



Romatoid Artrit

Prof. Dr. Vedat Hamuryudan

Romatoid artrit, nedeni bilinmeyen, kronik seyirli, sistemik iltihaplı bir hastalıktır. Bir çok eklemi aynı anda hastalandırması sonucu şekil bozuklukları, iş gücü kaybı ve önemli sakatlıklara neden olur. Ancak romatoid artrit salt eklem hastalığı olarak görmek yanlıştır. İltihaplı bir hastalık olması dolayısı ile sistemik belirtiler ve önemli organ tutulumları da zaman zaman ön plana geçebilmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Romatoid artrit, dünyanın her yerinde ve her toplumda görülebilmektedir. Toplumdaki sıklığı %0.5 - %1 arasındadır. Her yaşta ortaya çıkabilmekte ise de en çok 30 – 50 yaşları arasında başlamakta ve kadınlarda erkeklere oranla iki - üç kez daha fazla görülmektedir. Ülkemizde RA epidemiyolojisi ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı tarafından İzmir Narlıdere ve Balçova Bölgesinde 2835 kişiyle yüz yüze görüşülerek yapılan bir çalışmada 20 yaş üzeri nüfusta romatoid artrit kaba sıklığı % 0.5 olarak bulunmuştur. Yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında genel popülasyondaki prevalans % 0.36 olarak hesaplanmıştır. Bu oran, Yunanistan ve İtalya gibi diğer Akdeniz ülkelerinde bildirilen oranlara benzemektedir.

ETYOLOJİ

Romatoid artrit etyolojisi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte genetik

ve çevresel faktörlerin işin içine girdiği çok nedenli bir hastalık olarak kabul edilir.

Genetik yatkınlık

1) Hastalık aynı aile içinde birden çok kişide görülmektedir. 2) Tek yumurta ikizleri arasında hastalığın birlikte görülme sıklığı %15 – 20 kadardır. Bu oran çift yumurta ikizlerine göre 4 misli bir artışı ifade eder. 3) HLA DR4 ve HLA DR1, romatoid artrit yatkınlık yaratan genlerin başında gelmektedirler. HLA DR4 geni en az 22 allelden oluşmaktadır. Bu allellerden romatoid artrit ile ilişkili bulunanların hepsinde benzer amino asit dizilimi gösteren bir bölge olduğu görülmüştür. Bu bölge DRB molekülünün 67 – 74. amino asitleri arasında bulunur ortak epitop olarak adlandırılır. Bu gün için ortak epitop bölgesinin romatoid artrite genetik yatkınlığı yarattığı düşünülmektedir. Ayrıca, romatoid artrit ile ilişkili allelleri taşıyan kişilerde hastalığın daha ağır seyrettiğini bildiren çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Çevresel faktörler

Sigara içmek bugün için seropozitif RA gelişimi için suçlanan en önemli risk faktörüdür. Rubella, parvovirüs 19, EBV gibi çeşitli infeksiyon ajanları da suçlanmış ancak kesin bir ilişki gösterilememiştir. Hastalığın kadınlarda daha fazla olması patogeneizde hormonların da yer aldığına işaret etmektedir. Ancak bilinen tek şey kontraseptif kullanımının ağır hastalıktan koruyucu olduğudur.

PATOGENEZ

Romatoid artrit patogenezinde hem hümmoral hem de hüccresel bağışıklık mekanizmalarının rol oynadığına ilişkin bir çok kanıt vardır. Hastalığı başlatan olaylar bilinmemektedir. Antijen spesifik ve çoğunluğu CD4 pozitif olan T lenfositleri, tip A sinoviosit, makrofajlar, dendritik hücreler, B lenfositler gibi DR pozitif hücreler tarafından kendilerine sunulan ve bugün için bilinmeyen antijenler ile aktive olmaktadır. Birbirleri ile ilişkiye giren bu hücreler, de-

ğışık proinflatuar sitokinleri salgılayarak sinovyal proliferasyona ve sinovite neden olmaktadır. Kıkırdak ve kemik harabiyetine yol açan bu sitokinlerden en önemlileri, interlökin 1b (IL 1b), IL12, interferon gamma ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF?)dir. Nitekim, bu günlerde tedaviye giren anti-sitokin ajanların da esas hedefleri proinflatuar T helper 1 yanıtını engellemeye dayanmaktadır. Hümorale sistem aktivasyonunun kanıtları ise sinovyumda romatoid faktörün bulunması, immün komplekslerin oluşumu ve kompleman aktivasyonudur. Ayrıca B lenfosit yüzey antijeni olan CD 20 ye karşı geliştirilmiş otantikörlerin romatoid artrit tedavisinde başarılı bulunması da B lenfositlerin hastalık patogenezindeki rolüne işaret etmektedir.

