

Bölüm 16

ROMATOİD ARTRİT'İN HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ, TANI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Gülfidan COŞKUN¹
Sait POLAT²

Romatoid artrit (RA), başta eklemler olmak üzere kalp, böbrek, akciğer, göz, deri, sindirim ve sinir sistemi gibi eklem dışı organlara da zarar verebilen kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Eklemlerde ağrı, şişlik ve sertlik sonucu kalıcı sakatlık riski ile yüksek morbidite ve mortalite oranı nedeniyle, hastalığın erken evrelerinde doğru teşhis ve tedavi önemlidir (1, 2, 3).

Epidemiyolojisi

RA'nın tüm dünya nüfusundaki prevalansı yaklaşık %1-1,5 olup, Kuzey Amerika Pima Kızılderilileri ve Güneydoğu Alaska Kızılderilileri gibi etnik gruplarda insidansı çok daha yüksektir. Herhangi bir yaş aralığında da görülebilmese rağmen, tipik olarak en çok 30-50 yaş aralığındaki bireylerde gözlenir. Kadınlarda, erkeklerden yaklaşık 2-4 kat daha sık görülmektedir. Cinsiyet farklılıklarının temeli bilinmemekle birlikte, muhtemelen hormonal ortamın immün fonksiyon üzerindeki etkileri ile ilgilidir (1, 2, 3). Androjenlerin inflamasyon üzerinde immünosupresif bir etkiye sahip olduğu, östrojenlerin ise immün hücre aktivitesini arttırdığı düşünülmektedir (4).

Etiyolojisi

RA, genetik yatkınlık, çevresel ve stokastik faktörlerin neden olduğu çok faktörlü bir hastalıktır. Ancak çok sayıda klinik araştırmaya rağmen, bu nedenler hakkında çok az şey bilinmektedir. Otoimmün bir hastalık olan RA'yi tetikleyen bu unsurların bağışıklık sistemini zayıflatarak, immünolojik toleransın bozduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla çok sayıda immün hücre tipi ile sitokinler, proteinazlar ve büyüme faktörleri arasındaki karmaşık etkileşimlerle oluşan enflamasyon da, eklem yıkımına ve sistemik komplikasyonlara yol açmaktadır (2, 3).

¹ Arş. Gör. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD
e-mail: gcoskun@cu.edu.tr

² Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD e-mail: spolat@cu.edu.tr

Otoantikorlar, vücudun bağışıklık sistemi tarafından vücudun kendi hücrelerine karşı geliştirilen antikorlardır. Genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim ile bu otoantikorların belirli bir grubu, deaminasyon olarak adlandırılan bir süreçte arginin kalıntılarının sitrülün ile değiştirildiği bir post-translasyonel modifikasyona uğramış proteinleri hedef alır, immün toleransı kırar ve otoimmüniteyi indükler (5). Peptidil-arginin deiminaz (PAD) olarak bilinen bir enzim ailesi, bu reaksiyonu katalize ederek proteinin “sitrülinlenmesi”ni sağlar. Bazı bireyler, bu neo-epitoplara karşı anti-sitrülinlenmiş protein antikorları (ACPA) ile hüморal bir bağışıklık tepkisi geliştirir. Sağlıklı beyaz ırkta ACPA yanıtının prevalansı yaklaşık %1-2’dir. Anti-siklitsitrülinlenmiş peptit (anti-CCP) deneyleri ile tespit edilen ACPA’lar ise, RA’li hastalarda %50-70 oranında bulunmaktadır (6). ACPA’ların hastaların serumlarında RA gelişmeden yıllar önce tanımlanması, immünolojik anormalliklerin RA gelişiminden önce meydana geldiğini düşündürmektedir. RA gelişimi ile ilgili “iki vuruşlu bir hipotez” önerilmiştir. İlk vuruşun eklemde uzak bölgelerde (örn. akciğer, lenf düğümleri) meydana geldiği, ikinci vuruşun ise eklemde, sinovyumdaki proteinlerin sitrülinsiyonlanması şeklinde gerçekleştiği ve protein sitrülinsiyonundan sonra, RA’in klinik semptomlarının ortaya çıktığı vurgulanmıştır. ACPA pozitif olan hastalarda kemik veya kırıkta yıkımının ilerleme olasılığı da daha yüksektir (5, 6, 7). Ayrıca yüksek romatoid faktörü (RF) değerine sahip RA hastalarında ciddi artikular aktivite ve fonksiyon kaybı ile birlikte, eklem dışı belirtiler de daha sık görülür (8). RA için genetik risk faktörleri arasında, HLA-DR4 veya HLA-DRB1 sınıf II MHC haplotiplerinin varlığı da bulunmaktadır (9, 10). RA’e spesifik bir otoantijen tanımlanmamış olmasına rağmen, immünooglobulin kappa genotipinin de RA riski taşıdığı bilinmektedir (11, 12).

RA gelişimi ile en güçlü çevresel ilişki tütün kullanımındır; sigara içen erkeklerde RA gelişme olasılığı iki kat, sigara içen kadınlarda ise 1,3 kat daha fazladır (13). Ayrıca 2020 yılında nitrat ve kükürt dioksit gibi hava kirleticilerin de RA gelişimi için önemli risk faktörlerinden olduğu da keşfedilmiştir (14). Ayrıca diyet, obezite ve alkol, RA’in immünoopatogenezi ile ilgili olarak incelenmiştir. Diyet eikozanoidlerin azalmasına, NLRP3 enflamasyonunun indirgenmesine ve mikrobiyomun değişmesine neden olmaktadır. Bu nedenle RA’in enflamasyonu ve otoimmüniteyi etkilediği düşünülmektedir (15, 16). Öyle ki RA hastalarının %18-31’inde, obezite ve kardiyovasküler risk artışı bildirilmiştir (17). Tam tersi alkol tüketiminin ise RA gelişim riskini azalttığı tespit edilmiştir (18).

