



**T.C.**

**SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**RATLARDA DENEYSEL ARTRİT MODELİNDE STRONSIYUM  
KLORİDİN ANTİ-İNFLAMATUVAR ETKİNLİĞİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. MUSTAFA ALPEREN SERVİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**SİVAS**

**2019**



**T.C.**  
**SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**RATLARDA DENEYSEL ARTRİT MODELİNDE STRONSIYUM  
KLORİDİN ANTI-İNFLAMATUVAR ETKİNLİĞİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Mustafa Alperen SERVİ**  
**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır.**

**Dr. Öğr. Üyesi Sevil CEYHAN DOĞAN**  
**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SIVAS**  
**2019**

**ONAY SAYFASI**

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

**Prof. Dr. Hasan ELDEN****Dr. Öğr. Üyesi Sevil CEYHAN DOĞAN****Dr. Öğr. Üyesi Hülya DEVECİ**

Bu tez, 18/06/2019 tarih ve 2019/31 Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. İlhan ÇETİN****Tıp Fakültesi Dekanı**



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana her zaman destek olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Hasan ELDEN'e, uzmanlık eğitimim ve tezimin oluşturulmasında ve bütün aşamalarında bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Sevil CEYHAN DOĞAN'a, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yanımda olan Sayın Prof. Dr. Sami HİZMETLİ'ye, akademik katkılarından ve desteklerinden ötürü Sayın Prof. Dr. Ece KAPTANOĞLU'na, asistanlık eğitimim boyunca bilimsel katkılarından her zaman faydalandığım Sayın Prof. Dr. Özlem ŞAHİN'e, eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Emrullah HAYTA'ya, eğitimim boyunca bilimsel ve akademik katkılarını esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi. Ahmet KARADAĞ'a,

Tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimleriyle bana katkıda bulunan Veteriner Fakültesi'nden Araş. Gör. Dr. Hüseyin GÜNGÖR'e,

Tezime katkılarından ötürü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Halef Okan DOĞAN'a ve laboratuvar çalışmalarında destek olan tüm arkadaşlara, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Fahrettin GÖZE'ye ve Serkan ÇELİKGÜN'e, Dermatoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Melih AKYOL'a ve Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi İstatistik Birimi'nden Selim ÇAM'a,

Bu uzun uzmanlık sürecimde her zaman yanımda olan Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda görevli tüm araştırma görevlisi arkadaşlarım başta olmak üzere; hemşire, fizyoterapist, sekreter, tekniker ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, her zaman ilgi ve desteğini esirgemeyen annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim.

Dr. Mustafa Alperen SERVİ

## ÖZET

### RATLARDA DENEYSEL ARTRİT MODELİNDE STRONSIYUM KLORİDİN ANTI-İNFLAMATUVAR ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

**Dr. Mustafa Alperen SERVİ, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.B.D.,  
Sivas, 2019**

Romatoid Artrit (RA), eklemlerde inflamasyon ve dejenerasyon ile karakterize olan aynı zamanda fonksiyonel kayba yol açan, yaşam kalitesini azaltan, morbidite ve mortaliteyi artıran kronik bir otoimmün hastalıktır. Tümör nekrozis faktör (TNF), Interlökin-1 (IL-1), Interlökin-6 (IL-6), Interlökin-8 (IL-8) ve granülosit makrofaj uyarıcı faktör (GM-CSF) RA patogenezinde inflamatuvar süreci düzenleyen başlıca sitokinlerdir. RA tedavisi için şu anda mevcut ilaçlar Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID), glukokortikoidler (GC), sentetik ve biyolojik hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD's)'dir. Stronsiyum (Sr) osteoporoz tedavisinde uzun yıllardır kullanılan bir ilaçtır. Son dönemlerde Sr'nin özellikle Nükleer Faktör kappa B (NF-κB) yoluyla TNF-α, IL-1 gibi pro-inflamatuvar sitokinleri inhibe ederek anti-inflamatuvar etkileri gösterilmiştir. Biz de bu çalışmamızda Sr kloridin anti-inflamatuvar etkilerini ratlarda Freund's Complete Adjuvan (FCA) kullanılarak oluşturulan deneysel artrit modelinde klinik, histopatolojik, immunohistokimyasal TNF-α ve TNF-α, IL-1 β, IL-6 serum seviyeleri ile değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamıza 48 adet wistar-albino cinsi dişi rat alınmıştır. Ratlar randomize olarak her grupta 8 rat olacak biçimde toplam 6 gruba ayrıldı. Grup I kontrol grubu olarak ayrılmış olup, diğer gruplara sağ arka ayak pençelerinden FCA uygulanarak deneysel artrit modeli oluşturulmuştur. Deneysel artrit modeli 17. gün olarak kabul edilerek 17. ve 27. günler arasında uygulanacak tedaviler verilmiştir. Grup II artrit kontrol olarak ayrılmıştır. Grup III, Grup IV ve Grup V'e sırasıyla 5,25 ve 50 mg/kg/gün Sr klorid oral olarak verilmiştir. Grup VI'ya 5 mg/kg/gün diklofenak sodyum oral olarak verilmiştir. Deney sürecinde aralıklı olarak grupların ağırlık ölçümleri, sağ pençe çevresi ölçümleri ve klinik artrit skorları takip edilmiştir. Deney

sonunda deneklerden alınan kan örneklerinden serum TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6 çalışılmıştır. Alınan doku örneklerinden histopatolojik olarak inflamasyon skoru, sinovyal hiperplazi, kırıkta erozyonu ve kemik erozyonu değerlendirilmiştir. Alınan doku örneklerinden immunohistokimyasal TNF- $\alpha$  değerlendirilmiştir.

Sr kloridin anti-inflamatuvar etkileri pençe çevresi ölçümleri, klinik artrit skorlaması ve histopatolojik değerlendirmelerde gösterilmiştir. Serum örneklerinden çalışılan TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6 seviyelerinde tüm gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. İmmunohistokimyasal TNF- $\alpha$  değerlendirmesinde kontrol grubu hariç diğer tüm gruplarda istatistiksel anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç olarak, çalışmamızda Sr kloridin anti-inflamatuvar etkileri klinik ve histopatolojik değerlendirmeler ile gösterilmiştir. Bu sonuçlar RA tedavisinde Sr kloridin kullanılabileceğini düşündürmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Romatoid artrit, stronsiyum klorid, Freund's complete adjuvan ile uyarılmış artrit, TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6

Bu çalışma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi (CÜBAP) tarafından T-780 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir.

**ABSTRACT****STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY EFFICIENCY OF STRONTIUM CHLORIDE IN EXPERIMENTAL ARTHRITIS MODEL IN RATS**

**Dr. Mustafa Alperen SERVİ, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Sivas Cumhuriyet University, School of Medicine, Sivas, 2019**

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by inflammation and degeneration of the joints, leading to functional loss, decreasing quality of life, and increasing morbidity and mortality. Tumor necrosis factor (TNF), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8) and granulocyte macrophage stimulating factor (GM-CSF) are the major cytokines that regulate the inflammatory process in RA pathogenesis. Currently available drugs for the treatment of RA are non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID), glucocorticoids, synthetic and biological disease modifying drugs (DMARDs). Strontium (Sr) is a drug used for many years in the treatment of osteoporosis. Recently, anti-inflammatory effects of Sr have been demonstrated, especially by inhibiting pro-inflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$ , IL-1 via Nuclear Factor kappa B (NF- $\kappa$ B). In this study, we aimed to evaluate the anti-inflammatory effects of Sr chloride with clinical, histopathological, immunohistochemical TNF- $\alpha$  and TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6 serum levels in rats using Freund's Complete Adjuvant (FCA).

48 female wistar-albino rats were included in the study. The rats were randomly divided into 6 groups with 8 rats per group. Group I was divided as a control group and experimental arthritis model was formed by applying FCA from the right hind paw to the other groups. The experimental arthritis model was accepted as the 17th day and treatments were given between the 17th and 27th days. Group II arthritis was divided as control. Sr chloride was administered orally to Group III, Group IV and Group V at 5, 25 and 50 mg / kg / day, respectively. Diclofenac sodium 5 mg / kg / day was given orally to Group VI. Weight measurements, right paw circumference measurements and clinical arthritis scores of the groups were monitored periodically. Serum TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6 were studied



from the blood samples taken from the subjects. Inflammation score, synovial hyperplasia, cartilage erosion and bone erosion were evaluated histopathologically from tissue samples. Immunohistochemical TNF- $\alpha$  was also evaluated from tissue samples.

Anti-inflammatory effects of Sr chloride have been demonstrated in paw circumference measurements, clinical arthritis scoring and histopathological evaluations. There was no significant difference in serum TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6 levels between all groups. There was no statistically significant difference in immunohistochemical TNF- $\alpha$  evaluation in all groups except the control group.

In conclusion, the anti-inflammatory effects of Sr chloride were demonstrated by clinical and histopathological evaluations. These results suggest that Sr chloride may be used in the treatment of RA.

**Anahtar kelimeler:** Rheumatoid arthritis, strontium chloride, Freund's complete adjuvant-induced arthritis, TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6

This study is supported by Sivas Cumhuriyet University Scientific Research Projects Unit (CUBAP) within the scope of T-780 project.

## İÇİNDEKİLER

<b>ONAY SAYFASI</b> .....	<b>iii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>v</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>vi</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>viii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>x</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>xiv</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>xv</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Romatoid Artrit.....	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.2.1. Genetik.....	3
2.1.2.2. Çevresel Faktörler.....	4
2.1.3. Patogenez.....	4
2.1.3.1. Romatoid Artrit’de Sinovyal Membran.....	6
2.1.3.2. Romatoid Artrit’de Kıkırdak ve Kemik Hasarı.....	6
2.1.3.3. Otoantikorlar.....	7
2.1.3.4. İmmunopatogenez.....	7
2.1.4. Klinik.....	10
2.1.4.1. Eklem Tutulum Özellikleri.....	10
2.1.4.2. Ekstra-Artiküler Tutulumlar.....	12
2.1.5. Tanı.....	14
2.1.6. Tedavi.....	16
2.1.6.1. Farmakolojik Tedavi.....	17
2.2. Stronsiyum Klorid (Sr).....	20
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>22</b>
3.1. Deney Hayvanları.....	22
3.2. Deneysel Uygulamalar.....	22
3.3. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması.....	24

3.4. Histopatolojik Değerlendirme .....	24
3.5. TNF- $\alpha$ Ölçümü .....	26
3.6. IL-1 $\beta$ Ölçümü .....	27
3.7. IL-6 Ölçümü .....	27
3.8. İstatistiksel Analiz .....	28
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>29</b>
4.1. Klinik Artrit Skorlaması .....	29
4.2. Kumpas ile Sağ Pençe Çevresi Ölçümleri .....	30
4.3. Ağırlık Ölçümleri (gram) .....	32
4.4. TNF- $\alpha$ Ölçümleri (pg/mL) .....	34
4.5. IL-1 $\beta$ Ölçümleri (pg/mL) .....	35
4.6. IL-6 Ölçümleri (pg/mL) .....	36
4.7. Histopatolojik Değerlendirmeler .....	37
4.7.1. İnflamasyon Skoru .....	37
4.7.2. Sinovyal Hiperplazi .....	38
4.7.3. Kıkırdak Erozyonu .....	39
4.7.4. Kemik Erozyonu .....	40
4.7.5. İmmunohistokimyasal TNF- $\alpha$ değerlendirmesi .....	42
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>50</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>55</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>57</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>67</b>
Ek 1. Etik Kurul Onayı .....	67
<b>ÖZ GEÇMİŞ .....</b>	<b>68</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. RA patogenezi .....	5
Şekil 3 1. Artrit Modeli Oluşturulması .....	23
Şekil 3 2. Dijital Kumpas.....	24
Şekil 4 1. Klinik Artrit Skorlaması .....	30
Şekil 4 2. Kumpas ile Sağ Pençe Çevresi Ölçümü .....	32
Şekil 4 3. Günlere Göre Ağırlık Ölçümleri.....	34
Şekil 4 4. TNF- $\alpha$ Ölçümleri .....	35
Şekil 4 5. IL-1 $\beta$ Ölçümleri .....	36
Şekil 4 6. IL-6 Ölçümleri .....	37
Şekil 4 7. İnflamasyon Skoru.....	38
Şekil 4 8. Sinovyal Hiperplazi .....	39
Şekil 4 9. Kıkırdak Erozyonu.....	40
Şekil 4 10. Kemik Erozyonu .....	41
Şekil 4 11. İmmunohistokimyasal TNF- $\alpha$ Değerlendirmesi.....	43
Şekil 4 12. Grup I ratlarda düşük inflamasyon skoru ve sağlam kıkırdak-kemik dokusu görünümü (H&E X40).....	43
Şekil 4 13. Grup II ratlarda yüksek inflamasyon skoru ve kemik harabiyeti görünümü (H&E X40).....	44
Şekil 4 14. Grup III ratlarda düşük-orta inflamasyon skoru ve hafif kıkırdak-kemik erozyonu (H&E X40).....	44
Şekil 4 15. Grup IV ratlarda düşük inflamasyon skoru, hafif sinovyal hiperplazi ve hafif kıkırdak-kemik erozyonu (H&E X40).....	45
Şekil 4 16. Grup V ratlarda düşük inflamasyon skoru, hafif sinovyal hiperplazi ve hafif kıkırdak-kemik erozyonu (H&E X40).....	45