PATOLOJİ

Romatoid artritte görülen histolojik değişiklikler hastalığa spesifik değildir ve tutulan organa göre değişen özellikler gösterirler. Ana değişiklikler sinovyum içeren tüm diartrodial eklemler, tendon kılıfları ve bursalarda görülür. Bu bölgelerde gelişen iki ana değişiklik, sinovyal hücrelerde kronik iltihaba bağlı hipertrofi ve çoğunlukla nötrofillerden oluşan infiltrasyondur. Zamanla hücresel elemanların proliferasyonu sonucu hipertrofiye olan sinovyum vilöz bir hal alır ve kıkırdak içine parmak gibi uzanan *pannus* olarak adlandırılan oluşum gelişir. Pannusta bulunan makrofajların salgıladıkları proteinaz ve kolleğazların yıkıcı etkileri sonucu subkondral kemikte eklem harabiyetinin ilk göstergesi olan *erozyonlar* gelişir.

KLİNİK BELİRTİLER

Hastaların büyük çoğunluğunda (yaklaşık %70) bir kaç haftaya yayılmış *sinsi bir başlangıç* söz konusudur. Bu süre içerisinde hafif bir ateşin de eşlik ettiği halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı ve bir veya bir kaç küçük eklemdede ağrı vardır. Eklem ağrısı dışında hastaların önemli bir yakınması, uyku veya uzun süren bir istirahat sonrası, eklemler ve eklemlerin çevrelerinde oluşan ve *sabah tutukluğu* olarak tanımlanan sertlik hissidir. Sabah tutukluğu, hekime, eklem ağrısının iltihabi karakterde olduğunu anlatan çok önemli bir bulgudur. Aktif hastalıkta günün geç saatlerine kadar devam edebilir. Klinik, başta el ve

ayak eklemleri olmak üzere bir çok eklemden simetrik şişliklerinin gelişmesi ile tamamlanır.

Eklemler bulguları

Romatoid artrit, hemen bütün diartrodial eklemleri tutar. Hastalanan eklemlerde ağrı, şişlik ve bir miktar sıcaklık vardır ancak iltihabın diğer belirtisi olan kızarıklık yoktur. Bu nedenle romatoid artritli bir hastada kırmızı ve sıcak bir eklem görülürse en başta septik artrit düşünülmelidir. El ve el bilekleri, ayaklar, dirsek ve diz eklemleri RA'nın en çok tuttuğu eklemlerdir. RA, distal interfalanjeal, sakroiliak eklemler ve üst servikaller hariç omurgayı pek tutmaz.

Eller

Erken dönemde, ekstansör ve fleksör tendonlarda ağrılı şişmeler (tenosinovit), metokarpofalangeal eklemlerin şişmesi, proksimal interfalangeal eklemlerin iğ şeklinde (fusiform) şişmeleri, ulnar stiloid çevresinin şişmesi ile bu bölgenin düzleşmesi görülür. Bir diğer erken dönem bulgusu, el bileğindeki sinovite bağlı olarak medyan sinirin sıkışması sonucu gelişen karpal tünel sendromudur (parmaklarda yanma, karıncalanma). Distal interfalangeal eklemlerin tutulması seyrek ve bu özellik, osteoartroz ve psoriatik artritinden ayırmada yardımcı olur. Klasik geç dönem deformiteleri: Metokarpofalangeal eklemlerde subluksasyon, ulnar deviasyon, proksimal interfalangeal eklemlerde hiper ekstansiyon ve distal interfalangeal eklemlerde fleksiyon ile kendini belli eden kuğu boynu deformitesi (swan neck), veya bunun tam tersi olan düğme iliği deformitesi (boutonniere) ve baş parmakta Z deformitesi olarak tanımlanan şekil bozukluklarıdır. Ayrıca ekstansör tendonlarda gevşeme ve / veya kopma sonucu düşük parmaklar görülebilir.

Dirsekler

Sık tutulan bu eklemlerde ilkin ekstansiyon kusuru gelişir. Ancak fleksiyon kusuru eşlik etmedikçe günlük aktivitelerde bir azalma olmaz. Romatoid

nodüller en sık bu bölgede görüldüğü için dirsek muayene edilirken aranmalıdır.

Dizler

Hastaların %15 kadarında ilk tutulan eklemlerdir. Dizlerde oluşan sinovyal sıvının popliteal fossaya doğru uzanması Baker kisti denilen bir şişlik gelişebilir. Diz arkasında sert bir şişlikle kendisini belli eden bu kist, diz içi basıncının artışı sonucu rüptüre olabilir ve tromboflebiti andıran bir durum gelişebilir. Ultrasonografi, ayırıcı tanıda oldukça yararlıdır.

Ayaklar

Hastaların %20'sinde ilk tutulan eklemlerdir. Yük taşımaları nedeni ile bu eklemlerin tutulması üst taraf eklemlerine göre daha fazla ağrı ve hareket kısıtlılığına yol açar. En sık metotarsalofalangeal, daha sonra subtalar ve en az da tibiotalar eklemler tutulur. Medial malleolun hemen arkasında bulunan ve posterior tibial sinirin geçtiği tarsal tünelin sinovit sonucu sıkışması ile ayak tabanında yanma ve uyuşmalar görülebilir. Metotarsal eklemlerin tutulması sonucu ayak ön kısmında genişleme, hallux valgus ve çekiç parmak şeklinde deformiteler geç dönemde gelişir. Ayak statığının bozulması sonucu gelişen kallus, bunyon ve kronik fistüller yürümeyi oldukça zorlaştırır.