Enfeksiyonlar, aşılarda ve duygusal travma gibi çeşitli çevresel uyaranlar da, RA’i tetikleyici faktörler arasında gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda mikobakteri,

mikoplazma, Epstein-Barr virüsü, parvovirüs B-19, kızamıkçık ve retrovirüsler gibi atipik bakteri ve virüslerin uygun genetik geçmişe sahip kişileri enfekte ederek RA'ı tetikledikleri gösterilmiştir (19, 20, 21, 22). İmmünolojik, metabolik ve nörodavranışsal özelliklerin bağırsak mikrobiyotasını etkilediği bilinmektedir. RA hastalarında da, bağırsak florasında belirli bakteri popülasyonlarında artış veya azalmanın gerçekleştiği de gösterilmiştir (23). Diğer taraftan güneş ışığına az maruz kalma durumunda da immünomodülatör görevi gören deride, 1,25 dihidroksivitamin D3 üretiminin azalması sonucu, RA tetiklenebilmektedir (24).

Histopatolojisi

Mezenkimal orijinli sinoviyal doku tabakasının görevi; eklem kapsülüne yapışmayan, pürüzsüz bir iç yüzey sağlamak, avasküler kıkırdağı beslemek ve hareket halindeyken eklemde meydana gelen sürtünmeyi en aza indirmektir. Eklem boşluğunu kayganlaştıran ve kıkırdağı destekleyen glikoprotein açısından zengin bir sıvı salgılayan, sinoviyal membran (sinovyum), döşeyici tabaka ve vasküler tabaka olmak üzere 2 kısma ayrılır. Döşeyici tabakada: makrofaj benzeri (tip A) sinoviyositler ve fibroblast benzeri sinoviyositler (FLS veya tip B) bulunur (25). Eklem, travma, hareket ve kuvvete (ağırlık taşıma) maruz kalan dinamik bir yapıdır. Eklem kıkırdağı ve kemiğinin, sinoviyal eklem bölgesinde normal homeostazı sürdürmek için sürekli yeniden şekillenme, sentez ve yıkıma uğraması gerekir. Kayganlığın korunmasında çeşitli faktörler devreye girer. Sitokinler, büyüme faktörleri ve FLS'ler tarafından salgılanan matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) ilgili sinyal yollarının önemli regülatörleridir. Sitokinler ve büyüme faktörleri; fibroblastlar ve kondrositlerin dahil olduğu sinovyal hücre grubunu düzenlerler. Enflamatuvar kaskad; hipoksi indüklenebilir faktör (HIF), nükleer faktör κ B (NF- κ B), Janus kinaz (JAK) sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü (Jak-STAT) gibi anahtar spesifik sitokinleri ve proinflamatuvar molekülleri içerir. Anabolizma ve katabolizma arasındaki dengedeki değişiklikler, matriks parçalayıcı enzim seviyelerindeki ve aktivitelindeki değişikliklerle belirlenir. Normalde eklemlerde homeostaz için önemli olan MMP-1 ve 3 gibi matriks parçalayıcı enzim seviyelerinin de RA hastalarında artış gösterdiği bildirilmiştir (26, 27, 28).

RA gelişim mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olsa da, çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Öyle ki yapılan çalışmalarda eklem iltihabı semptomlarının fark edilmesinden yıllar önce, immünolojik süreçlerin başlayabileceği bildirilmiştir (29). RA hastalarında bulunan HLA-DR1 ve HLA-DR4 duyarlılık genleri nedeniyle, bağışıklık sistemi artık sitrülüne proteinlerini (vimentin, tip II kollajen,

histonlar, fibrin, fibronektin, Epstein-Barr nükleer antijen 1, alfa-enolaz) kendi yapıları olarak tanıyamamaktadır. Bu antijenler, immün cevabı başlatmak için antijen sunan hücreler (APC) olan dendritik hücreler tarafından algılanırlar. Oluşan kompleks, CD4+ yardımcı T lenfositlerin ve B lenfositlerin aktivasyonu için lenf düğümüne göç eder. Ardından B hücreleri proliferere olup, otoantikoları üreten plazma hücrelerine farklılaşırlar. Otoantikolar kendini kendinden olmayandan ayırt edemediği için kendi doku ve organlarını yanlışlıkla hedef alan proteinlerdir ve ACPA dışında romatoid faktör (RF) da, RA hastalarında en çok bulunan otoantikolarlardır. RA hastalarında test özgüllüğü %85 olan RF, IgG'nin Fc bölümünü hedefleyen bir IgM antikordur. Bununla birlikte ACPA, RA için daha spesifiktir ve sitrülünlenmiş proteinleri hedefler. Sitrülünlenmiş proteinlerine bağlandıktan sonra, sinoviyal sıvıda immün kompleksler birikir (30, 31).

