

T C
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA
SİKLOSPORİN-A TEDAVİSİ İLE ALINAN SONUÇLAR**

UZMANLIK TEZİ

Fuat YILDIZ
Hv.Tbp. Kd. Ütğm.

ANKARA - 1996

T. 49404

ÖNSÖZ

‘Romatoid artritli hastalarda Siklosporin-A tedavisi ile alınan sonuçlar adlı tez konusu, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı Başkanlığı’nın 6. 12. 1994 gün ve FTR: 0530-546-94 sayılı emriyle verilmiş ve çalışılmaya başlanmıştır.

Romatoid artrit, immünolojik anormalliklerle birlikte olan ve etyolojisi tam bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Patogenezinde başta T lenfositler olmak üzere bir çok hücre önemli rol oynamaktadır. Tedavide bu hücrelerin fonksiyonlarına yönelik çalışmalarda belirgin klinik iyileşme saptanmıştır. Bu nedenle son zamanlarda tedavi yaklaşımları sıklıkla immünolojik anormalliklere yönlendirilmektedir. İmmünmodülatör olan Siklosporin A, CD4+ T lenfositlerin aktivasyonunu inhibe etmekte ve bu özelliğinden dolayı otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Romatoid artrit tedavisinde de giddikçe daha popüler olmaktadır.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince bilgi birikimlerini bizlere aktaran ve yardımlarını esirgemeyen öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Oktay ARPACIOĞLU, Prof. Dr. Tunç Alp KALYON, Prof. Dr. Kemal DİNÇER, Prof. Dr. Şükrü GÜNDÜZ, Doç. Dr. A. Kenan TAN, Doç. Dr. Haydar MÖHÜR,. Doç. Dr. Hasan DURSUN, Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÖZGÜL, Yrd.Doç.Dr.Kamil YAZICIOĞLU’na teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim. Rotasyonlarım sırasında yakın ilgilerini gördüğüm Nöroloji, Ortopedi ve Dahiliye Kliniklerinin öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, kliniğimizde büyük bir özveriyle çalışan uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, hemşire, fizyoterapist ve diğer personele, ayrıca tezimin hazırlanmasında emeği geçenlere teşekkür ederim.

Dr. Fuat YILDIZ

TABLolar ve ŐEKİLLER LİSTESİ

Tablo-1. Tedavinin Temel Amaçları.	12
Tablo-2. Tedavi planı.	12
Tablo 3. Serum SsA Seviyesini Düşüren İlaçlar.	18
Tablo 4. Serum SsA Seviyesini Artıran İlaçlar.	19
Tablo 5. SsA' nın Nefrotoksik Etkisini Artıran İlaçlar.	19
Tablo 6. SsA'nın istenmeyen etkileri.	20
Tablo 7. SsA kontrendikasyonları.	21
Tablo 8. Çalışmaya Alınma Kriterleri.	24
Tablo 9. Steinbrocker Fonksiyonel Kapasite Endeksi.	24
Tablo 10. Takip formu ana başlıkları.	25
Tablo 11. Görsel ağrı analog skalası.	25
Tablo 12. Lee' nin Fonksiyonel İndeksi.	26
Tablo 13. Larsen' e göre radyolojik inceleme.	26
Tablo 14. Demografik bulgular.	28
Tablo 15. Parametrelerin Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi sonuçları.	29
Tablo 16. Görülen komplikasyonlar.	32
Tablo 17. Hastalara ait demografik özellikler ve tedavi öncesi/sonrası bazı değerler. Ek	
Şekil 1. Doz ayarlanması.	22
Şekil 2. Ritchie artiküler indeksi.	27
Şekil 3:-Değişik zamanlarda ölçülen ağrı skalası değerlerinin grafik üzerindeki gösterimi.	29
Şekil 4. Değişik zamanlarda hastalarda hassasiyet saptanan eklem sayıları ortalamalarının grafik üzerindeki gösterimi.	30

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
1. EPİDEMİYOLOJİ	2
2. ETYOLOJİ	2
3. PATOGENEZ	6
4. PATOLOJİ	8
5. SEMPTOM ve BULGULAR	9
6. PROGNOZ	10
7. AYIRICI TANI	11
8. RADYOLOJİK BULGULAR	11
9. TEDAVİ	12
III. GEREÇ-YÖNTEM	24
IV. BULGULAR	28
V. TARTIŞMA ve SONUÇ	33
VI. ÖZET	39
VII. YABANCI DİLDE ÖZET	40
VIII. KAYNAKLAR	41

GİRİŞ

Romatoid artrit ana belirti ve bulgularını eklemlerde göstermesine rağmen, bağ dokusu içeren eklem dışı dokuları da tutması nedeniyle sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Hastalığın erken dönemde tanısı ve tedaviye başlanması, hasta açısından önemlidir.

Romatoid artrit'in ne şekilde seyredeceğini önceden tahmin edebilmek olanaksızdır. Hastaların 1/3'ünde hastalık kendini sınırlarken, 2/3'ünde remisyon ve alevlenmelerle seyrederek eklem ve periartiküler dokularda ağır harabiyete ve deformitelere neden olur.

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan iki farklı ilaç grubu vardır. Bunlar, steroid olmayan anti enflamatuar ilaçlar ve hastalığın seyrini değiştirci temel tedavi ilaçlarıdır. Steroid olmayan anti enflamatuar ilaçların analjezik ve anti enflamatuar etkileri olmakla birlikte eklem enflamasyonunu yeterli düzeyde baskılayamazlar. Bu nedenle tedaviye temel tedavi ilaçların da eklenmesi gerekmektedir. Ancak bu grup ilaçların da etkisi her zaman arzu edilen düzeyde değildir ve yan etki profilleri oldukça geniştir.

Son yıllarda enflamasyonu başlatan immün yanıtla ilgili bilgilerin gelişmesiyle, çalışmalar hastalığın seyrini değiştiren daha selektif etkili ilaçlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunlardan bir tanesi de siklosporin A'dır. Bu çalışmada siklosporin A'nın romatoid artrit üzerindeki etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Romatoid atrit (RA), genellikle elin ve ayağın küçük eklemlerinin simetrik tutulumuyla karakterize, etyolojisi bilinmeyen, kronik, progresif, enflamatuvar bir bağ dokusu hastalığıdır. İlk kez 1859 yılında Garrod tarafından simetrik poliartrit ile birlikte sabah sertliği bulunan ve %80 vakada romatoid faktör (+) olan sistemik bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Hastalık sık olarak eklem dışı yumuşak dokuları ve visseral organları da tutabilir. Değişken olan klinik, serolojik ve ekstra artiküler özelliklerinden dolayı heterojen bir hastalık veya hastalıklar gurubu olarak kabul edilmektedir. Her ne kadar hastalığın etyolojisi bilinmiyor ise de HLA.DR4'ün eşlik ettiği genetik predispozisyonun olduğu kesindir (7,16,36,77).

1. EPİDEMİYOLOJİ:

RA'in prevalansı yaşa, cinse ve kullanılan tanı kriterlerine göre değişir. Kadınlar erkeklerden daha fazla hastalığa yakalanırlar (2-3/1). Hastalık en sık 40-50 yaş arasında görülür. Hiçbir yaş hastalıktan korunmuş değildir. Kesin RA insidansı %1 iken, muhtemel RA tanısı erkeklerde %2.5, kadınlarda %5.2 ye kadar yükselir. Hastalığın dünya üzerindeki dağılımı ise oldukça homojendir. Soğuk ve ılıman yörelerde biraz daha sık görülür. Monozigot ikizlerde görülme riski %30, dizigotik ikizlerde %5'tir. Hastaların diğer birinci dereceden akrabaları arasında görülme şansı %3-8 arasında değişir (16,36,77).

2. ETYOLOJİ:

Bu gün için hastalığın kesin etyolojisi bilinmemektedir. Ancak çeşitli enfeksiyon ajanları ile genetik ve immunolojik faktörler suçlanmaktadır.

a. Enfeksiyon: RA'e bir enfeksiyonun yol açtığı uzun süredir düşünülmekle beraber, bunu destekleyen bulgular sınırlıdır. Deney hayvanlarında mikoplazma ile RA'e benzer tablolar geliştiği saptanmıştır. İnsanlarda mikoplazmalar, difteroid basiller ve virüs enfeksiyonlarından sonra RA'nın ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir.

RA'te sinoviyal sıvı genellikle sterildir. Ancak virüs izole edilen sinoviyal eklemler de bildirilmiştir. Rubella, sitomegalovirüs ve hepatit B gibi viral enfeksiyonlar özellikle prodromal dönemlerinde RA benzeri, simetrik bir poliartrit ile yol açabilirler. Ancak bu hastalıklardaki artrit kronikleşme eğilimi göstermez. Sinoviyal sıvıdan elde edilen T

hücrelerinin çeşitli viral proteinlere karşı artmış yada azalmış invitro yanıtları da viral etyoloji lehine yorumlanmaktadır.

R.A etiyopatolojisinde en çok araştırılan viral ajan, Epstein Barr Virüsü (EBV)'dür. RA'li hastaların EBV ile infekte B hücre sayıları ve anti-EBV antikor titreleri sağlıklılara göre daha yüksektir. Yine bu hastalarda EBV'ne karşı sitotoksik T lenfosit yanıtları sağlıklılara göre azalmıştır. Ancak erken RA'li hastalarda bu yanıtların olmaması anti-EBV yanıtların sekonder olarak geliştiğini düşündürmektedir. İnsan T hücre lökemik virüs (HTLV-1) ile transgenik dişi farelerin %10-30'unda sinovit gelişmesi retrovirüslerinde RA'te rol alabilecekleri düşündürmektedir.

Bir başka hipotez de RA'in standart yöntemlerle saptanamayan yavaş seyirli, kronik bir bakteriyel infeksiyon olduğu ileri sürülmektedir. Histopatolojik bulgularda; CD+T4 lenfositlerin egemen olması, mononükleer hücre infiltrasyonu ve çeşitli mikobakteri antijenlerine karşı immün yanıtlardaki artışlar bir mikobakter infeksiyonu düşündürmektedir. Örneğin stres altındaki hücrelerden salgılanan ve diğer proteinlerin üç boyutlu yapılarını denatürasyona karşı koruyan 65 KD'lük mikobakter stresproteine (SP65) karşı özellikle sinoviyal T ve B hücre yanıtları artmıştır. Ayrıca önemli bir deneysel hayvan modeli olan adjuvan artritten primer olarak adjuvanda bulunan SP65 in sorumlu olduğu gösterilmiştir (7,36,62,63,65,77,78).

b. Genetik ve Otoimmün Faktörler:

RA'te genetik ilişkinin anlaşılmasında 6.ncı kromozom üzerindeki majör histokompatibilite bölgesi (MHC) genlerin bulunması önemli gelişmeler sağlamıştır. Hücre yüzeylerinde bulunan ve organizmaya ait (otojen) ve yabancı (antijen) ayrımını yapan human lenfosit antijenlerini (HLA) MHC genleri kodlarlar. Sınıf I MHC genleri HLA-A, B ve, sınıf II MHC genleri ise HLA-D, DR, DP ve DQ moleküllerini kodlarlar (35-39,62,77,78).

T lenfositleri, antijenleri membran yüzeyindeki T hücre reseptörleri (THR) yoluyla, antijen sunucu hücrelerin membranında bulunan HLA molekülleri ile birlikde tanınırlar. Antijen sunucu hücre içinde parçalanmış ve 8-12 aminoasitlik bir peptit haline getirilen antijen, HLA molekülleri ile bağlanmakta ve yüzeye taşınmaktadır. Bu kompleks daha sonra yüzeyde kendisine uygun THR'lerini taşıyan T lenfositlerinin uyarılmasını sağlamaktadır. Sınıf I molekülü taşıyan sunucu hücreler antijeni sitotoksik T hücresi (Tc) ve naturel killer (NK) hücrelere, sınıf II molekülü taşıyan sunucu hücreler ise T helper(Th)'lere sunarlar. Th lenfositler B lenfositleri uyararak immunglobulin sentezini,

yani humoral immun yanıtı başlatır. Tc ve NK hücreler ise hedef antijeni doğrudan yok etmeye çalışırlar, yani hücrel immun yanıtı başlatırlar. İmmun yanıtı bağılı olarak, ortama sitokinler (interlökinler, interferonlar v.b.) ve yıkıcı enzimler (kollogenaz, metallo-proteinazları v.b.) salınır ve antikor (romatoid faktör) yapımı başlar (16,34,36,72,78).

RA'in HLA-DR4 molekülü ile sıkı bir ilişkisi vardır. HLA-DR4, %20-25 gibi yüksek oranda görüldüğü etnik topluluklarda RA için 3-6 kat rölatif risk oluşturmaktadır. DR4 sıklığının düşük olduğu bazı topluluklarda ise DR1, DR6 ve DR10 temel risk faktörleridir. Hücrel ve moleküler düzeyde yapılan taramalar sonucu DR4'ün alt gruplarından DW4, DW14 ve DW15 RA ile ilişkili bulunurken, DW10 ve DW13 RA'da artmış sıklıkta görülmemiştir(36-39,53,56,58,61,62).

T hücreleri timusta olgunlaşma dönemlerinde organizmaya ait antijenleri tanırlar, T hücre repertuarını oluştururlar. Timusta kendi HLA ile birlikte sunulan otoantijenleri tanıyan T hücreleri negatif seçimle yok edilirken, kendi HLA ile ilişkili yabancı antijenleri tanıyan hücreler seçilerek periferik T hücre repertuarını oluştururlar. RA'in etyopatogenezi ile ilgili diğer bir görüşe göre, HLA moleküllerinin periferik T lenfosit repertuarının oluşumundaki bu rolü üzerinde durulmaktadır. Periferik repertuardaki patolojik T hücreleri, otoantijenlerle reaksiyona girerek B lenfositlerini uyarabilir ve otoantikor salınımına neden olabilirler(16,37,38,46).

T hücreleri özellikle RA için çözülebilir immun kompleksler, içindeki IgG'li Fc bölgeleri ile reaksiyona girerek B hücrelerini stimüle edebilirler. Bu durum da otoantikorların veya romatoid faktörün sentezine sebep olur. Bu durum hemen hemen bütün RA'li hastalarda, hastalığın açığa çıkma aşamasıdır. Hastaların çoğunda klasik latex veya koyun hücresi aglütinasyon testlerinde reaksiyon veren Ig M antiglobulinleri bulunur. Seronegatif hastalarda da solit faz immunoassay ile saptanabilen artan Ig G antiglobulinleri bulunmaktadır. Eğer Ig G'ye karşı otosensitizasyon bu hastalığın evrensel bir özelliği ise sinoviyum içindeki plazma hücrelerinin çoğu antiglobulinleri sentez edebilmelidir. Fakat Ig G antiglobulinlerin garip ve özel bir özelliğini göz önüne almalıyız. Çünkü bunlar aynı zamanda hem antijen hem antikorlardır ve kendi kendine birleşme yetenekleri vardır. Muhtemelen bu plazma hücrelerinin türleri olan Ig G ler sinoviyal dokular ile eklem sıvısında düzenli olarak saptanabilirler ve bunlar da tipik akut enflamasyona neden olurlar(7,11,16,37-3).

c. Anormal Glikolizasyon:

Bu hipoteze göre hastalığın patofizyolojisine RF'nin doğrudan katılımıdır. RF Ig G'nin Fc komponentine karşı oluşan otoantikorlardır. Ig'lerin nasıl antijenik karakter kazandığı tam olarak açıklanamamaktadır, fakat IgG'nin glikozilasyon paternindeki değişiklikler olası mekanizma olarak öne sürülmektedir. Son yıllarda RA etyopatogenezi ile ilgili en önemli bulgulardan biri, Ig G'nin anormal olarak glikolize olduğunun keşfidir. Normal yetişkinlerin yaklaşık % 14'ünde, IgG'deki Fc bölgesinin ağır ve hafif zincirlerinin her ikisinde birden, terminal galaktoz zinciri yoktur. RA'li hastalarda bu oran %60 olarak bulunmuştur. Bu glikolizasyon bozukluğu, Fc bölgesinin yapısını bozarak, orta derecede antijenik özellik kazanmasına neden olabilir. Ya da IgG kompleksleri anormal Fc zincirleri nedeniyle birbirleri ile daha sıkı kompleksler yapabilirler. Oluşan bu immun kompleksler otoimmün reaksiyonların başlamasına neden olabilir. Antijenik özellik kazanan IgG'ye karşı, A ve E tipinde de immunglobulinler yapılmaktadır. RF'ün hastalığın etyopatogenezinde rol oynadığını gösteren bulgular şunlardır (37,38,53,56,78):

1-R.A'li hastaların %70-80'inde RF pozitifdir. Seropozitif hastalarda klinik tablo ve komplikasyonlar seronegatiflere göre daha ciddi boyutlardadır.

2-Poliklonal Ig M RF klasik yoldan kompleman aktivasyonu yapar.

