

ERKEN ROMATOİD ARTRİT KAVRAMI

Prof. Dr. Murat İnanç

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Romatoid artrit (RA) konusunda son 10 yılda yapılan çalışmalar önemli gelişmelere yol açmış ve bu hastalıkla ilgili tanı ve tedavi yaklaşımlarında dikkat çekici değişimler ortaya çıkmıştır. Hastalık aktivitesinin hastalığı modifiye eden temel tedavi ilaçları (DMARD) ile azaltılmasının yapısal hasarı, fonksiyon kaybını ve sonuçta mortaliteyi hastaların önemli bir bölümünde azaltması hastalığın erken dönemlerinde etkili tedaviye başlanmasının önemini artırmıştır. Tedavide biyolojik ilaçların ve özellikle TNF antagonistlerinin kullanılması standart temel tedaviye dirençli hastalarda da başarılı sonuçlar alınmasını sağlamıştır. Bu gelişmelere ve yakın zamanda B-hücre, T-hücre ve İnterlökin -6 inhibitörü ilaçların da kullanıma girmesine karşın RA'da tedaviye yanıt heterojendir ve tedavi hedefi olan remisyon birçok hastada sağlanamamaktadır(1).

ROMATOİD ARTRİTİN GELİŞME AŞAMALARI

Etkili ilaçların kullanıma girmesinin yanında son yıllarda hastalığın gelişme aşamalarının öğrenilmesi konusunda bilgimiz artmış ve RA'nın homojen bir hastalık değil, bazıları bilinen (tütün kullanımı vb.) çevre faktörlerinin yatkınlık genleriyle etkileşimi sonucunda ortaya çıkan kompleks genetik bir hastalık olduğu ve belirli alt gruplarının (anti-CCP pozitif) ilerleyici ve yıkıcı özelliklerinin daha belirgin olduğu anlaşılmıştır(2). Hastalığın başlangıcını anlamaya yönelik sorular yeni değildir ve bunlara günümüzde hastalığın önlenmesinin mümkün olup olmadığına yönelik sorular eklenmektedir (3, 4).

Yapılan çalışmalar RA'da immün sistemin otoreaktif yanıtının başladığı ve sürdüğü bir preklirik immün başlangıç döneminden sonra belirtilerin ortaya çıktığı bir klinik başlangıç dönemi olduğunu göstermektedir. Hastalık klinik olarak ortaya çıkmadan önce otoantikorlar, pro-inflamatuar sitokinler ve

asemptomatik eklemlerde sinovit saptanabilmektedir(5). Erken dönemde eklemlerde immün yanıtın geç dönemden farklı olduğu anlaşılmaktadır. RA gelişen hastalarda ilk aylarda sinovyal sıvıda saptanan inflamasyon daha sonraki dönemlerden farklıdır(6).

ROMATOİD ARTRİTİN ERKEN TANISI

RA'lı hastaların kliniğe ilk başvurusu sırasında, ya da hastalığın erken dönemlerinde belirtileri geçici veya sinsi olabilir. Bu dönemde RA sınıflandırma kriterlerinin karşılanması olasılığı düşüktür(7). Hastalık ilerledikçe hastaların hastalık başlangıç tarihini kestirme konusunda yanılığa düşebilecekleri de bilinmektedir(8). Bu nedenlerle RA sınıflandırma kriterleri erken RA tanısında ve tedavisini yönlendirmede yetersiz kalmaktadır. Günümüzde romatologların önemli bir bölümü hastalığın ilk üç aylık dönemini erken olarak kabul etmektedir(9). Radyolojik erozyon gelişen hastaların önemli bölümünde (>%70) bu hasarın hastalığın ilk üç yılında ortaya çıktığı gösterilmiştir, buna ek olarak az sayıda çalışma ilk 3-4 ayda da hastaların %20-25'inde erozyon gelişimini ortaya koymuştur(10). RA tanısı konusundaki çalışmaların amacı sonuçta süreklilik kazanma ve yapısal hasar meydana getirme olasılığı yüksek olan hastaların tanınmasıdır. Bu konuda EULAR eldeki verileri değerlendirerek erken artritli hastaların tedavisi konusunda bir kılavuz yayınlamıştır (11).