Sinoviyal sıvı, RA hastalarının sinovyumundaki değişikliklerin çoğunu yansıtır. Sinoviyal geçirgenlik büyük moleküllere artarken, üre ve glikoz gibi bazı küçük moleküllere azalır. Sinoviyal enflamasyon sırasında sinovyumun filtreleme yeteneği bozulduğu için sinoviyal sıvıda protein içeriği yükselir. Artan glikoprotein içeriğine ek olarak sitokin konsantrasyonu da artar. T hücreleri ve makrofajlardan salınan sitokinler, RA sinovyumunda inflamatuvar yanıtı başlatmada ve sürdürmede anahtardır (31). RA hastalarında sinoviyal doku; hiperplastik, ödematöz olup, sinovyal vasküler tabakada T ve B lenfositler, plazma hücreleri, makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri, NK hücreler ve dendritik hücreler gibi inflamatuvar hücre infiltratı ile karakterizedir (32). CD4+ yardımcı T lenfositlerin ve B lenfositlerin dışında sinoviyal makrofajlar da FLS ve osteoklast aktivitesinin uyarılması ile tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin sekresyonunu gerçekleştirir. Genomik yapıdaki epigenetik modifikasyonlar ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimler sonucu bu şekilde sinoviyal membranda mononükleer hücrelerin infiltrasyonu ile sitokin salınımında artış sonucu sinovit oluşur. Yeni kan damarlarının gelişim süreci olan anjiyogenez, sinovitin en erken ve en temel komponentidir. Dolayısıyla RA'de, anormal ve düzensiz anjiyogenez sonucu, yeni damar oluşumunda önemli bir artış gözlenir. Pek çok fizyolojik süreçteki yararlı rolünün aksine, anjiyogenez; RA'de vasküler permeabilitede ve adezyon moleküllerinin (vaskuadhezyon molekülü 1) ekspresyonunda artış sonucu, immün hücrelerin eklem bölgelerine göçüne neden olur. Artan lökosit göçü ile intimal sinoviyal membran hipertrofik hale gelir, eklem bölgesi şişer, pannus oluşur(33, 34). Pannus, eklem kıkırdağını, subkondral kemiği, tendonları ve bağları istila ederek ve aşındırarak lokal olarak invaziv bir tümör gibi davranır. Zaman içinde kalınlaşan pannus kemik uçlarının

kaynaşmasına neden olur. Oluşan eklem hasarı ve sistemik komplikasyonlara sinoviyal membrandan salınan sitokinler, kemokinler, proteazlar ve büyüme faktörleri arasındaki kompleks etkileşim aracılık eder. RA hastalarında eklem hasarı; bilateral olarak eklem bölgelerinde sinoviyal membranın enflamasyonu ile başlar. Enflamasyon, eklem bölgelerindeki tendon kılıfları ve kaslarda da geri döndürülemez deformasyonlara yol açar (35, 36). Enflamatuvar hücrelerin uyarılmasıyla ortama salınan sitokin ve kemokinler gibi endojenler, RA patogeneğinde önemli rol oynayan MMP'lerin aktive olmasına neden olur. Sinoviyal sıvıya salınan MMP, eklem kıkırdağını parçalar. FLS, nükleer faktör-kB ligand (RANKL) reseptör aktivatörünü uyararak, sinoviyositler ve lenfositler ile birlikte, osteoklastların olgunlaşması ve aktivasyonunu indükleyip kemik erozyonuna neden olur. Kronik RA durumunda bu şekilde çeşitli derecelerde eklem yıkımı ve deformasyona bağlı geri dönüşümsüz fiziksel fonksiyon ve işlev kaybı görülür (37).

RA'de sinoviyal lezyonlar, çeşitli tanısal özellikleri içeren karmaşık histopatolojik belirtiler gösterir. Bunlar; intimal dökseyici hücrelerinin palizatlı yapısı ile ilişkili çok katlı sinoviyal dökseyici doku gelişimi, dev hücrelerin varlığı, lenf foliküllerinin oluşumu, yoğun plazma hücreleri ve makrofaj birikimidir. Mezenşimal transformasyon ve fibrinoid dejenerasyon RA'in esas histopatolojik özellikleridir. Bu lezyonlar, RA'in ileri aşamasındaki sinoviyuma özgü olup, gelişimsel süreçleri belirsizliğini korumaktadır. Erken dönem RA'de sinoviyumun immünohistokimyasal analizleri, kronik RA sinoviyumunu temsil etmektedir. Bu da RA'in farklı aşamalarında oluşan sinovit formları arasında nitelikselden çok, niceliksel farklılıklar olduğunu düşündürmektedir (38, 39). Ayrıca, RA'in erken ve geç dönemleri sitokin, kemokin, matriks metaloproteinaz veya adezyon molekülü ekspresyonları yönünden karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark olmadığı da birçok çalışmada bildirmiştir (40, 41).

Artikular Klinik Özellikleri

RA'in başlangıç aşamasında kendi antijenine karşı tolerans kaybı gözlenir. İkinci aşaması semptomların başladığı, sinoviyal inflmasyonun belirginleştiği, hastaların artık hekime başvurduğu aşamadır. Üçüncü aşamada ise kıkırdak, kemik, periartikular yapılar aşınır. Son aşamada da erken ölüm dahil olmak üzere hastalıkla ilişkili eklem dışı deformite ve sakatlıklar gözlenebilir (42).

