

# ROMATOİD ARTRİT

## 3. BÖLÜM

Dilek TEZCAN<sup>1</sup>  
Muhammet LİMON<sup>2</sup>

### Giriş

Romatoid artrit (RA), başlıca sinoviya, kıkırdak ve kemik dokuları hedef alan, etiyojisi belli olmayan sistemik, simetrik olarak eklemlerde artrit yol açan kronik otoimmün bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda, RA'lı hastalarda eklem hasarının düz grafide görünür hale gelmeden önce başladığı gösterilmiştir. RA'nın gelişiminde, genetik ve çevresel faktörlerin, otoimmün süreci başlatması ve yayması sonucunda doku inflamasyon ve hasarına yol açtığı bir prelinik dönem vardır. Bu nedenle 1990'larda "erken artrit", 2000'lerde "çok erken artrit veya sinovit" kavramları tanımlanmıştır<sup>(1)</sup>. RA 60 yaşından sonra ortaya çıkarsa geç başlangıçlı RA olarak kabul edilir (GBRA)<sup>(2)</sup>.

RA'ya bakış açısındaki temel değişim; infeksiyon, kardiyovasküler ölüm, şiddetli eklem deformasyonları ve eklem protez ameliyatları gibi komplikasyonlarla karşılaşmamız nedeniyle 1980'lerin sonlarında başlamıştır. Hastalara daha erken müdahale etmenin ve daha agresif tedavi yapmanın önemi anlaşılmıştır. RA tendon ve ligamanlarda hasar, eklem ve kartilajlarda harabiyet, kemiklerde deformite ile seyreder. RA, yeterli tedavi edilmezse kronik inflamasyona bağlı eklem hasarı, günlük aktivitede kayıp ile seyreder<sup>(3)</sup>.

### Epidemiyoloji

Toplumda görülme sıklığı yaklaşık %0,5-1'dir. Hastalık herhangi bir yaşta başlayabilmekte birlikte 4-5. dekatlarda pik yapar. RA daha sık olarak genç erişkinlerde görülse de her yaşta başlayabilir. Kadınlarda erkeklerden 3 kat sık görülür. GBRA'nın kadın ve erkek hastalarda görülme sıklığı benzerdir<sup>(2)</sup>.

### Patogenez

RA'nın etiopatogenezi henüz tam anlaşılamamıştır. Hastalığın gelişmesine etki eden başlıca faktörler genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerdir. Hastalığın gelişimine etki eden çevresel faktörler sigara, diyet, obezite, infeksiyonlar, mikrobiyotadır<sup>(4)</sup>. Çevresel faktörler genetik olarak RA'ya eğilimli olan hastalarda hastalığın gelişimi için tetikleyici faktördür. Obezite ve RA ilişkisi tanımlanmış olsa da etki mekanizması tam anlaşılamamıştır. Bu arada adipokinlerin immün sistemi uyarması üzerinde durulmaktadır. Adipokinler arasında özellikle leptinin RA hastalarında sağlıklı bireylere göre seviyesi yüksektir. Leptinin dolaşımdaki T helper hücrelerini ve interlekin (IL)-6, IL-21, IL-12 sitokinlerini artırdığı; özellikle sinyal iletilici ve transkripsiyonu aktive edici (STAT)1 ve STAT3 yolunu aktive ettiği gösterilmiştir. RA geli-

<sup>1</sup> Yandal Araştırma Görevlisi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları ABD., Romatoloji BD., dr\_dilekturan@hotmail.com

<sup>2</sup> Uzm. Dr., T.C. Sağlık Bakanlığı Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, dr\_mlimon@hotmail.com

