



DERLEME / REVIEW

Romatoid artrit: klinik bulgu, tanı ve tedavi stratejileri

Rheumatoid arthritis: clinical findings, diagnosis and treatment strategies

Petek Akın¹, Murat Turhan¹, Süleyman Özbek¹

¹Çukurova Üniversitesi, Adana, Türkiye

Abstract

This review addresses the history, epidemiology, etiology, pathogenesis, and pathophysiology, clinical manifestations, diagnostic criteria, and treatment methods of rheumatoid arthritis in light of current literature. The prevalence, age and gender distribution, and genetic and environmental risk factors of rheumatoid arthritis are examined. The immunological mechanisms in the pathophysiology of the disease, its systemic effects in clinical findings, and extra-articular complications are explained. Additionally, early diagnostic approaches based on classification criteria and treatment strategies involving conventional and biological Disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) are summarized. It is emphasized that early diagnosis of rheumatoid arthritis and a multidisciplinary treatment approach improves the course of the disease and reduce complications. This review aims to provide a current and comprehensive perspective on the systemic effects of rheumatoid arthritis and modern treatment approaches.

Keywords: Rheumatoid arthritis, inflammation, joint involvement, autoantibodies (RF, ACPA), DMARD

Öz

Bu derlemede, romatoid artrit tarihçesi, epidemiyolojisi, etiyolojisi, patogenezi ve patofizyolojisi, klinik bulguları, tanı kriterleri ve tedavi yöntemleri güncel literatür doğrultusunda ele alınmıştır. Romatoid artrit prevalansı, yaş ve cinsiyet dağılımı, genetik ve çevresel risk faktörleri incelenmiştir. Hastalığın patofizyolojisindeki immünolojik mekanizmaları, klinik bulgularında sistemik etkileri ve eklem dışı komplikasyonları açıklanmıştır. Ayrıca, romatoid artrit erken tanı yaklaşımları, sınıflandırma kriterleri temelinde değerlendirilmiş ve hastalığın tedavisinde kullanılan konvansiyonel ve biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) ile tedavi stratejileri özetlenmiştir. Romatoid artrit erken tanısının ve multidisipliner tedavi yaklaşımının, hastalığın seyrini iyileştirdiği ve komplikasyonları azalttığı vurgulanmıştır. Bu derleme, romatoid artrit sistemik etkileri ve modern tedavi yaklaşımları konularında güncel ve bütüncül bir bakış açısı sunmayı amaçlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, inflamasyon, eklem tutulumu, otoantikörler(RF, ACPA), DMARD

GİRİŞ

Romatoid artrit tarihi M.Ö. 1500 yıllarında Ebers Papyrurales'in romatoid artrite benzer bir durumu tanımlamasıyla başlamıştır¹. Birkaç rapor, farklı dönemlerde annelerin artrit için patognomonik olan deformitelere sahip olduğunu öne sürüyor¹. Garrod, artrit deformansları ve romatizmal gut terimlerini yerine 1800'lerin sonuna doğru romatoid artrit tanımlamıştır¹. Thomas Sydenham ve sonrasında Beauvais, romatoid artrit özellikle tendon kılıflarında ve bursalarda kemik ve kırıldak harabiyetine neden olan kronik progresif bir seyrinin olduğunu ifade etmişlerdir¹.

Romatoid artrit, kırıldak ve kemik hasarına ilaveten sakatlığa neden olabilen kronik inflamatuvar bir eklem rahatsızlığıdır². Romatoid artrit yetişkinlerde en sık görülen inflamatuvar artrit hastalığıdır³. Erken tanı, tedavinin en başarılı şekilde uygulanması için anahtar rol oynar². Romatoid artrit öncelikli olarak eklemleri tutmasının yanı sıra romatoid nodül, pulmoner tutulum ya da vaskülit ve eş zamanlı sistemik hastalıklar gibi eklem dışı belirtiler de dikkate alınmalıdır². Romatoid artrit en sık bilek ve elleri tutar ve genellikle aynı eklemler vücudun her iki tarafında da tutulmuş olur¹. Hastalık başlangıcı çoğu vakada sinsidir ve hastalığın tam tanısı konmadan önce ciddi ilerleme gösterebilir⁴. Romatoid artrit görüldüğü yaş

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Petek Akın, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye
E-mail: petekakin2005@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 10.05.2025 Kabul tarihi/Accepted: 25.05.2025

aralığı çok geniştir⁴. Hastalık her yaşta ortaya çıkabilir ancak en sık görüldüğü aralık 40-70 yaş arasındır⁴.

Romatoid artrit, hem birey hem toplum için ciddi bir sızıntıdır². Bireysel sızıntı, kas-iskelet sistemi problemlerinden kaynaklanır ve buna bağlı olarak fiziksel fonksiyonda azalma, yaşam kalitesinde düşüş ve kümülatif komorbid riskinde artışa neden olabilir². Sosyoekonomik sıkıntılar içerisinde, direkt ana tedavi masrafının dışında; hastada fonksiyonel sakatlık, azalmış iş yapabilme kapasitesi ve sosyal hayattan uzaklaşma gözlenebilir².

Son yıllarda, romatoid artritin genetik ve epigenetik bileşenlere bağlı olduğu açıkça gösterilmiştir⁵. Ancak çevrenin de önemli rol oynaması gerekmektedir; sigara dumanı, toz maruziyeti ve özellikle iç çevreyi temsil eden mikrobiyom gibi faktörler bu süreçte etkili olmaktadır⁵.

