

ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit, bir çok eklemi aynı anda tutabilen, kronik seyirli, etyolojisi bilinmeyen, sistemik iltihabi bir otoimmün hastalıktır. Eklem tutulumu, şekil bozukluğu yaparak zaman içinde önemli sakatlıklara yol açabilmektedir. Sadece eklemleri değil vücuttaki diğer organları da etkileyebilmesi nedeni multisistem hastalıktır. Klinik seyri, hastadan hastaya büyük değişiklikler gösterir. Bazı hastalarda az sayıda, hafif seyirli ve kısa süreli eklem tutulumları görülürken, bir grup hastada ise, tedavi ne kadar yoğun olursa olsun, kısa sürede sakatlıklar ve önemli organ hasarları gelişebilmektedir.

Sıklığı, %0.8-1 kadardır. En çok 30 – 50 yaşlarında başlamakta ve kadınlarda erkeklere oranla iki - üç kez daha fazla görülmektedir. Dünyanın her yerinde görülmeyle birlikte Afrika toplumunda daha az rastlanmaktadır.

ROMATOİD ARTRİT ETYOLOJİ VE PATOGENEZ-1

Romatoid Artrit(RA) toplumda en sık görülen enflamatuvar eklem hastalığıdır. Oluşturduğu komplikasyonlar önemli mortalite ve mobilititeye neden olmasına rağmen, tedavisi halen tam olarak yapılamamaktadır. Bunun en önemli nedeni ise etyopatogenezinin tam olarak aydınlatılamamasıdır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar ile RA etyopatogenezindeki karanlıklar aydınlanmaya başlamıştır. Etyopatogenezdeki yaygın görüş, genetik yatkınlık olan duyarlı kişilerde çevresel faktörlerin etkisi ile hastalığın tetiklenmekte ve bir dizi enflamatuvar değişiklikler olmaktadır.

ETYOLOJİ

GENETİK FAKTÖRLER

Aile ve ikiz çalışmalarından, RA'da genetik yatkınlığın olduğunu gösteren veriler elde edilmiştir. RA olgularının birinci derece akrabalarında normal populasyona göre 2-10 kat fazla oranda RA gelişimi ve iki yumurta ikizlerine göre tek yumurta ikizlerinde hastalık oranının fazla görülmesi RA gelişiminde genetik faktörleri düşündürmektedir.

Altı nolu kromozomun kısa kolunda yer alan Human Lökosit Antijen(HLA)-*DRB1* alelleri ile RA riski arasında güçlü ilişki saptanmıştır.

İltihaplı eklemlerdeki MHC sınıf ile ilişkili antijen-sunan hücrelerin ve T hücrelerinin tanınmasıyla birlikte, MHC sınıfı II-bağımlı T-hücresi ve B-hücresi aktivasyonunun hastalığın ana tahriklerinden olduğu fikrini ortaya çıkarmıştır. Bu kanı, romatoid artrite duyarlılık veren HLA ve DR alellerinden çoğunun HLA-DR molekülü β ortak bir amoniasit motifi – ortak epitod- olduğu, ve *DRB1* loküsünde genetik değişkenlerin varlığı ya da yokluğunun hastalık riski açısından önemli bir genetik belirleyici olduğu keşfinden güçlü destek görmüştür.

Özellikle HLA-DR4(*DR β 1**0401, *0404, *0405 *0408 ve *0101) Sınıf 2 majör doku uyum kompleksi (MHC Clas II) alleli), RA gelişimde sorumlu genler olarak

bilinmektedir. HLA-DR -1 alelleri QRRAA veya QKRAA şeklinde birbiri ardı sıra dizili benzer aminoasitlerce kodlanır ve bu "ortak epitop" olarak adlandırılır. Bazı çalışmalarda şiddetli RA olguların HLA-DR4 pozitifliği %90'dan fazladır. Özellikle HLA-DR4(DRβ1*0401) pozitifliği diğer alellerden daha fazla RA gelişimi için risk faktörüdür. HLA-DR4(DRβ1*0401) ve HLA-DR4(DRβ1*0404)'ün birlikte pozitifliğinde ise RA gelişme riski daha yüksektir ve hastalık ağır seyretmektedir. RA olgularda pozitif olan HLA-DR4 yapısı, artritogenik gen kabul edilebilir ve çevresel faktörlerin de etkisi ile T hücre aktivasyonunda değişikliklere neden olarak enflamatuar süreçleri başlatabilmektedir.

Son zamanlarda tanımlanan ve RA gelişimine yatkınlığa neden olan gen, birinci kromozomda yer alan PTPN2'dir (protein tirozin fosfataz nonreseptör 22). PTPN2, T-hücre ve B-hücre sinyalizasyonunda rolü olan bir tirozin fosfatazı kodlamakta, böylelikle RA'daki T-hücre ve B-hücre etkisindeki genetik iddiayı daha da güçlendirmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler; HLA DRB1 ortak epitopu ve PTPN22 risk alellerinin ACPA veya RF, ya da her ikisinin pozitif olduğu RA grubunda risk gelişimi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Hastalıklar ve risk alelleri üzerine yapılan genetik çalışmalardan elde edilen bilgiler, hastalığın takibinde önemli prognostik açılımlar sunmuştur. Yapılan çalışmalar, MHC bölgesinin bir ACPA-pozitifliği hastalık için en önemli genetik risk faktörü ve PTPN22'nin ikinci en önemli riskli gen olduğunu göstermiştir.

RA'da çevresel faktörlerin etkilerinin araştırılması ilk başlarda epidemiyoloji konusuna odaklanıyordu. Ancak; yalnızca genler ve çevre değil, bağışıklık için de açıklamalar yapan çalışmaların uygulanmasıyla, hastalığın moleküler patojenezine dair önemli ipuçları sağlanmaya başlanmıştır. Sigara kullanımı pek çok çalışmada romatoid faktör-pozitif veya ACPA-pozitif romatoid artrit grupları için bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmış; ve otoantikör-negatif grubu üzerinde çok az etkisinin olduğu ya da hiç olmadığı görülmüştür.

Akciğer sigara dumanıyla (ve muhtemelen silika ve kömür tozu ile diğer pek çok tahriş ediciler ve adjuvanlarla, enfeksiyonlarla) karşılaştığında makrofajlar devreye girer ve bazı hücreler apoptoza, nekroza ya da her ikisine uğrar.⁵⁴ Bu süreç peptidilarginin deiminaz olarak adlandırılan, enzimlerin sentez ve aktivitesinde artışa yol açabilir; bu da akciğerin bazı proteinlerinde sitrülünlenmeye (aminoasit arjininin sitrülüne dönüşümü) sebebiyet verir.

Bu modifiyeli proteinlerin bir kısmı özellikle ortak epitop içeren dendritik hücreler veya makrofajlar gibi antijen-sunumlu hücrelerdeki — HLA-DR moleküllerine tutunurlar .