<b>Şekil 4 17.</b> Grup VI ratlarda düşük inflamasyon skoru, hafif sinovyal hiperplazi ve hafif kırıldak-kemik erozyonu (H&E X40).....	46
<b>Şekil 4 18.</b> Grup I ratlarda hafif derecede fokal TNF- $\alpha$ boyanması (IHK X100).....	46
<b>Şekil 4 19.</b> Grup II ratlarda orta derecede fokal ve ağır derecede diffuz TNF- $\alpha$ boyanma (IHK X200).....	47
<b>Şekil 4 20.</b> Grup III ratlarda orta derecede fokal ve orta-ağır derecede diffuz TNF- $\alpha$ boyanma (IHK X200).....	47
<b>Şekil 4 21.</b> Grup IV ratlarda hafif-orta derecede fokal ve orta derecede diffuz TNF- $\alpha$ boyanma (IHKX200).....	48
<b>Şekil 4 22.</b> Grup V ratlarda hafif-orta derecede fokal ve orta-ağır derecede diffuz TNF- $\alpha$ boyanma (IHK X100).....	48
<b>Şekil 4 23.</b> Grup VI ratlarda hafif fokal ve orta derecede diffuz TNF- $\alpha$ boyanma (IHK X200) .....	49

## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> 1987 ACR kriterleri .....	15
<b>Tablo 2.2.</b> ACR/EULAR 2010 RA Klasifikasyon Kriterleri .....	16
<b>Tablo 3 1.</b> Klinik Artrit Skorlaması.....	24
<b>Tablo 4 1.</b> Klinik Artrit Skorlaması.....	29
<b>Tablo 4 2.</b> Kumpas ile Sağ Pençe Çevresi Ölçümleri .....	31
<b>Tablo 4 3.</b> Ağırlık Ölçümleri .....	33
<b>Tablo 4 4.</b> Günlere Göre Ağırlık Ölçümleri .....	33
<b>Tablo 4 5.</b> TNF- $\alpha$ ölçümleri .....	34
<b>Tablo 4 6.</b> IL-1 $\beta$ Ölçümleri .....	35
<b>Tablo 4 7.</b> IL-6 Ölçümleri .....	36
<b>Tablo 4 8.</b> İnflamasyon Skoru .....	38
<b>Tablo 4 9.</b> Sinovyal Hiperplazi.....	39
<b>Tablo 4 10.</b> Kıkırdak Erozyonu .....	40
<b>Tablo 4 11.</b> Kemik Erozyonu .....	41
<b>Tablo 4 12.</b> İmmunohistokimyasal TNF- $\alpha$ Değerlendirmesi .....	42

**KISALTMALAR DİZİNİ**

<b>ACPA</b>	: Anti sitriline protein antikor
<b>ACR</b>	: Amerikan Romatoloji Cemiyeti
<b>ANA</b>	: Anti nükleer antikor
<b>bDMARD</b>	: Biyolojik hastalık modifiye edici ilaçlar
<b>CaSR</b>	: Kalsiyum algılayıcı reseptör
<b>COX</b>	: Siklooksijenaz
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>csDMARD</b>	: Konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar
<b>DKK-1</b>	: Dickkopf-1
<b>DMARD</b>	: Hastalık modifiye edici ilaçlar
<b>EBV</b>	: Epstein-Barr virüsü
<b>ESH</b>	: Eritrosit sedimantasyon hızı
<b>EULAR</b>	: Avrupa Romatoloji Cemiyeti
<b>FCA</b>	: Freund's Complete Adjuvan
<b>FLS</b>	: Fibroblast benzeri sinoviyosit
<b>GC</b>	: Glukokortikoidler
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit makrofaj uyarıcı faktör
<b>HCQ</b>	: Hidroksiklorokin
<b>HLA</b>	: Human Lökosit Antijen
<b>ICE</b>	: IL-1 dönüştürücü enzim
<b>Ig</b>	: İmmünglobulin
<b>IL</b>	: Interlökin
<b>ILD</b>	: İnterstistiyel akciğer hastalığı

<b>MKF</b>	: Metakarpofalangeal
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>MMP</b>	: Matriks Metalloproteinaz
<b>mRNA</b>	: Messenger RNA
<b>MTF</b>	: Metatarsofalangeal
<b>MTX</b>	: Metotreksat
<b>NF-κB</b>	: Nükleer Faktör kappa B
<b>NSAID</b>	: Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar
<b>Ort</b>	: Ortalama
<b>PADI4</b>	: Peptidylarginine Deiminase Type 4
<b>PIF</b>	: Proksimal interfalangeal
<b>PTPN</b>	: Protein tirozin fosfataz non-reseptör
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>RANKL</b>	: Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa B
<b>SD</b>	: Standart sapma
<b>Sr</b>	: Stronsiyum
<b>TNF</b>	: Tümör Nekrosiz Faktör
<b>TNFR</b>	: Tümör nekrosis faktör reseptörü
<b>tsDMARD</b>	: Hedefe yönelik sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

RA, ilerleyici sakatlık, sistemik komplikasyonlar, erken ölüm ve sosyoekonomik maliyetlerle ilişkili yaygın bir otoimmün hastalıktır. RA, sinovyal inflamasyon ve hiperplazi, otoantikor üretimi, kıkırdak ve kemik yıkımı ve de kardiyovasküler, pulmoner, psikolojik ve iskelet bozuklukları dahil olmak üzere birçok sistemi etkilemektedir(1).

RA patogenezi hala tam olarak anlaşılamayan, karmaşık bir konu olmasına rağmen genetik faktörlerin yanı sıra cinsiyet, hormonal faktörler, enfeksiyonlar, immün disregülasyon, sigara gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir(2). Eklemdeki sinovyal doku; villöz projeksiyonlarının oluşumu, kıkırdak ve kemiği destrükte eden pannus dokusu oluşumu ile birlikte inflamatuvar hücrelerin toplanması ile belirgin şekilde genişler. Kronik sinovit, eklemde bulunan hücre tiplerinin ve eklemde toplanan inflamatuvar hücrelerin etkileşimi ile devam eder ve daha sonra sitokin etkileşimleri olur(3). TNF başta olmak üzere IL-1, IL-6, IL-8 ve GM-CSF RA patogenezinde inflamatuvar süreçleri düzenleyen başlıca sitokinlerdir. RA patogenezinde pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin aktivitelerinin arasındaki dengesizliğin otoimmünite, kronik inflamasyon ve dolayısıyla eklem hasarını indüklediği bilinmektedir(4,5).

RA tedavisinde temel amaç remisyondur. Eklemde inflamasyonun baskılanması, eklemde harabiyet oluşmasının önlenmesi veya azaltılması hedeflenmeli, remisyon sağlanmazsa en düşük hastalık aktivitesi ikincil hedef olmalıdır(2). RA tedavisi için mevcut olan terapötik ajanların sayısı son 30 yılda muazzam bir şekilde artmıştır. Şu anda mevcut ilaçlar NSAID's, GC'ler, sentetik DMARD'lar ve biyolojik DMARD'lardır(6).

Sr metali doğada sadece +2 oksidasyona uğramış halde bulunur. Sr bileşikleri seramik ve cam sanayisinde, floresan ışıklarda, boya pigmentlerinde ve medikal alanda Sr klorür ve Sr peroksit formunda kullanılır(7). Sr birçok çalışmada postmenopozal osteoporozlu kadınlarda etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir(8,9). Son zamanlarda Sr'nin anti-inflamatuvar etkileri üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda Sr'nin özellikle TNF- $\alpha$  ve IL-1 ekspresyonunu azaltarak anti-inflamatuvar etki gösterdiği gösterilmiştir(10-12).

Biz de çalışmamızda ratlarda FCA kullanılarak oluşturulmuş deneysel artrit modelinde Sr kloridin anti-inflamatuvar etkisini klinik, histopatolojik, immunhistokimyasal ve sitokinler düzeyinde gösterilmesini amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Romatoid Artrit

#### 2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

RA, en sık görülen kronik inflamatuvar hastalıklardan biridir. Öncelikle eklemleri etkileyen, ancak romatoid nodüller, akciğer tutulumu veya vaskülit gibi eklem dışı belirtileri ve sistemik komorbiditeleri içeren bir sendrom olarak düşünülmelidir (13). Kadın erkek oranının 2: 1 ila 3: 1 arasında olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Tüm çalışmalarda yaşa özgü prevalans oranları yaşla birlikte artmaktadır(14). RA'da yaşa özgü insidans oranları, cinsiyete göre önemli ölçüde değişmekle birlikte, 35-44 yaş grubundaki kadınların erkeklere oranı 4: 1 iken, 75-84 yaş grubundaki oran 1: 1'dir(15).

#### 2.1.2. Etiyoloji

RA patogenezi hala tam olarak anlaşılamayan, karmaşık bir konu olmasına rağmen genetik faktörlerin yanı sıra; cinsiyet, hormonal faktörler, enfeksiyonlar, immun disregülasyon, sigara gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir(2).

##### 2.1.2.1. Genetik

RA'da genetik komponent ile ilgili erken kanıtlar aile ve ikiz çalışmalarından elde edilmiştir(16). Genel popülasyonda RA riski % 0,5 ile % 1 arasındadır, ancak RA'lı bir hastanın monozigotik ikizinin % 12 ila % 15 arasında bir riski vardır(17–19). Yakın zamana kadar iki sorumlu genetik bağlantı bulunmuştur. Genetik risk faktörü olarak kesinlik kazanan bu genler; human lökosit antijen–ortak epitop (HLA-OE) ve protein tirozin fosfataz non-reseptör 22 (PTPN22)'dir(20). Genetik risk faktörlerinin önemli bir kısmının 6. kromozomda yer alan HLA antijenleri ile ilgili olduğu görülmüştür. En kuvvetli bağlantı HLA sınıf 2 loküste ve özellikle HLA-DRB1 genindedir. HLA sınıf 2 loküsteki spesifik HLA-DRB1 geni ilk tanımlanan ve en iyi bilinen genetik risk faktörüdür(21). Son yapılan çalışmalarda son bir genetik risk faktörü olarak Peptidylarginine Deiminase Type 4 (PADI4) keşfedilmiştir. PADI4, post-translasyonel olarak arginini sitriline değiştiren bir enzimi kodlar ve bu nedenle anti sitriline protein antikor (ACPA) üretilmesinde önemli olabileceği

hipotezine dayanarak, PADI4 ve ilgili gen kümesini içeren bölgede yapılan testler sonucunda RA riskini arttırdığı ortak bir varyantın olduğu tespit edilmiştir(22).