Bu derlemenin amacı romatoid artritin epidemiyolojisi, etiyolojisi, patofizyolojisi, tanısı ve tedavisi ile ilgili şu ana kadar yapılan ve yayınlanan çalışmaları güncel literatürde tarayıp bir araya getirmektir.

EPİDEMİYOLOJİSİ

Son 30 yılda sayısız bilim insanı romatoid artritin prevalans ve insidans farklılıkları üzerine kapsamlı çalışmalar yapmıştır⁶. Bu çalışmalar romatoid artritin ırk, cinsiyet, etnik köken, milliyet, yaş vb.den bağımsız olarak dünya çapında yaygın bir hastalık olduğunu göstermiştir⁷. Romatoid artritin prevalans ve insidans tahminleri genellikle benzerdir ancak nüfus demografisi farklılıklarıyla sapma gösterebilir^{6,8}. Yaşlanan nüfusta kronik hastalıkların prevalansı insidansına göre fazla olabilir⁸. Romatoid artritin prevalansı 1990'dan bu yana artış göstermiştir⁶.

Romatoid artrit kadınlarda erkeklere kıyasla 2-3 kat fazla görülmesiyle beraber dünya popülasyonunun %0.5-1'ini etkiler^{1,2}. Özellikle Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da oldukça yaygındır¹. Romatoid artritin yaşa göre standardize edilmiş prevalansı Kuzey Amerika'da, Batı Avrupa'da ve Karayipler'de; Batı Sahra Altı Afrika ve Güney Asya'ya göre daha yüksektir^{2,8}.

Yaş aralığı çoğunlukla 30-70 arası olmasına rağmen her yaşta görülebilen bir hastalıktır^{1,4}. Dünya çapında yapılan bir araştırmada romatoid artritin başlangıç yaşı incelenmiş ve başlangıç yaşının Yengeç Dönencesi civarında kuzey ve güney enlemlerine göre yaklaşık 8 yaş daha düşük olduğu gösterilmiştir⁸.

Bununla birlikte hastalığın başlangıç yaşı 63,3'ten 66,8'e yükselmiştir ve son yıllarda romatoid artritin ileri yaşın hastalığı haline geldiği düşünülmeye başlanmıştır⁹. Romatoid artrit prevalansı 60 yaş üstünde %2 olarak bildirilmiştir⁹.

Romatoid artrit ailelerde kümelenme eğilimindedir, yani romatoid artritli hastalarının akrabaları hastalığa yakalanma açısından artmış risk altındadır¹⁰. Nitekim, aile öyküsü uzun zamandır RA gelişimi için en güçlü risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmekte olup bu nedenle inflamatuvar artritli olan bireylerin klinik değerlendirmesi sırasında rutin olarak incelenmektedir¹⁰. Pozitif aile öyküsü romatoid artrit riskini 3-5 kata kadar artırabilir². İkizlerde uyum artar, bu da genetik faktörlerin patogeneze rolünü gösterir². Romatoid artritin kalıtım oranının seropozitif romatoid artritlerde %40-65 olduğu tahmin ediliyor, seronegatif hastalıklarda bu oran (%20) daha düşüktür².

ETİYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ

Romatoid artrit, genetik risk faktörleri ve otoantikorları birleştiren verilere dayanarak, ACPA-pozitif ve ACPA-negatif romatoid artrit olarak alt sınıflara ayrılabilen heterojen bir hastalıktır^{2,5}. Hücrel ve humoral bağışıklık yanıtındaki anormallikler, otoantikorların ortaya çıkmasına yol açar⁵. Bunlar arasında en belirgin olanları romatoid faktörler (RF) ve translaşyon sonrası modifiye edilmiş proteinlere karşı antikorlardır (Anti-modifiye protein antikorları (AMPA), ki bunlar sitrülinsasyon (ACPA), karbamilasyon (aCarP) ve asetilasyon (AAPA) gibi çeşitli modifikasyonlara karşı gelişen antikorları içerir⁵.

Bazı hastalarda klinik semptomların başlamasından yıllar önce ACPA ve RF varlığı ile CRP seviyelerinin yükselmesi, romatoid artrit gelişimi için ilgili bağışıklık tepkilerinin çok erken bir aşamada başlatıldığını göstermektedir⁵. ACPA, RA için oldukça spesifiktir, ancak RF sağlıklı (yaşlı) bireylerde, diğer otoimmün hastalıklara sahip hastalarda veya enfeksiyon durumlarında da bulunabilir⁵.

RA'nın klinik ve histomorfolojik tablosu belirli fenomenlerin sonucudur: Enflamasyon eklem ağrısı, şişlik ve bunun ardından gelişen kırık ve kemik yıkımı ile kendini gösterirken, araşidonik asit metabolitleri ve çeşitli inflamatuvar sitokinler nedeniyle *sistemik belirtiler* de ortaya çıkar⁵. Birçok çalışma romatoid artritli hastalarda, başta perikardit, miyokardit, kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı

olmak üzere, kardiovasküler hastalık insidansının %30-60 olduğu gösterilmiştir¹¹. T ve B lenfositler gibi aşırı aktif immün hücreler birçok mekanizma gibi kardiyovasküler mekanizmayı da etkileyebilir. Pulmoner tutulum da romatoid artritli hastalarda yaygındır ve bu hastaların yaklaşık %60-80'inde pulmoner komplikasyonlar görülmektedir¹¹. Bunlarla birlikte metabolik sendrom, osteoporoz, Felty sendromu, uyku bozuklukları gibi rahatsızlıklar da ortaya çıkabilir¹¹.