Servikal vertebra

En sık atlantoaksiyel (C1-C2) eklem tutulumu görülür. Normalde aksinin odontoid çıkıntısı ile atlasın arkusu arasında 3 mm yi geçmeyen bir boşluk vardır. Sinovit nedeni ile gevşeme sonucu bu alan genişler ve böylece odontoid çıkıntı foramen magnuma doğru hareket ederek servikal kordu sıkıştırarak önemli nörolojik sonuçlara yol açabilir. Oksipital bölgeye yayılan ağrı, boyun hareketleri ile ağrıda olan değişiklik, üst ekstremitelerde parestezi, pozisyon hissinin kaybı, reflekslerde artış, mesane ve barsak fonksiyon bozukluğu ciddi ve uyarıcı belirtiler olarak algılanmalıdır. Ani harekette (örneğin seyahatte ani kalkış ve duruşta başın ileri gidip geri gelmesi) hemi veya tetraparezi gibi

nörolojik komplikasyonlar ve ani ölüm görülebilir.

Diğer eklemler

Romatoid artrit dorsal ve lomber vertebraları tutmaz. Bel ağrısından yakanan romatoid artritli bir hastada ilk planda mekanik nedenler, osteoporotik çökme kırıkları, infeksiyon veya malinite düşünülmelidir. Romatoid artrit, temporo mandibüler eklemleri tutarak çenede ağrı ve açılma kusuru, krikio aritenoid eklemi kıkırdağın tutarak ses kısıklığı veya seste kalınlaşma, iç kuldaki küçük kemikleri tutarak işitme kusurları, omuz eklemlerini tutarak donmuş omuz yapabilir. Bilinmeyen bir nedenle lenfödem gelişmesine bağlı olarak kol ve bacaklarda şişme gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Eklem dışı belirtiler

Eklem dışı belirtiler, seropozitif olan hastalarda daha sıktırlar ve özellikle amiloidoz, vaskülit ve akciğer fibrozu kötü prognoza işaret ederler.

Deri altı nodülleri

Büyükükleri ile hastalık aktivitesi arasında bir ilişki vardır. Ağrısız, bir kaç mm'den bir kaç sm'ye kadar değişen boyutta ve sıklıkla alttaki periosta yapışık ve sert kıvamda şişliklerdir. Dirsek ekstansör yüzeyi, el sırtı, oksipital bölge, sakrum, aşil tendonu gibi bası noktalarında daha sıktırlar. Histolojik olarak fibrinoid nekrozlu bir merkezi bölge çevresinde ışımsal yerleşim gösteren histiositler görülür.

İç organlardaki (visseral) nodüller

En sık akciğerlerde rastlanırlar. Klinik belirti vermezler. Bazen kaviteleşerek tümör veya tüberküloz gibi hastalıklar ile ayırıcı tanı karışıklıklarına yol açarlar. Larengeal nodüller ses kısıklığına, myokardial nodüller ritm bozukluklarına neden olabilirler.

Kalp tutulumu

Kalp tutulumu en sık perikardit şeklindedir. Genellikle asemptomatiktir, hastalık süresi ile ilişkisizdir ve hastalığın ilk belirtisi olabilir. Seropozitif, romatoid nodüllü, anemik ve yüksek sedimentasyon hızı olan hastalarda daha fazladır. Semptomatik perikardit sıklığı %1 iken, ekokardiografi ile tarandığında % 30, postmortem incelemede ise % 50 oranında tespit edilir. Perikardit sıvısı genellikle hemorajiktir, lökosit sayısı yüksek ve şeker miktarı düşüktür. Myokard tutulumu daha seyrek. Ayrıca ileti sistemini etkileyebilen fibrozis ve nodül gelişimi de görülebilir. Kapak tutulumu, ekokardiografik inceleme ile hastaların %30 kadarında bildirilmiş ise de genellikle hemodinamik bir bozukluğa yol açmaz. Koroner arterler ise romatoid vaskülite bağlı olarak tutulabilirler.

Akciğer tutulumu

En fazla görülen akciğer tutulumu şekli olan plörezi, genellikle asemptomatiktir. Romatoid artrit süresi ve hastalığın şiddeti ile ilişkisizdir. Bazen hastalığın ilk belirtisi olabilir ve ayırıcı tanıda zorluğa yol açar. Plevra sıvısı, hücre sayısı düşük, lenfosit hakimiyeti gösteren, düşük şeker düzeyi ve yüksek titrede romatoid faktör içeren eksuda şeklindedir. Spontan olarak gerileyebilir. Parenkimal tutulum için en klasik örnek, diffüz interstisyel fibrozis. Geç ortaya çıkar. Kliniği, idiopatik akciğer fibrozu ile aynıdır. Akciğer tutulumunu seyrek görülen diğer şekillerine örnek olarak, hızlı ilerleyen ve kötü seyirli obliteratif bronşiolit, kömür tozları ile çalışan işçilerde görülen pulmoner nodül ve pnömokonyoz ile karakterize Caplan sendromu ve romatoid vaskülit sonucu gelişen nadir ve ağır prognozlu izole pulmoner arterit sayılabilir. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan methotrexate ile artık neredeyse terk edilmiş olan parenteral altın ve d-penicillamine gibi ilaçların da çeşitli ağırlıkta akciğer komplikasyonlarına yol açabileceği daima akılda tutulmalıdır.