Sigara kullanımı, akciğerlerdeki antijen-sunumlu hücreleri başlatarak T-hücre ve B-hücre aktivasyonuna katkıda bulunabilir; böylelikle hücreler arası etkileşimleri geliştirebilir (örneğin; T hücre alıcısı – HLA-DR, CD40Ligand – CD40, ve diğer pek çok olay), bu da son olarak yüksek ACPA titreleriyle sonuçlanır. Pek çok vakada sitrülün antikoru hastalığın başlangıcından yıllar önce ortaya çıkar, ve muhtemelen sitrülüneminin eklemlerdeki non-spesifik sinoviyal iltahabın bir parçası olarak eklemlerde ortaya çıkmasının ardından artrite yol açabilir.

Bu olay ACPA ve sitrülün proteinler arasında bir bağışıklık kompleksi oluşumuna yol açabilir, bu da sinoviyal makrofaj yüzeylerindeki Fc alıcılarına bağlanarak iltihabın devamına katkıda bulunabilir. İmmünglobulin Fc kısmına karşı yönlendirilen RF gibi diğer antikolar da immün kompleksi oluşumuna ve hastalık patojenezine katkıda bulunabilir. ACPA, halihazırda hafif seyirli sinoviti olan farelerde artrit gelişimine katkıda bulunabilir; bu da, bu antikoların – belli koşullar altında – insanlarda da patojenik olabileceğini göstermektedir .

TRAF1 (C5 loküsü), STAT4, ve OLIG3-AIP genleri içeren gen bölgelerinde, hastalık için pek çok ekstra risk alelleri belirtilmiştir. CTLA geni de RA gelişimi ile ilişkili bir diğer gendir .

HLA ve RA gelişimi riski arasındaki ilişkiyi gösteren popülasyon çalışmaları olmakla beraber , risk olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. HLA-D 'de yer olan bazı genler ise RA'ya yatkınlığı azalmaktadır. HLA-DR5(DRβ1*1101), HLA-DR2(DRβ1*1501), HLA-DR3(DRβ1*0301) ve HLA-DR7(DRβ1*0701) gibi alellerin RA olgularda konrollere göre düşük bulunması, bu alellerin RA gelişiminde koruyucu genler olabileceği düşünülmektedir. HLA-DR4(DRβ1*0101) olguların ise hastalık seyrinin daha iyi olduğu saptanmıştır(çeviri Harrison sayfa85-86). Bu veriler tedavinin planlanmasında önemlidir. Belki kötü prognostik göstergesi olarak kabul edilen hastalarda daha agresif tedavi seçenekleri seçilebilir.

Vit. D reseptör(VDR) geninde polimorfizmde RA'da osteoporozdan sorumlu olduğu belirtilmektedir.

Ancak genetik yatkınlığın %50 civarında olduğu, kalan kısmının ise çevresel ve rastlantısal faktörlere bağlanmıştır. Genetik faktörlerin etkisinin beklenenden daha az olduğunu gösteren bir çalışma ise Svendsen ve arkadaşlarının Danimarka'da ikizler arasında yaptıkları bir çalışmadır ve bu çalışmada RA gelişiminde genetik faktörlerin etkisinin küçük olduğu saptanmıştır .

RA'da hem genetiğin hem de çevresel faktörlerin aynı bağlamda incelenmeleri gerektiğini yapılan çalışmalarla gösterilmektedir.

HORMONAL FAKTÖRLER

RA'nın erkeklere göre kadınlarda 3 kat fazla görülmesi, dikkatleri seks hormonlarına yöneltmiştir. Testesteron gibi erkek seks hormon düzeylerinin erkek RA'lı olgularda düşük olmasına rağmen kadın seks hormonları yönünden farklılık olmadığı saptanmıştır. RA'lı erkek olgularda eklem harabiyetinin, organ tutulumunun fazla olduğu ve prognozun daha kötü olduğu da saptanmıştır.

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

İNFEKSİYÖZ AJANLAR

İnfeksiyöz ajanların RA gelişimde güçlü çevresel faktörlerden biri olduğuna inanılır. M.tüberkülos, Proteus Mirabilis, E.Coli., Epstein Barr Virus(EBV) ve Parvovirüs B19 gibi mikroorganizmalar ile RA arasında güçlü ilişkiler vardır. Bu ilişkiye rağmen spesifik bir mikroorganizma ile RA arasında ilişki tam olarak tariflenmemiştir. İnfeksiyöz ajana mağruz kalma şiddeti ve infeksiyöz ajanın oluşturduğu partiküllerin özellikleri, immün sistemde değişikliğe neden olurlar ve RA etyopatogenezinde önemlidirler.

B19 insanlarda yaygın hastalığa neden olan bir virüstür. En yaygın klinik göstergesi yetişkin olguların %50'sinde eklem tutulumunda olduğu 'Eritema İnfeksiyozum'dur. Eklem tutulumu RA'daki gibi; kadınlarda fazla görülür, el bilek ve el gibi küçük eklemler simetrik tutulur. Eklem erezyonu ve RF(+)'liği de görülebiliyor. Sinovyal sıvıda ve sinoviya hücrelerinde B19 DNA'sı da tespit edilmiştir. B19 enfeksiyonu sonrası artrit gelişenlerde HLA-DR4 antijeni ile ilişki de saptanmıştır. B19 enfeksiyonunda RA'da önemli sitokinlerden olan IL-6 ve TNF-alfa salgılanması da tespit edilmiştir. Ayrıca RA olgularında yüksek titrede B19 DNA pozitifliği de bulunmuştur. Tüm bu bulgulara rağmen son dönemde uzun süre takipli bir çalışmada RA ile B19 arasında ilişki olabileceğine dair kanıtlara rastlanamamıştır

EBV'in RA etyopatogenezindeki sorumlu bir ajan olduğuna dair ilk kanıtlar yıllar önce saptanmıştı. EBV'nin güçlü B hücre uyarıcısı olması, EBV glikoproteini ile HLA-DRB1 SE arasındaki benzerlik, RA'daki antikolar ile EBV çekirdek antijenleri arasında çapraz reaksiyon olması ve RA hastalarının kanlarında kontrollere göre 10 kat fazla EBV karşı gelişen antikor bulunması, EBV'nin etyopatogenezdeki yerini desteklemiştir .

Isı sok protein (hsp) 65 sınıfından bir ısı sok proteini olan E.koli dnaJ'ın, DNA replikasyonunda yer alır. E. Coli, Klebsiella, Proteus ve Pseudomonas gibi bakterilerin dnaJ proteinleri QKRAA dizilimine sahiptirler. Erken RA olgularının periferik kan veya sinoviyal sıvı lenfositleri, QKRAA epitopu içeren E. coli dnaJ peptidine artmış proliferatif yanıt gösterirler ve dnaJ proteinleri hastalığın başlamasına katkıda bulunabilirler.

Alfa virüslerle ilişkili artrit tabloları tanımlanmasına rağmen , bu virüslerin RA ilişkisi açıklanamamıştır.

Vaahntovu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında RA'lı olguların fekal bakteri birleşiminde farklılık olduğunu saptamışlardır. Olguların benzer coğrafi bölgeden gelmeleri ve sigara içme alışkanlıkları benzer olmasına rağmen, RA olgularının barsak florasında Bifidobakteri, Bakteriodes Parahiramonos Prevotello, Bakteriodes Frajilis subgrupları eubakterim rectale Klostridum gruplarının az olduğu gösterilmiştir. Barsak florasındaki bu değişiklikler Ra semptomlarının başlamasında ve hastalığın ağırlaşmasında immün sistem değişikliğine neden olup olmadığı, RA olgularda diyetin önemi ile ilgili sorular halen tartışılmaktadır.