Modern genetik teknolojiler, büyük ve iyi karakterize edilmiş klinik kohortlarla birleştirildiğinde, hastalığın genetiği konusundaki anlayışımızı ileriye taşımıştır². Tek nükleotid polimorfizmlerini (SNP) kullanan genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, çoğu bağışıklık mekanizmalarını içeren ve bazıları diğer kronik inflamatuvar hastalıklarla paylaşılan, romatoid artrit riskiyle ilişkili 100'ün üzerinde lokusu tanımlamıştır². Diğer genetik lokuslar muhtemelen daha küçük fonksiyonel etkilere katkıda bulunur ve bunların tek başına veya kümülatif olarak aracılık ettiği düşünülmektedir². Örneğin, değişmiş kostimülasyon yolları (CD28, CD40 gibi), sitokin sinyalleşmesi, lenfosit reseptör aktivasyon eşiği (PTPN22 gibi) ve doğuştan gelen bağışıklık aktivasyonu yoluyla etkili olabilirler².

Romatoid artrit (RA) hastalarının üçte ikisi, romatoid faktör (RF) veya ACPA'lar açısından seropozitifdir¹⁰. Son dönem genetik çalışmalar, seropozitif ve seronegatif RA hastaları arasındaki genetik risk faktörlerinde hem farklılıklar hem de benzerlikler olduğunu göstermiştir¹⁰. Bu bulgular, bu fenotiplerin birbirinden farklı ancak ilişkili olduğu görüşünü desteklemektedir¹⁰. Ancak, bu çalışmalar genom çapında anlamlı bulunan alellere odaklandığından, fenotipler arasındaki farkın büyüklüğünü değerlendirme yetenekleri sınırlıdır¹⁰. Ayrıca, seronegatif RA ile daha az sayıda genetik ilişkilendirmenin bulunmasının, bu alt grubun daha düşük kalıtsallığa sahip olmasından mı yoksa yalnızca sınırlı istatistiksel güçten mi kaynaklandığı henüz net değildir¹⁰.

Sigara içmek ve diğer bronşiyal stres formları (örneğin, silikaya maruz kalma), HLA-DR4 alelleri taşıyan bireylerde romatoid artrit riskini artırır¹². Ayrıca, sigara içmek ve HLA-DRB1 alelleri, ACPA taşıma riskini sinerjik bir şekilde artırır¹². Bu gözlemleri birleştiren bulgu, akciğer ve diğer bariyer dokularındaki çevresel stres faktörlerinin, peptidilarginindeiminaz, tip IV (PADI4) aracılığıyla post-translasyonel modifikasyonları teşvik

edebileceği ve bunun sonucunda mukozal proteinlerin sitrülasyonunda niceliksel veya niteliksel değişikliklere yol açabileceğidir¹².

Romatoid artrit periodontal hastalıkla bağlantılı olduğu da düşünülmektedir, ancak bu ilişkinin nedenselliği ve mahiyeti tam olarak aydınlatılamamıştır². Bir hipoteze göre, periodontit ile sıkça ilişkilendirilen *Porphyromonas Gingivalis* bakterisinin anormal sitrülasyon sürecini tetiklemekte ve argininin sitriline dönüşümünü sağlayan PADI4 enziminin endojen ifadesi aracılığıyla sitrülünlenmiş peptitlere karşı lokal bağışıklık toleransını bozabilmektedir. Aynı zamanda, bazı diğer enfeksiyöz etkenlerin (örneğin *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* ve Epstein-Barr virüsü) moleküler taklit mekanizmalarıyla romatoid artriti başlatabileceği ileri sürülmüş olsa da, bu önerilen mekanizmalar henüz kesin olarak kanıtlanmamıştır².

PATOFİZYOLOJİSİ

Romatoid artrit; kronik ve sistemik bir inflamatuvar eklem hastalığı olup kıkırdak ve kemik hasarı ve eklemlerin fibröz ankilozuna sebep olabilen kronik bir sinovit ile karakterizedir¹³.

Romatoid artrit ile ilgili patofizyolojik mekanizmalara tamamen açıklık getirilememiş olsa da bu konuda birçok hipotez kabul edilmiştir⁶. Eklem inflamasyonunun semptomlarının fark edilmesinden uzun yıllar önce immunolojik gelişmeler kayda geçmiştir, buna "pre-RA fazı" denir⁶.

Otoantikorların varlığı (seropozitiflik) daha çok semptom, eklem hasarı ve artan mortaliteyle ilişkilendirilmiştir². Bu, büyük olasılıkla ACPA'ların (anti-sitrüline protein antikorları) sitrülün içeren antijenlerle immün kompleksler oluşturması ve ardından RF'nin (romatoid faktör) bağlanmasıyla meydana gelir; bu da bol miktarda kompleman aktivasyonuna yol açabilir^{2,6}.