### **2.1.2.2. Çevresel Faktörler**

Değiştirilebilir bir risk faktörü olan sigara içimi, RA için bilinen en güçlü çevresel risk faktörü olmaya devam etmektedir(23–25). Risk faktörü olarak sigara en çok seropozitif RA ile ilişkilidir(26,27). RA ile ilişkili olarak herhangi bir enfeksiyöz ajanın kesin kanıtı gösterilmemiştir. Tanı konduktan sonra RA'lı hastalarda Epstein-Barr virüsüne (EBV) karşı artan antikor titreleri gösterilmiştir. Yine RA'lı hastalarda artmış insan parvovirüs B19 antikorları görülmüştür. Artan otoantikor konsantrasyonlarının enfeksiyondan ziyade hastalık sürecinin yansıması olabileceği düşünülmektedir. Serolojik veriler, Proteus spp., Sitomegalovirüs, Retrovirüsler, Mikoplazma ve Mikobakteriler dahil olmak üzere birçok başka olası tetikleyici enfeksiyöz ajan ile kesin bir ilişki kanıtı bulunamamıştır(14).

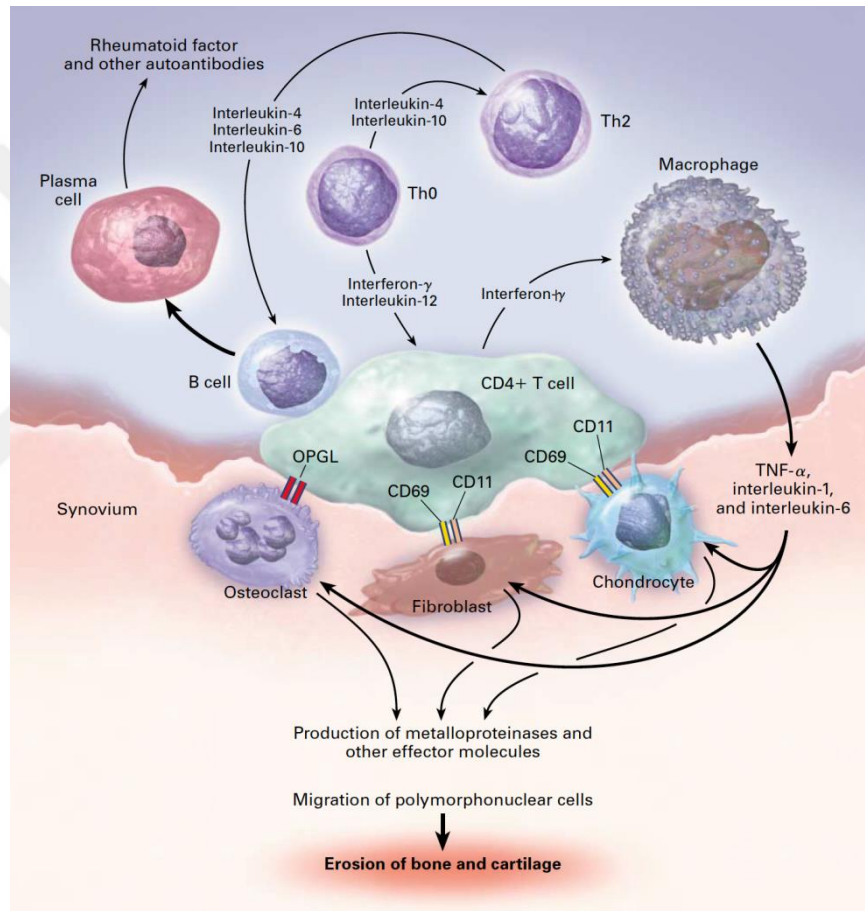
### **2.1.2.3 Cinsiyet ve Hormonal Faktörler**

RA, kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülmektedir. Yaş ilerledikçe bu oran azalmaktadır(28). Patogeneze hormonal faktörlerin etkili olduğu; gebelikte görülen iyileşme, kadınlarda yüksek prevalans ile gösterilmiştir. Östrojenlerin immün yanıtı arttırdığı, androjen ve progesteronun immün yanıtı baskıladığı belirtilmiştir(29).

### **2.1.3. Patogenez**

RA patogenezi heterojendir. Otoantikorların varlığı daha ciddi semptomlar, eklem hasarı ve artmış mortalite ile ilişkilidir(13). Eklemlerdeki sinovyal doku, villöz projeksiyonlarının oluşumu, kıkırdak ve kemiği destrükte eden pannus dokusu oluşumu ile birlikte inflamatuvar hücrelerin toplanması ile belirgin şekilde genişler. Kronik sinovit, eklemden bulunan hücre tiplerinin ve eklemden toplanan inflamatuvar hücrelerin etkileşimi ile devam eder ve daha sonra sitokin etkileşimleri olur. RA'da sinovyumdaki inflamatuvar hücreler heterojendir ve en fazla T ve B hücreler, plazma hücreleri, makrofajlar ve daha az sayıda dentritik hücreler, mast hücreleri, natural killer hücreleri ve de nadiren nötrofiller bulunur(3). Antijenle aktive olan CD4+ T hücreleri; monositleri, makrofajları ve sinovyal fibroblastları IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  üretmek aynı zamanda CD11 ve CD69 yoluyla interferon gama ve interlökin-17 gibi

maddelerin üretimini sağlar (Şekil 2.1).  $TNF-\alpha$ , IL-1 ve IL-6 RA'da anahtar rol alan sitokinlerdir. Romatoid faktörün (RF) kesin patojenik rolü bilinmemektedir, ancak immün komplekslerin oluşturulması yoluyla kompleman aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Aktive  $CD4 + T$  hücreleri osteoklastogenezini uyararak osteoprotegerin ligandlarını eksprese eder ve kemik yıkımına sebep olur(30).



Şekil 2.1. RA patogenezi

### 2.1.3.1. Romatoid Artrit'de Sinovyal Membran

RA'da sinoviyada meydana gelen histopatolojik değişiklikler; sinovyal membranın kalınlaşması, mononükleer hücre infiltrasyonu, vasküler proliferasyon ve fibrozise kadar giden değişken bir seyir gösterir(31). RA'da eklem pannus adı verilen büyük proliferatif bir sinovyum içerir. Pannus eklem erozyonunun merkezi kabul edilir ve kıkırdak ve kemik destruksiyonuna neden olur. RA'da sinovyumda oluşan anjiyogenez ve inflamasyondan esas olarak TNF- $\alpha$  sorumludur(32). Anjiyogenez oluşumu ile inflamatuvar hücrelerin eklem infiltrasyonu kolaylaşır ve yoğun anjiyogenez sinovyum hiperplazisini hızlandırır. Erken evrelerde sinovyum ödemli ve kırmızı renkte görünürken; ileri evrelerde pannus ve fibrözis ile süreç ilerler(2).

### 2.1.3.2. Romatoid Artrit'de Kıkırdak ve Kemik Hasarı

Sinovyumda meydana gelen sinovit ile birlikte matrix metalloproteinaz (MMP) enzimini içeren sinovyal sıvının artması sonucu kıkırdak harabiyeti başlar. Pannus oluşumu ile bozulan eklem içi homeodinamik denge MMP kodlayan messenger RNA (mRNA) seviyelerindeki artış ile birlikte geri dönüşsüz evreye girer(33). Sinovyal dokunun invazyon yeteneği osteoklastların oluşumu ile yakından ilişkilidir. Osteoklastların farklılaşması sinovyal membranda artmıştır; çünkü osteoklast farklılaşmasını uyarıcı NF- $\kappa$ B ligand reseptöründe artmış aktivite ve TNF seviyesinde artış vardır(34). Hayvan modellerinde, artritlik kemik rezorpsiyonu için osteoklastlar önemlidir ve osteoklast blokajı ile birlikte yapısal kemik hasarına müdahale edilebildiği görülmüştür(35). Osteoklastlar yüzeye tutunarak çevresindeki sıkı bağlantılar ile bir mikrobölme oluştururlar ve sentezledikleri MMP 1, 9, 13 ve 14 ile birlikte sistein proteaz ve Katesin K ile birlikte kemik matriksini destrukte ederler. Artiküler kıkırdak; sinovyal fibroblastlar, sinovyal sıvı içindeki nötrofiller ve kondrositler tarafından sentezlenen proteazlar tarafından bozulur. Sinovyal fibroblastlar ile oluşan ilk inflamasyon atağı hasarlı kıkırdaktan kaçan ilk proteoglikanlara yöneliktir. Bu proteoglikan kaybı agreganazlar ile olur, bundan özellikle proteoglikanın kompozitlerini parçalayan agreganaz 5 sorumludur. Daha sonra MMP-3 gibi MMP'ler ile kollajen omurgası bozulur ve proteoglikanların yapışması kalıcı olarak önlenir(36). RA'da meydana gelen eroziv yanıtlara osteoblastik yanıt azalmıştır. Bunun sebebi olarak Wnt sinyal yolağının düzenleyicisi

olan Dickkopf-1 (DKK-1) molekülünün TNF- $\alpha$ 'ya bağılı aktivasyonu sonucu olabileceğı görülmüştür(37).

### 2.1.3.3. Otoantikolarlar

RF, İmmunglobulin G (IgG)'nin Fc parçasıyla reaksiyon veren ve ilk bulunan otoantikordur. Hızlı progresyonu, eroziv hastalığı gösterir(2). Bununla birlikte RF, RA için spesifik değildir, IgG içeren immunkomplekslere karşı T hücresi aracılığı immun yanıt olan durum birçok inflamatuvar hastalıkta oluşur(38).

ACPA, RA için oldukça spesifiktir. Semptomlar ortaya çıkmadan önce de saptanabilir. Daha şiddetli ve agresif hastalığa eşlik eder. Özellikle RF negatif olgularda ACPA pozitifliği daha güçlü tanısal değer gösterir. RA tanısı için %98'den fazla spesifiktir(2). ACPA'nın erken RA'da tanısal değeri olmasına rağmen, ne antijen ne de antikorların artriti indüklediğı gösterilmiştir. Prognostik belirteç olarak ACPA özellikle kardiyovasküler olaylar sebebiyle RA popülasyonunda artmış mortalite ile ilişkilidir. Son olarak ACPA pozitifliği, TNF inhibisyonu yapan ajanlar ile yapılan tedavide olumlu etki gösterdiği görülmüştür. Bu nedenle günlük uygulamada ACPA kişiye özgü tedavi seçeneğinde önemli yer tutmaktadır(39).

### 2.1.3.4. İmmunopatogenez

ACPA ve RF, RA'lı kişilerin yaklaşık % 80'inde bulunur. ACPA'lar RA için oldukça spesifik olduğundan ve genellikle eklem ağrısının gelişmesinden önce ortaya çıktığı için patogenezin merkezinde olmaları muhtemeldir. Sitrulline edilmiş epitoplara karşı immünolojik toleransın kırılması, genel olarak otoimmüniteye ve özellikle ACPA'ya genetik yatkınlığın, ortak epitop motifine sahip HLA alellerine ve sigara içme ve periodontit gibi maruz kalma gibi durumlar ile kolaylaştırılmıştır. ACPA üreten hücrel immünolojinin, birçok otoimmün hastalıkta meydana gelen hücrel immunité ile benzer olması muhtemeldir, antijen spesifik otoreaktif CD4 + T hücrelerine peptitler sunarlar. T-hücresi reseptörü ve CD28 gibi yardımcı uyarıcı reseptörler yoluyla stimülasyon ve uygun bir sitokin ortamı ve patojen ile ilişkili hasarla ilgili moleküller açığa çıkar. Klonal olarak genişletilmiş otoreaktif CD4 + T hücreleri daha sonra, muhtemelen B hücrelerinin T hücrelerine sunulmasıyla kolaylaştırılan sitokinler ve hücre-hücre etkileşimleri yoluyla otoreaktif B hücrelerinin proliferasyonunu, afinite olgunlaşmasını ve Ig sınıfı geçişini sağlamak

için yardım sağlar. Klonal olarak genişletilmiş B hücreleri, daha sonra uzun ömürlü plazma hücrelerinin üretilip üretilmediğine ve kısa ömürlü plazma hücrelerinin havuzunun sürekli olarak CD20 + aktive edilmiş B hücrelerinden rejenere edilip edilmediğine bağlı olarak, plazma hücrelerinde farklılaşabilir ve ACPA'ları süresiz olarak salgılayabilir.