3-Ig G, RF seviyesi arttıkça subkutan nodül, vaskülit, sedimantasyon hızı ve tutulan eklem sayısı artar, sinoviyal sıvı kompleman seviyesi ise azalır.

Şu ana kadar yapılan çalışmalar bir kaç temel soruya tam yanıt bulunamamıştır. Bu sorulardan ilki RA'te enflamasyonun neden eklemlerde başladığı ve neden eklemleri odak noktası seçtiğidir. Bu diatrodial eklemleri hareketli olmasına bağlanmıştır. Çünkü felçli ekstremitelerde genellikle RA eklem enflamasyonu daha az belirgindir. Buna göre eklemleri kozatif etkenlere yatkın kılan hareket midir? Sorusu akla geliyor. Vücuttaki diğer boşluklar epitelyal hücrelerle kaplı olduğu halde eklem boşlukları mezankimal orijinli sinoviyal hücrelerle kaplıdır. Eklem boşluğundan kan komponentlerini ayıran tek bazal membran kapiller duvarındadır. Lenf nodüllerinin yüksek endotelial venülleri ile enflame sinoviyumunkiler arasında birçok yapısal benzerlik vardır. Kronik enflamasyonlu sinoviyumdaki yüksek endotelial venüllerin endotel hücreleri lenfosit infiltrasyon sürecini başlatırlar.

İkinci soru da, neden hastalığın çoğu kez simetrik olduğudur. Eklemlerin tutulmasında santral bir etkilenme ve kontrol ihtimali söz konusudur. Monopeptitler simetrik tutuluştan sorumlu olabilir. Örneğin bir nöropeptit olan P maddesi, santral, sinir sistemi ile artrit arasında bir bağ kurulabilir. P maddesi in vitro sinovisitleri sitümlile ettiği gösterilmiştir (4,11,36,55,78).

3. PATOGENEZ

Hastalığın mikroorganizma kökenli bir antijene karşı T hücre yanıtıyla başladığı düşünülse de hastalığın nasıl kronikleştiği açıklayan ve birbirlerini tamamen dışlayan 3 teoriden bahsedilmektedir. Bu teorilerden ilkinde göre hastalık ekleme yerleşen bir ajanın sürekli varlığında T hücre yanıtıyla devam etmektedir. Bunu destekleyen bulgular:1) monosit ve makrofajlar üzerinde HLA DR ekspresyonu,2) aktif blast formunda T hücreleri,3) bunlarla temas halinde antijen sunan dendritik hücrelerin varlığı,4) aktif sinovial yüzey hücreleri ve 5) B hücre aktivitesi (oto antikor yapımı) sayılabilir. Yine anti-T hücre tedavilerden yalnızca IL-2 salınımını etkileyen siklosporin-A ya alınan yanıtta bu kuramı destekler niteliktedir. Ancak T kökenli sitokinlerin (IL-2, IL-4, IFN-4 vb.) sinoviyum ve sinoviyal sıvıda az miktarda bulunması bu kuramı zayıflatmaktadır(7,16,36,78).

İkinci kurama göre RA in kronikleşmesinden sorumlu antijenler hastalığı başlatan antijenlerden farklıdır. Mikroorganizma kökenli antijenlerle başlayan immün yanıt, otoantijenlerle çapraz reaksiyonlar sonucu otoimmün karakter alabilir. Örneğin 65KD ısı şoku proteini ile, kartilaj link proteini yada EBV glikoprotein, 110 proteini ile HLA ortak epitop bölgesi arasındaki çapraz reaksiyonlar bu görüşü destekler bulgulardır(25,34,38,39,53,56),.

İlk iki görüşe göre hastalığın kronikleşmesi T hücre yanıtına bağlıdır. Üçüncü modelde ise sinoviyal inflamasyonun sürmesi sadece monosit-makrofajlar ve fibroblastlar arasındaki ilişki sonucudur. Sinoviyal sıvı ve sinoviyal membranda bu hücre gruplarının sağladığı IL-1,IL-6, TNF-, GM-CSF, TGF-B, prostoglandinler, kompleman proteinleri ve çeşitli yıkıcı enzimler (stromolisin, kollejenaz) bol miktarda bulunmakta ve bu hücreler inflamasyonun efektör mekanizmalarından sorumlu görülmektedirler. Bu hücreler otokrin mekanizmalarda kendi yanıtlarını arttırabilirler. Örneğin IL-1 ve TNF, fibroblast proliferasyonunu ve IL-6, GM-CSF ve stromelisin salınımlarını arttırırken GM-CSF, IL-1, TNF- ve IL-8 salınımını ve HLA DR ekspresyonunu etkiler. Pannusta yer alan fibroblastların

otonom hücre karakteride (çoğalma hızları ve proto-onkogen ekspresyonları) bu görüşü desteklemektedir. Yine bu kurama göre sinoviyumdaki T hücre birikimi tümüyle monosit-makrofaj ve fibroblast kökenli sitokinlerden kaynaklanır ve antijene özgü değildir. Sinoviyumdaki T hücre birikiminin büyük çoğunluğunun bellek T hücrelerindeki artmış yapışma molekülü ekspresyonu sonucu olduğunun gösterilmesi bu görüşü desteklemektedir (4,11,16,25,35,36,37,46,47,53,55)

Hastalığın patogenezinde rol oynayan sitokinler:

İnterlökin-1(IL -1): Makrofaj benzeri hücreler, dentritik hücreler ve fibroblast benzeri hücrelerde sentezlenir.

Etkileri:

- 1-T hücre yardımcı uyartandır (co-stimulator), T hücre reseptörüne bağlandığında IL-2 gen transkriptini başlatır.
- 2-Doğrudan osteoklastları stimüle eder.
- 3-Düşük yoğunlukta CD4+ T hücre çoğalma, B hücresinde gelişme ve farklılaşma etkisi gösterir,
- 4-Sinovyal hücrelerin ve kondrositlerin büyük miktarlarda prostoglandin ve metallaproteinaz yapımını aktive eder.
- 5-PMN, lökosit ve monositlerin damar endoteline yapışmasını ve sinovial venüllerden migrasyonunu artırır.

IL-2: Aktive edilmiş T helper hücreleri tarafından sentezlenir.

Etkileri:

- 1-Ana fonksiyonu T hücre proliferasyonu stimule etmektir (otoaktivasyon)
- 2-Lenfositlerin gamma-INF yapımını stimüle eder.
- 3-B hücre proliferasyon ve diferansiyonunu etkiler.

Gamma-INF: Aktive edilmiş T hücreleri tarafından sentezlenir.

Etkileri:

- 1- Makrofaj aktivasyonu ile class II antijen yapımını artırır.
- 2-Sinoviyuma lenfositlerin geçişi için endotel hücrelerinin yüksek endotelial vakuollere farklılaşmasını artırır.
- 3-T supressör hücrelerini aktive eder
- 4- Kollagen sentezini inhibe eder

TNF: Makrofajlar tarafından sentezlenir.

Etkileri:

1-Kemik rezorbsiyonunu artırır.

2-Kıkırdakta proteoglikan sentezini inhibe eder(4,11,16,36,37,47,55,78).

4.PATOLOJİ:

İmmünolojik olaylar sonucu tüm sinovyal dokularda ödem ve proliferasyon başlar. Bu proliferen sinovyal zarlar çok aktif olup Ig G ve RF sentezi yapar ve parmak şeklinde villöz bir görünüm alır. Kolonilerdeki hücreler önce venüllerin çevresinde yer alırlar ancak daha sonra germinal merkezleri olan lenfoid folliküller meydana getirerek RF ve diğer immüoglobülinleri sentez ederler. Fibrozis ve nekroz da söz konusudur. Bütün bu bulgular tipiktir, ancak bizi teşhise götürmez. Hiperplastik sinovyal doku (pannus) kıkırdağı, kıkırdak altındaki kemiği, eklem kapsülünü ve bağları aşındırabilir. Hiperplastik sinovya giderek eklem yüzeyini kaplar ve kıkırdağın yerini alır. Normal bir dizdeki sinovyal zar 5 gr.dan az iken RA'de bu 500 grama çıkabilir. Sinovya zarında fazla sayıda olmayan polimorf nüveli, lökositler (PMNL), sinovyal sıvısında ortama hakim durumdadır.

Eklem kenarındaki pannus kemiğin de yerini alabilir. Bu durumda kemikteki kayıp radyolojik olarak gözüktür (erozyon). Ayrıca pannusun subkondral kemik plağı boyunca ilerlemesi ile kistler meydana gelir. Sinovyal dokudaki bu değişiklikler eklemlerde şişlik, sıvı toplanması, şekil bozukluğu, subluksasyonlar ve ender olarak da ankiloza neden olurlar.

Genellikle travmaya maruz kalan yerlerde deri altında bulunan romatoid nodül en karakteristik patolojik lezyondur. Nonspesifik bir granülom olan bu nodül merkezde bir nekroz bölgesinden ve bunun çevresinde uzun eksenleri merkezden çevreye doğru yönelmiş sıralar oluşturan mononükleer hücrelerden yapılmıştır. Ağır romatoid artritli vakaların yapılan otopsilerinde birçok organlarında romatoid nodüllere ve vaskülitte rastlanmıştır. Ancak bunlar pek az vakada klinik önem taşır.

İnflamatuvar hücrelerin fagositozu sonucu açığa çıkan proteolitik enzimlerin en önemli kaynağı PMN lökositler, kondrosit ve sinovyal hücrelerdir. Kıkırdak ve kemik degradasyonundan sorumlu bu enzimler kollagenaz ve proteoglikanlardır. Önce proenzim şeklinde sekrete edilirler. Sonra plazmin ve stromelisin ile aktive edilerek eklem kollojen ve proteoglikanlarını degrade edecek güce erişirler. RA patogenezin de PG' lerde önemli bir role sahiptir. Özellikle PGE2 nin güçlü vazodilatatör etkisi vardır. IL-1 ve TNF ile birlikte osteoklastik kemik rezorpsiyonunu stimüle ederler.

PMN lökosit ve makrofajlar tarafından yapılan fagositoz oksidatif metabolizmada artışa neden olur ve bunun sonucu olarak reaktif serbest radikaller üretilir. Serbest oksijen radikalleri (superoxide, singlet oxygen, hydroxyl radical) hiyaluronatı depolimerize ederek sinovial sıvı viskozitesini azaltır ve kıkırdak kollagen ve proteoglikan içeriğini bozar.

RA de granülasyon dokusu yapışıklıklara yol açar ve skatrize olur. Granülasyon dokusunun metaplazisi ile fibrozis veya kemiksel ankiloz gelişebilir(7,11,16,34,36,78).

5.SEMPTOM VE BULGULAR:

Hastalık aynı anda çok sayıda eklemden beliren inflamasyon şeklinde birdenbire başgösterebilir. Ancak eklemlerin giderek daha fazla sayıda tutulması şeklindeki sinsi bir başlangıç şekli daha çok görülmektedir. Tutulan eklemlerde hassasiyetin bulunması, en sık rastlanılan fizik muayene bulgusudur(16,36,78).

En özgün bulgu olan sinoviyal kalınlaşma, hemen hemen bütün aktif eklemlerde eninde sonunda gelişen bir olaydır. Eldeki küçük eklemlerin özellikle PIP ve MCP eklemlerin, ayak bileklerin, dirseklerin ve el bileklerin simetrik olarak tutulması tipiktir.

Klasik tipteki RA sinsi başlayıp ilerleyici bir gidiş göstererek hemen daima eklemler, sinoviyal dokular ve daha seyrek olarak visseral organlarda klinik semptom ve bulgulara neden olur. Bunun dışında hastalık değişik formlarda; akut poliartrit, akut monoartrit, kronik monoartrit ve daha nadir olarak yumuşak doku lezyonu (tenosinovitis, bursitis vb.) gibi başlayabilir(16,36,78).

RA'in eklem ve eklemeye yakın bölgelerde yaptığı hasar sonucu kliniklerde en sık rastlanan semptomlar eklem ağrısı, eklem şişliği, hareket kısıtlılığı, sabah tutukluğu, eklem deformitesi, kas atrofisi, deri altı nodülleri, Raynaud fenomeni'dir. Hastalar bazen aşırı derecede kilo kaybı, iştahsızlık ve yorgunluktan şikayet ederler.

RA'daki bu eklem ve eklemeye yakın bölgelerdeki şikayet ve bulguların en büyük özelliği çoğunlukla birden fazla eklemi tutması simetrik olması ve lokalizasyon itibarıyla seçici karakterde tutmasıdır.

RA seyrek olarak tek eklemden akut yada kronik bir artit yapabilir. Bir süre sonra bu tablo oligo veya poliartriküler bir şekle dönüşebilir. Hastalığın monoartrit ile başlayan şekli daha çok çocuklarda görülmekte olup RA'nın ana karakteri olan el ve ayağın küçük eklemlerin tutulması yerine genellikle diz, ayak bileği veya dirseği seçer.

RA'ın bugüne kadar bilinen en karakteristik deformiteleri ellerde görülmektedir.

En sık ve tanınmış olan el deformiteleri şunlardır: Özellikle başlangıç yıllarında DİP. eklemlerinde fusiform (iğ şeklinde) şişlik ve deformite MCP eklemlerinde fleksiyon deformitesi ulnar deviasyon, kuğu boynu deformitesi , düğme iliği deformitesidir.

R.A.' da ayakta en sık görülen deformiteler; Hallux valgus, pes planus, metatars distal başında luksasyon ve çekiç parmağıdır(16,36,78).

Eklemler Dışı Lezyonlar

1. Deri altı nodülleri
2. Tenosinovitis ve bursitis.
3. Kas atrofisi, miyopati (ilaca veya polimiyozite bağlı olabilir)
4. Osteoporoz (hastalığa veya tedaviye bağlı).
5. Göz (Skleritis, episklerit, üveit, band keratopatisi, sjogren sendromu).
6. Perikardit, pankardit
7. Vaskülit (genellikle poliarteritis nodozaya benzer).
8. Solunum sisteminde plörezi, romatoid nodül, pnömokonyozis (Kaplan Sendromu), diffüz interstisyel fibrozis , pulmoner hipertansiyon
9. Tuzak nöropatileri, mononöritis multipleks, medulla spinalis basısı. .
10. Lenfadenomegali, splenomegali,
11. Anemi (demir eksikliği, kemik iliği depresyonu, renal disfonksiyon ve inflamatuvar tip)
12. Renal amiloidoz, ilaçlara bağlı nefropatiler(16,36,78).

6.PROGNOZ:

RA rölaps ve remisyonlarla seyreder. Prognozu önceden kestirmek mümkün değildir. Vakaların yaklaşık % 20' si belirgin şekilde iyileşir, % 30' u hafif sakatlıkla orta derecede progresyon gösterir, % 40' ı ilerleyici deformite ve sakatlıkla seyreder ve % 10' unda ise hızlı seyirlidir ve ağır deformitelerle sonuçlanır (16,36,78).

Prognozu Etkileyen Faktörler :

1. Yüksek titrasyonda RF' ün pozitif olduğu RA' liler seronegatiflere göre daha kötü prognoza sahiptirler.
2. HLA-DR4 pozitif olması.
3. Sistemik tutulumun olması.
4. Subkutan nodüllerin olması.
5. Erken dönemde kemik erozyonun olması.

6.Kadınlarda hastalık 60 yaşın altında başlarsa ve erozyon olursa, prognoz daha kötüdür.

7.Romatoid artritlilerin sinovyal sıvısında hücre sayısı 50-60 bini aşarsa, doku hasarı artar.

8.Eozinofili olması.

7-AYIRICI TANI:

- 1.Osteoartroz,
- 2.Travmatik artropati,
- 3.Akut eklem romatizması,
- 4.Tüberküloz artrit,
- 5.Septik Artrit,
- 6.Kollojen doku hastalıklar,
- 7.Gut,
- 8.Ankilozan spondilit,
- 9.Reiter Sendromu,
- 10.Psoriatik artrit,
- 11.Enteropatik artrit,
- 12.Omuz-el sendromu,
- 13.Hipertrofik osteoartropati,
- 14.Nörojenik artropati (charcot eklemi),
- 15.Benzer diğer patolojilerle yapılmalıdır (16,36,78).

8.RADYOLOJİK BULGULAR:

1. Başlangıçta yumuşak doku şişliği,
2. Osteopeni,
3. Eklem aralığında daralma,
4. Erozyon,
5. Kemik yıkımı ve subluksasyon
6. Sekonder osteoartrit,
7. Periostal yeni kemik oluşumu (Daha çok çocuklarda görülebilir),
8. Eklem ankilozu.

Yumuşak doku değişiklikleri ve demineralizasyon reversibl değişiklikler iken diğer değişiklikler irreversibldir (16,36,49,50,78).

9.TEDAVİ

RA tedavisinde temel amaç inflamasyonun azaltılması ve deformitelerin önüne geçilmesidir. İnflame sinoviyum, ağrı, şişlik, hareket kısıtlılığı, erozyon ve deformitelere neden olur. İnflamasyonun kontrolü veya azaltılması bu süreci geriye döndürebilir ya da geciktirebilir. Hemen her hastanın ana yakınması olan ağrının azaltılması çoğunlukla tedavinin ilk sırasında yer alır.