SİGARA

Çevresel faktörlerden sigara ile RA arasında güçlü ilişki tanımlanmıştır. Saag ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada sigara içmenin doza bağlı olarak hastalık şiddetini arttırdığını saptamışlardır.

DİYET

Yapılan çalışmalarda balık ve balık ürünlerinin tüketiminin RA gelişiminde önleyici ve hastalığın seyrinde olumlu etkileri olduğu saptanmıştır. Ariza ve arkadaşları diyete 3-omega yağ asitlerinin ilavesinin RA iyileşmesine katkı sağladığını saptamışlardır. Cutolo ve arkadaşları ise balık ve balık ürünlerinde

yüksek oranda bulunan D vitamini alımının da RA gelişiminde koruyucu etkisi olduğu saptamışlardır.

K vitamininde fibroblast benzer sinovitlerin proliferasyonunu engeleyerek artrit gelişimde koruyucu etkisi olduğu tespit edilmiş.

ATMOSFER DURUMU

Atmosfer olayları ile RA etyopatogenezi arasında ilişkiyi gösteren herhangi bir yayın bulunmamakla birlikte, RA olgularında eklem ağrısının düşük hava sıcaklığı ve yüksek hava basıncında arttığını gösteren yayınlar bulunmaktadır ,

YAŞ-CİNSİYET

RA erkeklere göre kadınlarda 3 kat daha fazla görülmektedir. Kadın hormonlarının immün sistem üzerindeki etkilerine bağlı olarak bu farklılığın oluştuğuna inanılmaktadır.

HAMİLELİK

Hamilelik boyunca RA seyrinin iyi olduğu, hastalığın remisyonda olduğu veya aktive olmadığı, keza doğum sonrasında ise hastalığın ağırla olduğu iyi bilinmektedir. Hamilelik sonrasında proenflamatuar hormon olan prolaktinin artmasına ve prolaktine karşı artmış yanıtı bağlanmaktadır. Bir çalışmada da Forger ve arkadaşları, hamileliğin T hücre regülasyonunu etkileyerek RA seyrine olumlu etki yaptığını saptamışlardır.

Oral kontraseptif kullanımının RA gelişiminde önleyici etkileri de saptanmıştır ve oral kontraseptiflerin immün sistem ve sitokinler üzerinden bu etkisini oluşturduğuna inanılmaktadır.

Walitt ve arkadaşları ise postmenopozal dönemde verilen hormon replasman tedavisinin RA gelişimi ve hastalık şiddeti üzerine anlamlı farklılığa neden olmadığını saptamışlardır. Mevcut veriler RA etyopatogenezinde hormonların yeri ile ilgili daha geniş çalışmaların yapılması gerekliliğini göstermektedir.

Yapılan birkaç araştırmada, risk faktörlerinin birikiminin doğumdan bile önce başlayabileceğini, doğum ağırlığı ve annenin MHC gen kompozisyonunun gelecekte RA ortaya çıkma riskini etkileyebileceğini göstermişlerdir .

	ACPA(+) hastalık	ACPA(-) hastalık	Yorumlar
Genetik risk faktörleri			
HLA-DRB1 alelleri	Evet	Hayır	Güçlü delil; RF(+)

			hastalıkla da ilişkili
PTPN22	Evet	Hayır	Güçlü delil; RF(+) hastalıkla da ilişkili
TRAF1-C5 löküs	Evet	Hayır	Güçlü delil
OLIG3-AIP3 löküs	Evet	...	Güçlü delil
STAT4	Evet	...	Güçlü delil
Non-DRB1 MHC genleri	Evet	Hayır	Doğrulanması gerekiyor
IRF5	Hayır	Evet	Doğrulanması gerekiyor
CLEC4A	Hayır	Evet	Doğrulanması gerekiyor
HLA DRB1*03	Hayır	Evet	Doğrulanması gerekiyor
PADI4	-	-	Asyalılar için güçlü , fakat Avrupalılar için değil
Genetik koruyucu faktörler			
Aminoasit DERAAs ekansı içeren HLA-DRB1 molekülleri	-	-	Doğrulanması gerekiyor
Kalıtısal olmayan maternal HLA-DR	-	-	Doğrulanması gerekiyor
Konak faktörleri			
Dişi	-	-	Güçlü delil
Perinatal faktörler	-	-	Tartışmalı
Obezite	-	-	Doğrulanması gerekiyor
Çevresel risk faktörleri			
Sigara kullanımı	Evet	Hayır	Güçlü delil; ayrıca romatoid faktörle de ilişkili
Mineral yağlar	Evet	Hayır	Doğrulanması gerekiyor

Tablo 1: Romatoid artrit ile ilişkili genetik ve çevresel faktörler (- : alt gruplar arasında bir ayırım yapılmamıştır). Klareskog L, Catrina AI, Page S. Rheumatoid arthritis Lancet 2009; 373: 659–72'den alınmıştır.

EKLEM İLTİHABI PATOGENEZ

Eklemlerdeki iltihaplar üzerine yapılan doğrudan çalışmalar uzun zamanlar boyunca ve pek çok vakada muhtemelen adaptif bağışıklık tarafından başlatılan bir dizi inflamatuvar basamağın nasıl aktif olduğunu göstermişlerdir. Eldeki veriler, daha küçük inflamatuvar mekanizmaların da eklem iltihabına neden olabileceğini

göstermiştir. Son olarak; bu tarz inflamatuvar aktivite, kalıtsal sistemi ve özellikle de sitokinlerin ve diğer inflamatuvar aracılardan düzenlenmelerindeki dengesizlikleri içeren eylemlerle yıkıcı aktivitelere dönüştürülebilirler. Sitokin ağları hakkında yapılan bu çalışmalar ile, tümör nekroz faktörünün (TNF), interlökin 6 ve interlökin 1'in RA patojenezinde önemli rolleri olduğunu ortaya .

Artritli eklemler üzerine yapılan çalışmalar ayrıca iltihaplı sinoviyaların çoğunda aktive edilmiş T-lenfositleri ve B hücrelerinin olduğunu göstermişlerdir; bu da, bu hücreleri hedeflemenin bölgesel inflamatuvar sürecini doğrudan etkileyebileceğini ortaya çıkarmıştır. Yıkıcı tutumun osteoklast aktivasyonu ve müteakip kemik tahribatında RANKL (NF κ B ligandının alıcı aktivatörü) tutulumuna bağlı olduğu da kanıtlanmıştır. .