Anti-CCP antikorlarının RA'lı hastalarda saptanması tanı konusunda önemli bir aşamaya yol açmıştır. Bu yeni test romatoid faktör (RF) tayininden daha özgül (%95) olmakla birlikte erken dönemde duyarlılığı çok yüksek değildir (%61)(12). Bununla birlikte ACR RA sınıflandırma kriterlerine eklenmesi erken hastalarda kriterlerin duyarlılığını artırmaktadır(13). Başlangıçta RA olasılığı düşük toplumlarda anti-CCP testinin tarama testi olarak kullanılması ise özgüllü-

ğün önemli ölçüde azalması nedeniyle mümkün görülmemektedir(14).

ERKEN ARTRİT ÇALIŞMALARI VE FARKLIlaşMAMIŞ ARTRİT

Erken artritli hastaların RA geliştirmesiyle ilgili en önemli veriler özellikle Avrupa kaynaklı (Hollanda, İsveç, İngiltere, Avusturya) prospektif erken artrit verilerinin toplandığı çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Çalışmaya alma ve değerlendirme kriterlerinin farklı olması, izleme oranlarında zaman içinde azalmalar, değerlendirme farkları bu kohortlardan elde edilen sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır fakat buna rağmen bu çalışmalar önemli bilgi birikimi sağlamıştır (15). Bu çalışmalara genellikle farklılaşmamış artrit olarak tanımlanan, ACR kriterlerini karşılamayan ve artrit süresi bir yıldan az hastalar alınmaktadır. Erken artrit döneminde hastalar tanı açısından farklılaşmış (RA kriterlerini karşılayan ya da başka bir hastalık olarak tanımlanabilen hastalar: SLE, psoriasis artrit vb.) veya farklılaşmamış olabilirler. Erken artrit kliniklerinde RA kriterini karşılama oranı yaklaşık %20 (7-65) kabul edilmektedir(16, 17). Leiden erken artrit kliniği verilerinden yola çıkılarak oluşturulmuş olan kurallar kümesi bu konuda örnek olarak gösterilebilir. Bu kurallar kümesi yaş, cins, tutulan eklemlerin özelliği ve sayısı, sabah tutukluğu şiddeti, C-reaktif protein düzeyi, romatoid faktör ve anti-CCP antikorları dikkate alınarak yapılan puanlama ile erken artritli bir hastada RA gelişimini kestirmeye yöneliktir(18). Bu ekte LR Lard ve TWJ Huizinga tarafından hazırlanan makalede konu ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Bu çalışmanın sonucunda erken dönemdeki bilgilerle belirli bir puanı olan hastalarda DMARD'ların kullanımı önerilmektedir.

ERKEN ROMATOID ARTRİT: VERİLER VE GELECEĞE YÖNELİK ÇIKARIMLAR

Erken RA konusunda yapılan çalışmalar, bazı risk faktörlerinin ilerleyici hastalığın belirlenmesinde ön plana çıktığını göstermektedir(10) (Tablo 1). Bu faktörler tek başına genellikle ilerlemeyi kestirme açısından yeterli olmadıkları gibi erken dönemde yapılan etkili tedavilerin (TNF-antagonistleri vb) bu faktörlerin katkısını değiştirebilecekleri dikkate alınmalıdır(10). RA'yı erken tanım yönündeki bütün çabalara rağmen İngiltere'de yapılan bir çalışma DMARD tedavilerinin semptomların başlamasından ortalama 8 ay sonra başladığını ve ortalama 3 yıl sonunda hastaların yaklaşık yarısında klinik aktivite olduğunu ortaya koymaktadır(19). Gecikmede en önemli etkenin romatologlara hastanın geç gönderilmesi olduğu anlaşılmaktadır. Tedavide gecikmenin muhtemel nedenleri arasında son yıllarda romatologların katkısının azaldığı ve romatologların hastalığın prognozu konusunda eskiye göre daha bilgili oldukları bilinmektedir. Bu konuda dikkate alınması gereken en önemli faktörlerden biri hastaların bu konudaki bilgi eksikliği ve ihmalleridir. Birçok hasta direkt olarak romatoloji uzmanına gitmemekte ve ulaşmamaktadır. Hastalığı daha az aktif olan ve uzun süre RA sınıflandırma kriterlerini doldurmayan hastaların durumunun önemli bir problem olduğu anlaşılmaktadır. Farklılaşmamış artrit olarak izlenen bu hasta grubunun romatologlara ulaşmasının daha geç olduğu bilinmektedir. Erken RA olgularında daha etkili tedavi için toplumun artrit konusunda bilgilendirilmesi ve romatoloji uzmanına ulaşmanın kolaylaştırılması gerekmektedir(20).