Göz tutulumu

Göz yaşı azalması (kuru göz) ile kendini belli eden keratokonjonktivitis sicca, en sık görülen göz bulgusudur. Hastalığın geç dönemlerinde görülür ancak hastalık şiddeti ile bir ilişki göstermez. Tedavisi semptomatiktir. Gözde

ani kızarma ve ağrı yapan ancak nadiren vizyonu etkileyen episklerit, nodüller veya diffüz olabilir. Hastalık şiddeti ile ilişkilidir ancak selim seyirlidir ve genellikle tedavisiz iyileşir. Daha seyrek görülen sklerit kötü seyirlidir ve vizyonu etkiler. Zaman içerisinde skleromalasi (mavi sklera) ile sonuçlanır. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar çeşitli göz komplikasyonlarına yol açabilir. Bunlara örnek olarak katarakt ve glokom yapabilen steroidler, keratopati ve retinopati yapabilen antimalaryal ilaçlar ve konjonktiva ve korneada birikim gösterebilen altın sayılabilir.

Nörolojik tutulum

Romatoid artritte görülen nörolojik belirtiler 4'e ayrılabilir: 1) Servikal vertebra tutulumu, 2) tuzak nöropatisi, 3) periferik nöropati, 4) vaskülitte bağlı gelişen mononöritis multipleks. *Servikal vertebra* tutulumu en sık C1-C2 seviyesinde subluksasyon sonucu nörolojik belirtilere yol açar. Genellikle ağır, erozif seyirli hastalığın geç dönem komplikasyonudur. En sık belirtisi, bir kaç hafta veya ay içinde yavaşça artış gösteren el ve ayaklarda pareteziler ve motor zayıflıktır. Oksipital bölgeye yayılan ense ağrısı eşlik edebilir. *Tuzak nöropatisi*, periferik bir sinirin sinovyum ve tendon kılıfları ile çevrili bir bölgeden geçerken sinovit veya tenosinovit sonucu sıkışması sonucudur. Tuzak nöropatisine en klasik örnek median sinirin el bileğinden geçerken sıkışması sonucu gelişen karpal tünel sendromudur. El parmaklarında, özellikle geceleri rahatsız eden uyuşma, yanma, ağrı ve ileri dönemlerde motor kusur ve tenar kas atrofi görülmektedir. Tanıda anamnez, Phalen ve Tinnel gibi provokatif muayene metodlarından ve EMG'den yararlanılır. *Periferik nöropati*, aynı diabette olduğu gibi eldiven – çorap tarzında pareteziler yapan distal sensoriyal bir nöropatidir. *Mononöritis multipleks*, periferik bir sinirin ani ve ağırlı tutulumudur. Düşük ayak veya düşük el gibi dramatik görüntülere neden olabilir ve sıklıkla romatoid vaskülitin diğer belirtileri eşlik eder. EMG'de aksonal tutulum yapmış ağır nöropati bulguları bulunur.

Romatoid vaskülit

Geç dönem komplikasyonudur, erken dönemde görülmesi kötü prognoz

işaretidir. Seropozitif, nodüllü, eklem harabiyeti olan hastalarda daha sık gelişir. Eklem bulgularının aktif olmadığı dönemlerde de görülebilir.

Klasik olarak bir küçük damar vaskülitidir. En sık olarak tırnak dibi kapillerlerinde tromboz, parmak uçlarında infarktlar ve bacak ülserleri görülebilir. Klinik, hastaların çoğunda bu belirtilerle sınırlı kalır. Vasa nervorumların tutulması sonucu distal sensoryal nöropati, daha seyrek olarak sensorimotor nöropati ve mononöritis multiplex görülür.

Felty sendromu

Deformite yapmış, seropozitif ve nodüllü hastalarda görülen bir geç dönem komplikasyonudur. Klasik tanımı, ağır RA, splenomegali ve lökopenidir. Bacak ülserleri, hepatomegali, lenfadenopati, trombositopeni de görülebilir. Bu hastalarda infeksiyonlara eğilim mevcuttur. Antinükleer antikor yüksek titrede pozitif bulunabilir. Felty sendromlu kişilerde non Hodgkin lenfoma görülme sıklığı artmıştır.

Amiloidoz

Hastalığın geç dönemlerinde proteinüri ile kendisini belli eden sekonder amiloidoz görülebilir, primer amiloidoz daha nadirdir.

Sjögren sendromu

Hastalığın geç dönem komplikasyonudur. Ağız kuruluğu ve göz yaşı azalması başlıca belirtisidir.