1.Temel Prensipler:

-
1. Ağrının azaltılması,
 2. Mental ve fiziksel istirahat,
 3. Genel R.A aktivitesinin azaltılması,
 4. Lokal eklem aktivitesinin azaltılması,
 - 5.Eklem fonksiyon ve hareketlerinin geliştirilmesi,
 - 6.Deformitelerin düzeltilmesi ya da önlenmesi,
 7. Genel sağlık durumunun düzeltilmesi,
 8. Araya giren hastalıkların tedavisi
 9. Komplikasyon tedavisi,
 10. Hastanın eğitimi.
-

Tablo-1 :Tedavinin Temel Amaçları (6).

Belirli bir etyolojik ajan bilinmediği için tedavi etyolojiye yönelik olarak yapılamamakta, hastalıktan korunma söz konusu olamamaktadır. Bu durumda hastaların mutlaka tıbbi yardıma gereksinimi olacaktır. Hastalar ve yakınları sempatik ve herşeyi ile iyi planlanmış bir tedavi rejimi görmek isterler. Piyasada bulunan bir çok ilacın yarar / zarar oranı, terapodik yararlılığı diğer birçok hastalıkta kullanılan ilaçlardan daha dardır. Bu nedenle ilaç seçimi çok önemlidir. Optimal yararlı, en az yan etkili ilacın seçimi için en doğru kararın verilmesi gerekir. Daha ilk görüşmede hastanın güvenini kazanmış olmak sonraki tedavi için çok önemlidir(16,36,41,42).

<u>Hasta ile ilgili olarak:</u>	<u>Çevre ile ilgili olarak:</u>
1- İstirahat	1- Aletler
2- Fizik tedavi	2- Yer bulma
3- İlaçlar	3- İş bulma
4- Cerrahi tedavi	4- Ulaşım

Tablo-2 :Tedavi planı.

Hastayı ilk gören klinisyen, ortopedist, uğraşı terapisti, fizyoterapist, sosyal hizmet uzmanı, v.b. kişilerden oluşan ekibin önderliğini üstlenmelidir.

İstirahat:

RA'in tedavisinde istirahatın başlıca rolü oynadığı şeklindeki geleneksel önyargı tartışmaya açıktır. Yatak istirahati, hastaneye yatırma, eklem immobilizasyonu, ağırlık taşımaktan kaçınma ve diğer travmalardan korunma gibi çeşitli istirahat tipleri arasında ayırım yapılması gerekir. Eğer akut poliartrit varsa hiç kuşkusuz yatak istirahati semptomların belirli şekilde düzelmesini sağlar. Ancak bunun uzun süreli fayda sağlamayacağını bilmesi gerekir. Bu immobilizasyonda vakasına göre günde minimum bir defa ağrı sınırını zorlamamak şartı ile pasif eklem hareketlerinin yapılması gerekmektedir.

Yatak sert olmalıdır. Baş ve bel altına çok ince bir yastık veya rulo yapılmış bir havlu, diz altına hiçbir destek konulmadan, ayak normal pozisyonunda ve gerekirse ayak tahtası (footboard) ile desteklenmiş durumda yatırılması sağlanır.

Fizyoterapi bozulmuş fonksiyonların düzeltilmesinde önemli bir rol üstlenir. Deformitelerin önlenmesi, deforme eklem tedavisi ve rehabilitasyonu amacıyla eğitim, egzersizler ve fizik tedaviden yararlanılır. Hastaya fizik durumunun ortaya çıkardığı sınırlar içinde fonksiyonlarını nasıl geliştirebileceği öğretilir. Hastanın günlük yaşamındaki normal aktivitesini sürdürebilmesi için gerekli düzenlemeler yapılır.

Akut enflamasyonlu eklem istirahati, fleksiyon deformitelerinin önlenmesi, oluşmuş deformitelerin düzeltilmesi ve ağırlı olan eklemlerin stabilizasyonu amacıyla eklem ateli uygulanabilir (65,77,78).

2.İlaç Tedavisi:

RA in ilaç tedavisinde ,tedaviye erken başlanırsa genellikle iyi sonuç alınır.

Tedavide çeşitli ilaçlar, ayrı ayrı veya kombine edilerek kullanılabilir. RA tedavisinde kullanılan ilaçlar, aşağıda kısaca açıklanmıştır.

a. Analjezik ve steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar (SOAEİ). Bu ilaçlar etkilerini, siklooksijenaz üzerinden, arasıdonik asit ürünlerinin sentezini inhibe ederek gösterirler. Antienflamatuvar etkileri yanında analjezik, antipiretik, ürikozürük ve antiagregan etkileri vardır. Antienflamatuvar etkileri eklem inflamasyonunu baskılamak için yeterli değildir. Ayrıca bu ilaçların yan etkileri oldukça sıktır ve sindirim sistemi, merkezi sinir sistemi, kemik iliği, böbrekler, deri ve karaciğer üzerinde istenmeyen etkileri görülür.

SOAEİ'lar semptomatik iyilik sağlarlar ve bu nedenle yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Etki ve yan etki yönünden benzer olmalarına rağmen bazı romatizmal hastalıklarda bazı SOAEİ'lerin daha etkili olduğu saptanmıştır. Örneğin akut romatizmal ateşte aspirinin, juvenil romatoid artritte tolmetinin ve Gut'ta indometazinin daha etkili olması gibi. Bu ilaçların seçiminde etkinlik, yan etki, uyum ve maliyet göz önünde bulundurulmalıdır (1,8,16,27,36,78).

b. Kortikosteroidler ve ACTH: Bu grup ilaçlar da RA tedavisinde semptomatik kalmakta, hastalığın ilerlemesini durdurmadıkları halde sadece lokal kızarıklık, sıcaklık, şişkinlik ve ödem gibi iltihap bulgularını önlemektedir. Kortikosteroidler çeşitli metabolik ve fizyolojik etkiye sahip 21 karbonlu steroid moleküllerdir. İnsan dolaşımında bulunan ana glukokortikoid kortizol (Hidrokortizon) dur. Sentetik glukokortikoid deriveleri kortizolün moleküler yapısının küçük modifikasyonları ile elde edilir. Sentetik analogları hem daha düşük antiromatizmal güce sahip oldukları hem de sodyum ve sıvı retasyonu ile potasyum kaybına daha az yol açtıkları için önemli terapötik avantaja sahiptirler.

Bu ilaçlarla tedaviye başlandıktan 24-48 saat içinde eklem sertliğinde azalma, hareketle meydana gelen ağrılarda azalma ve kaslarda güçlenme görülür. Kişide genel bir iyilik hissi, iştah artması olur. Böylece hasta rahatlar, ancak ilaç hastalığın ilerlemesini durdurmaz. Yetersiz tedaviden veya tedavinin kesilmesinden sonra hastalık semptomları ortaya çıkar..

Steroidler sistemik kullanıldığı gibi, birkaç eklemde akut enfeksiyonunda intraartiküler enjeksiyonlar şeklinde kullanılır ve 24 saat ile 3 gün içinde klinik düzelme elde edilir. Metilprednizolonun 30 dakika içinde infüzyon şeklinde 3 gün üst üste 1 gr. şeklinde, özellikle ağır vaskülit gibi sistemik belirtileri kontrol altına alabilmektedir. Ancak bu etki geçicidir ve birlikte ağızdan steroid veya sitotoksik ilaçların da başlaması gerekir. Bu tedavi supresif ilaçların etkisinin başlaması için gereken 3 aylık sürede ağır poliartrit ve sinovitin kontrol altına alınabilmesi için kullanılabilir.

Steroid tedavisinde oral yoldan prednizolan verilmesi ilk tercih edilen yöntemdir. Hastalık komplikasyonları yoksa doz başlangıçta mümkün olduğu kadar düşük tutulmalı. Günde 7.5 mg prednizolan veya eşdeğeri aşılmamalıdır. Ağır vakalarda ve sistemik komplikasyon gelişen vakalarda başlangıç dozları yüksek (30-60 mg.) olmalıdır.

Adrenokortikotrop hormon (ACTH) rezistan vakalarda kontrol altında oral steroidler yerine kullanılabilen maddelerdir. Bunların avantajları ve dezavantajları vardır (Piyasada 0.5 mgr ve 1 mgr intra musküler enjektabl formları mevcuttur) (7,16, 36, 65, 77, 78).

c. Temel Tedavi İlaçları:

Altın Tuzları :

1929'da tüberküloz gibi RA'inde enfeksiyon nedenli olduğu düşünülerek RA tedavisinde altın bileşiklerinin kullanılabileceği öne sürülmüş, önceleri toksisitesi nedeniyle fazla kullanılamayan ilaç 1950'lerden sonra yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Ülkemizde üretilmeyen altın bileşiklerinin çeşitli preparatları mevcuttur. Altın sodium thiomalate (Myochrysine) altın sodium thioglucose (Aureoton, solganal), altın thiglycoanild (Lauran) ve altın sodium thosulfate (Sanochrysine, crisalbine) kullanılan başlıca altın bileşikleridir. En sık kullanılan altın sodium thiomalate ve altın sodium thioglucose'dır. İkisi de etkili bileşikler olmakla beraber altın sodium thioglucose daha az toksik olduğu için tercih edilir. Altının oral formuda mevcuttur (auronofin).

Altın tedavisi en çok noneroziv RA'ın erken dönemlerinde ve daha az olarak eklem yıkımı olmakla beraber uzun süreli aktif hastalığı olanlarda etkili olduğu gösterilmiştir. İlerlemiş RA te aktif sinovit yoksa altın endike değildir.

Tedaviye önce 10 mg.lık test dozu i.m. yapılır. Ciddi aşırı duyarlık olmazsa 25 mg.lık ikinci enjeksiyon yapılır. Hasta bunu da tolere ederse, 20 hafta süreyle, haftada 50 mg. i.m. altın verilir. Bu süre içinde total 1 gr. Altın verilmiş olur.

Altına genellikle yaklaşık 400-500 mg. total dozda cevap beklenir.

Tedaviye olumlu sonuç alınır ve ilacı kesecek kadar ciddi yan etki görülmezse tedaviye aylık uygulamalarla yıllarca devam edilebilir.

Parenteral altın alanların yaklaşık üçte birinde yan etkiye rastlanır. Oral alanlarda yan etki daha azdır.

Sık rastlanan yan etkileri : Miyaji, artralji, anafaksi, dermatit, stomatit, kaşıntı, alopesi, güneşe karşı dayanıklılık, proteinüri, hematüri, nefrotik sendrom, böbrek

yetmezliği, eozinofili, trombositopeni, aplastik anemi, enterokolit, metalik tat, baş ağrısı, nöropati ve karaciğer toksisitesidir.

Altın tedavisi sırasında deri ve mukoza semptomları ile metalik tat duygusu sorgulanmalı. Başlangıçta tam kan sayımı, tam idrar, karaciğer ve böbrek fonksiyonları araştırılmalı ve periyodik olarak bu incelenmeler tekrar edilmelidir (16,36,65,66).

D. Penisilamin:

Penisilamin penisilinin bir komponenti olmakla birlikte antimikrobiyal özelliği yoktur. Altın tuzları gibi RA tedavisinde uzun süre kullanılmayı gerektiren bir ilaçtır. Etki mekanizması bilinmemektedir. Tedaviye genellikle 250 mg. lık tek dozla başlanır ve doz artışı 8 haftalık aralarla yapılır. Başlangıçtan 8 hafta sonra doz 500 mg'a çıkarılır. Günlük doz 900 mg'ı geçmemelidir. İdame dozu 250-500 mg'dır.

Tedavi süresince hastalar dermatolojik, gastrointestinal, nörolojik, hematolojik ve renal bulguları yönünden izlenmelidir (16,36,65,66,74).

Antimalaryal İlaçlar :

Klorokin ve hidrosiklorokin RA tedavisinde 1950 lerin başından beri kullanılmaktadır. Etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber lizozomal membranları stabilize ederek ve IL-1 salınımını engelleyerek etkili oldukları sanılmaktadır.

Hidrosiklorokinin günlük dozu 6-6.5 mg/kg, klorokinin 3.5-4 mg/kg'dır.

Başlıca yan etkileri retinopati, korneada birikme, akomadasyon bozukluğu, tinnitus, vertigo, irritabilite, baş ağrısı, deri döküntüsü, kaşıntı, nöropati, aplastik anemi ve dispepsidir.

Tedavi süresince tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri 2 ay arayla yapılmalıdır. 65 yaşa kadar yılda bir bu yaştan sonra 6 ayda bir göz muayene edilmelidir.

Antimalaryal ilaçların etkileri geç ortaya çıkar. (6-12 ay) ve % 50-80 hastada yanıt alınır (16,36,65,66).

Sulfasalazin:

Bir salisilat analogu olan 5-aminosalisilik asit ile buna bir azo bağı ile bağlanmış bir sulfonamid olan sulfapridin'den yapılmıştır. 1941 yılından beri ülseratif kolit ve chrohn hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır.

1940-1946 yılları arasında Nanna Svartz 400'den fazla RA'li hastayı sulfasalazin ile tedavi etmiş ve hastaların % 63'ünde başarılı sonuçlar elde etmiştir. Ancak 1950'li yıllarda kortikostreoidlerin RA'te kullanılmaya başlanması ile hastalık seyrini değiştirici ilaçların kullanılması büyük ölçüde unutulmuştur. Sulfasalazinin hastalık seyrini değiştirici

ilaç ya da ikinci aşama ilaç olarak yerini tekrar alması ise Mc Conkey ve arkadaşlarının 1978'de yaptıkları ön klinik araştırmaya dayanmaktadır.

Bugün ülkemizde üretilmesi ve ucuzluğu nedeniyle RA tedavisinde ençok tercih edilen baz tedavi ilacıdır .

Tedaviye 0.5-1 gr.lık günlük dozlarla başlanır. Bir haftalık periyodlarla 2 gr'a ulaşınca kadar günlük dozu 0.5 gr arttırılır. Günlük doz üç veya dörde bölünerek verilir. Etkileri 2-4 ayda ortaya çıkar.

Hastaların yaklaşık üçte birinde yan etkileri görülür. En sık görülenler gastrointestinal bozukluklar (bulantı, karın ağrısı, kusma), baş ağrısı, baş dönmesi, göz kararması, depresyon, cilt lezyonları, lökopeni, trombositopeni, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve serum alkali fosfatazın yükselmesi (16,36,65,66).

İmmünoşüpresif ve İmmünoştimülan İlaçlar :

Yaklaşık 20 yıldan beri immünoşüpresif ilaçlar RA tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlardan metotreksat (MTX), siklofosfarmid ve azothioprin RA tedavisinde en sık kullanılanıdır.

Diğer ilaçların etkisiz kaldığı durumlarda ve her türlü laboratuvar tetkiklerinin yapılabileceği merkezlerde kullanırlar.

Son yıllarda MTX yan etkilerinin göreceli olarak az olması nedeniyle daha çok tercih edilmektedir. MTX haftada bir olmak üzere 7.5 mg. ile başlanır. 2-4 ay içinde yanıt alınır. En sık görülen yan etkileri, stomatit, gastrointestinal intolerans, alopesi ve lökopenidir. Karaciğer ve akciğer hastalığı nadir görülmekle birlikte ölümle sonuçlanabilir.

İmmünoştimülan olarak levamizol son yıllarda RA. tedavisinde kullanılmaktadır. D-penicillamin ile eşdeğer etkiye sahip olduğu söylenir. Lökopeni, bulantı, kulak çınlaması gibi yan etkileri vardır (1,16,27,36,38,56,65,66,68).

Dapson:

Swinson ve arkadaşları 1981 yılında penisillaminin etkisiz olduğu vakalarda Dapson' un etkili olduğunu gösterdiler. Bütün olgularda orta derecede hemolitik anemi ve granülositoz beklenebilir. Tavsiye edilen doz 100 gr/gündür. Bütün klasik tedaviler etkisiz kalırsa kullanılabilir(16,65).

Siklosporin. A:

Siklosporin A (SsA) 1972 yılında tolypocladium inflatum denen mantar kültürlerinden elde edilmiştir. 1976'da dünya çapında araştırmalar başlamış ve

immunosüpresif özelliği doğrulanmış. SsA 11 aminoasitten meydana gelmiş siklik bir polipeptittir. Molekül ağırlığı 1202.64 daltondur (14).

SsA DNA da IL-2 geni enhancer bölgesine bağlanmaktadır ve IL-2 geni transkripsiyonunu önlemektedir. SsA hücrede cyclofilin ile kompleks oluşturur. Bu kompleks “calcineurine” bağlanır. Daha sonra gen transkripsiyonuna bağlı olarak IL-2 ve diğer sitokinlerin salınımı engellenir.