Sinoviyal iltihaplanma, etkileşim içindeki pek çok farklı bağışıklık hücresinin varlığıyla karakterizedir. Antijen-sunumlu hücreler T-hücre alıcısı (TCR) – MHC etkileşimi aracılığıyla T hücreleri ile iletişim kurmakta, ve T-hücre aktivasyonu yalnızca, CD28-B7 alıcı ailesi (CD80/86) yoluyla gönderilen ortak-stimüller sinyallerin varlığı halinde gerçekleşmektedir. B-hücreleri hem antijen-sunumlu hücreler, hem de immün kompleks oluşumuna ait antikörleri götüren antükör-üretici hücreler olarak çalışabilmektedirler. T hücrelerinden alınan sinyaller ve immün kompleksleriyle aktive olan makrofajlar, TNF, interlökin 1, ve interlökin 6 gibi hücre-adhezyon molekülleri ve sitokin üretiminin çıkarımını arttıracak birçok proinflamatuvar sitokin üretirler. T hücreleri sitokin çevresine bağlı olarak, interlökin-6 stimülasyonuna bağlı olan ve interlökin 17'yi üreten yardımcı- T 17 (Th17) hücreleri gibi birbirlerinden farklı fenotipler gösterirler. Bu molekül; sitokin salınımı, kırık-dak-tahribatı yapan enzimlerin üretimi ve RANKL gibi kemik-tahribatıyla-ilişkili molekül çıkarımını güçlendirmektedir.

RA'nın temel etkilerinden olup eklem tahribatı bazen hastalığın ilk evrelerinde ortaya çıkar. Kemik ve kırık-dak doku tahribatının ardında yatan mekanizmalar, kısmen de olsa her ikisi de iltihaplanmaya bağlı olmakla beraber, aslında oldukça farklıdır. TNF, interlökin 1 ve interlökin 17 gibi proinflamatuvar sitokinler, fibroblast ve makrofajlar gibi hücrelerden matriks metaloproteinazlar (MMPler) salınımı yaptırmak için sinerji içerisinde çalışırlar. İçerindeki MMP1 ve MMP3'ün romatoid artritte önemli rol oynama ihtimallerinin ve kırık-dak dokunun ekstrasellüler matriksindeki tüm önemli yapısal proteinleri indirgeme yetkilerinin olduğu bilinen en az 19 adet insan MMPsi vardır.

Romatoid artritler bölgesel aşınma ile kemiğin genelinde ve eklem yanında osteopeniye yol açarlar. Aşınmaların ortaya çıkışı en az üç farklı mekanizmaya bağlıdır. İlk olarak, osteoklastlar RANKL sitümülasyonu sonrasında makrofaj-benzeri işaretçilerden aktive olurlar. İkinci olarak, aktive olmuş T hücreleri doğrudan osteoklastlar üzerine etki ederler. Ve son olarak da, fibroblast-benzeri sinoviositler pannus dokuda aktif . Tahribatı hedefleyen tedavi stratejileri doğrudan bu yollara karşı yönlendirilebilir ve her üçü birden hedeflendiğinde oldukça etkili olabilir. Bisfosfonatlar romatoid artritte aşınımlar ve osteopeniyi önlemek üzere çalışabilirler.

TNF, interlökün 1 ve muhtemelen interlökün 6; fibroblastlar, T hücreleri ve osteobalstlardan RANKL oluşumu ve salınımını tetikleyebilirler (şekil 5). Hem hücre yüzeyi-ilişkili hem de çözülebilir RANKL, osteoklast işaretçileri yüzeyindeki RANKı başlatırlar (ilişsel belirteçler ya da makrofajlardan kaynaklanır). RANKL için aldatıcı bir alıcı olarak görev yapan, osteoklast üretimini engelleme yetkisine sahip ve TNF-alıcı ailesinin çözülebilir bir proteini olan osteoprotegeri, bu süreçle mücadele eder. RANKL ile osteoprotegerin çıkarımı sonuçları arasındaki denge, normal bir kemik metabolizmasında kemik üretimi ve tahribatı arasında iyi bir eşitlikle sonuçlanır. Sistemin dengesizliği, nispi RANKL hakimiyeti ile (eksik osteoprotegerin çıkarımı ya da artmış RANKL çıkarımı yoluyla) , osteoklastların müteakip kemik tahribatı ile aktivasyonu ile sonuçlanır.

Kıkırdak doku hasarı ve ona eşlik eden eklem-boşluğu daralması çoğunlukla, üretimleri ana proinflamatuvar sitokinler tarafından da başlatılabilecek olan proteolitik enzimlerin etkilerine . Kıkırdak doku ile kemik dokularının tahribatlarını içeren iki yolun birbirinden ayrılmasının klinik etkisi, hasarları önlemede etkili olmuş, ancak iltihaplanma ya da eklem-boşluğu daralmasında etkili olamamış bir RANKL inhibitörü II fazlı deneyinde gösterilmiştir.

Kemik ve kıkırdak doku tahribinin ardında yatan mekanizmalar, kısmen de olsa her ikisi de iltihaplanmaya bağlı olmakla beraber, aslında oldukça farklıdır .

TNF, interlkün 1 ve interlökün 17 gibi proinflamatuvar sitokinler, fibroblast ve makrofajlar gibi hücrelerden matriks metaloproteinazlar (MMPIer) salınımı yaptırmak için sinerji içerisinde çalışırlar. İçerindeki MMP1 ve MMP3'ün romatoid artritte önemli rol oynama ihtimallerinin ve kıkırdak dokunun ekstrasellüler matriksindeki tüm önemli yapısal proteinleri indirgeme yetkilerinin olduğu bilinen en az 19 adet insan MMPsi vardır.

Romatoid artritler bölgesel aşınma ile kemiğin genelinde ve eklem yanında osteopeniye yol açarlar. Aşınmaların ortaya çıkışı en az üç farklı mekanizmaya bağlıdır. İlk olarak, osteoklastlar RANKL sitümülasyonu sonrasında makrofaj-benzeri işaretçilerden aktive olurlar. İkinci olarak, aktive olmuş T hücreleri doğrudan osteoklastlar üzerine etki ederler. Ve son olarak da, fibroblast-benzeri sinoviositler pannus dokuda aktif olurlar.⁷⁷ Tahribatı hedefleyen tedavi stratejileri doğrudan bu yollara karşı yönlendirilebilir ve her üçü birden hedeflendiğinde oldukça etkili olabilir. Bisfosfonatlar romatoid artritte aşınımlar ve osteopeniyi önlemek üzere kullanılabilir.

TNF, interlökün 1 ve muhtemelen interlökün 6; fibroblastlar, T hücreleri ve osteobalstlardan RANKL çıkarımı ve salınımını tetikleyebilirler. Hem hücre yüzeyi-ilişkili hem de çözülebilir RANKL, osteoklast işaretçileri yüzeyindeki RANKı başlatırlar (ilikselsel belirteçler ya da makrofajlardan kaynaklanır). RANKL için aldatıcı bir alıcı olarak görev yapan, osteoklast üretimini engelleme yetkisine sahip ve TNF-alıcı ailesinin çözülebilir bir proteini olan osteoprotegerin, bu süreçle mücadele eder. RANKL ile osteoprotegerin çıkarımı sonuçları arasındaki denge, normal bir kemik metabolizmasında kemik üretimi ve tahribatı arasında iyi bir eşitlikle sonuçlanır. Sistemin dengesizliği, nispi RANKL hakimiyeti ile (eksik osteoprotegerin çıkarımı ya da artmış RANKL çıkarımı yoluyla) , osteoklastların müteakip kemik tahribatı ile aktivasyonu sonuçlanır. Kıkırdak doku tahribatı ve ona eşlik eden eklem-boşluğu daralması çoğunlukla, üretimleri ana proinflamatuvar sitokinler tarafından da başlatılabilecek olan proteolitik enzimlerin etkilerine bağlıdır (şekil 5)⁷⁹ Kıkırdak doku ile kemik dokularının tahribatlarını içeren iki yolun birbirinden ayrılmasının klinik etkisi, aşınımları önlemede etkili olmuş ancak iltihaplanma ya da eklem-boşluğu daralmasında etkili olamamış bir RANKL inhibitörü II fazlı deneyinde gösterilmiştir. RA olgularda halsizlik, bitkinlik ve enerji düşüklüğü olarak tariflenen yorgunluk sıklıkla görülür ve önceden RA'nın bir parçası olarak görülürken, şimdi özellikle interlökün 6 ve 1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin beyinin endotelial hücrelerindeki sitokin alıcıları üzerindeki doğrudan etkileri sonucu oluşan fizyolojik bir durum olarak bilinmektedir .