Yatkınlık genleri olan HLA-D1 ve HLA-D4 nedeniyle, immün sistem sitriline olmuş proteinleri (vimentin, tip II kollajen, histonlar, fibrin, fibronektin, Epstein-Barr nükleer antijen 1, α -enolaz) kendine ait yapılar olarak tanıyamaz⁶. Antijenler, bağışıklık yanıtını başlatmak üzere aktive olan dendritik hücreler olan antijen sunan hücreler (APC) tarafından alınır⁶. Romatoid artritte immün hücrelerin etkinleşmesi ile sitokinler ortaya çıkar¹³. Romatoid artrit hastalarında IL-1, IL-6 ve TNF- α seviyelerinde artma gözlenirken, IFN- γ ya yoktur ya da çok az

miktardadır¹³. Analizler ayrıca belirli HLA alellerinin; romatoid faktör, nodüller ve erozyon gibi daha kötü hastalık özellikleriyle korelasyon gösterdiğini düşündürmektedir⁴. Genetik yöntemlerdeki hızlı ilerlemeler, HLA dışı hastalık ile ilişkili genlerin tanımlanması konusunda da umut vaat etmektedir⁴.

İltihaplı sinoviyum, romatoid artrit patofizyolojisinin merkezindedir⁶. Bu; belirgin anjiyogenez, hücresel hiperplazi, iltihaplı lökositlerin akını ve hücre yüzeyi adezyon molekülleri, proteinazlar, proteinaz inhibitörleri ve birçok sitokinin ekspresyonundaki değişiklikleri gösterir^{4,14}.

Yapılan birçok araştırmada romatoid artrit hastalarının eklem sinovial sıvılarında yüksek seviyede TNF- a bulunduğu görülmüştür¹³. TNF'nin romatoid artritteki etkileri¹³:

1. PGE2 ve kollajenaz enzim yapımını artırır ve kırık harabiyetine sebep olur.
2. Osteoklastları aktive eder ve bu, kemikte rezorpsiyona sebep olur.
3. İnterlökin-1 sentezini stimüle eder. Bunun ardından IL-6 seviyesinde yükselme olur.
4. HLA clas-1 ve clas-2 ekspresyonunu sağlar.
5. Bir adezyon molekülü olan ICAM-1'i stimüle eder.
6. T ve B hücrelerinin aktivasyonunu sağlar.

Romatoid artrit risk faktörleri arasında; genetik faktörler, sigara kullanımı ve mikrobiyom yer alır¹⁵. Birçok araştırmanın sonucu monozygot ikizlerde(%12-15), dizigot ikizlere(%4) göre daha yüksek hastalık uyumu gösterir⁴. Bu da genetik faktörlerin romatoid artritteki önemini gösterir. Çevresel risk faktörü olarak sigara kullanımı da romatoid artrit için ciddi önem taşır¹⁵. Sigara kullanımı PAD2 enziminin daha fazla ekspresyon olmasına neden olarak akciğerde sitülinasyon seviyesini yükseltir^{15,16}. Barsak mikrobiyomu ile bağışıklık sisteminin tepkileri arasındaki ilişki araştırılmış ve barsak mikrobiyotasının immün sistemi nasıl etkilediği, sağlıklı homeostazi sağladığı ve disbiyozis oluştuğunda otoimmün inflamasyonu tetiklediği anlaşılmıştır¹⁷.

KLİNİK BULGULAR

RA, simetrik olarak birden fazla eklemi tutan poliartriküler bir hastalıktır. RA'lı bir hasta genellikle el ve ayak eklemlerinde ağrı ve şişlik şikayetiyle başvurur. Şişlik, özellikle el bilekleri, metakarpofalangeal, metatarsfalangeal ve proksimal

interfalangeal eklemlerde belirgindir. Özellikle el ve ayaklarda görülen simetrik, aralıklı ve gezici eklem tutulumu ile birlikte yavaş başlayan poliartralji, RA'nın en tipik klinik bulgularındandır¹. Ayrıca, bu şişliklere genellikle 30 dakikadan uzun ve bazen birkaç saate kadar süren sabah eklem sertliği eşlik eder¹⁸. Genellikle bu sabah tutukluğuna küçük ve büyük eklemlerdeki simetrik inflamasyon da eşlik eder¹. Distal interfalangeal eklemler nadiren etkilenir, ancak hem küçük hem de büyük eklemler tutulabilir. Küçük eklemler, metakarpofalangeal, metatarsfalangeal, proksimal interfalangeal ve el bileği eklemlerini içerirken; büyük eklemler, ayak bileği, diz, dirsek ve omuz eklemlerini kapsar¹⁸.

Yeterince tedavi edilmeyen romatoid artritli hastalarda vaskülit veya interstisyel akciğer hastalığı gibi çeşitli eklem dışı belirtiler gelişebilir. Ayrıca, romatoid artrit kronik inflamatuvar durumu, sekonder amiloidoz, lenfoma, kardiyovasküler hastalık ve artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir². Çalışmalar, romatoid artrit hastalarının yaklaşık %40'ının çeşitli komplikasyonlardan etkilendiğini göstermektedir. Bu hastalarda kardiyovasküler hastalık, interstisyel akciğer hastalığı, osteoporoz ve metabolik sendrom gibi ciddi komplikasyonların görülme sıklığı ise %8,3'tür. Komplikasyonların varlığı, RA hastalarının yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürmekte ve hastalığa bağlı mortalitenin artmasına katkıda bulunmaktadır. RA'ya bağlı komplikasyonlar genellikle hastalığın prognozu ile yakından ilişkilidir ve erken tanı ile aktif müdahale gerektirir. Bu nedenle ana tedavi hedefleri, hastalık aktivitesini azaltmak ve RA'nın eklem dışı hasarını kontrol altına almaktır¹¹.