SsA, yardımcı T (Th) hücrelerden IL-2 salınımını selektif olarak önleyerek, immunosupressif özellik göstermektedir. IL-2 nin yetersiz üretimi sitotoksik T hücrelerin (Tc) oluşumunu da selektif olarak engeller. Ayrıca SsA Tc hücrelerinin üzerinde bulunan IL-2 reseptörlerini de bloke eder. Sonuçta Tc lenfositlerin aktivitesi durur. Bilindiği gibi Tc hücreleri, organ naklinde transplantın reddedilmesini sağlayan, otoimmün hastalıklarda da asıl hücresel patolojiyi oluşturan temel hücrelerden biridir. SsA supressör T (Ts) hücrelerinin fonksiyonlarını bozmaz. Böylece organizmanın kendisini yanlış algılanmamasını sağlar (12,22,23,55,58,59).

SsA diğer lenfokinlerin oluşumunu da önler. Bunlar arasında, makrofaj migrasyonunu önleyici faktör (MIF), interferon, kemotoksik faktörler, B hücresi faktörleri v.s. vardır.

Klasik immunosupressanlar bütün immün hücreleri baskılar, böylece hastaların fırsatçı enfeksiyonlara karşı dirençlerini bozarlar. Halbuki SsA tedavisi ile ciddi enfeksiyon riski oldukça azdır (14).

SsA ince barsağın üst kısımlarından absorbe edilir. Absorpsiyon % 4-26 arasında değişir. Maximum kan ve plazma konsantrasyonlarına alımından 2 ile 4 saat sonra ulaşır. SsA tüm vücuda dağılır. Karaciğer, pankreas ve yağ dokularındaki konsantrasyonu plazmadakinden daha fazladır. Kanda bulunan SsA' nın %50 -70'i hücrelere bağlanır. Eritrositler bu hücreler içinde başta gelir (%80). Lenfositler ise ancak % 4-9'unu bağlar. SsA'nın % 30-50'si plazma proteinlerine bağlıdır (14).

SsA'nın %99'u karaciğerde metabolize olur ve büyük bir kısmı safra yolları ile, küçük bir kısmı ise (% 6) üriner yolla atılır. Oral alımdan sonra normal renal fonksiyonu olan hastalarda yarılanma ömrü 10-27 saat arasında bulunmuştur(14).

SsA birçok ilaçla etkileşimde bulunur (Tablo 3, 4, 5). Etkileşen ilaçlar onun konsantrasyonunu azaltır veya artırırlar. Bunu hepatik P 450 mikrozomal enzim seviyesini etkileyerek yaparlar(14).

İlaç etkileşimleri

Carbamazepin	Rifampisin	Sulfinpyrazone	Sulphadimidine
Fenobarbital	Primidone	Valproic acid	Dipyrone
Fenitoin	Pyrazinamide	İsoniacid Nafcillin	Metoprolal Octreotide

Tablo 3-Serum SsA Seviyesini Düşüren İlaçlar(14).

Eritromisin	Posinomisin	İmipenem	Levonorgesterol
Ketokonazol	Pristinamisin	Diltiazem	Metilestosteron
Amikasin	Doxycyline	Metilprednisolon	Amiodarone
Flukonazol	Danazol	Cimetidin	Metaclopramide
Itrakonazol	Roxithromisin	Ranitidin	Acetazolamide
Metranidazol	Verapamil	Ethanol	Sulindac
Norfloxacin	Ticarcillin	Warfarin	prednisolone
Tobrasmisin		Nicardipin	

Tablo 4. Serum SsA Seviyesini Arttıran İlaçlar(14).

AmfotericinB-	Ceftazidime-	İndomethacin-	Matolazone-
Gentamicin-	Ciprofloxacin-	Disopyramide-	Diclofenac-
Tobramicin-	Cotrimoxazole-	Doxorubium-	Colchicine-
Trimethoprim-	Furasemide-	Letamoxef-	Digoxin-
Acyclovir-			Melphalan

Tablo 5. SsA' nın Nefrotoksik Etkisini Arttıran İlaçlar (14).

Yeni bir kolesterol düşüren ajan olan Lovastatin ile SsA beraber kullanıldığında şiddetli miyoliz, serum kreatin seviyesinde belirgin artış ve bazı vakalarda akut böbrek yetmezliği rapor edilmiştir (14).

SsA'nın kan düzeyini değiştiren ajanlarla birlikte kullanılmasından mümkün olduğunca kaçınılmalı ve SsA ile etkileşime girmedeği bilinen alternatif ajanların kullanımına öncelik verilmelidir. Ancak, bir alternatif yoksa ve etkileşime giren bir ajanın kullanılması gerekiyorsa, SsA dozajının tedavinin seyri boyunca dikkatle izlenerek ayarlanması gerekir.

R.A tedavisinde sıklıkla kullanılan steroidler de SsA kan düzeyinde artış meydana getirebilir. Bununla birlikte SsA'nın steroid tutucu bir etkisi olduğu sanılmaktadır. Bu nedenle SsA tedavisi sırasında steroid dozları belirgin derecede azaltılmalıdır (14,18).

SsA kullanan hastalar için antihipertansifler seçilirken dikkatli olmak gerekir. Kalsiyum kanal antagonistlerinden bazıları (diltiazem, nicardipin ve verapamil) SsA'nın kan düzeyinde artış meydana getirmeye yatkındırlar. Ancak nifedipin ve isradipinin böyle

bir etkisi yoktur ve iyi bir seçimidirler. Böbrekler üzerine olan etkileri nedeniyle angiotensin-converting enzim inhibitörleri, loop diüretikleri (bumetanid ve furasemid) ve potasyum tutucu diüretiklerden (amilorid, triamteron, spironolaktan) kaçınılmalıdır. β blokerler de dikkatli kullanılmalıdır (30,31,48).

1.Hipertrikozis,	11.Allerjik döküntüler,	23.Malinite ve lenfoproliferatif
2.Tremor,	12.Hafif anemi,	bozukluklar
3.Renal disfonksiyon,	13.Hiper kalsemi,	24.Akne,
4.Hipertansiyon,	14.Hiper ürisemi,	25.Sinüzit,
5.Karaciğer difonksiyonu,	15.Hipomagnezemi,	26.Jinekomasti,
6.Yorgunluk,	16.Ağırılık artışı,	27.Konjunktivit,
7.Gingival hipertrofi,	17.Ödem,	28.Ateş,
8.Gastrointestinal	18.Paraestezi,	29.Gastrit, peptit ülser,
-Anoreksi	19.Dismenore- amenore,	30. İşitme kaybı,
-Bulantı	20.Kas krampları,	31.Hıçkırık,
-Kusma	21.Konvülsiyonlar	32.Hiperglisemi,
-Diyare	22.Mikroangiopatik	33.Tinnitus.
9.El ve ayaklarda yanma,	hemolitik anemi ile	
10. Baş ağrısı,	kombine trombositopeni,	

Tablo 6--:SsA'nın istenmeyen etkileri:

SsA'nın yan etkileri Tablo 6'da özetlenmiştir.

SsA tedavisi sırasında dikkat edilmesi gereken konular ise; hastaların yüksek potasyumlu yiyeceklerden kaçınması, potasyum kapsayan ilaçlar ya da potasyum tutucu diüretikler verilmemelidir. Tedavi sırasında aşılamanın etkisi azalabilir ve canlı virüs kapsayan aşılar yapılmamalıdır. SsA hayvanlarda teratojenik değildir ancak gebe kadınlarda SsA ile ilgili deneyim halen sınırlıdır. SsA, anne sütüne geçmektedir. Bu nedenle tedavi edilen anneler bebek emzirmemelidir (4,14).

SsA'nın dializi mümkün olmadığından ve ayrıca kömür hemoperfüzyonu ile de iyici temizlenmediğinden, eliminasyon ancak gastrik lavaj dahil olmak üzere nonspesifik önlemlerle sağlanabilir (6).

SsA' nın Kontrendike Olduğu Durumlar :

1. Mevcut ya da eski malinite (bazal cell ca hariç),
2. Kontrol edilemeyen hipertansiyon,
3. Renal disfonksiyon,
4. İmmünyetmezlik ve nötropeni (Selektif Ig A yetmezliği hariç),
5. Anormal WBC ve trombosit sayısı (Felty Sendromuna bağlı değilse),

6. Normalin üst sınırını aşan ikiden fazla karaciğer fonksiyon testi,

7. Uyum sağlayamama hikayesi olanlar (14)

Aşağıdaki faktörler SsA'nin yan etkilerine ait riski arttırabilir. Eğer bir tanesi varsa, tedavisinin potansiyel risklerine karşı çok dikkatli olmalı.

1.65 yaşından büyük hasta,

2.Kontrollü hipertansiyon,

3.Antiepileptik ilaç kullanımı,

4.Ketokonozal, flukozanol, trimetoprin, eritromisin, verapamil ve diltizem,

5.SOAEİ' ların kullanımı,

6.Siklofosfamid gibi alkilleyici ajanların eş zamanlı ya da daha önceki kullanımları,

7.Üç ay içinde herhangi bir deneysel ilacın kullanımı,

8.Lökoplaki, monoklonal paraproteinemi, miyelodisplastik nevus ve gibi premaligne durumla,

9.Aktif enfeksiyon geçici olarak tedavi kesilmesini gerektirebilir,

10.Hamilelik ve laktasyon.

Tablo 7-SsA kontrendikasyonları.

RA' de SsA' nin Kullanımı :

Başlangıç Tedavisi : SsA' nin başlangıç dozu 2,5-3.5 mg/kg/gün arasında olmalıdır. İlaç günde iki kez oral olarak verilebilir. Fakat tek doz şeklinde de olabilir.

Şişman hastalara daha düşük bir başlangıç dozu gerekebilir. SsA' ya süratli bir klinik yanıt beklenmez (3,68,69,72,75).

İdame Tedavisi: 4-8 hafta sonra doz 5mg/kg/gün lük maksimum bir doza doğru arttırılabilir. 0.5-1 mg/kg/gün göreceli artışlar 1-2 aylık aralıklarla önerilir.

Eğer SsA' nin tolare edilen maksimum etkin dozu uygulanıyorsa ve daha fazla etkinlik beklenmiyorsa ve hasta en az üç aydır stabil ise doz en düşük etkin doza doğru ayda ya da iki ayda bir 0.5mg/kg/gün şeklinde düşürülmelidir. Etkin bir doz hasta-doktor arasında mütabakatın sağlandığı dozdur.

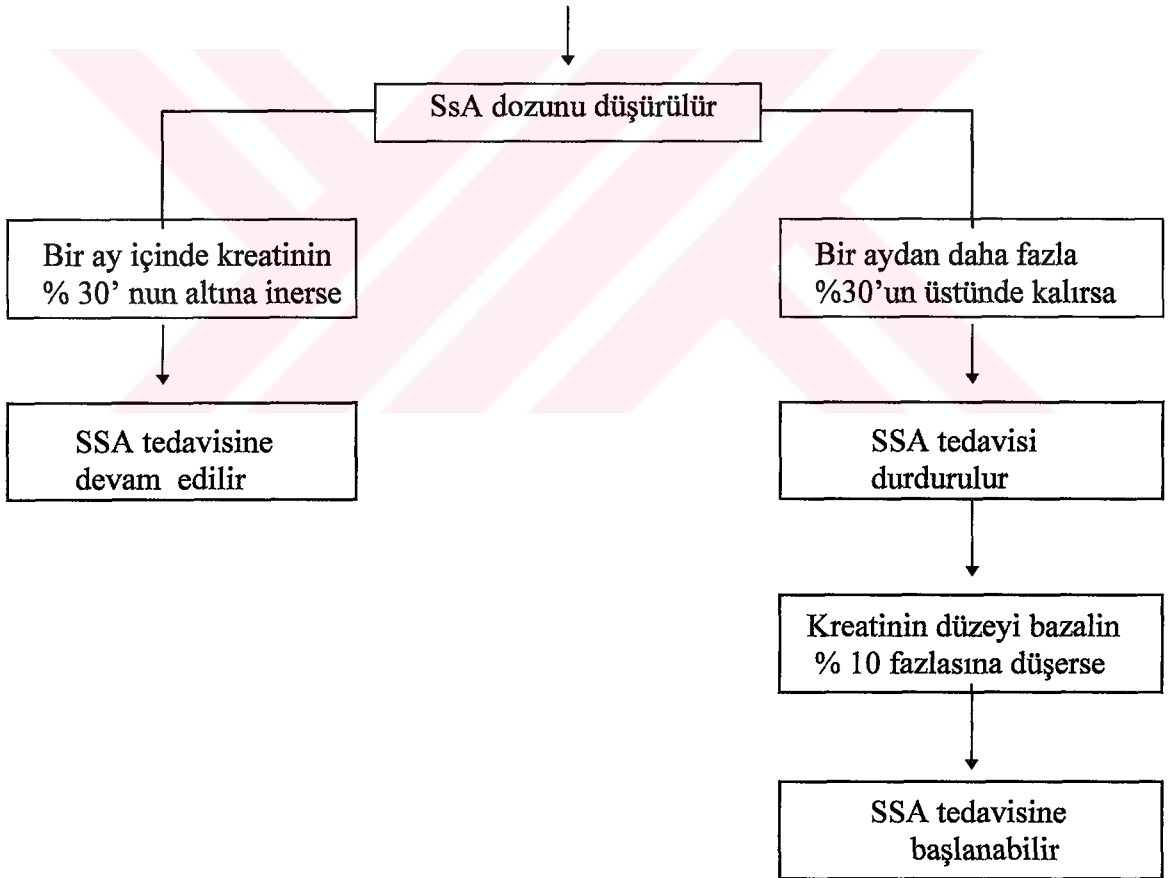
SsA'nın tolare edilelen maksimum etkin dozda üç aylık uygulama sonrasında sadece kısmi olarak etkinlik gösteriyorsa, başka bir tedaviye geçilmeli ya da başka bir ilaçla kombine edilmelidir.

Eğer altı ay kadar temel olarak klinik yanıt alınamadıysa ve tolere edilen maksimum etkin dozu en az üç aydır kullanılıyorsa SsA kesilmelidir (3,19,69,72).

Kombine Tedavi: SsA'nin diğer uzun etkili antiromatizmal ilaçlar ile birlikte kullanımı halen klinik değerlendirme aşamasındadır. Herhangi bir kombinasyon uygulanması sadece kontrolü klinik çalışmalardan elde edilebilecek risk-fayda sonuçları üzerine kurulmalıdır (1,27,74).

Tedavide ilacın böbrek üzerine olan yan etkisi serum kreatinin düzeyleri ile takip edilir. Serum kreatinin düzeyi hastanın tedavi öncesi değerlerinin % 30 üzerine çıkarsa ölçüm tekrarlanmalıdır. Eğer ikinci ölçü tatminkar bulunmadıysa doz geçici olarak azaltılması ya da SsA'nın kesilmesi gerekebileceği unutulmamalıdır (14,50,51).

Serum Kreatinin Tedavi Öncesi Değerinin % 30 Üstüne Çıkarsa



Şekil 1-Doz ayarlanması (14)

SsA 'ya Bağlı Renal Etkilerinin Azaltılması İçin :

1. Potansiyel risk faktörleri taşıyan hastaları tedaviye alınmaması ile,

2. Dozu maksimum 5 mg/kg/gün 'e sınırlamakla,
3. En düşük idame dozuna bağılı kalmakla,
4. Renal fonksiyonun sık ve dikkatle monitörizasyonu ile sağlanabilir.

Serum kreatinin düzeyleri kesin bazal değerlerden emin olmak amacıyla tedavi öncesinde en azından iki ayrı kez ölçülmelidir. Tedavi süresince serum kreatinin anlamlı artışlarını belirlemek amacıyla sık sık ölçülmelidir. Tedavinin ilk 3 ayında kreatinin her 2 haftada bir ölçülmeli ve eğer stabil ise daha sonra ayda bir olarak devam edilmelidir.

SsA tedavisi düzenli klinik ve laboratuvar muayenesi zorunludur. Tedavinin ilk 3 ayı süresince kreatinin gibi, kan basıncının takibi her iki haftada bir daha sonra eğer stabil ise ayda bir yapılmalıdır. Eğer SsA dozu arttırılır veya serum kreatin ve kan basıncında bir artış olursa, daha sık monitörizasyon gerekir.

SsA'nın kan düzeylerinin rutin ölçümü zorunlu değildir. Fakat ilaç biyoyararlarını tesbit etmede yardımcı olabilir. Kan düzeyleri genellikle 12 saatlik uralıklarla bölünmüş olarak uygulanan SsA'nın son dozundan 12 saat sonra belirlenmelidir.

SsA ile birlikte SOAEİ'ler mümkün olduğu yerde kesilmelidir. SOAEİ tedavisi uygulamasına yönelik değişiklikler yapılmasında serum kreatinini dikkatlice monitörize edilmelidir (5,14,24,67)

GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışma GATA fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD Başkanlığı' na 1994-1996 yılları arasında başvuran ve yazılı kabullenmeleri alınan 23 RA'lı hasta üzerinde yapılmıştır. Tablo 8'deki kriterleri taşıyan RA'lilerden seçilen hastalar çalışma grubuna dahil edilmişlerdir. Hastaların hepsi tedavinin ilk iki haftası süresince yatırılarak izlenmiş, daha sonraki kontroller ayaktan yapılmış, olgular en az 12 ay süreyle aylık kontrolleri yapılarak takip edilmiştir.