Osteoporoz

Romatoid artrit, eklem çevrelerinde (periartiküler) ve sistemik osteoporoz yapar. Hastalık aktivitesi, inaktivasyon ve steroid kullanımı gibi nedenler önemlidir.

Karaciğer

Romatoid artrit aktif dönemlerinde transaminaz ve alkali fosfataz yüksek bulunabilir. Methotrexate, non steroidler gibi ilaçların kullanımına bağlı olarak gelişen karaciğer patolojileri daha sık görülür ve klinik açıdan daha önemlidir.

Renal tutulum

Romatoid artrit böbrekleri tutmaz demek genel anlamda yanlış bir ifade değildir. Bazı hastalarda hafif seyirli bir membranöz glomerülo nefrit görülebilir de asıl böbrek bozuklukları sistemik amiloidoz ve tedavide kullanılan nonsteroidler – analjezikler ile siklosporin A gibi ilaçlara bağlı olarak gelişir.

LABORATUAR

Nonspesifiktir. Klinik belirti ve bulgulara göre konulan tanıyı desteklemede veya hastalığın gidişini değerlendirmede kullanılır.

İmmünojenik testler

Romatoid artritli hastaların %85'inde romatoid faktör olarak adlandırılan bir otoantikor bulunur. Hastalığa özgü değildir ve diğer romatolojik hastalıklar (SLE, sistemik skleroz), kronik bakteriyel infeksiyonlar (subakut bakteriyel endokardit, tüberküloz, sifilis), viral infeksiyonlar (sitomegalovirüs, rubella), kronik karaciğer hastalıkları, sarkoidoz gibi hastalıklarda ve ilerleyen yaş ile artan bir sıklıkta olmak üzere normal kişilerde de tespit edilebilir. Romatoid faktörü pozitif olan bir kişide tedavi sırasında testi tekrarlamasının ve titre düzeyini takip etmenin bir anlamı yoktur. Son zamanlarda erken RA tanısında romatoid faktörden daha özgül olan anti CCP (anti siklik sitrüllemiş peptid) antikorlar tanımlanmıştır. Anti CCP varlığı, tanıda yardımcı olması yanında daha ağır ve erozif gidişli bir hastalığa işaret etmesi açısından da önemlidir.

Hematolojik bozukluklar

Hastalık aktivasyonu ile ilişkili ancak çok nedenli bir kronik hastalık ane-

misi vardır. Demir kullanımının bozulması, inefektif eritropoez, eritrosit yaşam süresinin kısalması, eritropoietin seviyesinde ve kemik iliğinin eritropoietine duyarlılığında azalma bu anemide rol oynarlar. Ayrıca tedavide kullanılan ilaçların da anemi gelişmesine katkıları vardır. Nonsteroid kullanımına bağlı gastrointestinal kanaldan gizli kan kaybı sonucu demir eksikliği anemisi gelişebilir. Tedavide kullanılan immünoşüpressif ilaçlara bağlı olarak kemik iliği baskılanması da bir diğer anemi nedenidir.

Bunun dışında hastalığın aktivitesi ile ilişkili olarak milimetre küpte bir milyona kadar çıkabilen bir trombositoz romatoid artritte sık görülür ve bir akut faz yanıtı gibi kabul edilmelidir. Trombositoz, hematolojik bir neoplaziye işaret etmediği gibi bu gibi kişilerde trombotik olaylar da artmamıştır. Trombopeni ise Felty sendromu ve immünoşüpressif ilaç kullanımı dışında nadirdir. Hastalık aktivitesi veya steroid kullanımına bağlı lökositoz, akciğer tutulumuna eşlik eden eozinofili de görülebilir.

Diğer testler

Aktif hastalıkta karaciğer kökenli alkali fosfataz yüksekliği, düşük albümin, sedimentasyon hızında yükselme, akut faz proteinlerinden özellikle CRP de yükselme bulunabilir.

Görüntüleme

El bilekleri ve ellerin düz filmleri, bu bölgeler romatoid artritli hastaların hemen hepsinde tutuldukları için hastalığın tanısını koyma ve gidişini göstermede önem taşırlar. Ayakların filmleri de, en az eller kadar tutulduğu ve %10 kadar hastada belirtiler ellerden önce ayaklarda görüldüğü için tanı da yararlıdır. Düz filmlerde görülen erken değişiklikler, simetrik yumuşak doku şişlikleri, ellerde özellikle PİF ve MKF, ayaklarda ise MTF eklem çevrelerinde periartriküler osteoporozdur. Prognoz açısından en önemli değişiklikler ise eklem köşelerinde gelişen ve erozyon olarak adlandırılan küçük yeniklerdir. Erozyonlar, direkt grafide hastaların üçte birinde tanı sırasında mevcuttur ve 2 yılda bu oran %60'a çıkmaktadır. Bu gün tedavide en önemli hedeflerden biri eklem harabiyetinin göstergesi kabul edilen erozyon geçimini önlemektir. Erozy-

yonlar giderek büyüyerek bazıları da birleşerek büyük kistler (geode) oluşur. Erozyonların ilerlemesi ile hastalık aktivitesi arasında ilişki vardır. Son zamanlarda manyetik rezonans ve ultrasonografik incelemeler erozyonların daha erken teşhisinde kullanılmaktadır.