RA hayvan modellerini içeren çalışmalara dayanarak, inflame sinovyal doku içerisinde TNF ve IL-1 üretiminin başlatılması ve sürdürülmesi ile birlikte bunların sürekli üretimi için makrofajlar RA patogeneğinde diğer kritik pro-inflamatuvar sitokinler gibi esastır. RA'daki kronik inflamatuvar durum, kompleks etkileşimler ve sinovyum içinde bulunan ve alınan hücre tipleri arasında pozitif geri besleme döngüleri ile sağlanır. Miyeloid ve hematopoetik olmayan hücrelere ek olarak, T ve B hücreleri bu karmaşık etkileşimlerde muhtemelen önemli rol oynamaktadır. T hücreleri, sinovyal makrofajlar ve fibroblastlar arasındaki etkileşimlere CD69, LFA-1 / ICAM-1 (CD54) ve diğer ligand-reseptör etkileşimleri aracılık eder. Önceden aktive edilmiş T hücreleri, makrofajlar veya fibroblastlar veya her ikisi ile doğrudan hücre-hücre etkileşimi yoluyla antijen-bağımsız mekanizmalar yoluyla RA'da kronik inflamasyonun sürdürülmesine katkıda bulunabilir ve böylece TNF ve eklem hasarına neden olan efektör enzim moleküllerinin arttırılmış üretimine yol açar(3).

**TNF- $\alpha$** , hayvanlarda hemorajik tümör nekrozunu indükleme kabiliyeti ile tanımlanmış olan, 17 kd'lik non-glikolize edilmiş bir proteindir. Bununla birlikte, TNF- $\alpha$  ayrıca immün ve inflamatuvar reaksiyonları düzenler ve böylece bağ dokusuna zarar verebilir. Bu özellikler, TNF- $\alpha$  'nın fibroblast büyümesini uyararak, prostaglandin E'yi, sinovyal hücrelerden kollajenaz salımını, kıkırdakta rezorpsiyonu indükleyerek ve de kıkırdakta proteoglikan sentezini inhibe ederek sinovitin patogeneğine ve romatizmal hastalıklarda eklem yıkımına katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Ek olarak, prokoagülan aktivitenin indüklenmesine ve granülositlerin ve mononükleer hücrelerin yapışmasının artmasına neden olan endotel hücrelerini aktive eder. TNF- $\alpha$  ayrıca IL-1 üretimini sadece endotel hücreleriyle değil aynı zamanda romatoid sinovyal membranın mononükleer hücreleriyle de düzenler. Hem TNF- $\alpha$  hem de IL-1, sinovit ve eklem yıkımını tetikleyebildiğinden, TNF- $\alpha$ 'nın RA'da hastalık sürecini sürdürmede önemli bir rol oynadığını belirtilmiştir(40). TNF tüm inflamatuvar artrit hayvan modellerinde kritik



öneme sahiptir. TNF'nin artrite neden olmasının en çarpıcı örneği; TNF'nin negatif düzenleyici dizelerine ait mRNA'sının silinmesini takiben insan TNF'ini anormal biçimde eksprese eden transgenik bir fareden gelmiştir. Bu fare, sinovyumda yüksek seviyelerde TNF'i eksprese eder ve lenfositlerin yokluğunda bile yıkıcı inflamatuvar artrit gelişmiştir(41,42).

**IL-1;** IL-1  $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-18, IL-33 ve IL-36 gibi pro-inflamatuvar sitokinler; anti-inflamatuvar sitokin olarak IL-37; ve anti-inflamatuvar reseptör blokerleri olan IL-1Ra, IL-36Ra ve IL-38'i içeren filogenetik olarak eski bir ailenin prototipidir. IL-1  $\beta$  başlangıçta sitozoliktir ve post-transyonal olarak IL-1 dönüştüren enzim (ICE, kaspaz 1) ile post-translasyonel olarak da düzenlenir. Bu post-translasyonel düzenlemeye ek olarak, IL-1 $\beta$  üretimi transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel olarak da düzenlenir(3). IL-1, inflamasyonun ana meditörlerinden biridir ve makrofajlar, monositler ve sinovyal hücreler dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir. Üç gen ürünü, IL-1  $\alpha$ , IL-1  $\beta$  ve IL-1ra, IL-1R'lere bağlanan IL-1 ailesinin üyeleri olarak bilinir. IL-1  $\alpha$  ve IL-1  $\beta$ , IL-1 tip I reseptörü için benzer biyolojik aktiviteler sergilerken, IL-1ra, doğal olarak oluşan bir IL-1 inhibitörüdür ve reseptör için yarışır. IL-1 ra'nın defektif olduğu farelerde yapılan çalışmada; IL-1  $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokin seviyelerinin yükseldiği ve histopatolojik incelemelerde insan RA benzeri sinovyal inflamasyon, granülasyon ve erozyon görülmüştür(43). Yapılan bir çalışmada TNF- $\alpha$ 'nın nötrleştirilmesi IL-1  $\beta$ , IL-6 ve IL-8 üretimini azalttığı fakat IL-1 ra'nın IL-6 ve IL-8 seviyesini azaltıp, TNF- $\alpha$  seviyesini düşürmediği görülmüştür. TNF- $\alpha$  ve IL-1 in etkileşiminin tek yönlü olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar ile RA'da anti TNF antikollarının kullanımının klinik yararı bir kez daha görülmüştür(44).

**IL-6,** ortak bir sinyal iletim yolunu paylaşan bir sitokin ailesinin prototipidir. Alıcısı iki zincirden oluşur: çoğu hematopoetik ve bazı hematopoetik olmayan hücrelerde bulunan bir ligand-spesifik IL-6R ve çoğu hücre tipinde bulunan ve tüm IL-6 süper ailesi tarafından kullanılan bir sinyal iletilen zincir olan gp130'dur. IL-6'nın hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar olan hematopoetik ve hematopoetik olmayan hücreler üzerinde birçok etkisi vardır. IL-6'nın belki de bilinen en önemli etkisi IgG üretimini artırması ve plazma hücrelerine farklılaşması için B hücrelerini uyarmasıdır, ancak Th17 hücrelerinin farklılaşmasını destekleyen

birkaç sitokinden biri olarak da tanımlanmıştır. IL-6; akut, nötrofilik inflamasyondan monositler, makrofajlar ve lenfositlerin hakim olduğu kronik inflamasyona geçişte önemlidir. Sistemik olarak, IL-6, karaciğerdeki akut faz yanıtının güçlü bir uyarıcısıdır. RA'da IL-6, fibroblast benzeri sinoviyosit (FLS) 27 ve kondrositler tarafından üretilir, ancak ana lokal kaynak muhtemelen makrofajlardır. Üretimi, sinerjistik olarak TNF ve IL-1 tarafından indüklenir. IL-6 seviyeleri, RA'lı hastaların sinovyal sıvısında ve serumunda yükselir ve serum seviyeleri, akut faz reaktanlarının seviyeleri ile ilişkilidir(3). İnsan IL-6 reseptörüne karşı bloke edici bir antikor olan tocilizumab'ın, RA'da hem semptomların hem de objektif bulguların iyileştirilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir(45).

#### **2.1.4. Klinik**

RA genellikle haftalar, aylar süren sinsi ve yavaş bir şekilde başlar. Hastalığın yaklaşık yarısında bu başlangıç şekli görülür. Bazı hastalarda ilk semptom yaygın kas iskelet ağrıları ve yorgunluk olabilir. Sabah tutukluğu ağrıdan önce ortaya çıkabilir ve RA'da en az 30-45 dk sabah tutukluğu devam etmelidir. Hastaların yaklaşık %10-25'inde semptomların birkaç gün içinde pik yaptığı akut başlangıç görülür ve bu başlangıçta sinsi başlangıca göre simetrik tutulum daha azdır. Yine hastaların %15-20'sinde semptomların günler haftalar içinde ortaya çıktığı subakut başlangıç görülür ve bu grupta sistemik komplikasyonlar sinsi başlangıca göre daha fazla görülmektedir(46).

#### **2.1.4.1. Eklem Tutulum Özellikleri**

##### **2.1.4.1.1 El Eklemleri Tutulumu**

El eklemleri tutulumu RA'nın tipik erken belirtisidir. Metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PIF) ve el bileği eklemlerini içeren sinovit, palpasyon ile belli olan eklem şişliğine sebep olurken, bu dönemde radyolojik bulgu vermez. Parmak eklem ve tendonlarla ilişkili hasarlarda geç evrelerde kuğu boynu deformitesi ve düğme iliği deformitesi oluşabilir. MKF ve PIF erken ve tipik erozyon bölgeleridir. Küçük ve ayrıklı erozyonlar kapsüller yerleşimin yakınında meydana gelir(47). Ekstansör karpi ulnaris tutulumuna bağlı ulnar stiloid sürecinde hassasiyet erken dönemde görülebilir. Fleksör tenosinovite bağlı tetik parmak görülebilir. Yine

MKF eklemlerinde oluşan inflamasyon ve hasar sonrası ulnar deviasyon ve volar subluksasyon oluşurken; el bileği tutulumu ile radyal deviasyon oluşabilir(48).

#### **2.1.4.1.2 Dirsek ve Omuz Eklemleri Tutulumu**

Dirsek eklem tutulumu hastalık şiddeti ile ilgili olarak %20-35 arasında görülür. Erken bulgusu ekstansiyonda kayıptır. Sinovit, bursit eşlik edebilir(46). RA yaygın olarak omuz eklemine tutar ve rotator manşet tendinopatisi, tendon kopması, sinovit ve bursite neden olur. Omuz ekleminde klinik olarak şişlik görülmesi zordur, hastalarda ağrı, sertlik ve eklem hareketlerinde kısıtlılık görülebilir(48).

#### **2.1.4.1.3 Omurga Tutulumu**

RA'da omurga tutulumu çoğunlukla servikal omurga, özellikle üst kısım ile sınırlıdır. En kritik tutulum, atlantoaksiyel ekleminde meydana gelir. Transvers ligaman C1'in C2 üzerinde subluksasyonunu önler. Buradaki tenosinovit odontoid erozyonu ile birlikte transvers ligamandaki gevşekliğe bağlı olarak subluksasyona neden olur. Bu yapısal kusurların bir sonucu olarak vertebral arter yetmezliği de oluşabilir. Servikal omurga tutulumunda baş ağrısı, boyun ağrısı, başın düşebileceği hissi, parestezi gibi klinik belirtiler olabilir. Şiddetli RA'lı bir hastada bu semptomların herhangi birinin gelişimi, acil nörolojik muayene gerektirir(49).

#### **2.1.4.1.4 Alt Ekstremitte Eklemleri Tutulumu**

Ayakta metatarsofalangeal (MTF) tutulumu siktir. Tibiotalar eklem; subtalar ve metatarsal eklem tutulumu kadar görülmez(2). MTF tutulumu ağrılıdır ve sakatlayıcıdır. İleri dönemlerde halluks valgus ve düz tabanlık görülebilir. Diz, RA'lı hastaların % 70-80'inde etkilenir. Hastalığın erken döneminde sık olmasa da, diz sonraki aşamalarda belirgin olarak tutulabilir. Kas atrofisi, fleksiyon kontraktürleri, büyük baker kistleri, valgus instabilitesi agresif sinovitin tipik geç dönem bulgularıdır. Tromboflebit benzeri bir sendrom popliteal kist rüptüründen kaynaklanabilir. Eklem erozyonları nispeten daha geç ortaya çıkar(47). Kalça eklemi RA'da sıkça etkilenir ve ilerleyici hastalığa, total eklem replasmanı gerektiren ciddi sekonder osteoartritlere neden olabilir. Kalça ekleminin kendisinden gelen ağrı, bazen kalçaya yayılabilir. Hastaların çoğunun kalça olarak adlandırdığı büyük trokantere bağlı ağrı, bursit ile daha fazla ilişkilidir. Ani kalça ağrısı gelişimi, uzun

süre kortikosteroid alan hastalarda avasküler nekroz veya kırık olduğunu göstermektedir(49).

#### **2.1.4.2. Ekstra-Artiküler Tutulumlar**

RA'nın eklem dışı belirtileri, başlangıçtan sonra herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Cilt, göz, kalp, akciğer, böbrek, sinir ve gastrointestinal sistemleri içeren ekstra organ tutulumu ile karakterizedir. RA'da ekstra-artiküler organ tutulumu, şiddetli ve aktif hastalığı olan hastalarda daha sık görülür ve artan mortalite ile ilişkilidir(50). Ekstra-artiküler tutulumlar; erkeklerde, RF pozitif hastalarda, HLA DR4 pozitif hastalarda ve Anti nükleer antikor (ANA) pozitif RA hastalarında daha sık görülür(46).