Romatoid artrit plevropulmoner tutulum sık görülür ve rutin akciğer grafilerinde plevral efüzyonlara rastlanabilir. RA'lı hastalarda akciğer nodülleri de oluşabilir; bu nodüller genellikle uzun süredir hastalığı olan ve subkutan romatoid nodüllere sahip hastalarda daha yaygındır. RA'da sık karşılaşılan bir diğer pulmoner bulgu ise interstisyel akciğer hastalığıdır (İAH) ve bu durum, hastalığın akciğerdeki en ciddi tutulum şeklidir. İAH gelişme riski, erkek hastalarda, hastalık başlangıcında daha ileri yaşta olanlarda ve daha ağır seyirli hastalığı bulunanlarda daha yüksektir¹⁹.

Romatoid artrit hastalarında artmış kardiyovasküler mortalite riski gözlemlenebilir; çünkü ateroskleroz, arteriyel sertlik, koroner arterit, konjestif kalp yetmezliği, kapak hastalıkları ve fibrinöz perikardit gibi patolojik süreçler birçok kardiyak yapıyı

etkileyebilmektedir⁶. RA'nın sistemik enflamatuvar yapısı dikkate alındığında, bu hastalarda en önemli kardiyak sorun aterosklerozdur¹⁹.

Osteoporoz, hematolojik anomaliler, Mononöritismütiplaks gibi nörolojik bulgular, renal bulgular ve Felty Sendromu ile görülebilen splenomegali gibi eklem dışı bulgular da görülebilmektedir^{6,19}.

Etkili tedavilerin ve stratejilerin kullanılmasıyla, hastaların yaklaşık %75 ila %80'inde remisyon ya da düşük hastalık aktivitesi sağlanabilmektedir. Remisyona ulaşan veya düşük hastalık aktivitesi gösteren hastalar, sosyal ve iş yaşamlarına normal şekilde devam edebilir ve normal yaşam süresi beklentisine sahip olabilirler¹⁸.

TANISAL SÜREÇ

Romatoid artrit tanısı temelde hastanın öyküsü, anamnezi ve fizik muayenesinden şüphelenerek konulmaktadır¹⁹. Ağrı, romatoid artritli (RA) hastaların yaşadığı en önemli semptomlardan biridir. Bununla birlikte, altta yatan nedenler değişebilir ve her zaman doğru bir şekilde tanımlanamayabilir²⁰. RA semptomların başlamasından sonraki 6 ay içerisinde erken teşhis edilmesi, hastalığın ilerlemesi veya durdurulması için tedavi sağlanması için idealdir¹. Tipik bir hasta, yeni başlamış hassas ve şiş eklemler, sabahları görülen eklem sertliği ile birlikte C-reaktif protein düzeylerinde yükselme ya da artmış eritrosit sedimentasyon hızı gibi anormal laboratuvar bulgularıyla başvurur. Ancak, bu klinik tablo ne yazık ki romatoid artrite özgü değildir².

2010 yılında Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) ile Avrupa Romatizma ile Mücadele Birliği (EULAR) tarafından geliştirilen sınıflandırma kriterleri, romatoid artrit (RA) tanısının daha erken konulabilmesini amaçlamaktadır. Bu sistem, risk faktörleri, etkilenen eklem sayısı ve tipi ile semptomların süresi gibi çeşitli değişkenleri dikkate alır⁶:

Eklem Dağılımı (0-5 puan):

- 1 büyük eklem tutulumu: 0 puan
- 2-10 büyük eklem tutulumu: 1 puan
- 1-3 küçük eklem tutulumu (büyük eklem tutulumu hariç): 2 puan
- 4-10 küçük eklem tutulumu (büyük eklem tutulumu hariç): 3 puan

- 10'dan fazla eklem tutulumu (en az 1 küçük eklem dahil): 5 puan

Seroloji (0-3 puan):

- RF (Romatoid Faktör) ve ACPA (Antisiklik Sitrülinlenmiş Peptid Antikoru) negatif: 0 puan
- Düşük pozitif RF ve/veya ACPA (laboratuvarın belirlediği normal üst sınırın 3 katına kadar): 2 puan
- Yüksek pozitif RF ve/veya ACPA (normal üst sınırın 3 katından fazla): 3 puan

Akut Faz Reaktanları (0-1 puan):

- Anormal eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve/veya anormal C-reaktif protein (CRP): 1 puan
- Normal CRP ve normal ESR: 0 puan

Semptomların Süresi (0-1 puan):

- Hastanın bildirdiği ağrı, şişlik ve hassasiyetin,
- 6 haftadan kısa sürmesi: 0 puan
- 6 haftadan uzun sürmesi: 1 puan

Her ne kadar 2010 sınıflandırma kriterleri esas olarak romatoid artrit (RA) ile ilgili klinik araştırmalarda homojen hasta gruplarını tanımlamak amacıyla oluşturulmuş olsa da, pratikte hekimlerin tanı sürecine de destek sağlayabilir¹⁸. RA sınıflandırması, klinik olarak en az bir şiş eklem varlığını ve 10 puan üzerinden en az 6 puanlık bir skoru gerektirir. Eklem tutulumu, fizik muayene ya da ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme gibi yöntemlerle değerlendirildiğinde 5 puana kadar katkı sağlayabilir. Romatoid faktör (RF), anti-siklik sitrüline peptid antikoru (ACPA) veya her ikisinin yüksek düzeyleri 2 puan kazandırırken, normalin üç katını aşan seviyelerde bu değer 3 puana çıkar. Ayrıca, artmış C-reaktif protein (CRP) düzeyi ya da eritrosit sedimentasyon hızı gibi yüksek akut faz reaktanları ile birlikte semptomların altı haftadan uzun sürmesi de her biri 1'er puan olmak üzere skora katkıda bulunur¹⁸.