RA'in ilk semptomları, vakaların %55-65'inde haftalar veya aylar içinde yavaş bir şekilde başlarken, %8-15'inde birkaç gün içinde aniden zirveye ulaşan akut başlangıç semptomları gözlenir (43). Hastalığın seyri bireysel olmasına rağmen,

zamanla tüm hastalarda eklem hareketlerinde kısıtlanma, kas-iskelet ağrıları, yorgunluk, eklemlerde şişlik ve sabah tutukluğu ortak semptomlar arasına girer. Bu semptomlar el ve ayak parmaklarının eklemleri (örneğin, proksimal interfalangeal, metakarpophalangeal ve metatarsofalangeal) başta olmak üzere dizler, ayaklar, eller, dirsekler servikal omurgada gözlenir (44). Etkilenen eklemler şişlik, kızarıklık ve sıcak basması gibi inflamatuvar bulgularla karakterizedir. Genel olarak, eklemlerdeki hasar genellikle iki taraflı, simetrik ve sıklıkla hareketli olma eğilimindedir. Eklem yıkımı ilerledikçe, parmak eklemlerinde ilik deformitesi ve kuğu boynu deformitesi gibi çeşitli eklem deformasyon modelleri gözlenir. Atlantoaksiyal sublüksasyon durumunda oksipital baş ağrısı ve ellerde uyuşma meydana gelebilir. Enflamasyon tendonlara yayıldığında, hastalarda tetik parmak veya bileğin şişmesi nedeniyle karpal tünel sendromu gelişir (3).

Ekstra-artikular Klinik Özellikleri

RA'in ekstra-artikular etkileri ve komorbiditeler, artrit kaynaklı morbidite ve prematür mortalitede artışa neden olur (45). Kardiyovasküler hastalıklar, RA hastalarında en yaygın ölüm nedenidir. Çalışmalar, RA hastalarında genel popülasyona kıyasla miyokard enfarktüsü riskinin iki katına ve mortalite riskinde %50'ye varan artışa neden olduğunu bildirmiştir (46). Solunum sistemine tutulum ise RA hastalarında ikinci önde gelen ölüm nedeni olup, hastaların %30-40'ında görülür. Pulmoner komplikasyonlar, romatoid artrit, eklem semptomlarından önce görülen ilk belirtisidir. Öyle ki RA hastalarında immünsüpresif ilaçlar nedeniyle solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık mortaliteyi artırmaktadır. Nefes darlığı veya interstisyel pnömoniye bağlı kuru öksürük (hastaların yaklaşık %15'inde) görülür (47). RA hastalarında en sık görülen gastrointestinal komorbidite ise hastaların %18-50'sinde görülen karaciğer fonksiyon bozukluğudur. Belirtileri intrahepatik kanama, hepatosplenomegali, siroz ve nekrotik pankreatittir. Hepatik komplikasyonlar sıklıkla RA tedavisinde kullanılan glukokortikoidler tarafından indüklenir (48). Diğer taraftan RA, merkezi veya periferik sinir sistemlerini etkilediğinde, nörolojik klinik belirtiler ya tespit edilemez ya da yanlış bir şekilde artrite bağlı ağrı ve işlev bozukluğu ile karıştırılarak teşhis gecikmelerine neden olabilir (49). RA ile bağlantılı başka bir nörolojik sorun ise Alzheimer hastalığıdır. Birçok çalışma, mikrovasküler beyin hasarı, mikroglial aktivasyonlar ve bunama gelişiminde kronik enflamasyonun rolünü vurgulanmaktadır. Öyle ki Alzheimer hastalarında serum proinflamatuvar mediyatör (TNF-alfa, IL1, IL6) seviyeleri yüksektir (50). Ayrıca RA, anksiyete, depresyon ve uyku bozuklukları gibi psikolojik sorunlarla da ilişkilendirilebilir.

RA hastalarında depresyon prevalansı %13-20'dir. Hastaların %21-70'inde anksiyete vardır, fonksiyonel yetersizlik, ağrı ve yorgunluk, sosyal izolasyona neden olur. RA'in şiddetinde zamanla dalgalanmalar gözlenebilmekle birlikte, bu çok yönlü fiziksel ve fiziksel olmayan semptomlar nedeniyle hastaların yaşam kalitesi bozulur (51). Kesin patofizyolojik mekanizmalar belirsiz kalsa da, Pu ve ark. yaptığı yakın tarihli bir çalışmada hastalık süresi, hastalık aktivitesi, C-reaktif protein (CRP) seviyeleri ile anksiyete ve depresyon arasında bir korelasyonun varlığı rapor edilmiştir. Ayrıca depresyon ve anksiyetesi olan RA hastalarında D vitamini eksikliğinin daha yaygın olduğu bildirmişlerdir (52). D vitamini, merkezi sinir sisteminde oksidatif stres önleyicisi olarak, nöroprotektif özelliklere sahiptir ve eksikliğinde psikolojik bozukluklara katkıda bulunabilir (52). RA hastalarında mezangiyal glomerülonefrit en sık görülen patoloji iken, nefritik sendromlu hastalarda ise en sık amiloidoz bulgusu izlenmiştir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda RA hastalarındaki böbrek fonksiyon bozukluklarının, daha çok RA'in ilaç tedavisi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (53). İlaçla indüklenen nefropati, esas olarak non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAID)'ın ve metotreksat gibi geleneksel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD)'ın kullanımının bir sonucudur. Ayrıca Anti-TNF alfa ile biyolojik terapi uygulanan hastalarda da glomerulonefrit'in geliştiği rapor edilmiştir (53, 54). RA hastalarında Hodgkin hastalığı, Hodgkin dışı lenfoma ve akciğer kanseri riskinin arttığı, ancak NSAID'ların kullanımı nedeniyle kolorektal ve meme kanseri insidansının azaldığı bildirilmiştir (55). Artikular semptomlara sıklıkla eşlik eden diğer ekstra-artikular semptomlar arasında keratokonjonktivitis sikka ile ilişkili göz kuruluğu (%45), sialadenite bağlı ağız kuruluğu (%40), ön kolun ekstansör yüzeyinde subkutanöz romatoid nodüller (%35), kompresif nöropatiye bağlı el ve ayaklarda uyuşma (%25), yer alır (3). Romatoid nodüller RA'de en sık (%20) görülen deri bulgularıdır. Histolojik olarak romatoid nodüller; fokal merkezi fibrinoid nekrotik alan ve bunu çevreleyen fibroblastlarla birlikte gözlenmekte olup, kılcal damar vaskülitinin bir sonucudur. Nodüller dışında, deride siplenter kanamalar, periungual alanlar, bacak ülserleri, parmak kangreni ve ağrılı ülserasyonlar da gözlenir. Çoğunlukla alt ekstremitelerde veya derinin basınca maruz kaldığı yerlerde görülürler (56). RA hastalarının yaşam sürelerinin de, fiziksel işlev bozukluğu, organ işlev bozukluğu ve advers ilaç reaksiyonları nedeniyle genel popülasyondan 10 yıl veya daha kısa olduğu düşünülmektedir (3).

