

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KOLLAJEN İLE UYARILAN DENEYSEL ARTRİT
MODELİNDE PEMETREKSED TEDAVİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet KARATAŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet IŞIK**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet IŞIK

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŐEKKÖR

Bu tezimin oluŐunu ve tamamlanmasında katkıları olan Prof. Dr. Ahmet IŞIK, Prof. Dr. Emir DÖNDER, Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA, Uzm. Dr. Metin ÖZGEN, Prof. Dr. Kazım ŐAHİN, Doç. Dr. Nurhan ŐAHİN, Yrd. Doç. Dr. Ferda DAĐLI ve ArŐ. Gör. Cemal ORHAN'a teşekkür ederim.

ÖZET

Romatoid artrit (RA), başlıca sinovyal doku, kıkırdak ve subkondral kemiği hedef alan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Pemetreksed (PMTX), metotreksat gibi bir antifolat ilaçtır. Bu çalışmanın amacı, kollajen ile uyarılan artrit (CIA) modelinde çok hedefli bir antifolat olan PMTX'in etkinliğinin araştırılmasıdır.

Çalışmaya 40 adet, 8-10 haftalık, Wistar albino cinsi dişi rat alındı. Ratlar 4 gruba randomize edildi (her grupta n = 10). Grup I kontrol grubu, Grup II artrit grubu, Grup III düşük doz PMTX grubu ve Grup IV yüksek doz PMTX grubu olarak belirlendi. Grup II, III ve IV ratlara, artrit oluşturmak için intradermal olarak inkomplet Freund adjuvanı ile kombine edilen tavuk tip II kollajeni uygulandı. Artrit gelişiminden sonra, artrit gelişiminin 2. günü ve 8. günü, Grup III'teki ratlara 0.2 mg/kg, Grup IV'teki ratlara 1mg/kg dozlarında intraperitoneal PMTX uygulandı.

Tüm ratlar 29. gün sakrifiye edilerek gövde kan örnekleri alındı ve histopatolojik analizler için arka bacakları diz altından ampute edildi. Serum tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlokin (IL)-17, malondialdehid (MDA) düzeyleri ve süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutasyon peroksidaz (GPx) aktiviteleri, pençelerdeki perisinovyal inflamasyon ve kıkırdak-kemik destrüksiyonu belirlendi.

Grup I ratlar ile karşılaştırıldığında, Grup II ratlarda serum TNF- α , IL-17, MDA düzeylerinde artış ve SOD, CAT, GPx aktivitelerinde azalma vardı. Histopatolojik değerlendirmelerde, Grup II rat eklemlerinde yaygın perisinovyal inflamasyon ve belirgin kıkırdak-kemik destrüksiyonu vardı. PMTX tedavisi serum TNF- α , IL-17, MDA düzeylerini azalttı ve SOD, CAT, GPx aktivitelerini artırdı; perisinovyal inflamasyonu baskıladı ve kıkırdak-kemik destrüksiyonu gelişimini önledi.

Bu çalışma, CIA modelinde, PMTX'in kıkırdak-kemik destrüksiyonunu önlediğini gösteren ilk çalışmadır. Bu sonuçlar, PMTX'in RA tedavisinde yeni bir hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, kollajen ile uyarılan artrit, pemetreksed

ABSTRACT

TREATMENT PEMERTREXED IN THE COLLAGEN-INDUCED ARTHRITIS MODEL

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that mainly targets the synovial tissue, cartilage and subchondral bone. Pemetrexed (PMTX) is an antifolate drug, such as methotrexate. This study aimed to determine the effectiveness of PMTX that is a multitargeted antifolate on the collagen-induced arthritis (CIA) model.

Fourty Wistar albino female rats, aged 8-10 weeks were used. The rats were randomized into four groups (n=10 in each group). Group-I as control group, Group-II as arthritis group, Group-III as low dose PMTX group and Group-IV as high dose PMTX group were assigned. Arthritis in Group-II, -III and -IV rats was induced by intradermal injection of chicken type II collagen combined with incomplete Freund's adjuvant. At the second and eighth day of arthritis development after the onset of arthritis, Group-III and group-IV rats were given intraperitoneal doses of 0.2 mg/kg and 1mg/kg PMTX, respectively.

Trunk blood was collected from the rats that were sacrificed at the twenty ninth day and the hind legs of the rats were amputated below the knee for histopathological analysis. Serum tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin (IL) -17, malondialdehyde (MDA) levels and superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxides (GPx) activities, perisynovial inflammation and cartilage-bone destruction in the paw were determined.

When compared with Group I rats, in the Group-II rats serum TNF- α , IL-17 and MDA levels were increased and SOD, CAT, GPx activities were decreased. Histopathological analysis demonstrated that extensive perisynovial inflammation, marked cartilage-bone destruction in Group-II rat. PMTX treatment decreased levels of TNF- α , IL-17, MDA and increased activities of SOD, CAT and GPx; it suppressed the perisynovial inflammation and prevented the cartilage-bone destruction.

This study is the first to show that PMTX prevents the development of cartilage-bone destruction in the CIA model. These results suggest that PMTX might

be a novel Disease Modifying Antirheumatic Drug (DMARD) for the treatment of rheumatoid arthritis.

Key words: Rheumatoid arthritis, collagen induced arthritis, pemetrexed.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Romatoid Artrit	2
1.1.1. Tanım	2
1.1.2. Tarihçe	2
1.1.3. Epidemiyoloji	2
1.1.4. Etyoloji	3
1.1.4.1. Genetik Faktörler	3
1.1.4.2. Çevresel Faktörler	3
1.1.4.3. Cinsiyet ve Endokrin Faktörler	3
1.1.4.4. Enfeksiyonlar	4
1.1.5. Patogenez	4
1.1.6. Klinik	6
1.1.6.1. Eklem Tutulumu	7
1.1.6.2. Eklem Dışı Belirtiler	8
1.1.7. Tanı/Sınıflama Kriterleri	9
1.1.7.1. Laboratuvar	9
1.1.7.1.1. Akut Faz Reaktanları	10
1.1.7.1.2. Eklem Sıvısı	10
1.1.7.1.3. Serolojik ve İmmünolojik Bulgular	10
1.1.7.1.3.1. Romatoid Faktör	11
1.1.7.1.3.2. Anti Siklik Sitrülinli Peptid Antikorlar	11
1.1.7.2. Radyografik Bulgular	12

1.1.8. Hastalığın Seyri ve Prognoz	12
1.1.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	12
1.1.10. Ayırıcı Tanı	13
1.1.11. Romatoid Artrit Tedavisi	14
1.1.11.1. Nonfarmakolojik Tedavi	14
1.1.11.2. Farmakolojik Tedavi	14
1.1.11.2.1. Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar	14
1.1.11.2.2. Kortikosteroidler	15
1.1.11.2.3. Temel Etkili İlaçlar	15
1.1.11.2.3.1. Metotreksat	16
1.1.11.2.3.2. Sulfasalazin	16
1.1.11.2.3.3. Antimalaryal İlaçlar	17
1.1.11.2.3.4. Leflunomid	18
1.1.11.2.3.5. Azatioprin	18
1.1.11.2.3.6. Altın preparatları	19
1.1.11.2.3.7. Siklosporin	19
1.1.11.2.3.8. Siklofosfamid	19
1.1.11.2.3.9. D-penisilamin	20
1.1.11.2.4. Biyolojik Tedaviler	20
1.1.11.2.4.1. Anti-TNF- α ilaçlar	20
1.1.11.2.4.2. Anakinra	21
1.1.11.2.4.3. Rituksimab	21
1.1.11.2.4.4. Abatesept	22
1.1.11.2.4.5. Tosilizumab	22
1.2. Pemetreksed	22
1.2.1. Farmakoloji	23
1.2.2. İlaç Etkileşimleri	23
1.2.3. Kullanım Alanı	24
1.2.4. Yan Etkileri	24
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
2.1. Deney Hayvanları	25
2.2. Deneysel Uygulamalar	25

2.3. Artrit Oluşturulması ve Pemetreksed Uygulamaları	25
2.4. Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması	26
2.5. Histopatolojik Değerlendirme	26
2.6. Biyokimyasal Değerlendirme	26
2.6.1. Serum Sitokin Düzeyleri	26
2.6.2. Serum Antioksidan Enzim Analizleri	27
2.6.3. Serum Malondialdehid (MDA) Düzeyleri	27
2.7. İstatistiksel Analizler	27
3. BULGULAR	28
3.1. Artrit Skorlaması	28
3.2. Histopatolojik Değerlendirme	29
4. TARTIŞMA	37
5. KAYNAKLAR	40
6. ÖZGEÇMİŞ	58

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Deneysel artrit modelleri	1
Tablo 2. RA'nın eklem dışı tutulumları	8
Tablo 3. RA tanı kriterleri	9
Tablo 4. RF'nin pozitif olduğu diğer durumlar	11
Tablo 5. RA'da kötü prognoz kriterleri	13
Tablo 6. Romatoid artritte hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi	13
Tablo 7. RA'da ayırıcı tanı	14
Tablo 8. Klinik bulgulara göre artrit skorlaması	26
Tablo 9. Histopatolojik skorlama	27

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. T hücresi ve RA arasındaki ilişki	5
Şekil 2. IL-1 ve TNF- α 'nın romatoid artrit patogenezindeki rolü	5
Şekil 3. Kollojen ile artrit oluşturulan ratlarda 29. gün klinik artrit skorları	29
Şekil 4. Kollojen ile artrit oluşturulan ratlarda inflamasyon skorları	30
Şekil 5. Kollojen ile artrit oluşturulan ratlarda kıkırdak-kemik destrüksiyon skorları	30
Şekil 6. Grup I (kontrol grubu) ratlarda eklem ve perisinovyal doku histolojik görünümü: normal bir perisinovyal doku ve kıkırdak-kemik dokusu	31
Şekil 7. Grup II (artrit grubu) ratlarda eklem ve perisinovyal doku histolojik görünümü: perisinovyal dokuda belirgin inflamasyon ve kıkırdak-kemik destrüksiyonu	31
Şekil 8. Grup III (düşük doz PMTX grubu) ratlarda eklem ve perisinovyal doku histolojik görünümü: perisinovyal dokuda ılımlı inflamasyon ve subkondral kıkırdak-kemik destrüksiyonu	32
Şekil 9. Grup IV (yüksek doz PMTX grubu) ratlarda eklem ve perisinovyal doku histolojik görünümü: perisinovyal dokuda minimal inflamasyon ve yüzeysel kıkırdak-kemik destrüksiyonu	32
Şekil 10. Çalışma gruplarında serum TNF- α düzeyleri	33
Şekil 11. Çalışma gruplarında serum IL-17 düzeyleri	34
Şekil 12. Çalışma gruplarında serum malondialdehid düzeyleri	35
Şekil 13. Çalışma gruplarında serum süperoksit dismutaz aktiviteleri	35
Şekil 14. Çalışma gruplarında serum katalaz aktiviteleri	36
Şekil 15. Çalışma gruplarında serum glutatyon peroksidaz aktiviteleri	36

KISALTMALAR LİSTESİ

ACR	: American College of Rheumatology
AİCARFT	: 5-aminoimidazole-4-karboksamid Ribonükleotide Formiltransferaz
Anti-CCP	: Anti Siklik Sitrülin Peptid Antikorları
CAT	: Katalaz
CIA	: Kollajen ile Uyarılan Artrit
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C-reaktif protein
DHFR	: Dihidrofolat Redüktaz
DMARD	: Disease Modifying Antirheumatic Drug
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
FDA	: Food and Drug Administration
GARFT	: Glisinamid Ribonükleotide Formiltransferaz
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
H&E	: Hematoksilen-Eozin
HLA	: Human Lökosit Antijen
İG	: İmmünglobulin
İL	: İnterlökin
İV	: İntravenöz
MDA	: Malondialdehid
MKF	: Metakarpofalangeal
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MTF	: Metatarsofalangeal
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
PMTX	: Pemetreksed
PİF	: Proksimal interfalangeal
PTNPN22	: Protein Tirozin Fosfataz Nonreseptör Tip 22
RA	: Romatoid Artrit
RANKL	: Reseptör Aktivatör Nükleer faktör-B Ligand

RF	: Romatoid Faktör
RFC	: İndirgenmiş Folat Taşıyıcı
SF	: Serum Fizyolojik
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TS	: Timidilat Sentaz

1. GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), morbidite ve mortaliteye yol açabilen kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Etyopatogenezin belirsizliği ve klinik bulguların çeşitliliği nedeniyle, RA'nın tedavisi güçtür. Günümüzde, RA patogenizinde proinflamatuvar sitokinlerin anahtar rol oynadığı kabul edilmektedir (2). Eklem erozyonları hastalığın ilk 6 ayında görülebilmektedir (3).

Pemetreksed (PMTX), metotreksat gibi bir folik asit analogudur. PMTX, metotreksata göre, timidilat sentaz başta olmak üzere çok sayıda folik asit bağımlı enzimi daha güçlü olarak inhibe etmektedir. PMTX, bu özellikleri nedeniyle, çok hedefli folik asit antagonistleri sınıfına konulmuştur. Ayrıca, PMTX, metotreksata göre folik asit analoglarının gücünü ve yarılanma ömrünü artıran folipoliglutamat sentaz (FPGS) için daha iyi bir substrattır (4). PMTX, onkoloji pratiğinde metotreksatın etkili olmadığı hastalıklarda kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır (5, 6).

Romatoid artritte hayvan modelleri, patojenik mekanizmaların araştırılması ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için önemli araçlardır (2). Hayvanlarda artrit oluşturmak için kıkırdak yapılar, spesifik olmayan immün uyarı, bakteriyel ya da viral bileşenler, transgenik modeller kullanılmaktadır. Deneysel artrit modelleri Tablo 1'de gösterilmiştir (7).

Tablo 1. Deneysel artrit modelleri

Kollajen ile uyarılan artrit
Proteoglikan ile uyarılan artrit
Adjuvan ile uyarılan artrit
Yağ ile uyarılan artrit
Pristan ile uyarılan artrit
Streptokok hücre duvarı ile uyarılan artrit
Antijen ile uyarılan artrit
Transgenik modeller

Deneysel artrit modelleri arasında kollajen ile uyarılan artrit (CIA) modeli, tedavi yöntemleri ile ilgili çalışmalarda en yaygın kullanılan modeldir (8). CIA 1977'den beri deneysel artrit modeli olarak kullanılmaktadır (2). CIA, insanlardaki RA'nın hayvan modelinde iyi uygulanmış bir şeklidir. Tip 2 kollajen enjeksiyonu, memelilerde ve kemirgenlerde ciddi poliartiküler artrit gelişimine yol açmaktadır. Bu model, immün sistem ile ilişkili olarak, eklem fonksiyonunda bozulmaya neden olur, kemik ve kıkırdakta erozyon oluşturur. Artrit oluşumu açısından, altta yatan mekanizma tam olarak açıklanmamıştır. Fakat patogeneizde hem B hücreleri hem de T hücrelerinin rol aldığı bilinmektedir (9).

Bu çalışmanın amacı, CIA modelinde PMTX tedavisinin etkinliğinin araştırılmasıdır.

1.1. Romatoid Artrit

1.1.1. Tanım

Romatoid artrit, simetrik eroziv sinovitle karakterize, sistemik tutulum yapabilen, kronik progresif otoimmün bir hastalıktır (10). RA, en sık karşılaşılan inflamatuvar artrittir (11). Uzun dönemde fonksiyon kaybına, morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (12).

1.1.2. Tarihçe

Romatoid artrit terimi, ilk kez, 1859 yılında İngiliz genetikçi Alfred Baring Garrod tarafından kullanılmıştır (13).

1.1.3. Epidemiyoloji

Dünyada genelinde RA prevalansı % 0.5-1 arasındadır (14). Türkiye'de RA prevalansını araştıran birkaç çalışma bulunmaktadır. RA prevalansı; Karadeniz Bölgesi'nde 1825 kişinin değerlendirildiği bir çalışmada (15) % 3.7, İzmir'de 2835 kişinin değerlendirildiği bir çalışmada (16) % 0.49, Antalya'da 3173 kişiyi kapsayan çalışmada (17) ise % 0.38 olarak belirlenmiştir. RA kadınlarda daha sık görülmektedir (Kadın/erkek oranı: 1/3)) (18). Prevelans yaşla birlikte artar ve 65 yaş üstü kadınlarda daha yüksektir. RA insidansı, gelişmiş ülkelerde 100.000'de 5-50 arasındadır ve yaş ile artmaktadır (19).

1.1.4. Etiyoloji

Romatoid artrit etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Genetik faktörler, seks hormonları ve bazı immün tetikleyici etkenlerin (çevresel faktör, nonspesifik enfeksiyon) patogeneizde rol alıyor olduğu düşünülmektedir (20).

1.1.4.1. Genetik Faktörler

Romatoid artrit gelişiminin % 50'sinden genetik faktörler sorumludur (19). RA'lı olguların birinci derece akrabalarında, hastalığın görülme oranı toplumda beklenenden daha yüksektir (21). RA'lı olguların kardeşlerinde RA gelişme riski, normal popülasyona göre 2-4 kat daha yüksektir (22) . Genetik etkinin yaklaşık % 30-50'sinden sorumlu olan, human lökosit antijeni (HLA) sınıf II molekülleridir. HLA'daki genetik varyasyonlardan en önemlisi, HLA DRB1 tarafından kodlanan ortak epitoptur (22). Ortak epitop olarak isimlendirilen bu bölgenin, RA'daki genetik yakınlığa neden olabileceği düşünülmektedir (23).

