

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

**KOLLAJEN İLE UYARILAN DENEYSEL ARTRİT
MODELİNDE SORAFENİBİN OLASI ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Maşallah ÇAKIRER**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Nevzat GÖZEL**

**ELAZIĞ
2016**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN V.

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.

Yrd. Doç. Dr. Nevzat GÖZEL

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

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

TEŞEKKÜR

Tezimin oluşumu ve tamamlanmasında katkıları olan Yrd. Doç. Dr. Nevzat GÖZEL, Prof. Dr. Süleyman Serdar KOCA, Prof. Dr. Kazım ŞAHİN, Prof. Dr. Adile Ferda DAĞLI, Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU, Uzm. Dr. Ahmet KARATAŞ ve Uzm. Dr. Burak ÖZ'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimime değerli katkıları olan Prof. Dr.Emir DÖNDER, Prof. Dr. Süleyman Serdar KOCA, Prof. Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU, Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN, Prof. Dr. Mehmet YALNIZ, Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER, Prof. Dr. Bilge AYGEN, Prof. Dr. Orhan Kürşat POYRAZOĞLU, Doç. Dr. Ulvi DEMİREL, Yrd. Doç. Dr. Nevzat GÖZEL, Yrd. Doç. Dr. Kader UĞUR, Yrd. Doç. Dr. Abdurrahman ŞAHİN, Yrd. Doç. Dr. Ramazan ULU, Yrd. Doç. Dr. Asude AKSOY, Yrd. Doç. Dr. Ömür Gökmen SEVİNDİK, Uzm. Dr. Zeki KEMEÇ, Uzm. Dr. Murat İSPIROĞLU, Uzm. Dr. Nurettin TUNÇ, Uzm. Dr. Yusuf Selçuk ŞENER, Uzm. Dr. Ahmet KARATAŞ, Uzm. Dr. Ahmet YILDIRIM, Uzm. Dr. Barış GÜNDOĞDU, Uzm. Dr. Burak ÖZ ve Uzm. Dr. Servet YOLBAŞ'a

Mesai saatlerini ve zorlu nöbet akşamlarını paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma ve personelimize,

Yaşamım boyunca emeklerini esirgemeyen iyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan sevgili annem, babam, kardeşlerim, kayınvalidem, kayınpederim'e ve tüm sevenlerime,

İyi ve kötü günümde yanımda olan, uzun bir ömrü beraber geçirmeyi istediğim sevgili eşim Büşra'ya, aydınlık geleceğim kızım Beren Erva ve oğlum Ahmet Eymen'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Romatoid artrit (RA), başlıca sinovyal doku, kıkırdak ve subkondral kemiği hedef alan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Sorafenib hepatosellüler, renal hücreli ve tiroid kanserlerinde kullanılan bir multikinaz inhibitörüdür. Bu çalışmanın amacı, deneysel artrit modelinde sorafenibin potansiyel terapötik etkilerini ortaya koymaktır.

Çalışmaya 43 adet, 8-10 haftalık, Wistar albino cinsi dişi rat alındı. Ratlar randomize şekilde 5 gruba ayrıldı. Grup I kontrol grubu (n=10), Grup II artrit grubu (n=7), Grup III etanersept (5 mg/kg) grubu (n=8), Grup IV yüksek (30 mg/kg) doz sorafenib grubu (n=9) ve Grup V düşük (10 mg/kg) doz sorafenib grubu (n=9) olarak belirlendi. Grup II, III, IV, V ratlara artrit oluşturmak için intradermal olarak inkomplet Freund adjuvanı ile kombine edilen tavuk tip II kollajeni (1. ve 7. günler) uygulandı. Sorafenib, grup IV ve V'deki ratlara artrit geliştiği günden (çalışmanın 14. günü) başlayarak çalışma sonuna kadar grup V'e 10 mg/kg, grup IV'e 30 mg/kg dozunda nazogastrik sonda ile her gün uygulandı. Grup III'deki ratlara ise haftalık 5 mg/kg dozunda etanersept subkutan yolla uygulandı.

Tüm ratlar 33. gün sakrifiye edilerek kan örnekleri alındı ve histopatolojik analizler için arka bacakları diz altından ampute edildi. Doku homojenatından ise VEGF, VEGFR2 (VEGF Reseptör 2) ve β -aktin (kontrol) Western Blot yöntemi ile değerlendirildi. Pençelerdeki perisinovyal inflamasyon ve kıkırdak-kemik destrüksiyonu belirlendi.

Grup III, IV ve V'in 33. gün artrit skorları, kendi gruplarının 13. gün skorları ve Grup II'nin 33. gün artrit skoru ile karşılaştırıldığında düşüktü. Grup III, IV ve V'te doku VEGF ve VEGFR2 düzeyleri, Grup II ile karşılaştırıldığında düşüktü. Grup III, IV ve V ratlardan alınan eklem doku örneklerinin histopatolojik skorlamasında, perisinovyal inflamasyon ve kıkırdak-kemik destrüksiyonu skorlarında, Grup II ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma vardı.

Bu çalışma, kollajen ile uyarılan artrit modelinde, Sorafenibin kıkırdak-kemik destrüksiyonunu önlediğini gösteren ilk çalışmadır. Bu sonuçlar, RA tedavisinde sorafenibin etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, sorafenib.

ABSTRACT

TREATMENT SORAFENIB IN THE COLLAGEN-INDUCED ARTHRITIS MODEL

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that mainly targets the synovial tissue, cartilage and subchondral bone. Sorafenib is a multikinase inhibitor which used in hepatocellular, renal cell and thyroid cancer. The aim of this study is to present the potential therapeutic effects of sorafenib on experimental arthritis model.

Fourty three Wistar albino female rats, aged 8-10 weeks were used. The rats were divided randomly into five groups. Group-I as control group (n=10), Group-II as arthritis group (n=7), Group-III as etanercept (5 mg/kg) group (n=8), Group-IV as high dose (30 mg/kg) sorafenib group (n=9) and Group-V as low dose (10 mg/kg) sorafenib group (n=9) were assigned. Arthritis in Group II, III, IV and V rats was induced by intradermal injection of chicken type II collagen combined with incomplete Freund's adjuvant (on 1st and 7th day). Sorafenib administration to Group IV and V was started after the onset of arthritis (14th day of study) with nasogastric cannula until the end of the study at the dose of 10 mg/kg to Group V and 30 mg/kg to the Group IV daily. Weekly the dose of 5 mg/kg etanercept was given to Group III subcutaneously.

Trunk blood was collected from the rats that were sacrificed at the thirty third day and the hind legs of the rats were amputated below the knee for histopathological analysis. Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGFR2 (VEGF Receptor 2) and β -aktin (control) was evaluated by Western Blot method from the tissue homogenates. Perisynovial inflammation and cartilage-bone destruction in the paw were determined.

When it has been matched the 33th day arthritis score of Group III, IV, V with 13th day arthritis score of its own groups and the 33th day arthritis score of Group II, was lower. According to the Group II, tissue VEGF and VEGFR2 levels of Group III, IV and V was lower. Significant decrease was seen on histopathological scoring, perisynovial inflamation and cartilage-bone desturiction score on the Group III, IV and V rats joint tissue samples when compared to Group II.

This study is the first study which shows Sorafenib prevents cartilage-bone destruction on collagen induced arthritis modal. The results preoccupied sorafenib which is an anti VEGF can be effective in romatoid arthritis treatment.

Key words: Rheumatoid arthritis, sorafenib.



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Romatoid Artrit	1
1.1.1. Tanım	1
1.1.2. Tarihçe	1
1.1.3. Epidemiyoloji	2
1.1.4. Etiyoloji	2
1.1.4.1. Genetik Faktörler	3
1.1.4.2. Enfeksiyonlar	3
1.1.4.3. Cinsiyet ve Hormonal Faktörler	4
1.1.4.4. Isı Şok Proteini (IŞP)	5
1.1.4.5. Çevresel Faktörler	5
1.1.5. Patogenez	6
1.1.6. Klinik	9
1.1.6.1. Klinik Prezantasyon	9
1.1.6.2. Eklem Tutulumu	10
1.1.6.3. Eklem Dışı Belirtiler	13
1.1.7. Tanı/Sınıflama Kriterleri	16
1.1.7.1. Laboratuvar	18
1.1.7.1.1. Hematolojik Bulgular	18
1.1.7.1.2. Akut Faz Reaktanları	19
1.1.7.1.2.1. Eritrosit Sedimentasyon Hızı	19

1.1.7.1.2.2. C-Reaktif Protein	19
1.1.7.1.3. Serolojik ve İmmünolojik Bulgular	20
1.1.7.1.3.1. Romatoid Faktör	20
1.1.7.1.3.2. Anti-Siklik Sitrülünlenmiş Peptid (Anti-CCP)	21
1.1.7.1.4. Eklem Sıvısı	22
1.1.7.2. Radyografik Bulgular	22
1.1.8. Hastalığın Seyri ve Prognoz	25
1.1.9. Ayırıcı Tanı	25
1.1.10. Romatoid Artritin Komplikasyonları	27
1.1.11. Romatoid Artritin Tedavisi	27
1.1.11.1. Nonfarmakolojik Tedavi	28
1.1.11.2. Farmakolojik Tedavi	28
1.1.11.2.1. Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar	30
1.1.11.2.2. Kortikosteroidler	30
1.1.11.2.3. Hastalığı modifiye edici ilaçlar (DMARD'lar)	31
1.1.11.2.3.1. Metotreksat	31
1.1.11.2.3.2. Sulfasalazin	32
1.1.11.2.3.3. Antimalaryal İlaçlar (Hidroksiklorokin-Klorokin)	33
1.1.11.2.4. İmmünosupresif ve Sitotoksikler	33
1.1.11.2.4.1. Leflunamid	33
1.1.11.2.4.2. Azatiopürin	34
1.1.11.2.4.3. Siklosporin	35
1.1.11.2.4.4. Siklofosfamid	35
1.1.11.2.5. Biyolojik ajanlar	35
1.1.11.2.5.1. Anti-TNF- α İlaçlar	36
1.1.11.2.5.2. Anakinra	38
1.1.11.2.5.3. Abatasept	39
1.1.11.2.5.4. Rituksimab	39
1.1.11.2.5.5. Tosilizumab	40
1.1.11.2.5.6. Tofasitinib	40
1.1.11.3. Cerrahi Tedavi	41
1.2. Sorafenib	41

1.2.1. Farmakoloji	41
1.2.2. İlaç Etkileşimleri	42
1.2.3. Kullanım Alanları	43
1.2.4. Yan Etkileri	43
2. GEREÇ VE YÖNTEM	45
2.1. Deney Hayvanları	45
2.2. Deneysel Uygulamalar	45
2.3. Artrit Oluşturulması, Sorafenib ve Etanersept Uygulamaları	45
2.4. Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması	46
2.5. Histopatolojik Değerlendirme	46
2.6. Western Blot Analizleri	47
2.7. İstatistiksel Analizler	47
3. BULGULAR	48
3.1. Artrit Skorlaması	48
3.2. Histopatolojik Değerlendirme	49
3.3. Western Blot Analiz Sonuçları	54
4. TARTIŞMA	55
5. KAYNAKLAR	59
6. ÖZGEÇMİŞ	80

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri	17
Tablo 2. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri	18
Tablo 3. Romatoid Faktörün Pozitif Olduğu Hastalıklar	21
Tablo 4. Romatoid Artritte Ayrıcı Tanı	26
Tablo 5. Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	30
Tablo 6. Klinik Bulgulara Göre Artrit Skorlaması	46
Tablo 7. Histopatolojik skorlama	47
Tablo 8. Çalışma gruplarında artrit skorları	48
Tablo 9. Çalışma gruplarında histopatolojik bulgular	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Sorafenib Tosylate	42
Şekil 2.	Tüm gruplarda günlük klinik artrit skorları	49
Şekil 3.	Kollojen ile artrit oluşturulan ratlarda inflamasyon skorları	50
Şekil 4.	Kollojen ile artrit oluşturulan ratlarda kırık-dak-kemik destrüksiyon skorları	51
Şekil 5.	Grup I (kontrol grubu) ratlarda eklem ve perisinovyal doku histolojik görünümü (H&Ex200)	51
Şekil 6.	Grup II (artrit grubu) ratlarda eklem ve perisinovyal doku histolojik görünümü (H&Ex200)	52
Şekil 7.	Grup III (ETA grubu) ratlarda eklem ve perisinovyal doku histolojik görünümü (H&Ex200)	52
Şekil 8.	Grup IV (SOR-YD grubu) ratlarda eklem ve perisinovyal doku histolojik görünümü (H&Ex200)	53
Şekil 9.	Grup V (SOR-DD grubu) ratlarda eklem ve perisinovyal doku histolojik görünümü (H&Ex200)	53
Şekil 10.	Çalışma gruplarında doku VEGF düzeyleri	54
Şekil 11.	Çalışma gruplarında doku VEGFR düzeyleri	54

KISALTMALAR LİSTESİ

ACR	: Amerikan Romatizma Derneği
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACPA	: Anti-sitrüline Protein Antikorlar
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANA	: Anti Nükleer Antikor
ANCA	: Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CD	: Cluster Of Differentiation
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C Reaktif Protein
CYP	: Sitokrom P
DİF	: Distal İnterfalangeal
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DAS	: Hastalık Aktivitesi Skoru
DMARD	: Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç
ELISA	: Enzyme-Linked İmmünsorbent Assay
EBV	: Ebstein Barr Virüs
EPO	: Eritropoietin
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: Avrupa Romatizma Birliği
FDA	: Food and Drug Administration
Flt-1	: Fms İlişkili Tirozin Kinaz 1
FÜDAM	: Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi
G6PD	: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
HCC	: Hepatoselüler Kanser
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
ILAR	: International League of Associations for Rheumatology

Ig	: İmmünglobulin
IGRA	: İnterferon-Gamma Release Assays
IŞP	: Isı Şok Proteini
JAK	: Janus Kinaz
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
KDR	: Kinase-İnsert-Domain-Containing Receptor
LTBI	: Latent Tüberküloz İnfeksiyonu
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
MKF	: Metakarpofalangeal
MTF	: Metatarsofalangeal
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MTX	: Metotreksat
MR	: Manyetik Rezonans
NP-1	: Nötrofilin Peptit
NSAİİ	: Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
PEG	: Polietilen Glikolize
PİF	: Proksimal İnterfalangeal
PIGF	: Plesental Growth Faktör
RA	: Romatoid Artrit
RANKL	: Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör-B Ligand
RCC	: Renal Hücreli Karsinoma
RF	: Romatoid Faktör
SLE	: Sistematik Lupus Eritematozus
TST	: Tüberkülin Cilt Testi
UGT	: Üridin 5'-difosfo-glukuronozil Transferaz
USG	: Ultrasonografi
TNF	: Tümör Nekrotize Edici Faktör
WB	: Western Blot
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

1. GİRİŞ

1.1. Romatoid Artrit

1.1.1. Tanım

Romatoid artrit (RA), özellikle sinovyal eklemlerin tutan, tüm ırk ve etnik gruplarda görülebilen, nedeni tam olarak bilinmeyen, eroziv sinovit ile karakterize, simetrik, kronik, inflamatuvar sistemik bir hastalıktır. Genellikle klinik dalgalanmalarla seyreder ve tedaviye rağmen kronikleşerek eklemlerde ilerleyici yıkıma, şekil bozukluğuna, sakatlığa neden olur (1-3).

1.1.2. Tarihçe

Yapılan arkeolojik çalışmalarda yaklaşık 3000 yıl önce yaşamış olan Amerika kabilelerinin iskeletlerinde RA ile ilgili bulgulara rastlanması, hastalığın eski çağlardan beri görüldüğünü göstermektedir (4).

Romatoid artrit terimi ilk kez 1858'de Archibald Garrod ve oğlu Alfred Garrod tarafından kullanılmıştır (5).

Bu tarihteki ilk tanım yalnızca inflamatuvar poliartriti değil poliartrtiküler osteoartriti de içine alacak şekilde tanımlanmıştır. 1922 yılında sadece inflamatuvar poliartriti kapsayan bir tanımlama daha yapılmıştır. 1940 yılında Waalerve 1948 yılında Rose ve arkadaşları romatoid faktörü (RF) bulmuşlardır. Böylece RA'da otoimmün mekanizmaların rolü olduğu ortaya konmuştur (6, 7).

Romatoid artrit teriminin Amerikan Romatizma Derneği'ni (ACR) tarafından kabulü ise 1941 yılında olmuştur (8). 1972 ve 1987 yıllarında inflamatuvar poliartrit tanımı üzerinde de bir düzeltme yapılarak seronegatif artritler tanımlama dışı bırakılmıştır (9).

Amerikan Romatizma Derneği'nin 1987 yılında geliştirmiş olduğu RA tanı kriterleri uzun bir süre kullanılagelmiş ancak tanı koymada yetersiz kalışı, hastalığın erken döneminde başlanması gereken yeterli ve etkin tedavisinin gecikmesi gibi birçok sebepten ötürü 2010 yılında ACR ve Avrupa Romatizma Birliği'nin (EULAR) işbirliği ile yeni sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir (10).

1.1.3. Epidemiyoloji

Romatoid artrit prevalansı tüm dünyada % 0.5-1 arasındadır. Kuzey Amerika ve Avrupa'da prevalans, gelişmekte olan ülkelere göre belirgin şekilde yüksektir (11).

En düşük prevalans Afrika kırsalında, en yüksek prevalans ise Amerika'da bazı yerli bölgelerinde saptanmıştır (12).

Romatoid artrit ile ilgili ülkemizde yapılan ilk epidemiyolojik çalışma 1968 yılında İstanbul-Sağmalcılar bölgesinde yapılmıştır. Yapılan bu çalışmaya yaklaşık 10.000 kişi dâhil edilmiş ve çalışma sonucunda RA prevalansı % 0.22 olarak bulunmuştur (13).

Ülkemizde 2004 yılında İzmir Balçova ve Narlıdere bölgesinde yapılan başka bir epidemiyolojik çalışmaya 2887 kişi dâhil edilmiş, kaba prevalansı % 0.49 olarak bulunmuştur. Bu çalışma sonuçlarının 2000 yılı genel nüfus sayımı verilerine göre Türk toplumuna genellendiğinde RA prevalansı % 0.36 olup, bu değer diğer Akdeniz ülkelerine benzer bulunmuştur (14).

Ülkemizde 2004 yılında 3173 kişinin dâhil edildiği başka bir epidemiyolojik çalışma ise Antalya ilinde yapılmış olup kaba prevalansı % 0.38 olarak bulunmuştur. (15).

Genel olarak RA en sık dördüncü ve beşinci dekatlarda başlar. RA insidansı 60-64 yaş arası kadınlarda 18-29 yaş arası kadınlara göre 6 kat daha fazladır. Genç erkeklerde insidans oranı kadınların yaklaşık 2.5 katıdır. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalmaktadır (16-18).

1.1.4. Etiyoloji

Romatoid artrit etiyolojisi bugün ki bilgilerimize göre kesin olarak bilinmemektedir. Genetik faktörler, enfeksiyonlar, cinsiyet ve hormonal nedenler, ısı şok proteinleri (İŞP) ve çevresel faktörler gibi birden çok etiyolojik sebep sorumlu tutulmaktadır. Bu sebeplerin hiçbiri etiyolojiyi tek başına açıklamaya yeterli değildir, her birinin katkısını göz önüne almak gerekir (19, 20).

1.1.4.1. Genetik Faktörler

Romatoid artrit gelişiminin % 50'sinden genetik faktörler sorumludur (21). Yapılan aile çalışmalarında RA gelişme riski kardeşlerde % 4, birinci derece akrabalarında (anne, baba, çocuk) % 4,7 ve ikinci derece akrabaları için yaklaşık % 1,9 olarak gösterilmiştir. Seropozitif hastalarda bu risk daha da artmaktadır ve birinci derece akrabalarda RA beklenenden dört kat daha fazla görülmektedir (6, 22).

İkizler ile ilgili yapılan çalışmalarda monozigotik ikizlerde hastalığın birlikte görülme sıklığı % 30, dizigotik ikizlerde ise % 5 olarak ifade edilmektedir (23).

Romatoid artritte genetik etkinin yaklaşık % 30-50'sinden human lökosit antijen (HLA) alelleri sorumludurlar (24). 1978'de yapılan bir çalışmada Sınıf II major histokompatibilite kompleksi (MHC) alleli olan HLA-DR4 ve ilişkili allellerin RA için temel genetik risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. HLA-DRw4, RA hastalarında % 70, kontrol hastalarında % 28 oranında pozitif tespit edilmiştir (25). HLA-DR4 pozitifliği insanlarda RA riskini 4-5 kat artırır (17). RA ile ilişkili bulunan farklı HLA-DR4 allellerin hepsinin yapısında, benzer aminoasit sekansı gösteren bir bölge olduğu görülmüştür (20).

Ortak epitop olarak isimlendirilen bu bölgenin, RA'daki genetik yatkınlığa neden olabileceği iddia edilmektedir. Ancak, yeni çalışmalar HLA ve RA arasındaki ilişkinin hastalığın gelişiminden çok hastalığın şiddeti ve kronikliğe gidiş eğilimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (26-28).

Son yıllarda yapılan genetik düzeyde çalışmalar ile RA ile ilişkili non-HLA genler tanımlanmaya çalışılmıştır. Bu genetik çalışmalarda: T hücre reseptörü, interlökin (IL) 1, kortikotropin salgılatıcı hormon, östrojen sentaz, interferon gama (INF- γ) ve diğer sitokinler gibi RA patogeneğinde rol alabilecek pek çok faktör üzerinde durulmaktadır (29, 30). HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DR7 gibi belirli HLA-DR allellerin ise hastalık riskini azalttığı kabul edilmektedir (31). HLA ve RA arasındaki ilişki bugün ki bilgilerimize göre yine de hâlâ tam olarak anlaşılammıştır (31).

1.1.4.2. Enfeksiyonlar

Bugüne kadar RA etiyolojisinde rol oynadığına inanılan bir mikroorganizma tam olarak ortaya konulamamıştır. Özellikle suçlanan mikroorganizmalardan

difteroid benzeri mikroorganizmalar, *H. Pylori*, mikoplazma, *mycobacterium tuberculosis*, parvovirüs B19, hepatit B ve C, Ebstein Barr virüs (EBV), Retrovirüs ve İnsan T-hücre lenfotropik virüs Tip I üzerinde araştırmalar yapılmıştır (32, 33).