RA tanı algoritması şu şekilde özetlenebilir²¹:

1. Klinik Olarak RA Şüphesi

Hasta şu belirtilerle başvurursa RA'dan şüphelenilir:

- El ve ayaklarda inflamatuvar tarzda artralji (ağrı)
- 2-3 eklemden şişlik
- Simetrik eklem tutulumu

- MCP (metakarpofalangeal) ve/veya MTP (metatarsofalangeal) eklemlerde pozitif sıkma testi
- 2. Mümkün olan en kısa sürede (tercihen 6 hafta içinde) romatolog tarafından değerlendirilmenin yapılması ve ayırıcı tanılar dışlanarak kesin tanı konulması.
- 3. Eğer hasta klinik artrit bulguları gösteriyorsa, değerlendirme iki farklı yoldan devam eder:
 - A. ACR/EULAR 2010 Sınıflandırma Kriterlerine Göre klinik artrit bulguları gösteriyorsa
 - a) ≥ 6 Puan veya RA'ya Özgü Erozyon Varsa RA tanısı konur ve DMARD (Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaç) başlatılır.
 - b) <6 Puan ve RA'ya Özgü Erozyon Yoksa kalıcı artrit için risk faktörleri değerlendirilir. Yüksek şiş eklem sayısı (SJC), Yüksek CRP/ESR, Pozitif RF/ACPA, Radyografik eklem hasarı gibi risk faktörleri varsa yine DMARD başlanır. Eğer risk faktörleri yoksa, semptomatik tedavi, yaşam tarzı değişiklikleri ve düzenli izlem önerilir.
 - B. Klinik artrit bulguları yoksa RA gelişim riski değerlendirilir. Eğer yüksek risk yoksa, semptomatik tedavi, yaşam tarzı değişiklikleri ve düzenli takip önerilir.

TEDAVİSİ

Hastalığın erken evrede tanınması ve tedaviye başlanması büyük önem taşımaktadır; ayrıca, etkili bir tedavi süreci için multidisipliner bir yaklaşım gereklidir²². American College of Rheumatology (ACR), erken evre romatoid artrit (RA) şu anda hastalığın 6 aydan kısa süredir devam ettiği dönem olarak tanımlanmaktadır ve bu dönem, tedavinin başlanması gereken kritik pencereyi oluşturmaktadır. RA'nın erken dönemde tedavi edilmesinin, kalıcı yapısal hasarı ve kronik fonksiyonel kayıpları önlediği kanıtlanmıştır. Tedavide birkaç aylık bir gecikme bile, uzun vadeli sonuçları olumsuz yönde etkileyebilmektedir¹⁹.

Romatoid artrit (RA) tedavisi karmaşık bir süreçtir. Zamanla, farklı sınıflara ait ve çeşitli etki mekanizmalarına sahip ilaçlar tedavi seçenekleri arasına girmeye başlamıştır³. Hasta eğitimi, egzersiz, fiziksel ve uğraşı terapileri gibi ilaç dışı tedavi yöntemleri de giderek daha fazla önem kazanmaktadır³. Koroner ateroskleroz gibi ölümcül nedenlerin artmasıyla birlikte, riski azaltmaya yönelik

yaklaşımlar giderek daha fazla önem taşımaktadır; bu doğrultuda sigara kullanımıyla mücadele, hiperlipidemi, hipertansiyon ve obezitenin kontrol altına alınması öncelikli hale gelmiştir³.

Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) ve glukokortikoidler gibi antienflamatuvar ajanlar, ağrı ve iltihabın erken dönemde kontrol altına alınmasında önemli bir rol oynar. Ancak NSAİİ kullanımı, özellikle hastanın yaşı, eşlik eden hastalıklar ve gastrointestinal kanama ya da böbrek yetmezliği gibi yan etki riskleri dikkate alınarak dikkatle değerlendirilmelidir¹⁹. RA hastalarının tedavisinde hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) kullanılmalıdır. DMARD'lar, RA'nın belirti ve semptomlarını kontrol altına alan, fiziksel işlevi artıran ve eklem hasarının ilerlemesini durdurabilen ilaçlar olarak tanımlanmaktadır. Yalnızca semptomları hafifleten nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar ya da analjezikler, hastalığın ilerlemesini veya kalıcı sakatlıkları önleyemez. Bu ilaçlar DMARD sınıfına girmez ve yalnızca destekleyici, semptomatik tedavi amacıyla ya da kesin tanı konulana kadar kısa süreli olarak kullanılmalıdır¹⁸.