düşünülebilir. Az sayıda aktif eklem varlığında intraartiküler kortikosteroid uygulanabilir. MTX ilk tedavi stratejisinin bir parçası olmalıdır. MTX intoleransında veya kontrendike ise LEF ve SSZ tedavi stratejisinin bir parçası olarak kabul edilmelidir. LEF ve SZP monoterapi olarak veya diğer ksDMARD ya da bDMARD'larla kombine olarak kullanılabilir. İlk ksDMARD stratejisi ile tedavi hedefine ulaşılamıyorsa ve kötü prognostik faktörler mevcutsa, bir bDMARD veya bir hysDMARD eklenmelidir. bDMARD veya hysDMARD'lar bir ksDMARD'la kombine edilmelidir. Ek ilaç olarak bir ksDMARD kullanamayan hastalarda IL-6 inhibitörleri ve hysDMARD'lar daha uygun olabilir. Bütün bDMARD'lar MTX ile kombine edildiğinde tek başlarına olduğundan daha etkilidir. Biyolojik eklenen hastalarda kortikosteroid dozu hızlıca azaltılmalı ve mümkünse kesilmelidir. Eğer bir bDMARD veya hysDMARD başarısız olursa başka bir bDMARD veya hysDMARD düşünülmelidir. Eğer bir TNF inhibitörü başarısız olursa başka bir TNF inhibitörü ya da farklı bir etki mekanizmasına sahip ajan kullanılabilir. Eğer ikinci bir TNF inhibitörü başarısız ise hastalar etki mekanizması farklı bir ilaç almalıdır. Eğer bir bDMARD yeterli etkinlik göstermemiş ise o ilacı içeren biyobenzer kullanılmamalıdır (veya tersi). Hasta kortikosteroid dozu azaltıldıktan sonra kalıcı remisyonda ise bDMARD dozunun azaltılması (özellikle de beraberinde ksDMARD kullanıyorsa) düşünülmelidir. Azaltma, dozun azaltılması ya da uygulamalar arasındaki aralığın uzatılması anlamına gelmektedir (3,52-54).

### Prognoz

Kadın cinsiyet, ileri yaş, orta (ksDMARD tedavi sonrası) veya yüksek hastalık aktivitesi, genetik işaretleyici HLA-DRB1\*0401 allel alt tipi, yüksek akut faz düzeyleri, tutulan eklem sayısının fazla olması, yüksek titrelerde otoantikör pozitifliği, (RF ve/veya ACPA), radyografilerde erken erozyonların varlığı, başlangıçta nodüllerin varlığı, iki veya daha fazla ksDMARD'a cevapsız olması kötü prognostik faktörlerdir. İlk 1 yıl içinde hafif, 6 yıl

sonunda orta-şiddetli düzeyde fonksiyonel kayıp görülür. 20 yıl sonunda fonksiyonel yetersizlik nedeniyle hastaların %50'si iş göremez hale gelir. Ortalama yaşam beklentisi erkeklerde 7 yıl, kadınlarda 3 yıl azalmıştır. Hastaların %15'inde ilk 1 yıl içinde hastalık sınırlanır. Hastaların %10'unda, ağır gidişli, ilerleyici eklem hasarı oluşur. Literatürde bildirilen en yaygın komorbiditeler arasında kardiyovasküler bozukluklar, gastrointestinal, böbrek ve akciğer hastalıkları, enfeksiyonlar, osteoporoz, malignite ve depresyon yer almaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar RA'lı hastalar arasında en önemli ölüm nedenlerinden biridir (55).

### SONUÇ

RA simetrik eroziv sinovit ve eklem dışı tutulumlar ile karakterize, etyolojisi bilinmeyen kronik, progresif, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Hedef doku sinoviyum, gelişen temel patoloji ise pannusdur. Eklem hasarının düz grafide görünür hale gelmeden önce başladığı bilinmektedir. RA, tedavi edilmediği takdirde ciddi morbitite ve mortaliteye yol açabilmekte ancak erken tanı konulup tedavi edildiğinde, hastaların çoğunda önemli klinik yarar ile sonuçlanabilmektedir. Eklem harabiyeti, fonksiyonel kayıp, iş gücü kaybı, mortalitede artış ve tedavi maliyetinin yüksek olması RA'in tıbbi ve sosyoekonomik sonuçlarıdır.

### KAYNAKÇA

1. Yıldırım R. Romatoid artritteerken tedavi. *Raed Dergisi*. 2012;4(2):59-67. Doi:10.2399/raed.12.012
2. Turkcapar N, Demir O, Atli T, et al. Late onset rheumatoid arthritis: Clinical and laboratory comparisons with younger onset patients. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2006;42(2):225-31. Doi: 10.1016/j.archger.2005.07.003
3. Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: A systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Feb 7. pii: annrheumdis-2019-216656.
4. Croia C, Bursi R, Sutera D, et al. One year in re-