Ebstein Barr virüs ile enfekte RA'lı hastalarda B hücre sayıları ve anti-EBV antikor titreleri sağlıklı insanlardan yüksektir ve RA'lı hastaların boğaz sürüntülerinde yüksek miktarda saptanması üzerine EBV'nin etiyolojiye etkisi üzerinde durulmuştur. EBV, B lenfositlerin poliklonal aktivatörüdür ve RF üretimine neden olur. EBV kapsid antijenlerinden biri ile ortak epitopun QKRAA sekansları arasındaki homoloji de virüsün RA'lılarda uzun süre vücutta kalabilmesine olanak sağlayan ikinci bir veri olarak gösterilmiştir (6, 34, 35).

Mikobakteriyum tuberkülozis'in kartilaj proteoglikanları ile moleküler benzerlik gösterdiği ve sinoviyal sıvıda lenfosit proliferasyonuna neden olduğu ileri sürülmüştür (36).

Helicobacter pylori varlığının RA etiyolojisi üzerindeki etkisini araştıran çalışmada, hastaların bir kısmında hiç gastrointestinal sisteme ait yakınma olmamasına karşın, hastaların büyük çoğunluğunda *H.pylori* saptanmıştır. Bu da *H. pylori* ile RA arasında bir ilişki olduğunu düşündürülebilir (33).

Fakat, bugüne kadar yapılan çalışmalarda bu mikroorganizmaların RA etiyopatogenezindeki rolleri kesin olarak aydınlatılamamakla birlikte, üç farklı mekanizma üzerinde durulmaktadır. İlki artrojenik bir ajanın eklem kıkırdağına ve diğer yapılarla yayılarak direk etkiyle veya lokalize immün yanıtla artrite yol açması, ikinci mekanizma mikroorganizmaların immün kompleksler oluşturmak yoluyla artrite neden olabilecekleri, üçüncü olası mekanizma ise mikroorganizmaların immün sistemi etkileyerek otoantikor oluşumuna yol açmalarıdır (36).

1.1.4.3. Cinsiyet ve Hormonal Faktörler

Romatoid artrit, kadınlarda 2-4 kat daha sık görülen bir hastalıktır (37).

Cinsiyet farkının temeli bilinmemekle birlikte, kadınlarda RA insidansının daha yüksek olmasının, seks hormonları ile ilişkili olduğu düşünölmektedir (38).

Gebelikte, hastalık aktivitesi azalmakta olup, postpartum dönemde yeniden aktifleşmektedir. Özellikle birinci gebelik sonrasında postpartum ilk 3 ay yeni tanı oranı yüksek olup, yaklaşık 5 kat artmaktadır (39).

Erken yaşta gebelik ve oral kontraseptif kullanımının hastalığın ortaya çıkışını geciktirdiği veya hastalığın şiddetini azalttığı düşünülmektedir. Fakat, ekzojen östrojen verilmesi hastalık aktivitesini etkilememektedir (39).

Seks hormonları immün mekanizmalar üzerinde önemli roller oynamaktadır. Genelde östrojenin immün sistem üzerine (özellikle T lenfositlerine) aktive edici, androjenlerin ise baskılayıcı rol oynadıkları gösterilmiştir. Östrojenler T lenfositlerin antijen stimülasyon etkilerini ve T hücrelerinin supresör aktivitesini baskılar. Progesteron ise T hücre supresör aktiviteyi arttırır, fakat lenfosit proliferatif etki gösteren mitojeni inhibe eder (40).

Romatoid artritli hastalarda hipotalamus-hipofiz-adrenal aks fonksiyonunda, prolaktin sekresyonunda ve seks hormon salınımında anormallikler saptanmıştır. RA'lı hastalarda ölçülen bazal kortizol düzeyi normal iken sirkadiyen paternlerinin bozulduğu, kortizol düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında belirgin ilişki olduğu, cerrahi gibi bir stres sonrasında kortizol düzeyinde yükselme olmadığı saptanmıştır (41).

1.1.4.4. Isı Şok Proteini (IŞP)

Mikroorganizmalara karşı immün yanıtta antijen taşıyan temel proteinler olan IŞP'ler, her türlü strese karşı tüm hücreler tarafından salgılanır. IŞP'ler anormal ısı değişimi, anoksi veya glikoz düşüklüğü gibi durumlarda ortaya çıkarak antijenik uyarı zincirini başlatan proteinlerdir. İnsan ısı şok proteinleriyle bakteri ısı şok proteinleri arasında aminoasit diziliminde moleküler benzerlikler olabilir. Bu benzerlik çapraz reaksiyona neden olabilir (42).

1.1.4.5. Çevresel Faktörler

Bazı çevresel faktörlerin RA ile ilişkili olduğu öne sürülmüşse de kesin olarak etkili bulunmuş çevresel bir neden saptanamamıştır (43).

Sigara, RA etiyolojisinde suçlanan faktörler arasında en iyi bilinenlerden biridir. Sağlık personeli olan 377.841 kadında yapılan bir çalışmada sigara içme süresinin, RA gelişme riskinde belirgin artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki içilen sigara miktarının artmasıyla ve seropozitif hastalıkta daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Sigara, RA gelişimine yatkınlık oluşturur ve prognozu kötüleştirir (6, 44-46).

Günde bir fincandan fazla tüketilen kahvenin RA riskini arttırdığı, çay tüketiminin ise RA gelişim riskini azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (47).

Romatoid artrit'te potansiyel risk faktörü olarak birçok yaşam tarzı değişkeni incelenmiştir. Bu çalışmalarda C vitamininden zengin beslenmenin hastalık riskini azalttığı, zeytinyağı ve balık yağının koruyucu olduğu, bakır ve selenyum eksikliği ile RA arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir. Düşük D vitamini düzeyleri ile RA başlangıcı arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (48).

Obezite ve kan transfüzyonunun RA oluşum riskine katkı sağlayabileceği büyük toplumlardaki tekrarlayan çalışma verileriyle onaylanmıştır (49).

Romatoid artrit'te reaktif oksijen ürünlerinin aktivitelere karşı koruyucu mekanizmalarda ve total antioksidan kapasitede önemli bir azalma saptanmıştır (50).

Yapılan geniş çaplı araştırmaların sonucunda RA'nın Tip 1 diabetes mellitus, otoimmün tiroid hastalıkları gibi diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterdiği anlaşılmıştır. Diğer hastalıklardan şizofreni ile RA gelişimi arasında negatif bir ilişki olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat,, bu bulguların kanıt düzeyi düşük bulunmuştur (28).

Sosyoekonomik faktörlerin RA ortaya çıkması için bir risk faktörü olmaktan çok, hastalığın morbiditesini daha çok etkilediği gösterilmiştir. Benzer risk faktörlerine sahip kişilerin kırsal bölgede veya kentte yaşamalarına göre RA ortaya çıkış prevalansları arasında belirgin bir fark olduğu gözlenmiştir. Çoğunlukla yoğun şehir bölgelerinde yaşayan kişilerde RA daha sık görülmektedir (51).

1.1.5. Patogenez

Normal sinoviya iki kısımdan oluşur. Bunlar eklem aralığına bakan bazal membransız, ince intimal tabaka ve az sayıda hücre ve daha çok damarsal yapılar içeren subintimal tabakadır (33).

Normal sinoviyal dokuda 2 major hücre bulunmaktadır. Tip A sinoviyosit olarak bilinenler makrofaj karakterindedirler ve tüm hücrelerin % 20-30'unu oluştururlar. Yüzeylerinde cluster of differentiation 11b (CD11b), CD14 gibi makrofaj işaretleyicileri ve bol HLA-DR gibi makrofaj yüzey markerlerini ekspres ederler. Bu hücreler kemik iliği kökenlidirler. Tip B sinoviyositler ise fibroblast benzeri, mezenkimal kökenli hücrelerdir. Fc reseptörü ve HLA-DR molekülü

taşımazlar. Normal sinoviyumda tip A ve tip B hücrelerinin sayısı birbirine eşittir (52).

Pannus, kartilaj ve kemiğin birleştiği bölgedeki sinoviyumun hiperplazisi ve yüksek vaskülariteyle karakterize dokuya verilen addır. RA'daki tipik erozyonları pannus başlatmaktadır. Tip B sinovisitler pannusu oluşturan temel hücrelerdir. Pannus hücreleri, kırıkta ve kemik harabiyetinden sorumlu olan matriks metalloproteinazları (MMP) bol miktarda içerirler (53, 54).

Romatoid artritte sinoviyumu kaplayan hücrelerde hipertrofi ve hiperplazi, mikrovasküler hasar, tromboz ve neovaskülarizasyon gibi fokal veya segmental damarsal değişiklikleri; ödem ve sıklıkla küçük kan damarları etrafında agregatlar halinde toplanmış olan mononükleer hücre infiltrasyonunu içeren karakteristik bulgular saptanır. İnfiltrasyondan sorumlu temel hücreler T lenfositleridir (55).

Sinoviyal membran hücrelerinin % 30-50'sini T hücreleri oluşturmaktadır. CD4+ yardımcı T hücreleri sinoviyal membranda egemen T hücre grubudur. Sinoviyal sıvıda ise CD4+/CD8+ oranları eşittir. CD40 ligandı T hücreleri üzerinde bulunmaktadır. CD40 ligandı sitokin üretimi için IL-1 ile sinerji gösterebilir (53, 54).

Patogenezin önemli adımlarından biri naiv CD4+ hücrelerin, Th1 ya da Th2 olarak adlandırılan hücrelere farklılaşmasıdır. İmmün yanıtın en önemli ögesi Th1 ve Th2 arasındaki dengedir. Romatoid sinoviyumdaki T hücre klonları incelendiğinde ana hücre popülasyonu Th1 hücreler oluşturmaktadır (55, 56).

Aktive CD4+ T hücreleri IFN- γ ve IL-2 gibi sitokinleri salgılayarak diğer T lenfosit hücrelerini, makrofajları ve fibroblastları uyarır. IFN- γ monosit/makrofaj hücrelerinin sentez ve sekresyon fonksiyonlarını aktive eder. Aktive olan makrofajlardan sürekli IL-1, IL-6 ve TNF- α (tümör nekrotize edici faktör α) salgılanır. IL-1 ve TNF- α pannus hücrelerini uyararak kollojenaz ve diğer nötral proteazların yapımına neden olurlar. IL-1, IL-6 ve TNF- α bu üç sitokin kırıkta yıkama ve kemikte demineralizasyona neden olurlar (55, 57, 58).

İlk yayınların RA'nın fonksiyonel bozukluğunun Treg (T regülatör) hücrelerden kaynaklandığı saptanmamasına rağmen, daha sonraki çalışmalarda RA hastalarının Treg hücrelerinin, efektör T hücreler tarafından oluşan sitokin ürünlerinin supresyonunda yetersiz olduğunu iddia edilmiştir (58).

Bu çalışmalar daha sonra TNF antagonistleri ile tedavinin TGF- β ve IL-10 sekrete ederek Treg hücrelerden fonksiyonel olarak farklı yeni bir jenerasyona neden olduğunu göstermek için genişletilmiştir (59). TNF- α 'nın Treg hücrelerin fonksiyonlarını inhibe ettiği ve TNF antagonistleri ile RA hastalarının tedavisinin Treg hücre fonksiyonlarını restore ettiği deneysel olarak gösterilmiştir (60).

Romatoid artritte B hücrelerinin T hücre cevap modülasyonu, antijen prezentasyonu, antikor ve sitokin üretimi (örn: TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10) gibi görevleri vardır. B hücreleri plazma hücrelerine farklılaşarak çeşitli antikorlar salgılamaktadır. RF ve anti-CCP antikorların hastalık başlangıcından yıllar önce saptanması, B hücrelerindeki değişikliklerin RA gelişiminin erken dönemlerinde olduğunu düşündürmektedir (54).

Ayrıca B hücrelerinin kronik inflamatuvar sürece önemli katkıda bulunduğu bir B hücre göstergesi olan CD20'ye karşı monoklonal antikor tedavisinin (rituksimab); B hücre sayısının ve serum RF düzeylerinin hızla azalması ile inflamasyon belirti ve bulgularının kısmen iyileşmesinin gözlenmesi ile bir kez daha vurgulanmıştır (55).

Romatoid artritte 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 (61).

Kıkırdak erozyonunda, kemik erozyonundan farklı olarak sitokinlerin aşırı ekspresyonunun etkisi sınırlıdır. TNF- α , IL-1 ve IL-17 gibi sitokinler artiküler bölgedeki kondrositleri aktive edebilir ve kıkırdak yıkıcı enzimleri upregüle edebilir. Sitokin aracılı MMP 3 ve MMP 13 (kollajenaz)'ün kollajen yıkımından önce aktive edilmeleri gerekir. RF ve anti-CCP gibi otoantikorların varlığı ile RA hastalığın erozif seyretmesi arasında korelasyon bulunmuştur (62).

Romatoid artritte pannus oluşumunda ve devamında anjiogenez anahtar role sahiptir. RA hastalarında sinovyal membranının mikroskopik incelemesinde vaskülaritede artış saptanmıştır (63). RA sinovyumunda birçok proanjiogenik faktör olmasına rağmen, en önemlileri vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve anjiopietindir (63, 64). TNF- α anjiogenezi direkt olarak etkileyebilir. VEGF'in üretimi TNF- α , IL-1 ve TGF- β aracılığıyla perivasküler hücrelerce artırılır. İnflame dokuda anjiogenik büyüme faktörlerinin ekspresyonu artmıştır ve anti-TNF- α tedavisi sonrası ekspresyonun azaldığı gösterilmiştir (63).

1.1.6. Klinik

1.1.6.1. Klinik Prezantasyon

1) Klasik Romatoid Artrit

Romatoid artrit kronik inflamatuvar poliartrit ile karakterize bir hastalıktır (65).

Romatoid artrit tipik olarak eklemlerde ağrı, hassasiyet, şişlik ve ısı artışı ile karakterizedir (16, 66).

Romatoid artrit eklemlerde kızarıklık eşlik etmez. Eklem tutulumu tipik olarak simetriktir ve daha çok küçük eklem tutulumu şeklinde görülür (16, 67).

Hastalığın aktif döneminde hastalarda eklem ve çevresinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu yaygın görülen bir özelliktir (68).

Hastaların büyük bir kısmında sistemik belirtiler de görülmektedir. Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, yaygın kas-iskelet ağrıları ilk, spesifik olmayan yakınmalardır (64).

Hastalık, % 55-65 oranlarda, 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 görülür (69).

Romatoid artrit, genellikle 20-60 yaşlar arasında görülmektedir ve 35-50 yaşları arasında pik yapar (70).

2) Tek veya Az Sayıda Eklemi Tutan Başlangıç

Bu tür başlangıç, daha çok genç kadın hastalarda görülür. Diz veya dirsek gibi bir veya birkaç eklem, kronik veya aralıklı tutulumu vardır. Genellikle akut faz

yanıtı yoktur ve RF negatiftir. Bu hastalarda, diğere hastalıkları dışlamak için, sinovyal biyopsi gerekebilir (71).

3) 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 (71).

4) Polimiyaljik Başlangıç

İleri yaşta kişilerde görülür. Sabah tutukluğu ile omuz ve kalça çevrelerinde ağrı ön plandadır. Zaman içinde, eklem bulgularının yerleşmesi ile tanı konulur (71).

5) Sistemik Başlangıç

Orta yaşta erkeklerde görülen bir başlangıç şeklidir. Ağırlıklı bulgular eklem dışındadır ve ateş, anemi, kilo kaybı, halsizlik, kas ağrıları, plörezi, perikardit, deri döküntüleri ve organomegali görülür. Tanı poliartritin yerleşmesi ve malignite dahil diğere nedenlerin dışlanması ile konulur (71).

1.1.6.2. Eklem Tutulumu

Eklem ağrısı birçok hastada ana semptomdur. Ölçümünün zor olması ve farklı kültürlerde farklı şekillerde ifade edilmesine rağmen hastalığın seyrini ve tedavinin etkinliğini belirlemede önemli bir göstergedir. Klinikte eklem ağrısıyla beraber şişlik ve hassasiyeti de görülür. Bu bulgular, RA tanısı koymak için kullanılmakla beraber şiş ve hassas eklem sayısı hastalığın aktivitesini değerlendirmede ve tedavinin izleminde de kullanılır. Tekrarlayan ataklar sonucunda, eklemlerdeki inflamasyon eklemeye bağlı tendon ve ligamentlerde gerilmeye yol açar ve bu durum zaman içinde deformiteler ile sonuçlanır (72).

En çok tutulan eklemler; el bileği, metakarpofalangeal eklemler (MKF), proksimal interfalangeal (PIF) eklemlerdir. Ayak metatarsofalangeal (MTF) eklemler de yaygın olarak tutulur (16, 67).

Distal interfalangeal (DİF) eklem ile sakroiliak eklem tutulumu ve servikal bölge harici spinal tutulum beklenmez (16, 70).

1) El ve El Bileği

Romatoid artritte el bileği, MKF ve PİF eklemleri etkilenirken, DİF eklemleri genellikle korunur. DİF eklem tutulumu hiçbir zaman tek başına veya ilk tutulum bölgesi olarak ortaya çıkmaz. MKF’de subluksasyon ve ulnar deviasyon, el bileğinde ise radyal deviasyon olur. Tipik olarak kuğu boynu (MKF eklemlerde fleksiyon kontraktürü, PİF’lerde hiperekstansiyon ve DİF’lerde fleksiyon) ve düğme iliği deformiteleri (PİF’lerde fleksiyon ve DİF’lerde hiperekstansiyon) gelişebilir (65, 73).

Fleksör tenosinovite bağlı tetik parmak ve el bileğinde sinovyal proliferasyon ve tendon inflamasyonları sonucu gelişen karpal tünel sendromu da sık görülür (65).

Hastalığın erken evresinde MKF ve PİF eklemlerine sınırlı şişlik saptanmakla beraber bu şişlik elin tamamını kapsayacak şekilde ‘boksör eldiveni’ görünümü oluşturabilir (74).

2) Dirsek

Dirseklerde olekranon bursit, lateral epikondilit, sinovit veya efüzyon gelişebilir. Bunların sonucunda dirsek tam ekstansiyona gelemmez ve eklem hareketleri kısıtlanabilir (73).

Dirsek ekstansör yüzeyi RA’nın oldukça spesifik bulgusu olan romatoid nodüllerin sık yerleştiği alanlardır, fakat bunlar hastalığın geç döneminde ve sadece % 30 hastada görülürler (67).

Romatoid nodüller kist halini alıp enfekte olabilir ayrıca nodül yüzeyinden vaskülitik lezyonlar gelişebilir (72).

3) Omuz

En sık tutulan eklemlerdendir. Rotator kaf, klavikula distal ucu, bursalar, boyun ve göğüsteki bazı kaslar tutulabilir. Rotator grup tendonların tutulumu sonucu parsiyel/komplet rüptür gelişebilir. Eklem tutulumu adeziv kapsülit (donuk omuz) ile sonuçlanabilir (65, 73).

4) Temporomandibular Eklem

Romatoid artrit, temporomandibüler eklemleri tutarak çenede ağrı, çiğneme kaslarında hassasiyet, hareket kısıtlılığı özellikle mandibular kondil translasyon hareketinde azalma, kısıtlı çiğneme hareketi şeklinde ortaya çıkar (75).

5) Krikoaritenoid Eklem

Ses kısıklığı ve seste kabalaşmaya neden olur. İç kulaktaki küçük kemiklerin tutulması işitme kusurlarına yol açabilir (76).

6) Sternoklavikuler ve Manubriosternal Eklem

Sternoklavikuler ve manubriosternal eklemlerin tutulumu klinikte sık olarak gözden kaçar. Manubriosternal eklemde dislokasyon görülebilir (40, 77).

7) Kalça

Kalça tutulumu genellikle hastalığın ileri evrelerinde görülür. Kalça rotasyonu veya kalça üzerine yük verme ile pelvik bölgede ağrı, yürüme güçlüğü erken dönemlerde görülebilir. Eklem yüzeyindeki destrüksiyonu ve iki taraflı erozyonlara osteoporozunda ileri evrede eklenmesiyle asetabulum pelvis içine itilir ve asetabuler protrüzyon gelişir (74, 78).

8) Diz

Diz tutulumu sıktır ve erken dönemde ilk tutulan eklem olarak bulgu verebilir. Kuadriseps atrofisi ve fleksiyon kontraktürü gelişebilir. Diz eklemine effüzyonun artması ile baker kisti oluşabilir. Kollateral ve çapraz bağlarda eklem laksitesine bağlı valgus deformitesi görülebilir (74, 78).

9) Ayak ve Ayak Bileği

Romatoid artritte ayak tutulumunda sıklıkla MTF eklemleri tutulsa da ayak bileği tutulumu da görülebilir (75).

Romatoid artritte görülen ayak deformiteleri halluks valgus, halluks varus, MTF eklemlerde subluksasyon, çekiç ve pençe parmak, kalkaneal valgus ve pes planusdur. Ayrıca subaşiller ve retrokalkaneal bursit de görülebilir (79).

Tarsal tünelden geçen posterior tibial sinirin sıkışması sonucu tarsal tünel sendromu (TTS) gelişebilir (76).

10) Vertebral Kolon

Romatoid artritte torasik ve lumbal vertebral tutulum nadirken servikal vertebralar sık tutulur. Servikal vertebrada en sık atlantoaksiyal (C1-C2) eklem tutulur. Eklem ve tendonlarda inflamasyona bağlı gelişen hasar sonucunda subluksasyon gelişebilir. Atlantoaksiyal subluksasyon gelişirse, servikal kordun baskı altında kalması sonucu çeşitli nörolojik semptomlar oluşabilir. Baş-boyun ağrısı, parestezi, güçsüzlük, pozisyon hissinin kaybı, reflekslerde artış, spastik

paralizi, parapleji, tetrapleji, senkop, mesane kontrol kaybı ve fekal inkontinans gibi bulgular acil nörolojik muayene gerekir (65).

1.1.6.3. Eklem Dışı Belirtiler

Romatoid artritli hastalarının önemli bir kısmında hayatlarının bir döneminde eklem dışı tutulum bulguları görülebilir. Bazen ilk bulgu olabilir. Eklem dışı tutulum RF pozitifliği ve bazı toplumlarda HLA-DR1 ve DR4 genleri ile ilişkili bulunmuştur.