Tanı

RA tanısı öncelikle klinik olarak yapılır. Genellikle, simetrik birden fazla eklemde ağrı, sertlik ve şişlik ile karakterizedir. Hastalık başlangıç aşamasında oldukça sinsi seyreder. Eklem semptomları haftalar-aylar içinde ortaya çıkar ve artikular semptomlara sıklıkla anoreksiya, halsizlik veya yorgunluk da eşlik eder. Ayrıca hastalarda genellikle bir saatten fazla süren sabah tutukluğu gözlenir (57). Henüz tek başına romatoid artrit tanısı koyabilecek bir test bulunmamaktadır. İlk laboratuvar testleri, RF ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) veya CRP içeren hemogram testi olmalıdır. Enflamasyonla ilişkili bulgular arasında yüksek ESH ve yüksek CRP yer alır. Ayrıca, enflamasyonla ilişkili olarak RA hastalarında yüksek beyaz kan hücre sayısı ve normositik hipokromik anemi gözlenir. RA hastalarında anti-CCP antikorlarının özgüllüğü de %90'dan yüksektir ve semptomlar başlamadan önce pozitiflik gelişir. Yüksek düzeyde anti-CCP antikorları olan hastalarda eklem yıkımının hızlı ilerlediği bilinmektedir. Her ikisinin seviyeleri de hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak yükselir. RA'de sinovit oluştuğunda, kıkırdak ve kemik hasar görür ve aşınır. Deformite ve sakatlık ilerledikçe eklem stabilitesini kaybeder. En erken değişiklikler ultrason, BT, MR ve düz radyografi dahil olmak üzere görüntüleme ile tespit edilebilir. İlerleme, seri görüntüleme ile izlenebilir. Hastalığın doğal seyrinde ileri bir aşamada, bu yıkıcı süreçten kaynaklanan şekil bozuklukları kolayca fark edilir (1, 2, 3). Eklemlerin radyografik bulguları, tanı ve hastalık progresyonunun değerlendirilmesi için önemlidir. Etkilenen eklemlerdeki kemik erozyonu tanı için yararlıdır. Eklem yıkımı, radyografik bulgulara dayalı olarak kantitatif olarak değerlendirilir. Toplam Sharp skoru; bilek, parmak ve ayak parmaklarının birden fazla radyografisi ile hesaplanır. Bu radyografilerde eklem aralığı daralmasının (eklem kıkırdağı yıkımı) ve kemik erozyonunun (kemik yıkımı) şiddeti sayısal skorlara dönüştürülür ve toplanır. Toplam Sharp skorlarında meydana gelen yıllık değişiklikler, eklem yıkımının ilerlemesini ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılır (58).

Tedavi

RA etiyolojisinin tam olarak bilinmemesi nedeniyle, henüz kesin bir tedavi protokolü geliştirilememiştir. Şimdiye kadar uygulanan tüm tedaviler, daha çok eklem bütünlüğünü ve fonksiyonunu koruyarak hastalığın ilerleyişini geciktirme ve semptomları azaltmanın yanı sıra, eklem dışı belirtileri önlemeye yöneliktir (59, 60). Terapötik stratejiler, hastalık aktivitesinin, radyografi bulgularının, komplikasyonların ve komorbiditelerin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine dayalı olarak belirlenmelidir. Basit hastalık aktivite indeksi (SDAI), klinik