TANI

Hastalığın erken dönemlerinde tanı, çoğunlukla diğer hastalıkların dışlanması ile konur. Her ne kadar simetrik eklem tutulumu ve romatoid faktör pozitifliği ayırıcı tanıda yardımcı olsalar da, sistemik lupus eritematozus, sedef ar-

Tablo 1. Romatoid artrit ACR 1987 tanı kriterleri*

Sabah tutukluğu	Eklem ve çevrelerinde en az 1 saat süren
Üç veya daha fazla eklemden artrit	Bir hekim tarafından tespit edilen, en az 6 haftalık eklem şişliği
El eklemlerinde artrit	El bileği, MKF ve PİF eklemlerinde en az 6 haftalık şişlik
Simetrik artrit	Vücudun her iki yanındaki eklemlerde simetri gösteren ve en az 6 hafta süren tutulma (Bilateral PİF, MKF ve MTF tutulumu mutlak simetri göstermese de kabul edilir)
Romatoid nodül	Eklem kenarları ve temas bölgelerinde bir hekim tarafından tespit edilen deri altı nodülleri
Romatoid faktör	Normal kişilerde %5 den daha düşük pozitif bulunan bir yöntemle bakılmış olmalı
Radyolojik değişiklikler	Ön-arka planda çekilmiş düz el grafilerinde görülen erozyonlar ve periartiküler osteoporoz

İlk 4 koşul en az 6 haftadır mevcut olmalıdır.

Tanı için en az dört koşulun bir arada bulunması gereklidir.

Başka hastalık mevcudiyeti tanıyı dışlanmaz

* Arthritis Rheumatism 1988; 31: 315 – 324 ten uyarlanmıştır.

triti gibi hastalıklar, romatoid artrit ile karışabilir. Bunların dışında, hastalığın ilk günlerinde rubella, hepatit gibi viral infeksiyonlar romatoid artrit ile karıştırılabilir. Bu nedenle 6 – 8 haftadan daha kısa süreli belirti ve bulgularla gelen hastalarda kesin tanı için ihtiyatlı olunmalıdır. Poliartiküler gut hastalığı ve yaşlılarda gelişen yaygın osteoartroz, ayırıcı tanıda sıklıkla karışıklığa neden olabilen diğer durumlardır. Amerikan Romatizma Koleji'nin (ACR) 1987 yılında yayınladığı tanı kriterleri bu gün için, romatoid artriti en iyi tanımlayan bir araç olarak adlandırılabilir (Tablo 1).

HASTALIĞIN SEYRİ VE PROGNOZ

Genel olarak, eklem tutulumu, ilk yılda %90 oranında tamamlanmaktadır. Bu nedenle uzun yıllardır romatoid artriti olan bir hastada o zamana kadar tutulmamış olan bir eklem artık hastalanmayacağını söylemek pek yanlış değildir.

Değişik çalışmalarda spontan remisyon oranı en iyimser oranla %20 kadardır ve bu da olacaksa hastalığın ilk yılında görülmektedir. Hastaların geri kalan kısmı ise ilerleyici bir seyir gösterir. Bu tür hastaların bazılarında zaman zaman klinik aktivitede gerileme görülmekle birlikte 5 yıl içinde hastaların %50'si çalışamaz duruma gelmektedirler. Çok sayıda eklem tutulması, sürekli aktif seyir, yüksek romatoid faktör düzeyi, anti CCP pozitif olmak, nodül gelişimi ve HLA DR4 haplotipi kötü bir prognozu gösteren belirti ve bulgulardır. Son zamanlarda ağır romatoid artriti olan hastaların yaşam sürelerinin beklenilene göre 10 – 15 yıl daha kısa olduğunu belirten çeşitli çalışmalar da yayınlanmıştır. Romatoid artritlilerde normallere göre artmış bulunan başlıca ölüm nedenleri olarak infeksiyonlar, pulmoner ve renal hastalık, gastrointestinal kanamalar ve lenfoma sayılabilir.

TEDAVİ

Romatoid artrit tedavinin amacını geleneksel olarak ağrıyı dindirmek, eklem harabiyetini ve diğer komplikasyonları önlemek ve hastaların günlük yaşamlarını sürdürmeyi sağlamak şeklinde özetleyebiliriz. Bu amaçlara ulaşmada ilaç tedavisi dışında hasta eğitimi, düzenli kontroller yanında tıbbın bir

çok dalı arasında iş birliği şarttır. Bu koşulların zor sağlandığı az gelişmiş ülkelerde ise sonuç, hastalar açısından genellikle hayal kırıcı olmaktadır.