Eklem dışı tutulumu olmayan hastalarda beklenen yaşam süresi sağlıklı popülasyonla hemem hemen aynı iken eklem dışı tutulumu olanlarda mortalite yaklaşık 5 kat artmıştır. Özellikle vaskülit, perikardit, plörit, amiloidoz ve Felty sendromu kötü prognoz nedenleridir (80-82).

1) Cilt Tutulumu

Romatoid nodüller RA'nın en sık görülen deri ve eklem dışı bulgusudur. Romatoid nodüller hastaların yaklaşık % 30-40'ında görülür. Bu nodüller genellikle ekstremitelerin ekstansör yüzelelerinde veya mekanik irritasyonun yoğun olduğu bölgelerde ortaya çıksa da tendonlarda ve iç organlarda dahi görülebilir. Hemen her zaman seropozitif hastalarda görülür. Hastalığın aktivite düzeyini gösterir ve genellikle şiddetli hastalık ile beraberdir. Ancak, metotreksat (MTX) kullanımı ile hastalık aktivitesi azalırken nodüllerin artabileceği bildirilmiştir. Romatoid vaskülitte bağlı Raynoud fenomeni, tırnak yatağı infarktları, cilt ülserleri, palpabl purpura ve dijital gangren gibi cilt belirtileri görülebilir (82).

2) Hematolojik Tutulum

Romatoid artritte en sık hematolojik bulgu anemidir. Kronik hastalık anemisi, ilaçların gastrointestinal sisteme yan etkileri ve özellikle non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)'in kullanımına bağlı gastrointestinal kanaldan gizli kan kaybı sonucu demir eksikliği anemisi, sitotoksik ilaç tedavisine ikincil folik asit ve vitamin B12 eksikliği sonucu megaloblastik anemi, tedavide kullanılan immünoşüpressif ilaçlara bağlı olarak kemik iliği baskılanmasına bağlı anemi, eritropoetin (EPO) seviyesinde ve kemik iliğinin EPO duyarlılığında azalmaya bağlı anemi, felty sendromun da görülebilen hipersplenizm bağlı anemi ve eritrosit yaşam süresinde kısalma RA'da görülen anemi nedenlerindedir. Hastalığın başarılı bir şekilde tedavi edilmesi ile anemi düzelebilir (44, 83).

Romatoid artritinin aktif dönemlerinde özellikle trombositoz ve eozinofili sık görülen hematolojik bulgudur ve trombositoz aktif sinovitli eklem sayısı ile koreledir. Bazen ilaç kullanımı ve felty sendromundaki hipersplenizme bağlı trombositopeni görülebilir. RA'da aksiller ve inguinal bölgede genelde mobil ve yumuşak yapıda lenfadenopatiler sık görülür. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında non-hodgkin lenfoma riski artmıştır (69, 84).

3) Felty Sendromu

Ağır RA, splenomegali ve nütropeni tanılarını içeren bir tanımlamadır. Özellikle RF pozitif, subkutan nodülleri, deformiteleri ve hastalık süresi uzun olan hastalarda görülür. RA'nın seyri süresince % 1 felty sendromu gelişme riski vardır. Hastaların hemen hepsinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksek saptanır. Bu hastalarda infeksiyonlara eğilim görülmektedir (85, 86).

4) Gastrointestinal Sistem ve Karaciğer Tutulumu

Romatoid artritli hastalarda gastrointestinal sistem ve karaciğere spesifik bir bulgu olmazken özellikle hastalığın aktif dönemlerinde başta aspartat aminotransferaz (AST) ve alkalen fosfat (ALP) olmak üzere karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükseklik saptanabilir. Hastalığın aktivasyonu kontrol altına alındıktan sonra KCFT'ler de genellikle normale döner. Özellikle ağrı palyasyonu için sık kullanılan NSAİİ'lere bağlı olarak gastrik ve peptik ülser görülebilir. NSAİİ, leflunomid ve MTX gibi ilaçlara bağlıda KCFT'ler de artış olabilir. Genellikle bu ilaçlar kesildikten sonra KCFT normale geriler. Bazen ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olurlar. Kullanılan ilaçların yan etkileri açısından KCFT belirli aralıklarla değerlendirilmelidir (87, 88).

5) Renal Tutulum

Böbrek tutulumu RA'da sık görülen bir bulgu değildir. Kullanılan ilaçlara veya amiloidoza bağlı proteinüri gelişebilir. Antiinflamatuar ilaçlara bağlı interstisyel tutulum ve papiller nekroz, siklosporine bağlı kronik tübülointerstisyel nefrit, altın ve penisilamine bağlı nefrotik sendrom olabilir. RA'lı hastalarda uzun dönemde sekonder amiloidoz % 3-5 oranında gelişebilir. Özellikle açıklanamayan ödem, genel durum bozukluğu, hepatosplenomegali, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği varlığında hastalar sekonder amiloidoz açısından değerlendirilmelidir (87, 88).

6) Akciğer Tutulumu

Plörit ve plevral effüzyon sıklıkla görülmekle beraber romatoid nodül (pnömokonyozsuz bireylerde), diffüz interstisyel fibroz ve pnömonit, küçük pulmoner arter ve arteriollerin obliteratif hastalığı sonucu pulmoner hipertansiyon ve krikoaritenoid eklem tutulumuna bağlı üst hava yolu obstrüksiyonu görülebilir (89).

Caplan Sendromu seropozitif RA hastalarında gelişen özel bir pnömokonyoz tipidir. Akciğer grafisinde iyi sınırlı homojen nodüler opasiteler şeklinde görülür. Özellikle kömür madeninde çalışanlarda, slika ve asbeste maruz kalan kişilerde görülür (73).

7) Kalp Tutulumu

Romatoid artritte perikardiyal efüzyon ve perikardit en sık görülen kardiyak tutulumlar olmakla beraber endokardit, miyokardit ve koroner vaskülit görülebilir. Aktif RA'lı erkek ve seropozitif hastalarda kardiyak tutulum daha yaygın görülür (90).

Romatoid artritte kalp kapak tutulumu olabilir. En sık tutulan aort ve mitral kapaklardır. Kalp kapak tutulumuna bağlı kapak yetmezliği görülebilir (91).

Birinci dereceden atrioventriküler (AV) bloktan tam AV kalp bloğuna kadar değişen iletim bozuklukları görülebilir (92).

Uzun süreli RA hastalarında miyokard enfarktüsü ve sessiz iskemi açısından yüksek risk altındadır (93).

Erkek RA'lı hastalarda konjestif kalp yetmezliği gelişme riski normal popülasyona göre daha yüksektir (89).

Şiddetli eklem dışı bulguları olan RA'lı hastalarda kardiyovasküler ölüm riski artmıştır. En sık ölüm nedeni aterosklerotik koroner arter hastalığıdır. Kardiyovasküler morbidite ve mortalite RA'nın aktif tedavi edilmesiyle azaltılabilir (84, 94).

8) Göz Tutulumu

Keratokonjunktivitis sikka en sık görülen göz lezyonudur. Episklerit, sklerit, keratoliz ile birlikte kornea incilmesi, korneada opasiteler ve iridosklerit gibi göz lezyonları da sık görülmektedir. Steroid kullanımına bağlı katarakt ve glokom, antimalaryaller kullanımına bağlı keratopati ve retinopatiye görülebilir (95).

9) Nörolojik Tutulum

Romatoid artritte nörolojik tutulumun en sık nedeni tuzak nöropatilerdir. Tuzak nöropatiler lokal sinovit ile ilişkilidir. Median, ulnar, radial sinirin posterior interosseöz dalı ve tibialis posterior en sık tutulan sinirlerdir. Diffüz sensorimotor nöropati veya mononöritis multipleks küçük damarların vaskülitisi sonucu oluşabilir. Bu hastalarda düşük ayak gibi kuvvet kaybı, parestezi ve distalde dokunma duyusunda azalma görülebilmektedir. Santral sinir sistemi tutulumu olarak dura ve koroid pleksusta yerleşen amiloidoz, vaskülit, romatoid nodüllere bağlı inme, hemoraji, ensefalopati, menenjit izlenebilir. Atlantoaksiyal ve diğer seviyelerdeki sublüksasyon veya lüksasyonlara bağlı baş-boyun ağrısı, vertebrobaziller yetmezlik, radikulopati veya myelopati bulguları olabilir (87, 88).

10) Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Uzun süreli vakalarda ve kortikosteroid tedavisi görenlerde kas atrofisi, periartiküler osteoporoz, yaygın osteoporoz ve osteoporotik kırıklar görülebilir (16, 73, 96).

11) Vaskülit

Yapılan otopsi serilerinde RA'lı hastalarda % 25-30 oranında vaskülit saptanmasına rağmen, klinikte çok daha nadir görülmektedir. Daha çok küçük damar tutulumu şeklinde olur. Seropozitif RA'lı hastaların büyük çoğunluğunda subklinik vaskülit görülür. Subklinik vaskülitlerin uzun dönem sonuçları bilinmemektedir (82, 97, 98).

1.1.7. Tanı/Sınıflama Kriterleri

Deneyimli bir romatolog RA için geliştirilmiş sınıflandırma kriterlerine gereksinim duymadan RA tanısı koyabilir. Unutulmamalıdır ki, sınıflandırma kriterleri tanı için değil, bilimsel çalışmalarda hasta alımında homojenizasyonu sağlayabilmek için geliştirilmiştir. Daha eski kriterler de olmakla birlikte, yakın zamana kadar en yaygın kullanılan kriterler (Tablo 1) 1987 yılında ACR sınıflandırma kriterleriydi (9).

Tablo 1. 1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri

1.	Sabah tutukluğu >1 saat
2.	Üç veya daha fazla eklemdede artrit
3.	PİF, MKF veya el bilek eklem artriti
4.	Simetrik artrit
5.	Deri altı nodülleri
6.	RF olumluluğu
7.	Radyolojik erozyonlar ve/veya ekleme komşu kemiklerde osteopeni (el bilek-el parmak)

Romatoid artrit tanısı için en az 4 kriter olmalı ve ilk dört kriter en az 6 hafta sürmelidir.

American Romatizma Derneği'nin 1987 kriterleri uzun zamandır RA tanısıyla izlenen hasta kohortu kullanılarak geliştirildiği ve eski RA olgularını diğer artrit nedenlerinden ayırt edebilmeyi hedeflediği için, erken dönem RA olgularını tanımlamada yetersiz kalmaktadır. Bu kriterler arasında yer alan romatoid nodül ve radyolojik bulgu maddeleri doğal olarak yeni tanı almış RA hastalarında olmayacaktır. Üstelik bu kriterlerin geliştirildiği dönemde anti-sitrüline protein antikorlar (ACPA) henüz keşfedilmemişti. Tüm bu nedenlerden dolayı 2010 yılında ACR ve EULAR tarafından yeni RA sınıflama kriterleri belirlenmiştir (Tablo 2). Yeni kriterlerin RA için duyarlılığı % 82, özgüllüğü ise % 61'dir. Bu kriterler en az bir ekleminde klinik olarak bir uzman tarafından aktif sinovit saptanan ve bu sinoviti açıklayacak başka bir hastalığı olmayanlara uygulanmalıdır. Farklı kategorilere ait bulguların skorlanması üzerine kurulan bu yeni sınıflandırma kriterlerine göre, en az 6 puanlık skora ulaşan hastalar RA kabul edilir (99, 100).

Tablo 2. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri

PARAMETRE	PUAN
<u>EKLEMLER (0-5)</u>	
Tek 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
<u>SEROLOJİ(0-3) ††</u>	
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
<u>AKUT FAZ REAKTANLARI</u>	
Normal CRP ve normal ESH	0
Anormal CRP veya Anormal ESH	1
<u>SEMPTOM SÜRESİ</u>	
< 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

Romatoid artritte erken tanı koymak, hastalık aktivitesini değerlendirmek, tedaviye ait yan etkileri ve prognozu belirlemek için laboratuvar testleri yardımcı olabilir. RA tanısında mevcut testler içinde halen altın standart olarak kabul edilebilecek bir tetkik bulunmamaktadır (101, 102). 2010 yılında yayınlanan yeni sınıflama kriterleri içinde laboratuvar testlerine de yer verilmiştir (99).

Romatoid artrit ön tanısı ile değerlendirilen hastalarda öncelikle tam kan sayımı, biyokimya paneli, ESH, C reaktif protein (CRP), tam idrar analizi, RF ve/veya anti siklik sitrüllemiş peptid (anti-CCP) antikorları istenmelidir. Bazı hastalarda sinovyal sıvı analizi de yapılabilir (103).

Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin bozukluğu durumunda tedavide kullanılan ilaçlar gözden geçirilmelidir. İlaçların doz ayarlamaları yapılmalıdır (101).

1.1.7.1.1. Hematolojik Bulgular

Romatoid artritte anemi % 50 oranında görülür (32). Anemi nedeni araştırılmalıdır. Hastaların çoğunda kronik hastalık anemisi görülür ve normokrom

normositer veya mikrositer olabilir. Özellikle hastalığın başlangıcında hafif düzeydedir. Ancak, hastalık aktivitesi arttıkça anemi derinleşir, hastalık kontrol altına alındığında düzelir (104). Aneminin nedeni demirin retiküloendotelyal sistem tarafından anormal tutulumu ve inflamasyona bağlı olarak eritropoetine cevabın yetersiz kalmasıdır (105).

Demir eksikliği anemisi ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Demir eksikliği anemisinde serum ferritin konsantrasyonu düşüktür, kronik hastalık anemisinde ise yüksek konsantrasyondadır. Eritropoetin düzeyleri, demir eksikliğinde kronik hastalık anemisine göre daha yüksektir. Folat-B12 vitamin eksiklikleri eritrosit ortalama volumü ve hemoglobin konsantrasyonlarını arttıracığı için demir eksikliğini maskeleyebilir (101).

Romatoid artrit aktif olduğunda trombositoz görülür, hastalık aktivitesi azaldığında normale döner. RA'da lökosit sayısı genellikle normal ya da hafif düzeyde artmıştır. Felty sendromu ya da ilaç reaksiyonlarına bağlı olarak lökopeni görülebilir. RA'da eozinofili % 5 ve üstü değerlerde ise, özellikle vaskülit olmak üzere, plöperikardit, pulmoner fibrozis ve subkutan nodül riski yüksektir (32).

1.1.7.1.2. Akut Faz Reaktanları

1.1.7.1.2.1. Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Eritrosit sedimentasyon hızı akut faz proteinlerinin konsantrasyonlarındaki artışı indirekt gösteren testtir. Fibrinojen akut faz proteinlerinden biridir, eritrositlerin aglütinasyonunu kolaylaştırır. Böylece ESH artar. Ancak, fibrinojenin yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle aktif inflamasyon gerilese bile ESH yüksek seyredebilir. Eritrosit şekil, sayı, büyüklüğünü etkileyen durumlarda ESH etkilenir. ESH hemoglobin düzeyiyle ters orantılıdır. ESH yaşa bağlı değişiklikler gösterebilir. Normal değerlerde olması hastalığın aktif olmadığını göstermez. ESH ve CRP hastalığın değerlendirilmesinde birlikte kullanımı daha yararlı olacaktır (100).

1.1.7.1.2.2. C-Reaktif Protein

Karaciğerde sentezlenir. Yarı ömrü 18 saat kadar kısa bir süredir. İnflamasyon ile birlikte birkaç saat içinde hızla konsantrasyonu yükselir. İnflamasyon geriledikten sonra konsantrasyonu normale döner. Romatizmal

hastalıkların takibinde akut faz cevabının direkt ölçümü olduğu için ESH'ye göre daha güvenilir bir parametredir (100). CRP'nin devamlı yüksek olması eklem erozyonunu ve harabiyetini gösterebilir. Bu nedenle prognostik bir parametredir. NSAİİ'ler CRP düzeyini etkilemez. Hastalık modifiye edici ilaç kullanımı sonrasında normal seviyelere dönebilir (32).

1.1.7.1.3. Serolojik ve İmmünolojik Bulgular

1.1.7.1.3.1. Romatoid Faktör

Romatoid artritli hastaların % 75-80'inde pozitiftir, % 15'inde ise hiçbir zaman RF pozitifliği saptanmaz. Erken RA'lı hastalarda sadece % 50'sinde RF pozitiftir. RA tanısında RF'nin sensitivitesi % 50-85 arasında değişir, spesifitesi ise % 80-90 arasındadır (106).

Klinik bulguların varlığında RF pozitifliği anlam ifade eder aksi takdirde RF pozitifliği tek başına RA tanısı koydurmaz (101). RF, hastanın Ig G antikorlarının Fc kısmına karşı geliştirdiği antikorlardır. Belirlenmesinde en sık kullanılan yöntem lateks aglütinasyon yöntemidir, Ig M tipi RF ölçülür. Ancak, RF Ig G ve Ig A yapısında da olabilir, ancak yeni kriterlerde ve güncel laboratuvarlarda Ig M tipi kullanılmaktadır. Genellikle 1:80 (60 IU) üstü titreler pozitif olarak yorumlanır. RA'lı hastaların kanında olduğu gibi eklem sıvılarında da saptanabilir (32, 84, 101).

Romatoid faktörün yüksek titrede pozitif olması bazı çalışmalarda ekstraartiküler tutulum, hastalık aktivitesi, romatoid nodül ve vaskülit ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bazı çalışmalar bu bilgiyi desteklememektedir (101).

Ayrıca RF pozitifliği RA'dan başka birçok hastalıkta, hatta % 1-4 oranında genç sağlıklı popülasyonda ve RA olmayan ileri yaşlı bireylerde görülebilir (Tablo 3). RF, RA'nın erken dönemlerinde saptanmayabilir. İnaktif vakalar, kortikosteroid ve hastalık modifiye edici ilaç tedavisi alan hastalarda titresini düşebilir, hatta negatifleşebilir (101, 104).

Tablo 3. Romatoid Faktörün Pozitif Olduğu Hastalıklar (107).

- Romatizmal hastalıklar;	-RA -Sistemik lupus eritematoz (SLE) -Skleroderma -Mikst konektif bağ dokusu hastalıkları -Sjögren sendromu -Juvenil romatoid artrit -Psöriyatik artrit
-Viral enfeksiyonlar;	-Gut -AİDS -Enfeksiyöz mononükleaz -Hepatit -İnfluenza -Aşılama
-Paraziter enfeksiyonlar;	-Tripanozomiazis -Filariasis -Malarya -Sistozomiazis
-Kronik bakteriyel enfeksiyonlar;	-Tüberkuloz -Brusella -Lepra -Sifiliz -Subakut bakteriyel endokardit -Salmonella
-Kanserler;	-Lösemi -Lenfoma -Myelom
-Diğer hiperglobulinemik durumlar;	-Kemoterapi ve radyoterapi sonrası -Kriyoglobulinemi -Karaciğer hastalığı -Sarkoidoz

1.1.7.1.3.2. Anti-Siklik Sitrülinlenmiş Peptid (Anti-CCP)

Romatoid artrit patogeneğinde ACPA olarak bilinen sitrülinize peptidlere karşı gelişen bir grup heterojen otoantikor tanımlanmasına rağmen bu antikorların halen görevleri belli değildir. RF'den daha erken bir dönemde serumda saptandığından ve RA için RF den daha özgün olduğundan, sağlıklı erişkinlerde ACPA pozitifliğinin ilerleyen zamanda RA gelişim riski ile ilişkili bulunmuştur. Erken tanı, ayırıcı tanı, prognoz hakkında bilgi verir. ACPA pozitifliği olan RA hastalarında, ciddi yapısal hasar, radyolojik progresyon ve tedaviye kötü yanıt ile ilişkili bulunmuştur. Günümüzde RF ve/veya ACPA pozitifliği gösteren RA olguları için 'seropozitif RA her iki antikorun birden negatif olduğu RA olguları için 'seronegatif RA' tanımı kullanılmaktadır. Bu tanımda da anlaşıldığı üzere, RA tanısı

için mutlaka herhangi bir antikorun pozitif olması gerekliliği yoktur ve seronegatif RA da söz konusu olabilir (32, 84).

Anti-nükleer antikorlar (ANA) RA'lı hastaların % 20-30'unda pozitifdir (108).

Anti ds-DNA antikorlar RA'lı hastalarda negatiftir. Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) RA hastaların 1/3'ünde pozitifdir. Uzun süreli ve aktif hastalık, renal patoloji ve felty sendromunda ANCA pozitif saptanabilir (32).

1.1.7.1.4. Eklem Sıvısı

Sinoviyal sıvı analizi, bulguların hiçbirisi spesifik olmasa da inflamatuvar artrit varlığını doğrulamada yararlıdır. Sinoviyal sıvı genellikle açık sarı, hafif bulanık görünümündedir, viskozitesi azalmıştır, protein içeriği artar ve glukoz konsantrasyonu normal ya da hafifçe azalmıştır. Beyaz küre sayısı 5 ve 5000/ U1 arasında değişir, polimorfonükleer lökositler baskındır. Sinoviyal sıvıda % 75'den fazlası polimorfonükleer lökositler olmak üzere, >2000 /U1 beyaz küre inflamatuvar artrit için yüksek oranda karakteristiktir, ancak RA için tanı koydurucu değildir. Sinoviyal sıvıda total hemolitik kompleman C3 ve C4; klasik kompleman yolunun lokal olarak üretilen immün komplekslerle aktivasyonunun sonucu olarak total protein konsantrasyonuna göre belirgin şekilde azalmıştır. Müsin pıhtı deneyi, bozuk müsin pıhtısı gösterir. Sinoviyal sıvıda sitokin seviyeleri artmıştır (56, 109).

1.1.7.2. Radyografik Bulgular

Romatoid artrit kronik, eroziv ve progresif bir hastalıktır. Bu nedenle erken tanısı oldukça önemlidir. 1987 ACR tanı kriterlerinde radyolojik bulgular yer alırken, 2010 ACR / EULAR klavuzunda tanı kriterleri arasından çıkartılmıştır. Böylelikle henüz radyolojik bulgular başlamadan, erken evrede RA tanısına ulaşmak hedeflenmiştir. Eklem tutulumu ön planda olan RA'da radyolojik bulgular oldukça zengindir. Radyolojik incelemeler konvansiyonel radyografi ile başlanmalıdır, gereklilik halinde diğer yöntemler kullanılmalıdır (110).