Diğer önemli genetik polimorfizm, T hücre sinyalizasyonunda rol alan protein tirozin fosfataz nonreseptör tip 22 (PTPN22) genindedir. PTPN22'nin bir varyant allelinin RA'ya olan yakınlığı artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir. İnterlökin (IL) 1 gen kümesi, tümör nekroz faktör (TNF) reseptör 1 ve 2, CTLA-4, Fc γ -reseptör II/III lokusu ve Fc γ -reseptör benzeri genler, SLC22A4 ve SLC22A5 bölgelerindeki bozukluklar, HLA dışı ilişkilendirilen diğer değişikliklerdir. Genetik faktörler (HLA allelleri) erozyon ve nodül oluşumu ile ilişkili bulunmuştur (22).

1.1.4.2. Çevresel Faktörler

Bazı çevresel faktörlerin RA ile ilişkili olduğu öne sürülmüşse de kesin olarak etkili bulunmuş çevresel bir neden saptanamamıştır (24). Bu faktörler diyet, sigara, kahve kullanımı, enfeksiyonlar gibi çevresel faktörlerdir (25). Sağlık personeli olan 377.841 kadında yapılan bir çalışmada sigara içme süresinin, RA gelişme riskinde belirgin artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (26).

1.1.4.3. Cinsiyet ve Endokrin Faktörler

Romatoid artrit, kadınlarda 2-4 kat daha sık görülen bir hastalıktır (27). Kadınlarda RA insidansının daha yüksek olmasının, seks hormonları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (22). Östrojenin immün sistem üzerine aktive edici,

androjenlerin ise baskılayıcı rol oynadıkları gösterilmiştir. Östrojenler, T hücre supresör aktiviteyi azaltır. Progesteron ise T hücre supresör aktiviteyi artırır (28).

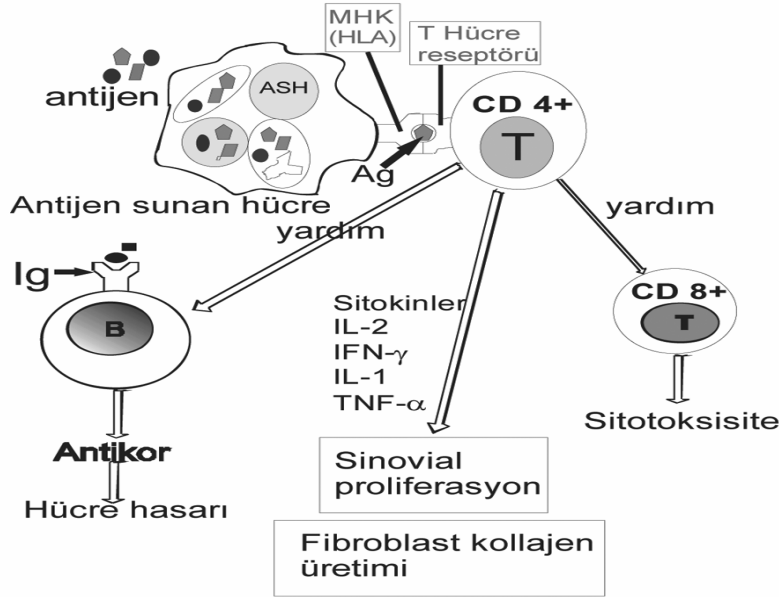
1.1.4.4. Enfeksiyonlar

Romatoid artrit etyopatogenezinde, birçok enfeksiyöz ajanın rolü olabileceği öne sürülmüştür. Human Parvovirüs B19, Chlamydia trachomatis, Mycobacterium tuberculosis, Escherichia coli, Epstein Barr virüs, Sitomegalovirüs ve Rubella en sık suçlanan ajanlardır (29).

1.1.5. Patogenez

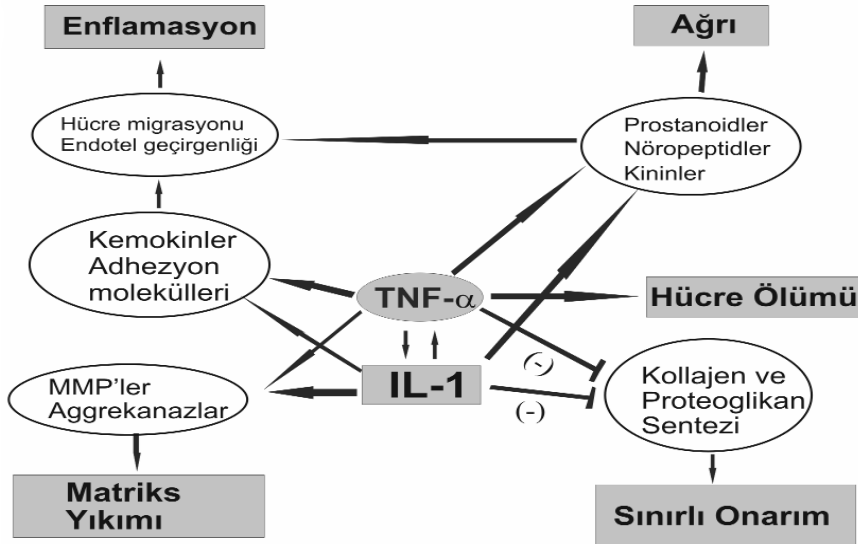
Romatoid artritte primer tutulum bölgesi sinovyumdur. Hastalığın ilk haftasında sinovyumda değişiklikler başlamaktadır. Doku ödemi ve fibrin depozitleri sonucu, klinik olarak eklem şişliği ve ağrı ortaya çıkar. Daha sonra, Tip A (makrofaj benzeri) ve tip B (fibroblast benzeri) sinoviositlerden oluşan on veya daha fazla hücre dizisinin bir araya gelmesi ile sinovyal hiperplazi gelişir (30). Sinovyal membran hiperplazisinden kaynaklanan doku olarak adlandırılan pannus, eklem erozyonundan sorumludur (31). Pannustaki sitokinler IL-1, IL-6, ve TNF- α olup, pannositlerin (fibroblast benzeri sinovyal hücre) çoğalmasına, matriks üretiminin azalmasına ve matriks metalloproteinaz (MMP) üretiminin artmasına neden olur. RA'da proteinazlar ve inhibitörleri arasındaki denge, eklem yıkımına neden olan proteinazlar lehine bozulmuştur. MMP'lerin, kıkırdak ve kemiğin matriks yapısını yıkma özellikleri vardır (32).

İmmün yanıtın erken ve en önemli komponenti, CD4+ T lenfositlerdir. RA patogenezinin tetikleyicisi bilinmese de dokudaki inflamatuvar sürecin CD4+T hücre aktivasyonu ile başladığı bilinmektedir. RA' da klinik belirtiler, sinovyal membranda T lenfosit aktivasyonu belirgin hale geldiğinde başlamaktadır. Bu dönem, eklemlerde şişlik, hareket kısıtlılığı ve ağrı ile klinik bulgu vermektedir (33). T hücresi ve RA arasındaki ilişki Şekil.1'de gösterilmiştir (32).



Şekil 1. T hücresi ve RA arasındaki ilişki

Birçok çalışmada, sitokinlerin RA'daki eklem destruksiyonu ve inflamasyonunda anahtar rol oynadıkları gösterilmiştir (34). RA'da, sinoviyumdaki sitokinlerin düzeyleri artar. En belirgin artış, TNF- α ve IL-1'de görülür. Her iki sitokin de lenfosit kemotaksisini, angiogenezi, damar geçirgenliğini ve metalloproteinaz üretimini artırır (35). IL-1, daha çok hastalığın yıkıcı etkilerinden sorumludur. TNF- α ise proliferatif ve inflamatuvar etkilerden sorumludur (36). IL-1 ve TNF- α 'nın RA patogenezindeki rolü Şekil 2'de gösterilmiştir (32).



Şekil 2. IL-1 ve TNF- α 'nın romatoid artrit patogenezindeki rolü

Proinflamatuvar sitokin ağını dengede tutmak için çeşitli baskılayıcı sitokinler (IL-4, IL-10) devreye girer. Bu sitokinlerin miktarlarındaki azalma RA'nın kronikleşmesine katkıda bulunur (37). RA'da inflamasyon, inflamatuvar sitokinler aracılığıyla osteoklastik kemik yıkımını artırır. İnflamasyon, osteoklastların periferik kandan gelmelerini, maturasyon hızlarını ve aktivitelerini artırır. Osteoklastik farklılaşma için etkili olan faktörlerden Reseptör Aktivatör Nükleer faktör-B Ligand (RANKL), IL-1 ve TNF- α romatoid sinovyumda gösterilmiştir. RANKL, osteoklastik farklılaşmada önemli role sahiptir. IL-1 ve TNF- α , RANKL üretimini artırır. Romatoid sinovyumda fibroblastlar ve aktif T hücreleri, RANKL sentezlerler ve bu şekilde osteoklast migrasyonunu ve aktivitesini artırır. IL-1 osteoklastların aktivasyonunu sağlar, TNF- α ise erken osteoklast öncüllerinin farklılaşmasını uyarır. (32).

1.1.6. Klinik

Romatoid artrit küçük ve büyük eklemleri etkileyebilen kronik poliartiküler bir hastalıktır. Hastaların büyük bir kısmında sistemik belirtiler de görölmektedir (38). RA, genellikle 20-60 yaşlar arasındaki görölmektedir ve 35-50 yaş arasında pik yapar (39). Hastalık, hastaların % 55-65'inde, haftalar veya aylar süren bir süreçte, yavaş ve sinsi şekilde başlar. Hastaların % 8-15'inde ise semptomlar birkaç gün içinde pik yapar ve akut bir başlangıç görölür (40).

Tek veya az sayıda eklemi tutan başlangıç: Bu tür başlangıç, daha çok genç kadın hastalarda görölür. Diz veya dirsek gibi bir veya birkaç eklemi, kronik veya aralıklı tutulumu vardır. Genellikle akut faz yanıtı yoktur ve romatoid faktör (RF) negatiftir. Bu hastalarda, diğer hastalıkları dışlamak için, sinovyal biyopsi gerekebilir (41).

Sistemik başlangıç: Orta yaşta erkeklerde görölen bir başlangıç seklidir. Ağırlıklı bulgular eklem dışındadır ve ateş, anemi, kilo kaybı, halsizlik, kas ağrıları, plörezi, perikardit, deri döküntüleri ve organomegali görölür. Tanı poliartritin yerleşmesi ve malignite dahil diğer nedenlerin dışlanması ile konulur (41).

Palindromik başlangıç: Ortalama 2-3 gün süren, düzensiz aralıklar ile tekrarlayan akut mono- veya oligoartiküler artrit ile karakterizedir. Tutulan eklemler gut artritine benzer şekilde eritemlidir. Ataklar sırasında, akut faz yanıtı vardır ancak

ataklar arasında normal bulunur. Bu tür başlangıç gösteren hastaların yarısında, bir kaç aydan 20 yıla kadar değişen süre içinde, klasik RA tablosunun oturduğu bildirilmiştir (41).

Polimiyaljik başlangıç: İleri yaştaki kişilerde görülür. Sabah tutukluğu ile omuz ve kalça çevrelerinde ağrı ön plandadır. Zaman içinde, eklem bulgularının yerleşmesi ile tanı konulur (41).

1.1.6.1. Eklem Tutulumu

Eklem ağrısı, hastaların çoğunda ana sorundur. Hastalığın seyrini belirlemede ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede önemli bir parametredir (42). Hastalığın önemli özelliği, el ve ayak küçük eklemlerinde görülen simetrik sinovyal hiperplazi ve duyarlılıktır. Eklem bakısında palpasyonda duyarlılık, sinovyal kalınlaşma, erken dönemlerde efüzyon ve eritem, geç dönemlerde hareket kapasitesinde azalma, ankiloz ve subluksasyonlar belirlenebilir. Proksimal interfalangeal (PİF), metakarpofalangeal (MKF), metatarsofalangeal (MTF), el ve ayak bileği eklemleri, diz, dirsek, omuz ve kalça eklemlerine göre daha sık tutulur (43). En sık, el eklemlerinde tutulum vardır. MKF ve PİF eklemlerde lokal, simetrik şişlikler oluşur. Akut tabloda, ellerde difüz şişlikler olabilir (44). MKF eklemlerde, palmar subluksasyon ve ulnar deviasyon ilerlemiş RA'da tipik bulgulardır. MKF eklemlerdeki sinovit, kollateral ligamentleri gevşetir ve bu ligamentlerin gevşemesi sonucu kuğu boynu, düğme iliği gibi PİF deformiteleri gelişebilir. Tendon tutulumuna bağlı olarak tetik parmak ve median sinir sıkışması görülebilir (40). Omuz, hastalığın erken ve geç dönemlerinde tutulabilir ve tipik olarak tüm planlarda hareket kısıtlılığı olur (45). Dirsek, inflamasyonun en kolay saptanabildiği eklemlerden birisidir. Eklem posterolateralinden ulnar sinir geçer ve bu bölgedeki sinovite bağlı olarak gelişebilen bası nöropatisi, 4. ve 5. parmağın fleksör kaslarında zayıflığa neden olabilir (46). Boyunda, sıklıkla atlantoaksiyal (C1-C2) eklem tutulumu görülür (40). Normalde, aksisin odontoid çıkıntısı ile atlasın arkusu arasında 3 mm geçmeyen bir boşluk vardır. Bu boşluk 3 mm'yi geçerse, atlantoaksiyal subluksasyon olarak tanımlanır. Atlantoaksiyal subluksasyon gelişirse, servikal kordun baskı altında kalması sonucu, çeşitli nörolojik semptomlar oluşabilir (40). RA'da diz tutulumu yaygındır. Diz tutulumunda, efüzyon sıklıkla

görülmektedir. Sinovial sıvının popliteal fossaya doğru ilerlemesi sonucu, Baker kisti oluşabilir (40). RA'lı hastaların %90'ında ilerleyen yıllarda ayak deformiteleri gelişir. RA'da en sık görülen ön ayak deformiteleri halluks valgus, MTF eklemlerde sublüksasyon, çekiç ve pençe parmak deformiteleridir. En sık görülen arka ayak deformitesi ise kalkaneal valgus ve pes planusdur (47).

1.1.6.2. Eklem Dışı Belirtiler

Romatoid artrit, eklem dışı bulguları da olabilen sistemik bir hastalıktır (40). Hastaların % 30'u, eklem dışı bulgulardan etkilenebilmektedir (19). Şiddetli eklem hastalığı ve RF (+) olan hastalarda eklem dışı bulgular daha sık görülür (48). RA'nın eklem dışı tutulumları Tablo 2'de gösterilmiştir (40, 49-57).

Tablo 2. RA'nın eklem dışı tutulumları

1. Deri ve deri altı dokusu
Subkutan nodüller seropozitif hastaların yaklaşık % 25'inde görülmektedir.
2. Pulmoner tutulum
Plevral tutulum en sık görülen pulmoner tutulum şeklidir.
3. Kardiyak tutulum
En sık görülen kardiyak tutulum şekli perikardittir.
4. Göz tutulumu
Keratokonjontivit sicca en sık görülen göz bulgusudur.
5. Nörolojik tutulum
En sık karşılaşılan nörolojik patoloji tuzak nöropatisidir.
6. Hematolojik tutulum
Hastaların çoğunda normositer hipokrom anemi vardır.
7. Gastrointestinal tutulum
İlaç kullanımı ve nadiren vaskülitte bağlı olarak etkilenebilmektedir.
8. Renal tutulum
Kronik inflamasyona bağlı olarak AA tipi sekonder amiloidoz gelişebilir.
9. Tiroid tutulumu
En sık subklinik hipotiroidi ve klinik hipotiroidi görülmektedir.
10. Romatoid vaskülit
% 1'den daha az sıklıkta görülmektedir. Küçük ve orta çaplı arterler tutulur.
11. Felty sendromu
Nötropeni ve splenomegali, klasik klinik bulguları oluşturur.

1.1.7. Tanı/Sınıflama Kriterleri

Romatoid artrit tanı kriterleri, American College of Rheumatology (ACR) ve European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından 2010 yılında yeniden tanımlanmıştır. En az bir ekleminde sinovit olan, bu sinoviti açıklayacak başka bir hastalığı (gut, reaktif artrit gibi) olmayan ve toplam puanı ≥ 6 olan hastalar RA olarak sınıflandırılırlar. Yeni tanı kriterleri Tablo 3'te gösterilmiştir (58).

Tablo 3. RA tanı kriterleri

	Puan
A.Eklem tutulumu	
1 büyük eklem *	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem #	2
4-10 küçük eklem	3
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
B.Seroloji (Sınıflandırma için en az bir test sonucu gereklidir) ††	
Negatif RF ve negatif anti-CCP	0
Düşük pozitif RF veya düşük pozitif anti-CCP	2
Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif anti-CCP	3
C. Akut faz reaktanları (Sınıflandırma için en az bir test sonucu gereklidir)	
Normal CRP ve normal sedimentasyon	0
Anormal CRP veya anormal sedimentasyon	1
D.Semptomların süresi	
<6 hafta	0
≥ 6 hafta	1

* Büyük eklemler omuzlar, dirsekler, kalçalar, dizler ve ayak bilekleridir.

Küçük eklemler el bilekleri, MKF eklemler, PİF eklemler, MTF eklemlerdir.

†† Düşük pozitif değer, normalin üst sınırından daha yüksek fakat 3 katından daha az değerlerdir. Yüksek pozitif değer, normalin üst sınırından 3 kat daha fazla olan değerlerdir.

1.1.7.1. Laboratuvar

Laboratuvar testleri, tanı koymak dışında, RA aktivitesinin izlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de oldukça önemlidirler (59).

1.1.7.1.1. Akut Faz Reaktanları

C-reaktif protein (CRP), akut faz proteinlerinin prototipidir ve Pnömonokların ‘Capsul’ antijenine bağlandığı için CRP adını almıştır. Normal insan serumunda 0-5 mg/L gibi düşük değerlerdedir (60). İnflamatuar uyarı sonrası karaciğerden sentezlenmektedir (61). Kompleman aktivasyonunu ve opsonizasyonunu uyararak, konakçı savunmasına yardımcı olduğu belirlenmiştir (62).