##### **2.1.4.2.1 Cilt Tutulumu**

Romatoid nodül RA'da en sık görülen cilt belirtisidir (%20). Çoğunlukla RF pozitif RA hastalarında görülür ve RA'nın erken dönemlerinde ciddi ekstra-artiküler risk oluşturur. Nodüller genellikle ön kol dirsek gibi dış basınca maruz kalan ekstansör yüzlerde görülür. Diğer cilt lezyonları; küçük damar vaskülit, splinter kanamalar, bacak ülserleri olarak sayılabilir. Pyoderma gangrenosum; enfektif olmayan, kronik, tekrarlayan bir ülserdir ve genellikle RA ile ilişkilendirilen nadir bir hastalıktır. Pyoderma gangrenosum, etiyolojisi bilinmeyen sınırlı bir nekrotizan vaskülitir(50).

##### **2.1.4.2.2 Göz Tutulumu**

RA'da en yaygın oküler tutulum, hastaların en az % 10 ila % 20'sini etkileyen keratokonjunktivit sicca'dır. Semptomların ciddiyeti, artritin şiddeti ile ilişkili olmayabilir. Episklerit genellikle RA aktivitesi ile ilişkilidir. Nodüler veya dağınık olabilen bu süreç akut bir şekilde gelişerek gözde kızarıklık ve ağrıya neden olur; ancak nadiren görme keskinliğinde değişikliklerine neden olur. Sklerit episkleritten daha az yaygındır ve tedavi edilmeyen sklerit, skleromalazi ve körlüğe ilerleyebilir(51).

##### **2.1.4.2.3 Kardiyak Tutulum**

Kardiyak tutulum RA'lı hastalarda granülatöz değişikliklere ve vaskülite bağlı ortaya çıkar. En sık görülen kardiyak bulgu perikardittir. Perikardit sıklıkla

asemptomatiktir. Kardiyak tutulum daha az olarak miyokardit, ileti defektleri, koroner arterit olarak da prezente olabilir(46).

#### **2.1.4.2.4 İç Organ Tutulumu**

Aktif RA karaciğer enzimlerinin yükselmesine sebep olabilir. Felty sendromu RA'ya ek olarak splenomegali ve lökopeni ile karakterize olup hasta popülasyonu genellikle 50-70 yaş arası kadın hastalardır. Artiküler hastalık bu grupta daha ağır seyreder(2).

#### **2.1.4.2.5 Sinir Sistemi Tutulumu**

RA, eldiven-çorap tarzında tipik olarak karıncalanma ve parestezi şeklinde ortaya çıkan periferik bir nöropatiye neden olabilir. Daha az sıklıkla da, sensorimotor nöropati olarak ortaya çıkan mononöritis multipleks görülebilir(48). Eklem tutulumlarına bağlı tuzak nöropatiler en sık görülen nörolojik tablodur. RA'da santral sinir tutulumu nadirdir(46).

#### **2.1.4.2.6 Akciğer Tutulumu**

RA'da önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olan akciğer hastalığı, en sık interstisyel akciğer hastalığı (ILD), hava yolları hastalığı, romatoid nodüller ve plevral efüzyonlar olarak kendini gösterir. Solunum belirtileri RA ilerledikçe genellikle daha yaygın hale gelir, ancak eklem semptomları ile eşzamanlı olarak ortaya çıkabilirler ve hatta eklem tutulumundan önce oluşabilir. RA'da ILD gelişimi için risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet ve sigara öyküsü bulunur. Genel olarak ILD kliniği oturmuş RA'lı hastalarda görülür. Ancak, RA tanısı konmadan önce hastaların % 20'sinde ILD başlamıştır. İdiyopatik ILD'li bazı hastaların RA ile ilişkili otoantikörlerin (RF ve ACPA) görüldüğü, ancak artiküler bulguları olmadığı ve bu hastalardan bazılarında sonrasında klinik olarak RA geliştiği görülmüştür. Akciğer tutulumu ile eklem semptomları arasındaki gecikme 6 yıl kadar olabilir(52). Parankimal pulmoner nodüller genellikle asemptomatiktir ve başka yerde nodülü olan RF pozitif hastalarda bulunur. Kavitasyon yapabilir ve plevral efüzyonlara neden olabilirler(50).

#### **2.1.4.2.7 Damar Tutulumu**

Romatoid vaskülit tipik olarak küçük ve orta boy damarları etkiler. Vaskülitten kaynaklanan organ hasarı ve vaskülit tedavisinin sonuçları nedeniyle önemli morbidite ile ilişkilidir. RA hastalarında vaskülit oluşma riski klinik ve genetik faktörleri içerir. Genel popülasyonda RA gelişimi için bir risk faktörü olan sigara, RA hastalarında artmış vaskülit riski ile de ilişkilidir(53). Kutanöz vaskülit en sık görülen paternidir. Sistemik vaskülit ise RA'nın en korkulan komplikasyonlarından biridir ve RA'lı hastaların %1'inden azında görülür(46).

#### **2.1.4.2.8 Böbrek Tutulumu**

Böbreklerin direkt etkilenmesi seyrekdir. Kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişebilir. Uzun süreli RA'lı olgularda amiloidoz gelişimi nadiren olur ve hastalığın ilerleyişini kötü etkiler(2). RA'da sekonder reaktif amiloidozun bir sonucu olarak düşük dereceli membranöz nefropati, glomerülit, vaskülit ve nefrotik sendrom tanımlanmıştır. Mezangiyoproliferatif glomerulonefrit, RA hastalarında sistemik organ tutulumunun bir işareti olarak kabul edilir(51).

#### **2.1.4.2.9 Hematolojik Tutulum**

RA'da hematolojik bulgular; anemi, özellikle NSAID ile indüklenen demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi; nötropeni, Felty sendromu, büyük granüler lenfosit sendromu ve ilaca bağlı nötropeni; trombositopeni, otoimmün ve ilaca bağlı trombositopeni ve hematolojik maligniteler olmak üzere geniş bir kategoride gözlenir. RA ile ilişkili yaygın hematolojik bulguların çoğu aslında ilaç tedavisinden kaynaklanmaktadır, özellikle kronik NSAID kullanımı ile ilişkili demir eksikliği anemisi ve DMARD tedavisinin doğrudan kemik iliği toksisitesi ile ilişkilidir(54). Ayrıca normal popülasyonla karşılaştırıldığında RA'da non-Hodgkin lenfoma riski artmıştır(46).

#### **2.1.5. Tanı**

RA'nın spesifik bir bulgusu ve laboratuvar testi yoktur. Simetrik eklem ağrısı, el ve ayak eklemlerinde şişlik, sabah tutukluğu olan hastalarda özellikle RF ve ACPA pozitif ise RA düşünülmelidir(46). 1987 yılında ACR tarafından RA sınıflandırma kriterleri (Tablo 2.1) geliştirilmiştir. Her ne kadar bu kriterler RA'lı

hastaları klasifiye etmeye yönelik olsa da pratikte tanı kriteri olarak da kullanılmaktadır. RA tanısı için belirtilen 7 kriterden en az 4 tanesinin hastada bulunması gereklidir. 1-4. kriterler en az 6 haftadır mevcut olmalıdır(55).

**Tablo 2.1.** 1987 ACR kriterleri(55)

<b>KRİTERLER</b>	<b>AÇIKLAMA</b>
1. Sabah tutukluğu	Eklem çevresinde 1 saatten fazla süren sabah tutukluğu*
2. En az 3 eklemdede artrit	En az üç eklem bölgesinde hekim tarafından kaydedilen yumuşak doku şişliği veya sinoviyal sıvı artışı ile beraber olan artrit, *
3. El eklemlerinde artrit	Elde en az bir eklem bölgesinde şişlik,*
4. Simetrik artrit	Aynı eklem bölgesinde bilateral olarak artrit (PİF, MKF, MTF'de mutlak bilateral tutulum olmayabilir.)*
5. Romatoid nodüller	Kemik çıkıntılar, eklem ekstansör yüzlerinde subkutan nodüller,
6. RF pozitifliği	Herhangi bir yöntemle RF pozitifliğinin gösterilmesi,
7. Radyolojik bulgular	Ön-arka el ve bilek grafilerinde periartiküler osteopeni veya erozyonların saptanması

7 bulgudan en az 4 tanesi pozitif olmalı

\* En az 6 hafta süre ile devam etmelidir,

ACR: Amerikan Romatoloji Cemiyeti

Daha sonra 2010 yılında yeni tanı kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 2.2)(56).

**Tablo 2.2.** ACR/EULAR 2010 RA Klasifikasyon Kriterleri(56)

	<b>Puan</b>
<b>A. Eklem Tutulumu</b>	
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem	2
4-10 küçük eklem	3
>10 eklem (en az bir küçük eklem)	5
<b>B. Seroloji</b>	
Negatif RF ve anti-CCP	0
Düşük titrede (<3 kat) pozitif RF veya anti-CCP	2
Yüksek titrede(>3 kat) pozitif RF veya anti-CCP	3
<b>C. Akut Faz Yanıtları</b>	
Normal CRP veya ESH	0
Yüksek CRP veya ESH	1
<b>D. Semptom Süresi</b>	
<6 hafta	0
≥6 hafta	1

Toplam puanın 6 ve üzerinde olması RA açısından anlamlı kabul edilmiştir.

ACR: Amerikan Romatoloji Cemiyeti

EULAR: Avrupa Romatoloji Cemiyeti

CRP: C-reaktif protein

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

### 2.1.6. Tedavi

RA fonksiyon kaybı riskinin yüksek olduğu, günlük yaşam aktivitelerini ileri derecede bozan bir hastalık olduğu için farmakolojik tedaviler ile birlikte tüm rehabilitasyon uygulamalarının kombinasyonu hastalığın tedavisi için zorunludur. RA tedavisinde temel amaç remisyonudur. Eklemde inflamasyonun baskılanması,



eklemde harabiyet oluşmasının önlenmesi veya azaltılması hedeflenmeli, remisyon sağlanmazsa en düşük hastalık aktivitesi ikincil hedef olmalıdır(2).

Farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri arasında kognitif bilişsel terapi, aerobik egzersizler, eklem hareket açıklığı egzersizleri, hasta eğitimi ve akupunktur, masaj, osteopati gibi alternatif tedavi yöntemleri sayılabilir(57). Fiziksel tıp modalitelerinden sıcak veya soğuk uygulaması, elektriksel stimülasyon ve hidroterapi gibi yöntemler hastalığın seyri sırasında kullanılmaktadır(58).

### **2.1.6.1. Farmakolojik Tedavi**

RA tedavisi son 30 yılda çarpıcı bir şekilde değişmiştir. Günümüzde çok sayıda kullanabileceğimiz birçok ajan bulunmaktadır. Konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar (csDMARD), çapa ilacı olarak kullandığımız metotreksat (MTX) ve ek olarak biyolojik tedaviler ile birlikte son zamanlarda hedefe yönelik sentetik DMARD'ların onaylanmasıyla birçok tedavi seçeneği sunulmuştur. Yeni tanımlanan sınıflama kriterleri hastalar için erken tedavi seçeneklerinin belirlenmesini teşvik etmektedir. Mevcut tedavi seçeneklerinden bağımsız olarak en iyi sonucu hedefleyen stratejik algoritmalar ile tedavi önerilmektedir(59).

#### **2.1.6.1.1 Nonsteroidal Anti İnflamatuvar İlaçlar (NSAID)**

Eklem ağrılarını ve şişliğini azaltmak için RA'nın tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılır. Bununla birlikte hastalığın seyrini değiştirmedikleri için tek başına kullanılmamalıdır. RA'lı hastalarda NSAID kullanımından sonra ortaya çıkan ciddi komplikasyonlar osteoartritli hastalara göre neredeyse iki kat daha fazladır ve gastrointestinal yan etkilerin semptomları için yakından izlenmeleri gerekir(60). NSAID'ler, siklooksijenaz (COX) enzimlerinin enzimatik aktivitesini inhibe edip prostoglandin sentezini azaltarak etki ederler. COX enziminin COX-1 ve COX-2 olmak üzere 2 izoformu bulunmaktadır. Geleneksel NSAID'lerin çoğu, COX-1 ve COX-2 için aralarında potens olarak farklılıklar olsa da, her iki izoformu da inhibe eder. Meloksikam, nimesulid, etodolak ve diklofenak daha fazla olmak üzere geleneksel NSAID'lerin, COX-2 selektifitesi COX-1'e göre fazladır(61).