DMARD'lar sentetik (sDMARDs) ve biyolojik (bDMARDs) olarak sınıflandırılabilirler²³. Ayrıca sentetik DMARD'lar konvansiyonel (csDMARD) ve hedefe yönelik (tsDMARD) olarak ikiye ayrılabilirler. Mevcut çeşitli DMARD ajanları arasında, nispeten hızlı etki başlangıcı, yüksek etkinlik, düşük toksisite profili ve uygun maliyeti sayesinde, son 20 yıldır ilk basamakta en sık tercih edilen sentetik DMARD metotreksattır²³. Metotreksatın başlıca antiromatoid etkisinin, ekstrasellüler adenosin salınımlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hidroksiklorokin, sülfasalazin, leflunomid ve altın tuzları ise metotreksatla birlikte kombine şekilde ya da alternatif olarak kullanılan diğer DMARD ajanlarıdır. Bununla birlikte, metotreksat uzun süreli kullanımda karaciğer sirozu gelişme riskini taşıyabilir²³. Romatoid artrit patofizyolojisine yönelik olarak prokaryotik ve ökaryotik hücre kültürlerinde üretilen karmaşık proteinleri temsil eden biyolojik ilaçların geliştirilmiştir²³. Bu biyolojik ajanların aktivitesi ve hedeflediği anahtar sitokinler ya da hücre yüzey molekülleri önceden tanımlanmıştır ve düşük immünsupresif etki profilleri sayesinde daha spesifik terapötik etkiler elde edilebilmektedir. RA'lı hastalarda klinik kullanım için onaylanan ilk biyolojik tedaviler ise tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) inhibitörleri olan etanercept, infliximab, adalimumab ile interlekin-1 (IL-1) reseptör antagonisti olan

anakinra'dır. bDMARDs; TNF- α inhibitörleri (Etanercept), IL-1 inhibitörleri (Anakinra), IL-6 ve IL-6 reseptör inhibitörleri (Tosilizumab, Sariluma), Anti-CD 20 antikoru (Rituximab), CD80/86-CD28 inhibitörü (Abatasept), JAK inhibitörleri (Tofasitinib, Baricitinib) olarak ayrılabilirler²³.

Uzun dönem tedavideki temel hedefler; ağrının giderilmesi, inflamasyonun kontrol altına alınması, eklem yapı ve fonksiyonlarının korunması, sistemik tutulumların önlenmesi ve nihayetinde remisyona sağlanması ya da hastalık aktivitesinin mümkün olan en düşük seviyeye indirilmesidir. Remisyon, aktif hastalık bulgularının tamamen ortadan kalktığı durumu ifade eder ve bu durum çeşitli klinik ve laboratuvar parametrelerle değerlendirilir³.

Metotreksat (Mtx), hastaların %30 ila %40'ında remisyona ya da düşük hastalık aktivitesine ulaşmada yüksek etkinlik göstermesi, iyi bilinen güvenlik ve toksisite profili ile göreceli olarak düşük maliyeti sayesinde, en sık tercih edilen ilk basamak DMARD ajanıdır. Folik asit yapısına benzer bir analog olan metotreksat, DNA sentezini baskılayarak ve çeşitli enzimler üzerindeki etkisiyle adenoazin salınımını artırarak inflamatuvar yanıtların azalmasına ve lenfosit proliferasyonunun engellenmesine yol açar¹⁹. İkinci olarak, bulantı, saç dökülmesi, stomatit ve hepatotoksisite gibi birçok yan etkisi iyi bilinmektedir; ancak bu yan etkiler, koruyucu amaçla kullanılan folat takviyesi (günlük 1 mg ya da haftalık 10 mg folik asit) ile büyük ölçüde önlenir. Üçüncü olarak, biyolojik ve hedefe yönelik sentetik DMARD'lar, metotreksat ile kombine kullanıldıklarında, monoterapiye kıyasla daha yüksek etkinlik göstermektedir¹⁸. Sitopeniler ve hepatotoksisite açısından düzenli laboratuvar takibi gereklidir; ayrıca, böbrek fonksiyonları da izlenmeli ve kreatinin düzeyi göz önünde bulundurulmalıdır. Leflunomid ise, DNA sentezi ve lenfosit proliferasyonu açısından önemli bir enzim olan dihidroorotat dehidrogenazı inhibe ederek etkili olan, alternatif bir birinci basamak DMARD'dır. Günlük oral doz şeklinde uygulanır ve metotreksata benzer toksisite profili ile izlem gereksinimlerine sahiptir¹⁹. Hem metotreksat hem de leflunomid teratojenik özellik gösterdiğinden, doğurganlık çağındaki ve gebelik düşüncesine sahip kadınların dikkat etmesi ve etkili bir doğum kontrolü gerçekleştirmesi gerekmektedir¹⁹.

Tedavide izlenmesi gereken yol şu şekilde özetlenebilir¹⁸:

- İlk Basamak Tedavi

- Standart Strateji: İlk olarak metotreksat gibi bir konvansiyonel sentetik DMARD (csDMARD) + kısa süreli glukokortikoidler başlanır.

- Alternatif Strateji: Eğer metotreksat kontrendike ise (toleranssızlık, yan etki, vb.), bunun yerine leflunomid veya sülfasalazin gibi başka bir csDMARD kullanılabilir.

- Klinik aktivite remisyon düzeyine indirilebilirdiyse ilk basamak tedaviye devam edilir. En az 6 ay hastalık kontrol altında tutulabilirdiyse remisyon fazına geçilir. Hedefe hiç ulaşamadıysa ikinci basamak tedaviye geçilir.

- İkinci Basamak Tedavi

- Standart Strateji: csDMARD'a bir biyolojik DMARD (bDMARD) veya hedefe yönelik sentetik DMARD (tsDMARD) eklenir. Yani csDMARD + bDMARD veya csDMARD + tsDMARD şeklinde bir yol izlenir.