Tablo 1. Erken romatoid artritli hastalarda ilerleyici hastalığı gösteren aday risk faktörleri

1. Akut faz reaktanları (CRP, eritrosit sedimentasyon hızı)
2. Romatoid faktör
3. Anti-CCP antikorları
4. Radyolojik erozyonlar
5. Semptomların süresi
6. Tutulan (hassas ve şiş) eklem sayısı
7. Sigara kullanımı
8. HLA-DRB1*04 genleri

KAYNAKLAR

1. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370: 1861-74.
2. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009; 373: 659-72.
3. Aho K, Palosuo T, Raunio V, ve ark. When does rheumatoid disease start? *Arthritis Rheum* 1985; 28: 485-9.
4. Majka DS, Holers WM. Can we accurately predict the development of rheumatoid arthritis in the preclinical phase? *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2701-5.
5. Finckh A. Early inflammatory arthritis versus rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 118-23.
6. Raza K, Falciani F, Curnow SJ. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R784-95.
7. Harrison BJ, Symmons D, Kogata Y ve ark. The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 2324-30.
8. Mjadi-Begvand S, Khanna D, Park GS ve ark. Dating the window of therapeutic opportunity in early rheumatoid arthritis: accuracy of patient recall of arthritis symptom onset. *J Rheumatol* 2004; 31: 1686-92.
9. Aletaha D, Eberl G, Nell VPK, ve ark. Attitudes to early rheumatoid arthritis: changing patterns. Results of a survey. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1269-73.
10. Combe B. Progression in early rheumatoid arthritis. *Best Pract and Res Clin Rheum* 2009; 23: 59-69.
11. Combe B, Landewe R, Lukas C ve ark. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 34-45.
12. Van Venrooij WJ, van Beers JBC, Pruijn GJM. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1143: 268-85.
13. Liao KP, Batra KL, Chibnik L, ve ark. Anti-CCP revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1557-61.
14. Finckh A, Liang MH. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis: Bayes clears the haze. *Ann Intern Med* 2007; 146: 816-7.
15. İnanç M. Very early rheumatoid arthritis: limited by selection (editorial). *Rheumatology* 2007; 46: 185-7.
16. Huzinga TWJ, Breedveld FC. The onset of rheumatoid arthritis. *Rheumatoid arthritis*, Editörler MC Hochberg, AJ Silman, JS Smolen, ME Weinblatt, MH Weisman, Mosby 2009, 41-8.
17. Dao K, Cush JJ. Acute polyarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 653-72.
18. van-der Helm-van Mil AH, Le Cessies S, van Dongen H, ve ark. A prediction rule for disease outcome in patients with recent onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 433-440.
19. Keily P, Williams R, Walsh D, ve ark. Contemporary patterns of care and disease activity outcome in early rheumatoid arthritis. : the ERAN cohort. *Rheumatology* 2009; 48: 57-60.
20. Aletaha D, TJW Huizinga. The use of data from early arthritis clinics for clinical research. *Best Pract and Res Clin Rheum* 2009; 23: 117-23.