### 2.6.1.1.2 Glukokortikoidler (GC)

GC'ler RA tedavisinde 1948 yılından beri kullanılmakta olup anti-inflamatuvar ve immunsupresif etkileri birçok mekanizma üzerinden olmaktadır(62,63). Bunlardan bazıları; prostaglandin ve lökotrien sentezinin inhibisyonu, makrofaj fagositozunda azalma, IL-1 sekresyonunda ve monosit sayısında azalma, kollajenaz ve lizozomal enzimlerin salınımının engellenmesi sayılabilir(63). GC'ler genomik ve nongenomik yollarla birçok hücre ve sitokin üzerinde immunsupresif etkilerini gösterirler. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-2 reseptörü, IL-6, IFN gama gibi pro-inflamatuvar sitokinleri azaltarak ve anti-inflamatuvar proteinlerden IL-10 ve anneksin A1 gibi maddelerin sentezini artırarak etkilerini gösterir(64). EULAR önerisi olarak RA tanısı konulduktan sonra hastalara düşük doz ve kısa süreli GC tedavisi DMARD ile kombine olarak verilmesi önerilmektedir(65).

### 2.6.1.1.3 Hastalık Modifiye Edici İlaçlar (DMARD)

DMARD kullanımı RA tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Son yapılan değerlendirmelerde DMARD tedavi seçenekleri sınıflandırılmıştır. Sentetik ve biyolojik olarak iki sınıfa ayrılmıştır. Sentetik DMARD'lar; csDMARD ve hedefe yönelik sentetik DMARD (tsDMARD) olmak üzere de ikiye ayrılmaktadır. Bu gruplarda csDMARD olarak metotreksat (MTX), leflunomid, sülfasalazin ve GC; tsDMARD olarak tofacitinib ve baricitinib bulunmaktadır. Biyolojik DMARD'lar (bDMARD) orijinal biyolojik (bo) ve biyobenzer (bs) DMARD olarak ikiye ayrılmaktadır. boDMARD'lar: TNF inhibitörleri (infliksimab, sertolizumab pegol, adalimumab, golimumab, etanercept), tocilizumab, rituksimab, abatacept, clazakizumab, sarilumab and sirukumab olarak sınıflanmıştır(59).

#### 2.6.1.1.3.1 Konvansiyonel Sentetik DMARD'lar (csDMARD)

**MTX**, folik asit inhibitörü olarak ilk kez 1947'de sentezlenmiş olup RA tedavisinde 1962'den itibaren kullanılmaya başlanmıştır. MTX'in etkisi dihidrofolat redüktaz, timidilat sentaz, 5-aminoimidazol-4-karboksamid ribonükleotit-transformilaz gibi folat bağımlı enzimlerin yarışmalı inhibisyonu ile açıklanmaktadır. RA'da tedavi dozu sıklıkla haftada bir kez 15–25 mg'lık dozaj olarak önerilir, oral veya deri altı olarak uygulanır ve ardından yan etkileri azaltmak için genellikle ertesi

gün 5 mg folik asit uygulanır(66). EULAR ve ACR tarafından MTX; tanı konulduktan sonra monoterapi olarak ilk seçenek olarak önerilmektedir(59,67).

**Leflunomid**, pirimidin sentetazı inhibe ederek T hücre proliferasyonunu bloke ederek etki gösterir. Leflunomidin tek başına kullanımını radyolojik olarak tespit edilen eklem hasarını önlediği gösterilmiştir. En sık görülen yan etkileri gastrointestinal semptomlar ve hepatotoksisitedir. Genellikle günde 10-20 mg dozunda kullanılması önerilmektedir(68).

**Sulfasalazin**, aktif maddesi sulfapiridin üzerinden çok yönlü etki gösterir fakat tam etki mekanizması halen anlaşılamamıştır. Radyolojik progresyonda gerileme sağladığı gösterilmiştir. Diğer DMARD'lara göre daha ucuz, daha az toksik ve daha az ilaç etkileşimi olduğundan sıklıkla tercih edilmektedir(69).

**Anti malaryal ilaçlar**, hidrosiklorokin (HCQ) ve klorokin olarak sınıflanmasına rağmen klinikte hidrosiklorokinin yüksek güvenlik profiline sahip olması sebebiyle klorokin nadiren kullanılır. RA için diğer immünsupresif ve biyolojik tedavilerle karşılaştırıldığında, HCQ'nun göreceli etkinliği düşüktür; ancak, HCQ sıklıkla RA için kombinasyon rejimlerinde ek tedavi olarak kullanılır. Etki mekanizmasının lizozom ve fagozomların fonksiyonlarını etkileyerek olduğu düşünülse de; son zamanlarda yapılan çalışmalarda toll-like reseptör inhibisyonu ile de etki yaptığı gösterilmiştir(70).

#### **2.6.1.1.3.2 Biyolojik DMARD'lar (bDMARD)**

Günümüzde, RA için onaylanmış biyolojik ilaçlar TNF inhibisyonu, IL-6 reseptör inhibisyonu, T hücresi ko-stimülasyon blokajı ve B hücresi üzerine etkili tedaviler olarak dört farklı etki mekanizmasına sahiptirler. TNF inhibitörleri arasında, beş bileşik, intravenöz kullanım için (infliksimab) ve dört adet deri altı uygulama için (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept ve golimumab) onaylanmıştır(13).

TNF, iki reseptör kullanarak etkilerini gösterir. İlk olarak p55 olarak bilinen TNF reseptörü (TNFR) 1, tüm hücrelerde bulunan pro-inflamatuvar olarak görev alarak IL-1, IL-6, GM-CSF gibi sitokinlerin oluşumuna sebep olur. İkinci olarak, p75 olarak da bilinen TNFR2, sınırlı dokularda mevcuttur, onarım ve homeostaz gibi mekanizmalarda görev alır. Bu nedenle, TNFR1'in seçici blokajının TNF blokajından

daha faydalı olması bir ihtimaldir. İnflksimab; kimerik IgG monoklonal antikordur, Etanercept; TNFR2 ve IgG1 Fc proteini ile birleştirilmiş füzyon proteindir, Adalimumab; tamamen insan monoklonal antikordur, Certolizumab pegol; monoklonal antikorum fab parçasının polietilen glikol ile bağlanması ile elde edilmiştir, Golimumab; tamamen insan monoklonal antikordur(71).

Tofaticinib, janus ilişkili kinaz inhibisyonu yapan tirozin kinaz inhibitörü ailesinin bir üyesidir. Tofaticinib oral yoldan kullanılır. Daha çok aktif hastalığı olanlarda ve diğer ilaçlara yanıtızsızlık durumunda düşünölen bir ajandır(72). Abatacept, T hücreleri üzerinden etki etmektedir. CD28'in CD80/86 antijen sunucu hücre proteiniyle etkileşimi sonucu inflamatuvar reaksiyonlar başlar. CTLA-4, CD80/86' a yüksek afinite gösteren T hücre aktivasyonunu inhibe eden bir proteindir. Abatacept, CTLA-4 IgG olarak etki ederek T hücre inhibisyonu yapmaktadır(73). Rituximab, CD20'yi hedef alan, RA tedavisi için onaylanmış tek B hücrelere yönelik monoklonal antikordur; yakın gelecekte biyobenzer molekülü beklenmektedir(13). Rituximab RA tedavisinde, anti TNF tedavilere yanıtızsız aktif RA'lı hastalarda 2 hafta arayla uygulanan iki doz olarak ve hastalık aktivitesi devam ederse 6 ay sonraki tekrar dozlarla onay almıştır(74).

## 2.2. Stronsiyum Klorid (Sr)

Sr metali su ve oksijenle hızla reaksiyona girer ve bu nedenle doğada sadece 2+ oksidasyon durumunda bulunur. Doğal Sr radyoaktif değildir ve dört stabil izotopik formda bulunur. Sr, yer kabuğunun % 0.02-0.03'ünü oluşturur ve en çok selestit (Sr sülfat) veya stronsiyanit (Sr karbonat) olarak bulunur. Sr bileşikleri seramik ve cam sanayisinde, floresan ışıklarda, boya pigmentlerinde ve medikal alanda Sr klorür ve Sr peroksit formunda kullanılır. Sr yetişkin insan vücudunda 0.3-0.4 g kadar bulunur ve bu miktarın %99'u kemiklerde dir. Gastrointestinal sistemden Sr alımı ve Sr'nin kemiklerde absorpsiyonu kalsiyum, fosfatlar veya sülfatlarla birlikte uygulanmasıyla azalır(7).

Normal bir diyet çoğunlukla sebze ve tahıllardan elde edilen 2-4 mg Sr / gün içerir. Daha önceki tahminlere göre, yer kabuğunda Sr'nin kalsiyuma oranı 8 mg Sr / 1000 mg Ca civarındadır, ancak bir bölgeden diğerine değışkenlik gösterebilir. Genel olarak Sr bağırsaklardan az miktarda emilir. D vitamini bağırsaklardan Sr emilimini

artırırken, kalsiyum inhibe eder. Ayrıca laktoz ve diğer karbonhidratlar Sr ve kalsiyum emilimini artırır. Sr'nin pek çok fizyolojik süreçte kalsiyum ile yer değiştirebileceği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Biyolojik membranlar arasında örneğin gastrointestinal emilim, böbrek atılımı, laktasyon ve plasental geçişde aktif bir taşıma olduğunda, kalsiyumun Sr'den daha kolay taşındığı anlaşılmaktadır(75). Sr'nin toprakta bol olduğu ve bitkisel beslenmenin yaygın olduğu yerlerde, Sr alımı artar ve sonuçta Sr / kalsiyum oranı yükselir. Bu, paratiroid bezi aktivitesinin inhibisyonuna, böbreklerin aktif D vitamini metabolit üretiminde bir azalmaya ve raşitizme yol açabileceği belirtilmiştir(76). Sr'nin birçok çalışmada postmenopozal osteoporozlu kadınlarda etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir(8,9). Sr ranelat'ın osteoporozlu bireylerde cinsiyet ayrımı yapmaksızın etki ettiği de gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada erkek osteoporozlu bireylerde postmenopozal kadın osteoporoz hastalarla benzer derecede etki ettiği belirtilmiştir(77). Yapılan bir çalışmada fare konnektif doku fibroblast hücre kültürlerinde Sr klorid'in hiçbir konstrasyonda hücre canlılığı üzerine olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir(78). Yine yapılan bir çalışmada Sr tuzlarının in vitro kültürlerde keratinosit kaynaklı TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6'yı baskılayabildiği gösterilmiştir(79).

Sr 'nin kemik üzerinde belirgin olumlu etkileri olmasına rağmen hücreSEL düzeyde etki mekanizması hala tam anlaşılamamıştır. Özellikle son 10 yılda yapılan çalışmalarda birkaç hipotez ortaya konulmuştur. İlk mekanizmanın Sr'nin kemik hücreleri olan osteoblast, osteoklast ve osteosit üzerinde kalsiyum algılayıcı reseptör aracılığıyla (CaSR) osteoblast proliferasyonu ve osteoklast apoptozuna yol açtığı düşünülmektedir. İkinci mekanizma olarak ise Sr'nin bir hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz aracılığı ile COX ve Prostoglandin E2 ekspresyonunu aktive ettiği düşünülmektedir. Üçüncü mekanizmanın ise osteoblastlarda RANKL ekspresyonunu azaltarak olduğu belirtilmiştir(80).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda Sr'nin osteoartrit tedavi rehberlerinde yer alabileceği görüşü belirtilmiştir. Bu alanda yapılmış olan çalışmaların derlendiği birçok yayında Sr'nin osteoartrit tedavisinde yeni bir hastalık modifiye edici ilaç olabileceği vurgulanmıştır. Osteoartritli hastalarında Sr'nin; fonksiyonel kapasitede iyileşme, ağrı skorlarında azalma ve eklem hasarında gerileme sağladığını bildiren yayınlar mevcuttur(81–83).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu onayı alındı (Ek 1). Çalışmamızın deney aşaması Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. Deney aşaması sonlandıktan sonra alınan kan örnekleri Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında, alınan doku örnekleri Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında değerlendirilmiştir.