hastalık aktivite indeksi (CDAI) ve hastalık aktivite ölçeği (DAS28) gibi bileşik objektif indeksler, hastalık aktivitesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (61). Erken tanı ve tedavi önemlidir. Çeşitli terapötik ilaçlar, fizyoterapi, artez/protez gibi adjuvanlar ile ağrı azaltılabilir, ancak eklem hasarı ve fonksiyon kaybı ilerlemeye devam edebilir (62). Günümüzde NSAID'lar, kortikosteroidler, biyolojik ve sentetik DMARD'lar ile immün süpresif ilaçlar RA'in erken veya geç dönem tedavisinde kullanılan terapötik ajanlardır. Kullanılan non-steroid antienflamatuvar ilaçlar, hastalık semptomlarını azaltmaya yardımcı olurken, metotreksat gibi antiromatizmal ilaçlar immün modülatör olup, eklem hasarını onarmaya yönelik kullanılırlar. Monoklonal antikorlardan özellikle TNF antagonistleri ve rekombinant proteinler RA tedavisinde proenflamatuvar sitokinleri hedef alan biyolojik ajanlardır. Her koşulda immünsüpresif etki gösteren glukokortikoidler de RA tedavisinde kullanılan bir diğer adjuvanlardandır. Çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarda bu terapötik ajanların tek tek veya kombine kullanımlarına bağlı çeşitli yan etkiler rapor edilmiştir. Uygulanan terapi bireysel olup, hastalığın şiddeti, hasta özellikleri ve maliyete göre belirlenir (60, 63). Diğer hastalıklardaki (özellikle diabetes mellitus) deneyimlerden yararlanan Avrupa Romatizma ile Mücadele Ligi (EULAR) de, RA'in "hedefe göre tedavi" yaklaşımını savunmaktadır. Bu yaklaşım, hastalığın hedeflerini ve tedaviye ulaşamayan hastalarda tedavinin hızlı bir şekilde devreye sokulmasını kapsamaktadır. Ayrıca, düzenli yeniden değerlendirmelerle birlikte hastalık aktivitesinin sıkı kontrolünü sağlar (64). EULAR önerilerine göre RA'in erken aktif evrelerinde antienflamatuvar terapiye, yan etkilerinin rağmen hızlı bir şekilde hastalık semptomlarını azalttığı için glukokortikoid tedavisine ek biyolojik ve sentetik antiromatizmal ilaçlarla başlanılır. RA tanısından sonra standart başlangıç tedavisinde konvansiyonel bir sentetik DMARD olan metotreksat, kontrendike değilse kullanılmalıdır (12, 64). Ancak metotreksat'ın tam dozuna çıkılmasına rağmen, 3 ay içinde düzelme görülmediği veya 6 ay içinde düzelme sağlanamadığı durumlarda, biyolojik DMARD'lar veya JAK inhibitörlerinin eklenmesi önerilir. Terapötik hedefe hala ulaşılmıyorsa, biyolojik DMARD'lar veya JAK inhibitörleri yaklaşık 3-6 ay sonra değiştirilmelidir. Bu arada, glukokortikoidlerin, artrit ilk başlangıcında veya nüksetme anında ağrı ve şişliği gidermek için ek tedavi olarak 3 aya kadar geçici olarak kullanılması önerilir. Metotreksat, esas olarak folik aside karşı antagonistik etki yoluyla mitotik fazda lenfositlerin ve sinoviyositlerin proliferasyonunu kontrol ederek, antiromatizmal etkiler gösterir. Diğer geleneksel sentetik DMARD'lardan daha etkilidir. Metotreksata karşı olumsuz reaksiyonlar arasında karaciğer fonksiyon bozukluğu ve gastrointestinal fonksiyon bozukluğu bulunur.

Yaşlı hastalarda miyelosüpresyon, interstisyel pnömoni, fırsatçı enfeksiyon ve lenfoproliferatif hastalıklara dikkat edilmelidir. Folik asidin birlikte uygulanması advers reaksiyonları azaltmak için yararlıdır. Metotreksat kullanımı kontrendike olduğunda, sülfasalazin ve leflunomid önerilir. Biyolojik DMARD'lar, sentetik DMARD'lara verilen yanıtlar yetersiz olduğunda seçilir. Biyolojik DMARD'lar ayrıca eklem yıkımının ve disfonksiyonun ilerlemesini uzun süre önleyebilir. Bunlar TNF hedefleme ilaçları (örn. infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab ve certolizumab), IL-6 hedefleme ilaçları (örn. tocilizumab ve sarilumab) ile T hücreleri seçici ko-stimülasyon modülatörü ilaçlar olup, enjeksiyon veya damla infüzyon yoluyla uygulanabilir (65). Bu ilaçların tümü hızlı ve güçlü klinik etkiler gösterir. Metotreksat ile kombinasyon halinde kullanımları, vakaların yaklaşık yarısında remisyona neden olur. Biyolojik DMARD'lar ayrıca eklem yıkımının ve disfonksiyonun ilerlemesini uzun süre önleyebilir. JAK inhibitörleri, sitokinler gibi intrasellüler sinyal molekülleri olmasına rağmen sitokinlerin aksine sentetik DMARD'lar olarak sınıflandırılır. Tofasitinib, barisitinib, pefisitininib, upadacitinib ve filgotininib, romatoid artrit tedavisinde kullanılan JAK inhibitörleri olup, biyolojik DMARD'lar kadar çabuk klinik etkiler gösterirler. Ayrıca JAK inhibitörleri tek başına veya metotreksat ile kombinasyon halinde de kullanılabilirler (66).

Günümüzde pek çok enflamatuvar hastalık tedavisinde tercih edilen glukokortikoidlerin, romatoid artrit tedavisindeki rolü ile ilgili bugüne kadar yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda hala fayda/risk oranı belirsizliğini korumaktadır (67). Kilo alımı, diyabet, kardiyovasküler, gastrointestinal ve oftalmolojik yan etkiler, hipoandrojenizm, osteoporoz, glukokortikoid kullanımının bilinen risk faktörleri arasındadır (68). Zaman ve doz bağımlı olmakla birlikte osteoporoz, glukokortikoid kullanımının da en belirgin yan etkisidir (69).

