidir. Bundan dolayı sürekli aktif seyreden hastalara daha agresif tedavi verilmelidir. Tedaviyi düzenli alamayan, kesen veya tedavi kesilen hastalarda hastalık kısa bir sürede yeniden aktive olmaktadır. Bundan dolayı tedavinin ne zamana kadar sürdürüleceği bilinmemesine karşın şu anki görüş tedaviye mümkün olduğunca devam edilmesidir.

## Kaynaklar:

1. Wolfe AM: The Epidemiology of rheumatoid arthritis: A review. *Bull Rheum Dis* 1968; 19:518-523
2. Firestein G. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In *Textbook of Rheumatology*. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (Eds.), Philadelphia, WB Saunders, 1997:851-97.
3. Weyand C.M, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ: The Influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1992;117:801-807.
4. Harris ED. Jr Clinical features of rheumatoid arthritis In: *Textbook of Rheumatology*. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (Eds.), Philadelphia, WB Saunders, 1997:898-932.
5. Jacoby RK, Jayson MI, Cosh JA, Onset, early stages, and prognosis of rheumatoid arthritis: A clinical study of patients with 11-year follow up. *Br Med J* 1973;2:96-100.
6. Gümişdiş G. Romatoid artrit Klinik Romatoloji Gümişdiş G, Doğanavşagil E (Editör). *Ege Romatoloji Deniz Matbası/İzmir* 1999:269-280.
7. Harris ED Jr. Treatment of rheumatoid arthritis: In *Textbook of Rheumatology*. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (Eds.), Philadelphia, WB Saunders, 1997:933-957.
8. Tugwell P, Bennett K, Gent M: Metotreksat in rheumatoid arthritis: indications, contraindications, efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1987;197:358-366.
9. Hannonen P, Mottonen T, Hakola M, Oka M: Sulfasalazin in early rheumatoid arthritis: A 48-week double-blind, prospective, placebo controlled study. *Arthritis Rheum* 1993;36:1504-1508.
10. Yocum DE, Klippel Jh, Wilder RL. Siklosporin A .n severe, treatment-refractory rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1988;109:863-869.
11. Çalgüneri M, Pay S, Çalışkener Z, Apraş Ş, Kiraz S, Ertenli I, Çobankara V. Combination versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:699-704.