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçların hiç biri - yeni geliştirilenler de dahil olmak üzere - hastalığı tamamen ortadan kaldıramamaktadırlar. Yine de son yıllarda romatoid artritin tedavisinde çok olumlu değişiklikler olmuştur. Bunlar, hastalığın erken tanı ve tedavisinin uzun vadedeki prognoza olumlu katkısı, özellikle erken hastalıkta ilaçların kombine kullanılmasının tek tek kullanılmasından daha etkili olduklarının gösterilmesi ve biyolojik etkili ilaçların kullanıma girmesidir. Ayrıca tedaviye yanıtı değerlendirmede ve hastaların sağlık durumunu ölçmede kullanılan çeşitli ölçüm yöntemleri de geliştirilmiştir.

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçları a) nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, b) kortizon; c) hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar olarak özetlemek mümkündür. Tedavi bu ilaçların bir arada kullanılmasından ibarettir.

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar

Eklem ağrısı ve sabah tutukluğunu gidermede oldukça etkili olan bu ilaçların etkileri yarı ömürleri ile sınırlıdır. Sedimentasyon, CRP gibi akut faz yanıtlarını baskılamazlar ve ayrıca hastalığın ilerlemesi ve eklem hasarının gelişmesine etkileri yoktur. Etki bakımından aralarında büyük bir fark olmayan bu ilaçların seçimlerinde yanılanma süreleri, gastrointestinal sistem başta olmak üzere çeşitli yan etkiler, hasta uyumu ve fiyat rol oynamaktadır.

Kortizon

Romatoid artritin eklem bulguları düşük doz (günde 5 – 7.5 mg prednizolon) kortizona iyi yanıt verirse de ilacın dozu ve kullanıldığı süreye bağlı olarak gelişen yan etkiler kortizon kullanımını kısıtlar. Yine de düşük doz prednizolon, böbrek – gastrointestinal sistem, kalp gibi eşlik eden hastalığı olanlarda, yaşlılarda ve gebelerde çoğu zaman tercih edilen ilaç olmaktadır. Düşük doz prednizolon erozyon gelişmesini geciktirmektedir. Organ tutulumlarında tutulumun önemine ve şiddetine bağlı olarak daha yüksek dozlarda kortizon gerekebilmektedir. Hastalığın alevli dönemlerinde kısa süreli

intravenöz ve tek tek eklemlere yönelik lokal kortizon uygulamaları da yapılmaktadır.

Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar (DMARD'lar)

Hastalığın seyrini değiştirerek erozyon gelişimini durdurduğu veya geciktirdiği kabul edilen ilaçlardır. Bütün romatoid artritli hastalarda tanı konduktan sonra gecikmeden başlanılmalıdır. Metotreksat, sulfasalazin, leflunomid ve hidroksiklorokin bu grupta en çok kullanılan ilaçlardır.

Metotreksat

Günümüzde romatoid artrit tedavisinde en yaygın kullanılan ve genellikle ilk başlanan ilaçtır. Bir folik asit antagonistidir. Erozyon gelişmesini yavaşlatır ancak tam remisyon sağlaması seyrekdir. Metotreksat, haftada tek gün ve tercihen tek doz olarak kullanılır. Etkisi genellikle 3 – 6 haftada görülür. Başlangıç dozu olarak haftada 7.5 – 10 mg önerilir ve bu doz yeterli klinik yanıt alınmıyorsa doz tedricen 2.5 – 5 mg artırılır. Ortalama etkili dozu haftalık 17.5 mg olarak kabul edilmektedir. Yeterli yanıt alınmadığında doz haftada 25 mg'a kadar çıkılabilir. Metotreksat ile birlikte folik asit (günde 1 – 3 mg) kullanıldığında yan etkilerde azalma görülmektedir. Metotreksatın yan etkilerini folat eksikliğine ait olanlar (bulantı, kusma, oral ülserler ve kemik iliği baskılanması), allerjik olanlar (akciğer toksisitesi) olarak özetlemek mümkündür. Tedavi süresince her 4-6 haftada bir kan sayımı, transaminaz ve kreatinin kontrolü ile yan etki takibi yapılmalıdır. Fazla miktarda alkol alanlar, karaciğer hastaları ve böbrek işlev bozukluğu olanlarda metotreksat kullanılmamalıdır.

Sulfasalazin

Erozyon gelişimini yavaşlatır. Günlük ortalama dozu 2 gram'dır. Etkisinin başlaması ortalama 2 aydır. Kombinasyon tedavilerinde sıklıkla yer almaktadır ancak metotreksat ile birlikte kullanımı tek kullanımından daha etkili değildir.

Hidroksiklorokin

İyi tolere edilir fakat tek başına kullanıldığında etkisi azdır ve erozyon gelişimi üzerine etkisi gösterilmemiştir. En çok metotreksat ile kombine kullanılmaktadır. En korkulan komplikasyonu olan makula toksisitesi kilogram başına 6.5 mg üstüne çıkmadıkça nadirdir. İlacın bu yan etkisi nedeni ile hastalar yılda bir kez görme alanını da içeren oftalmolojik bir muayeneden geçirilmelidirler. Yaşlı hastalar ile önceden bir göz problemi bulunanlar dışında tedavi öncesi göz muayenesi gereksizdir.