#### 3.1. Deney Hayvanları

Çalışmaya alınan denekler Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarından temin edilmiştir. Çalışmamızda her bir grupta 8 adet toplam 48 wistar-albino cinsi, 200-220 gram, 4 aylık dişi ratlar kullanıldı. Ratlar  $22\pm 1$  °C oda sıcaklığında,  $\%50\pm 5$  nem oranında, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık siklusunda ve sesden uzaklaştırılmış ortamda tutuldu. Beslenmeleri için standart rat yemi ve musluk suyu kullanıldı.

#### 3.2. Deneysel Uygulamalar

Çalışmamıza alınan ratlar rastgele olarak her grupta 8 rat olacak biçimde 6 gruba ayrıldı. Deneysel artrit modeli oluşturmak için tarif edilen metodlara göre ısıda öldürülmüş ve kurutulmuş Mycobacterium tuberculosis içeren sıvı parafin emülsiyonu (Freund's Complete Adjuvan, FCA, Sigma Aldrich) hayvanların sağ arka ayak pençelerine, 22 numaralı iğne ile 0,1 ml olarak intradermal yolla tek doz uygulandı(84,85). Uygulama Şekil 3.1'de gösterilmiştir. Deneysel artrit modeli 17. gün olarak kabul edildi ve 17. ve 27. günler arasında uygulanacak tedaviler verildi.

Grup 1: Kontrol grubu olarak alındı ve hiçbir müdahalede bulunulmadı.

Grup 2: FCA ile artrit modeli oluşturuldu ve 17 ile 27.günler arasında 10 gün süreyle kullanacağımız ilacın çözücüsü olan distile su 1ml/kg tek doz olarak oral gavaj yolu ile verildi.

Grup 3: FCA ile artrit modeli oluşturuldu ve 17 ile 27.günler arasında 10 gün süreyle Sr klorid 5 mg/kg tek doz olarak oral gavaj yolu ile verildi.

Grup 4: FCA ile artrit modeli oluşturuldu ve 17 ile 27.günler arasında 10 gün süreyle Sr klorid 25 mg/kg tek doz olarak oral gavaj yolu ile verildi.

Grup 5: FCA ile artrit modeli oluşturuldu ve 17 ile 27.günler arasında 10 gün süreyle Sr klorid 50 mg/kg tek doz olarak oral gavaj yolu ile verildi.

Grup 6: FCA ile artrit modeli oluşturuldu ve 17 ile 27.günler arasında 10 gün süreyle diklofenak sodyum (Diclomec, Abdi İbrahim) 5 mg/kg tek doz olarak oral gavaj yolu ile verildi.

Çalışma son tedavi gününden 24 saat sonra sonlandırıldı. Çalışmada enjeksiyon günü 0. gün olarak kabul edilerek, tüm gruplarda dijital kumpas ile pençe çevresi ölçümü 0, 17, 20, 24 ve 28. günlerde yapıldı (Şekil 3.2). Aynı şekilde klinik artrit skorlaması 0-4 arasında değerlendirilen bir skala ile 0, 17, 20, 24 ve 28. günlerde değerlendirildi(86) (Tablo3.1). Ayrıca çalışma boyunca ağırlık ölçümleri 0, 17, 20, 24 ve 28. günlerde kaydedildi.



**Şekil 3 1.** Artrit Modeli Oluşturulması



**Şekil 3 2.** Dijital Kumpas

**Tablo 3 1.** Klinik Artrit Skorlaması

0	Artrit yok
1	Eklemdede hafif ödem ve kızarıklık
2	Eklemdede orta derecede ödem ve kızarıklık
3	Eklemdede şiddetli ödem ve kızarıklık
4	Eklemdede ankiloz

### 3.3. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması

Çalışmanın sonunda tüm ratlar uygulamalar bittikten sonra ratların anestezi altında (ksilazin 3mg/kg + ketamin 90mg/kg) kalplerinden kan örnekleri (3-5 ml) alındıktan hemen sonra servikal dislokasyon ile ötenazi işlemi yapıldı. Ratlardan alınan serum örneklerinden TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$  ve IL-6 düzeyleri Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında ELISA yöntemi ile çalışılmak üzere uygun koşullarda saklandı.

Ratların deney sonunda sağ diz altından ampute edilerek alınan örnekler uygun saklama koşullarında saklanarak histolojik ve immunohistokimyasal incelemeler yapmak üzere Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında değerlendirildi.

### 3.4. Histopatolojik Değerlendirme

Ratların sağ ayak örneklerine fiksasyon amacıyla % 10'luk formaldehitte 24 saat bekletildikten sonra dekalsifikasyon işlemi uygulandı. Dekal solüsyonunda (%10 formic asit, %8 Hydrocloric asit ve distile su) 72 saat bekletilen doku



örneklerinden MTF eklemleri içeren dokular takip işlemine alındı. Sacura marka Doku Takip Cihazı ile 15 saat süren doku takip işleminde alkol, ksilen ve parafin aşamalarından geçirilerek dehidratasyon, şeffaflandırma ve doku sertleştirme işlemi tamamlandı. Daha sonra Thermo Shandon marka doku gömme cihazında parafine gömme işlemi yapılarak dokular blok haline getirildi. Bloklar buzdolabında soğutulduktan sonra Leica marka mikrotom cihazında 2.5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitlerin bir kısmı hematoksilin-eozin boyamak için normal lama, bir kısmı ise immünohistokimya boyamak için pozitif yüklü lama alındı. Hematoksilin-Eozin boyama için kesit alınan preparatlar deparafinizasyon işlemi için etüve kaldırılarak 65 derecede 1,5 saat bekletildi. Etüvden çıkarılan preparatlar ksilende 20 dakika bekletildi. Etil alkol serilerinde (%100, %90, %80) 10 dakika tutularak çeşme suyunda yıkandı. Yıkama işleminden sonra Hematoksilin boyasında (Facepath marka) 2,5 dakika bekletildi. Tekrar çeşme suyunda yıkandıktan sonra asit alkol solüsyonuna 1 defa batırılıp tekrar çeşme suyuna alındı. Amonyaklı suya 3 defa batırılarak tekrar çeşme suyunda yıkamaya alındı. Yıkama işleminden sonra eozin solüsyonuna 1,5 dakika bekletildi. Alkol serilerine (%80, %90, %10) 4-5 defa batırılarak boyama işlemi tamamlandı. Preparatlar kurutulmak üzere etüve kaldırıldı. Etüvden çıkarıldıktan sonra ksilende şeffaflanması için 10 dakika bekletildi. Ksilenden çıkarılan preparatlara entellan damlatılarak lam üzerine lamel kapatıldı. Pozitif yüklü lamlara alınan preparatlara ise Ventana Benchmark XT cihazında Dab Detection Kiti ile immünohistokimya boyama yapıldı. TNF- $\alpha$  (Abcam, polyclonal, 1/100 dilüsyon, 32 dk inkübasyon süresi) antikoru ile immünohistokimya boyamaları yapılan preparatlara daha sonra entellan damlatılarak kapama işlemi yapıldı ve mikroskopik değerlendirme aşamasına geçildi.

Mikroskopik değerlendirmeler patoloji laboratuvarında uzman bir patolog tarafından gruplara ait bilgisi olmadan kör olarak incelendi. Alınan örneklerden kesitlerde en az iki MTF eklemi görülen kesitler değerlendirmeye alındı. Hematoksilin-eozin ile boyanan preparatlardaki değerlendirmeler ekleme komşu dokulardaki inflamasyon derecesi, sinovyal hiperplazi, kıkırdak erozyonu ve kemik erozyonu olarak değerlendirildi. Değerlendirmeler X40, X100, X200 ve X400 büyütme sahalarda incelenerek yapıldı. İnflamasyon skoru değerlendirmesi; 0: mononükleer hücre infiltrasyonu yok, 1: hafif derecede mononükleer hücre

infiltrasyonu (%1-10), 2: orta derecede mononükleer hücre infiltrasyonu (%11-50), 3: ağır derecede mononükleer hücre infiltrasyonu (%51-100) olarak skorlandıktan sonra ilgili alanda görülen abse varlığı +1 puan, granülom varlığı +1 puan toplam skora eklenerek toplamda 0-5 arasında skorlandı. Sinovyal hiperplazi değerlendirilmesi; 0: sinovyal hiperplazi yok, 1: hafif derecede sinovyal hiperplazi (5-10 katman), 2: orta derecede sinovyal hiperplazi (11-20 katman), 3: ağır derecede sinovyal hiperplazi (>20 katman) olarak skorlandı. Kıkırdak erozyonu değerlendirilmesi; 0: kıkırdak erozyonu yok, 1: hafif derecede kıkırdak erozyonu (%1-10), 2: orta derecede kıkırdak erozyonu (%11-50), 3: ağır derecede kıkırdak erozyonu (%51-100) olarak skorlandı. Kemik erozyonu değerlendirilmesi; 0: kemik erozyonu yok, 1: hafif derecede kemik erozyonu (H&E X400 büyütmede), 2: orta derecede kemik erozyonu (H&E X100 büyütmede), 3: ağır derecede kemik erozyonu (transkortikal) olarak skorlandı. Yukardaki değerlendirmeler modifiye edilerek daha önce uygulanan metodlara göre yapıldı(87).

İmmunohistokimyasal değerlendirmelerde eklem ve ekleme komşu dokulardaki TNF- $\alpha$  boyanma paternlerine göre fokal ve diffüz olarak iki kategoride incelendi. Alınan örneklerden kesitlerde en az iki MTF eklemi görülen kesitler değerlendirmeye alındı. Değerlendirmeler X40, X100, X200 ve X400 büyütme sahalarında incelenerek yapıldı. Fokal boyanma; 0: boyanma yok, 1: 0-10 hücre, 2: 10-20 hücre, 3: 20 den fazla hücre olarak skorlandı. Diffüz boyanma; 0: boyanma yok, 1: hafif derecede diffüz boyanma (%1-25), 2: orta derecede diffüz boyanma (%26-75), 3: ağır derecede diffüz boyanma (%76-100) olarak skorlandı. İki boyanma paternindeki skorlar toplanarak toplam skor hesaplandı.

### 3.5. TNF- $\alpha$ Ölçümü

Ratlardan alınan serum örneklerinden TNF- $\alpha$  ölçümü için ELISA kiti kullanıldı. ELISA kiti prosedürüne göre sırasıyla şu işlemler yapıldı: Standart çalışma solüsyonları derişimleri sırasıyla 2500, 1250, 625, 312,5, 156,3, 78,1, 39,1pg/L olacak şekilde 7 EP tüpünde hazırlandı. ELISA plate'e 100 $\mu$ L standartlar eklendi. Geri kalan kısımlara 50'şer  $\mu$ L örnekler eklendi. Örneklerin konulduğu kuyucuklara 50  $\mu$ L biotin-conjugate eklendi (Konsantre biotin conjugate çözeltisi, assay buffer ile 1:100 oranında sulandırılarak kullanıldı). Plate 120 dk 18-25 $^{\circ}$ C'de

400 rpm de karıştırılarak inkübe edildi. Plate 6 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı (50 mL konsantre yıkama solüsyonu 950 mL distile su ile sulandırılarak). Daha sonra bütün kuyucuklara 100 µL streptavidin-HRP eklendi. Konsantre streptavidin-HRP, assay buffer ile 1:100 oranında sulandırılarak kullanıldı. Plate 60 dk 18-25<sup>0</sup>C'de 400 rpm de karıştırılarak inkübe edildi. Plate 6 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. 100µL TMB substrate solution her göze eklendi. 10 dk boyunca 18-25<sup>0</sup>C'de inkübe edildi. 100 µL stop solüsyonu her göze eklendi. 450 nm de absorbans değerleri okundu.