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), akut faz proteinlerinin artışını yansıtan indirekt bir parametredir. İnflamatuar durumlardada serumda miktarı artan akut faz proteinleri, kanın elektrik yükünü değiştirerek, eritrositlerin çökme hızını artırır. ESH ölçümünde, Westergren tekniği önerilmektedir. Genel olarak kabul edilen üst değerler erkekler için 15 mm/saat, kadınlar için 20 mm/saat’tir (63). Anemi, eritrosit yapısındaki değişiklikler, immünglobulinler (Ig) ESH değerini değiştirebilirler. Plazma proteinlerinden fibrinojen, α 1-globulin ve α 2-globulinin arttığı durumlar, eritrositlerde agregasyona ve rulo formasyonuna neden olarak, ESH’yi artırır. ESH, fibrinojenin yarı ömrünün uzun olması nedeniyle, aktif inflamasyon geriledikten sonra da yüksek seyredebilir. Bu nedenle, ESH’ye ek olarak, CRP’ye de bakılmalıdır (59). CRP, hastalık aktivitesini ESH’den daha iyi gösterir (64). İnflamasyonda sentezi artan akut faz proteinleri dışında, sentezi azalan negatif akut faz proteinleri de vardır. Negatif akut faz proteinlerinin başlıcaları albümin, prealbümin, transferrin ve retinol bağlayıcı proteindir (65).

1.1.7.1.2. Eklem Sıvısı

Artrit varlığında sinovyal sıvı artar. Sinovyal sıvı koyu, kirli sarı, yarı berraktır ve viskozitesi azalmıştır. Lökosit sayısı 2.000-75.000/mm³ arasında değişir ve çoğunluğunu nötrofiller oluşturur. Glukoz miktarı plazma glükoz miktarından 50 mg/dl daha düşüktür. Müsin pıhtı testi bozuktur (65).

1.1.7.1.3. Serolojik ve İmmünolojik Bulgular

Romatoid artritte saptanan otoantikorların çoğu, diğer otoimmün hastalıklarda da görülebildiği için RA’ya özgün değildir. Bu grupta RF, anti-RA33 (anti-hnRNP-A2), anti-calpastatin, ANCA (anti-nötrofil sitoplazmik antikor), ANA (antinükleer antikor), anti-kollajen tip II, anti-fibronektin ve anti-GPI (glukoz-6-fosfat izomeraz) antikorları bulunur. Tüm bu otoantikorlar arasında, rutinde RA için kullanılan en

önemli otoantikör RF'dir. Ancak, RA için daha özgün otoantikörler de vardır ve bu ikinci grubun prototipi, sitrülün peptidlerine karşı oluşmuş otoantikörlerdir (59).

1.1.7.1.3.1. Romatoid Faktör

Romatoid faktör, IgG2nin Fc parçasına karşı oluşan antikördür (66). RF; IgM, IgG veya IgA yapısında olabilir. Rutin laboratuvar incelemelerinde bakılmakta olan, IgM yapısındaki RF'dir. Bu test, RA tanısında sıklıkla kullanılmasına karşın, RA için spesifik değildir (64). RF'nin RA tanısı için spesifitesi % 60-85, sensitivitesi % 68-81 oranında değişmektedir (67). Sağlıklı bireylerin % 5'inde pozitif olarak saptanmaktadır. Yaşla birlikte bu pozitiflik % 15'lere kadar çıkabilmektedir (68). Latex testi, en çok kullanılan test niteliğini son zamanlara kadar korumuştur. 1/20 dilüsyona kadar olan değerler anlamsızdır ve 1/80'in üzerindeki dilüsyonlardaki pozitiflikler daha değerlidir. Nefelometre ve Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemleri ile ünite olarak sayısal değerleri verilmektedir ve son iki yöntemdeki normal değerler 0-20 IU/ml'dir (69). Seronegatif RA, klasik yöntemlerle RF'nin saptanamadığı hastalardır. Duyarlı yöntemler kullanıldığında, seronegatif olarak kabul edilen RA'luların %50'sinde serumda RF saptanabilmektedir (70). Romatoid artrit dışında RF'nin pozitif olduğu diğer durumlar Tablo 4'te gösterilmiştir (71).

Tablo 4. RF'nin pozitif olduğu diğer durumlar

Diğer bağ dokusu hastalıkları
Viral enfeksiyonlar
Lepra
Leishmania
Subakut bakteriyel endokardit
Tüberküloz
Karaciğer hastalığı
Sarkoidoz
Mikst esansiyel kriyoglobulinemi

1.1.7.1.3.2. Anti Siklik Sitrülinli Peptid Antikörler

Anti siklik sitrülün peptid antikörleri (Anti-CCP), sitrülün peptidlerine karşı oluşmuş otoantikörlerdir (72). Birçok çalışmada, RF'den daha spesifik oldukları

gösterilmiştir. RA'nın erken dönemlerinde, RF'den daha önce saptanabilmektedir (73). Anti-CCP'nin RA tanısı için spesifitesi % 91-98, sensitivitesi % 41-67 oranında değişmektedir (67, 74). Gelişecek eroziv RA'nın önceden öngörülmesinde, Anti-CCP varlığı önemlidir (75).

1.1.7.2. Radyografik Bulgular

Direkt grafi, RA'nın değerlendirilmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir (76). RA'da artrit bulguları doğrudan ve dolaylı olarak ikiye ayrılır. Doğrudan artrit bulguları içinde yumuşak doku şişliği (sinovyal proliferasyon, eklemden sıvı veya ödem nedeniyle), eklem çevresinde osteoporoz sayılabilir. Dolaylı artrit bulguları, hastalığın aktivitesini yansıtır, yoğunlukları değişkendir ve potansiyel olarak geri dönüşlüdürler. Bu grupta, özellikle erozyonlar (subkondral kemikte incelmeyi de içeren) ve eklem aralığında daralma sayılabilir (77). Erozyonun belirlenmesinde, ultrasonografinin direkt grafiye göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (78). Erken dönemde kırıldak erozyonları, tendinit, sinovit ve kemik ödeminin değerlendirilmesinde manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir (79).

1.1.8. Hastalığın Seyri ve Prognoz

Romatoid artritinin kliniği oldukça değişkendir ve her hasta için öngörülebilir bulunmak güçtür. RA'da kötü prognost belirteçleri/kriterleri Tablo 5'te gösterilmiştir (75, 80-82).

1.1.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Romatoid artritte, hastalık aktivitesini belirlemek için birçok yöntem geliştirilmiştir. Mantıklı tedavi seçiminin yapılabilmesi için kanıta dayalı kılavuzların, hastalık aktivitesini açık bir şekilde tanımlamaları gerekir (83). ACR, EULAR, World Health Organization/International League of Associations for Rheumatology (WHO/ILAR) tarafından hastalık aktivitesini değerlendiren indeksler tanımlanmıştır. Bu indeksler şiş ve bası duyarlı eklem sayısı, ağrının değerlendirilmesi, hasta ve doktorun hastalık aktivitesini global değerlendirmesi, akut faz yanıtı ve fonksiyonel değerlendirme gibi parametreleri içermektedir (84-86).

Temel Uzman Paneli (Core Expert Panel – CEP) tarafından kullanılan düşük, orta ya da yüksek olarak puanlanmış, değişik aktivite araçları Tablo 6’da gösterilmiştir (83).

Tablo 5. RA’da kötü prognoz kriterleri

1. Dirençli inflamasyon
2. RF pozitifliği ve anti-CCP varlığı
3. Romatoid nodüllerin varlığı
4. Ayak eklemlerinin tutulması
5. Diz, dirsek, omuz gibi büyük eklemlerin tutulması
6. Eklem erozyonlarının olması
7. Şiş eklem sayısının çokluğu
8. Ekstraartiküler tutulum varlığı
9. Tanı konulduğunda kötü fonksiyonel durum
10. HLADR4 varlığı
11. ESH ve CRP yüksekliği
12. İleri yaşta başlangıç
13. Kartilaj Oligomerik Matris Proteini (COMP)
14. CD4(+), CD28(-) T hücreler
15. Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör (MIF)

Tablo 6. Romatoid artrit hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

Araç	Puan aralığı	Hastalık aktivitesi eşiği		
		Düşük	Orta	Yüksek
28 Eklemde Hastalık Aktivitesi Skoru (DAS28)	0-9.4	≤ 3.2	> 3.2 ve ≤ 5.1	> 5.1
Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAI)	0.1-86	≤ 11	> 11 ve ≤ 26	> 26
Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI)	0-76	≤ 10	> 10 ve ≤ 22	> 22
RA hastalık Aktivite İndeksi (RADAI)	0-10	< 2.2	≥ 2.2 ve ≤ 4.9	> 4.9
Hasta Aktivite Skalası (PAS)	0-10	< 1.9	≥ 1.9 ve ≤ 5.3	> 5.3
Rutin Değerlendirme Hasta İndeks Verisi (RAPID)	0-30	< 6	≥ 6 ve ≤ 12	> 12

1.1.10. Ayırıcı Tanı

Bazı hastalıklar, RA kliniği ile karıştırılabilir ve ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdırlar. RA ile karıştırılabilen hastalıklar tablo 7’de gösterilmiştir (87).

Tablo 7. RA’da ayırıcı tanı

Diğer bağ dokusu hastalıkları
Polimyaljia romatika
Spondilartropatiler (Reiter sendromu, Reaktif artrit, Psöriatik artrit)
Kristal depo hastalıkları (Gut, Psödogut)
Osteoartrit
Erişkin Still hastalığı
Viral artritler (Rubella, Parvovirüs B19, Hepatit C, Erken Hepatit B)

1.1.11. Romatoid Artrit Tedavisi

Romatoid artrit tedavisinde temel amaç, eklem hasarının ve fonksiyon kaybının önlenmesi ile ağrının azaltılmasıdır. Hastalığın ağırlığı/şiddeti, prognostik faktörler, ilacın etkinliği ve uygulanma şekli göz önüne alınarak uygun tedavi yapılmalıdır (11).

1.1.11.1. Nonfarmakolojik Tedavi

Romatoid artrit tedavisinde ilaç tedavisine ek olarak fizik tedavi, iş uğraşı terapisi, ortopedik girişimler, eğitim programları, psikolojik destek ve mesleki danışmanlık da önemli rol oynar (88).

1.1.11.2. Farmakolojik Tedavi

Romatoid artrit tedavisinde temel hedef, oluşabilecek eklem hasarının ve fonksiyon kayıplarının engellenmesidir. Hastaların %60’ında, ilk 2 yıl içerisinde eklem erozyonu gelişir. Bu nedenle temel etkili ilaçların (Disease Modifying Antirheumatic Drugs-DMARDs) ilk 3 ay içerisinde başlanması büyük önem taşımaktadır (89).

1.1.11.2.1. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), siklooksijenaz-1(COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimlerini inhibe ederek prostoglandin oluşumunu bloke ederler (90). COX-2 selektif NSAİİ’in kullanımının, özellikle yüksek dozlarda, nonfatal miyokard infarktüsü ve nonfatal stroke dahil trombotik kardiyovasküler olay riskini artırdığı gösterilmiştir. NSAİİ, RA’lı hastalarda eklem ağrısını ve tutukluğunu azaltarak hastaları oldukça rahatlatır. Ancak analjezik ve antiinflamatuvar

özelliklerine karşın, hastalığın seyrini değiştirebildikleri ya da eklem hasarını önleyebildikleri gösterilememiştir (91). NSAİİ karaciğerde metabolize edilirler ve metabolitleri renal yolla atılır. Sıklıkla, gastrointestinal sistemle ilgili yan etkiler görülebilmektedir. Nefrotoksisite ve hepatotoksisite de dikkat edilmesi gereken yan etkileridir (92).

1.1.11.2.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar, immünosupresif ve antialerjik etkileri vardır. Hücre membranından geçerek stoplazmadaki reseptörlerine bağlanmasıyla oluşan steroid-reseptör kompleksi, deoksiribonükleik asite (DNA) bağlanır ve bazı genlerin transkripsiyonunu uyarır. Uyarılan proteinlerden olan lipokortin B, fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek prostaglandin ve lökotrien sentezini inhibe eder. Kortikosteroidler ayrıca nötrofillerin endotele yapışmasını ve kemotaksisini azaltırlar. Böylece birkaç saat veya birkaç gün içinde inflamasyon baskılanır (93). Düşük doz oral (<10 mg/gün prednizolon ve eşdeğeri diğer kortikosteroidler), pulse (100-1000 mg/gün intravenöz (iv) metilprednizolon) ve lokal intraartiküler steroid, RA'nın aktif dönemlerinde semptomların giderilmesinde çok etkilidir (91). Yan etki riskinin kullanılan dozla ilişkili olduğunun gösterilmesi, toksisiteyi azaltmak için düşük doz steroid kullanımına eğilimi artırmıştır (88). Kortikosteroid tedavisinin yan etkileri; osteoporoz, osteonekroz, steroid miyopatisi, oftalmolojik (katarakt, glokom), gastrointestinal (peptik ülser, divertikülit), kardiyovasküler (dislipidemi, ateroskleroz, hipertansiyon), sıvı ve elektrolit imbalansı, ödem, diyabetes mellitus, enfeksiyon, hipotalamopitüiter aks supresyonu, adrenal kriz, psikolojik ve davranışsal bozukluklardır (psikoz, minör duygudurum değişiklikleri) (91).

1.1.11.2.3. Temel Etkili İlaçlar

Tüm RA hastalarına, tanı konulduktan sonra en geç 3 ay içerisinde DMARD tedavisine başlanmalıdır. DMARD'lar, eklem bütünlüğünü ve fonksiyonlarını koruma, eklem hasarını önleme veya azaltma potansiyeline sahiptirler (11). DMARD'lar, doğurganlık çağındaki kadınlarda reçete edildiğinde etkili bir kontrasepsiyon uygulanmalıdır. Gebelik veya emzirme planlandığında, ilaç tedavisi tekrar düzenlenmelidir (94).

1.1.11.2.3.1. Metotreksat

Metotreksat, RA tedavisinde en sık kullanılan ve genellikle ilk tercih edilen ilaçtır (95). Metotreksat, esas olarak folik asit antagonistidir. Yüksek dozlarda, folik asitin dihidrofolat redüktaz (DHFR) ile reaksiyonunu önleyerek, DNA yapımını baskılar. RA'da düşük dozlarda (10-25 mg/hafta) kullanılmaktadır. Antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Bu etkisini pürin sentezini, hücre dışı adenozin artışını, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını, lenfosit proliferasyonunu ve nötrofil kemotaksisini inhibe ederek sağlar (96). Metotreksat, bağırsaklardan emildikten sonra %50 oranında proteinlere bağlanır ve %10 oranında OH-metotreksat olarak dolaşımında bulunur ve folat reseptörleri tarafından hücre içerisine alınır. Hücre içerisinde, poliglutamit formuna dönüşür. Bu form, metotreksatın hücre içinde kalma süresini uzatır ve antiinflamatuvar etkiden sorumludur (97). Metotreksat, karaciğerde metabolize olur ve metabolitleri böbrekten hem glomerüler filtrasyon hem de proksimal tübüler sekresyonla atılır. Tübüler sekresyonu inhibe eden fenilbutazon, penisilin, sulfonamidler, salisilatlar gibi organik asitler ve probenesid, metotreksat atılımını etkileyebilir. Plazma yarı ömrü 10 saatten kısadır. Ancak, böbrek yetmezliğinde bu süre uzayabilir. Yüksek doz metotreksat ile birlikte NSAİİ ve aspirin uygulanmasından kaçınılmalıdır (98). Metotreksat, hastalık aktivitesinde düzelme sağlar ve radyolojik erozyonların ilerlemesini yavaşlatır (96).

Yan etkileri arasında iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal ve oral aft en sık görülenlerdir. Tedaviye folik asit eklenmesi ile yan etkiler azaltılabilir. En önemli yan etkileri ise kemik iliği, karaciğer ve akciğerler üzerinedir. Kemik iliği baskılanması, karaciğer enzimlerinde yükseklik, interstisyel akciğer hastalıkları, hipersensitivite pnömonisi ve akciğerde nodül gelişimi görülebilir (96). Metotreksat kullanan hastalarda hemogram, hepatit B ve C serolojisi, akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri, transaminazlar, albümin, kreatinin, vitamin B12 ve folat düzeylerinin yakından izlenmesi önerilir (99).

1.1.11.2.3.2. Sulfasalazin

Sulfasalazin, salisilat ve sülfapiridin molekülünün kombinasyonudur (88). Sulfasalazin suda erimeyen sarı, kahverengi bir kristaldir. Mide ve ince bağırsaktan çok az emilmektedir. Daha az yan etki oluşturması nedeniyle, bağırsakta çözünen

tabletleri kullanılmaktadır. İlacın tamamına yakını kolona erişmektedir. Kolonda, bakterilerin etkisi ile, azo bağı parçalanarak 5-aminosalisilik asit ve sülfapiridin açığa çıkar. Sulfozazalinin % 10-20 kadarı ise parçalanmadan bütün olarak emilir ve alınan miktarın % 95'ten fazlası proteine bağlanır. Oral alımdan 3-5 saat sonra maksimum plazma düzeyine ulaşır ve plazma yarı ömrü 6-17 saat kadardır. 5-aminosalisilik asitin %50'si değişmeden dışkı ile, %30 kadarı ise karaciğerde asetillenerek atılır. Sülfapiridin, oral alımdan 4-6 saat sonra plazmada saptanabilir. Sulfasalazin molekülünün antiromatizmal etkinliğinin, sülfapiridin kısmına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bağırsakta veya sistemik dolaşımında bulunan sulfasalazin molekülünün kendisi de bu etkiden sorumlu olabilir (98). Etkin dozu 1-2 g/gün'dür. Nötrofiller, makrofajlar, T ve B lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri üzerinde çeşitli etkileri vardır. RA'da klinik, laboratuvar ve radyolojik iyileşme sağlamaktadır. Sulfasalazin diğer DMARD'lar ile birlikte kullanılabilir. En sık görülen yan etkisi gastrointestinal sistem, deri ve kemik iliği üzerinedir. Erkeklerde geçici azospermi yapabilir. Hamilelikte ilaca devam edilebilir (100).