-
1. 16 yaşın üzerinde olanlar,
 2. 1987 modifiye ARA kriterlere göre kesin RA tanısı konular,
 3. Steinbrocker kriterlerine göre anatomik ve fonksiyonel durumu I-III arasında olanlar,
 4. Hastalığı en az altı ay aralıksız sürenler,
 5. Aşağıdaki kriterlerden en az ikisi son bir aydır devam etmekte olanlar,
 - 6 veya daha fazla hassas eklem,
 - > 45 dakika süren sabah sertliği
 - En az bir eklemde şişlik,
 - 1 saate > 30 mm. den sedimentasyon hızı (Westergreen metod ile)
-

Tablo 8:-Çalışmaya Alınma Kriterleri :

-
1. Tüm aktiviteleri yapabiliyor,
 2. Hafif kısıtlama,
 3. Belirgin kısıtlılık : Kendi kendine bakım faaliyetlerinde kısıtlama,
 4. Yatağa bağımlı.
-

Tablo 9-Steinbrocker Fonksiyonel Kapasite Endeksi :

Olgular Tablo 10'da gösterilen parametrelere göre değerlendirilmiş ve takip edilmiştir.

Hastaların ağrı duyuları görsel analog skala (tablo 11) ile, fonksiyonel durumları Lee'nin fonksiyonel indeksi (tablo 12) ile, radyolojik değerlendirme her iki el grafilerin Larsen'in tanımladığı kriterlere (tablo 13) göre, artrit yaygınlığı ve şiddeti Ritchie artiküler indeksine (şekil 1) göre değerlendirilmiştir.

Bütün hastalar sistematik olarak eklem muayeneleri yapılmış deformiteler ve daha önce gördüğü tedaviler kaydedilmiştir. Gerekli laboratuvar tetkikleri yapıldıktan sonra 3 mg/kg/gün olarak ve günde iki eşit dozda olmak üzere SsA tedavisine başlanmış ve doz değiştirilmeden 19 hastada protokol tamamlanmıştır.

Hastaların tümüne SsA ile birlikte 20 mg/gün prednizolan'a başlanmış 30 gün içinde giderek azaltılan dozlarda devam edilmiş ve kesilmiştir. Klinik tabloya göre zaman zaman tedaviye Asemetasin 90 mg/gün şeklinde tek doz (toplam 7 vakaya) ilave edilmiştir.

Elde edilen sonuçlar Windows altında SPSS programında Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılarak istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır.

A. Anamnez;

- a. Adı ve Soyadı,
- b. Doğum Tarihi ve Yeri,
- c. Mesleği,
- d. Cinsiyeti,
- e. Öz ve Soy Geçmişi,
- f. Yakınmaları,
- g. Öyküsü,
- h. Gördüğü Tedaviler,
- ı. Takibe Alındığı Tarih.

B. Muayene Bulguları;

- a. Boyun ve üst ekstremiteler,
- b. Alt ekstremiteler,
- c. Deformiteler,
- d. Tansiyon arteriyel ölçümü ve nabız sayısı.

C. Laboratuvar Bulguları;

- a. Sedimentasyon,
- b. C-reaktif protein (CRP),
- c. Ramotoid Faktör (RF),
- d. Tam Kan Sayımı,
- e. Trombosit Sayımı,
- f. Rutin Biokimya (AKS, üre, ürikasit, kreatin, SGOT, SGPT, ALP, Bilirübin, Alb, total protein, kolesterol, Trigliserit),
- g. Serum Elektrolitleri,
- h. Tam İdrar,
- ı. 24 saatlik idrarda protein,
- i. Kan siklosporin-A düzeyi,
- j. Yan Etkiler.

Tablo 10-Takip formu ana başlıkları.

I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0 = Ağrı Yok

10 = Çok Ağır

Tablo 11-Görsel ağrı analog skalası :

1. Başını her iki yana çevirebiliyor mu?	()
2. Saçını Tarayabiliyor mu?	()
3. Dolabı Elleriyle Kapatabiliyor mu?	()
4. Kapı Açabiliyor mu?	()
5. Dolu Bir Demliği Kaldırabiliyor mu?	()
6. Dolu Bir Fincanı Kaldırabiliyor mu?	()
7. Açmak/kapamak İçin Anahtar Çevirebiliyor mu?	()
8. Bıçak Kullanarak Eti Kesebiliyor mu?	()
9. Ekmeğe Yağ Sürebiliyor mu?	()
10. Yürütebiliyor mu?	()
11. a. Birinin yardımını ile yürüyor.	()
b. Koltuk değnekleri ile yürütebiliyor.	()
c. Baston ile yürütebiliyor.	()
12. Merdiven Basamaklarını Çıkabiliyor mu?	()
14. Ayak Parmakları Üzerinde Durabiliyor mu?	()
15. Yerden Birşey Almak İçin Eğilebiliyor mu?	()

Kodlar :

0 = Evet, rahatlıkla,

1 = Evet, ancak zorla, (ağrı, sertlik vs.)

2 = Hayır, yapamıyor.

Tablo 12-Lee' nin Fonksiyonel İndeksi.

Her iki el AP grafisinde:10 metakarpal, 8 proksimal interfalangeal ve başparmağın 2 interfalangeal eklemi, toplam 20 eklem üzerinde; aşağıdaki skrolama sistemini her eklem ayrı ayrı uygulanarak sonuçta bütün eklemlerdeki skorların toplamını bularak "Toplam radyolojik değerlendirme skoru" olarak hesaplanır.

Skor :

0 =: Normal

1:= Hafif anormallik (periartiküler yumuşak doku şişliği, periartiküler osteoporoz ve hafif eklem aralığı darlığı).

2 = Kesin anormallik (parmak eklemlerde küçük erozyonların varlığı)

3 = Belirgin anormallik (Erozyon ve eklem aralığı darlığı)

4 = Ağır anormallik (orjinal eklem yüzeylerinin kısmen varlığı)

5 = Sakat bırakan anormallik (orijinal eklem yüzeylerinin kaybolması, büyük deformasyon varlığı)

Tablo 13-Larsen' e göre radyolojik inceleme (49,40).

Ritchie Eklem İndeksi

0: Hassas değil

1: Hassas

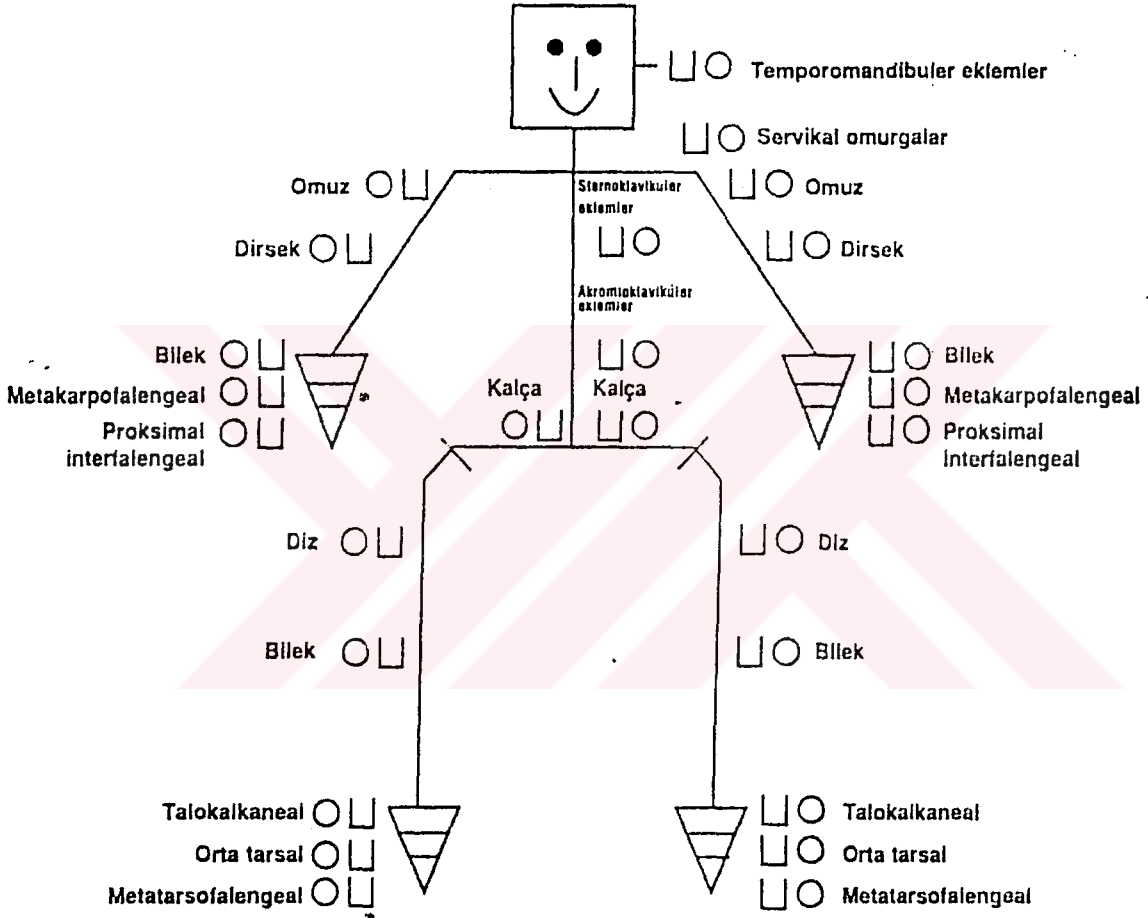
2: Hassas ve dokunmada yakınıyor

3: Hassas, dokunmada yakınıyor ve geri çekiyor

Şişmiş Olan Eklemeler (X)

(Şişmiş olan eklemeler işaretlenecektir)

Not: Değerler ☐ içine yazılacaktır.



Şekil 2

Toplam Ritchie İndeksi ☐

Hassas Eklemelerin Sayısı ☐

Şişmiş Eklemelerin Sayısı ☐

Not:

- 1) Hassas Eklemelerin Sayısı, Ritchie Eklem İndeksine göre 1 ve daha fazla not almış olan eklemelerin tek tek toplamıdır. (Not toplamı değildir).
- 2) Temporomandibular, servikal omurga, sternoklaviküler, akromioklaviküler, metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal, metatarsofalangeal eklem tutulumu bir ekleminden fazla da olsa tek eklem gibi puan verilecektir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 23 hastanın 16'sı (%69,5) kadın, (%30,5) erkekti. Hastaların yaşı 21-68 (Or: 43.6±16.8) yıl, hastalık süresi ise 1-18 (Or:7±4,1) yıl arasında değişmekteydi (Tablo 14).

23 hastanın 9'u (%39,1) temel tedavi almış iken, 14'i (%60,9) daha önce temel tedavi almamıştı. 4 olgu (%17,4) sulfasalazin, 2 olgu (%8,7) antimalaryal, değişik zamanlarda 1 olgu (%4,3) parenteral altın+sulfasalazin, 1 olgu oral altın + antimalaryal, 1 olgu sulfasalasin + methetrexate tedavisi görmüştü.

	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Kadın/Erkek	16/7(n=23)			
Yaş	43,6	16.8	21	68
Hastalığın başlama yaşı	39	13	20	57
Hastalık süresi	7	4	1	18

Tablo 14-Demografik bulgular.

23 olgunun 4'ü (3,10,11,12 nolu bayan hastalar) çalışma protokolünü tamamlayamadılar (%17.4). 12 nolu hasta ikinci haftada bronşial astım krizi nedeniyle kesildi. Bu hastanın 10 yıllık bronşial astma hikayesi olup son 5 yıldan beri ilaç kullanmıyordu ve bu süre içinde de astma atağı geçirmemişti, astma krizi geçirdiğinde ise 20 mg/gün prednisolon almaktaydı. 3 Nolu hasta dördüncü ayda şiddetli gastrointestinal (GİS) semptomlar (bulantı, kusma, diyare), nedeniyle genel durumu bozuldu, serum kreatinin düzeyi başlangıç değerinin %50'sinin üzerinde saptandı ve tedaviye son verildi. 11 nolu hasta (22 yaşında bayan) dördüncü ayda etkisizlik ve hipertrikozis nedeniyle tedaviye devam etmemesine karar verildi. 10 nolu hastada ise dördüncü ayda etkisizlik nedeniyle tedaviye son verildi (tablo 17).

Klinik parametreler:

Hastaların tedavi öncesi ağrı değerlendirmesi ortalama skoru 6.7±1.9 iken tedavi sonrası 1.haftada 0.05, 2.ayın sonunda 0.01 düzeyinde anlamlı iyileşme olduğu saptandı.(şekil 3) 12 aylık takip süresinin sonunda ağrı ortalama skoru 1.60±1.7 olarak tesbit edildi ve başlangıç skoru ile aradaki farkın istatistiksel olarak 0.001 düzeyinde anlamlı olduğu görüldü.

Hasta	Cins	Yaş	TT	HBV	HS	TÖS	TSS	TÖ CRP	TS CRP	TÖ RF	TS RF	Yan etki	TÖ ağrı	TS ağrı	TÖ sabah	TS sabah	TÖ Lee	TS Lee	TÖ Ritch	TS Ritch	TÖ Krea	TS Krea	TÖTA	TSTA	SsA düzeyi
NK	K	68	-	50	18	106	40	24	6	15	15	+	8	3	240	10	24	5	41	9	0.8	1.1	110/80	120/70	62.4
MD	K	66	+	55	11	105	35	84	12	240	80	+	8	2	120	45	19	0	35	3	0.6	1.1	130/80	170/100	1272.5
MÇ	K	64	-	50	14	95	-	24	-	40	-	+	3	-	240	-	9	-	36	-	1.1	2.1	140/80	130/90	729.5
MY	E	21	-	20	1	120	30	48	12	15	15	-	7	2	60	10	19	2	37	3	0.7	0.9	110/80	120/70	1148.2
VT	K	37	+	32	5	72	48	6	6	320	128	+	3	0	45	0	7	3	31	3	0.9	0.8	140/80	160/100	152.1
MG	E	24	-	22	2	30	3	48	6	15	15	-	8	1	180	0	7	0	18	1	0.9	0.9	110/70	130/80	656.4
NÇ	K	23	+	21	2	44	36	48	6	320	80	+	5	1	240	0	19	0	37	0	0.2	0.7	110/70	120/80	377.1
ŞA	K	68	+	57	11	46	4	48	6	320	158	+	5	1	300	0	15	0	28	0	0.7	0.6	130/70	160/80	1101.1
MS	E	36	+	30	6	25	3	48	6	320	122	+	3	1	90	0	6	2	24	1	1.2	0.9	120/70	150/85	2845
MD	K	55	-	47	8	102	-	48	-	320	320	+	8	8	180	-	16	-	29	-	0.7	-	120/70	150/100	160.3
AB	K	22	+	21	1	68	-	6	-	15	-	+	6	-	60	-	12	-	30	-	0.7	-	130/70	-	370
MK	K	43	+	36	7	95	-	6	-	160	-	+	7	-	120	-	15	-	33	-	0.7	-	120/60	-	982.5
RÖ	E	38	+	30	6	80	8	48	12	320	110	+	7	2	180	10	8	0	24	1	0.6	0.9	130/60	120/80	89.5
OB	E	44	-	37	7	50	30	24	6	80	80	-	5	1	60	0	15	0	48	0	0.7	1.0	120/80	120/90	227.6
ŞM	K	55	-	45	10	92	30	37	12	94	80	+	9	1	300	15	19	3	27	3	1.0	1.1	140/70	140/90	223
BU	K	56	+	50	6	54	3	31	6	216	80	+	7	1	180	10	17	2	25	3	1.1	1.0	130/80	140/100	472.1
LS	K	55	-	48	7	60	20	6	6	15	15	+	9	2	300	15	19	3	40	1	0.9	1.0	140/80	150/90	225.6
AA	K	58	-	50	8	90	45	31	12	15	15	+	8	3	120	30	17	3	29	2	0.7	1.2	160/70	150/95	46
RB	K	60	+	50	10	45	18	24	6	96	96	+	8	1	180	15	16	1	29	1	1.0	1.0	130/80	160/100	1204
DK	K	66	-	55	11	70	30	12	6	128	88	+	5	1	120	15	9	1	20	1	1.0	1.3	160/80	170/95	672
ME	E	55	-	48	7	30	15	12	6	15	15	-	7	1	120	15	16	1	21	1	1.0	1.4	130/80	140/80	716
ŞB	K	30	+	26	4	125	45	31	12	303	96	-	9	1	120	0	19	1	41	2	0.8	0.9	110/70	120/90	67.8
YK	E	21	-	20	1	90	30	48	6	320	320	-	7	1	120	15	17	1	27	1	0.7	0.9	120/80	120/70	160.3