Leflunomid

Pirimidinin de novo sentezinde rol oynayan dihidroorotat enzimini baskılayarak etki gösterir. Erozyon gelişimini önlediği kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda methotrexate ve sulfasalazin'e eşit etkili bulunmuştur ayrıca methotrexate ile kombine kullanımının da etkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Günlük idame dozu 10 – 20 mg'dır. Hepatotoksisite en önemli yan etkisidir ve kullanımı süresince düzenli transaminaz kontrolü yapılmalıdır. Bunun yanında diare, karın ağrısı, döküntü, zayıflama, tansiyon yükselmesi görülebilir. Bu günkü bilgilere göre teratojendir. Kesildikten sonra uzun süre kanda bulunduğundan dolayı çocuk isteyen erkek ve kadınlarda kolestimamin ile kandan arındırma protokolleri uygulanır.

Siklosporin A

Diğer ilaçlara yanıt vermeyen hastalarda veya metotreksat ile kombine olarak kullanılır. Günlük tavsiye edilen dozu 2.5 – 3.5 mg/kg dır ve 2'ye bölünerek verilir. Renal toksisite en önemli yan etkisidir, düzenli kreatinin ve tansiyon kontrolleri gerektirir. Nonsteroidler başta olmak üzere bir çok ilaçla etkileştiği unutulmamalıdır.

Biyolojik ajanlar

Romatoid artrit tedavisinde bu ilaçların kullanıma girmesi ile yeni bir dönem başlamıştır. Günümüzde TNF?'ya karşı (etanercept, infliksimab ve adali-

mumab), interlökin 1'e karşı geliştirilmiş anakinra, anti CD20 pozitif B hücrelerini baskılayan rituximab ve ko-stimülatör molekülleri inhibe ederek T hücre aktivasyonunu baskılayan abatecept lisans alarak kullanıma girmiştir.

TNF alfa inhibitörleri, romatoid artrit belirti ve bulgularını geriletmekte, erozyon gelişimini durdurarak yapısal hasarın ilerlemesini durdurmada fiziksel fonksiyonu iyileştirmede etkilidirler. Etkileri hızlı ve dramatiktirler. Bu ilaçlar sayesinde eskiden hayal olan remisyon artık hedef haline gelmiştir. Hâlen yerleşmiş ve başta metotreksat olmak üzere diğer ilaçlara dirençli hastalıkta uygulanan bu ilaçlar, yeni başlayan hastalıkta da etkilidirler. Metotreksat ile kombinasyonları tek başlarına kullanımlarından daha üstündür. **Etanercept**, solübl TNF reseptör füzyon proteinidir. Haftada iki kere 25 mg veya 1 kere 50 mg cilt altına uygulanır. Kontrollü bir çalışmada metotreksat ile birlikte kullanıldığında tek başına metotreksat alanlara göre oldukça anlamlı oranda etkili bulunmuştur. **İnfliksımab**, kimerik insan – fare anti TNF antikorudur. İntravenöz perfüzyon şeklinde uygulanır. İlaça karşı antikor gelişimini engellemek amacı ile romatoid artritte metotreksat ile birlikte kullanılmaktadır. Dozu, ilk başta uygulanan bir yükleme döneminden sonra 6 – 8 haftada bir 3 mg/kg şeklindedir. **Adalimumab**, insan rekombinan anti TNF antikorudur. İki haftada bir cilt altına 40 mg olarak uygulanır. Bu ilaçların giderek daha yaygın kullanılır olmaları ile çeşitli yan etkiler de dikkati çekmeye başlamıştır. Bunların başında enfeksiyonlar, lenfoma gelişimi, allerjik reaksiyonlar, multipl skleroz benzeri demiyelinizan hastalık, vaskülit gelişimi ve lupus benzeri otoimmün hastalık gelişimi gelmektedir. Enfeksiyonların başında tüberküloz gelmektedir. Daha çok latent enfeksiyonun reaktivasyonu şeklindedir ve çoklukla tedavinin ilk beş ayında gelişmektedir. Akciğer dışı ve miliyer tüberküloz sıktır. Anti TNF tedavisi öncesi tüberküloz taraması ve gerekli ise profilaksi ile tüberküloz gelişiminde azalma görülmüştür. Ülkremizde de romatoloji ve göğüs hastalıkları uzmanlarının birlikte geliştirdikleri tüberküloz önleme klavuzu kullanılmaktadır.

Tedavinin süresi

Hastalığın seyrini değiştiren bir ilaç 3 ay içinde maksimum doza rağmen hastalık kontrol altına alınamıyor ise yeni bir ilaca geçilmeli veya kombinasyon

yon yapılmalıdır. Eđer ilacın etkili olduğu düşünülüyorsa uygun dozda tedavi sürdürülmeli ve olası yan etkiler açısından kontrollere devam edilmelidir. Tam remisyon sağlansa bile en düşük etkili dozda tedavinin sürdürülmesi gerekmektedir.