1.1.11.2.3.3. Antimalaryal İlaçlar

Klorokin difosfat ve hidrosiklorokin sülfat, RA tedavisinde 1950'lerden beri kullanılmaktadır (101). Antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkileri vardır (99). RA'da, en yüksek etki düzeyine ulaşmak için, tedaviye en az 6 ay devam edilmelidir. Günlük doz klorokin için 4 mg/kg/gün, hidrosiklorokin için ise 6 mg/kg/gün şeklindedir. Standart dozlarda (klorokin 250 mg/gün, hidrosiklorokin 200-400 mg/gün) %60-80 hastada olumlu yanıt alınmaktadır. Eklem fonksiyon ve bası duyarlılığını, tutulan eklem sayısını, sabah tutukluğunu, sedimantasyon hızını ve bazı hastalarda hemoglobin değerlerini düzelttikleri gösterilmiştir. İstenen düzeylerde olmasa da eklem harabiyeti radyolojik bulgularının düzeldiği veya gelişiminin yavaşladığı saptanmıştır (98).

Genellikle hafif seyirli yan etkileri gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı, baş dönmesi, huzursuzluk, kulak çınlaması, deri döküntüleri ve özellikle güneş gören yerlerde pigmentasyon artışıdır (88). Nadir olmakla birlikte, ciddi potansiyel yan etkileri retinopatidir (102). Düzenli kontrol yapılmadığında klorokin alanların % 10'u ve hidrosiklorokin alanların % 4'ünde retinopati gelişir. Retinopati, yıllar

içerisinde gelişir ve skotomlara yol açar. Klorokin kullananlarda 3 ayda, hidrosiklorokin kullananlarda 6 ayda bir retina kontrolü gereklidir. Retinopati geliştiğinde ilaç kesilmelidir. Hidrosiklorokin tercih edilmekle birlikte, her iki ilaca da gebelik ve emzirme dönemlerinde devam edilebilir (98).

1.1.11.2.3.4. Leflunomid

Leflunomid, dihidroorotat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek pirimidin sentezini baskılar. T hücre proliferasyonunu önler. Sinovyal hücreler tarafından salınan TNF, IL-1, reaktif oksijen radikalleri ve MMP-3 üretimini inhibe eder (103). Üç gün oral 100 mg/gün yükleme dozu ile plazma kararlılık düzeyine ulaşılır. Daha sonra 20 mg günlük doz ile devam edilir. Yan etki görülürse doz 10 mg'a düşürülür. Gastrointestinal sistem yan etkileri nedeniyle yükleme dozu yapılamamış hastalarda, kararlı plazma düzeyine ulaşmak için 2 ay beklemek gerekir (98). Varfarin, tolbutamid, fenitoin, rifampisin ve bazı NSAİİ ile etkileşimi olabilir (104). Karaciğer enzimlerinde yükselme, diyare, alopesi, cilt reaksiyonları ve hipertansiyon en sık görülen yan etkileridir. Diğer DMARD'lar ve biyolojik ajanlar ile birlikte kullanılabilir. Özellikle, metotreksat ile birlikte kullanıldığında karaciğer toksisitesi açısından dikkatli olunmalıdır. Leflunomid tedavisinin, fonksiyonel işlevsellikte belirgin düzelmeye sağladığı ve radyolojik erozyonları önlediği saptanmıştır (103). Gebelikte veya gebe kalmak isteyenlerde, teratojenik olması nedeniyle kullanılmamalıdır (98).

1.1.11.2.3.5. Azatioprin

Azatioprin, pürin analogu olup, DNA sentezini engeller. Lenfosit çoğalmasını baskılayarak, immüsupresif etki gösterir. İmmüsupresif etkisi yanında, nonspesifik antiinflamatuvar etkisi de vardır. Oral olarak kullanılan azatioprinin %50'si emilmektedir. Azatioprinin kendisi inaktiftir, karaciğer ve eritrositlerde metabolize edildikten sonra aktif şekli olan 6-merkaptopürine dönüşür. Böbreklerden idrar yoluyla atılır (98).

Yan etkileri arasında bulantı, kusma ve karın ağrısı sıktır. Tedavi başlangıcında, nadiren, ilam kesilmesini gerektirebilecek ateş, döküntü (makulopapüler raş, ürtiker) ve hepatotoksisite gibi hipersensitivite reaksiyonları

görülebilmektedir. Kemik iliği inhibisyonu önemlidir ve aylık kan sayımları mutlaka yapılarak, lökopeni ve trombositopeni varsa ilaç dozu azaltılmalıdır. Böbrek yetersizliğinde doz ayarlanması yapılmalıdır. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitörleri kullanan hastalarda ve allopurinol ile kullanımında azatioprin dozu % 75 azaltılmalıdır. Kumadinin etkisini artırdığından, antikoagulan kullanırken dikkatli olunmalıdır. Protrombin zamanını ayarlamak sorun olacağından, birlikte kullanımı önerilmez. Hamilelik döneminde kullanılmamalıdır (98).

1.1.11.2.3.6. Altın preparatları

Ülkemizde bulunmayan bu ilaçların, antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır (105). Kontrollü çalışmalarda, parenteral altın tuzlarının metotreksat kadar etkili olduğu ve radyolojik hasarı yavaşlattığı kanıtlanmıştır. Potansiyel yan etkileri döküntü, stomatit, trombositopeni, lökopeni, proteinüri ve nefrotik sendromdur (106).

1.1.11.2.3.7. Siklosporin

İmmünesupresif bir ilaçtır. Etkisi, ağırlıklı olarak T hücreleri üzerindedir (69). Yapılan çalışmalarla RA'da etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, yan etki profili nedeniyle, kullanımı genellikle refrakter hastalığı olan hastalarla sınırlıdır (107).

1.1.11.2.3.8. Siklofosfamid

Siklofosfamid, DNA'ya bağlanarak hücre bölünmesini engeller. B hücreleri T hücrelerine göre çok daha duyarlı olmakla birlikte, siklofosfamid her ikisine de sitotoksik etki göstererek hem humoral hem de selüler sistemi baskılar. Günümüzde, siklofosfamid ciddi yan etkileri ve RA tedavisinde farklı ilaç seçeneklerinin bulunması nedeniyle pek kullanılmamaktadır. Ancak, diğer tedavilere dirençli ve vaskülitte seyreden ağır RA'da kullanılabilir. En sık görülen yan etkisi, kemik iliği baskılanmasıdır ve ağır anemi, lökopeni, trombositopeni geliştiğinde ilaca ara verilmelidir. Bulantı, kusma, ishal, saç dökülmesi ve enfeksiyonlara eğilim sık görülmektedir. Özellikle, oral yoldan ilaç alımında görülen ciddi komplikasyonlar hemorajik sistit ve mesane kanseridir (98).

1.1.11.2.3.9. D-penisilamin

Altın bileşikleri gibi, klasik DMARD'lara yeterli sonuç alınmayan hastalarda alternatif olarak kullanılabilir. Etki mekanizması tam bilinmemektedir. Fibroblastlar üzerinden inflamasyonu baskılar. Yan etkileri sık görülmektedir ve doz ilişkilidir. En sık görülen yan etkiler kaşıntı, cilt döküntüleri ve tat duyusu bozukluklarıdır. Anoreksi, bulantı, kolestatik sarılık rapor edilmiştir. Pulmoner komplikasyonlar ve Goodpasture sendromu tanımlanmıştır. Ciddi, fakat seyrek görülen komplikasyonları kemik iliği depresyonu, nefrotik sendrom ve otoimmün sendromlardır (Myastenia gravis, polimyozyit ve lupus benzeri sendrom) (98).

1.1.11.2.4. Biyolojik Tedaviler

1.1.11.2.4.1. Anti-TNF- α ilaçlar

TNF- α , makrofaj ve fibroblastlardan salgılanmaktadır ve RA'da inflamatuvar yanıtın oluşmasında merkezi bir rol oynar. Etkilerini, tip 1 TNF reseptörü (p55) ve tip 2 TNF reseptörüne (p75) bağlanarak gösterir. TNF- α 'nın, sitokin ağında diğer inflamatuvar sitokinleri indüklediği, TNF- α inhibisyonu ile artrit baskılandığı gösterilmiş ve böylece RA'da TNF- α 'yı hedef alan tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. (108).

İnfliksımab: Kimerik anti-TNF- α antikorudur. 0. , 2. ve 6. haftalarda ve daha sonra 6-8 haftada bir 3-5 mg/kg/gün dozunda iv olarak kullanılır (108). Nötralizan antikorların üretimini inhibe etmek açısından, eşzamanlı olarak haftada bir metotreksat uygulanmaktadır. İnfliksımab kullanan hastaların yaklaşık yarısında, ilaca karşı otoantikorlar gelişmektedir, fakat lupus benzeri sendroma nadiren rastlanmaktadır (109).

Etanercept: TNF reseptörü füzyon proteindir. TNF- α molekülüne bağlanarak, TNF reseptörü ile etkileşime girmesini önler. TNF- β (lenfotoksin) bağlama özelliği de vardır. Yarılanma ömrü, 4-12 gündür. Haftada iki kez 25 mg veya haftada bir 50 mg subkutan uygulanmaktadır (110).

Adalimumab: Rekombinant insan monoklonal anti-TNF- α antikorudur (108). En önemli avantajı, daha az immünojenik olması ve yarı ömrünün daha uzun olmasıdır. Adalimumabın yarı ömrü 10-20 saattir ve 40 mg dozunda deri altına 15 günde bir yapılmaktadır (111, 112).

Certolizumab Pegol: TNF- α 'yı inhibe eden yeni bir ajandır. Subkutan uygulama için, polietilen glikole kimyasal olarak bağlanmış bir monoklonal humanize anti-TNF antikoru Fab parçasını içermektedir. Fc bölgesi taşımaz, bu nedenle antikor bağımlı hücrel sitotoksositeye ve kompleman fiksasyonuna neden olmaz. Ayda bir subkutan uygulanır (113).

Golimumab: Adalimumaba benzer şekilde yeni bir insan anti-TNF monoklonal antikordur ve 4 haftada bir 50 mg dozunda deri altına uygulanmaktadır (113).

Anti-TNF ilaçların yan etkileri arasında enjeksiyon yeri (eritem, kaşıntı, hemoraji, ağrı ve şişme,) ya da infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar (hipertansiyon, hipotansiyon, ateş, üşüme, ürtiker, bulantı) enfeksiyonlar, malignite, otoimmün fenomen, konjestif kalp yetmezliği, demiyelinizan ve nörolojik hastalıklar yer almaktadır (114). Anti-TNF ilaçlar, tüberküloz aktivasyonuna neden olabilirler. Bu nedenle, anti-TNF ilaç tedavisine başlamadan önce akciğer grafisi ve tüberkülin cilt testi mutlaka yapılmalıdır (115). Anti-TNF tedavisi uygulanan hastalarda, bazı otoantikörlerin (ANA, anti-dsDNA,) pozitifleştiği bilinmektedir. Özellikle, infliksimab kullanan hastalarda daha sık görülmektedir. Bu otoantikörlerin pozitifliği, nadiren lupus benzeri semptomlara neden olmaktadır (116). DMARD tedavisine dirençli RA hastalarında, anti-TNF ajanlar tek başına ya da metotreksat ile birlikte kullanılabilirler. Anti-TNF ilaçlarla tedavi radyolojik skorda gerileme, klinik ve fonksiyonel işlevsellikte iyileşme sağlamaktadır (117). Anti-TNF ilaç tedavisi, kalp yetmezliği New York kalp yetmezliği sınıflamasına göre Klas 3-4 ise kontrendikedir (118).

1.1.11.2.4.2. Anakinra

Rekombinan IL-1 reseptör antagonistidir. Tek başına ya da metotreksat ile kombine olarak kullanılabilir (119). Yarı ömrü yaklaşık altı saattir. Günde bir kez 100 mg dozunda deri altına uygulanmaktadır.

1.1.11.2.4.3. Rituksimab

Anti-CD20 monoklonal antikordur. Lenfoma tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır. B hücre deplesyonu yapmaktadır. Komplemana bağlı sitotoksosite,

antikor aracılı hücrel sitotoksinite ve apoptozu uyarır (120). Önemli bir yan etki görülmemektedir, iyi tolere edilmektedir (121). En sık görülen yan etkisi, infüzyon reaksiyonlarıdır (hipertansiyon, bulantı, döküntü, kaşıntı, ürtiker, rinit, boğazda tahriş, ateş basması, hipotansiyon, üşüme). İnfüzyon reaksiyonu, çoğunlukla ilk infüzyon sırasında gelişir ve ikinci infüzyonda azalmaktadır (118). Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından, 2005 yılında, bir veya daha fazla TNF antagonistine yeterli yanıt alınamayan aktif RA'lı hastalarda kullanım onayı verilmiştir. Rituksimab, metotreksat ile kombine kullanılmalıdır ve 2 hafta arayla 2 kez 1000 mg iv infüzyon şeklinde verilmektedir (113). Sonraki dozlar için oluşmuş bir konsensus olmamasına karşın, tedaviye yanıt alınan hastalarda 6-12 ay sonrası yapılan kontrollerde hastalık aktivitesi saptanırsa ikinci bir kür uygulanabilir.

1.1.11.2.4.4. Abatasept

CTLA-4, T hücresi üzerinde aktivasyon sonrasında eksprese olan ve T hücresi down regülasyonuna aracılık eden bir moleküldür (122). CTLA-4'ün ekstraselüler komponentinin, insan IgG1 Fc parçasına bağlanmasıyla elde edilmiştir. CD28'den daha yüksek afinitesi nedeniyle, CD28'in karşıt reseptörü olan CD80/CD86'ya bağlanmasını önler. Abatasept, FDA tarafından, biyolojik TNF antagonistlerine yeterli yanıt alınamayan aktif RA'lı hastaların tedavisi için onay almıştır. Uygulanması, her 4 haftada bir iv infüzyon şeklindedir (113).

1.1.11.2.4.5. Tosilizumab

Tosilizumab IL-6'ya karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Anti-TNF tedavilere yanıt alınamayan, orta ve ağır RA hastaları için geliştirilmiştir. Monoterapi veya metotreksat ya da diğer DMARD'lar ile birlikte kombine olarak kullanılabilir. Aylık 4-8 mg/kg dozunda iv olarak uygulanmaktadır (123).

1.2. Pemetreksed

Pemetreksed çok hedefli bir antifolatdır (124). Selektif olarak, tek bir enzimi hedef alan metotreksat gibi klasik antimetabolit ilaçların aksine, PMTX timidilat sentaz (TS), glisinamid ribonükleotide formiltransferaz (GARFT), daha az derecede 5-aminoimidazole-4-karboksamid ribonükleotide formiltransferaz (AICARFT) ve DHFR enzimlerini inhibe ederek, hücre replikasyonu için gerekli farklı folat bağımlı

metabolik yolları bozarak etkisini göstermektedir (4, 125-127). 2004 yılında, plevral mezotelyoma ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (128).

1.2.1. Farmakoloji

Pemetreksed yeni jenerasyon bir antifolatdır (128). Yapısal olarak, folik asit analogudur (127). Farmakolojik olarak TS, GARFT ve daha az oranda AICARFT ve DHFR enzimlerini inhibe ederek etkili olmaktadır (4). Folat değişik şekillerde hücre içine geçebilmektedir. Folik asitin yapısal analogu olan antimetabolit ilaçların hücre içine girebilmesi için, çeşitli geçiş yöntemleri vardır (129). PMTX, folat için temel selüler taşıma sistemi ve çift yönlü taşıyıcı olan indirgenmiş folat taşıyıcı (reduced folate carrier, RFC) yoluyla hücre içine girmektedir. PMTX, RFC'nin yanı sıra, folatın hücre içine girişine aracılık eden bir hücre membran reseptörü olan folat reseptor- α için bir substrattır. Düşük Ph taşıyıcısının da PMTX'in hücre içine girişinde rol aldığı belirlenmiştir. Farmakolojik aktivite, PMTX poliglutamata dönüştükten sonra sağlanmaktadır. Pentaglutamata formu en baskın formdur. Poliglutamata oluşumu, antimetabolitlerin hücre içinde kalması ve birikmesi için gereklidir. Pentaglutamata formu TS'nin potent inhibitörüdür. Ayrıca GARFT ve AICARFT enzimlerini de inhibe eder. Böylece pürin sentezi inhibe olur. (128). PMTX hem antipürin hemde antitimidin etkilerini kullanır (130). PMTX böbrekler yoluyla hiç değişime uğramadan atılmaktadır. Kreatinin klirensi 45 ml/dk'nın altında ise doz ayarlaması yapılmalıdır (131).

1.2.2. İlaç Etkileşimleri

Pemetreksedin, hepatik metabolizması sınırlıdır. İnsan karaciğer mikrozomlarındaki invitro çalışma sonuçları, P450 (CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 ve CYP1A2) sitokromlarınca metabolize olan ilaçlarla etkileşiminin klinik bir önemi olmadığını göstermektedir. Toksik etkisini azaltmak amacıyla, PMTX ile birlikte folik asit ve vitamin B12 verilmelidir. Vitamin B12 ve folik asit verilmesi PMTX klirensi üzerine önemli bir etki yapmamaktadır (128).

1.2.3. Kullanım Alanı

Pemetreksed, plevral mezotelyoma tedavisinde ilk tercih edilen ajandır. Lokal, ilerlemiş veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde de 2. basamak ilaç olarak kullanılmaktadır (128).