Kullanılan Yöntemler:

- 1) Konvansiyonel Radyografi (Direkt Radyografi)
- 2) Ultrasonografi (USG)
- 3) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)
- 4) Bilgisayarlı Tomografi (BT)

5) Kemik Sintigrafisi

1) Konvansiyonel Radyografi

Konvansiyonel radyografi RA hastalarında en sık kullanılan radyolojik incelemelerdir. RA'lı hastaların erken evre hastalık döneminde konvansiyonel radyografi (X-Ray) yöntemiyle yapılan incelemeler genellikle normal olarak bulunmaktadır. Bu dönemde daha çok yumuşak dokuya ait değişiklikler ve periartiküler osteopeni saptanabilir (110).

Radyografi bulgularını özetlersek hastalığın;

Erken dönemlerinde;

- 1) Yumuşak doku şişliği
- 2) Periartiküler osteoporoz
- 3) Eklem aralığında daralma (osteoartritteki lokal daralmadan farklı olarak yaygındır)
- 4) Marjinal erozyonlar (öncelikle proksimal ve distal kemiklerin kartilajla örtülü olmayan korunmasız kısımlarında görülür).

Geç evrelerinde;

- 1) Eklem yüzeylerinde aşırı düzensizlik
- 2) Subluksasyon-luksasyon
- 3) Yaygın osteoporoz
- 4) Dejeneratif ve destrüktif değişiklikler
- 5) Patolojik kırıklar
- 6) İntraosseöz kistler
- 7) Fibröz ya da kemik ankiloz

Direk grafi ile değerlendirmenin standart olması amacıyla önce Larsen daha sonra Sharp tarafından indeksler geliştirilmiştir. Her iki metodun tekrarlanabilir olduğu da saptanmıştır (90, 111).

2) Ultrasonografi

El, ayak, diz gibi yüzeysel eklemlerin değerlendirilmesinde kullanılır. Eklem içi effüzyonu, sinovyal hipertrofi ve vaskülariteyi, sinovyal kistler ve erozyonları, bursa, tendon kılıfları ve entezal bölgelerin inflamasyonunu değerlendirilebilir (112).

Noninvaziv olması, klinikte değerlendirilebilmesi, pek çok eklem aynı anda değerlendirilebilmesi, sinovit ve erozyonları özellikle el, PİF, MKF ve MTF

eklemlerdeki erozyonları direkt grafiye göre 7 kat fazla saptanabilmesi avantajlarıdır (32, 113).

Ayrıca eklem aspirasyonları, eklem içi ve tendon kılıfı enjeksiyonlarında rehber olarak kullanılabilir. Ancak, kullanıcının tecrübesine bağlı olması en büyük dezavantajdır. Kalça, omurga gibi derin yerleşimli ya da el bileği gibi kompleks anatomisi olan yerlerde yeterli görüntü alınmaz (114).

3) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Romatoid artrit erken evrelerinde inflamatuvar yumuşak doku değişikliklerini ve kemik dokuda ileride oluşabilecek erozyonların en güçlü prediktörü olan kemik iliği ödemi gibi değişiklikleri göstermede daha duyarlı bir yöntemdir. Sinoviyumu değerlendirmede altın standarttır. RA'da görülebilen bursit, kemiğin iskemik nekrozu, romatoid nodüller, karpal tünel sendromu, diğer tuzak nöropatiler, sinovyal kist oluşumu, tenosinovitler, tendon kopmaları ve yetersizlik kırıkları da iyi bir şekilde değerlendirilebilir. Kalça, omurga gibi derin bölgelerde USG'ye göre daha avantajlıdır, diz gibi yüzeysel eklemlerde ise USG ile eşit etkinlikte olduğu bildirilmiştir (113, 114).

4) Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Kas, ligament ve eklem yapılarının görüntülenmesi sınırlıdır. Osseöz yapıların değerlendirilmesinde kullanılır, eldeki erozyonları belirlemede MRG' den daha hassastır (115).

Romatoid artrit servikal ve pelvik bölgenin değerlendirilmesinde kullanılır. Servikal bölgede subluksasyonların değerlendirilmesinde, femur başının iskemik nekrozu ve protrüzyonunun değerlendirilmesinde kullanılır. Ancak, femur başının iskemik nekrozunda erken evrelerde MR, BT'den üstündür (113).

5) Kemik Sintigrafisi

Kemik veya ekleme spesifik radyofarmasötik ajanlar kullanılarak yapılır. Erken RA'da inflamasyonu, tutulan eklemlerin yaygınlığını ve hastalığın aktivitesini gösterir. Sintigrafik bulgunun negatif olması inflamasyonlu bir eklem varlığını dışlatır. Ancak, elde edilen sonuçlar RA'ya spesifik değildir (114).

1.1.8. Hastalığın Seyri ve Prognoz

Romatoid artrit seyrinde oldukça değişkendir ve hastadan hastaya değişiklik gösterir. Remisyon ve alevlenmelerle giden hafif-orta şiddette bir hastalık seyri yanında şiddetli eklem tutulumu gösteren ve ilerleyici eklem hasarına yol açan bir seyir de görülebilmektedir. Hastalığın ilk iki yılında radyolojik değişiklikler başlayacağından hastaların erken tanısı ve tedavisi oldukça önemlidir (116).

Bu nedenle yeni tanı alan veya erken dönem RA'lı hastalarda kötü prognostik faktörler araştırılmalıdır. Prognostik faktörlerin tanımlanması RA'lı hastanın kötü prognoz geliştireceğini ve erken agresif tedaviye ihtiyaç olacağını göstererek hastalığın sınırlanmasını sağlayacaktır. Ayrıca daha iyi prognozlu hastaların gereksiz yüksek doz tedavileri önlenerek hem toksisite hem de yüksek maliyet engellenmiş olacaktır (117).

Romatoid artritli hastaların ortalama yaşam beklentisi 3 ile 7 yıl kadar azalmıştır. Mortalite oranındaki 2,5 katlık artışa RA'nın kendisi % 15 ile 30 oranında katkıda bulunmaktadır. Artmış mortalite oranı, daha şiddetli eklem hastalığı olan bireylerle sınırlı gibi görünmektedir ve büyük oranda enfeksiyon ve gastrointestinal kanamaya bağlıdır. RA'lı bireylerde görülen artmış mortalite oranına ilaç tedavisi de katkıda bulunabilmektedir. Özellikle yüksek hastalık aktiviteli, kronik inflamasyona sahip hastalarda artmış vasküler hasara bağlı olarak kardiyovasküler hastalık riski ve buna bağlı mortalite oranı artabilir (22, 66, 117).

Romatoid artrit hastalarında miyokard infarktüsü, enfeksiyon, iskemik serebrovasküler hastalık, lenfoproliferatif hastalıklar, akciğer kanseri ve melanotik ve nonmelanotik cilt kanseri ve sigara kullananlarda akciğer kanseri normal popülasyona göre daha fazla görünmektedir. Yapılan araştırmalarda özellikle NSAİİ kullananlarda meme ve barsak kanserinin daha az görüldüğünü düşünülmektedir (22).

1.1.9. Ayırıcı Tanı

Romatoid artrit bir kısım romatolojik ve romatolojik dışı hastalıklarla ortak klinik özellikler gösterebilir. Hastalığın özellikle erken döneminde eklem tutulumunun oligoartiküler ve asimetrik olması, intermittan artralji yakınmaları, sadece konstitüsyonel yakınmaların bulunması ve RF negatifliği gibi RA için tipik

olmayan bulguların varlığında RA tanısı koymak zordur. Kliniklere poliartrit semptomları ile gelen hastaların az bir kısmı RA tanısı almaktadır. RA ayırıcı tanısında en sık karşılaşılan hastalıklar Tablo 4 gösterilmiştir.

Tablo 4. Romatoid Artritte Ayırıcı Tanı (7, 32, 118)

-
1. Sistemik lupus eritematozus
 2. Poliarteritis nodosa
 3. Dermatomyosit
 4. Skleroderma
 5. Febris romatika
 6. Gut, psödogut
 7. İnfeksiyöz artrit
 8. Tüberküloz artrit
 9. Psöriatik artrit
 10. Reiter sendromu
 11. Enteropatik artritler
 12. Spondilitis ankliopoitika
 13. Osteoartroz
 14. Algodistrofi
 15. Hipertrofik pulmoner osteoartropati
 16. Nöroartropati
 17. Alkaptonüri
 18. Sarkoidoz
 19. paraneoplastik sendromlar
 20. Multipl myeloma
 21. Lösemi, lenfoma ve malign hastalıklar
 22. Behçet hastalığı
 23. Ailevi akdeniz ateşi
 24. Polimiyaljiya romatika
 25. Hipotiroidi
 26. Akut tekrarlayan simetrik seronegatif sinovit ve periferik ödem
(remitting seronegatif simetrik sinovit-rs3pe)
 27. Kronik yorgunluk sendromu
 28. Multisentrik retikülohistiyositoz
 29. Hemoglobinopatiler ve hemofilik artropati
 30. Hemokromatozis
 31. Glukokortikoid kesilme sendromu
 32. Oral kontraseptif kullanımına bağlı artrit
-

1.1.10. Romatoid Artritin Komplikasyonları

Romatoid artritin komplikasyonları aşağıda belirtilmektedir.

1. Tendon rüptürü
2. Baker kistinin rüptürü
3. Tuzak nöropatileri (Ör. Karpal tünel sendromu)
4. Bası ülserleri
5. Stres kırıkları
6. Septik artrit
7. Servikal omurga instabilitesi
8. Amiloidoz

Romatoid artritte, ilk 4 komplikasyon en sık görülen komplikasyonlardır. Septik artrit, servikal omurga instabilitesi ve amiloidoz ise hayatı tehdit edici potansiyele sahiptir (119).

1.1.11. Romatoid Artritin Tedavisi

Romatoid artrit tedavisinde temel amaç eklem hasarının ve fonksiyon kaybının önlenmesi ile ağrının azaltılmasıdır. Hastalığın şiddeti, prognostik faktörler, ilacın etkinliği ve uygulanma şekli göz önüne alınarak uygun tedavi yapılmalıdır (120).

Romatoid artritte tedavi edici girişimlerin hiçbiri küratif değildir, amaç remisyonu sağlamaktır. ACR'nin RA için remisyon kriterleri aşağıda görülmektedir (74).

Aşağıdaki kriterlerden 5'inin en az 2 ay süre ile gerçekleşmesi gerekir.

1. 15 dakikayı aşmayan sabah tutukluğu
2. Yorgunluk olmaması
3. Ağrılı eklem olmaması
4. Hassas eklem ya da hareket sırasında eklem ağrısı olmaması
5. Eklemlerde veya tendon kılıflarında yumuşak doku şişliği olmaması
6. ESH'nin kadınlarda 30, erkeklerde 20 mm/saati geçmemesi

1.1.11.1. Nonfarmakolojik Tedavi

Romatoid artritli hastaların yönetimi, fonksiyonel olduğu kadar psikososyal etkileşimleri de içeren çeşitli sorunlarla başa çıkmaya yönelik multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Hastalığa yakalanları hastalığın potansiyel etkilerinden haberdar etmek, eklemlerdeki stresi en aza indirmek ve memnuniyeti en üst düzeye çıkarmak amacıyla yaşam tarzına uygun düzenlemeleri yapabilmek için, hasta ve ailesinin eğitimi tedavi planının en önemli parçasıdır. Dinlenme, özellikle inflamasyonlu eklem için yakınmaları, hafifletir ve tüm tedavi programının önemli bir ögesi olabilir.

Eklem korunması, eklem hareket açıklığının idamesi ve kas atrofilerinin önlenmesine yönelik fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri etkin bir şekilde uygulanmalıdır. Sıcak, soğuk, elektroterapi gibi bazı yöntemler ağrıyı azaltmada ilaç dışı seçenek veya ilaca ek olarak kullanılabilen unutulmamalıdır. Eklemlerin günlük yaşantı içerisinde uygun ve doğru kullanımının öğretilmesi, uygun splint ve ortezlerle desteklenmesi çok önemlidir. Bu arada düzgün postürün korunması gözardı edilmemelidir, egzersiz programları buna göre oluşturulmalıdır (55, 121).

1.1.11.2. Farmakolojik Tedavi

Romatoid artrit klinik seyir oldukça değişkendir. Hastaların az bir kısmı hastalığın ilk 2 yıl içinde remisyona girerler. RA'nın etiyolojisi bilinmediğinden, patogenezi tam olarak açığa çıkarılmadığından ve tedavide kullanılan ajanların pek çoğunun kesin etki mekanizması bilinmediğinden, tedavi büyük oranda ampirik kalmaktadır. RA tedavisinde kullanılan ajanlardan hiçbiri hastalığı ortadan kaldırmaz. Bu nedenle tedavide kullanılan ajanların hepsi, hastalığın belirti ve bulgularını rahatlatmaya yönelik palyatif tedaviler olarak görülmelidir. Uygulanan çeşitli tedaviler yakınmaları iyileştirmek ve eklem yapılarında ilerleyici hasarı önlemek amacıyla, inflamatuvar ya da immünolojik sürecin nonspesifik olarak baskılanmasına yöneliktir. Maksimum medikal tedaviye rağmen hastaların çoğunda hastalık progresif seyrederek (55, 117).

Tedaviye başlamadan önce hasta değerlendirilmeli ve prognostik faktörler incelenmelidir. Tedavi kişiye göre planlanmalıdır. Tedavide ilk adım olarak hasta, hastalığı hakkında eğitilmelidir. İnflamasyonun bulunduğu eklemler istirahate

alınmalıdır. RA'nın medikal tedavisi beş genel yaklaşımdan oluşmaktadır. Birincisi lokal inflamatuvar sürecin belirti ve bulgularını kontrol etmek amacıyla NSAİİ ve basit analjeziklerin kullanımınıdır. Tedavinin ikinci basamağı, düşük doz glukokortikoid kullanımınıdır. Sistemik tıbbi tedavinin inflamasyonu azaltmayı başaramadığı durumlarda eklem içi glukokortikoidler geçici semptomatik rahatlama sağlayabilir. Üçüncü basamak ilaçlar RA'nın inflamatuvar özelliğini ve buna bağlı yıkıcı kapasitesini değiştiren antiromatizmal ilaçlardır (hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç- DMARD). Bu ajanlar MTX, sulfasalazin ve hidroklorokindir. Dördüncü grup ajanlar bazı hastalarda hastalık sürecini iyileştirdikleri gösterilmiş olan leflunomid, azatioprin, siklosporin ve siklofosfamid'i içeren immünosüpresif ve sitotoksik ilaçlardır. Beşinci grup ajanlar biyolojiklerdir. TNF nötralize edici ajanları (infiksımab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab), anti-B hücre ajanı rituksımab, T hücre kostimulan abatesept, janus kinaz yolağını inhibe eden tofasinitib ve IL-6 reseptör blokajı yapan monoklonal antikör tosilizumabı içerir. RA tanısı konulduğunda DMARD tedavisi başlanmalıdır.

Tedavi hedefi; düşük hastalık aktivitesi ya da remisyon hedeflerine ulaşmak olmalıdır. Aktif hastalıkta monitorizasyon 1-3 ayda bir yapılmalı ve 3 ayda hiç iyileşme saptanmıyorsa ya da 6 ayda tedavi hedeflerine ulaşılamıyorsa tedavi modifikasyonu yapılmalıdır. Aktif RA hastalarında MTX ilk tedavi ajanı olmalıdır. MTX kontrendikasyonu ya da erken intoleransı durumlarında sulfasalazilin ya da lenflunomid alternatif tedavi ajanı olabilir. DMARD naiv hastalarda tedaviye glukokortikoid eklenmesinden bağımsız olarak DMARD tekli veya kombinasyon tedavisi şeklinde uygulanabilir. Düşük doz glukokortikoid başlangıç tedavi stratejisinin parçası olarak DMARD tekli veya kombinasyon tedavisine 6 aya varan sürelerde eklenebilir, ancak klinik olarak mümkün olduğu anda azaltılmaya başlanmalıdır.

Tedavi hedefleri ilk DMARD stratejisi ile sağlanmadıysa, kötü prognostik faktörlerin yokluğunda başka bir DMARD stratejisine geçilmesi düşünülmeli; kötü prognostik faktörlerin varlığında ise biyolojik ajanların tedaviye eklenmesi değerlendirilmelidir. MTX ve/veya diğer DMARD stratejilerine glukokortikoid ile beraber veya glukokortikoid olmaksızın yetersiz yanıt alınması durumunda, biyolojik ajanlar MTX ile birlikte verilmelidir. İlk biyolojik ajan başarısız olursa, hasta başka

bir biyolojikle tedavi edilmeli eğer ilk TNF inhibitörü başarısız olursa başka bir TNF inhibitörü veya farklı etki mekanizması olan biyolojik ajanlar kullanılabilir. Tofasinitib biyolojik tedaviler başarısız olursa denenebilir (55, 122, 123).

Tablo 5. Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan İlaçlar (55)

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar

Kortikosteroidler

Hastalığı modifiye edici ilaçlar (DMARD'ler)

Metotreksat
Sülfasalazin
Antimalaryal
Altın tuzları
D-penisilamin

İmmünosupresif ve sitotoksikler

Leflunomid
Azatiopürin
Siklosporin
Siklofosamid

Biyolojik ajanlar

Anti-TNF- α ilaçlar
Anakinra
Abatacept
Rituksimab
Tosilizumab

Tofasinitib

1.1.11.2.1. Non-steroid antiinflamatuvar İlaçlar

Analjezik ve antiinflamatuvar özelliklerine rağmen, hastalığın seyrini değiştirmeyip ya da eklem hasarını önlememektedirler. Bu nedenle, RA tedavisinde uzun dönemde DMARD ile birlikte kullanılmalıdırlar (124). DMARD'ların etkisinin geç başlaması sebebiyle tedavi başlangıcında DMARD'larla NSAİİ ilaçlar ve/veya kortikosteroidler birlikte verilmelidir (125).

1.1.11.2.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar, immünosupresif ve antialerjik etkileri vardır. Hücre membranından geçerek sitoplazmadaki 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 (126).

Aktif dönemlerinde düşük doz (<7,5 mg/gün prednizolon eş değeri), pulse (100-1000 mg/gün IV metil prednizolon) ve lokal intraartiküler steroid enjeksiyonları, semptomların giderilmesinde çok etkilidir (127). DMARD grubu ilaçların etkinliği ortaya çıkana kadar semptomatik amaçla steroid tedavisi "köprü tedavisi" olarak kullanılmaktadır. Düşük doz steroide yanıt vermeyen hastalarda, vaskülit, cilt ülserleri, mononöritis multipleks, akciğer tutulumu veya sklerit gibi ciddi ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda yüksek doz 1 mg/kg/gün prednizolon kullanılır. Yüksek doz steroid tedavisi intravenöz yol yanında intramusküler yolla da uygulanabilir.

Eklem ve eklem çevresindeki yapılara steroid enjeksiyonları, özellikle, sistemik tedaviye karşın az sayıda eklemde belirtileri devam eden veya alevlenme görülen hastalarda uygulanmaktadır. Eklem içi enjeksiyon öncesinde septik artrit olasılığı dışlanmalı ve üç aydan daha sık enjeksiyon yapılmamalıdır. Tekrarlayan eklem enjeksiyonlarına gereksinim olması, genel tedavi planının gözden geçirilmesini gerektirir. Kortikosteroidler gebelikte kullanılabilir. Bu durumda prednizolon tercih edilmelidir. Laktasyon sırasında süte geçen kortikosteroid miktarı çok az olduğundan, 20 mg'dan düşük dozlarda rahatlıkla bebek emzirilebilir (128).

1.1.11.2.3. Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARD'lar)

Romatoid artrit tedavisi temel olarak DMARD'lara dayanmaktadır. Bu ajanlar hastalık belirti ve bulgularını, sakatlığı, yaşam kalitesinin düşüklüğünü, çalışma yetersizliği ve eklem hasarının ilerlemesini azaltmayı hatta geri döndürmeyi ve tüm hastalık süreci üzerinde etkili olmayı hedefleyen tedavilerdir (129).

1.1.11.2.3.1. Metotreksat

Günümüzde RA tedavisinde en yaygın kullanılan ve genellikle ilk başlanan ilaçtır. MTX, folik asidin dihidrofolat ile reaksiyonunu önleyerek DNA yapımını baskılayan bir folik asit antagonistidir. MTX hastalar tarafından uzun süreli kullanımı, klinik güvenilirliğinin yüksek olması, biyolojik ajanlarla kombine edilebilmesi gibi pek çok özelliğe sahip olması nedeniyle RA tedavisinde öncü ilaç olarak kabul edilmektedir (130).

İmmünespresif bir ilaç olan MTX, granüositlerin fonksiyonlarını baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterir. İnflamasyonu baskılayarak kemikte oluşan erozyonlara da engel olmaktadır. MTX, haftada tek gün ve tercihen tek doz olarak kullanılır. Etkisi genellikle 3–6 haftada görülür. Başlangıç dozu olarak haftada 7.5–10 mg önerilir ve yeterli klinik yanıt alınıncaya kadar, doz tedricen 2.5 – 5 mg arttırılır. 25-30 mg/hafta doza veya tolere edilebilen maksimum doza çıkarılması arasında tedavi etkinliği bakımından farklılık gözlenmemiştir. MTX'in oral kullanımını tolere edemeyen ancak, klinik olarak cevap alınan hastalarda deri altı enjeksiyon formunun kullanılması önerilmektedir. Metotreksat ile birlikte folik asit (günde 1–3 mg) kullanıldığında yan etkilerde azalma görülmektedir (131).

En sık görülen yan etkileri iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal ve oral afttır. En önemli yan etkileri ise kemik iliği, karaciğer ve akciğerler üzerinedir. Kemik iliği baskılanması, karaciğer enzimlerinde yükselik, interstisyel akciğer hastalıkları, hipersensitivite pnömonisi ve akciğerde nodül gelişimi görülebilir (132).

Metotreksat kullanan hastalarda hemogram, hepatit B ve C serolojisi, akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri, transaminazlar, albümin, kreatinin, vitamin B12 ve folat asit düzeylerinin yakından izlenmesi önerilir (133).

Metotreksat teratojendir. Gebelikte kullanılmamalıdır. Çocuk doğurma yaşındaki kadınlar mutlaka bilgilendirilmeli ve uygun kontrasepsiyon kullanılmalıdır. Gebe kalmadan en az bir menstrüal siklus öncesinde ilacın kesilmesi önerilmelidir. Yeterli çalışma olmaması nedeniyle emziren annelere önerilmemektedir (134).