RA'da en önemli ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Bu nedenle RA'da kalp tutulumunun önemi son yıllarda giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalarda elde edilen veriler, kalple ilgili risklerde, ilave risklere ek olarak, RA'daki enflamasyonun başlıbaşına bir öneme sahip olduğu belirtilmiştir. RA'daki kalp tutulumundan TNF, IL-1, adhezyon molekülleri ve matris metalloproteinazlar gibi

faktörler sorumludurlar. RF'si ya da ACPA'sı pozitif olan hastalardaki artan iltihaplanma kardiyovasküler hastalıklar için de büyük bir riske neden olmaktadır

RA olgularda artmış lenfoma riski de gözlemlenmektedir. Araştırmacılar; yükselmiş olan lenfoma riskinin, RA tedavisinde kullanılan immünsupresif tedavilerden ziyade uzun-vadeli hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir Bu görüşe göre; uzun süren poliklonal B-hücre stimülasyonunun lenfomaya yol açabileceğinin anlaşılmasını sağlamıştır. Bu sonuçlar, gelecekte, hem RA'ya hem de lenfoma tedavisinde B-hücreye yönelik çalışmalar için umut vermektedir .

RA patogenezinde önemli unsurlardan biri sitokinlerdir. Özellikle İnterlökin-1 İnterlökin-6 ve İnterlökin-17 önemli sitokinlerdir. RA olguların hem kanında hem de sinovyumlarında IL-6 değerleri yüksek bulunmuştur. IL-6, sabah tutukluluğu, eklem hassasiyeti, vasküler endotel hasarı, akut faz yanıtı, kronik hastalılar anemisi gibi RA'nın sistemik ve lokal etkilerinden sorumlu etmenlerden bir tanesidir. IL-6 blokajına neden olan Tocilizumab, eklem hasarını engellediği ve radyolojik progresyonu azaltığı tespit edilmiştir.

Özetle Histolojik değişiklikler hastalığa özgü değildir. Ana değişiklik sinovyum içeren tüm diartrodial eklemler, tendon kılıfları ve bursalarda görülür. Temel hedef yeri sinovyal bölgedir(eroziv simetrik sinovit). İki ana değişiklik, sinovyal hücrelerde kronik iltihaba bağlı hipertrofi, çoğunlukla nötrofillerden oluşan infiltrasyondur. Zamanla hücresel elemanların proliferasyonu sonucu hipertrofiye olan sinovyum villöz bir hal alır ve kıkırdak içine parmak gibi uzanan pannus oluşur. Pannusta bulunan makrofajların salgıladıkları proteinaz ve kollegazlar subkondral kemikte eklem harabiyet göstergesi erozyonlara neden olur

KLİNİK BELİRTİLER

Romatoid artrit başlama şekli hastadan hastaya farklılıklar gösterir. Hastaların yaklaşık %70'inde bir kaç hafta ve hatta aya 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 eklemden 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 önemli bir bulgudur.

Aktif hastalıkta bir saatten uzun sürer, hatta günün geç saatlerine kadar devam edebilir. Süresi dışında derecesi ve vücutta dağılımı da önemlidir. Hastalar, giderek günlük işlerini yapmada aşırı zorlandıklarını ve eklem fonksiyonlarının azaldığını fark ederler. Klinik, başta el ve ayak eklemleri olmak üzere bir çok eklemden simetrik şişliklerinin gelişmesi ile tamamlanır.

Eklem Bulguları

Romatoid artrit tuttuğu eklemlerde ağrı ve şişlik dışında bir miktar sıcaklık olabilir ancak iltihabın diğer belirtisi olan kızarıklık yoktur. Bu nedenle romatoid artritli bir hastada görülebilecek kırmızı ve sıcak bir eklem karşısında septik artrit düşünülmelidir. El ve el bilekleri, ayaklar, dirsek ve diz eklemleri en çok tutulan, distal interfalangeal ve sakroiliak eklemleri en az veya hiç tutulmayan eklemlerdir. Servikal vertebra dışında kalan omurga da genel olarak tutulmaz.

Eller: En zengin ve karakteristik değişikliklerini el ve el bileklerini simetrik tutması sonucu yapar. Erken dönemde, tenosinovitler, proksimal interfalangeal eklemlerin içi şeklinde (fusiform) şişmeleri, ulnar stiloid evresinin şişmesi ile bu bölgenin düzleşmesi görülür. Bir diğer erken dönem bulgusu, karpal tünel sendromudur (parmaklarda yanma, karıncalanma). Hastalığın ilerlemesi sonucu klasik geç dönem deformiteleri gelişir. Bunlar; el sırtının kas atrofisi sonucu iç bükey bir görünüm kazanması, metokarpofalangeal eklemlerde subluksasyon, parmakların metokarpofalangeal eklemlerden itibaren unlar tarafa doğru çarpılmaları (ulnar deviasyon), proksimal interfalangeal eklemlerde hiperekstansiyon ve distal interfalangeal eklemlerde fleksiyon ile kendini belli eden kuğu

boynu deformitesi veya bunun tam tersi olan düğme iliği deformitesi 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 ağrı ve şişlik dışında ekstansiyon kusuru ilk belirtilerden biridir. Ancak fleksiyon kusuru eşlik etmedikçe günlük aktivitelerde bir azalma görülmez. Bu bölgenin muayenesi sırasında romatoid nodüllerin aranması unutulmamalıdır.

Dizler: Sık tutuldukları gibi hastaların %15 kadarında ilk tutulan eklemlerdir ve bu hastaların büyük kısmı da tanıdan önce bir menisküs operasyonu geçirmiş olurlar. Romatoid artrit, dizlerin her iki kompartimanını tutması ile sadece medial bölümü tutan osteoartrozdan ayrılır. Diz tutulmasında karşılaşılabilecek bir durum, sinovyal sıvının popliteal fossaya doğru uzanması sonucu gelişen Baker kistidir. Diz arkasında sert bir şişlikle kendisini belli eden bu kist, diz içi basıncının artışı sonucu rüptüre olabilir. Sinovyal sıvının bu şekilde açığa çıkarak bacağın aşağılarına doğru ilerlemesi ile tromboflebiti andıran bir durum gelişebilir. Eklem içine uygulanacak bir kortizon enjeksiyonu ile kolayca tedavi edilebilecek bu komplikasyon, tromboflebit geçirdiğinden şüphe edilen artritli hastalarda düşünülmelidir. Ultrasonografi, ayırıcı tanıda oldukça yararlıdır.