TT: Temel Tedavi

HBV: Hastalık Başlama Yaşı

HS: Hastalık Süresi

TÖS: Tedavi Öncesi Sedim

TSS: Tedavi Sonrası Sedim

TÖCRP: Tedavi Öncesi CRP

TSCR: Tedavi Sonrası CRP

TÖRF: Tedavi Öncesi RF

TSRF: Tedavi Sonrası RF

TÖ Ağrı: Tedavi Öncesi Ağrı Skalası Değeri

TS Ağrı: Tedavi Sonrası Ağrı Skalası Değeri

TÖ Sabah: Tedavi Öncesi Sabah Tutukluğu Süresi

TS Sabah: Tedavi Sonrası Sabah Tutukluğu Süresi

TÖ Ritchie: Tedavi Öncesi Ritchie Artikül İndeksi Değeri

TS Ritchie: Tedavi Sonrası Ritchie Artikül İndeksi Değeri

TÖ Lee: Tedavi Öncesi Lee İndeksi Değeri

TS Lee: Tedavi Sonrası Lee İndeksi Değeri

TÖ Krea: Tedavi Öncesi Kreatinin Değeri

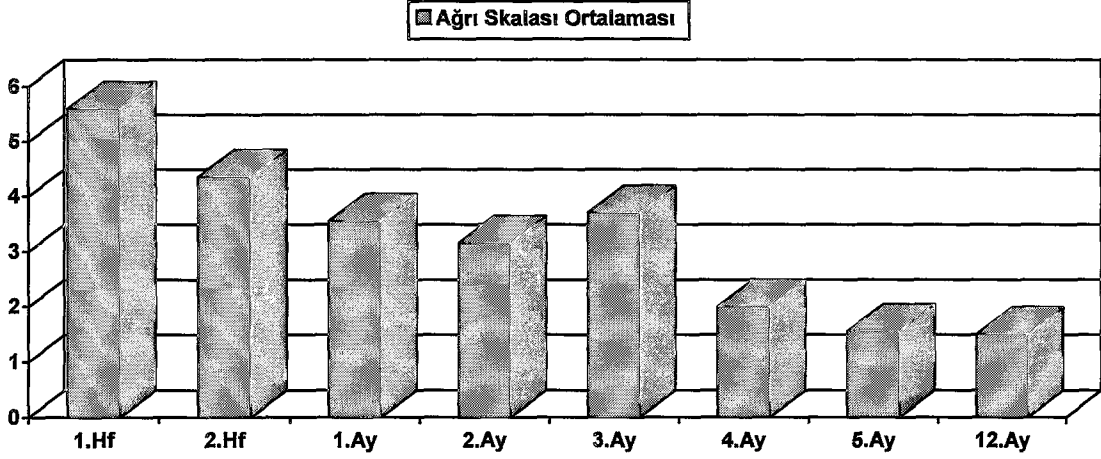
TS Krea: Tedavi Sonrası Kreatinin Değeri

TÖTA: Tedavi Öncesi Tansiyon Arteriyel

SsA Düzeyi: Siklosporin Kan Düzeyi

Tablo 17: Hastalara ait demografik özellikler ve tedavi öncesi/sonrası bazı değerler.

Ek. A

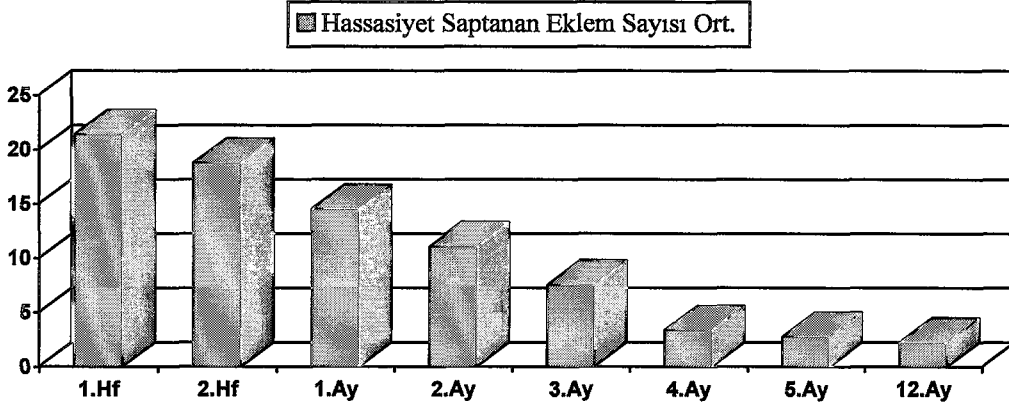


Şekil 3:-Değişik zamanlarda ölçülen ağrı skalası değerlerinin grafik üzerindeki gösterimi.

	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		*p
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
Sedim (mm/h)	70,8	31,5	27,3	21.1	<0.001
CRP(IU/dl)	35.5	19.7	9.8	9.6	<0.001
RF(IU/dl)	182,8	133.8	107,5	103.8	<0.050
Ağrı skalası	6.80	1.85	1.60	1.64	<0.001
Hassas eklem sayısı	23.55	5.63	3.05	5.75	<0.001
Ritchie art.indeks	30,1	8.3	3.5	7.4	<0.001
Şiş eklem sayısı	5.85	2.70	0.35	1.35	<0.001
Kreatinin(mmol/dl)	0,84	0,26	0.96	0.19	<0.050
Hemoglobin(gr/dl)	12.3	1.2	12.3	1	>0.050
Sistolik kan basıncı (mmHg)	125.50	13.20	136.50	14.60	<0.050
Diastolik kan basıncı(mmHg)	75,3	6.1	86,3	10,8	<0.010
Lee fonksiyonu	14,9	5,1	2,2	3,8	<0.001
Sabah tutukluğu.(dak)	165	81,4	1,6	1,7	<0.050

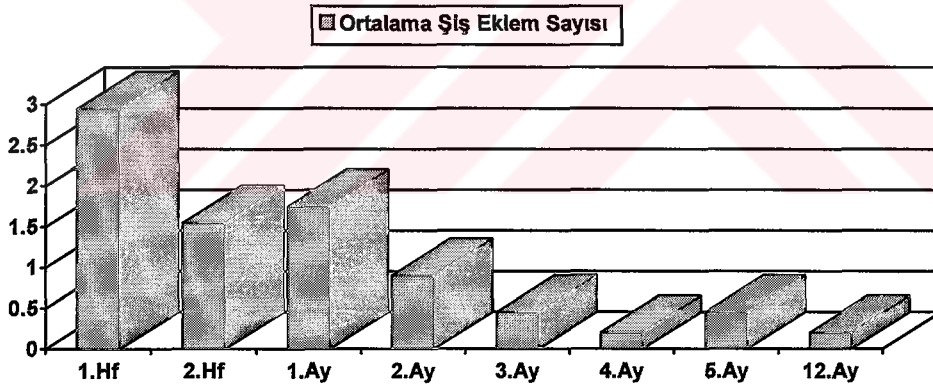
Tablo 15- Parametrelerin Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi sonuçları.

Hastaların tedavi öncesi hassas eklem sayısı ortalaması 23.55 ± 5.63 iken 2.ayın sonunda anlamlı derecede azalma olduğu saptandı.(şekil 4) 12 aylık takip süresinin sonunda hassas eklem sayısı ortalama skoru 3.05 ± 5.75 olarak tesbit edildi ve başlangıç skoru ile aradaki farkın istatistiksel olarak 0.001 düzeyinde anlamlı olduğu görüldü.



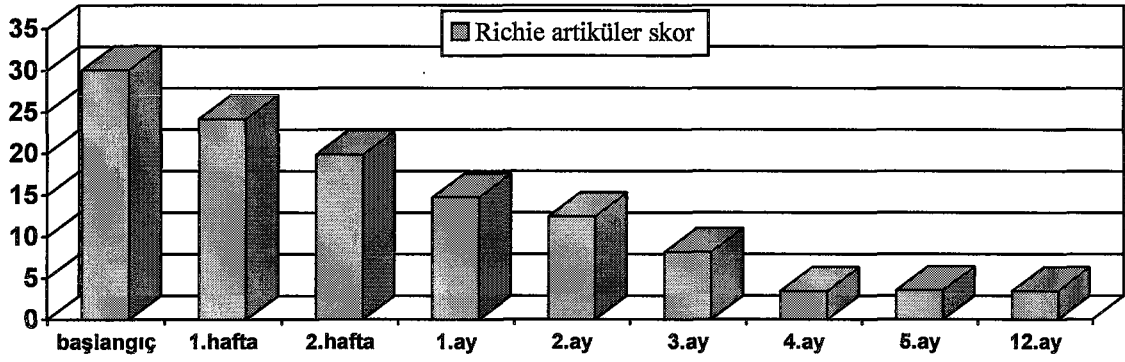
Şekil 4- : Değişik zamanlarda hastalarda hassasiyet saptanan eklem sayıları ortalamalarının grafik üzerindeki gösterimi.

Başlangıçta şişlik saptanan eklem sayısı ortalaması 5.85 ± 2.7 tedavi sonrası şişlik saptanan eklem sayısı ortalaması 0.35 ± 1.35 karşılaştırıldığında iyileşmedeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Hastalarımızın şiş eklem sayısında ki azalmada anlamlı fark ikinci haftadan sonra ortaya çıkmıştı (şekil 5).



Şekil 5- Değişik zamanlarda hastalarda şişlik saptanan eklem sayıları ortalamalarının grafik üzerindeki gösterimi.

Hassas ve şiş eklem sayıları üzerine geliştirilmiş olan Ritchie artiküler indeksi değişimlerde yukardaki bulguların paralelinde anlamlılık gösteriyordu (Tablo 15). Başlangıçta Ritchie artiküler indeksi ortalaması 30.1 ± 8.3 , 12inci ayın sonunda ortalama Ritchie artiküler indeks değeri ise 3.5 ± 8.3 bulundu ($p < 0.004$). Ritchie artiküler eklem indeksinde ki anlamlı düzelme 2inci haftadan itibaren başladığı saptandı (şekil 6).



Şekil 6-Richie artiküler indeks değerlerinde ki değişim.

Laboratuvar parametreler:

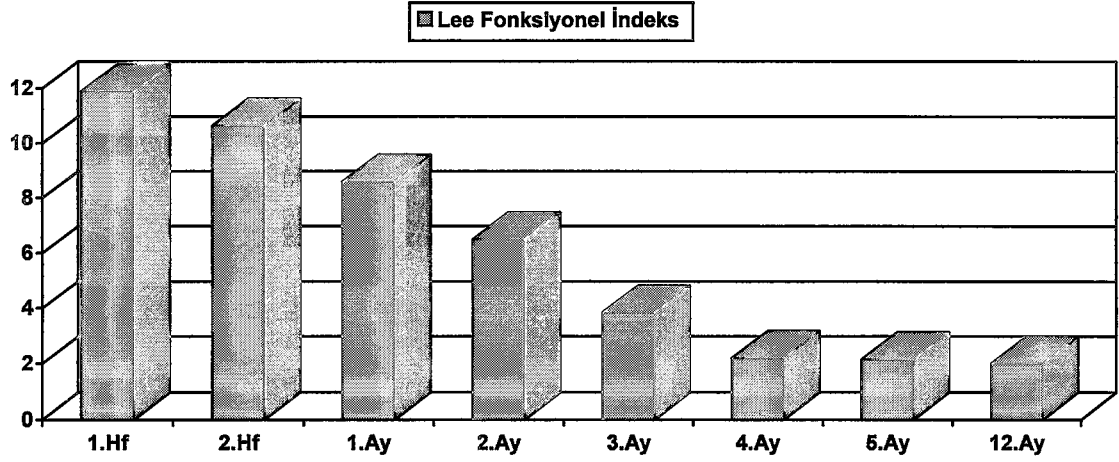
ESH, CRP ve RF'deki ortalama değerler arasında başlangıç değerleri ile sonuç değerleri arasındaki farkların anlamlı düzeyde olduğu saptandı (tablo 15). Tedavi protokolunu tamamlayan 19 hastanın 2 sinde ESH değerleri (5 ve 22 nolu hastalar) yüksek kaldı ancak CRP değerleri anlamlı düzeyde düştüğü belirlendi (tablo 17). Onyedili hastada ise ikinci haftanın sonundan itibaren ESH'nın belirgin olarak azaldığı gözlemlendi. Bu hastalarda CRP değerlerindeki azalmada ESH'daki değişikliğe paraleldi.

. Ortalama RF değerleri arasındaki farkında anlamlı derecede azaldığı fakat tedavi protokolünün tamamlandığı 12nci ayın sonunda RF'ün negatifleşen hasta saptanmadı. RF düzeylerinin aynı kaldığı yada artış gösterdiği hasta yoktu (tablo15,16).

Hastaların tedavi öncesi ölçülen kreatinin değerleri ($0,84 \pm 0,26$ mmol/dl) ile tedavi sonrası kreatinin değerleri ($0,96 \pm 0,19$) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$). 7 hastada başlangıç değerinin %30 dan daha fazla bir serum kreatinin düzeyi saptandı. Hastaların tedavi öncesi hemoglobin değerleri ($12,3 \pm 1,2$ gr/dl) ile tedavi sonrası hemoglobin değerleri ($12,3 \pm 1$ gr/dl) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Fonksiyonel değerlendirme:

Hastaların tedavi öncesi Lee fonksiyonu ortalamaları ($14,9 \pm 5,1$) ile tedavi sonrası Lee fonksiyonu değerleri ortalamaları ($2,2 \pm 3,8$) arasında ki fark karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).



Şekil 7: Değişik zamanlarda hastalarda saptanan Lee fonksiyonu ortalamalarının grafik üzerindeki gösterimi.

Radyografik değerlendirme:

Hastaların Larsen'e göre yapılan radyolojik değerlendirmesinde toplam skor ortalamaları başlangıçta ve tedavi sonrasında eşit olarak bulundu. 12 aylık takip süresinin sonunda radyolojik olarak değişiklik saptanmadı.

Yan etki:

Tablo 16 da gösterilmiştir. Toplam 17 hastada (% 73.9) ilaca bağlı yan etki görüldü. 2 hastada yan etki, 1 hastada ise etkisizlik ve yan etki nedeniyle tedavi kesildi. Hastalarımızın 7'sinde (2,3,5,6,8,16 ve 19 nolu hastalar.) laboratuvarımızın üst sınırını % 30 aşan kreatinin değerleri elde edildi. Hipertansiyon gelişen 7 hastada (yukarda belirtilen hastalar) ilaç dozu azaltılmamış, kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi edilmişlerdir.

Komplikasyon Türü	Vaka sayısı	%
Nefrotoksisite	7	30.4
Hipertrikozis	11	47.8
Hipertansiyon	7	30.4
Gingival Hipertrofi	2	8.7
Gastrointestinal Komplikasyonlar (Bulantı, Kusma, Karın ağrısı, Aşırı diyare)	1	4.3
**Bronşial Astım Krizi	1	4.3
Paraestezi	1	4.3
TOPLAM	17	73.9

*Aynı hastada birden çok komplikasyon görülebildiğinden komplikaasyon sayısı hasta sayısından fazladır.

**Bu komplikasyonun ilaçla ilişkisi değerlendirilememiştir.

Tablo 16- Görülen komplikasyonlar.

TARTIŞMA VE SONUÇ

SsA keşfi transplantasyon cerrahisinde büyük gelişmelerin kapısını aralamıştır. 1970' lerin sonlarından buyana da RA'nın tedavisinde SsA'nın rolünün olup olmadığının, eğer varsa nasıl kullanılacağını belirtmek için hem Avrupa hem Kuzey Amerika'da yoğun klinik çalışmalar yapılmıştır ve yapılmaya devam etmektedir. Tecrübelerin yanısıra SsA'nın etki mekanizmasının ve R.A'nın patolojisinin anlaşılmasının sağlayan bilgi birikimleri artması ile RA'de SsA'nın kullanımı üzerine 1992'de uluslararası mutabakata varılmıştır. Haziran 1994'te, İstanbul EULAR Konfransı'nda SsA'nın RA tedavisinde temel tedavi ilaçlarına alternatif olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (14).

İlk SsA'nın RA'de kullanımı 6 vakada Hermann tarafından 1979 yılında rapor edilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda ilacın RA'üzerindeki belirgin etkisini doğrulamıştır (6).