1.2.4. Yan Etkileri

Pemetreksed, folat bağımlı yolakları etkileyerek hücre çoğalmasını önlediği için, vücuttaki normal hücreleri de etkiler ve böylece birçok önemli yan etkilere neden olabilir. Lökosit, eritrosit ve trombosit sayısında azalma, bulantı, kusma, yorgunluk, nefes darlığı, iştahsızlık, kızarıklık ve ödem gibi yan etkiler görülebilmektedir. Bu yan etkiler, genellikle vitamin B12 ve folik asit desteğiyle kontrol edilebilmektedir (132).

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma için, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (FÜHADEK) onayı alındı. Çalışma, standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinde (FÜDAM) yapıldı.

2.1. Deney Hayvanları

Deneyselde kullanılan Wistar albino cinsi ratlar, FÜDAM'dan alındı. Ratlar, % 55±5 nisbi nem bulunan, havalandırma sistemine sahip bir ortamda, özel olarak hazırlanmış ve her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi. Ratların beslenmesinde, Elazığ Yem Fabrikası'ndan sağlanan pelet şeklindeki standart rat yemleri kullanıldı. Ratlara kafeslerde özel bölümlere yerleştirilmiş ve uç kısımlarında damlalık bulunan özel şişeler ile su verildi. Deney hayvanlarının buldukları ortam sıcaklığı 22-24°C arasında sabit tutuldu ve hayvanlar 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlıkta bırakıldı.

2.2. Deneysel Uygulamalar

Deneysel çalışmada, ağırlıkları 200-250 gr olan, 8-10 hafta yaşlarda, 40 adet Wistar albino dişi rat kullanıldı. Ratlar, Grup I (kontrol grubu), Grup II (artrit grubu), Grup III (düşük doz PMTX grubu), Grup IV (yüksek doz PMTX grubu) olarak, randomize şekilde 4 gruba ayrıldı (her grupta n=10).

2.3. Artrit Oluşturulması ve Pemetreksed Uygulamaları

Tavuk sternumundan elde edilmiş olan tip 2 kollajen (Sigma Aldrich, St. Louis, USA), 0.1 M asetik asit ile karıştırılarak çözündürüldü (1mg/ml). Kollajen solüsyonu, incomplete Freund's Adjuvant (Difco Laboratories, Detroit, USA) ile eşit oranda emülsifiye edildi (133). Hazırlanmış olan bu solüsyon, artrit indüksiyonu için Grup II, Grup III ve Grup IV'teki ratlara, kuyruk dorsalinden (100 µg/rat) ve arka pençelerinden (her birine 50 µg) intradermal olarak (toplam: 200 µg/rat) uygulandı. İlk uygulamadan 7 gün sonra, kuyruk dorsalinden, booster enjeksiyon (100 µg/rat) yapıldı.

Kollajen enjeksiyonu yapıldıktan sonra, tüm ratlar artrit gelişimi ve klinik artrit skorlaması açısından her gün değerlendirildi. Klinik artrit skorlaması, her iki arka pençede, 0-4 arasında puanlama yapılarak değerlendirildi (Tablo 8) (134). Artrit

gelişiminden sonra, artrit gelişiminin 2. günü ve 8. günü, Grup II'deki ratlara 100 µL serum fizyolojik (SF), Grup III'teki ratlara 0.2 mg/kg ve Grup IV'teki ratlara ise 1 mg/kg dozlarında, 100 µL SF içinde çözündürülmüş, PMTX (Alimta, Lilly İlaç Ticaret Ltd. Şti, İstanbul, Türkiye), intraperitoneal olarak uygulandı.

Tablo 8. Klinik bulgulara göre artrit skorlaması (134)

Artrit yok	0
Ayak ya da ayak bileğinde hafif eritem ve ödem	1
Pençede hafif eritem ve ödem	2
Pençede orta düzeyde eritem ve ödem	3
Pençede ciddi ödem ve ankiloz, hareket kısıtlılığı	4

2.4. Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması

Tüm ratlar, 29. gün, dekapitasyon ile kurban edilerek çalışma sonlandırıldı. Ratların gövde kan örnekleri alındı ve arka bacakları daha sonraki histopatolojik analizler için diz altından ampute edildi. Alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve serumlar çalışılacağı güne kadar -20°C'de saklandı. Doku örnekleri, % 10'luk formalin solüsyonu ile tespit edildi.

2.5. Histopatolojik Değerlendirme

Formalin solüsyonu ile tespit edilmiş olan doku örnekleri, % 10'luk nitrik asit ile dekalsifiye edilerek (30 gün), parafin bloklar hazırlandı. Bloklardan alınan kesitler, Hematoksilen-Eosin (H&E) ile boyandı. Işık mikroskopunda X40, X100, X200 ve X400 büyütmede, patoloji laboratuvarında bir uzman patolog tarafından incelenerek, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, pannus oluşumu ve eklem çevresindeki kemik yıkımları değerlendirildi (135, 136). 0-4 arasında puanlama yapılarak histopatolojik skorlama yapıldı (Tablo 9).

2.6. Biyokimyasal Değerlendirme

2.6.1. Serum Sitokin Düzeyleri

IL-17 (Uscn Life Science Inc., China) ve TNF-α (İnvitrogen, Camarillo, CA, USA) düzeyleri uygun ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı.

2.6.2. Serum Antioksidan Enzim Analizleri

Serum süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) aktiviteleri uygun ticari kitler (Cayman Chemical, Company, Ann Arbor, MI, USA) kullanılarak, ELISA yöntemi ile çalışıldı.

2.6.3. Serum Malondialdehid (MDA) Düzeyleri

Serum MDA düzeyi ölçümleri, yüksek performanslı sıvı kromatografi cihazı (HPLC: High Performance Liquid chromatography, Shimadzu, Japonya) ile yapıldı.

2.7. İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen veriler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. İstatistiklerin hazırlanmasında SPSS 11.00 bilgisayar paket istatistik programı ve analizlerde Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. P<0.05 değerler anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 9. Histopatolojik skorlama

İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	
Normal perisinovyal doku (PD)	0
PD inflamasyonu, agregat yok	1
PD inflamasyonu, yer yer küçük fokal agregatlar	2
PD inflamasyonu orta düzeyde, çok sayıda küçük agregat	3
PD inflamasyonu yaygın ve büyük agregatlar	4
Kıkırdak-Kemik erozyonu	
Normal kıkırdak ve kemik dokusu	0
Sinovyal hiperplazi ya da hipertrofi	1
Pannus ya da yüzeysel kıkırdak erozyonu	2
Subkondral erozyon, hafif kemik erozyonu	3
Belirgin kemik erozyonu	4

3. BULGULAR

3.1. Artrit Skorlaması

Kollajen ile artrit uyarıldıktan 12-13 gün sonra grup II, III ve IV'teki tüm ratlarda artrit gelişti. Grup III ve Grup IV'ün 29. gün artrit skorları, kendi gruplarının 14. gün skorları ile karşılaştırıldığında daha düşüktü (her ikisi için $p<0.05$) (istatistiksel anlamlılık tablo 10'da gösterilmedi). Grup III ve Grup IV'ün 29. gün artrit skorları, Grup II'nin 29. gün artrit skoru ile karşılaştırıldığında düşüktü (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.001$) (Tablo 10) (Şekil 3).

Tablo 10. Çalışma gruplarında klinik ve laboratuvar verileri *

	Grup I (Kontrol) (n=10)	Grup II (Artrit) (n=10)	Grup III (PMTX 0.2 mg/kg) (n=10)	Grup IV (PMTX 1mg/kg) (n=10)
14. gün artrit skoru	-	1.4±0.7	1.9±1.3	1.4±0.5
29. gün artrit skoru	-	2.4±0.5	1.0±0.6 ^d	0.4±0.5 ^{e,f}
İnflamasyon skoru	-	4.0±0.0	3.2±0.9 ^c	2.4±0.9 ^e
Destrüksiyon skoru	-	3.9±0.3	3.3±0.7 ^d	2.0±0.0 ^{e,g}
TNF- α (pg/ml)	25.6±5.0	62.7±12.9 ^b	31.7±7.1 ^d	30.7±10.4 ^d
IL-17 (pg/ml)	29.5±8.3	65.7±8.9 ^b	42.3±4.8 ^{b,d}	47.0±5.6 ^{b,d}
MDA (μ mol/L)	0.58±0.23	1.60±0.20 ^b	0.69±0.14 ^d	0.70±0.16 ^d
SOD (U/ml)	12.0±7.3	3.4±1.6 ^b	6.5±2.7 ^{b,d}	6.5±1.8 ^{b,d}
CAT (nmol/ dk/ml)	0.32±0.07	0.12±0.08 ^b	0.23±0.08 ^{a,c}	0.13±0.1 ^b
GPx (nmol/ dk/ml)	335±179	179±45 ^b	292±126 ^c	322±198 ^d

PMTX: Pemetreksed

TNF: Tümör nekroz faktör

IL: İnterlökin

MDA: Malondialdehid

SOD: Süperoksit dismutaz

CAT: Katalaz

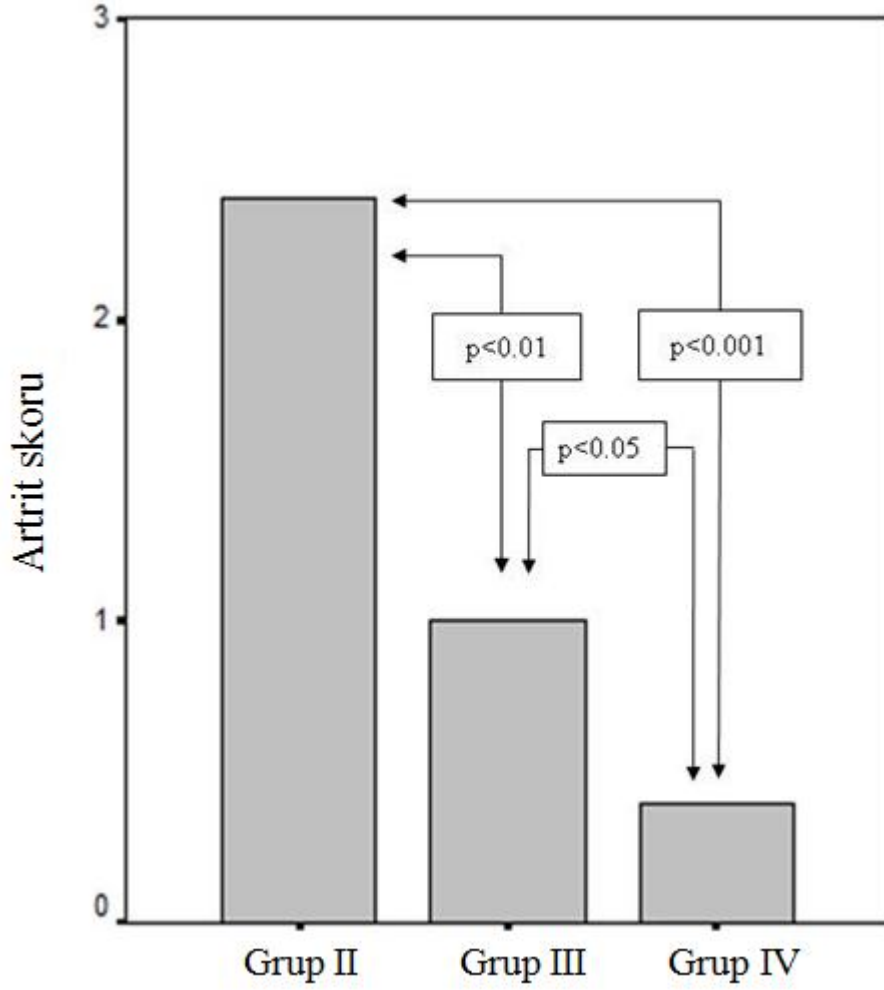
GPx: Glutasyon peroksidaz

*Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

Grup I ile karşılaştırıldığında: ^a $p<0.05$, ^b $p<0.01$

Grup II ile karşılaştırıldığında: ^c $p<0.05$, ^d $p<0.01$, ^e $p<0.001$

Grup III ile karşılaştırıldığında: ^f $p<0.05$, ^g $p<0.01$



Grup II: Artrit grubu

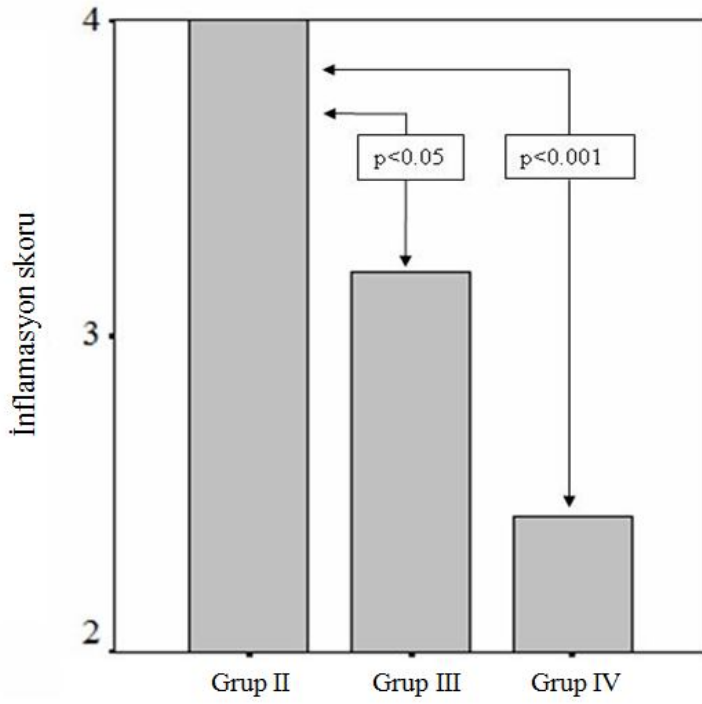
Grup III: Düşük doz PMTX grubu

Grup IV: Yüksek doz PMTX grubu

Şekil 3. Kollojen ile artrit oluşturulan ratlarda 29. gün klinik artrit skorları

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

Grup III ve Grup IV ratlardan alınan eklem doku örneklerinin histopatolojik skorlamasında, inflamasyon ve destrüksiyon skorlarında, Grup II ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma vardı (sırasıyla inflamasyon skoru için $p<0.05$, $p<0.001$; destrüksiyon skoru için $p<0.01$, $p<0.001$). Grup IV'teki destrüksiyon skoru, Grup III'ten daha düşüktü ($p<0.01$) fakat inflamasyon skorları arasında ise farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 10) (Şekil 4-9).