1.1.11.2.3.2. Sulfasalazin

Sulfasalazin 5-aminosalisilik asit ve sulfapridinden oluşan antiinflamatuvar ve antibakteriyel etkili bir ajandır (135, 136). Etki mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen MTX gibi folat bağımlı enzimleri inhibe ederek, lenfosit fonksiyonlarını bozmaktadır (137).

Erken RA'da MTX ile karşılaştırılan çalışmalarda benzer sonuçlar bulunmuştur. Etkisi hidrosiklorokinden üstün, leflunomide eşit bulunmuştur. İlaç etkileşimi azdır. Radyolojik hasarın ilerlemesini engeller. En sık yan etkisi bulantı ve iştahsızlıktır. Zamanla tolerans gelişebilir. Görülebilen diğer yan etkiler; diyare,

mukokütanöz reaksiyonlar, makülopapüler döküntüler, ürtiker, fotosensivite, Steven-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, irritabilite, anksiyete, baş ağrısı, uyku bozuklukları, hematolojik, hepatik ve solunum toksisitesidir. Gastrointestinal toksisiteyi azaltmak için doz yavaş arttırılmalıdır. 500 mg/gün dozunda başlanarak haftada bir 500 mg arttırılarak 4 haftada 2000 mg/gün'e çıkılması önerilmektedir. İdrar, ter, gözyaşı turuncuya boyanabilir. İlaç başlanırken tam kan sayımı, üre, elektrolitler, KCFT, ANA, G6PD (glukoz 6 fosfat dehidrogenaz) bakılmalıdır. Takiplerde tam kan sayımı ve KCFT bakılmalıdır. Erkeklerde oligospremiye ve sperm motilite bozukluğuna neden olabilir. Bu etkisi 3 ay ilaç kullanılmadığında normale döner. Gebe olan ya da gebelik düşünen kadınlarda rahatlıkla kullanılabilir temel etkili bir ajandı (138).

1.1.11.2.3.3. Antimalaryal İlaçlar (Hidroksiklorokin-Klorokin)

Etkileri tam olarak bilinmemekle beraber fosfolipaz A2'yi baskılaması, nötrofil kemotaksisini ve fagositozunu engellemesi, immün kompleks oluşumunu engellemesi gibi etkileri olduğu düşünülmektedir. Hidroksiklorokin için günlük doz ortalama 4-6 mg/kg'dır. İyi tolere edilir, klinik ve laboratuvar olarak etkilidir fakat tek başına kullanıldığında erozyon gelişimi üzerine etkisi gösterilememiştir. En çok MTX ile kombine kullanılmaktadır. En korkulan komplikasyonu olan makula toksisitesi 6.5 mg/kg üstüne çıkılmadıkça nadirdir. İlacın bu yan etkisi nedeni ile hastalar yılda bir kez görme alanını da içeren oftalmolojik bir muayeneden geçirilmelidirler. RA'da klinik ve laboratuvar olarak etkili oldukları gösterilmiş, ancak radyolojik olarak erozyonları önleyemedikleri anlaşılmıştır. Organ tutulumuna da fazla etkileri yoktur. Deri döküntüsü, gastrointestinal sistem problemleri ve baş ağrısı gibi yan etkileri de vardır. Gebelikte kullanılabilir olmaları avantajdır (139).

1.1.11.2.4. İmmünoşpresif ve Sitotoksikler

1.1.11.2.4.1. Leflunamid

Etkisini pirimidin sentezinde rol oynayan dihidro-oratat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek gösterir. Bu yolla RA patogeneğinde temel rol oynayan T hücrelerinin proliferasyonunu önler (140).

Leflunamid oral alımından sonra enterohepatik sirkulasyonla aktif metabolite dönüşür. Üç gün oral 100 mg/gün yükleme dozu ile plazma kararlılık düzeyine ulaşılır. Günlük idame dozu 10 – 20 mg'dır. Gastrointestinal sistem yan etkileri nedeniyle yükleme dozu yapılamamış hastalarda, kararlı plazma düzeyine ulaşmak için 2 ay beklemek gerekir (141).

Leflunamid ile hastalık aktivitesinde azalma ve radyolojik progresyonda yavaşlama görülür. Hepatotoksisite özellikle metotreksat ile birlikte kullanıldığında en önemli yan etkidir ve kullanımı süresince düzenli transaminaz kontrolü yapılmalıdır (140).

Bunun dışında en sık görülen diğer yan etkiler diyare, alopesi, cilt reaksiyonları ve hipertansiyondur. Varfarin, tolbutamid, fenitoin, rifampisin ve bazı NSAİİ ile etkileşimi olabilir (142).

Diğer DMARD'lar ve biyolojik ajanlar ile birlikte kullanılabilir. Ek olarak potent teratojeniktir, leflunamid kullanan ancak gebe kalmak isteyen hastalar, gebelik öncesi ilacı bırakmalı ve kolestiramin reçinesi ile arındırma protokolü uygulanmalıdır (140).

1.1.11.2.4.2. Azatiopürin

Pürin analogudur. DNA sentezini engeller ve lenfosit çoğalmasını baskılar. İmmünsüpresif ve antiinflamatuvar etkisi vardır. Karaciğerde aktif metaboliti olan 6-merkaptopürine dönüşerek etki eder. İdrarla atılır (143).

Başlangıç dozu 75-100 mg/gün'dür. Daha sonra 150 mg/gün'e çıkarılır. Hastanın klinik durumuna göre doz 75-100 mg/gün'e düşürülür. Yan etkileri arasında bulantı, kusma ve karın ağrısı sıktır. Tedavi başlangıcında, nadiren, ilacın kesilmesini gerektirebilecek ateş, döküntü (makulopapüler raş, ürtiker) ve hepatotoksisite gibi hipersensitivite reaksiyonları görülebilir. 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 (140).

1.1.11.2.4.3. Siklosporin

Tolypocladium inflatum Gams adlı fungusdan elde edilen 11 aminoasitli bir polipeptittir. İmmünsüpresif ve immünomodülatör etkileri olan bir ilaçtır. DNA sentezini bozarak T lenfositlerini selektif bir şekilde inhibe eder. RA'da diğer ilaçlara cevap vermemiş dirençli hastalarda kullanılır. Yapılan çalışmalarda DMARD'lar kadar etkin olduğu gösterilmiştir (144, 145).

İlacın başlangıç dozu 2,5-3,5 mg/kg/gündür. Doz tedavi başlangıcından dört-sekiz hafta sonra bir-iki aylık aralar ile 0,5-1 mg/kg/gün arttırılabilir. Maksimum dozu 5 mg/kg/gündür. Üç ay içerisinde klinik yanıt görülmeye başlanır. Altı ay sonra yanıt alınmadığı takdirde tedavi kesilmelidir. Hipertansiyon, nefrotoksisite, gastrointestinal toksisite, trombositopeni ve lökopeni gibi yan etkiler görülebilir (146).

1.1.11.2.4.4. 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 (140).

1.1.11.2.5. Biyolojik Ajanlar

Romatoid artrit patogenezi açığa kavuşturulmuş, biyolojik ajanların kullanımına ilgi artmıştır. RA'da sitokin dengesi proinflatuar sitokinler lehinedir. Sitokinleri baskılayacak tedaviler son zamanlarda tedavi seçenekleri arasındadır. Proinflatuar sitokinlerin en önemlisi TNF- α 'dır. TNF- α 'yı bloke eden biyolojik

ajanların yanı sıra IL-1 ve B hücre inhibitörleri de tedavide kullanılmaktadır. Ayrıca, RA patogenezi aydınlandıkça daha pek çok yeni biyolojik ajan bulunacaktır (32, 147).

1.1.11.2.5.1. Anti-TNF- α İlaçlar

Tümör nekrotize edici faktör, makrofaj ve fibroblastlardan salınmaktadır 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 artritin baskılandığı gösterilmiştir (148). TNF inhibitörleri; etanersept, infliksimab, adalimumab, golimumab ve sertolizumab pegoldur. Bu ilaçlar hastalığın semptom ve bulgularını azaltır ve eklem hasarının radyolojik olarak progresyonunu geciktirir. İlaçların etkinliği 2 hafta gibi kısa bir sürede ortaya çıkar (149, 150).

Bir TNF inhibitörünün bir diğerine üstünlüğü yoktur (151). DMARD tedavisine dirençli RA hastalarında, anti-TNF ajanlar tek başına ya da metotreksat ile birlikte kullanılabilirler.

a) Etanersept: Romatoid artrit tedavisinde Food and Drug Administration (FDA) tarafından kullanımı onaylanan ilk TNF inhibitörüdür (152). Etanersept, insan P75 TNF reseptörünün ve IgG1'in Fc kısmının hücre dışı bölgesinden oluşan insan recombinant dimerik füzyon proteindir (153-155). 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 (156).

b) İnfliksimab: Romatoid artrit tedavisinde FDA tarafından kullanımı onaylanan ikinci TNF inhibitörüdür (137). İnfliksimab, bir kimerik (insan-murine) IgG1 anti-TNF- α antikorudur. Solubl ve membrana bağlı TNF- α 'ya yüksek afinite ile bağlanır ve TNF- α reseptör etkileşimlerini bloke ederek fonksiyonlarını inhibe eder. Yarılanma ömrü 8-9,5 gündür. Sıfırıncı, ikinci ve altıncı haftalarda ve daha sonra 6-8 haftada bir 3-5 mg/kg/gün dozunda ve en az 2 saatte intravenöz infüzyon şeklinde verilmesi önerilmektedir (148).

c) Adalimumab: Monoklonal rekombinant anti-TNF antikorudur. p55 ve p57 yüzeyel reseptörleri aracılığı ile makrofaj ve T hücre fonksiyonlarını inhibe eder

(146). Ayrıca sitokinleri bağlar ve onları dolaşımdan uzaklaştırır (153). 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 (157, 158).

d) Golimumab: İnsan kökenli bir TNF spesifik Ig G1 monoklonal antikordur. Yarı ömrü yaklaşık 13 gündür. 0-4. haftalarda ardından 8 haftada bir idame 50 mg dozunda deri altına uygulanmaktadır. Yakın zamanda FDA tarafından intravenöz formu onaylanmıştır (159, 160).

e) Sertolizumab Pegol: Polietilen glikolize (PEG) edilmiş ve Fc bölgesinden yoksun TNF- α monoklonal antikordur. Fc bölgesi taşımadığından antikor bağımlı hücrel sitotoksositeye ve kompleman fiksasyonuna neden olmaz. İnsan antikorlarının rekombinan antijen bağlayıcı fragmanıdır. Bakteride üretilen tek anti-TNF ajandır. Yarı ömrü yaklaşık 14 gündür. RA tedavisinde 0, 2. ve 4. haftalarda 400 mg ardından 2 haftada bir 200 mg subkutan uygulanır. Amerika ve Kanada'da 400 mg her 4 haftada bir olarak uygulanabilmektedir (149, 159, 160).

Anti-TNF ilaçların Yan Etkileri

Anti-TNF ilaç kullanımıyla birlikte oluşan yan etkiler enjeksiyon yeri yada infüzyona bağlı reaksiyonlar, enfeksiyonlar, otoimmün fenomen, malignite, konjestif kalp yetmezliği, hematolojik problemler, demiyelinizan ve nörolojik hastalıklardır (20).

Anti-TNF tedavisi uygulanan hastalarda, bazı otoantikörlerin (ANA ve anti-dsDNA) pozitifleştiği bilinmektedir. Özellikle, İnfliksimab kullanan hastaların yaklaşık yarısında, ilaca karşı otoantikörler gelişmektedir. Bu otoantikörlerin pozitifliği, nadiren lupus benzeri semptomlara neden olmaktadır (161).

Anti-TNF ilaçlar, tüberküloz aktivasyonuna neden olabilirler. Bu nedenle anti-TNF ilaç tedavisine başlamadan önce özellikle latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBI) için tüberkülin cilt testi (TST) veya interferon-gamma release assays (IGRA) yapılmalıdır. TST veya IGRA başta veya test tekrarında pozitif gelirse hastaların akciğer grafisi çekilmelidir ve aktif tüberküloz enfeksiyonu şüphesi olursa balgam incelemesi yapılmalıdır. RA hastası test sonuçlarına göre aktif veya LTBI tanısı alırsa antitüberküloz tedavisi alınmalıdır. LTBI için 1 ay süreli tedavi, aktif tüberküloz

için ise uygun tedavinin tamamlanması ardından biyolojik tedaviye devam edilebilir veya yeni biyolojik tedavi başlanabilir.

Amerikan Romatizma Derneği kılavuzunda malignite hikayesi olan hastalardan solid malignite tanısı ile 5 yıldan fazla bir süre önce tedavi almış olanlar veya nonmelanom cilt kanseri tanısı ile 5 yıldan uzun bir süre önce tedavi almış olan RA hastalarının tedavisi için gerekli durumlarda herhangi bir biyolojik ajanın başlanması veya devamı önerilmektedir. Son 5 yıl içinde tedavi edilmiş solid malignite ve nonmelanom cilt kanseri ile herhangi bir dönemde tedavi edilmiş melanom cilt kanseri ve lenfoproliferatif malignite durumunda ise rituksimab tedavisi önerilmektedir. Hepatit C tanılı RA hastalarının tedavisinde etanersept kullanımı önerilmiştir. Kronik hepatit B tanılı ve 'kontrendikasyon ya da yan etki' nedeni ile tedavi alamayan hastalar ile Child Pugh sınıf B ve üstü olup kronik hepatit B tedavisi alan hastalara biyolojik tedavi verilmesi önerilmemektedir. Kalp yetmezliği tanılı hastalardan New York Kalp Yetmezliği Sınıflamasına göre Klas III veya IV ve ejeksiyon fraksiyonu % 50 ve altında olan RA hastalarında anti-TNF ilaç tedavisi önerilmemektedir. RA hastalarında DMARD veya biyolojik tedaviler başlamadan önce bütün ölü, rekombinan ve canlı, zayıflatılmış aşılar yapılmalıdır. Eğer DMARD ve biyolojik tedaviler başlamadan önce yapılmadı ise ölü ve rekombinan aşılar yapılabilir. Herpes zoster (canlı zayıflatılmış) aşısı ise tedavi alan hastalara uygulanabilir (162).

1.1.11.2.5.2. Anakinra

Anakinra, rekombinan IL-1 reseptör antagonistidir. Anakinranın IL-1 reseptörleri için yarışarak IL-1'in eklem inflamasyonundaki etkilerini azaltır. Anakinranın yarılanma ömrü 4-6 saattir. Anakinra, yalnız veya DMARD kombinasyonu ile birlikte (TNF- α inhibitörleri hariç) günlük 100 mg subkutan enjeksiyonu şeklinde kullanılır (163).

Dirençli bazı hastalar ile konjestif kalp yetmezliği ve multipl sklerozis gibi TNF inhibitörlerine karşı kontrendikasyonu olan hastalarda alternatif bir seçenek olabilir (152).

Anakinra tedavisinde ciddi enfeksiyonların ortaya çıkma riski artmıştır. Bu risk TNF- α inhibitörü kombinasyonu ile kullanıldığında daha da artabilir. Bu

sebeplerdir ki anakinra ve TNF- α inhibitör kombinasyonundan kaçınmak gerekir. Küçük bir grupta nötropeni ve trombositopeni bildirilmiştir. Anakinra kullanan hastalarda düzenli tam kan sayımının yapılması tavsiye edilmektedir (164).

1.1.11.2.5.3. Abatasept

Abatasept, moleküler olarak insan immünoglobulini IgG1'in modifiye edilmiş olan bir Fc porsiyonuna bağlı bulunan insan sitotoksik lenfositleri ile ilişkilendirilen antijen 4'ün (CTLA-4) ekstrasellüler alanında oluşan bir füzyon proteindir (165, 166).

Abatasept selektif bir T hücre ko-stimülatör blokörüdür. Abatasept ile APC-T hücre arası ikinci sinyalizasyon (T hücre üzerindeki CD28 ligandı ile APC'nin CD80-CD86 ligandı arası) bloke edilerek RA patogenezinde çok önemli rol oynayan antijen spesifik TNF- α , IFN γ ve T lenfositlerinin IL-2 üretimini azaltmaktadır (167, 167).

Romatoid artritte MTX dahil olmak üzere DMARD'larla veya anti-TNF'lerle kontrol altına alınmayan orta veya şiddetli aktif RA tedavisinde MTX ile kombinasyon halinde kullanılması önerilmektedir (168). 10 mg/kg dozunda 0, 2 ve 4. haftalarda uygulanan intravenöz yükleme dozundan sonra 4 haftada bir intravenöz infüzyon ya da 125 mg/haftada bir subkutan idame şeklinde uygulanmaktadır (169, 170). Yan etkileri arasında LTBI'nın aktivasyonu, enfeksiyon riski, artmış malignite riski vardır (171).

1.1.11.2.5.4. Rituksimab

Ritüksimab, B hücre üzerindeki CD 20 reseptörüne karşı geliştirilmiş kimerik monoklonal antikordur. Lenfoma tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır. B hücre deplesyonu yapmaktadır. Komplemana bağlı sitotoksisite, antikor aracılı hücresel sitotoksisite ve apoptozu uyarır (172).

Romatoid artritli hastalarda, MTX ile kombinasyon halinde, bir veya daha fazla anti-TNF tedavilerine rağmen hastalığı kontrol edilemeyen (DAS 28 SKORU>5.1 olan) veya TNF inhibitörü başlanması uygun olmayan/görülmeyen veya TNF inhibitörlerine karşı intoleransı olan erişkin hastalarda kullanılır (173).

Ritüksimab 1000 mg dozda 0. ve 2. haftalarda 2 kez infüzyonla verilir. 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. İnfüzyon öncesi 100 mg metilprednizolon intravenöz yolla verilir. Rituksimab'a bağlı görülen yan etkiler, infüzyon sırasında görülebilen reaksiyonlar, hepatit, ciddi enfeksiyon riskinde artış, cilt döküntüleri, progresif multifokal lökoensefalopati gelişmesidir (150, 171).

Ritüksimab; lenfoma öyküsü olanlarda, demiyelizan hastalık öyküsü olanlarda, LTBI ve kemoproflaksi kontrendikasyonu olanlarda, tüberküloz endemik bölgede yaşarlarda, yakın zamanda malignite geçirenlerde önerilmektedir (174).

1.1.11.2.5.5. Tosilizumab

Tosilizumab, RA tedavisinde uygulanan rekombinan insan anti-IL6 reseptör (IL-6R) monoklonal antikorudur. IL-6R'nin membrana bağlı ve çözümlü formlarını bağlar, IL-6'nın aracılık ettiği sinyal yollarını ve proinflamatuvar etkiyi bloke eder. (175, 176).

Önerilen uygulama 8 mg/kg dozunda her 4 haftada bir intravenöz infüzyon şeklindedir. Yakın zamanda Amerika'da subkutan formu kullanımı onaylanmıştır (162 mg/haftada bir subkutan). Yarı ömrü 13 gündür (152, 177).

1.1.11.2.5.6. Tofasitinib

Tofasitinib, MTX ile birlikte RA tedavisi ve semptomlarının giderilmesinde kullanılır. Erişkinde orta ve şiddetli RA tedavisinde sadece MTX kullanımına veya benzeri ilaçlara yanıt alınmadığında ya da intolerans durumunda kullanılır.

Tofasitinibin biyolojik DMARD'larla ya da azatiyopurin, siklosporin gibi potent immünosupresanlarla kullanımı önerilmez. Hospitalizasyon gerektiren ya da ölüme yol açan şiddetli enfeksiyonlar ilacın kullanımında ortaya çıkabilmektedir. Rapor edilen enfeksiyonlar arasında LTBI aktivasyonu, invazif fungal enfeksiyonlar (kriptokok ve pnömosistis gibi), bakteriyel, viral ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar sayılmaktadır.

Lenfoma ve diğer maligniteler tofasitinib tedavisi alan hastalarda rastlanmıştır. Tofasitinib potent, selektif JAK (JAK1, JAK2, JAK3 [janus kinaz]) inhibitörüdür. JAK1 ve JAK3 inhibisyonu sitokin sinyal iletiminde blokaja neden olur. Örnek olarak IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 ve IL-21 verilebilir. Bu sitokinler

lenfosit aktivasyonu, proliferasyonu ve fonksiyonunda görev almakta olup bu sinyal yolağının inhibisyonu immün cevapta pek çok açıdan inhibiyona yol açar (178).

1.1.11.3. Cerrahi Tedavi

Eklem ve tendon rekonstrüksiyonu, eklem replasmanı ve yumuşak doku gevşetme operasyonu gibi cerrahi işlemler gerekli durumlarda rehabilitasyonun tamamlayıcısıdır. En iyi sonuçlar hastalığın erken evrelerinde alınır. Geç dönem RA'da artrodez, eklem replasmanı ve rezeksiyon artroplastisi gibi uygulanabilecek cerrahi seçenekler vardır. Kalça, diz, omuz gibi büyük eklemlerde daha çok eklem replasmanı tercih edilirken, küçük eklemlerde artrodez operasyonları öncelik almaktadır (119).

1.2. Sorafenib

1.2.1. Farmakoloji

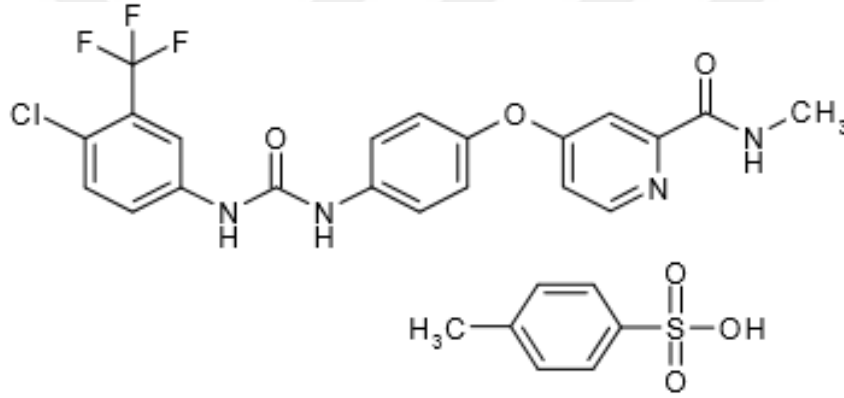
Sorafenib etkisini multiple intrasellüler (c-CRAF, BRAF ve mutant BRAF) ve hücre yüzeyindeki kinazları (KIT, FLT-3, RET, RET-PTC, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 ve PDGFR-β) inhibe ederek gösterir. Bu kinazlar tümöral hücre iletişimi, anjiyogenez ve apoptozunda görevlidir (179).

