

## Bölüm 70

# ROMATOİD ARTRİT YÖNETİMİ

**Derya IŞIKLAR ÖZBERK<sup>1</sup>**

### GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) eklem şişmesi, eklem hasasiyeti ve sinovyal eklemlerin tahrip olması ile karakterize, ağır sakatlık ve erken ölüme yol açan, kronik enflamatuvar bir hastalıktır. <sup>(1)</sup>

Daha öncesinde romatizmal gut, kronik romatizma, skorbotik romatizma vb. terimlerle karıştırılmış olan isimlendirme ilk kez 1859 yılında Garrod tarafından RA olarak adlandırılmıştır. <sup>(2)</sup>

### EPİDEMİYOLOJİ:

RA, dünyada her bölgede her ırkta görülebilmektedir. Kuzeyden güneye ve kentsel alandan kırsal alanlara doğru görülme sıklığı azalmaktadır. Son zamanlardaki çalışmalarda görülme sıklığı %0.2-%1 arasında değişmektedir. Ülkemiz için yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında görülme sıklığı diğer Akdeniz ülkeleri ile benzer şekilde %0.36 olarak hesaplanmıştır. Her yaşta ortaya çıkabilse de en sık 30-50 yaşları arasında görülmekte, görülme sıklığı yaş ile artmakta ve daha çok kadınları etkilemektedir. Kadın/erkek oranı 3:1 'dir. <sup>(3-5)</sup>

### ETİYOGENEZ:

RA etiyolojisi halen bilinmemektedir. Hücresel ve humoral anormallikler immün cevap olarak T hücrelerinin ve B hücrelerinin sinovyum içine göçü gibi otoantikor (romatoid faktörler [RF] ve sitriline karşı protein antikorlar ( Anti-CCP) [Anti-citrullinated protein antibody / ACPA]) oluşumuna yol açar. Etketör fazda, istilacı fibrob-

lastlar tarafından kırıkta ve aktive osteoklastlar ile de juxta-artiküler kemik tahrip edilmektedir. <sup>(6)</sup>

Patogeneze genetik faktörler etkilidir, pozitif aile öyküsü RA riskini kabaca üç ya da beş kez artırır, ikizlerde konkordans oranları artar. <sup>(3)</sup> HLA sistemi (özellikle HLA-DRB1) patogeneze baskın etki olmaya devam etmektedir. <sup>(7)</sup>

RA gelişiminde çevresel faktörler de ilişkilidir. Tutarlı olarak bildirilen risk faktörleri içerisinde sigara <sup>(8)</sup>, düşük sosyoekonomik durum ve eğitim düzeyi yer almaktadır. <sup>(9,10)</sup> Bazı ajanlarında örneğin Proteus mirabilis, Escherichia coli ve Epstein-Barr virüsü ayrıca Porphyromonas gingivalis'in (periodontitte sıklıkla bulunan bir bakteri), romatoid artriti tetiklediği öne sürülmüştür, ancak bu önerilen mekanizmalar henüz kanıtlanmamıştır. <sup>(11,12)</sup>

### KLİNİK BULGULAR:

Tipik hastalıkta, haftalar-aylar içerisinde sinsi bir şekilde başlayan simetrik eklem şişliği ve ağrı olur. Nadiren de olsa akut, şiddetli poliartrit şeklinde başlayabilir. Diğer bir klinik şekli de birkaç gün veya hafta sürüp kendiliğinden geçen monoartrit ya da poliartrit epizotları ile karakterize olan palindromik romatizmadır. Palindromik romatizması olan hastaların yaklaşık %67'sinde nihayetinde RA gelişir. <sup>(13,14)</sup>

Başlangıcı çoğunlukla artiküler olmakla birlikte, sıklıkla yaygın güçsüzlük, iştahsızlık, kilo kaybı ya da ateş dahil çeşitli eklem dışı bulgularla da ilişkilidir. RA'da eklem tutulumunun şekli olguların çoğunda oldukça tipiktir. Etkilenen eklemler ara-

<sup>1</sup> Aile Hekimliği Uzmanı, Aksaray İl Sağlık Müdürlüğü, derya\_isiklar@hotmail.com

**TEDAVİ:** (15, 18, 22)

RA'da tedavinin hedefleri; ağrının düzelmesi, inflamasyonun azalması, eklem yapılarının korunması, fonksiyonların korunması ve sistemik tutulumun kontrol edilmesidir.