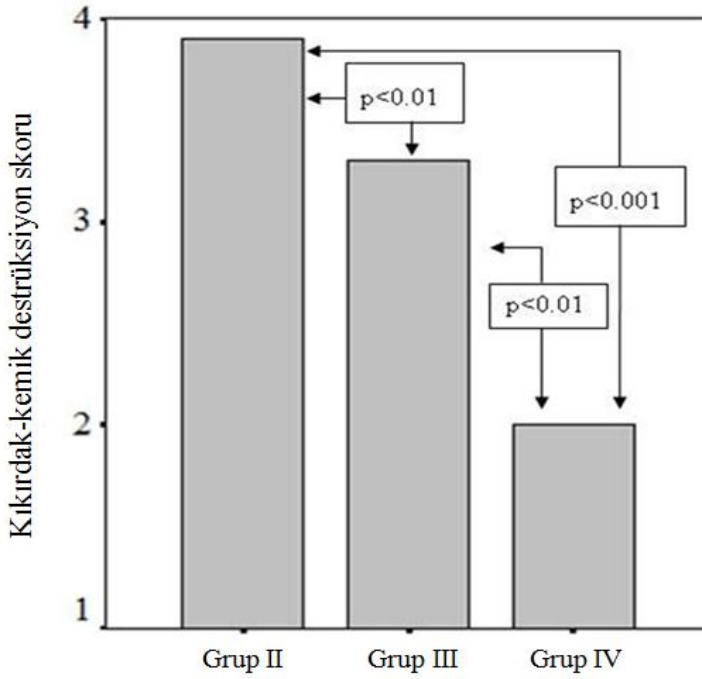


Grup II: Artrit grubu

Grup III: Düşük doz PMTX grubu

Grup IV: Yüksek doz PMTX grubu

Şekil 4. Kollojen ile artrit oluşturulan ratlarda inflamasyon skorları

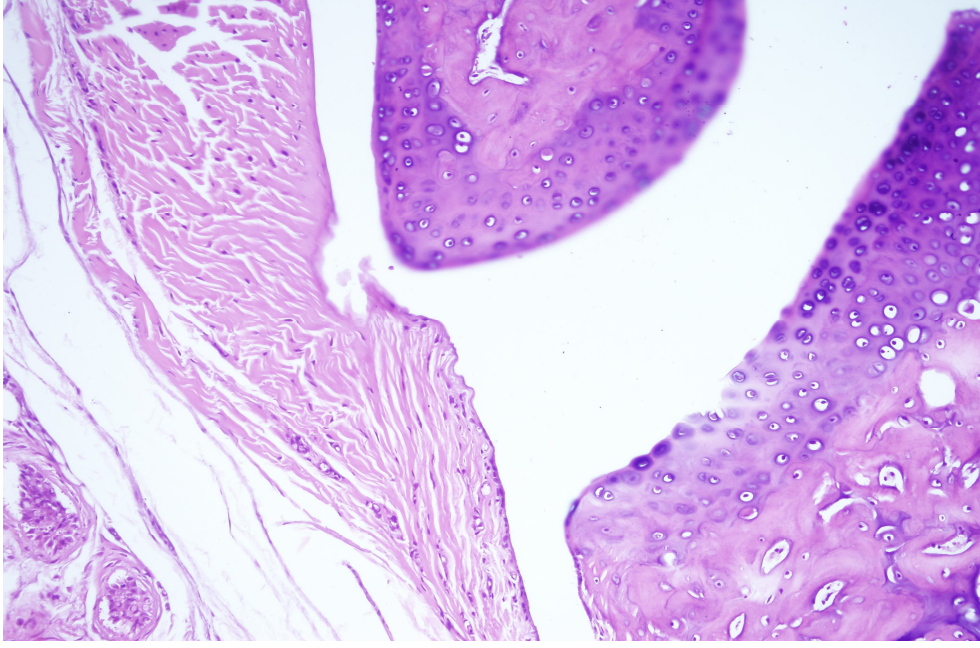


Grup II: Artrit grubu

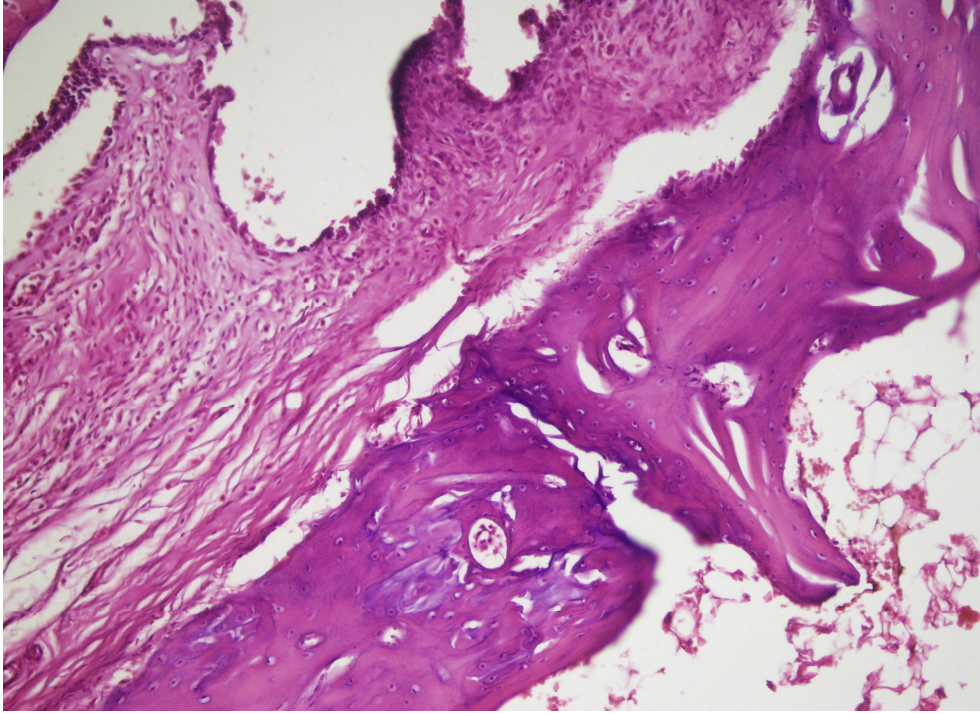
Grup III: Düşük doz PMTX grubu

Grup IV: Yüksek doz PMTX grubu

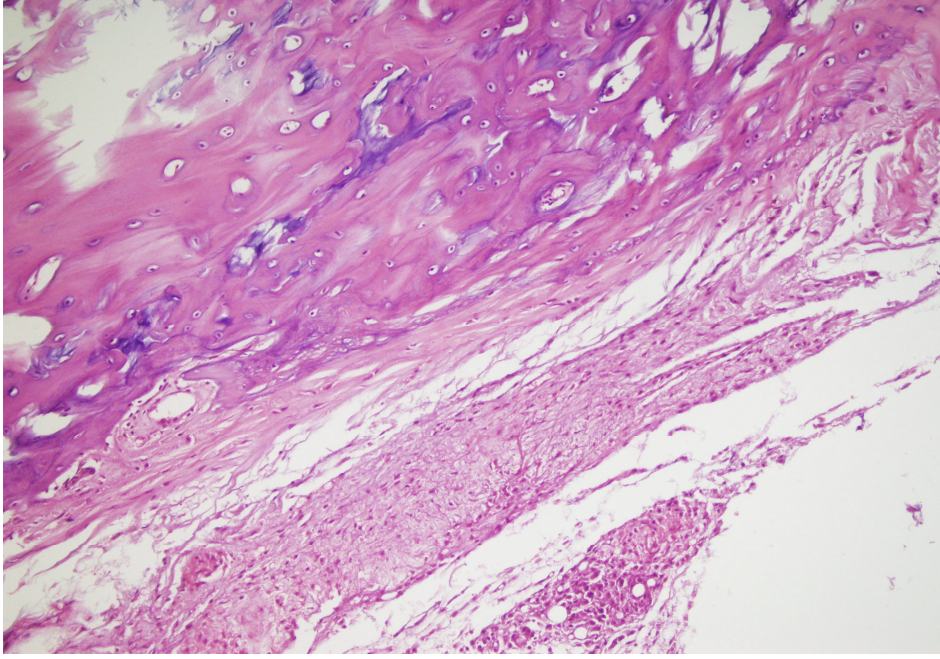
Şekil 5. Kollojen ile artrit oluşturulan ratlarda kıkırdak-kemik destrüksiyon skorları



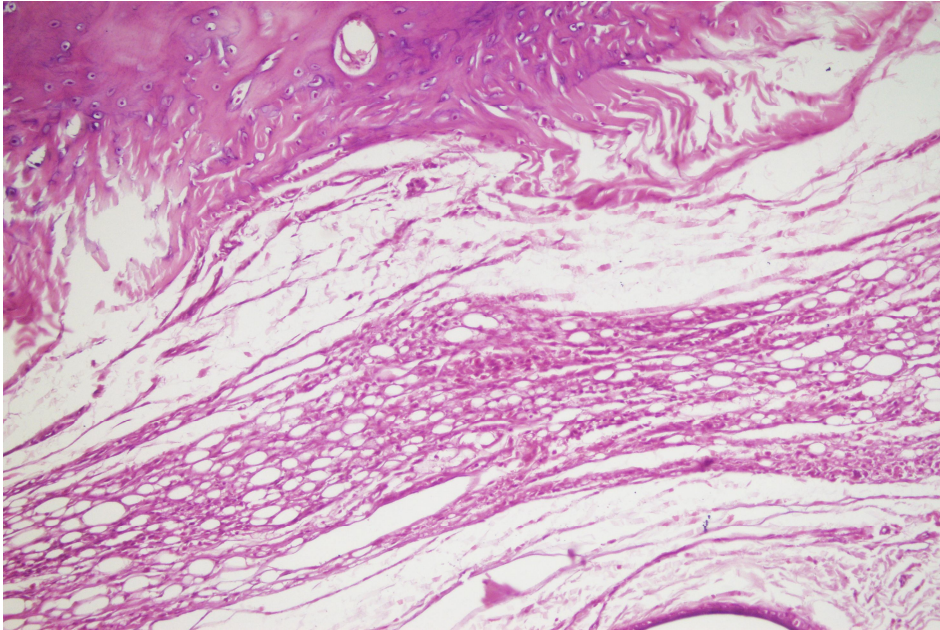
Şekil 6. Grup I (kontrol grubu) ratlarda eklem ve perisinovyal doku histolojik görünümü: normal bir perisinovyal doku ve kıkırdak-kemik dokusu (H&E X400).



Şekil 7. Grup II (artrit grubu) ratlarda eklem ve perisinovyal doku histolojik görünümü: perisinovyal dokuda belirgin inflamasyon ve kıkırdak-kemik destrüksiyonu (H&E X400).



Şekil 8. Grup III (düşük doz PMTX grubu) ratlarda eklem ve perisinovyal doku histolojik görünümü: perisinovyal dokuda ılımlı inflamasyon ve subkondral kıkırdak-kemik destrüksiyonu (H&E X400).

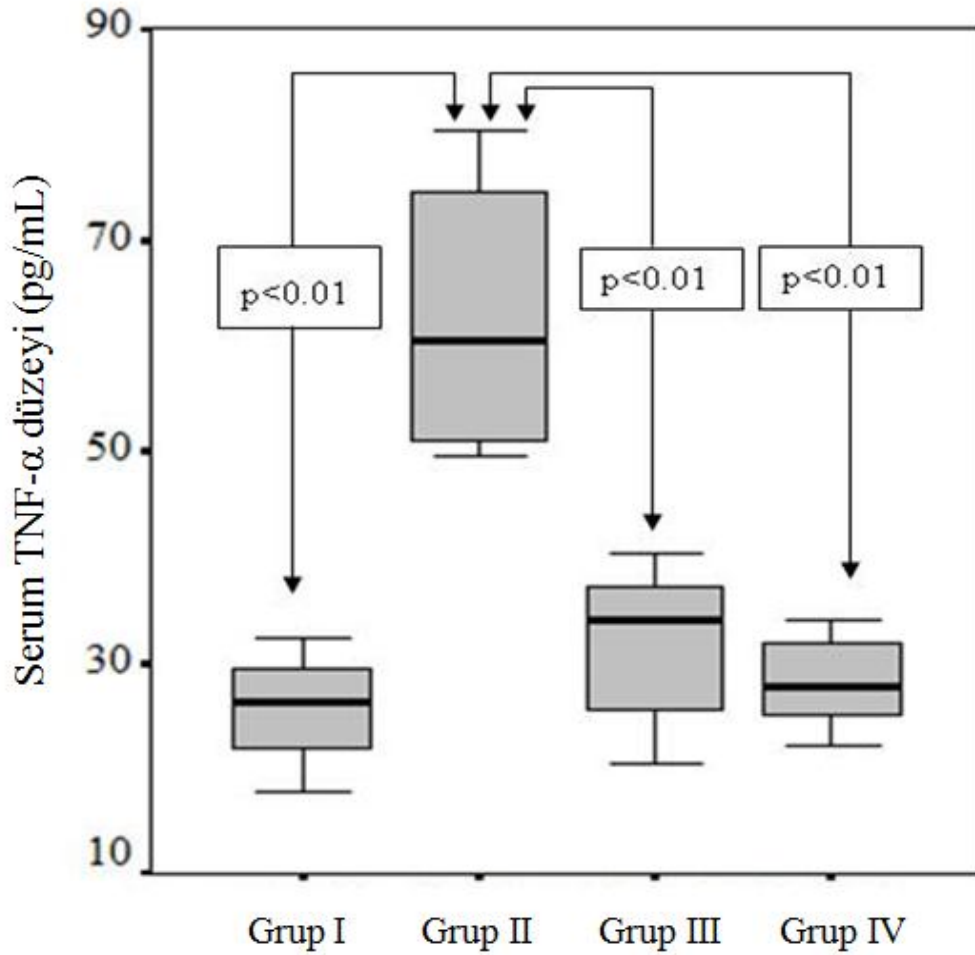


Şekil 9. Grup IV (yüksek doz PMTX grubu) ratlarda eklem ve perisinovyal doku histolojik görünümü: perisinovyal dokuda minimal inflamasyon ve yüzeysel kıkırdak-kemik destrüksiyonu (H&E X400).

3.3. Biyokimyasal Değerlendirme

3.3.1. Serum Sitokin Düzeyleri

Grup II'de TNF- α ve IL-17 düzeyleri, Grup I ile karşılaştırıldığında, yüksekti (her ikisi için $p < 0.01$). Grup III ve Grup IV'te, TNF- α ve IL-17 düzeyleri, Grup II ile karşılaştırıldığında, düşüktü (sırasıyla TNF- α için $p < 0.01$, $p < 0.01$; IL-17 için $p < 0.01$, $p < 0.01$). Grup III, Grup IV TNF- α düzeyleri Grup I'den farksız, IL-17 düzeyleri Grup I'den yüksekti (IL-17 için sırasıyla $p < 0.01$, $p < 0.01$). Grup III ve Grup IV arasında ise bu sitokin düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 10) (Şekil 10-11).



TNF: Tümör nekroz faktör

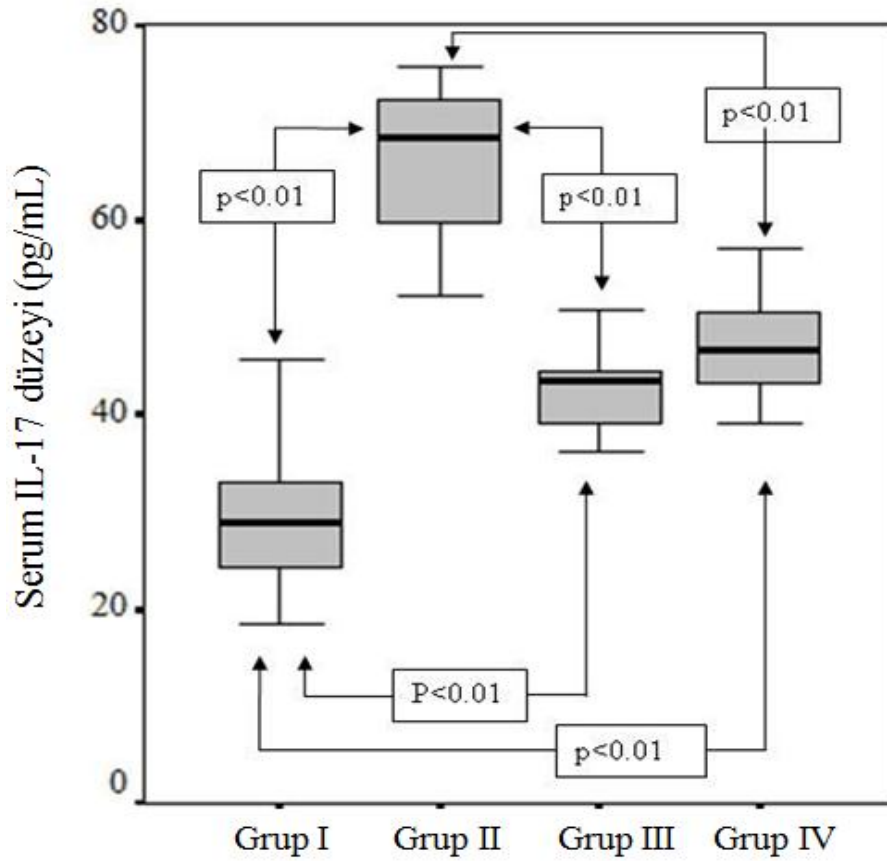
Grup I: Kontrol grubu

Grup II: Artrit grubu

Grup III: Düşük doz PMTX grubu

Grup IV: Yüksek doz PMTX grubu

Şekil 10. Çalışma gruplarında serum TNF- α düzeyleri



IL: İnterlökin

Grup I: Kontrol grubu

Grup II: Artrit grubu

Grup III: Düşük doz PMTX grubu

Grup IV: Yüksek doz PMTX grubu

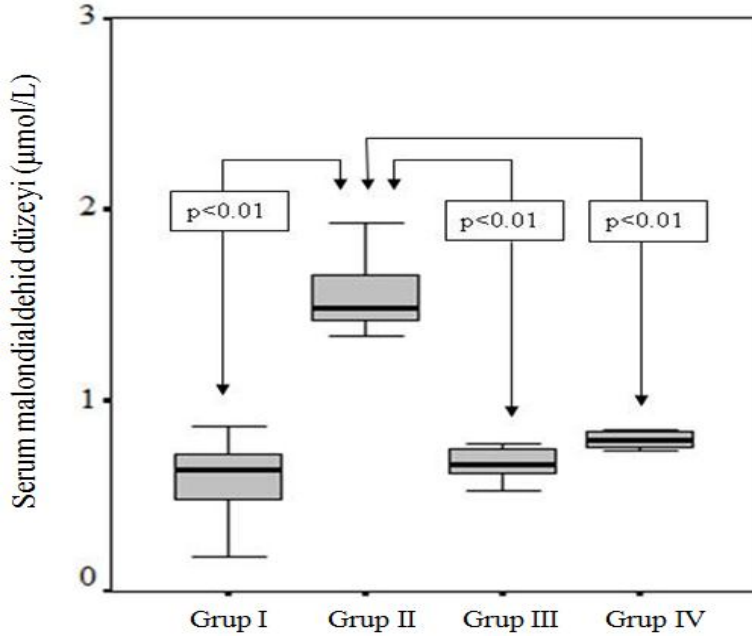
Şekil 11. Çalışma gruplarında serum IL-17 düzeyleri

3.3.2. Serum Malondialdehid Düzeyleri

Grup II serum MDA düzeyi, Grup I ile karşılaştırıldığında, yüksekti ($p < 0.01$). Grup III ve Grup IV serum MDA düzeyleri, Grup II ile karşılaştırıldığında, düşüktü (her ikisi için $p < 0.01$). Grup III ile Grup IV arasında ise MDA düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 10) (Şekil 12).

3.3.3. Serum Antioksidan Enzim Analizleri

Grup II SOD, CAT, GPx aktiviteleri, Grup I ile karşılaştırıldığında, düşüktü (her biri için $p < 0.01$). Grup III SOD, CAT, GPx aktiviteleri, Grup II ile karşılaştırıldığında, yüksekti (sırasıyla $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.05$). Grup IV SOD ve GPx aktiviteleri, Grup II ile karşılaştırıldığında, yüksekti (her biri için $p < 0.01$). Grup II ve Grup IV arasında CAT aktivitesi açısından ise anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 10) (Şekil 13-15).