Ayaklar: 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. Metatarsal eklemlerin tutulması sonucu ayak ön kısmında genişleme, hallux valgus ve çekiç parmak şeklinde deformiteler geç dönem belirtileridir. Ayak statiklerinin bozulması sonucu gelişen kallus, bunyon ve kronik fistüller yürümeyi oldukça zorlaştırır.

Servikal vertebra: Romatoid artritli hastaların üçte birinde görülen servikal vertebra tutulumu, korkutucu komplikasyonlara yol açabilmesi açısından önem taşır. En sık atlantoaksiyel (C1-C2) eklem tutulumu görülür. Normalde aksisin odontoid çıkıntısı ile atlasın arkusu arasında 3 mm yi geçmeyen bir boşluk vardır. Sinovit sonucu instabilite gelişmesi ile genişleyen bu alanda odontoid çıkıntısının foramen magnuma doğru hareket etmesi ile servikal kordun baskı altında kalması sonucu çeşitli nörolojik semptomlar oluşabilir. Bu tabloyu düşündüren uyarıcı semptomlar, oksipital bölgeye yayılan ağrı, boyun hareketleri ile ağrıda olan değişiklik, üst ekstremitelerde parestezi, pozisyon hissini kaybı, reflekslerde artış ile mesane ve barsak fonksiyon bozukluğu olarak özetlenebilir. Ani hareket veya bir travmada (özellikle trafik kazalarında başın gidip gelmesi) hemi veya tetraparezi gibi nörolojik komplikasyonlar ve ani ölüm görülebilir.

Eklem Dışı Belirtiler

Halsizlik, hafif ateş, kilo kaybı gibi genel belirtiler, hastalığın ilk dönemlerinden itibaren ve zaman zaman eklem belirtilerinden daha ön planda olarak görülebilirler. Eklem dışı belirtiler, seropozitif olan hastalarda daha sıktırlar ve özellikle amiloidoz, vaskülit ve akciğer fibrozu kötü prognoza işaret ederler.

Deri alı nodülleri: Seropozitif hastaların yaklaşık %20'sinde, seronegatif hastalarda ise seyrek görülürler. Büyüklükleri ile hastalık aktivitesi arasında bir ilişki vardır. Ağrısız, sert, bir kaç mm'den bir kaç sm'ye kadar değişen boyutta ve sıklıkla alttaki periosta yapışık bazen hareketli şişliklerdir. Dirsek ekstansör yüzeyi, el sırtı, oksipital bölge, sakrum, aşil tendonu gibi bası noktalarında daha sık bulunmaktadır. Histolojik olarak fibrinoid nekrozlu bir merkezi bölge çevresinde ışınal yerleşim gösteren histiositler görülür. Hastalığın seyri değişen ilaçlar ile tedavi sırasında hastalık aktivitesinde gerilemeye paralel olarak ufalır ve hatta kaybolabilirler. Ancak, methotrexate ile tedavi sırasında hastalık aktivitesi gerilese bile bilinmeyen bir nedenle nodüllerde büyüme ve sayıca artış olabilmektedir.

Visseral nodüller: Başta akciğer, skleralar, larenks ve kalp olmak üzere bir çok organda görülebilirler. Visseral nodülü olan hastalarda genellikle subkutan nodül de eşlik eder. Akciğerde yerleşenler, periferik yerleşim gösteren, tek veya multipl nodüllerdir. Genellikle asemptomatik olan bu nodüller, nadiren kaviteleşerek plörezi veya bronkoplevral fistüllere neden olabilirler. Ancak, asıl önemleri, tümör veya tüberküloz gibi hastalıklar ile ayırıcı tanı karışıklıklarına yol açmalarıdır. Visseral nodüller, ülkemizde, belki de romatoid artrit daha hafif seyretmesine bağlı olarak, az görülmektedirler.

Kalp tutulumu: Romatoid artrit, kalpte vaskülit, nodül gelişimi, serozit, fibroz ve valvülit sonucu çeşitli belirti ve bulgulara yol açabilir. Kalp tutulumunun en sık görülen şekli perikardittir. Genellikle asemptomatik seyreder. Hastalık süresi ile bir ilişkisi yoktur ve hastalığın ilk belirtisi olabilir. Seropozitif, romatoid nodüllü, anemik ve yüksek sedimentasyon hızı olan hastalarda daha fazladır. Myokard tutulumu daha seyrek ve genellikle asemptomatik seyreden, sistolik fonksiyona nazaran diastolik fonksiyonu daha fazla bozan bir myokardit şeklindedir. Ayrıca ileti sistemini etkileyebilen fibrozis ve nodül gelişimi de görülebilir. Kapak tutulumu, ekokardiografik inceleme ile hastaların %30 kadarında bildirilmiş ise de bu, genellikle hemodinamik bir bozukluğa yol açmaz. Koroner arterler ise romatoid vaskülitte bağlı olarak tutulabilirler.

Akciğer tutulumu: En fazla görülen akciğer tutulumu şekli olan plörezi, genellikle asemptomatiktir. Romatoid artrit süresi ve hastalığın şiddeti ile ilişkisizdir. Spontan olarak gerileyebilir. Parenkimal tutulum için en klasik örnek, diffüz interstisyel fibrozdur. Tanıda uygulanan yöntemle bağlı olarak hastaların %20'sinde tespit edilebilir. Plörezinin aksine, geç ortaya çıkar ve erkek, seropozitif ve nodülü bulunan hastalarda daha sık görülür. Kliniği, idiyopatik 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, parenteral altın ve d-penicillamine gibi ilaçların da çeşitli ağırlıkta akciğer komplikasyonlarına yol açabileceği daima akılda tutulmalıdır.

Göz tutulumu: Kuru göz şeklinde kendini belli eden keratokonjonktivitis sicca, en sık görülen göz bulgusudur (%10-%35). Hastalığın geç dönemlerinde görülür ancak hastalık şiddeti ile bir ilişki göstermez. Tedavisi semptomatiktir. Gözde ani kızarma ve ağrı yapan ancak nadiren vizyonu etkileyen episklerit,

nodüler veya diffüz olabilir. Hastalık şiddeti ile ilişkilidir ancak selim seyirlidir ve genellikle tedavisiz iyileşir. Daha seyrek görülen sklerit, nodüler, diffüz ve nekrotizan şekilde karşımıza çıkar. Kötü seyirlidir ve vizyonu etkiler. Zaman içerisinde skleromalasi (mavi sklera) ile sonuçlanır. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçların aynı akciğer tutulumunda olduğu gibi çeşitli göz komplikasyonlarına yol açabileceği unutulmamalıdır. Bunlara örnek olarak katarakt ve glokom yapabilen steroidler, keratopati ve retinopati yapabilen antimalaryal ilaçlar ile konjonktiva ve korneada birikim gösterebilen ancak şimdilerde daha az kullanılan altın tuzları sayılabilir.