Sorafenib PLC/PRF/5 ve HepG2 hücre dizelerini içeren hepatoselüler kanser (HCC), renal hücreli karsinoma (RCC) (786-O hücre dizelerini içeren), diferensiyel tiroid karsinoması (TPC-1 hücre dizesi içeren, RET/PTC1 rearajmanı taşıyan) ve immünsüprese farelerde bazı tümör xenograflarında (PLC/PRF/5 hücre dizesi içeren) tümöral hücre büyümesini inhibe eder. RCC ve HCC'de xenograft modellerinde tümör anjiyogenezinde azalma ve tümör apoptozunda artış gözlemlenmiştir. Bununla beraber, HCC'de Raf/MEK/ERK ve HepG2 sinyal yolağı ile birlikte diferensiyel tiroid karsinomada TPC-1 sinyal yolağında azalma saptanmıştır (180, 181).

Farmakokinetiğine bakıldığında, sorafenib tablet alınımından sonra ortalama biyoyararlanım % 38-49 arasında değişmektedir. Oral alınımından ortalama 3 saat sonrasında pik plazma düzeyine ulaşır. Orta düzeyli yağlı diyet (% 30 yağ, 700 kalori) biyoyararlanım açlık ile benzerken; yağlı diyet (% 50 yağ, 900 kalori) açlık ile karşılaştırıldığında % 29'lük bir biyoyararlanım kaybı mevcuttur. 7 günlük çoklu

doz sorafenib kullananlar ile tek doz kullananlar arasında 2,5 ile 7 kat arasında akümülyasyon tespit edilmiştir. Kararlı plazma konsantrasyonuna 7 günde ulaşılmış olup plazma proteinlerine in vitro ortamda % 99,5 bağlandığı tespit edilmiştir.

Sorafenib primer olarak karaciğerde oksidatif metabolizasyona uğrar. Sitokrom P 3A4 (CYP3A4) ile kontrol edilen metabolizasyon sürecinde UGT1A9 ile glukronidasyon sağlanır. 8 metaboliti tanımlanmış olup bunlardan 5 tanesi plazmada saptanmıştır. Plazmadaki ana metabolit piridin N-oksit olup in vitro ortamda sorafenib ile benzer potense sahip olduğu tespit edilmiştir. Oral alınan 100 mg sorafenibin % 96'sı 14 gün içinde geri dönüştürölüp bunun % 77 sinin feçesle, % 19'unun glukronid metaboliti olarak idrarla sekestre edilir. Sorafenibin yarılanma ömrü yaklaşık olarak 25-48 saattir (179).



Şekil 1. Sorafenib Tosylate (179)

1.2.2. İlaç Etkileşimleri

Sorafenibin dosetaksel ile birlikte kullanılması dosetaksel AUC değerinin artmasına neden olabilirken neomisin ile birlikte kullanımı sorafenib biyoyararlanımını düşürebilir. Dosetaksel benzeri etki irinotekan ile de görülebilir.

Warfarin tedavisi alanlarda sorafenib International Normalized Ratio (İNR) değerinde yükselmelere neden olabilir.

Tek doz sorafenibin, bir CYP3A4 indükleyici olarak bilinen rifampin ile birlikte kronik konkomitan kullanımının sorafenib AUC değerini % 24 azalttığı tespit edilmiş olup fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ve deksametazonun da benzer etkiyi gösterebileceği düşünülmüştür.

1.2.3. Kullanım Alanları

Cerrahisi mümkün olmayan HCC, lokal ileri veya metastatik RCC ve ilerlemiş ya da metastatik, progresif diferansiye, radyoaktif iyot tedavisine dirençli tiroid kanserlerinin tedavisinde kullanım alanı bulmuştur.

1.2.4. Yan Etkileri

Hipertansiyon, hemoraji (yaşamı tehdit eden gastrointestinal ve respiratuar traktus kanamaları belirtilmiştir), kardiyak iskemi, gastrointestinal perforasyon, ilaç ilişkili hepatit gibi yan etkiler belirtilmiştir. El-ayak sendromu, diyare, alopesi, hipokalsemi diferansiye tiroid kanserli vakalarda daha sık belirtilen yan etkilerdendir. Tedavinin erken dönemlerinde en sık görülen yan etki el-ayak cilt reaksiyonu, döküntü, hipertansiyondur (182). Sorafenibin karsinogenesisite potansiyeli ile ilgili yapılmış yeteri sayıda çalışma yoktur.

Teratojenite potansiyeli ile ilgili ise farklı datalar mevcuttur. Genel olarak ratlarda 0.2 mg/kg/gün, tavşanlarda ise 1 mg/kg/gün dozunda fertilitiyi etkilemediği; ratlarda 1 mg/kg/gün tavşanlarda ise 3 mg/kg/gün dozunda fatal embriyonal toksisite ve teratojenite bildirilmiştir.

Tekrarlayan doz uygulamalarında, kan biyokimyasında hepatotoksik belirtiler saptanmıştır. Histopatolojik olarak dejenerasyon, rejenerasyon ve onarım süreçleri karaciğer, böbrek, lenforetiküler/hematopoetik sistem, gastrointestinal traktus, pankreas, adrenaller, üreme organları, cilt, diş ve kemik dokuda saptanmıştır (179).

Sorafenibin QT intervalinde uzamalara sebep olduğu bildirilmiştir. Pek çok ilacın neden olduğu QT uzaması Torsade de Pointes riskini artırır. Torsade de Pointes ise ani kardiyak ölüm ve ventriküler fibrilasyona yol açabilmektedir. Bu nedenle sorafenib kullanılacak hastalarda elektrokardiyogram (EKG) ile tedavi öncesinde ve tedavi sırasında değerlendirme gelişebilecek aritmilerin erken tanısı açısından önem arz etmektedir. Ayrıca, sorafenib alan hastalarda kardiyak iskemi ve infarktüs kliniği de rapor edilmiştir. Azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, bradikardi ve bradikardiye yol açtığı ile ilgili araştırma sonuçları mevcuttur.

Sorafenib hipertiroidiye ya da hipotiroidiye yol açabilmektedir. Gastrointestinal perforasyon, pankreatit, hepatik yetmezlik ve ilaca bağlı hepatit bildirilen diğer yan etkilerdir. Renal yetmezlikli hastalarda doz ayarı gerektirmeyen

sorafenib, nöropati ve kütanöz yan etkilere yol açmaktadır. El-ayak cilt reaksiyonu (palmar-plantar eritrodizestezi) ve raş en sık görülen kütanöz yan etkilerdir ve çoğunlukla tedavinin ilk 12 haftasında ortaya çıkmaktadır. Çoğunlukla topikal ya da semptomatik tedaviler yeterli olmakla birlikte nadiren toksik epidermal nekroliz gibi şiddetli klinikle seyreder. Keratoakantoma ve cildin skuamöz hücreli karsinomu bildirilen kütanöz yan etkilerdendir. Gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli bilgi olmamakla birlikte süte geçtiği tespit edildiğinden emziren kadınlarda çocuğun anne sütü ile beslenmesi önerilmez.

Amilaz ve lipazda yükselme, trombositopeni, lökopeni, anemi, aminotransferazlarda yükselme, hipofosfatemi ve hipokalsemi gözlemlenen kan parametre değişiklikleridir (183).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

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

Deneylerde 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, 43 adet Wistar albino dişi rat kullanıldı. Ratlar, Grup I kontrol grubu (n=10), Grup II artrit grubu (n=7), Grup III etanersept (5 mg/kg) grubu (n=8), Grup IV yüksek (30 mg/kg) doz sorafenib grubu (n=9) ve Grup V düşük (10 mg/kg) doz sorafenib grubu (n=9) olarak belirlendi.

2.3. Artrit Oluşturulması, Sorafenib ve Etanersept Uygulamaları

Tavuk sternumundan elde edilmiş olan tip 2 kollajen (Sigma Aldrich, St. Louis, USA), 0.1 M asetik asit ile karıştırılarak çözündürüldü (1 mg/ml). Kollajen solüsyonu, incomplete Freund's Adjuvant (Sigma Aldrich, St. Louis, USA) ile eşit oranda emülsifiye edildi (186). Hazırlanmış olan bu solüsyon, artrit indüksiyonu için Grup II, Grup III, Grup IV ve Grup V'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 6) (185).

Artrit gelişiminden sonra, artrit gelişiminin 14. gününden çalışmanın sonuna kadar, Grup II'deki ratlara 100 µL serum fizyolojik (SF), Grup IV'teki ratlara 30 mg/kg ve Grup V'teki ratlara ise 10 mg/kg dozlarında, 100 µL SF içinde çözündürülmüş, sorafenib (Nexavar, Bayer, İstanbul, Türkiye), peroral nasogasrik sonda ile uygulandı. Grup III'deki ratlara ise haftalık 5 mg/kg dozunda etanersept (Enbrel, Pfizer, İstanbul, Türkiye) subkutan yolla uygulandı. Çalışma, son uygulamadan 24 saat sonra sonlandırıldı.

Tablo 6. Klinik Bulgulara Göre Artrit Skorlaması

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, çalışmanın 33. günü, dekapitasyon ile sakrifiye 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 -20 °C'de çalışılacağı güne kadar saklandı. Doku örnekleri ise histopatolojik inceleme ve Western Blot (WB) analizleri için ikiye ayrıldı. Histopatolojik incelemeler için ayrılan kısmı % 10'luk formalin solüsyonu içine; WB analizleri için ayrılan diğer kısım ise alüminyum folyo içerisine konularak -80 °C'de çalışılacağı güne kadar saklandı.

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 ve artrit şiddeti belirlendi. 0-4 arasında puanlama yapılarak histopatolojik skorlama yapıldı (Tablo 7) (186, 187).

Tablo 7. Histopatolojik skorlama

İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	Skor
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 yüzeyel kıkırdak erozyonu	2
Subkondral erozyon, hafif kemik erozyonu	3
Belirgin kemik erozyonu	4

2.6. Western Blot Analizleri

Doku homojenatında VEGF, VEGFR2 (Merck Millipore USA) ve β -aktin (kontrol) (BioVision USA) düzeyleri WB yöntemi ile usulüne uygun ve üretici firmanın klavuzunda belirttiği şekilde değerlendirildi.

2.7. İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. İstatistiklerin hazırlanmasında IBM-SPSS v22.0 bilgisayar paket istatistik programı ve analizlerde Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U ve Wilcoxon testleri kullanıldı. $P < 0,05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Artrit Skorlaması

Kollajen ile artrit uyarıldıktan 12-13 gün sonra grup II, III, IV ve V'teki tüm ratlarda artrit gelişti. Grup III, IV ve V'in 33. gün artrit skorları, kendi gruplarının 13. gün skorları ile karşılaştırıldığında daha düşüktü (her üç grup için $p<0.05$). Grup III, IV ve V'in 33. gün artrit skorları, Grup II'nin 33. gün artrit skoru ile karşılaştırıldığında düşüktü (her üç grup için $p<0.05$). Grup II, III, IV ve V'in 13. gün artrit skorları açısından aralarında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Grup III ve IV'ün 33. gün artrit skorları açısından aralarında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Grup V'in 33. gün artrit skoru Grup III ve IV ile karşılaştırıldığında daha düşüktü ($p<0.05$) (Tablo 8), (Şekil 2).

Tablo 8. Çalışma gruplarında artrit skorları

	Grup I (Kontrol) (n=10)	Grup II (Artrit) (n=7)	Grup III (ETA) (5mg/kg) (n=8)	Grup IV (SOR-YD) (30mg/kg) (n=9)	Grup V (SOR-DD) (10mg/kg) (n=9)
13. gün artrit skoru	0.1±0.1	3.0±0*	3.0±0*	2.9±0.3*	2.9±0.3*
33. gün artrit skoru	0.1±0.1	3.1±0.7*	2.1±0.6 ^{×,‡}	2.1±0.8 ^{×,‡}	1.5±0.5 ^{×,‡}

SOR-DD: Sorafenib düşük doz

SOR-YD: Sorafenib yüksek doz

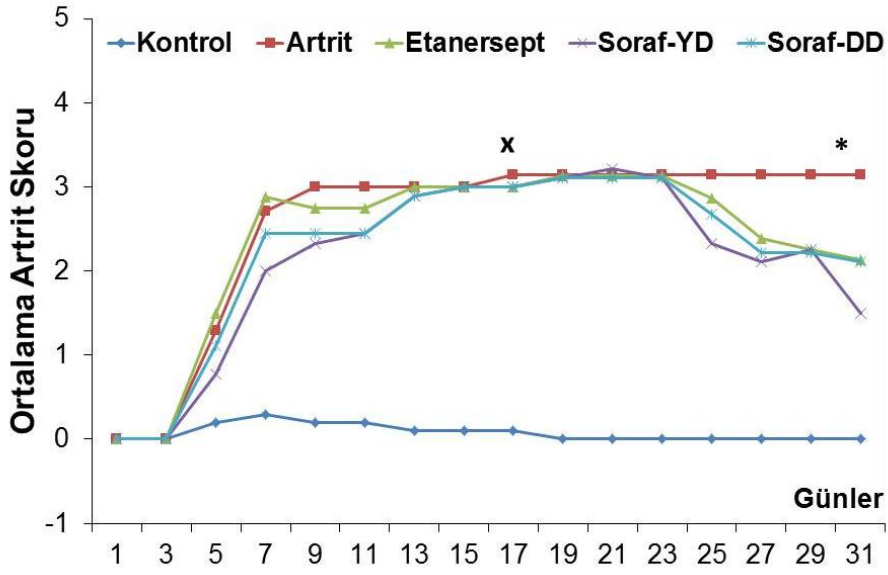
ETA: Etanersept

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $P<0.001$.

[×]Artrit grubu ile karşılaştırıldığında $P<0.05$.

[‡]Aynı grubun 13. Gün artrit skoru ile karşılaştırıldığında $P<0.05$ (Wilcoxon Testi).



Şekil 2. Tüm gruplarda günlük klinik artrit skorları

^xKontrol grubu ile karşılaştırıldığında $P < 0.001$.

*Artrit grubu ile karşılaştırıldığında tüm tedavi gruplarında ortalama skor anlamlı düşüktü $P < 0.05$.

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

Grup III, IV ve V ratlardan alınan eklem doku örneklerinin histopatolojik skorlamasında, inflamasyon skorlarında, Grup II ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma vardı (her üç grup için $p < 0.05$). Grup III ve IV ratlardan alınan eklem doku örneklerinin histopatolojik skorlamasında, destrüksiyon skorlarında ise Grup II ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma vardı (her iki grup için $p < 0.05$) ancak Grup V'de anlamlı bir azalma yoktu ($p > 0.05$). Grup III, IV ve V aralarında inflamasyon skorları açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Grup III ve IV aralarında destrüksiyon skorları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$) ancak, Grup V ile karşılaştırıldığında daha düşüktü ($p < 0.05$) (Tablo 9), (Şekil 3-9).

Tablo 9. Çalışma gruplarında histopatolojik bulgular

	Grup I (Kontrol) (n=10)	Grup II (Artrit) (n=7)	Grup III (ETA) (5mg/kg) (n=8)	Grup IV (SOR-YD) (30mg/kg) (n=9)	Grup V (SOR-DD) (10mg/kg) (n=9)
İnflamasyon skoru	0±0	2.5±0.9*	1.2±0.7 ^x	1.28±0.9 ^x	1.3±0.7 ^x
Destrüksiyon skoru	0±0	1.7±0.7*	0.7±0.7 ^x	0.7±0.4 ^x	1.3±0.5

SOR-DD: Sorafenib düşük doz

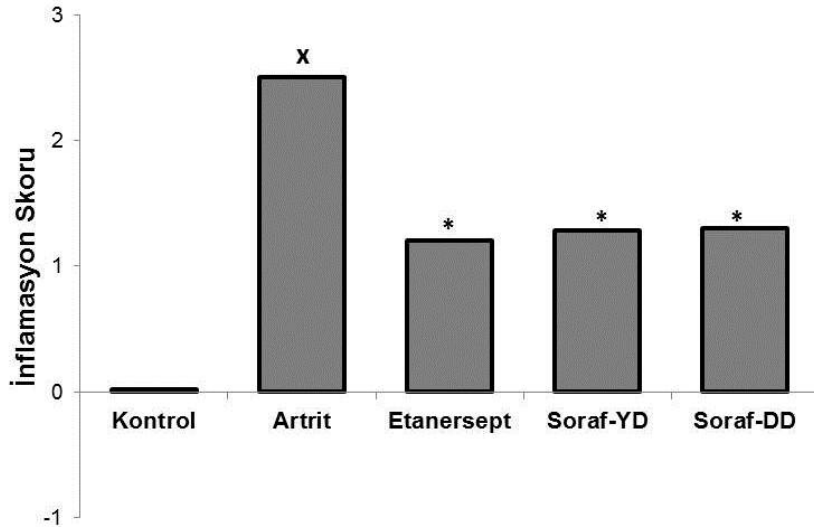
SOR-YD: Sorafenib yüksek doz

ETA: Etanersept

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında P<0.001.

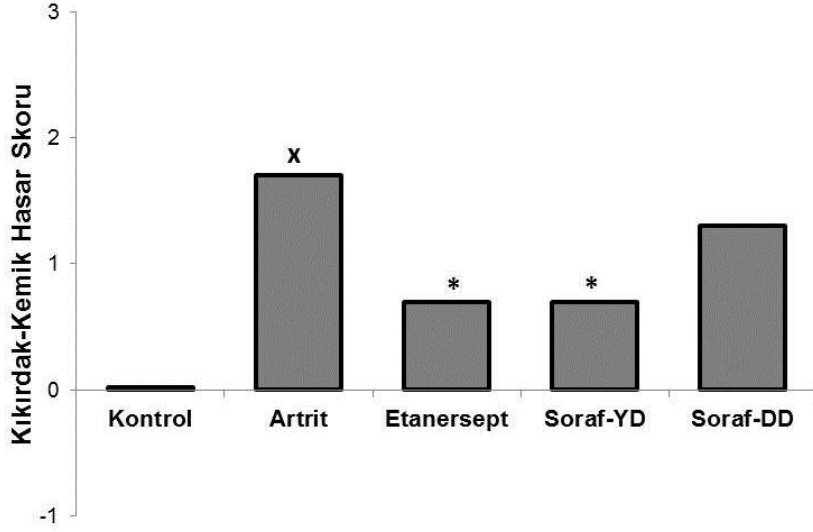
^x Artrit grubu ile karşılaştırıldığında P<0.05.



Şekil 3. Kollojen ile artrit oluşturulan ratlarda inflamasyon skorları

^xKontrol grubu ile karşılaştırıldığında P<0.05.

*Artrit grubu ile karşılaştırıldığında P<0.05.



Şekil 4. Kollojen ile artrit oluşturulan ratlarda kıkırdak-kemik destrüksiyon skorları

^xKontrol grubu ile karşılaştırıldığında $P<0.05$.

*Artrit grubu ile karşılaştırıldığında $P<0.05$.

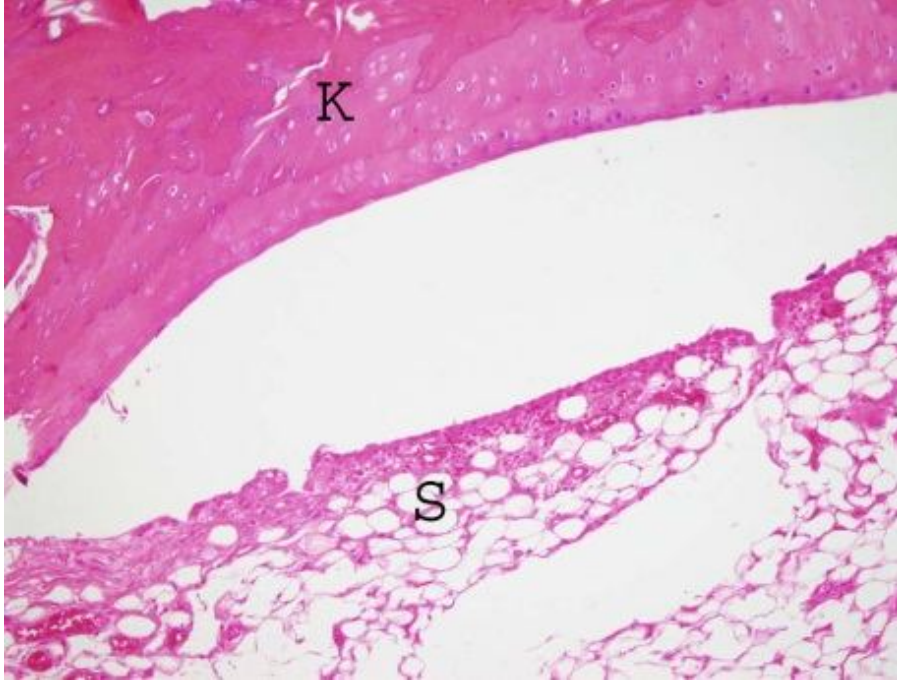
Deney Gruplarında Histopatolojik Kesitler



Şekil 5. Grup I (kontrol grubu) ratlarda eklem ve perisinovyal doku histolojik görünümü: normal bir perisinovyal doku ve kıkırdak-kemik dokusu (H&E X200).



Şekil 6. Grup II (artrit grubu) ratlarda eklem ve perisinovyal doku histolojik görünümü: perisinovyal dokuda pannus oluşu ve yüzeysel kıkırdak erozyonu (H&E X200).



Şekil 7. Grup III (*ETA* grubu) ratlarda eklem ve perisinovyal doku histolojik görünümü: perisinovyal alanda seyrek inflamatuvar hücreler ve kenarları düzenli kıkırdak yüzeyi(H&E X200).