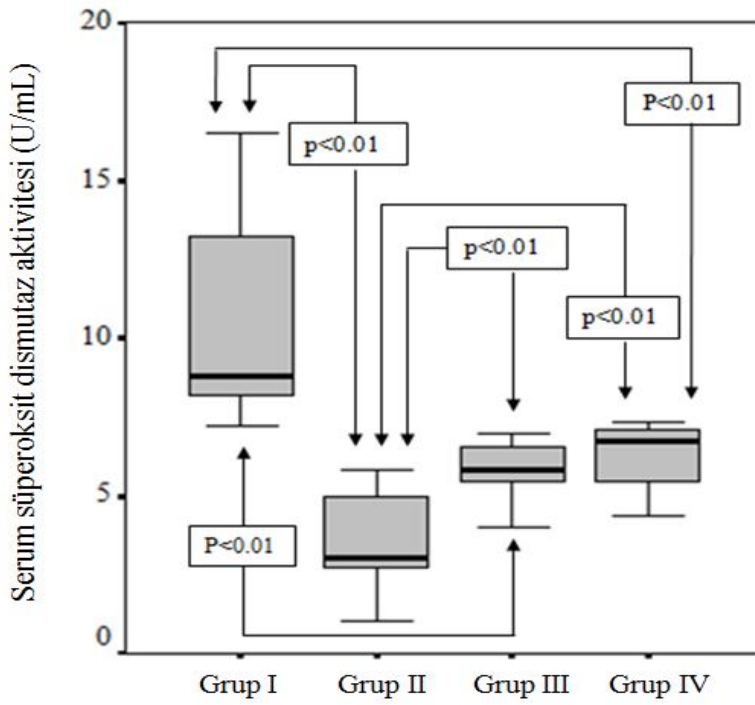
Grup I: Kontrol grubu

Grup II: Artrit grubu

Grup III: Düşük doz PMTX grubu

Grup IV: Yüksek doz PMTX grubu

Şekil 12. Çalışma gruplarında serum malondialdehid düzeyleri



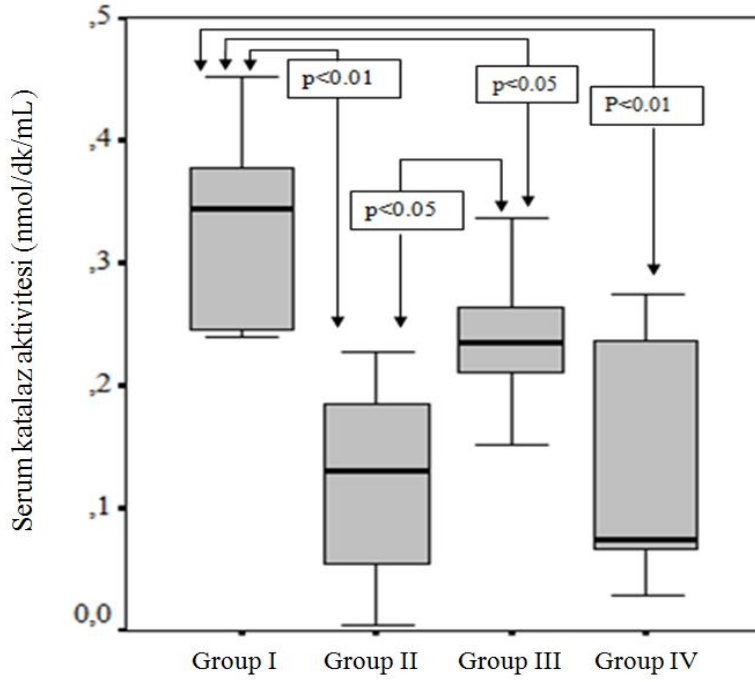
Grup I: Kontrol grubu

Grup II: Artrit grubu

Grup III: Düşük doz PMTX grubu

Grup IV: Yüksek doz PMTX grubu

Şekil 13. Çalışma gruplarında serum süperoksit dismutaz aktiviteleri



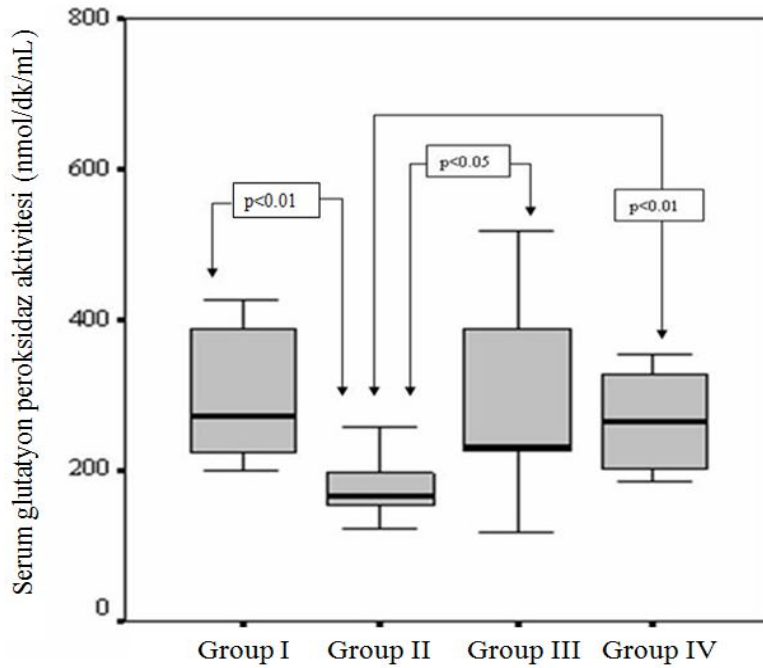
Grup I: Kontrol grubu

Grup II: Artrit grubu

Grup III: Düşük doz PMTX grubu

Grup IV: Yüksek doz PMTX grubu

Şekil 14. Çalışma gruplarında serum katalaz aktiviteleri



Grup I: Kontrol grubu

Grup II: Artrit grubu

Grup III: Düşük doz PMTX grubu

Grup IV: Yüksek doz PMTX grubu

Şekil 15. Çalışma gruplarında serum glutatyon peroksidaz aktiviteleri

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, kollagen ile uyarılmış olan deneysel artrit modelinde, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, kıkırdak ve kemik yıkımı, serum TNF- α , IL-17, MDA ve antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT, GPx) incelenmiştir. Metotreksat gibi bir folik asit antagonisti olan PMTX'in, artrit tedavisindeki etkinliği araştırılmıştır. Tedavi gruplarında inflamatuvar hücre infiltrasyonu, kıkırdak ve kemik yıkımı, serum TNF- α , IL-17, MDA düzeylerinde azalma ve SOD, CAT, GPx antioksidan enzim aktivitelerinde artış belirlendi. Bu bulgular, PMTX'in antiinflamatuvar ve kıkırdak-kemik erozyonunu önleyici etkilere sahip olduğunu göstermektedir.

Romatoid artrit, morbidite ve mortaliteye neden olabilen, kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1). RA ilk 2-3 yılda % 20-30 iş gücü kaybına neden olmaktadır (137). Son çalışmalar, RA'lı hastaların % 50'sinin ilk 10 yıl içinde sakat kaldığını ve yaşam süresinin azaldığını göstermektedir (138). RA nedeniyle gelişen deformiteler, yaşam kalitesinin azalmasına ve iş gücü kaybına neden olmaktadır. Sonuçta, ekonomik kayıp artmaktadır. RA'da, inflamasyonun olabildiğince erken baskılanması ve fonksiyon kaybının en aza indirilmesi temel amaç olmalıdır (139).

Temel etkili ilaçlara alternatif olarak geliştirilen biyolojik tedavi ajanlarının etkinliği ile ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Radyografik progresyon ile ilgili yapılan bir çalışmada, biyolojik tedavi ajanları ile klasik DMARD tedavileri arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Ekonomik verilerin analizi, biyolojik ajanların optimal olarak kullanılan DMARD'lardan daha fazla bir etkinliğe sahip olmadıklarını göstermektedir (140, 141). Biyolojik tedavi ajanları ile ilgili sorun ve kaygılar artmaktadır. Bu ajanlar ile tedavi edilen hastalarda, bakteriyel enfeksiyon riski genel olarak artmıştır (142). Mevcut biyolojik ilaçlar ile ilgili çalışmalar, bu ilaçların DMARD tedavisine göre çok fazla bir etkinliğinin olmadığını göstermektedir. Bu nedenle RA'nın tedavi seçeneğini artırmak için ucuz, etkili, toksisitesi az yeni ajanlara gereksinim vardır (143).

Metotreksat, günümüzde en sık kullanılan DMARD'dır (144). Metotreksat aktivitesi için farklı mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bunlar antiinflamatuvar, antiproliferatif ve immünesupresif etkileri içermektedir (145). PMTX, metotreksat

gibi bir folik asit antagonistidir. TS, GARFT ve daha az ölçüde AICARFT ve DHFR enzimlerini inhibe ederek ve hücre replikasyonu için gerekli folat bağımlı metabolik yolları bozarak etkisini göstermektedir (146).

Rovensky ve ark. (147) deneysel artrit modelinde, metotreksat tedavisi ile artrit skorunda azalma olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda da PMTX verilen ratlarda artrit skorunda gerileme olduğu saptandı.

Oksidatif stres, RA patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (148). RA'lı hastaların sinovyal sıvısındaki inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan süperoksit, hidrojen peroksit gibi radikaller, eklem hasarı ve pannus oluşumuna neden olurlar (149). SOD, CAT, GPx, serbest radikallere karşı defans sisteminde rol alan enzimlerdir. Birçok çalışmada, RA'lı hastalarda bu antioksidan enzim aktivitelerinde düşüş olduğu gösterilmiştir (150). Nivsarkar (151) RA'lı hastalarda, SOD aktivitesinin azaldığını göstermiştir. Rasool ve Varalakshmi (152) artrit oluşturdukları deney hayvanlarında, GSH-Px aktivitesinin azaldığını göstermişlerdir. Kerimova ve ark. (153) RA'lı hastalarda, CAT aktivitesinin azaldığını göstermişlerdir. Salvemini ve ark. (154) deneysel artrit modelinde, SOD tedavisi ile kırık ve kemik yıkımında azalma olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda, PMTX tedavi gruplarında SOD, CAT, GPx aktivitelerinde artış saptandı.

Serbest radikaller protein, lipid ve DNA yapısında bozulmalara neden olurlar (155). Hücre membran lipidleri ile reaksiyona girerek peroksidasyon oluştururlar. Lipit peroksidasyonu, membran yapısına ve reaktif aldehytler üreterek diğer hücre bileşenlerine zarar vermektedir. Böylece, birçok hastalığa ve doku hasarına neden olmaktadır (156).

Malondialdehit, lipid peroksidasyon ürünüdür ve oksidatif stresin bir belirteci olarak kullanılmaktadır (157). Yapılan çalışmalarda, RA'lı hastalarda hem sinovyal sıvıda hem de serumda MDA düzeyleri yüksek bulunmuştur (158). Çalışmamızda da benzer şekilde artrit grubunda, kontrol grubuna göre MDA düzeyleri yüksek saptandı. Bauerova ve ark. (159) deneysel artrit modelinde, metotreksat tedavisi ile MDA düzeylerinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda PMTX tedavisi ile MDA düzeylerinde azalma saptandı.

RA patogenezinde IL-17'nin önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. IL-17, proinflamatuvar bir sitokindir ve RANKL aktivasyonu yaparak, kemik yıkımına neden

olmaktadır. IL-17, RA'lı hastaların hem inflamatuvar eklem sıvılarında hem de periferik kanlarında yüksek bulunmuştur (160). Miranda-Carus ve ark. (161) deneysel artrit modelinde, metotreksat tedavisi ile IL-17 düzeylerinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada PMTX tedavisi ile IL-17 düzeyi azaldı ve kırıldak-kemik yıkımı geriledi.

TNF- α 'nın, RA'da inflamatuvar ve proliferatif süreçlerin başlatılması ve sürdürülmesinde potansiyel rol oynayan bir sitokin olduğu bilinmektedir. TNF- α monositlerden salınır ve RA'lı hastaların sinovyal sıvılarında, dokularında ve serumlarında yüksek düzeylerde saptanır (162). TNF- α 'yı hedef alan tedavi yöntemleri ile artrit baskılandığı gösterilmiştir. Seitz ve ark. (163) RA'lı hastalarda, metotreksat tedavisi ile TNF- α düzeylerinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Çalışmada PMTX verilen tedavi gruplarında, TNF- α düzeylerinde azalma saptandı.

Sonuç olarak, PMTX kollajen ile uyarılan deneysel artrit modelinde, RA patogenezinde önemli rol oynayan yolları inhibe etmektedir. PMTX'in eklem hasarını azaltıcı etkilerinin gösterilmesi, RA tedavisinde altın standart tedavi olarak kabul edilen metotreksata alternatif yeni bir DMARD tedavisi olabileceğini düşündürmektedir. PMTX'in RA tedavisinde alternatif bir tedavi ajanı olarak kullanılabilmesine yönelik, gelecekte daha ileri ve ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5. KAYNAKLAR

1. Tanaka Y. Biologics. Current therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nippon Rinsho* 2007; 65: 1179-1184.
2. Zhang P, Han D, Tang T, Zhang X, Dai K. Inhibition of the development of collagen-induced arthritis in wistar rats through vagus nerve suspension: a 3-month observation. *Inflamm Res* 2008; 57: 322-328.
3. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The premier study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26-37.
4. Shih C, Chen VJ, Gossett LS, Gates SB, MacKellar WC, Habeck LL, et al. Ly231514, a pyrrolo [2,3-d] pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. *Cancer Res* 1997; 57: 1116-1123.
5. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-2644.
6. Cohen MH, Justice R, Pazdur R. Approval summary: pemetrexed in the initial treatment of advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2009; 14: 930-935.
7. Van den berg W. Animal models of arthritis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (editors). *Rheumatology*. Fourth Edition, Spain: Mosby-Elsevier, 2008; 811-818.
8. Williams RO. Collagen-induced arthritis as a model for rheumatoid arthritis. *Methods Mol Med* 2004; 98: 207-216.

9. Lawson BR, Belkowski SM, Whitesides JF, Davis P, Lawson JW. Immunomodulation of murine collagen-induced arthritis by n, n-dimethylglycine and a preparation of perna canaliculus. *BMC Complement Altern Med* 2007; 7: 20-21.
10. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American college of rheumatology ad hoc committee on clinical guidelines. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 713-722.
11. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-346.
12. Semble EL. Rheumatoid arthritis: new approaches for its evaluation and management. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 190-201.
13. Morales-Torres J. Antiquity of rheumatoid arthritis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (editors). *Rheumatology*. Fourth Edition, Spain: Mosby-Elsevier 2008; 751-753.
14. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 269-281.
15. Yenil O, Lav I, Bilecen L. Epidemiological study on the infectious rheumatic syndrome in Turkey. II. Occurrence of rheumatoid arthritis in the sagmalcilar district of İstanbul. Influencing of various factors and tuberculosis]. *Z Rheumaforsch* 1968; 27: 215-223.
16. Akar S, Birlik M, Gurler O, Sari I, Onen F, Manisali M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir, Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 416-420.
17. Kacar C, Gilgil E, Tuncer T, Butun B, Urhan S, Arikan V, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 212-214.

18. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 american college of rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 182-188.
19. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094-1108.
20. Fresko İ. Romatoid artrit etyoloji ve patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 7-11.
21. Molokhia M, McKeigue P. Risk for rheumatic disease in relation to ethnicity and admixture. *Arthritis Res* 2000; 2: 115-125.
22. Macgregor AJ, Silman AJ. Classification and epidemiology. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (editors). *Rheumatology*. Fourth Edition, Spain: Mosby-Elsevier, 2008; 755-761.
23. Deighton C, Criswell LA. Genetics of the major histocompatibility complex in rheumatoid arthritis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (editors). *Rheumatology*. Fourth Edition, Spain: Mosby-Elsevier, 2008; 801-811.
24. James R. Rheumatoid arthritis. Goldman L, Ausiello D (editors). *Cecil Textbook of Medicine*. 23th edition, Philadelphia: Saunders, 2007: 2003-2014.
25. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 3: 265-272.
26. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 910-917.
27. Persellin RH. The effect of pregnancy on rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1976; 27: 922-927.

28. Ergin S. Romatoid artrit ve sjögren sendromu. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (editörler). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi, 2000; 1549-1576.
29. Solak O, Altındış M, Toktaş H, Dünder Ü, Köken R, Türel A, et al. Romatoid artrit ve human parvovirüs B19. Turk J Rheumatol 2009; 24: 17-20.
30. Shiozawa S, Shiozawa K, Fujita T. Morphologic observations in the early phase of the cartilage-pannus junction. Light and electron microscopic studies of active cellular pannus. Arthritis Rheum 1983; 26: 472-478.
31. Harris ED, Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. N Engl J Med 1990; 322: 1277-1289.
32. Özsoy MH, Altınel L, Başarır K, Çavuşoğlu A, Dinçel V. Romatoid artritte eklem hastalığının patogenezi. TOTBİD Dergisi 2006; 3: 101-110.
33. Firestein GS, Zvaifler NJ. Peripheral blood and synovial fluid monocyte activation in inflammatory arthritis. II. Low levels of synovial fluid and synovial tissue interferon suggest that gamma-interferon is not the primary macrophage activating factor. Arthritis Rheum 1987; 30: 864-871.
34. Weyand CM. New insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2000; 1: 3-8.
35. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. Medicine (Baltimore) 2003; 82: 407-413.
36. Fox DA. Cytokine blockade as a new strategy to treat rheumatoid arthritis: inhibition of tumor necrosis factor. Arch Intern Med 2000; 160: 437-444.
37. Chen E, Keystone EC, Fish EN. Restricted cytokine expression in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1993; 36: 901-910.