SsA'nın klinik parametrelere olan etkisi çalışmalar arasında pek farklılık göstermezken, laboratuvar parametrelerine olan etkisi konusunda çelişkiler dikkati çekmektedir. ESH ve CRP'de düzelme olduğunu belirten araştırmacılar yanında, bu parametreler üzerinde etkisinin olmadığını ileri süren araştırmalarda bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalarda tedavi öncesi ve sonrası ağrı skalası, Lee fonksiyonel indeksi, hassas eklem sayısı ve Ritchie artiküler indeks ortalama değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur(6,15,17,19,71,72). Çalışmamızda da ağrı, hassas eklem, eklemde şişlik ve bunların skorlandığı Ritchie artiküler indekste, ikinci haftadan başlayarak artan oranlarda iyileşme olduğu gözlenmiştir (Tablo 15, Şekil 3,4,5,6). Bu iyiliğe paralel olarak Lee fonksiyonel indeksi tedavi ile anlamlı düzeyde değiştiği belirlenmiştir ($p<0.001$). Hastalardaki şiş eklem sayısındaki azalmanın ilk düzelen parametrelerden biri olarak bulunmuştur, hassas eklem sayısındaki düzelme ise tedavinin ilerleyen evrelerinde görülmüştür bu bulgumuz literatürle uyumludur (6,9,15,17-20). Bombardier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şiş eklem sayısındaki düzelmenin ilk bulgu olduğunu, bunu ağrı, hassas eklem sayısı ve akut faz reaktanlarındaki düzelmenin takip ettiğini belirtmektedir (9).

Tugwell' in 1987 ve1990 yıllarında yaptığı iki ayrı çalışmada 2,5-5 mg/kg/gün'lük dozlarla 12 ile 20 hafta arasında SsA'nın etkin yarar sağlamaya başladığını rapor etmiştir. İyileşmenin 12 haftadan önce başladığını belirten yayınlarda ise SsA'ya ilave olarak çalışmamıza benzer şekilde tedavi steroid kullanılmıştır (71,72) Bugüne değin

erişebildiğimiz literatür bilgilerinde maksimal 3 yıl süreyle hastalar takip edilmiştir. Ayrıca bazı araştırmacılar klinik deneyler dışında da hastaları 6 yıldan daha uzun süreyle tedavi etmiştir. SsA 14 yıl süreyle diğer otoimmün hastalıklarda ve transplantasyon hastalarında yaygın olarak araştırılmıştır. Ancak RA tedavisinde SsA'nın etkisi hakkında kesin bir karar varmak için hasta sayısı hala çok azdır. Literatürde bildirilen çalışmalarda erken iyilik 6.haftadan itibaren başlamakta olup bu vakalarda SsA'ya ilave olarak steroid kullanılmamıştır. Süreleri 3 ile 12 ay arasında değişen ve steroid kullanılarak yapılan çalışmalarda tedaviye yanıt birinci haftadan itibaren gözlenmiştir. Bu bulgular ise bizim bulgularımızla paraleldir.

İlacın hasta biyokimyası ve serolojisi üzerine etkisi; Bombardier ve Well adlı araştırmacıların 1993 yılında ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda CRP ve ESH'nin düştüğünü bildirmişler. Ancak Tugwell'in 1990, Andre'nin 1991, Weinblat'ın 1991, Ahern'nin 1991 ve Kvien'nin 1992 yılında yaptıkları ayrı ayrı çalışmalarda SsA'nın özellikle ESH üzerinde bir etkisi olmadığını ileri sürmüşlerdir. David ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaları 6 ay süreyle takip etmiş. Bu sürenin sonunda serum kreatinin düzeyinde artış ve CRP değerindeki azalma dışında laboratuvar tetkiklerinde anlamlı fark bulamadıklarını bildirmişlerdir. Robert ve arkadaşlarının 102 hasta üzerinde yaptıkları 12 aylık çalışmada da CRP'nin düşmesine rağmen ESH belirgin bir düşme saptamamışlardır. Çalışmamızda da tedavi öncesi ESH ortalamaları (71,8mm/h) ile tedavi sonrası ESH değerleri ortalamaları (26,3mm/h) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). Fakat iki hastamızda anlamlı bir düzelme görülmemiştir. Tedavi öncesi CRP ile tedavi sonrası CRP değerleri arasında da anlamlı düzelme görülmüştür ($p<0.001$). (1,69,75,76)

Radyolojik olarak saptanmış eklem hasarının boyutu, RA tedavi sonucunun önemli bir parametresidir. Hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların RA'nın radyografik ilerlemesinin azaltılmasında anlamlı uzun süreli etkiye sahip olup olmadıkları henüz kesin olarak bilinmemektedir. Ayrıca mevcut çalışmaların sonuçlarını yorumlamak, küçük hasta gruplarından oluşmaları, hastalığın farklı evrelerinin veya sadece tedaviye alınanların değerlendirmeleri ve eklem harabiyetinin değerlendirmesinde farklı yöntemlerin kullanılması nedeniyle zordur. Giampiero ve arkadaşlarının bir yıl süreyle 167 hastaya SsA, 173 hastaya ise geleneksel temel tedavi ilaçlarından birisi ile tedavi vermişler. Yıllık izlem sırasında kontrol hastalarının %51,8'inde, SsA ile tedavi olanların ise sadece %10,8'inde erozyon olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılara göre 12 aylık SsA tedavisinin eklem harabiyeti ilerlemesini yavaşlattığını ancak uzun süreli etkilerinin ve

hastalık süresini etkileyip etkilemediği konusunun hala belirsiz olduğunu vurgulamışlardır. Forre'nin 122 hasta üzerinde 48 haftalık takipleri sonucu SsA'nın eklem destrüksiyonunu geciktirme kabiliyetinde olduğunu ya da en azından yavaşlatabileceğini ileri sürmektedir. Borel'in hayvan modelinde retrovirüslerle oluşan doğal artrit semptomları, SsA tedavisi ile gerilemiş ve bu durum radyografisi ile kanıtlanmıştır. Çalışmamızda da Larsen radyolojik değerlendirmesine göre yirmi olgudan oluşan grubumuzda, tedavi öncesi ve sonrası radyolojik skorlar arasında değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgumuz literatür ile uyumludur. Biz radyolojik skorun değişiklik göstermemesini ilacın olumlu etkisi olarak yorumladık. Fakat takip süremizin 12 ayla sınırlı olması nedeniyle bu yorumun yetersiz olabileceğini de vurgulamak gerekir. Nitekim 122 romatoid artritli hastayı 48 hafta süreyle inceleyen Norveç Artrit araştırma grubu, SsA'nın düşük doz steroidlerle ve bazen de SOAEİ'lerle tedavi edilmiş olan hastalarda eklem harabiyetinin ilerlemesini durdurabildiğini yada geciktirebildiğini göstermiştir (21,27,28,29,32,33,64).

Tüm temel tedavi ilaçlarında olduğu gibi SsA içinde istenmeyen yan etki oranı hayli yüksektir çalışmamızda da %73.9 oranında yan etkiye rastladık. Klasik bilgi en sık karşılaşılan yan etki nefrotoksitedir. Bunun sebebi SsA'nın glomerüler arteriollerde spazma sebep olarak perfüzyon oranını düşürmesine bağlanmaktadır (14). Nefrotoksiste genellikle 3-5 mg/kg/gün dozlarında SsA'ya ihtiyaç gösteren otoimmün hastalıklarda nadiren görülür ve doz azaltılmasına cevap verir (14,25,76). Bu literatür bilgisine rağmen çalışmamızda %30.44 nefrotoksiste gözledik (Tablo 16). Yanısıra hastalarımızda serum kreatinin düzeyi tedavi sonrası anlamlı derecede yükseldiğini gözlemledik ($p<0.05$). Çalışmamızda dikkatimizi çeken bir başka bulgu ise hemen bütün olgularımızda (19 nolu hasta hariç) serum kreatinin düzeyinin tedavinin 2. ve 3. ayda yükseldiğiydi. Bu süre ilginçtir ki literatürde etkinliğin ortaya çıktığı zaman olarak bildirilmektedir. Kaynaklarda bu gözlemimize ait herhangi bir bilgiye rastlamadık.

SsA ile yapılan tüm çalışmalarda ilacın klinik kullanımını kısıtlayan bir faktör olarak yan etkilerin, özellikle nefrotoksitenin varlığı belirtilmektedir. Bu etki yüksek dozların kullanıldığı ilk çalışmalarda serum kreatinin düzeyinde irreversible bir yükselme ile kendini gösterirken, düşük dozların kullanılmaya başladığı sonraki araştırmalarda ise tedaviyi kesmeyi gerektirmeyen bir komplikasyon olarak gözlenmiştir (66). Biz serum kreatinin değerinin normal üst sınırını %30'u oranında aşan 7 hasta saptadık. Ancak literatürdeki öneriler doğrultusunda, zaten minimum alt dozda kullandığımız ilacın

pozolojisini 6 hastamızda değıştirmedik. Çalışma dışı bırakılan olgumuzda şiddetli GİS komplikasyonlarına ilave olarak nefrotoksisite gözlemledik.

SOAEİ' ların hassas kişilerde renal yan etkileri olduğu ve geri dönüşümlü akut böbrek yetmezliğine yol açtığı bilinmektedir. SsA kullanan hastalarda SOAEİ kullanılırken dikkat edilmesi gereken konular şunlardır :

1. Düzenli şekilde serum kreatinin düzeyinin izlenmesi ,
2. SOAEİ tipindeki her değışiklik ya da dozajdaki her artış ile birlikte izleme daha sıklaştırılmalıdır (Haftada iki kez).

3. SsA ve SOAEİ kullanan hastaların Loop diüretikleri kullanmamalıdır(26,60)

SsA tedavisi sırasında karşılaşılan diğer önemli yan etkiler; hipertrikozis, hipertansiyon, gastrointestinal bozukluklar, gingival hipertrofi ve nörolojik bozukluklardır. Bizim olgularımızdan 11'inde (%47.8) hipertrikozisde tedavinin sonlarına doğru beligin gerileme olduğu, 7'inde hipertansiyon (%30.44) antihipertansif (Ca.kanal blokerleri) tedaviye cevap verdiği gözlemlendi. 3 olguda (%13.04) görülen gastrointestinal bozukluklar (karın ağrısı, şiddetli diare ve hazımsızlık) 2 hastada, 3 olguda da (%13.04) hipertansiyon olmadan oluşan baş ağrısı ilaç kesilmeden basit yöntemlerle giderildi. 1 olguda (%4.3) paraestezi görüldü ancak tedaviyi etkilemedi, kaynaklarda bu Mg eksikliğine bağlı bir komplikasyon olarak nitelenmektedir, diyetle düzelebildiği rapor edilmektedir, olgumuzda da aynı yolla yakınmaları giderilmiştir.

SsA tedavisi sırasında serum SsA düzeyinin tayinin yan etkiyi belirlemede etkili olmadığı görüşünü bizim çalışmamızda desteklemektedir. Bunu destekleyen bulgularımız: 9 nolu olgumuzda serum SsA düzeyi 2845 iken ve yan etki olarak hipertrikozis oluşmuştu. Buna karşın 18 nolu olgumuzda serum SsA düzeyi 46 bulunmuş ve yan etki olarak da ciddi hipertansiyon (220/130) görülmüştür (20, 44, 48).

İyi ağız bakımı dişeti hiperplazisi riskini azaltır. Buna rağmen nadir de olsa gingivektomi gerekli olabilir. Nifedipin de gingival hiperplaziye yol açabildiğinden birlikte kullanılmalıdır. 2 olguda gingival hipertrofi gelişti ancak cerrahi bir girişimde bulunulmadı. Çalışma tamamlandıktan sonra hastalardaki bu yan etkinin kaybolduğu görüldü(14, 71).

SsA ile tedavi edilen hastalarda ki bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon şiddeti diğer klasik immunosüpresanlara göre son derece düşüktür(14, 58, 62). Bununla beraber bizim hastalarımızdan 21 nolu hastada perianal apse gelişmişti, ancak bu gelişen tablonun ilaca bağlı olarak sekonder geliştiği şüphelidir. İmmunterapiye eşlik eden ve hayatı en çok

tehdit eden enfeksiyonlardan biri olan CMV enfeksiyonunun klasik ajanlar ile tedavi edilen gruptan önemli derecede daha azdır. Hastalarımızda protokolü takip ettikleri sürede viral bir enfeksiyon tablosu gözlenmemiştir.

Daha çok transplantasyon hastaları için bahsedilen hepatotoksisite, genellikle yaygın olmayan ve kendiliğinden sınırlanan bir yan etkidir. Hepatotoksisite yüksek hepatik enzim (SGOT-SGPT gibi) düzeyleri ile karakterlidir. Pekçok hasta da SsA dozunun azaltılması ile yükselen enzim düzeyleri hemen düşer. Hastalarımızda karaciğer enzimlerinde herhangi bir anormalliğe rastlanmamıştır(9, 14, 40).

Diğer bütün immünosüpresit ajanlarda olduğu gibi SsA ile de lenfoma gelişme riski vardır. Bir çalışmada SsA tedavisi gören 4040 renal transplantasyonlu hastanın yalnızca 11'inde (%0.3) lenfoproliferatif hastalık bildirilmiştir. Lenfoma genellikle SsA'nın kesilmesi ile gerilemektedir. Hastalarımızda bu tipte bir yan etki gözlenmemiştir, ancak yorum için izlem süremiz yetersizdir (54).

Çalışmamızda dikkat çekici olan en önemli nokta ;yaşları genç olan, dolayısıyla hastalık süresi kısa olanlarda ilacın daha etkili olması ve yan etkinin daha az olmasıdır. Bu gözlemimiz son yıllar bir çok romatoloğun ortak görüşü olan "İkinci sıra tedavilerin hastalığın erken döneminde kullanılmalı" görüşünü desteklemektedir (42, 43, 60). Nitekim çalışmalar göstermiştir ki bir kez radyolojik hasar olduğunda daha fazla radyografik ilerleme neredeyse kaçınılmazdır. Radyografik ilerlemenin ve fonksiyonel kayıp bugün en hızlı şekilde hastalığın ilk yıllarında meydana geldiği anlaşılmıştır. RA'in seyri sırasında erken tedavinin önemi daha çok anlaşılmıştır. İkinci sıra ilaçlar, daha iyi tanındıkça ve rahatlıkla kullanılabilecekleri görüldükçe, daha çok kullanıma gireceklerdir. Bu ajanlar, RA'li hastalarda hastalığın ilerlemesi yada eklem harabiyeti belirgin hale gelmeden önce kullanım için giderek daha fazla uygun görülmektedirler. Bu görüşün temeli:

1)Belirgin eklem harabiyetini sıklıkla ilk 2 yıl sırasında oluşması.

2)SOAEİ'ların daha önce inanılandan çok daha fazla toksik olduklarının kanıtlanmış olması.

3)Daha önceleri rutin kullanım için çok tehlikeli oldukları varsayılan ilaçların, RA. de uygun dozlarda kullanıldığında ,önceden düşünüldüğü kadar toksik olmadıklarının anlaşılmasıdır (32, 45, 48, 49, 50).

SsA ile ilgili olarak akla gelen sorulardan biride ,etkinliğin ilaç bırakıldıktan sonra sürüp sürmeyeceği sorusudur. Daha önce yapılan iki pilot çalışmada, cevap alınan

hastalarda SsA tedavisinin bırakılmasından 2 ile 12 hafta sonra semptomların tekrarlanması ile sonuçlanmış. Tugwell ve arkadaşları da , SsA bırakıldıktan sonra sistemik bir etki kaybı kaydetmişler, ancak ortalama aktif eklem sayısı, tedaviden 6 ay sonra bile hala başlangıç değerine dönmemişti (69, 71, 72).

SsA'nın en büyük dezavantajı çok pahalı olmasıdır. Etkinlik ve yan etki bakımından değereleştirilecek olursa, diğer ikinci sıra ilaçlara benzer özelliklere sahiptir. Karşılaştırmalı çalışma sonuçlarına göre SsA ve Azotioprin eşit derecede etkin bulunmuştur. SsA ile D-Penisilamin'in karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki ajanın da etkili olduğu, ancak ikisi arasında, ölçülen bazı etkinlik parametreleri bakımından sedimentasyon hızından başka anlamlı farklılık bulunmamıştır (8, 74).

Çalışmamızda olduğu gibi, klinik çalışmalar SsA'nın RA'lı hastalarda etkin ve faydalı olduğunu göstermektedir. SsA ikinci kuşak ilaçlara aday durumdaki hastalarda düşünülmelidir. Ancak yüksek orandaki yan etki profili göz önüne alınmalıdır. Son yıllarda yapılan çalışmaların sonucu olarak, aşağıdaki durumlar da, erken tanı almış aktif ve potansiyel olarak progressif seyir edebilecek RA'vakalarında SsA kullanımı önerilmektedir(60).

1. RA Prognozu klasik temel tedavi ilaçları kullanımına rağmen hala kötü olanlar,
2. RA'erken dönemde kötü prognostik kriterlere sahip hastalar,
3. SsA toksisite riski olan hastaları kolaylıkla saptama ve monitörize etme olanaklarına sahip olduğu durumlarda.

RA tedavisinde önemli konulardan biri de etik konusudur. Medikal tedavideki temel rehber "primum non nocere" (önce zarar vermeyin) dir. Ancak RA deki zarar, ilaçların kullanılmasından çok bunlardan kaçınılmasından doğmaktadır. Potansiyel ilaç toksisitesi her klinik kararda daima önemli bir konudur. Ancak ikinci sıra ilaçları kullanmaksızın hastaların 2-3 yıl süreyle pratikte gözlenmesi, bu ilaçların hastalığın erken dönemde kullanılmamasına göre daha zararlı olmaktadır (42, 43, 73).