SONUÇ

RA, patolojik sinovit oluşumu ile karakterize otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Erken aşamalardan itibaren doğru teşhis ve tedavi gereklidir. ACR (Amerikan Romatoloji Koleji) ve EULAR tarafından yayınlanan kriterlere göre RA, kalıcı ve yıkıcı etkileri olan artrit tipi olarak sınıflandırmıştır. Tedavi için, bağışıklık anormalliklerini bastırmak ve hastalık aktivitesini kontrol etmek için özellikle DMARD'lar kullanılır. DMARD'lar, geleneksel sentetik DMARD'lar (örn. metotreksat), hedeflenmiş sentetik DMARD'lar (örn. JAK inhibitörleri) ve biyolojik DMARD'lar olarak sınıflandırılır. Bu ilaç sınıflarının eklemlerdeki yapısal hasarı önlediği ve fiziksel işlev bozukluğunun ilerlemesini önlediği kanıtlanmıştır. RA'nın

klirik öncesi veya çok erken evresi, son zamanlarda yapılan birçok araştırmanın odak noktası olmuştur. İmmün hücre fonksiyonundaki değişiklikler ve hücre içi sinyal yollarındaki değişikliklerle ilişkili patolojik mekanizmaların anlaşılması, klinik sonucu önemli ölçüde değiştirme potansiyeline sahiptir. Yeni moleküler hedefli ilaçların ortaya çıkışı, daha önce inatçı olduğu düşünölen otoimmün enflamatuar hastalıkların yönetimini sağlamaktadır. Yapılan ileri araştırmalarla, gelecekte, daha güvenli ve daha etkili tedaviler ve önleyici tedbirlerin geliştirilmesi mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Khurana R, Berney SM. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. *Pathophysiology*. 2005;12(3):153-165.
2. Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. *The American Journal of Medicine*. 2007;120(11):936-939.
3. Tanaka Y. Rheumatoid arthritis. *Inflammation and Regeneration*. 2020;40:20.
4. Cutolo M, Giusti M, Foppiani L, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenocortical and gonadal axis function in rheumatoid arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2000;59.
5. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis & Rheumatology*. 2004;50(2):380-386.
6. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2003;48(10):2741-2749.
7. van de Sande MG, de Hair MJ, van der Leij C, et al. Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2011;70(5):772-777.
8. Hurd ER. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1979;8(3):151-76.
9. Gregersen PK. Genetics of rheumatoid arthritis: confronting complexity. *Arthritis Research & Therapy*. 1999;1(1):37-44.
10. Rigby AS, Silman AJ, Voelm L, et al. Investigating the HLA component in rheumatoid arthritis: an additive (dominant) mode of inheritance is rejected, a recessive mode is preferred. *Genetic Epidemiology*. 1991;8(3):153-175.
11. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2328-2337.
12. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4:18001.
13. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2010;69(1):70-81.
14. Alsaber A, Pan J, Al-Herz A, et al. Influence of Ambient Air Pollution on Rheumatoid Arthritis Disease Activity Score Index. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(2).
15. Tedeschi SK, Costenbader KH. Is There a Role for Diet in the Therapy of Rheumatoid Arthritis? *Current Rheumatology Reports*. 2016;18(5):23.
16. Pattison DJ, Symmons DP, Young A. Does diet have a role in the aetiology of rheumatoid arthritis? *Proceedings of the Nutrition Society*. 2004;63(1):137-143.

17. Armstrong DJ, McCausland EM, Quinn AD, et al. Obesity and cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(6):782-783.
18. Maxwell JR, Gowers IR, Moore DJ, et al. Alcohol consumption is inversely associated with risk and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(11):2140-2146.
19. Fakra E, Marotte H. Rheumatoid arthritis and depression. *Joint Bone Spine*. 2021;88(5):105200.
20. Kouri T, Petersen J, Rhodes G, et al. Antibodies to synthetic peptides from Epstein-Barr nuclear antigen-1 in sera of patients with early rheumatoid arthritis and in preillness sera. *The Journal of Rheumatology*. 1990;17(11):1442-1449.
21. Hajeer AH, MacGregor AJ, Rigby AS, et al. Influence of previous exposure to human parvovirus B19 infection in explaining susceptibility to rheumatoid arthritis: an analysis of disease discordant twin pairs. *Annals of Rheumatic Diseases*. 1994;53(2):137-139.
22. Walker DJ, Griffiths ID, Madeley D. Autoantibodies and antibodies to microorganisms in rheumatoid arthritis: comparison of histocompatible siblings. *The Journal of Rheumatology*. 1987;14(3):426-428.
23. Li M, Wang F. Role of Intestinal Microbiota on Gut Homeostasis and Rheumatoid Arthritis. *Journal of Immunology Research*. 2021;2021:8167283.
24. Song GG, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clinical Rheumatology*. 2012;31(12):1733-1739.
25. Smith MD, Barg E, Weedon H, et al. Microarchitecture and protective mechanisms in synovial tissue from clinically and arthroscopically normal knee joints. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2003;62(4):303-7.
26. Hyc A, Osiecka-Iwan A, Niderla-Bielinska J, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines increase hyaluronan production by rat synovial membrane in vitro. *International Journal of Molecular Medicine*. 2009;24(4):579-585.
27. Gao W, McCormick J, Connolly M, et al. Hypoxia and STAT3 signalling interactions regulate pro-inflammatory pathways in rheumatoid arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2015;74(6):1275-1283.
28. Oliver KM, Garvey JE, Ng CT, et al. Hypoxia activates NF-kappaB-dependent gene expression through the canonical signaling pathway. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2009;11(9):2057-2064.
29. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183-196.
30. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Disease Markers*. 2013;35(6):727-734.
31. Yu HC, Lu MC. The roles of anti-citrullinated protein antibodies in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Tzu-chi medical journal*. 2019;31(1):5-10.
32. Smith MD, Baeten D, Ulfgren AK, et al. Standardisation of synovial tissue infiltrate analysis: how far have we come? How much further do we need to go? *Annals of Rheumatic Diseases*. 2006;65(1):93-100.
33. Levick JR. Permeability of rheumatoid and normal human synovium to specific plasma proteins. *Arthritis & Rheumatology*. 1981;24(12):1550-1560.
34. Paleolog EM. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2002;4 Suppl 3(Suppl 3):S81-90.
35. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423(6937):356-361.
36. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*. 2001;344(12):907-916.
37. Maeda K, Yoshida K, Nishizawa T, et al. Inflammation and Bone Metabolism in Rheumatoid Arthritis: Molecular Mechanisms of Joint Destruction and Pharmacological Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Mar 6;23(5):2871..
38. Smeets TJ, Dolhain RJ, Breedveld FC, et al. Analysis of the cellular infiltrates and expression of cytokines in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis and reactive arthritis. *The Journal of Pathology*. 1998;186(1):75-81.