Tedavi edici girişimlerin hiçbirisi tam iyileştirici değildir. Medikal tedavide; nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), glukokortikoidler, hastalığın seyrini değiştirebilen antiromatizmal ilaçlar (DMARD) (DMARDs: disease-modifying antirheumatic drugs), sitokin nötralize edici ajanlar, immünsupresif ve sitotoksik ilaçlar kullanılmaktadır. (18)

**Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar;** lokal inflamatuvar sürecin belirti ve bulgularını kontrol etmek amacıyla kullanılırlar. Hastalığın belirti ve bulgularını hafifletmede hızlı etkilidirler, ancak ilerlemesi üzerinde çok az etki gösterirler. (18)

**Glukokortikoidler;** düşük doz oral glukokortikoidlerin (<7.5 mg/gün) inflamasyonun belirti ve bulgularını baskılamak için yaygın olarak kullanılmalarının yanı sıra, son kanıtlar kemik erozyonlarının gelişim ve ilerlemesini de gerilettikleri yönündedir. (18)

**Hastalığın Seyrini Değiştiren Antiromatizmal İlaçlar;** Bunlar metotreksat, altın bileşikler, D-penisilamin, antimalaryaller ve sülfosalazinden oluşmaktadır. Klinik iyileşmenin yanında hastalık aktivitesinin serolojik kanıtlarında da sıklıkla bir iyileşme vardır. RF ve C-reaktif proteinin titreleri, eritrosit sedimentasyon hızı sıklıkla azalır. Ayrıca ortaya çıkan kanıtlar, DMARD'ların kemik erozyonlarının gelişimini gerçekten geciktirdiğini ya da iyileşmelerini kolaylaştırdıklarını göstermektedir. Bir folik asit antagonisti olan metotreksat, aralıklı düşük dozda verilmek üzere (haftada bir kez 7.5-30 mg), günümüzde sıklıkla kullanılan bir DMARD'dır. Metotreksatın başlıca toksik etkileri; doz ile ilişkili ve geri dönebilir gibi görünen gastrointestinal rahatsızlık, ağız ülserleri ve karaciğer fonksiyon bozuklukları ile sinsi olabilen ve erken evrelerde saptanması için karaciğer biyopsisi gerektiren karaciğer fibrozisidir. (18)

**Antisitokin Ajanlar;** TNF'yi bağlayan ve nötralize eden biyolojik ajanlardır. Bunlar arasında etanercept, infliximab, adalimumab yer almaktadır. Bu ilaçları kullanan hastalarda ciddi enfeksi-

yonlar için artmış bir risk söz konusudur. Özellikle latent tüberkülozun reaktivasyonu dikkat çekicidir. Tüberküloz reaktivasyon riskini azaltmak için anti-TNF ajan ile tedaviye başlamadan önce tüberkülin deri testi uygulanmalı, eğer gerekiyorsa göğüs radyografisi değerlendirilmelidir. (18)

**İmmünosupresif Tedavi;** Azatiyoprin, leflunomid, siklosporin ve siklofosfamid gibi immünosupresif ilaçların RA tedavisinde etkin olduğu ve DMARD'lara benzer tedavi etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ancak DMARD'lardan daha etkin olduğunu gösteren kanıtlar yoktur. (18)

**Cerrahi;** artroplasti ve total eklem protezleri bazı eklemlerde yapılabilse de, en başarılı şekilde kalça, diz ve omuzlarda gerçekleştirilmektedir. (18)

Son zamanlarda RA'lı hastaları tedavi etmek için alternatif bir yaklaşım önerilmiştir. Buna göre, hastalığın seyrinin erken evresinde inflamasyonu kontrol etmek için tedaviye birden fazla ilaç ile başlamalı ve daha sonra hastalık aktivitesini kontrol etmek amacıyla bir ya da daha fazla ajan ile idame tedavisi devam ettirilmelidir. (18)