Sonuç olarak, ilaç hakkında kesin hüküm için bilgi ve zaman yetersiz olmakla beraber, SsA RA üzerine etkili, ancak diğer temel tedavi ilaçları kadar yan etkiye sahiptir. Tedaviye optimal düşük dozlarla başlanmalı, serum kreatinin düzeyinin sık takibi yapılmalı, doz artırılması gerektiği durumlarda bunun düşük dozlarda yapılmalıdır. Daha önceden hipertansiyon ve böbrek patolojisi olanlarda düşünülmemelidir.

ÖZET

Romatoid artrit, immünolojik anormalliklerle birlikte olan ve etyolojisi tam bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Son zamanlarda tedavi yaklaşımları sıklıkla immünolojik anormalliklerin üzerine yönelmektedir. Siklosporin A, inflamatuvar hücreler arasındaki mesajları bloke ettiği tahmin edilmektedir ve bu olay muhtemelen İnterlökin-2 ve diğer lenfokinlerin üretimini düşürülmesi ile olmaktadır.

ARA kriterlerin göre romatoid tanısı konmuş her iki cinsten 23 hasta çalışma için yazılı kabullenmeleri ile çalışmaya başlanmıştır. Yaş ortalamaları 43.6 olan 23 RA 'li hastaya 3mg/kg/gün dozunda siklosporin A başlandı ve hastalar ilk iki hafta haftalık ,daha sonra ise aylık kontrollerle izlendi. Her kontrolde ayrıntılı fizik muayene ve laboratuvar inceleme yanında sabah sertliği süresi, görsel ağrı skalası, Lee ve Ritchie indeksleri ve şiş-hassas eklem sayıları gibi parametreler değerlendirildi. 2 hasta etkisizlik, 2 hastada yan etki nedeniyle çalışma protokolünü tamamlayamadı (%17.9). Hastarda Ritchie ve Lee indeksleri, görsel ağrı skalası, sabah serliği süresi, serum kreatinin düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı, kan basıncı ve hassas ve şiş eklemde ki düzelmeler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalarımızda hipertansiyon, hipertrikozis, gingival hipertrofi, paraestezi, hiperürisemi gibi yan etkiler gözlemlendi.

SUMMARY

Romatoid arthritis is a cronic inflammatory disease of unknown etiology that is associated with several immunologic abnormalities. Recently therapeutic approach has been against these abnormalities. Cyclosporin appears to block intercellular messages between inflammatory cell, probably by reducing production of interleukin 2 and other lymphokines.

Twentythree outpatients of both sexes fulfilling the American Rheumatism Association criteria for rheumatoid arthritis were recruited for the study after their written consent had been obtained. Twentythree patients, with a mean age of 43,6 years, were given 3 mg/kg/day cyclosporin A and examined weekly for two weeks and then montly thereafter. At each visit, besides detailed physical and laboratory examination, morning stiffness, pain by visual anague scale, Lee and Ritchie indices and number of tender-swollen joints were noted. During the study the drug had to be discontinued in 4 patients: because of ineffiacacy in 2 and side effects in 2. There were significant improvements in Ritchie and Lee indices, visual analogue scale, morning stiffness, serum creatine , erythrocyte sedimentation rate, blood pressure and tender or swollen joints. The side effects were hypertension, hypertrichosis, gingival hypertrophy, paraesthesia, hyperuricemia.

KAYNAKLAR

1. Ahern MJ, Bradley J, Harrison W, et al. A randomised double blind trial of cyclosporin and azathioprine in refractory rheumatoid arthritis. *Aust NZ J Med.* 1991; 21:844-89.
2. Altman RD; Perez GO; Sfikionakis Gn. Interaction of cyclosporine A and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function in patients with rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.* 1992; (4):396-402.
3. An international consensus report; the use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis: Br. J. Rheumatol. 1993; 32 (1):1-3.
4. Arend WP and Dayer JM. Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism.* Vol.33, No.3 (March 1990) 305-315.
5. Arnett FC, Edworthy SM, Block DA, et al, The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31: 315-24.
6. Arpacıoğlu, O. (izni ile). Ders notları, 1985.
7. Bennett JC. Cecil textbook of medicine .18 th edition. 1988 WB. Saunders Company. Philadelphia/London/Toronto/Montreal/Sydney/Tokyo. Edited by Jaes B. Wyngaarden .MD. pp. 1998-2004.
8. Bensen WC, Bensen W. Therapy of rheumatoid arthritis: a clinicians perspective Triangle (Sandoz journal of Medical Science). 1989; 28: 35-42.
9. Bombardier C. The optimal use of cyclosporin A rheumatoid arthritis: efficacy and outcome measures including Quality of life. *British Journal of Rheumatology.* 1993;32 (suppl 1) 47-50.
10. Borel JF. Basic science summary. *Transplant Proc.* 1988;20 (suppl 2) : 722-730.
11. Brennan FM, Field M, Chu CQ, et al. Cytokine expression in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.* 1991; 30 (suppl 1): 76-80.
12. Champion GD, Richter MB. Drug treatment of progressive arthritis. *Ann. Acad. Singapore.* 1991;20 (1) 127-32.
13. Crilly A, Kolta S, Dougados M, et al. Effect of cyclosporin A on interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum. Dis.* 1995;54 (2): 137-9.
14. Dijkmans BA. Relative bioavailability of a new oral form of cyclosporin A in patients with rheumatoid arthritis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1993;39 (2) 39-172-5

- 15.Dijkmans BA, Von-Rijthoven AW, et al. Cyclosporin in rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis. Rheum.* 1992;22 (1): 30-36.
- 16.Daniel J.Mc. Carty. *Arthritis and Allied conditions.* Eleventh edition. Rheumatoid Arthritis. 1989, 659-1563.
- 17.David E, Yocum MD, John H, Klippel et al. Cyclosporin A in severe, tretment refractory rheumatoid arthritis. *Annals of internal medicine.* 1988;109: 863-869.
- 18.Dougados M, Amor B. Cyclosporin-A in rheumatoid arthritis:perliminary clinical reults of on open trial.*Arthritis Rheum.* 1987;30: 83-87.
- 19.Dougados M, Awada H, Amor B, cyclosporin in rheumatoid arthritis double blind, placebo contrlled tudy in 52 patients. *Ann Rheum. Dis.* 1988;47: 127-133.
- 20.Dougados M, Tarley H. Efficacy of cyclosporin A in rheumatoid arthritis: Wordwide experience: *J. Rheumatol;* 32 (1): 57-9.
- 21.Dougaos M. Cyclosporin in rheumatoid arthritis. *Clin-Exp. Rheumatol.* 1994; 12 (suppl 11); 875-878.
- 22.Faulds D. Karen L. et all. Cyclosporin in immunoregulatory Disorders. *Dug Evolution.* 1993;45 (6); 953- 1040.
- 23.Favre H, Miescher PA, Nemolne R. Use of cyclosporine in the treatment f autoimmune disorders. *Transplant Proc.* 1994; 26 (2): 3194-6.
- 24.Feutren G et al. Risk factors for cyclosporine induced nephropathy in patients with autoimmune diseases.*International kidney biopsy registry of cyclosporine in autoimmune diseases.* *N. Engl. J. Med.* 1992; 326 (25):1654-60.
- 25.Feutren G, Summary on autoimmune disease. *Transplant Proc.* 1990; 22: 1355.
- 26.Flipo RM, Cortel B, Duquesnoy B, Delcambre B.Treatment of refractory rheumatoid arthritis with cyclosporine. *Reu. Med. Interne.* 1994;15 (3) 166-73.
- 27.Forre O, Bjerkhoel F, Salvesen CF, et al. An pen, controled, randomized comparison of cyclosporine and azothioprine in the treatment of heumatoid arthritis; a preliminary report. *Arthritis Rheum:* 1987; 30: 88-92
- 28.Forre O.Clinical use of cyclosporine in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1993; 11(8): 8127.
- 29.Forre O. Radyologic evidence of disease modification in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporine. *Arthritis- Rheum.* 1994; 37 (10): 1506-12.

- 30.Forslund T, Hannonon P, Reilamo S, Fyhrquist. Hypertension in cyclosporin A treated patients is independent of circulating endothelin levels. J. Intern Med. 1995; 238 (1): 71-75.
- 31.Forslund T, Hannonen P. Reilammo S. Fyhrquist F. Hypertension in cyclosporin A atreated patients is independent of circulating endothelin levels. J. Intern. Med. 1995 ;238 (1): 71-5
- 32.Fuchs HA., Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, piricus P. Evidence o significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first two years of disease. J. Rheumatol. 1989; 16: 585-91.
- 33.Giampiero P, Francesco P, Ettore M, Flavio F. et all. Arthritis and Rheumatism. 1995; 39: 1006- 1015.
- 34.GS: The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. Br. J. Rheumatology. 1993, 32: 4-14.
- 35.Guogh APanayi , Faint J, Salmon M, et al: Genetic typing of patients with inflammatory arthritis at presentation can be used to predict outcome. Arthritis Rheum. 1994, 37;1166-70.
- 36.Harris ED Jr: Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In Textbook of Rheumatology. Eds: Kelley WN, Harris ED Jr et all, WB. Saunders Co, Philadelphia, 1993, 833- 73.
- 37.Ivan M.Ratt.Pathogenic mechanism in autoimmune disease. Essential Immunology. 258-66.
- 38.Kalyon T.A.Romatoid artritli hastalarda Sulfasalazin tedavisi ile alınan sonuçlar.Fizik tedavi ve rehabilitasyon dergisi.1987;11:23-28.
- 39.Kingsley GH, Panayi GS, Lancbbury JSS. Immunothrapy of Rheumatic diseseas practice and prospects.Immunology Today. 1991; 12: 177-179.
- 40.Kahon BD, Shaw LW, Holt D, et al. Consensus document; Hawks Cay meeting on therapeutic monitoring ofcyclosporine. Clin Chem. 1990; 36: 1510-1516.
- 41.Kenneth H. Recent controversies in the treatment of rheumatoid disease. Hosp Formul. 1990; 25: 1220-1232.
- 42.Kruger K, Der Einsatz von cyclosporin A bei der chronischer polyarthritis und weitem rheumatischen krankheiten. Z. Rheumatol. 1995; 54: 89-95.
- 43.Kruger K. Use of cyclosporin a in chronic polyarthritis and other rheumatic diseases. Z. Rheumatol. 1995; 54 (2): 89-95.

- 44.Kurki PT. Safety aspects of the long term cyclosporin A therapy. *Scand. J. Rheumatol Suppl.* 1992; 95: 35-8.
- 45.Kurki P. Cyclosporin A in rheumatoid arthritis future perspectives. *Br. J. Rheumatol.* 1993 (32) 1: 76- 8.
- 46.Kurosaka M, Ziff M. Immunoelection microscopic study of distribution of T cell subsets and HLA-DR expressing cell in rheumatoid synvium. *Arthritis Rheum.* 1983; 26: 553.
- 47.Kyle V, Coughlon RJ, Tigbe H, Waldmann H, Hazleman BL. Beneficial effect reseptor on antibody to interleukin-2 reseptor on activated T cell in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1989; 48: 428-429.
- 48.Landewe et al. Cyclosporine in comman clinical practice; An esimation of the benefit/risk ratio in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology.* 1994; 22: 1631-1636.
- 49.Larsen A, Thoen J: Hand radiography of 200 patients with rheumatoid arthritis repeated after an interval of one year. *Scand J Rheumatol.* 1987; 16: 395-401.
- 50.Larsen A, Dale K, Eek M, Pahle J: Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis by standard reference film. *J Hand Surg.* 1983; 8: 667-669.
- 51.Ludwin D, Alexopoulou I. Cyclosporin A nephropathy in patients with rheumatoid arthritis.*br.j.rheumatol.* 1993; 32(1): 60-4.
- 52.Mihatsch MJ and Wolff K. Consensus conference on cyclosporin A for psoriasis. *British Journal of Dermatology.* 1992; 126: 621-623.
- 53.Malone DG, Wahl SM, Tsokas M, et al. Immune function in severe , active rheumatoid arthritis: A relationship between peripheral blood mononuclear cell proliferation to soluble antigens and synovial tissue immuno histologic characteristics. *J. Clin. Invest.* 1984; 74: 1173-85.
- 54.Mason J, Renal side effects of cyclosporine . *Transplant proc.* 1990; 22: 1280-1283.
- 55.Mc Kenna RM, Saturn K, Jeffery JR, Rush DN. Inhibition of cytokine production by cyclosporin A.G. *Transplantation.* 1989;47: 343-8.
- 56.Mc.Cure WJ, Friedman AW. Immunosuppressive drug thrapy for rheumatic diseas. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1993; 5(3) 282-92.
- 57.Modhok R, Torley HI, Capell A. A study of the longterm efficacy and toxicity o cyclosporine A in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1991; 18(10): 1485-9.

58. Moreland LW; Heck LW; Sullivan W, et al. New approaches to the therapy of autoimmune diseases. Rheumatoid arthritis as a paradigm. Am. J. Med. Sci. 1993; 305 (1): 40-51.
59. Niser M, Gawrkorder D, Bax D. Cyclosporin A in the treatment of rheumatoid associated pyoderma gangrenosum. Br. J. Rheumatol. 1995;34 (2):182.
60. Panayi GS, Tugwell P. Conclusions of an international review: The use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis. British Journal of rheumatology. Proceeding of a review of the international consensus, held at the EULAR conference, Istanbul, Turkey, 10 June 1994.
61. Rauld D, Goa KL, Benfield P. Cyclosporin A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunoregulatory disorders. Drugs. 1993; 45 (6): 953-1040.
62. Roudier JJ, Peterson G, Rhodes J et al. Susceptibility to rheumatoid arthritis maps to a T cell epitope shared by the HLA DW 4, DRB1 chain and the Epstein Barr virus glycoprotein gp 110. Proc Natl Acad Sci USA. 1989; 86: 5104-8.
63. Rook GAW, Lydyard PM, Stanford JL: A reappraisal of the evidence that rheumatoid arthritis and several other idiopathic diseases are slow bacterial infections. Ann Rheum Dis. 1993, 52: 30-8.
64. Russell RG, Gravelley R; Skjodt H. The effects of cyclosporin A on bone and cartilage. Br. J. Rheumatol. 1993(1): 42-6
65. Schumacher HR. Primer on the Rheumatic diseases. Ninth Edition. 1988, 83-107.
66. Shand N, Richard SO. Sandiummun (Cyclosporin A) Mode of action and clinical results in rheumatoid arthritis. Scan J. Rheumatol. 1985, 76, 265-278.
67. Sund S, Forre O, Berg KJ, Kvien TK, Hovig T. Morphological and functional renal effects of long term low dose cyclosporin A treatment in patients with rheumatoid arthritis. Clin. Nephrol. 1994; 41(1): 33-40.
68. Tan A. K. Romatoid artritli hastalarda sulphasalazine tedavisi ile alınan sonuçlar. Uzmanlık tezi. GATA. Ankara. 1988.
69. Tugwell P, Bombardier C, Gent M, et al. Low dose cyclosporin versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. Lancet. 1990; 335: 1051-1055.
70. Tugwell P, Bombardier C, Gent M, et al. Low dose cyclosporine in rheumatoid arthritis: a pilot study. J. Rheumatol. 1987;14:1108-1114.
71. Tugwell P Cyclosporin in rheumatoid arthritis: documented efficacy and safety. Semin. Arthritis. Rheum. 1992; 21(suppl 3): 30-38.

72. Tugwell P. Cyclosporin in the treatment of rheumatoid arthritis. *J. Autoimmun.* 1992; 5(suppl A): 231-240.
73. Vucum DE. Cyclosporine in rheumatoid arthritis beyond experimentation. *Semin. Arthritis. Rheum.* 1992; 21(suppl 3): 39-42.
74. Von Rijthoven AWAM, Dijkmans BAC, The HSG et al. Comparison of cyclosporine and D-penicillamine for rheumatoid arthritis: a randomized, double blind, multicenter study. *J. Rheumatol.* 1991; 18: 815-820.
75. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fraser PA, et al. Cyclosporin A treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987; 30: 11-17.
76. Wells G and Tugwell. Cyclosporin A in rheumatoid arthritis overview of efficacy. *British Journal of rheumatology.* 1993; 32: 51-56.
77. Weyand CM, McCarthy TG, Goronzy JJ: Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis. *J. Clin Invest.* 1995, 95; 2120-6.
78. Wordsworth BP, Pile K: Rheumatoid arthritis: Etiology. In *Rheumatology*. Eds: Klippel JH, Dieppe PA, Mosby-year Book, London 3: 8,1-8,1,1994.
79. Vucum DE, Klippel JH, Wilder RL, et al. Cyclosporin A in severe, treatment refractory rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 1988; 109: 863-869