- Alternatif Strateji: Eğer kötü prognostik faktör yoksa (Yüksek şiş eklem sayısı, Yüksek CRP/akut faz yanıtı, Otoantikör pozitifliği (RF, anti-CCP), Eroziif kemik hastalığı) başka bir csDMARD'a geçilir veya ikinci bir csDMARD eklenir.

- Klinik aktivite remisyon düzeyine indirilebilirdiyse ikinci basamak tedaviye devam edilir. En az 6 ay hastalık kontrol altında tutulabilirdiyse remisyon fazına geçilir. Hedefe hiç ulaşamadıysa üçüncü basamak tedaviye geçilir.

- Üçüncü Basamak Tedavi

- Standart Strateji: Diğer bDMARD veya tsDMARD'lardan biri kullanılır (csDMARD ile birlikte).

- Klinik aktivite remisyon düzeyine indirilebilirdiyse üçüncü basamak tedaviye devam edilir. En az 6 ay hastalık kontrol altında tutulabilirdiyse remisyon fazına geçilir. Hedefe hiç ulaşamadıysa diğer ilaçlarla üçüncü basamak tedavi tekrar edilir.

Remisyon Fazı

- Standart Strateji: Mevcut tedavi azaltılabilir, doz düşürülür veya tedavi aralıkları uzatılır.

- Alternatif Strateji: Tedavi, hastanın veya hekimin tercihinine göre sürdürülür.

- İlerleyen dönemlerde nöks yaşanırsa daha önce etkili olan tedavi tekrar başlatılır.

SONUÇ

Romatoid artrit, hem eklem hem de sistemik etkileri olan, kronik ve progresif seyirli bir inflamatuvar hastalıktır. Hastalığın gelişiminde genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve immünolojik mekanizmalar önemli rol oynamaktadır. Romatoid artrit erken dönemde tanınması ve etkin tedavi yaklaşımlarının uygulanması, hastalık seyrinin yavaşlatılmasında ve komplikasyonların önlenmesinde kritik öneme sahiptir. Tedavi sürecinde konvansiyonel ve biyolojik DMARD'ların kullanımı, hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmasında ve remisyon hedeflerine ulaşılmasında etkili olmuştur. Güncel literatürde, romatoid artrit patogeneze, klinik özelliklerine ve tedavi stratejilerine ilişkin bilgiler, hastalık yönetiminin bireyselleştirilmesi ve hasta prognozunun iyileştirilmesi açısından önemli katkılar sunmaktadır.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: PA; Veri toplama: PA, MT, SÖ; Veri analizi ve yorumlama: PA, MT; Yazı taslağı: PA, MT; İçeriğin eleştirel incelenmesi: PA, MT, SÖ; Son onay ve sorumluluk: PA, MT, SÖPA, MT, SÖ; Teknik ve malzeme desteği: PA, MT, SÖ; Süpervizyon: PA, MT; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik onay: Etik kurul onayına gerek yoktur.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Al-Rubaye AF, Kadhim MJ, Hameed IH. Rheumatoid arthritis: history, stages, epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Int J Toxicol Pharmacol Res.* 2017;9:145-55.
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388:2023-38.
- Karabulut G, Aşlar ZÖ. Romatoid artrit tedavi prensipleri: Neye geçiş yapalım? *Ege Tıp Dergisi.* 2021;60:42-3.
- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2001;358:903-11.
- Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020;110:102400.
- Radu AF, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: an overview. *Cells.* 2021;10:2857.
- Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1463-71.
- Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, Bae SC, Thomas R, Deane KD et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18:591-602.
- Ergin ES, Kibar S. İleri yaşta artrit: Romatoid artrit ve ayırıcı tanısı. *Türk J Phys Med Rehabil.* 2013;16:242-9.
- Frisell T, Saevardsdottir S, Askling J. Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:335-43.
- Wu D, Luo Y, Li T, Zhao X, Lv T, Fang G et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: focus on pathogenesis and treatment. *Front Immunol.* 2022;13:1051082.
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365:2205-19.
- Özoran K, Tulek N, Düzgün N. Romatoid artrit (RA) ve sitokinler: İnterlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) ve interferon gama (IFN-γ). *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 1994;47:495-504.
- İmren Y, Yüce A. Eklem fizyolojisi ve eklem hastalıklarının patofizyolojik temelleri. *Totbid Derg.* 2022;21:487-91.
- Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017;39:437-46.
- Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgrén AK, Nicholas AP, Zendman AJ, Eklund A et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1488-92.
- Tekeoğlu İ. İnflamatuvar romatizmal hastalıklar ve mikrobiyota. *J Biotechnol Strateg Health Res.* 2017;1:109-14.
- Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA.* 2018;320:1360-72.
- Littlejohn EA, Monrad SU. Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Prim Care Clin Off Pract.* 2018;45:237-55.
- Meng CF, Lee YC, Schieir O, Valois MF, Butler MA, Boire G et al. Characterizing nonarticular pain at early rheumatoid arthritis diagnosis: evolution over the first year of treatment and impact on remission in a prospective real-world early rheumatoid arthritis cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2025;77:405-13.
- Fautrel B, Kedra J, Rempennault C, Juge PA, Drouet J, Avouac J et al. 2024 update of the recommendations of the French Society of Rheumatology for the diagnosis and management of patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2024;91:105790.
- Demirel A, Kırnap M. Romatoid artrit tedavisinde geleneksel ve güncel yaklaşımlar. *Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2010;19:74-84.
- Durmaz N, Ağardan NBM. Romatoid artrit tedavisinde hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemlere genel bakış. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi.* 2024;48:259-73.