Nörolojik tutulum: Romatoid artritte görülen nörolojik belirtilerin dört ana sebebi vardır: 1) Servikal vertebra tutulumu, 2) tuzak nöropatisi, 3) periferik nöropati, 4) vaskülitte bağlı gelişen mononöritis multipleks. Malignite kas güçsüzlüğünün öncesinde veya takipte gelişir. Dermatomiyoziyle birlikte daha sık olduğu bildirilmekle birlikte tamamen kişiye özel olarak da ortaya çıkabilir. Kural olarak inflamatuvar miyoziplerde tedaviye yanıt alınmadığında maligniteler düşünülmelidir.

Romatoid vaskülit: Geç dönemde ortaya çıkan bir komplikasyondur, 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 ve 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, nodüllü ağır hastalığı olanlarda görülen bir geç dönem komplikasyonudur. Klasik olarak ağır RA, splenomegali ve lökopeni olarak tanımlanırsa da ek olarak bacak ülserleri, hepatomegali, lenfadenopati, trombositopeni görülebilir. Bu hastalarda infeksiyonlara eğilim mevcuttur.

Amiloidoz: Romatoid artritin nadir görülen bir komplikasyonudur. Hastalığın geç dönemlerinde proteinüri ile kendisini belli eden sekonder amiloidoz şeklindedir. Primer amiloidoz daha nadirdir.

Osteoporoz: Hastalık aktivitesi, inaktivasyon ve steroid kullanımına bağlı olarak gelişen bir komplikasyondur. Hastalığın kendisi, hem eklem çevrelerinde (periartiküler) hem de genel osteoporoz yapmaktadır. Genel olarak 6 ay süre ile günde 5 mg prednizolon kullanımının osteoporozu açtığı ve steroid kesildiğinde bu olayın geri dönebileceği kabul gören bir inanıştır.

Karaciğer: Romatoid artritin aktif dönemlerinde transaminaz ve alkali fosfataz yüksek bulunabilir. Methotrexate, leflunomide ve non steroidler gibi ilaçların kullanımına bağlı olarak gelişen karaciğer patolojileri daha sık 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 görülebilirse de asıl böbrek bozuklukları sistemik amiloidoz ve tedaviye kullanılan ve başta altın, d-penisilamin ve siklosporin A olarak sayılacak ilaçlara bağlı olarak gelişir.

Kas tutulumu: Eklem tutulumu sonucu az kullanılmaya bağlı kas atrofileri siktir. En sık kortizon ve daha seyrek olarak antimalaryal ilaç kullanımına bağlı myopati, artık neredeyse terk edilen bir ilaç olan d-penisilamin ile gelişen polimyozi görülebilir.

LABORATUAR

Laboratuvar bulguları romatoid artrite özgü değildir ve esas olarak klinik belirti ve bulgulara göre konulan tanıyı desteklemede veya hastalığın gidişini değerlendirmede kullanılırlar.

İmmünolojik Testler

Romatoid artritli hastaların %85'inde İgG'nin Fc parçasına karşı oluşmuş çoğunlukla İgM yapısında olan ve romatoid faktör olarak adlandırılan otoantikör bulunur. Romatoid faktör, Amerikan Romatoloji Koleji'nin (ACR) tanı kriterlerinde yer alan tek laboratuvar tetkiki olmasına karşılık 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, aşılama sonrası ve ilerleyen yaş ile artan bir sıklıkta olmak üzere normal kişilerde de tespit edilebilir. Epidemiyolojik çalışmalar, romatoid faktörün yüksek titrede pozitif bulunduğu kişilerde hastalığın daha ağır seyrettiğini ve eklem dışı belirtilerin daha sık görüldüğünü göstermiştir. Ancak romatoid faktörü pozitif olan bir kişide tedavi sırasında testi tekrarlamamanın ve titre düzeyinin takip etmenin bir anlamı yoktur. Buna karşılık, hastalığın başlangıcında romatoid faktörü negatif bulunan az bir kısım hastada ise zaman içinde romatoid faktörün pozitif olabileceği bilgisinden hareket ederek bu hastalarda takip sırasında testi tekrarlamak düşünülebilir.

Anti – CCP

Son yıllarda RA'li hastalarda, Anti-CCP (cyclic citrullinated peptide) de sıklıkla ölçülmektedir. Siklik sitrulin içeren peptide (CCP) karşı antikör oluşur. RA için yeni ve oldukça spesifik bir markerdir. Anti-CCP otoantikörlerinin RA tanısı için özgüllüğü %91-98, duyarlılığı ise %41-67. Anti-CCP antikörlerinin eroziv artrit gelişimi ve radyolojik hasar ile de ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

PTPN22

T hücre aktivasyonunda negatif yönde düzenleyicidir. Ancak hem T hem de B hücre fonksiyon üzerine etkilidir. Gerçek yatkınlık geni olduğu vurgulanmaktadır. PTPN22 ve anti-CCP pozitifliği tanı için spesifitesi%100. Her ikisi tanıyı öne çekmede etkilidirler.

Hematolojik Bozukluklar

Romatoid artritli hastalarda eklem tutulumunun şiddeti ile ilişki gösteren, çok nedenli bir anemi görülür. Aktif hastalıkta demir kullanımı bozuk olduğundan, dışarıdan demir verilmesi hastalık aktivitesi kontrol altına alınmadıkça yararlı olmaz. Tedavide kullanılan immünoşüpresif ilaçlara bağlı olarak kemik iliği baskılanması da bir diğer anemi nedenidir. Hastalığın aktivitesi ile ilişkili olarak milimetre küpte bir milyona kadar çıkabilen bir trombositoz, romatoid artritte sık görülür. Nedeni tam olarak anlaşılamayan bu trombositoz, neoplaziye işaret

etmediği gibi trombotik olaylara da yol açmaz. Trombopeni ise Felty sendromu ve immünoşüpresif ilaç kullanımı dışında nadirdir. Hastalık aktivitesi veya steroid kullanımına bağlı lökositoz, altın kullanımı veya akciğer tutulumuna eşlik eden eozinofili de görülebilir.

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. Karşılaştırmalı (sağ-sol) ve uygun ışın dozunda çekilmesi gereken düz filmlerde görülen erken değişiklikler, simetrik yumuşak doku şişlikleri, ellerde özellikle PİF ve MCF, ayaklarda ise MTF eklem çevrelerinde periartiküler osteoporozdur. Hastadan hastaya değişen bir zaman dilimi içerisinde en erken triquetrum ve pisiform kemikler ile ulnar stiloide ve daha sonra MTF ve PİF eklem köşelerinde küçük yenikler belirir (marjinal erozyonlar). Erozyonlar giderek büyüyerek ve bazıları da birleşerek büyük kistler (geode) oluşur. Son zamanlarda manyetik rezonans ve ultrasonografik incelemelerin erozyonların erken teşhisinde değerini gösteren çeşitli araştırmalar yayınlanmakta ise de henüz rutin kullanım için yeterli veri yoktur.