- view 2019: Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37:347-57.
5. Ceccarelli F, Orrù G, Pilloni A, et al. Porphyromonas gingivalis in the tongue biofilm is associated with clinical outcome in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol*. 2018;194(2):244-52. Doi: 10.1111 / cei.13184
  6. Takeno M, Kitagawa S, Yamanaka J, et al. 5-Hydroxy-2- methylpyridine isolated from cigarette smoke condensate aggravates collagen-induced arthritis in mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2018;41(6):877-84. Doi: 10.1248/bpb. b17-00982
  7. Marc Hochberg, Ellen Gravallese, Alan Silman, et al. (2019). Rheumatoid arthritis. In: .) Marc C. Hochberg, Ellen M. Gravallese, Alan J. Silman, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt & Michael H. Weisman (Eds.), *Rheumatology* (7th ed., pp. 747–859). Philadelphia, PA : Elsevier
  8. PJW Venables, MA, MB BChir. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis. 2020 UpToDate
  9. Romatoid artrit. <http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/sb/per/belge/romatoid.pdf>
  10. Chung J, Bak KH, Yi HJ, et al. Upper Cervical Subluxation and Cervicomedullary Junction Compression in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Korean Neurosurg Soc*. 2019 Nov;62(6):661- 670. Doi: 10.3340 / jkns.2018.023
  11. Gülay K. (2014). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı Romatoloji Kitabı .İçinde: Romatoid Artrit. Ankara. s.124-140
  12. Eric L Matteson, MD, MPH John M Davis, MD, MS. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. 2020 UpToDate
  13. Bendstrup E, Moller J, Kronborg-Beyaz S, et al. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Remains a Challenge for Clinicians. *J Clin Med*. 2019 Dec; 8(12): 2038. Doi: 10.3390/jcm8122038
  14. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J et al. Methotrexate-Associated Pneumonitis and Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease: Current Concepts for the Diagnosis and Treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Oct 23;6:238. Doi: 10.3389 / fmed.2019.00238
  15. De Cock D, Hyrich K. Malignancy and rheumatoid arthritis: Epidemiology, risk factors and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Dec;32(6):869-886. Doi: 10.1016/j.berh.2019.03.011
  16. Ali ET, Jabbar AS, Mohammed AN. A Comparative Study of Interleukin 6, Inflammatory Markers, Ferritin, and Hematological Profile in Rheumatoid Arthritis Patients with Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia. *Anemia*. 2019 Apr 1;2019:3457347. Doi: 10.1155/2019/3457347
  17. Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis. *Reumatologia*. 2019;57:27-36. Doi: 10.5114/reum.2019.83236
  18. Kapoor T, Bathon J. Renal Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018 Nov;44(4):571-584. Doi: 10.1016/j.rdc.2018.06.008
  19. Peter C Taylor, MA, PhD, FRCP. Biologic markers in the diagnosis and assessment of rheumatoid arthritis. 2020 UpToDate
  20. Myrthe A.M. van Delft, Tom W.J. Huizinga. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020 Jan 3:102392. Doi: 10.1016/j.jaut.2019.102392
  21. Grosse J, Allado E, Roux C, et. al. ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis: two distinct erosive disease entities on radiography and ultrasonography. *Rheumatol Int*. 2020;40:615-624.
  22. Kgoebane K, Ally MMTM, Duim-Beytell MC, et al. The role of imaging in rheumatoid arthritis. *SA J Radiol*. 2018;22(1):1316. Doi: 10.4102/sajr.v22i1.1316
  23. Liu H, Huang C, Chen S, et al. Value of contrast-enhanced ultrasound for detection of synovial vascularity in experimental rheumatoid arthritis: an exploratory study. *J Int Med Res*. 2019;47(11):5740-5751. Doi: 10.1177 / 0300060519874159
  24. Mandl P, Ciechomska A, Terslev L, et al. Implementation and role of modern musculoskeletal imaging in rheumatological practice in member countries of EULAR. *RMD Open*. 2019. Doi: 10.1136/rmdopen-2019-000950
  25. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*: 1988;31(3):315-24. Doi: 10.1002/art.1780310302
  26. Venables P, Maini RN. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis. UpToDate 2014.
  27. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(9):2569-81. Doi: 10.1002/art.27584
  28. Smith C, Woolf A, Lenci M. Parvoviruses: infections and arthropathies. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1987;13(2):249-63.
  29. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, et al. Adult-onset Still's disease. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(7):708-22. Doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.058
  30. Maksymowych WP, Suarez-Almazor ME, Buenviaje H, et al. HLA and cytokine gene polymorphisms