**SONUÇ**

Günümüzde RA'ya yaklaşımın belki de en önemli yanı, hastalığın başlangıcını takiben ilk birkaç ay içerisinde DMARD'lar kullanılırsa teşhis ve tedavinin olumlu bir seyir alacağının kabul edilmesidir. (23) İlaç tedavisinin erkenden başlatılabilmesi için RA tanısının da erken konulması yerinde bir düşüncedir. İlkeler, erken sabah tutukluğu 30 dakikadan fazla olan, üç ya da daha çok şiş eklemi bulunan ve sıkma testi ile MKF veya MTF eklem tutulumu saptanmış olan hastalar için bir romatoloğa erken göndermeyi destekler. (16) Tedavinin multidisipliner olarak planlanması ve tanıda kliniğin her şeyin önünde olduğu unutulmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Romatoid artrit, DMARD, İnflatuar Poliartrit

**KAYNAKÇA**

1. 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 Rheum.* 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584.
2. Storey GD. Alfred Baring Garrod (1819-1907). *Rheumatology.* 2001;40(10):1189-1190.

3. Silman AJ, Pearson JE, Pincus T, et al. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4(suppl 3):265-72.
4. Akar S, Akkoç N. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2006;2(25):1-6.
5. Krasselt M, Baerwald C. Sex, symptom severity, and quality of life in rheumatology. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(3):346-361. doi: 10.1007/s12016-017-8631-6.
6. Burmester GR, Feist E, Dörner T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(2):77-88. doi: 10.1038/nrrheum.2013.168.
7. Okada Y, Wu D, Trynka G, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014;506:376-381. doi: 10.1038/nature12873.
8. Klareskog L, Malmstrom V, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Semin Immunol*. 2011;23(2):92-98. doi: 10.1016/j.smim.2011.01.014.
9. Millar K, Lloyd SM, McLean JS, et al. Personality, socio-economic status and inflammation: cross-sectional, population-based study. *PLoS One*. 2013;8(3): e58256. doi: 10.1371/journal.pone.0058256.
10. Cho SK, Kim D, Won S, et al. Factors associated with time to diagnosis from symptom onset in patients with early rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med*. 2019;34(4):910-916. doi: 10.3904/kjim.2017.113.
11. Wegner N, Wait R, Sroka A, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and  $\alpha$ -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2662-2672. doi: 10.1002/art.27552.
12. Ebringer A, Wilson C. HLA molecules, bacteria and autoimmunity. *J Med Microbiol*. 2000;49:305-311.
13. Gümüşdiş, G. (2003). *Klinik Romatoloji El Kitabı*. E. Doğanavşargil, G. Gümüşdiş (Eds.), *Romatoid Artrit içinde* (s. 209 - 227). İzmir: İzmir Güven Kitabevi.
14. Koskinen E, Hannonen P, Sokka T. Palindromic rheumatism: Long-term outcomes of 60 patients diagnosed in 1967-84. *J Rheumatol* 2009;36:1873-1875.
15. Hochberg, M. C., Silman, A. J., Smolen, J. S., Weinblatt, M. E., Weisman, M. H. (2011). *Romatoloji*. (Tansu ARA-SIL, Tuncay DURUÖZ, Kemal DİNÇER, Kazım ŞENEL, Hatice UĞURLU, Çev. Eds.). Ankara: Hipokrat Kitabevi.
16. Sterling, G. (2005). *Romatolojinin Sırları*. (İtır ŞİRİ-NOĞLU, Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
17. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Buchar)*. 2010;5(4):286-291.
18. Fauci, A.S. (2007). *Harrison Romatoloji*. (Mehmet SOY Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
19. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):357-65. doi: 10.1002/art.10117
20. Llopiş E, Kroon HM, Acosta J, Bloem JL. Conventional Radiology in Rheumatoid Arthritis. *Radiol Clin North Am*. 2017;55(5):917-941. doi: 10.1016/j.rcl.2017.04.002.
21. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315-24. doi:10.1002/art.1780310302.
22. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 22;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
23. Rantalaiho V, Korpela M, Hannonen P, et al. The good initial response to therapy with a combination of traditional disease-modifying antirheumatic drugs is sustained over time: the eleven-year results of the Finnish rheumatoid arthritis combination therapy trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60(5):1222-1231. doi: 10.1002/art.24447.