38. Akil M, Amos RS. Abc of rheumatology. Rheumatoid arthritis-I: clinical features and diagnosis. *BMJ* 1995; 310: 587-590.
39. Goldring SR, Gravallesse EM. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 195-199.
40. Khurana R, Berney SM. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. *Pathophysiology* 2005; 12: 153-165.
41. Hamuryudan V. Romatoid artrit. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler). İç Hastalıkları. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2005; 2702-2713.
42. Sokka T, Pincus T. Quantitative joint assessment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 58-62.
43. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903-911.
44. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M, et al. Very recent onset arthritis-clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 2002; 29: 2278-2287.
45. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 1998; 1: 18-24.
46. Yavuz KŞ. Romatoid artritın eklem bulguları. Hamuryudan V (ed). Romatoid artrit. Ankara: MD Yayıncılık, 2002; 16-19.
47. Baysal O, Baysal T, Altay Z, Aykol G. Romatoid artritte görülen ayak deformiteleri. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 3: 173-176.
48. Halla JT, Schrohenloher RE, Koopman WJ. Local immune responses in certain extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 698-701.

49. Turesson C, Matteson EL. Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 206-211.
50. Taci Hoca N, Yurdakul AS. Pulmonary involvement in collagen tissue diseases. *Tuberk Toraks* 2004; 52: 189-198.
51. Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 221-227.
52. Hamuryudan V. Romatoid artrit. Romatolojik hastalıklar sempozyum dizisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2003; 34: 19-29.
53. Hazenberg BP, van Rijswijk MH. Clinical and therapeutic aspects of aa amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 661-690.
54. Al-Awadhi AM, Olusi SO, Al-Zaid NS, Prabha K, Al-Ali N, Al-Jarallah KH, George S. Prevalence of hypothyroidism among arabs with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 472-473.
55. Scott DG, Bacon PA, Tribe CR. Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 288-297.
56. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89: 888-892.
57. Direskeneli H, Yavuz KŞ, Fresko İ, Çakır N, Ertenli İ. Romatoid artrit etyopatogenezi, eklem bulguları, laboratuvar bulguları, ayırıcı tanı ve tedavi ilkeleri. Hamuryudan V (ed). Romatoid artrit. Ankara: MD Yayıncılık, 2002; 8-55.

58. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an american college of rheumatology/european league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569-2581.
59. Keser G. Romatoid artitte laboratuar testleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 31-34.
60. Keser G. Akut faz reaktanları. 11. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı, 2009; 182-184.
61. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol* 2005; 117: 104-11.
62. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004; 279: 48487-48490.
63. İnanç N, İnanç M. Erken romatoid artrit. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 18-24.
64. Lipsky PE. Rheumatoid arthritis laboratory findings. Braunwald E, Fauci SA Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (editors). *Harrisons Principles of Internal Medicine*. 15th, New York: Mcgraw-Hill, 2001; 1928-1937.
65. Keser G. Romatolojik hastalıkların tanısında laboratuar testleri. Doğanavşargil E, Gümüşdiş G (editörler). *Klinik Romatoloji El Kitabı*. İzmir: İzmir Güven Kitabevi, 2003; 117-135.
66. Steiner G, Smolen J. Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. *Arthritis Res* 2002; 2: 1-5.
67. Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and igm rheumatoid factors. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 809-814.

68. Westwood OM, Nelson PN, Hay FC. Rheumatoid factors: what's new? *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 379-385.
69. GümüŖdiŖ G. Romatoid artrit. DođanavŖargil E, GümüŖdiŖ G (editörler). *Klinik Romatoloji El Kitabı*. İzmir: İzmir Güven Kitabevi, 2003; 209-227.
70. van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Cats A, van der Voort EA, Breedveld FC. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow up study. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1029-1035.
71. Akil M, Veerapen K. Romatolojinin ABC'si. Eris C, Oner İ, Aydın K (çeviren) s.50-55, 3. Baskı, İstanbul: Sigma Publishing, 2009.
72. Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Use and significance of anti-ccp autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 20-25.
73. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 380-386.
74. van Jaarsveld CH, ter Borg EJ, Jacobs JW, Schellekens GA, Gmelig-Meyling FH, van Booma-Frankfort C, et al. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 689-697.
75. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J, Pesakova V, Ruzickova S. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 427-430.
76. Leach TJ. Imaging in rheumatoid arthritis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (editors). *Rheumatology*. Fourth Edition, Spain: Mosby-Elsevier, 2008; 793-800.

77. Rau R. Romatolojide Görüntüleme Yöntemleri. Kasabalıgil A (çeviren) s.1-20, İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, 2008.
78. Taylor PC. The value of sensitive imaging modalities in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 210-213.
79. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M, Narvestad E, Moller J, Thomsen HS, Ostergaard M. Detection of bone erosions in rheumatoid arthritis wrist joints with magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 25-27.
80. van Zeben D, Breedveld FC. Prognostic factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1996; 44: 31-33.
81. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 196-201.
82. Kim HR, Park MK, Cho ML, Yoon CH, Lee SH, Park SH, et al. Macrophage migration inhibitory factor upregulates angiogenic factors and correlates with clinical measures in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 927-936.
83. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American college of rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 762-784.
84. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The american college of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The committee on outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 729-740.
85. Smolen JS. The work of the EULAR standing committee on international clinical studies including therapeutic trials (escisit). *Br J Rheumatol* 1992; 31: 219-220.

86. Boers M, Tugwell P, Felson DT, van Riel PL, Kirwan JR, Edmonds JP, et al. World health organization and international league of associations for rheumatology core endpoints for symptom modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol Suppl* 1994; 41: 86-89.
87. Mevorach D, Paget SA. Romatoloji Ve Klinik Ortopedi El Kitabı. Yazıcı Y, Erkan D, İnce A (çeviren) s.192-229, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004.
88. Demirel A, Kırnay M. Romatoid artrit tedavisinde geleneksel ve güncel yaklaşımlar. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2010; 1: 74-84.
89. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2591-2602.
90. Katz WA, Rothenberg R. Section 4: treating the patient in pain. *J Clin Rheumatol* 2005; 11: 16-27.
91. Karadağ Ö, Kiraz S. Romatoid artrit tedavisi: kısa etkili ilaçlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 46-51.
92. Kita T, Kume N, Minami M, Hayashida K, Murayama T, Sano H, et al. Role of oxidized ldl in atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 947: 199-205.
93. Akkoç N. Romatolojik hastalıklarda doğru steroid kullanımı. 9. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı, 2007; 121-123.
94. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American college of rheumatology ad hoc committee on clinical guidelines. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 723-731.
95. Borchers AT, Keen CL, Cheema GS, Gershwin ME. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34: 465-483.
96. Swierkot J, Szechinski J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rep* 2006; 58: 473-492.

97. Battistone MJ, Williams HJ. Disease-modifying antirheumatic drugs 3: methotrexate. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (editors). Rheumatology. Fourth Edition, Spain: Mosby-Elsevier, 2008; 449-459.
98. Top C, Terekeci H. Romatoid artrit tedavisinde hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2008; 28: 387-398.
99. Gümüşdiş G. Romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar. Doğanavşargil E, Gümüşdiş G (editörler). Klinik Romatoloji. İzmir: İzmir Güven Kitabevi, 2003; 169-194.
100. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs 2005; 65: 1825-1849.
101. Sturrock RD. Disease-modifying antirheumatic drugs 1: antimalarials and gold. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (editors). Rheumatology. Fourth Edition, Spain: Mosby-Elsevier, 2008; 433-436.
102. Kavaklı S, Dağhoğlu M, Seven M. Antimalaryal ilaçların oküler yan etkileri. Romatoloji Gündemi 1998; 3: 56-60.
103. Pinto P, Dougados M. Leflunomide in clinical practice. Acta Reumatol Port 2006; 31: 215-224.
104. Keystone E, Haraoui B. Disease-modifying antirheumatic drugs 4: leflunomide. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (editors). Rheumatology. Fourth Edition, Spain: Mosby-Elsevier, 2008; 461-469.
105. Jones G, Brooks PM. Injectable gold compounds: an overview. Br J Rheumatol 1996; 35: 1154-1158.
106. Yurdakul S. Uzun etkili ilaçlar. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 25: 52-59.

107. Balaban B, Tan K, Alaca R. Romatoid artrit tedavisinde hastalığı modifiye edici ilaçlar. Romatizma 2001; 3: 177-185.
108. Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2006; 355: 704-712.
109. Bingham SJ, Buch MH, Kerr MA, Emery P, Valadao Barcelos AT. Induction of antinuclear antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and leflunomide. Arthritis Rheum 2004; 50: 4072-4073.
110. Cush JJ, Kavanaugh A. Tnf- α blocking therapies. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (editors). Rheumatology. Fourth Edition, Spain: Mosby-Elsevier, 2008; 501-517.
111. Ertenli İ. Romatoid artritte yeni tedaviler. Turkiye Klinikleri J İnt Med Sci 2006; 25: 60-64.
112. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the armada trial. Arthritis Rheum 2003; 48: 35-45.
113. Şentürk T. Biyolojik tedaviler-3n1k: ne, nasıl, ne zaman, kime. 11.Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı, 2009; 187-190.
114. Fleischmann R, Yocum D. Does safety make a difference in selecting the right tnf antagonist? Arthritis Res Ther 2004; 2: 12-18.
115. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. Nat Clin Pract Rheumatol 2006; 2: 602-610.
116. Valesini G, Iannuccelli C, Marocchi E, Pascoli L, Scalzi V, Di Franco M. Biological and clinical effects of anti-tnf alpha treatment. Autoimmun Rev 2007; 7: 35-41.

117. Moreland LW. Drugs that block tumour necrosis factor: experience in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 39-53.
118. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Sieper J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007; 3: 2-22.
119. Karaaslan Y. Yeni hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar. Hamuryudan V (ed). Romatoid artrit. 1. Baskı, Ankara: MD yayıncılık, 2002; 88-94.
120. Atzeni F, Doria A, Maurizio T, Sarzi-Puttini P. What is the role of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis? *Autoimmun Rev* 2007; 6: 553-558.
121. Breedveld F, Agarwal S, Yin M, Ren S, Li NF, Shaw TM, Davies BE. Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: b-cell levels do not correlate with clinical response. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 1119-1128.
122. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370: 1861-1874.
123. Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, Mease P, Breedveld FC, Smolen JS, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2-29.
124. Taylor EC. Design and synthesis of inhibitors of folate-dependent enzymes as antitumor agents. *Adv Exp Med Biol* 1993; 338: 387-408.
125. Goldman ID, Matherly LH. The cellular pharmacology of methotrexate. *Pharmacol Ther* 1985; 28: 77-102.
126. Rustum YM, Harstrick A, Cao S, Vanhoefer U, Yin MB, Wilke H, Seeber S. Thymidylate synthase inhibitors in cancer therapy: direct and indirect inhibitors. *J Clin Oncol* 1997; 15: 389-400.

127. Taylor EC, Kuhnt D, Shih C, Rinzel SM, Grindey GB, Barredo J, et al. A dideazatetrahydrofolate analogue lacking a chiral center at c-6, n-[4-[2-(2-amino-3,4-dihydro-4-oxo-7h-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]-l-glutamic acid, is an inhibitor of thymidylate synthase. *J Med Chem* 1992; 35: 4450-4454.
128. Rollins KD, Lindley C. Pemetrexed: a multitargeted antifolate. *Clin Ther* 2005; 27: 1343-1382.
129. Westerhof GR, Schornagel JH, Kathmann I, Jackman AL, Rosowsky A, Forsch RA, et al. Carrier- and receptor-mediated transport of folate antagonists targeting folate-dependent enzymes: correlates of molecular-structure and biological activity. *Mol Pharmacol* 1995; 48: 459-4571.
130. Tonkinson JL, Worzalla JF, Teng CH, Mendelsohn LG. Cell cycle modulation by a multitargeted antifolate, ly231514, increases the cytotoxicity and antitumor activity of gemcitabine in ht29 colon carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59: 3671-3676.
131. Tokgöz B. Malign hastalıkların seyrinde böbreğin etkilenmesi ve kemoterapiye bağlı ABY. *TNDT Dergisi* 2006; 15: 79-86.
132. Hendricksen K, Moonen PM, van der Heijden AG, Molkenboer-Kuenen J, Hulsbergen-van de Kaa CA, Witjes JA. Potential and toxicity of intravesical pemetrexed: a preclinical study in pigs. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2597-2601.
133. Trentham DE, Townes AS, Kang AH. Autoimmunity to type II collagen an experimental model of arthritis. *J Exp Med* 1977; 146: 857-868.
134. Larsson P, Kleinau S, Holmdahl R, Klareskog L. Homologous type II collagen-induced arthritis in rats. Characterization of the disease and demonstration of clinically distinct forms of arthritis in two strains of rats after immunization with the same collagen preparation. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 693-701.

135. Choi J, Yoon BJ, Han YN, Lee KT, Ha J, Jung HJ, Park HJ. Antirheumatoid arthritis effect of rhus verniciflua and of the active component, sulfuretin. *Planta Med* 2003; 69: 899-904.
136. Barsante MM, Roffe E, Yokoro CM, Tafuri WL, Souza DG, Pinho V, et al. Anti-inflammatory and analgesic effects of atorvastatin in a rat model of adjuvant-induced arthritis. *Eur J Pharmacol* 2005; 516: 282-289.
137. Sokka T. Work disability in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 71-74.
138. Young A, Koduri G, Batley M, Kulinskaya E, Gough A, Norton S, Dixey J. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 350-357.
139. Levent Ö, Ataman Ş. Romatoid artrit tedavisinde yeni yaklaşımlar. *T Klin FTR* 2002; 2: 124-142.
140. Graudal N, Jurgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2852-2863.
141. Finckh A, Bansback N, Marra CA, Anis AH, Michaud K, Lubin S, et al. Treatment of very early rheumatoid arthritis with symptomatic therapy, disease-modifying antirheumatic drugs, or biologic agents: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2009; 151: 612-621.
142. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of ra. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 976-986.

143. Lu LJ, Bao CD, Dai M, Teng JL, Fan W, Du F, et al. Multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with t-614 compared with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 979-987.
144. Fan PT, Leong KH. The use of biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36: 128-134.
145. Xinqiang S, Fei L, Nan L, Yuan L, Fang Y, Hong X, et al. Therapeutic efficacy of experimental rheumatoid arthritis with low-dose methotrexate by increasing partially cd4+cd25+ treg cells and inducing th1 to th2 shift in both cells and cytokines. *Biomed Pharmacother* 2010; 64: 463-471.
146. Chattopadhyay S, Moran RG, Goldman ID. Pemetrexed: biochemical and cellular pharmacology, mechanisms, and clinical applications. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 404-417.
147. Rovensky J, Stancikova M, Rovenska E, Stvrtina S, Stvrtinova V, Svik K. Treatment of rat adjuvant arthritis with flavonoid (detralex), methotrexate, and their combination. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 798-804.
148. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: 265-278.
149. Halliwell B, Hoult JR, Blake DR. Oxidants, inflammation, and anti-inflammatory drugs. *FASEB J* 1988; 2: 2867-2873.
150. Imadaya A, Terasawa K, Tosa H, Okamoto M, Toriizuka K. Erythrocyte antioxidant enzymes are reduced in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988; 15: 1628-1631.
151. Nivsarkar M. Improvement in circulating superoxide dismutase levels: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 270: 714-716.

152. Rasool M, Varalakshmi P. Protective effect of *Withania somnifera* root powder in relation to lipid peroxidation, antioxidant status, glycoproteins and bone collagen on adjuvant-induced arthritis in rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21: 157–164.
153. Kerimova AA, Atalay M, Yusifov EY, Kuprin SP, Kerimov TM. Antioxidant enzymes; possible mechanism of gold compound treatment in rheumatoid arthritis. *Pathophysiology* 2000; 7: 209-213.
154. Salvemini D, Mazzon E, Dugo L, Serraino I, De Sarro A, Caputi AP, Cuzzocrea S. Amelioration of joint disease in a rat model of collagen-induced arthritis by m40403, a superoxide dismutase mimetic. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2909-2921.
155. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta* 2003; 329: 23-38.
156. Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res* 1998; 39: 1529-1542.
157. Garg N, Singh R, Dixit J, Jain A, Tewari V. Levels of lipid peroxides and antioxidants in smokers and nonsmokers. *J Periodontal Res* 2006; 41: 405-410.
158. Kamanli A, Naziroglu M, Aydilek N, Hacievliyagil C. Plasma lipid peroxidation and antioxidant levels in patients with rheumatoid arthritis. *Cell Biochem Funct* 2004; 22: 53-57.
159. Bauerova K, Paulovicova E, Mihalova D, Drafi F, Strosova M, Mascia C, et al. Combined methotrexate and coenzyme q therapy in adjuvant-induced arthritis evaluated using parameters of inflammation and oxidative stress. *Acta Biochim Pol* 2010; 57: 347-354.

160. Niimoto T, Nakasa T, Ishikawa M, Okuhara A, Izumi B, Deie M, et al. MicroRNA-146a expresses in interleukin-17 producing t cells in rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2010; 11: 209-219.
161. Miranda-Carus ME, Balsa A, Benito-Miguel M, Perez de Ayala C, Martin-Mola E. Il-15 and the initiation of cell contact-dependent synovial fibroblast-t lymphocyte cross-talk in rheumatoid arthritis: effect of methotrexate. *J Immunol* 2004; 173: 1463-1476.
162. Manicourt DH, Triki R, Fukuda K, Devogelaer JP, Nagant de Deuxchaisnes C, Thonar EJ. Levels of circulating tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with rheumatoid arthritis. Relationship to serum levels of hyaluronan and antigenic keratan sulfate. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 490-499.
163. Seitz M, Zwicker M, Villiger PM. Pretreatment cytokine profiles of peripheral blood mononuclear cells and serum from patients with rheumatoid arthritis in different american college of rheumatology response groups to methotrexate. *J Rheumatol* 2003; 30: 28-35.

6. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılı Elazığ doğumluyum. İlk orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 1998-2004 yılları arasında Uludağ Üniversitesinde tıp eğitimimi tamamladım. 2006 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında başladığım Araştırma Görevliliği halen devam etmektedir. Evli ve bir çocuk babasıyım. Yabancı dilim İngilizcedir.