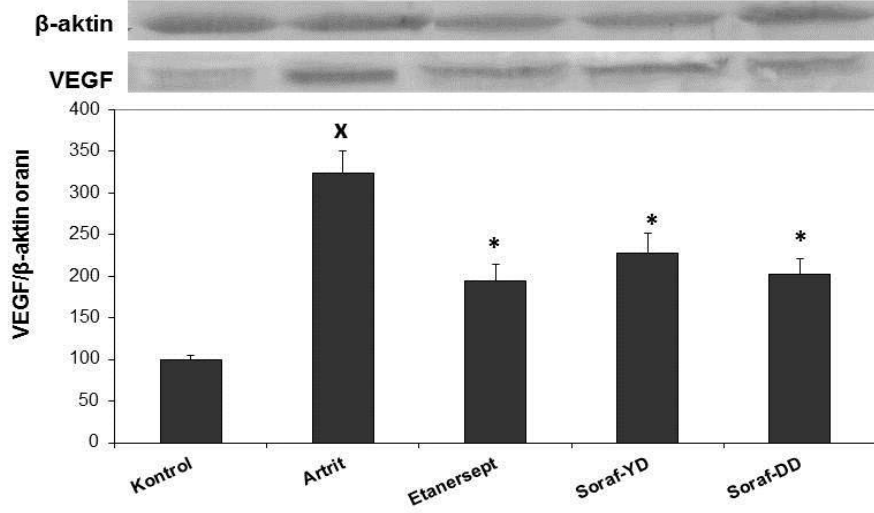
Şekil 8. Grup IV (*SOR-YD* grubu) ratlarda eklem ve perisinovyal doku histolojik görünümü: perisinovyal alanda seyrek inflamatuvar hücreler ve kenarları düzenli kıkırdak yüzeyi (H&E X200).



Şekil 9. Grup V (*SOR-DD* grubu) ratlarda eklem ve perisinovyal doku histolojik görünümü: sinovyal epitelde hiperplazisi ve altında hafif inflamasyon(H&E X200).
K: kıkırdak doku, **S:** Yüzeyde döşeyici sinovyal hücreler gösteren sinovyal alan

3.3. Western Blot Analiz Sonuçları

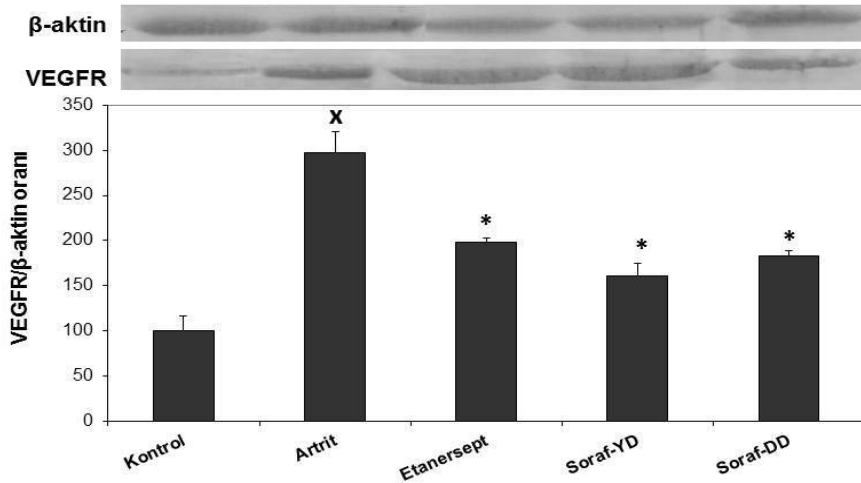
Grup II'de doku VEGF ve VEGFR düzeyleri, Grup I ile karşılaştırıldığında, yüksekti (her ikisi için $p<0.05$). Grup III, IV ve V'te doku VEGF ve VEGFR düzeyleri, Grup II ile karşılaştırıldığında düşüktü (her birisi için $p<0.05$). Ancak, Grup III, IV ve V arasında ise VEGF ve VEGFR düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Şekil 10).



Şekil 10. Çalışma gruplarında doku VEGF düzeyleri

^XKontrol grubu ile karşılaştırıldığında $P<0.05$.

*Artrit grubu ile karşılaştırıldığında $P<0.05$.



Şekil 11. Çalışma gruplarında doku VEGFR düzeyleri

^XKontrol grubu ile karşılaştırıldığında $P<0.05$.

*Artrit grubu ile karşılaştırıldığında $P<0.05$.

4. TARTIŞMA

Yapılan çalışmada, kollajen ile uyarılmış olan deneysel artrit modelinde, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, kıkırdak ve kemik yıkımı, Western Blot VEGF ve VEGFR2 düzeylerinin incelenmesi planlandı. Anti VEGF etkinliği olan sorafenibin, artrit tedavisindeki etkinliği araştırılması amaçlandı. Çalışmada ratlar üzerinde başlangıç ve tedavi sonrası klinik artrit skorlaması yapıldı. Sorafenib ve etanersept verilen tedavi gruplarında inflamatuvar hücre infiltrasyonu, kıkırdak ve kemik yıkımı, tedavi sonrasında klinik artrit skorlarında, VEGF ve VEGFR2 düzeylerinde azalma gözlemlendi. Bu bulgular, özellikle yüksek doz sorafenibin antiinflamatuvar ve kıkırdak-kemik erozyonunu önleyici etkilere sahip olabileceğini düşündürmüştür.

Romatoid artrit, morbidite ve mortaliteye neden olabilen, kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (188). Toplumda tespit edilen prevalansı % 1'dir (189).

Romatoid artrit tedavi edilmediğinde ilk 2-3 yılda % 20-30 iş gücü kaybına neden olmaktadır (190). Son çalışmalar, RA'lı hastaların % 50'sinin ilk 10 yıl içinde sakat kaldığını ve yaşam süresinin azaldığını göstermektedir (191).

Romatoid artrit nedeniyle gelişen deformite, 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 (192).

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 (193, 194).

Biyolojik tedavi ajanları ile ilgili sorun ve kaygılar artmaktadır. Biyolojik ajanların kullanımlarını sınırlayan tüberküloz, lenfoma ve progresif multifokal lökoensefalopati gibi ciddi yan etkileriyle beraber, yüksek maliyetli olmaları, ayrıca bu ajanların kesilmesi ya da dozlarını azaltılması hastalık aktivitesinde bir nükse sebep olabileceğinden RA'nın tedavi seçeneğini artırmak için ucuz, etkili, toksisitesi az yeni ajanlara gereksinim vardır (195, 196).

Romatoid artritte sinovitin gelişmesinde en önemli etken anjiogenezdır. Anjiogenez inflamatuvar hücrelerin proliferasyonu için gerekli olan besin ve oksijeni sağlar. RA'da anjiogenezin mediatörü dimerik yapıda bir glikoprotein olan VEGF'dir. VEGF'in salınımında ise en güçlü uyarılar enflamasyon ve hipoksidir. (197, 198).

Hipoksik ortamda, endotel hücrelerinden oldukça fazla düzeyde salgılanan VEGF, sadece pro-anjiogenik faktör olarak değil aynı zamanda güçlü bir trofik faktör, yani damar endotel ve bazal membranlarını uyararak hasarlı ve/veya sağlıklı konumdaki normal hücre fonksiyonlarının yenilenmesini de sağlar (199).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü temel olarak pannustaki sinovyal pannustaki fibroblastlar tarafından üretilir. TNF- α ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinler sinoviyal fibroblastlardan VEGF salınımını arttırmaları (200-204).

Romatoid artrit sinoviyumunda VEGF ile ilişkili üç subtip reseptör tanımlanmıştır (205). RA sinoviyositlerinde major olarak NP-1 (nötrofilin peptit) ile beraber Flt-1 (Fms ilişkili tirozin kinaz 1) ve KDR (kinase-insert-domain-containing receptor) subtipleri tespit edilmiştir (206). VEGF reseptörleri birçok potansiyel mekanizma vasıtasıyla RA inflamasyonuna katılabilir. Öncelikle VEGF ile KDR'nin bağlanması anjiogenezi uyarabilir. Böylece, periferik lökositlerin sinoviyuma migrasyonunu artır ve doku metabolizması için gerekli oksijen ve besinler sağlar. Sinoviyositlerin inflamasyonda artan ihtiyaçları da bu sayede karşılanmış olur. İkincil olarak; Flt-1 etkileşimi ile eklemlerdeki kronik inflamasyonun devamlılığı için gerekli olan IL-8, MCP-1, IL-6, TNF- α gibi sitokemokinlerin üretimini direk olarak uyarabilir. Üçüncül olarak ise NP-1 sinovitelere bağlanarak apoptozisi engeller. Bu yollarla VEGF, RA'da anjiogenez, hiperplazi ve sinoviyal inflamasyon gelişiminde rol alır (207).

Yapılan bir çalışmada RA hastalarında osteoartrit hastalarına göre serum ve sinovyal sıvıdaki VEGF düzeyleri yüksek saptamıştır (208).

Mould ve ark. (209) yaptığı kollajen ile indüklenen artrit modelinde, VEGF'den arındırılmış farelerde sinovyal sıvıda anjiogenez ve inflamasyonun azaldığı görülmüştür. Çalışmamızda ise sorafenib ve etanersept verilen tüm gruplarda doku homojenizatlarında VEGF düzeylerinin düştüğü gözlemlendi.

Yapılan başka bir çalışmada infliximab infüzyonu ile serum VEGF düzeyi ve sinovyal anjiogenezde azalma olduğu gösterilmiştir (210-212).

Kuryliszyn-Moskal ve ark. (213) yaptığı bir çalışmada RA'da VEGF ve endotelin-1 düzeylerinin hastalık inflamatuvar belirteçleri olan CRP, ESH ve DAS 28 ile korele olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda VEGF ile inflamatuvar belirteçlerin yüksekliği sistemik tutulumla ilişkili olarak bulunmuştur.

Romatoid artrit VEGF'in aşırı üretimi daha önceden tanımlanmış olup artan serum VEGF düzeylerinin RA, ankilozan spondilit ve psöriyatik artrit hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (200, 203, 214-219).

Uzun süre tedavi alan RA'lı hastalarda VEGF düzeyi yeni tanı hastalara göre daha düşüktür. Erken dönem RA'da yüksek VEGF düzeyi devam eden 1 yıllık takipteki radyolojik bozulmayla yakından ilişkilidir. Sonuç olarak erken dönemdeki yüksek düzey VEGF düzeyi eklem hasarıyla yakından ilişkilidir (220).

Yaptığımız çalışmada ise artrit skorlarına bakıldığında artrit geliştikten sonra verilen sorafenib ve etanerseptin artrit skorlarında düşmeye yol açtığı ve bu durumun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlenmiştir. Verilen bu anti-TNF ilaçların anti- anjiogenik ve anti-VEGF özelliklerinin bu durumla alakalı olabileceği fikrine varılmıştır.

Yapılan çalışmalarda standart tedaviye iyi yanıt veren hastalardaki anjiogenez markırlarındaki düşme hastalığın tedaviye yanıtında anjiogenezin anahtar rolünü apaçık göstermiştir. Bu veriler başta VEGF olarak üzere anjiogenez markırlarının inflamatuvar eklem hastalığında, hastalığın ciddiyetinin ve aktivitesinin değerlendirilmesindeki rolünü göstermiştir (63, 221).

Anjiogenezin inhibisyonu ile ilgili olarak anti-VEGF dışı tedaviler üzerinde de çalışılmaktadır. VEGF, RA için iyi bir hedef gibi gözükmesine rağmen anti-VEGF tedavisinde gözlenen bazı yan etkiler diğer anjiogenik faktörleri RA tedavisinde aday statüsüne taşımıştır. Bunların içinde Plesental growth faktör (PIGF)'ün patolojik durumlarla sınırlı bir anjiogenik aktivitesi vardır. PIGF'ye karşı geliştirilen monoklonal antikorlar VEGF'nin sahip olduğu yan etkileri göstermeden tümoral anjiogenezi inhibe ettiği saptanmıştır (222).

Günümüzde RA tedavisi üzerine yapılan genetik çalışmalar mevcuttur. Genoterapide kullanılan adenovirus ile genom transferi, sFlt-1 transferinde

kullanılarak kollajen ile uyarılan artrit modelindeki farelerde VEGF aktivitesinin baskılanmasının amaçlandığı çalışmalar mevcuttur (223-225).

Sonuç olarak çalışmamızda, veriler sorafenibin RA tedavisinde etkinlik gösterebileceğini düşündürmektedir. Gelecekte anti-VEGF etkinliği olan ajanların RA tedavisinde kullanılabilmesine yönelik daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.



5. KAYNAKLAR

1. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology. 6th edition, Philadelphia: WB Saunders, 2001: 921-966.
2. Albani S, Carson DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Kopman WJ (ed). Arthritis and Allied Conditions. 13th edition, Pennsylvania: Williams and Wilkins, 1997: 979- 992.
3. Fuchs HA, Sergent JS. Rheumatoid Arthritis: the clinical picture. Koopman WJ (ed): arthritis and allied conditions. A Textbook of Rheumatology. 13th edition, Pennsylvania: Williams and Wilkins, 1997: 1047-1070.
4. Storey GO, Comer M, Scott DL. Chronic arthritis before 1876: early british cases suggesting rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1994; 53: 557-560.
5. Rolleston H, Bart C. Rheumatoid Arthritis; Its Causation and Treatment. Can Med Assoc J 1925; 15: 889–896.
6. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16: 707-722.
7. Dilşen N, Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M, Erzengin F, Kaysı A, Ökten A. Romatoid artrit. İç Hastalıkları 2007; 581: 2709-2724.
8. Mccarty DJ. Clinical picture if rheumatoid arthritis. McCarty DJ (eds). Arthritis And Allied Conditions. Lea and Febiger, 1993: 781- 809.
9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Rheum 1988; 31: 315-324.
10. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1589-1595.

11. 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.
12. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903-911.
13. 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 Istanbul. Influencing of various factors and tuberculosis. *Z Rheumaforsch* 1968; 27: 215-223.
14. Akar S, Birlik M, Gurler O. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of İzmir-Turkey. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2004: 245-249.
15. 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.
16. Rindfleisch JA. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *American Family Physician* 2005; 72: 1038-1047.
17. Wildler RL. Rheumatoid Arthritis, epidemiology, pathology and pathogenesis. Schumacher RH (ed). *Primer on the Rheumatic Diseases*. Atlanta: Arthritis Foundation, 1993: 86-89.
18. Cutolo M, Seriolo B, Accardo S. Androgens in rheumatoid arthritis. *Rheumatology in Europe* 1995; 2: 211-214.
19. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-346.
20. Fox DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Koopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions and Textbook of Rheumatology*. 14th edition, Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 2001: 617- 623.
21. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094-1108.

22. Maddison PJ, Isenberg DA. Oxford Textbook of Rheumatology. New York: Oxford University Pres, 1998; 983- 999.
23. Gregor MC, Silman AJ. Classification and epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). Rheumatology, third ed. Spain Mosby 2003: 757-763.
24. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 1978; 298: 869-871.
25. Fireste N, Gary S, Edward D, Harris JR. Rheumatoid Arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology, 6th edition, Philadelphia: WB Saunders 2005: 996-1073.
26. Nepom GT, Nepom B. Genetics of the major histocompatibility complex in rheumatoid arthritis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). Rheumatology, 3th edition. Spain Mosby 2003: 811-823.
27. Siman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics in rheumatoid arthritis. Arthritis Res 2002; 4: 265-272.
28. Kayaalp SO. Non-Steroidil Antiinflamatuvar İlaçlar. Tıbbi Farmakoloji, Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık, 2002: 960-994.
29. Öncel S, Peker Ö, Göğüş F. Romatoid artrit etiyopatogenez, klinik ve laboratuvar bulgular. Göksoy T (ed). Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. 1. Baskı, İstanbul: Yüce Reklam Yayım Dağıtım, 2002: 422-449.
30. Toivanen P. Normal intestinal microbiota in the aetiopathogenesis of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 807-811.
31. Ergin S. Romatoid Artrit. In: Beyazova M, Kutsal YG (ed). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi, 2011: 2199- 2220.
32. Gümüşdiş G. Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid Artrit. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (eds). Klinik Romatoloji El Kitabı. Ankara: Güven Matbaası, 2003; 209-227.

33. Lipsky PE. Romatoid Artrit. Harrison İç Hastalıklarının Prensipleri. 2000; 1928-1937.
34. Costanbaheer KH, Karlson EW. Epstein-Barr virüsünd rheumatoid arthritis: is there a link? Arthritis Research & Therapy 2006; 8: 1-7.
35. Zvaifler NJ. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Arthritis and Allied Conditions. 12th edition, McCarty DJ, Koopman WJ (eds). Pennsylvania: Lea and Febiger, 1993: 723-736.
36. Persellin RH. The effect of pregnancy on rheumatoid arthritis. Bull Rheum Dis 1976; 27: 922-927.
37. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. 3th edition New York: Rheumatology, 2003: 753-937.
38. Oliver JE ve Silman AJ. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2006; 35: 169-174.
39. Cutolo M, Baleari E, Giusti M. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1991; 34: 1-5.
40. Felson TD. Epidemiology of the rheumatoid diseases. Mc Carty DJ, Koopman WJ (eds). Arthritis and Allied Conditions. 12th edition, Philadelphia: Lea and Febiger, 1993; 17-49.
41. Ergin S. Romatoid artrit ve Sjögren sendromu. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Öncü Basımevi, 2000; 1549-1576.
42. James R. Rheumatoid arthritis. Goldman L, Ausiello D (eds). Cecil Textbook of Medicine. 23th edition, Philadelphia: Saunders, 2007: 2003- 2014.
43. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmün Rev 2005; 4: 130-136.
44. Hamuryudan V. Romatoid Artrit. İliçin G. Biberöglu K. Süleymanlar G. Ünal S (eds). İç Hastalıkları 2012; 419-3: 2497-2505.

45. 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.
46. Milkuls TR, Jerhan JR. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's health study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 83-91.
47. Macgregor AJ, Silman AJ (Çev. Karaoğlan B, Günendi Z) . Sınıflandırma ve epidemiyoloji. Hoechberg MC, Silman AJ, Smolen JS (eds). *Romatoloji*. 4. Baskı, Ankara: Rota Tıp Kitabevi, 2011; 71: 755- 762.
48. Mohan VK, Ganesan N ve Gopalakrishnan R. Association of susceptible genetic markers and autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Genet* 2014; 93: 597-605.
49. Waldburger JM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis: epidemiology, pathology, and pathogenesis. Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH (eds). *Primer on the Rheumatic Diseases*. 13th edition, New York: Springer, 2008: 122- 132.
50. Salliot C, Bombardier C, Saraux A, Combe B, Dougados M. Hormonal replacement therapy may reduce the risk for RA in women with early arthritis who carry HLADRB1 *01 and/or *04 alleles by protecting against the production of anti-CCP: results from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1683-1686.
51. Akoğlu T. Eklemlerin yapı ve fonksiyonları. Karaaslan Y (ed). *Klinik Romatoloji*. Ankara: Medikomat Basımevi, 1996: 6-12.
52. Martin L. Rheumatoidarthritis: symptoms, diagnosis, andmanagement. *Nurs Times* 2004; 100: 40- 44.
53. Kobayashi S, Okamoto H, Iwamoto T, Toyama Y, Tomatsu T, Yamanaka H. A role for the aryl hydrocarbon receptor and the dioxin TCDD in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47: 1317–1322.
54. Akıncı AT, Ataman Ş (eds). *Harrison Romatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2013: 83-84.
55. Albani S, Tuckwell JE, Esparza L, Carson DA, Roudier J. The susceptibility sequenceto rheumatoid arthritis is a cross-reactive B cell epitop eshared by the

Escherichiacoli heatshock protein and the histocompatibility leukocyte antijen DRB10401 molecule. J Clin Invest 1992; 89; 327-331.

56. Sivrioğlu K. Ankilozan spondilitte sınıflama, etiyopatogenez ve değerlendirme. Türkiye Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Dergisi 2005; 51: 44-50.
57. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. Sixth edition. Philadelphia: WB Saunders Company 2000; 81-131.
58. Kvien TK, Scherer HU, Burmester GR. Pathogenesis and clinical aspects of rheumatoid arthritis. Eular On-line Course on Rheumatic Diseases–module 2008; 5: 47-52.
59. Toh ML, Miossec P. The role of T cells in rheumatoid arthritis: new subsets and new targets. Curr Opin Rheumatol 2007; 19: 284-288.
60. Özsoy MH, Altinel L, Başarır K, Çavuşoğlu A, Dinçel V. Romatoid artritte eklem hastalığının patogenezi. TOTBİD Dergisi 2006; 3: 101-110.
61. Van den Berg WB. Amplifying elements of arthritis and joint destruction. Ann Rheum Dis 2007; 66: 45-48.
62. Veale DJ, Fearon U. Inhibition of angiogenic pathways in rheumatoid arthritis: potential for therapeutic targeting. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20: 941-947.
63. Paleolog EM. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. Arthritis Res, 2002; 4: 81-90.
64. Hochberg MC. Rheumatology. Arasıl T (Çeviri ed) 4. Baskı, İstanbul: Medikal Yayıncılık, 2011: 801-808.
65. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. Am Fam Physician 2011; 84: 1245-1252.
66. Ngian GS. Rheumatoid arthritis. Australian Fam Physician. 2010; 39: 626-628.
67. Eogi T. Rheumatoid arthritis classification criteria an american college ofrheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Arthritis & Rheumatism 2010; 62: 2569–2581.

68. Akil M, Amos RS. Abc of rheumatology. Rheumatoid arthritis-I: clinical features and diagnosis. *BMJ* 1995; 310: 587-590.
69. Khurana R, Berney SM. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. *Pathophysiology* 2005; 12: 153-165.
70. Goldring SR, Gravalles EM. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 195-199.
71. Hamuryudan V. Romatoid artrit. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds). İç Hastalıkları. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 2702-2713.
72. Sokka T, Pincus T. Quantitative joint assessment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 58-62.
73. Beyazova M, Kutsal YG. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon. 2. Baskı, İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri, 2011: 2199-2220.
74. Gordon DA, Hastings DE, Clinical features of rheumatoid arthritis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. 3. edition Spain Mosby 2003: 765-780.
75. Atsu SS, Ayhan-Ardic F. Temporomandibular disorders seen in rheumatology practices: a review. *Rheumatol Int* 2006; 26: 781-787.
76. O'Dell JR. Romatoid Artrit in L. Goldman, D. Ausiello, S. Ünal Cecil Textbook of medicine Elsevier and Saunders, 2011; 341: 2003-2014.
77. Jorgensen C, Sany J. Modulation of the immune response by the neuro-endocrine axis in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 1994; 12: 435-441.
78. Harris ED. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, (eds). *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 833- 873.
79. Baysal O, Baysal T, Altay Z, Aykol G. Romatoid artritte görülen ayak deformiteleri. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 3: 173-176.
80. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a

community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 62- 67.