Romatoid Artritli Hastaların Tanı ve Takibinde Ultrasonografi ve MRG'nin yeri ve Önemi

Ultrason, Romatoid Artritin erken döneminde tanıya, başlangıç ve kronik dönemlerinde ise hastalığın takibine önemli katkıları olan ucuz, zararsız ve pratik bir incelemedir. MRG ve US'nin, erken eklem hasarının tespiti, sinoviyal inflamasyonun değerlendirilmesi ve tedavi kararındaki rolü yeni bir ufuk açmıştır

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 artrit gibi hastalıklar, romatoid artrit ile karışabilir. Bunların dışında, hastalığın ilk günlerinde rubella, hepatit gibi viral enfeksiyonlar, bakteriyel enfeksiyonlar romatoid artrit ile karıştırılabilir. Bu nedenle belirti ve bulgular en az 6- 8 hafta sürmedikçe kesin tanı için ihtiyatlı konuşmak uygundur. Amerikan Romatizma Koleji'nin (ACR) 1987 yılında yayınladığı tanı kriterleri, tek bir hastaya tanı koymaktan ziyade klinik çalışmalarda benzer özellikler taşıyan hastaları bir araya getirme amacı ile geliştirilmiş olsa da, bu gün için, romatoid artrit en iyi tanımlayan bir araç olarak adlandırılabilir.

1987 ACR RA Sınıflandırma Kriterleri

1. Sabah tutukluğu (eklem ve çevresinde > 1saat)
2. En az üç eklemde artrit (pif, a e e de a t t p , mkf, el bileği, dirsek, diz, ayak bileği, mtf)
3. En az bir el ekleminde artrit (el bileği, mkf, pif)
4. Simetrik artrit (1-4 en az 6 hafta+)
5. Romatoid nodül
6. Serumda romatoid faktör (normallerde <%5)
7. Radyolojik lezyon (erozyon, dekalsifikasyon-el/el bileği) (tanı 7 kriterden 42ünün varlığı).

HASTALIĞIN SEYRİ VE PROGNOZ

Romatoid artrit klinik seyri konusundaki bilgilerimiz, hastalığın kronikliği, gösterdiği değişken seyir ve hafif şekillerinin tanısındaki zorluklar nedeni ile kısıtlıdır. Genel olarak, eklem tutulumu, ilk yılda %90 oranında tamamlanmaktadır. Bu nedenle uzun yıllardır romatoid artritli olan bir hastada o zamana kadar tutulmamış eklemlerin daha sonra hastalanmayacağı kabul edilebilir. Değişik çalışmalarda spontan remisyon oranı en fazla %25 oranında bulunmuştur. Eğer bir hasta remisyonla girecek ise bu hastalığın ilk yılında gerçekleşmektedir. Hastaların geri kalan büyük bir kısmında ise ilerleyici bir seyir tespit edilmektedir. Bu tür hastaların bazılarında zaman zaman klinik aktivitede gerileme görülmekle birlikte tedavi altında bile tam remisyon ancak kısa süreli olmakta ve 10 yıl içinde hastaların %50'si çalışamaz duruma gelmektedirler. Çok sayıda eklem tutulması, persistan hastalık, yüksek romatoid faktör, nodül gelişimi ve HLA DR4 haplotipi kötü bir prognozu gösteren belirti ve bulgulardır. Son zamanlarda ağır romatoid artritli olan hastaların yaşam sürelerinin beklenilene göre 10-15 yıl daha kısa olduğunu belirten çeşitli çalışmalar da yayınlanmıştır. Romatoid artritlerde normallere göre artmış bulunan başlıca ölüm nedenleri olarak enfeksiyonlar, pulmoner ve renal hastalık, gastrointestinal kanamalar ve lenfoproliferatif hastalıklar sayılabilir.

TEDAVİ

Romatoid artrit (RA) tedavi yaklaşımında, erken ve etkili tedavi, tedavinin sürekliliği ve remisyon veya düşük hastalık aktivitesinin hedeflenmesi temel amaçtır. Hastaların yaklaşık %70'inden fazlasında temel hasarlar ilk 2 yıl içinde geliştiğinden, erken tanı ve agresif etkin tedavi önemli olmaya başlamıştır.

Romatoid artrit tedavinin amacını, ağrıyı dindirmek, eklem harabiyetini ve diğer komplikasyonları önlemek ve hastaların günlük aktivitelerini sürdürmesini sağlamak şeklinde özetleyebiliriz. Bu amaçlara ulaşmada

sadece ilaç tedavisi yeterli değildir. Hasta eğitimi, düzenli kontroller ve multidisipliner bir yaklaşım şarttır. Bu koşulların zor sağlandığı az gelişmiş ülkelerde ise sonuç, hastalar açısından genellikle hayal kırıcı olmaktadır.

Tedavinin iyi bir şekilde yapılabilmesi için hastalığın aktivitesi ve kalıcı hasarların doğru bir şekilde değerlendirilmesi gereklidir. Bu amaçla, son zamanlarda, hastalar tarafından doldurulan soru formları geliştirilmiştir. Hastanın değerlendirilmesinde, tedavinin seçimi ve tedaviye yanıtın izlenmesinde, muayene ve laboratuvar tetkikleri ile elde edilemeyen önemli bilgiler sağlayan bu formlara örnek olarak Sağlık Değerlendirme Formu (HAQ) sayılabilir. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçları, kabaca birinci ve ikinci basamak ilaçlar olarak adlandırabiliriz. Birinci basamak ilaçların temelini nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar oluşturmaktadırlar. Eklem ağrısı ve sabah tutukluğunu gidermede oldukça etkili olan bu ilaçların etkileri, sadece alın dıkları süre ile kısıtlıdır ve sedimentasyon, CRP gibi akut faz yanıtlarını baskılamazlar. Ayrıca hastalığın ilerlemesi ve eklem hasarının gelişmesi engelleyememektedirler.

Etki bakımından aralarında büyük bir fark olmayan bu ilaçların seçiminde yarılanma süreleri, en başta gastrointestinal sisteme ait olan yan etkiler, hasta uyumu ve fiyat rol oynamaktadır. İkinci basamak ilaçlar ise, hastalığın seyrini değiştirdiği kabul edilenlerdir (DMARD = Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs). Bu ilaçlar uygun şekilde kullanıldıklarında erozyonların ortaya çıkışını önlemekte veya yavaşlatmaktadırlar. Etkileri nispeten geç ortaya çıkmakta, ancak non steroid ilaçlardan farklı olarak, kesildikten sonra bir süre daha devam etmektedir. Bu ilaçların hangisi ile tedaviye başlanması hakkında kesin kurallar yoktur. Günümüzde bu ilaçlara hastalık teşhis edildiği anda başlanması önerilmektedir. Tedavi anlayışımız değişse de hastalığın klinik seyri hastadan hastaya çok farklılık gösterebildiğinden hastalara standart bir yaklaşımda bulunmak mümkün değildir. Tedavi seçiminde hastalığın evresi, prognostik faktörler ve yaş gibi faktörler rol oynamaktadır.

Her iki grubun dışında değerlendirilen kortikosteroidler ise hastaların büyük bir çoğunluğunun tedavisinde vaz geçilemez şekilde yer almaktadır. Genel olarak hastalığın seyrini değiştiren bir ilacın etkisiz olduğuna hükmetmek için 1-2 ay kadar beklemek gereklidir. Eğer ilacın etkili olduğu düşünülüyorsa uygun dozda tedavi sürdürülmeli ve olası yan etkiler açısından kontrollere devam edilmelidir. Tam remisyona sağlansa bile en düşük etkili dozda tedavinin sürdürülmesi gerektiğini belirten kontrollü çalışmalar mevcuttur.