39. Goldenberg DL, Cohen AS. Synovial membrane histopathology in the differential diagnosis of rheumatoid arthritis, gout, pseudogout, systemic lupus erythematosus, infectious arthritis and degenerative joint disease. *Medicine (Baltimore)*. 1978;57(3):239-252.
40. Tak PP, Thirkow EW, Daha MR, et al. Expression of adhesion molecules in early rheumatoid synovial tissue. *Clinical Immunology and Immunopathology*. 1995;77(3):236-242.
41. Baeten D, Demetter P, Cuvelier C, et al. Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2000;59(12):945-953.
42. Veale DJ, Orr C, Fearon U. Cellular and molecular perspectives in rheumatoid arthritis. *Seminars in Immunopathology*. 2017;39(4):343-354.
43. Fleming A, Crown JM, Corbett M. Early rheumatoid disease. I. Onset. *Annals of Rheumatic Diseases*. 1976;35(4):357-360.
44. Healy A, Farmer S, Pandyan A, et al. A systematic review of randomised controlled trials assessing effectiveness of prosthetic and orthotic interventions. *PLoS One*. 2018;13(3):e0192094.
45. Figus FA, Piga M, Azzolin I, et al. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(4):102776.
46. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis & Rheumatology*. 2005;52(3):722-32.
47. Alunno A, Gerli R, Giacomelli R, et al. Clinical, Epidemiological, and Histopathological Features of Respiratory Involvement in Rheumatoid Arthritis. *BioMed Research International*. 2017;2017:7915340.
48. Kröner PT, Tolaymat OA, Bowman AW, et al. Gastrointestinal Manifestations of Rheumatological Diseases. *The American Journal of Gastroenterology*. 2019;114(9):1441-1454.
49. Ramos-Remus C, Duran-Barragan S, Castillo-Ortiz JD. Beyond the joints: neurological involvement in rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2012;31(1):1-12.
50. Lynch MA, Mills KH. Immunology meets neuroscience--opportunities for immune intervention in neurodegenerative diseases. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2012;26(1):1-10.
51. Verhoeven F, Tordi N, Prati C, et al. Physical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2016;83(3):265-270.
52. Pu D, Luo J, Wang Y, et al. Prevalence of depression and anxiety in rheumatoid arthritis patients and their associations with serum vitamin D level. *Clinical Rheumatology*. 2018;37(1):179-184.
53. Kronbichler A, Mayer G. Renal involvement in autoimmune connective tissue diseases. *BMC Medicine*. 2013;11:95.
54. Kemp E, Nielsen H, Petersen LJ, et al. Newer immunomodulating drugs in rheumatoid arthritis may precipitate glomerulonephritis. *Clinical Nephrology*. 2001;55(1):87-88.
55. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, et al. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17(1):212.
56. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, et al. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Mædica - a Journal of Clinical Medicine*. 2010;5(4):286-291.
57. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, et al. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European Journal of Radiology*. 1998;27 Suppl 1:S18-24.
58. Wen J, Liu J, Xin L, et al. Effective factors on Sharp Score in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021;22(1):865.
59. Pisetsky DS, St Clair EW. Progress in the treatment of rheumatoid arthritis. *The Journal of the American Medical Association*. 2001;286(22):2787-2790.
60. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2338-2348.
61. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2011;70(3):404-413.

Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları V

62. Doan T, Massarotti E. Rheumatoid arthritis: an overview of new and emerging therapies. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2005;45(7):751-762.
63. Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, et al. Guidelines for the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2013;53(2):158-183.
64. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2020;79(6):685-699.
65. Burmester GR, Feist E, Dörner T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2014;10(2):77-88.
66. O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, et al. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2013;72 Suppl 2(0 2):ii111-5.
67. Blanco-Morales EA, Bravo-Ferrer Acosta JM, Rubio Romero E, et al. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: almost always or hardly ever?. *Reumatologia Clinica*. 2011;7(6):407-411.
68. Townsend HB, Saag KG. Glucocorticoid use in rheumatoid arthritis: benefits, mechanisms, and risks. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2004;22(5 Suppl 35):S77-82.
69. Wang Y, Zhao R, Gu Z, et al. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2020;31(8):1401-1409.