81. Suzuki A, Ohosone Y, Obana M. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994; 100: 33-36.
82. Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U. Extra-articular rheumatoid arthritis: Prevalence and Mortality. *Rheumatology* 1999; 38: 668-741.
83. Turesson C, Jacobsson LTH. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 65-72.
84. Şenel S. Romatoid Artrit Laboratuvar. *Türkiye Klinikleri J İmmünol Rheumatol-Special Topics* 2012; 5: 54-58.
85. Hamuryudan V. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Türkiye’de sık karşılaşılan hastalıklar. *Romatizmal Hastalıklar Sempozyum Dizisi No: 55, 2007: 69-86.*
86. Sibley JT, Haga M, Visram DA, Mitchell DM. The clinical course of Felty’s syndrome compared to matched controls. *J Rheumatol* 1991; 18: 1163.
87. Harris ED Jr. Clinical features of rheumatoid arthritis. Ruddy S, Harris ED, Sledge JS (eds). *Kelley’s Textbook of Rheumatology*. 6th edition, Pennsylvania: WB Saunders, 2001: 967-1000.
88. Matteson EL, Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds), *Rheumatology* 3th edition Spain, Mosby, 2003: 781-792.
89. Göğüs F. Romatoid Artrit Klinik ve Laboratuvar Bulguları. *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*, Göksoy T (eds), İstanbul: Yüce Yayım, 2002: 436-449.
90. Kitaz G, Banks JM, Bacon AP. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin Med JRCPL* 2001; 1: 18- 21.
91. Shimaya K, Kurihashi A, Masago R, Kasanuki H. Rheumatoid arthritis and simultaneous aortic, mitral, and tricuspid valve in competence. *Int J Cardiol* 1999; 71: 181-183.

92. Ahern M, Le ver JV, Cosk J. Complete heart block in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 389-397.
93. Turiel M, Sitia S, Atzeni F, Tomasoni L, Gianturco L, Giuffrida M, et al. The heart in rheumatoid arthritis. *Autoimmün Rev* 2010; 9: 414-418.
94. Turesson C, Matteson EL. (Çev: Uğur M, Uzkeser H) Romatoid artrit in eklem-dışı özellikleri ve sistemik tutulum. Hoechberg MC, Silman AJ, Smolen JS (eds). *Romatoloji*. 4. Baskı, Ankara: Rota Tıp Kitabevi, 2011: 773-784.
95. Cutolo M, Lahita RG. Estrogens and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 1927.
96. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 907-927.
97. Luthra HS, Extra-articular rheumatoid arthritis. Koopman WJ (eds). *Arthritis and Allied Conditions*, 14th edition, Philadelphia: Lea and Febiger, 2001.
98. Turesson C, Matteson EL. Ekstra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Wainblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology*, 5th edition, Philadelphia: Mosby Elsevier 2011.
99. Aletaha D, Eogi T. Rheumatoid arthritis classification criteria an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatism* 2010; 62: 2569–2581.
100. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 114-123.
101. Gür A, Oktayoğlu P. Romatoid artrit in laboratuvar bulguları. Ataman Ş, Yalçın P (ed). *Romatoloji*. Ankara: Nobel Kitabevi, 2012: 499-505.
102. Conrad K, Roggenbuck D, Reinhold D, Dörner T. profiling of rheumatoid arthritis associated autoantibodies. *Autoimmün Rev* 2010; 9: 431-435.

103. Haque J, Bathon JM. Rheumatoid arthritis. In: Fiebach, Nicholas H, Kern, David E et al (eds). Principles of ambulatory medicine. Lippincott Williams&Wilkins, 2007: 1255-1280.
104. O'dell JR, İmmboden JB, Miller LD. Romatoid Artrit (Çeviri: Arasil T). Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH (ed). Romatoloji Tanı Ve Tedavi. Ankara: Güneş Kitabevi, 2014: 139-155.
105. Bertero MT, Caligaris-Cappio F. Anemia of chronic disorders in systemic autoimmüne diseases. Haematologica 1997; 82: 375-381.
106. Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic diseases. Southern Medical Journal 2005; 98: 185-191.
107. John D Issacs, Larry W Moreland (eds). Romatoid artrit 1.Baskı, İstanbul: AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Sti, 2003.
108. Paulus HE, Wiesner J, Bulpitt KJ. Autoantibodies in early seropozitive rheumatoid arthritis, before and during diseases modifying antirheumatic drug treatment. J Rheumatol 2002; 29: 2513.
109. Keser G. Romatolojik hastalıkların tanısında laboratuvar testleri. Doğanavşargil E, Gümüşiş G (editörler). Klinik Romatoloji El Kitabı. İzmir: Güven Kitabevi, 2003; 117-135.
110. Üstün E. Eklem Yangınları (artritler), Üstün E (ed). İskelet Sistemi Radyolojisi. İzmir: Güven Kitabevi Ltd Sti, 2003; 97-147.
111. Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2005; 9: 91-116.
112. Farrant JM, O'connor PJ, Grainger AJ. Advanced imaging in rheumatoid arthritis part 1: Synovitis. Skeletal Radiol 2007; 36: 269-279.
113. Resnick D. Rheumatoid arthritis. Resnick D, Kransdorf MJ (eds). Bone and joint imaging. 3th edition, Philedelpia: WB Saunders Company 2005: 226- 266.

114. Tıkız C. Romatoid artritte görüntüleme. In: Ataman Ş, Yalçın P ed. Romatoloji. Ankara: Nobel Kitabevi, 2012; 507-529.
115. Leach TJ. Romatoid artrit görüntüleme yöntemleri. (Çeviri: Levent A). Hoechberg MC, Silman AJ, Smolen JS (Eds). Romatoloji. 4. Baskı, Ankara: Rota Tıp Kitabevi, 2011; 75: 793-800.
116. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ. Very recent onset arthritis - clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. J Rheumatol 2002; 29: 2278- 2287.
117. Weinblatt ME. Treatment of Rheumatoid Arthritis. Koopman WJ, McCarty DJ. Arthritis and Allied Conditions. Williams and Wilkins Company 1997; 58: 1131-1145.
118. Lipsky PE. Romatoid Artrit. Harrison İç Hastalıklarının Prensipleri, 2000; 1928-1937.
119. Hazes JM. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: Management of extra-articular disease and complications. Rheumatology. Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). Mosby, 2008; 1: 897-914.
120. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46: 328-346.
121. Harris ED. Treatment of rheumatoid arthritis. Ruddy S, Harris ED, Sledge JS, (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology. 6th edition, Pennsylvania: WB Saunders, 2001: 1001-1022.
122. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP. Proposal for a new nomenclature of disease modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2014; 73: 3-5.
123. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. Recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2014; 73: 492-509.

124. Wegner E, Ammer K, Kolarz G, Kranjc I, Palkanyai E, Scherak O, et al. Predicting factors of severity of rheumatoid arthritis: a prospective multicenter cohort study of 172 patients over 3 years. *Rheumatol Int* 2007; 27: 1041-1048.
125. Hansen MB, Svenson M, Abey K, Varming K, Nielsen HP, Bertelsen A, et al. Sex and age dependency of IgG autoantibodies against IL-1 alpha in healthy humans. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 212-218.
126. Akkoç N. Romatolojik hastalıklarda doğru steroid kullanımı. 9. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı, 2007: 121-123.
127. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nanace EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis with the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989; 16: 585-591.
128. Katz WA, Rothenberg R. Treating the patient in pain. *J Clin Rheumatol* 2005; 11: 516-527.
129. Sethi MK, O'Dell JR. Combination conventional DMARDs compared to biologicals: What is the evidence? *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27: 183-188.
130. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen J. Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 179-185.
131. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1094.
132. Swierkot J, Szechinski J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rep* 2006; 58: 473-492.
133. Gümüşdiş G. Romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar. Doğanavşargil E, Gümüşdiş G (eds). *Klinik Romatoloji*. İzmir: Güven Kitabevi, 2003: 169-194.
134. Battistone MJ, Williams HJ. (Çeviri: Kozanoğlu EM). Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar 3: metotreksat. Hoechst MC, Silman AJ, Smolen JS (eds). *Romatoloji*. 4. Baskı. Ankara: Rota Tıp Kitabevi, 2011; 43: 449-460.

135. Kumar P, Banik S. Pharmacotherapy options in rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2013; 8: 35-43.
136. Ogrendik M. Antibiotics for the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Gen Med* 2013; 27: 43- 47.
137. Meier FM, Frerix M, Hermann W, Müller-Ladner U. Current immünoterapy in rheumatoid arthritis. *İmmünoterapy* 2013; 5: 955- 974.
138. Capell HA, Madhok R. Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar 2: sulfasalazin. (Çeviri: Özdemir F). Hoehberg MC, Silman AJ, Smolen JS (eds). *Romatoloji*. 4. Baskı. Ankara: Rota Tıp Kitabevi, 2011; 42: 437-448.
139. Rynes RI. Antimalarial Drugs. Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed. Philadelphia: WB Saunders Com 2001: 859-867.
140. Pinto P, Dougados M. Leflunomide in clinical practice. *Acta Reumatol Port* 2006; 31: 215-224.
141. Top C, Terekeci H. Romatoid artrit tedavisinde hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2008; 28: 387-398.
142. Keystone E, Haraoui B. Disease modifying antirheumatic drugs 4: Leflunomide. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology*. Fourth Edition, Spain: Mosby-Elsevier, 2008: 461-469.
143. McCune W, Vallance DK, Lynch JP. İmmünsuppressive drug therapy. *Curr Opin Rheumatol* 1994;7: 262-272.
144. Kayaalp SO: Siklosporin: İmmunomodulator ilaçlar. *Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Feryal Matbaacılık, 1992; 111: 1051-1052.
145. Yocum DE, Klippel JH, Wilder RL. Cyclosporin A in severe treatment refractory rheumatoid arthritis. *Ann Intem Med* 1988; 109: 863-869.
146. Wagner W, Khanna P, Furst DE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease modifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics, & drugs used in gout. *Katzung*

- BG (editör). Basic & Clinical Pharmacology New York: McGraw Hill, 2004: 576-603.
147. Ergin S. Romatoid artrit etyopatogenezi ve patoloji. Ataman Ş, Yalçın P (ed). Romatoloji. Ankara: Nobel Kitabevi, 2012; 457-468.
148. Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2006; 355: 704-712.
149. Akar S, Solmaz D. Romatoid Artrit Anti-TNF Tedavide Neredeyiz? Türkiye Klinikleri J İmmünol Rheumatol-Special Topics 2012; 5: 79-85.
150. Ardiçoğlu Ö. Romatoid artrit tedavisi. Ataman Ş, Yalçın P (ed). Romatoloji. Ankara: Nobel Kitabevi, 2012:531- 538.
151. Giles JT, Bathon JM (Çeviri: Şenel K, Baykal T). Romatoid artrit tedavisi: sinovit. In Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS (eds). Romatoloji. 4. Baskı. Ankara: Rota Tıp Kitabevi 2011; 84: 887-896.
152. Vivar N ve Van Vollenhoven RF. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. F1000 Primes Rep 2014; 6: 6-31.
153. Gabay C, Hasler P, Kyburz D, So A, Villiger P, von Kempis J et al. Biological agents in monotherapy for the treatment of rheumatoid arthritis. Swiss Med Wkly 2014; 10: 13950.
154. Costello JC, Halverson PB. A new era in rheumatoid arthritis treatment. WMJ 2003; 102: 29-33.
155. Schwartzman S, Fleischmann R, Morgan GJ. Do anti-TNF agents have equal efficacy in patients with rheumatoid arthritis? Arthritis Res Ther 2004; 2: 3-11.
156. Cush JJ, Kavanaugh A. Tnf- α blocking therapies. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). Rheumatology. 4th edition, Spain: Mosby-Elsevier, 2008: 501-517.
157. Ertenli İ. Romatoid artrit yeni tedaviler. Türkiye Klinikleri J İnt Med Sci 2006; 25: 60-64.

- 158.** 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.
- 159.** Şentürk T. Biyolojik tedaviler-3N1K: Ne, Nasıl, Ne Zaman, Kime. 11. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı, 2009: 187-190.
- 160.** Goel N, Stephens S. Certolizumab pegol. *M Abs* 2010; 2: 137- 147.
- 161.** Valesini G, Iannuccelli C, Marocchi E, Pascoli L, Scalzi V, Di Franco M. Biological and clinical effects of anti-TNF alpha treatment. *Autoimmün Rev* 2007; 7: 35-41.
- 162.** Singh JA, Furst DE, Bharat A. 2012 Update of the 2008 American college of rheumatology recommendations for the use of disease modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arth Care & Research* 2012; 64: 625- 639.
- 163.** Saravanan V, Hamilton J. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis: old versus new therapies. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 845- 856.
- 164.** Genovese MC, Cohen S, Moreland L. Combination therapy withetanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1412- 1419.
- 165.** Linsley PS, Brady W, Urnes M. CTLA-4 is a second receptor forthe B cell activation antigen B7. *J Exp Med* 1991;174:561- 569.
- 166.** Von Kempis J, Dudler J, Hasler P, Kyburz D, Tyndall A, Zufferey P, Villiger PM. Use of abatacept in rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly* 2012; 11: 13581.
- 167.** Solomon GE. T-cell agents in the treatment of rheumatoid arthritis 2012 update. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2012; 70: 191- 194.
- 168.** T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü ve 10.01.2013 tarihli Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği. Orenca 250 mg IV KÜB, 125 mg subkutan KÜB. 2008.

169. Furst DE, Keystone EC, So AK. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012 *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 2-34.
170. Schiff M. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, Oxford 2013; 52: 986- 997.
171. Göğüş F, Ataman Ş. Biyolojik Tedaviler. Ataman Ş, Yalçın P (ed). *Romatoloji*. Ankara: Nobel Kitabevi, 2012: 339-354.
172. Atzeni F, Doria A, Maurizio T, Sarzi-Puttini P. What is the role of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis? *Autoimmün Rev* 2007; 6: 553-558.
173. T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü ve 10.01.2013 tarihli Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği. Rituksimab (Mabthera), 2008.
174. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. Recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 492-509.
175. Curtis JR, Perez- Gutthann S, Suissa S, Napalkov P, Singh N, Thompson L, et al. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: A case study of safety evaluations of a large postmarketing data set from multiple data sources. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 44: 381- 388.
176. Shetty A, Hanson R, Korsen P, Shawagfeh M, Arami S, Volkov S, et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond. *Drug Des Devel Ther* 2014; 28: 349-364.
177. Besada E. Potential patient benefit of a subcutaneous formulation of tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis: a critical review. *Patient Prefer Adherence* 2014; 1: 1051- 1059.
178. Xeljanz product monograph Pfizer Canada Inc Control No: 154642, 2014.
179. Nexavar product monograph. Bayer Inc Control No: 178086, 2014.

180. Carlomagno F, Anaganti S, Guida T, Salvatore G, Troncone G, Wilhelm SM, et al. BAY 43-9006 inhibition of oncogenic RET mutants. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 32634.
181. Henderson YC, Ahn SH, Kang Y, Clayman GL. Sorafenib potently inhibits papillary thyroid carcinomas harboring RET/PTC1 rearrangement. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4908- 4914.
182. Bukowski R, Cella D, Gondek K, Escudier B. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a larger randomized placebo-controlled study in renal cancer. *Am J Clin Oncol.* 2007; 30: 220-227.
183. Bayer Inc. Bayer Data on File. Study 11213. West Haven CT: Bayer Pharmaceutical Corporation 2005. Report No.: MRR 00170.
184. Trentham DE, Townes AS, Kang AH. Autoimmunity to type II collagen an experimental model of arthritis. *J Exp Med* 1977; 146: 857-868.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. Tanaka Y. Biologics. Current therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nippon Rinsho* 2007; 65: 1179-1184.
189. Müftüoğlu E, Kadiroğlu AK, Kara İH, (eds). *Lange Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi 54*. Baskı, Ankara: Akademisyen Kitabevi, 2016: 816.
190. Sokka T. Work disability in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 71-74.

191. 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.
192. Levent Ö, Ataman Ş. Romatoid artrit tedavisinde yeni yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri FTR Dergisi* 2002; 2: 124-142.
193. 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.
194. 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.
195. 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.
196. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra therapies for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2009; 68: 25-32,
197. Taylor PC. VEGF and imaging of vessels in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4 99-107.
198. Kowanetz M, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor signaling pathways: therapeutic perspective. *Clinical Cancer Research* 2006; 12: 5018-5022.
199. Tripathi RC, Li J, Tripathi BJ, Chalam KV, Adamis AP. Increased level of VEGF in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 1998; 105: 232- 237.

200. Koch AE, Harlow LA, Haines GK. Vascular endothelial growth factor. A cytokine modulating endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1994; 152: 4149–4156.
201. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent Prog Horm Res* 2000; 55: 15–35.
202. Szekanecz Z, Koch AE. Mechanisms of Disease: angiogenesis in inflammatory diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 635–643.
203. Harada M, Mitsuyama K, Yoshida H. Vascular endothelial growth factor in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 377–380.
204. Shibuya M: Vascular endothelial growth factor-dependent and -independent regulation of angiogenesis. *BMB Rep* 2008; 41: 278–286.
205. Ikeda M, Hosoda Y, Hirose S, Okada Y, Ikeda E. Expression of vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors Flt-1, KDR and neuropilin-1 in synovial tissues of rheumatoid arthritis. *The Journal of Pathology* 2000; 191: 426–433.
206. Kim WU, Kang SS, Yoo SA. Interaction of vascular endothelial growth factor 165 with neuropilin-1 protects rheumatoid synoviocytes from apoptotic death by regulating Bcl-2 expression and Bax translocation. *The Journal of Immunology* 2006; 177: 5727–5735.
207. Seung-Ah Y, Seung-Ki K, Wan-Uk K. Division of rheumatology. Department Of Internal Medicine, School Of Medicine, Catholic University Of Korea. Seoul 137040, South Korea Received 2008.
208. Lee SS, Joo YS, Kim WU, Min DJ, Min JK, Park SH, Cho CS, Kim HY. Vascular endothelial growth factor levels in the serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 321-324.
209. Mould W, Tonks ID, Cahill MM. Vegfb gene knockout mice display reduced pathology and synovial angiogenesis in both antigen-induced and collagen-induced models of arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48: 2660–2669.
210. Nagashima M, Wauke K, Hirano D. Effects of combinations of antirheumatic drugs on the production of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth

factor in cultured synoviocytes and patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1255-1262.

211. Walsh DA. Angiogenesis and arthritis. *Rheumatology* 1999; 38: 103-112.
212. Kucharz EJ, Gozdzik J, Kopec M. A single infusion of infliximab increases the serum endostatin level in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 273-274.
213. Kuryliszyn-Moskal A, Klimiuk PA, Sierakowski S, Ciolkiewicz M. A study on vascular endothelial growth factor and endothelin-1 in patients with extra-articular involvement of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 314-319.
214. Fava RA, Olsen NJ, Spencer-Green G. Vascular permeability factor/endothelial growth factor (VPF/VEGF): accumulation and expression in human synovial fluids and rheumatoid synovial tissue. *J Exp Med* 1994; 180: 341–346.
215. Sone H, Sakauchi M, Takahashi A. Elevated levels of vascular endothelial growth factor in the sera of patients with rheumatoid arthritis correlation with disease activity. *Life Sci* 2001; 69: 1861–1869.
216. Kowanetz M, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor signaling pathways: therapeutic perspective. *Clin. Cancer Res* 2006; 12: 5018–5022.
217. Kikuchi K, Kubo M, Kadono T, Yazawa N, Ihn H, Tamaki K: Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in collagen diseases. *Br J Dermatol* 1998; 139: 1049–1051.
218. Drouart M, Saas P, Billot M. High serum vascular endothelial growth factor correlates with disease activity of spondylarthropathies. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 158–162.
219. Butt C, Lim S, Greenwood C, Rahman P: VEGF, FGF1, FGF2 and EGF gene polymorphisms and psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2007; 8: 1-2.
220. Ballara S, Taylor PC, Reusch P, Marmé D, Feldmann M, Maini RN, Paleolog EM. Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2055-2064.

221. Taylor PC. Serum vascular markers and vascular imaging in assessment of rheumatoid arthritis disease activity and response to therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 721-728.
222. Luttmun A, Tjwa M, Carmeliet P. Placental growth factor (PlGF) and its receptor Flt-1 (VEGFR-1): novel therapeutic targets for angiogenic disorders. *Ann NY Acad Sci* 2002; 979: 80-93.
223. Quattrocchi E, Walmsley M, Browne K, Williams RO, Marinova-Mutafchieva L, Buurman W, et al. Paradoxical effects of adenovirus-mediated blockade of TNF activity in murine collagen-induced arthritis. *J Immunol* 1999; 163: 1000-1005.
224. Quattrocchi E, Dallman MJ, Dhillon AP, Quaglia A, Bagnato G, Feldmann, M. Murine IL-10 gene transfer inhibits established collagen-induced arthritis and reduces adenovirus-mediated inflammatory responses in mouse liver. *J Immunol* 2001; 166: 5970-5978.
225. Kim KN, Watanabe S, Ma Y, Thornton S, Giannini EH, Hirsch R. Viral IL-10 and soluble TNF receptor act synergistically to inhibit collagen-induced arthritis following adenovirus-mediated gene transfer.. *J Immunol* 2000; 164: 1576-1581.

6. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılı Van/Erciş doğumluyum. İlkokulu Fatih Sultan Mehmet İlköğretim okulunda, Ortaokulu Erciş Anadolu lisesinde ve lise eğitimimde Erzurum İbrahim Hakkı Fen Lisesi'nde tamamladım. 2004-2010 yılları arasında Mersin Üniversitesi'nde tıp eğitimimi tamamladım. 2010-2012 yılları arasında Bitlis'in Tatvan ve Hizan ilçelerinde çalıştım. 2012 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak göreve başladım. Halen devam etmekteyim. Evli ve iki çocuk babasıyım. Yabancı dilim İngilizcedir.