- in relation to occurrence of palindromic rheumatism and its progression to rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(11):2319-26.
31. Naschitz JE, Rosner I. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy (excluding hypertrophic osteoarthropathy). Current opinion in rheumatology. 2008;20(1):100-5. Doi: 10.1097 / BOR.0b013e3282f1ecd4
  32. Larry W Moreland, MD Amy Cannella, MD, MS RhMSUS. General principles of management of rheumatoid arthritis in adults. 2020 UpToDate
  33. Del Grossi Moura M, Cruz Lopes L, Silva MT, et al. Use of steroid and nonsteroidal anti-inflammatory in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(41):e12658. Doi: 10.1097 / MD.00000000000012658
  34. Hua C, Buttgerit F, Combe B. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies. *RMD Open*. 2020 Jan;6(1). pii: e000536
  35. Taşkın Ş.(2018 Mayıs). JAK .Romatolojide son 2 yıl toplantısı.İzmir
  36. Taylor PC, Balsa Criado A, Mongey AB, et al. How to Get the Most from Methotrexate (MTX) Treatment for Your Rheumatoid Arthritis Patient?-MTX in the Treat-to-Target Strategy. *J Clin Med*. 2019 Apr 15;8(4). pii: E515. Doi:10.3390/jcm8040515
  37. Vedat H. (Ocak 2007). Romatoid Artrit. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Türkiye'de Sık Karşılaşılan Hastalıklar I.Sempozyum Dizisi No: 55.(s. 69-86).
  38. John B. İmboden, David B. Hellmann, John H .Stone (2014). Current Diagnosis and Treatment. Romatolojide Tanı ve Tedavi Üçüncü baskı. Çeviri Editörü.Arasıl T. Güneş Tıp Kitapevleri. Ankara
  39. Reed GW, Gerber RA, Shan Y, et al. Real-World Comparative Effectiveness of Tofacitinib and Tumor Necrosis Factor Inhibitors as Monotherapy and Combination Therapy for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2019 Nov 9. [Epub ahead of print]
  40. Chen YC, Yoo DH, Lee CK, et al. Safety of baricitinib in East Asian patients with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis: An integrated analysis from clinical trials. *Int J Rheum Dis*. 2020 Jan;23(1):65-73. Doi: 10.1111/1756-185X.13748
  41. Biggioggero M, Becciolini A, Crotti C. et al. Upadacitinib and filgotinib: the role of JAK1 selective inhibition in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs Context*. 2019;8:212595. Doi: 10.7573 / dic.212595
  42. Lee YH, Song GG. Comparative Efficacy and Safety of Peficitinib 25, 50, 100, and 150 mg in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig*. 2020 Jan;40(1):65-72.
  43. Mahajan TD, Mikuls TR. Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30 (3): 231-237. Doi: 10.1097 / BOR.0000000000000496
  44. Matsuno H. Treatment of Rheumatoid Arthritis with Biological Agents.Innovative Rheumatology. 2013.DoI: 10.5772/53321 Open access peer-reviewed chapter
  45. Caporali R1, Crepaldi G2, Codullo V, et al. 20 years of experience with tumour necrosis factor inhibitors: what have we learned? *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(57 Suppl 7):vii5-vii10
  46. Hatice B.( 2017 Nisan )Romatizmal Hastalıklarda Biyolojik Ajanlar. 6. Türkiye EKMUD Bilimsel Platformu.Antalya
  47. Zisapel M, Paran D, Elkayam O. Rituximab in rheumatoid arthritis - therapeutic aspects based on 18 years of global experience. *Harefuah*. 2019 Sep;158(9):595-600.
  48. Gottenberg JE, Morel J, Perrodeau E, et al. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study.*BMJ*. 2019;364:l67.
  49. Hoffman E, Rahat MA, Feld J, et al. Effects of Tocilizumab, an Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody, on Serum Lipid and Adipokine Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis.*Int J Mol Sci*. 2019 Sep 18;20(18). pii: E4633. Doi: 10.3390 / ijms20184633
  50. Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA. Clinical evaluation of the safety, efficacy and tolerability of sarilumab in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag*.2019 Sep 4;15:1073-1079. Doi: 10.2147 / TCRM. S167452
  51. Paolino S, Pacini G, Patanè M,et al. Interactions between microbiota, diet/nutrients and immune/inflammatory response in rheumatic diseases: focus on rheumatoid arthritis. *Reumatologia*. 2019;57(3):151-157
  52. Ayşe Çefle, Gökhan Keser, Ender Terzioğlu, et al. Türkiye Romatoloji Derneği romatoid artrit ulusal tedavi önerileri. *Turk Soc Rheumatol* 2018; 10: 81-84
  53. Smolen JS, Landewé RBM3, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan 22. pii: anrheumdis-2019-216655.
  54. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a

systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Feb 7. pii: annrheumdis-2019-216653.

55. Kłodziński Ł, Wisłowska M. Comorbidities in rheumatic arthritis. *Reumatologia*. 2018;56:228-233. Doi:10.1016/j.berh.2007.06.002