### 3.6. IL-1 β Ölçümü

Ratlardan alınan serum örneklerinden IL-1 β ölçümü için ELISA kiti kullanıldı. ELISA kiti prosedürüne göre sırasıyla şu işlemler yapıldı: Standart çalışma solüsyonları derişimleri sırasıyla 2000, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3 pg/L olacak şekilde 7 EP tüpünde hazırlandı. ELISA plate'e 100µL standartlar eklendi. Geri kalan kısımlara 50'şer µL örnekler eklendi. Örneklerin konulduğu kuyucuklara 50 µL biotin-conjugate eklendi (Konsantre biotin conjugate çözeltisi, assay buffer ile 1:100 oranında sulandırılarak kullanıldı). Plate 120 dk 18-25<sup>0</sup>C'de 400 rpm de karıştırılarak inkübe edildi. Plate 6 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı (50 mL konsantre yıkama solüsyonu 950 mL distile su ile sulandırılarak). Daha sonra bütün kuyucuklara 100 µL streptavidin-HRP eklendi. Konsantre streptavidin-HRP, assay buffer ile 1:100 oranında sulandırılarak kullanıldı. Plate 60 dk 18-25<sup>0</sup>C'de 400 rpm de karıştırılarak inkübe edildi. Plate 6 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. 100µL TMB substrate solution her göze eklendi. 10 dk 18-25<sup>0</sup>C inkübe edildi. 100 µL stop solüsyonu her göze eklendi. 450 nm de absorbans değerleri okundu.

### 3.7. IL-6 Ölçümü

Ratlardan alınan serum örneklerinden IL-6 ölçümü için ELISA kiti kullanıldı. ELISA kiti prosedürüne göre sırasıyla şu işlemler yapıldı: Standart çalışma solüsyonları derişimleri sırasıyla 2000, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3 pg/L olacak şekilde 7 EP tüpünde hazırlandı. ELISA plate'e 100µL standartlar eklendi. Geri kalan kısımlara 50'şer µL örnekler eklendi. Örneklerin konulduğu kuyucuklara 50 µL biotin-conjugate eklendi (Konsantre biotin conjugate çözeltisi, assay buffer ile 1:100 oranında sulandırılarak kullanıldı). Plate 120 dk 18-25<sup>0</sup>C'de 400 rpm de karıştırılarak inkübe edildi. Plate 6 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı (50 mL

konsantre yıkama solüsyonu 950 mL distile su ile sulandırılarak). Daha sonra bütün kuyucuklara 100 µL streptavidin-HRP eklendi. Konsantre streptavidin-HRP, assay buffer ile 1:100 oranında sulandırılarak kullanıldı. Plate 60 dk 18-25°C'de 400 rpm de karıştırılarak inkübe edildi. Plate 6 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. 100µL TMB substrate solution her göze eklendi. 10 dk 18-25°C inkübe edildi. 100 µL stop solüsyonu her göze eklendi. 450 nm de absorbans değerleri okundu.

### **3.8. İstatistiksel Analiz**

Bu çalışmada  $\alpha$ : 0.05,  $\beta$ : 0.20, (1- $\beta$ ): 0.80 alındığında her bir gruba 8 rat alınmasına karar verildi ve testin gücü p: 0.80 olarak bulundu. Çalışmaya alınan rat sayısı Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları yönetmenliğine göre grup başına 8 ile sınırlandırıldığı için çalışmanın analizleri parametrik olmayan testler ile değerlendirilmiştir. Aynı gün içerisindeki grupların çoklu karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis H testi, ikili karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Aynı grubun farklı günlerdeki ölçümlerinin çoklu karşılaştırmalarında Friedman F testi, ikili karşılaştırmalarında Wilcoxon işaret testi kullanılmıştır. Tüm testler %95 güven seviyesinde incelenmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmanın 26. gününde yapılan kontrollerde VI. Gruptan bir rat ex olmuştur. VI. grubun değerlendirmeleri ve istatistiksel analizleri 7 rat üzerinden yapılmıştır.

##### 4.1. Klinik Artrit Skorlaması

Çalışmanın 17. Gününde yapılan ilk değerlendirmede kontrol grubuna kıyasla tüm gruplarda klinik artrit skorlamasında anlamlı artış bulundu ( $p<0,05$ ). Bu da başarılı bir şekilde artrit modeli oluşturduğumuzun göstergesidir. Tedaviye başladığımız 17. gün ile tedavi sonu 28. gün arasında Grup III, Grup IV, Grup V ve Grup VI'da klinik artrit skorlarında anlamlı azalma görülmüştür ( $p<0,05$ ). Klinik artrit skorlarında anlamlı azalma görülen Grup III, Grup IV, Grup V ve Grup VI kendi arasında kıyaslandığında tedavinin hiçbir gününde anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.1) (Şekil 4.1).

**Tablo 4 1.** Klinik Artrit Skorlaması (Ort±SD)

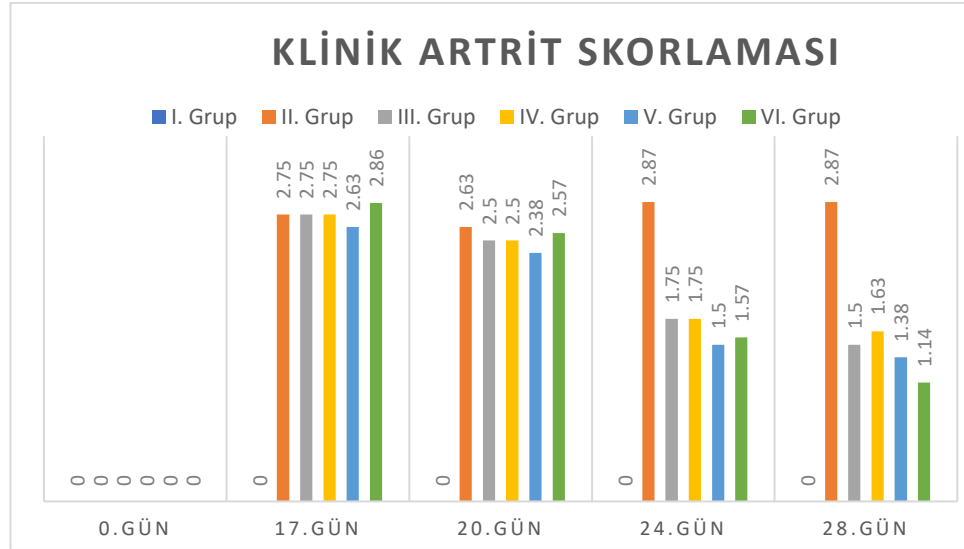
	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V	Grup VI
0. gün	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
17.gün	0±0	2,75±0,46*	2,75±0,46*	2,75±0,46*	2,63±0,52*	2,86±0,38*
20.gün	0±0	2,63±0,52	2,5±0,53	2,5±0,53	2,38±0,52	2,57±0,53
24.gün	0±0	2,87±0,35	1,75±0,46	1,75±0,46	1,5±0,53	1,57±0,53
28.gün	0±0	2,87±0,35	1,5±0,53†	1,63±0,52†	1,38±0,52†	1,14±0,38†

**Ort:** Ortalama değer

**SD:** Standart sapma

\* 0 ile 17. gün karşılaştırması  $p<0,05$

† 28. günde Grup II ile tedavi alan grupların karşılaştırması  $p<0,05$



**Şekil 4 1. Klinik Artrit Skorlaması**

#### 4.2. Kumpas ile Sağ Pençe Çevresi Ölçümleri

Kumpas ile yapılan değerlendirmelerde 17. günde FCA enjeksiyonu yapılan tüm gruplarda 0. Güne göre pençe çevresi ölçümlerinde anlamlı artış olmuştur ( $p < 0,05$ ). Bu da FCA uygulanan tüm gruplarda başarı ile artrit tablosu geliştiğini göstermektedir. Tedavi verilen Grup III, Grup IV, Grup V ve Grup VI için 17.gün ile tedavi sonu 28. gün arasındaki kıyaslamada tüm gruplarda pençe çevresi ölçümlerinde anlamlı azalma görülmüştür ( $p < 0,05$ ). Gruplar arası tedavi sonu değerlendirmesinde diklofenak sodyum tedavisi alan Grup VI'daki pençe çevresi ölçümleri Sr klorid tedavisi alan Grup III, Grup IV, Grup V 'ya göre anlamlı derecede daha fazla azalmıştı ( $p < 0,05$ ). Sr tedavisi verilen gruplar arasındaki tedavi sonu pençe çevresi ölçümündeki azalma; Grup III ile IV, Grup IV ve V arasında anlamlı farklılık görülmedi ( $p > 0,05$ ), Grup III ile Grup V arasında anlamlı farklılık görüldü ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.2) (Şekil 4.2).

**Tablo 4 2.** Kumpas ile Sağ Pençe Çevresi Ölçümleri (mm) (Ort±SD)

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V	Grup VI
0. gün	7,35±0,25	7,32±0,35	6,5±0,35	6,88±0,27	6,89±0,25	6,8±0,47
17.gün	7,43±0,16	10,05±0,41*	9,79±0,28*	9,51±0,26*	9,84±0,34*	9,84±0,38*
20.gün	7,52±0,19	9,83±0,11	9,19±0,23	9,16±0,3	9,19±0,33	9,35±0,24
24.gün	7,50±0,17	9,69±0,55	8,57±0,26	8,46±0,24	8,37±0,25	8,59±0,34
28.gün	7,52±0,19	9,64±0,58	8,6±0,32†	8,5±0,37†	8,23±0,13†‡	7,89±0,36†;ı

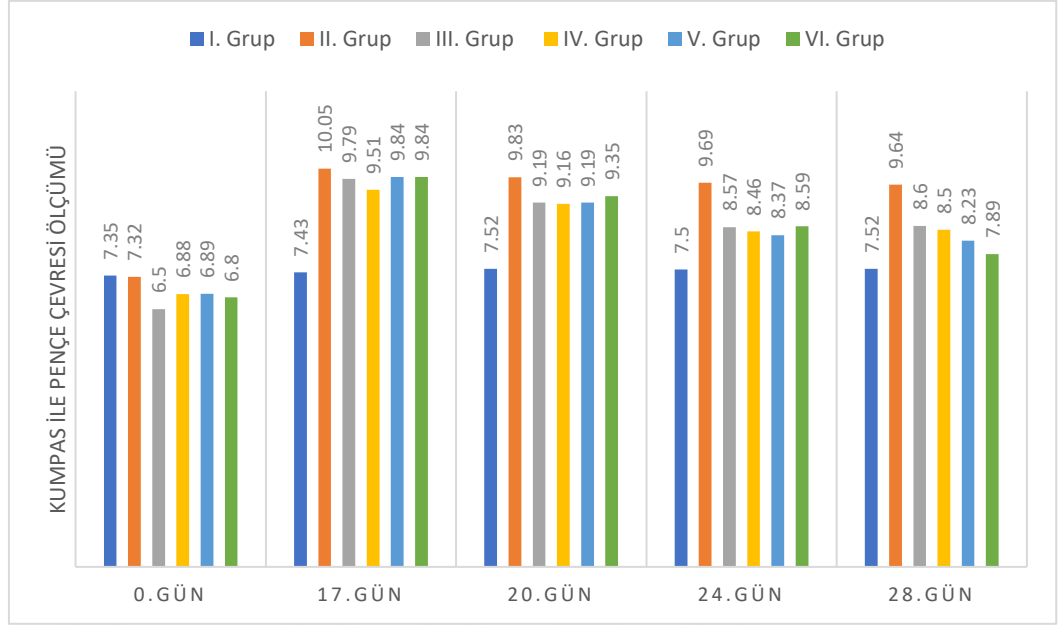
**Ort:** Ortalama değer**SD:** Standart sapma

\* 0 ile 17. gün karşılaştırması p&lt;0,05

† 28. günde Grup II ile tedavi alan grupların karşılaştırması p&lt;0,05

‡ 28. Günde Grup III ile Grup V'in karşılaştırılması p&lt;0,05

ı 28. Günde diklofenak tedavisi alan grup ile Sr alan grupların karşılaştırılması p&lt;0,05



**Şekil 4 2.** Kumpas ile Sağ Pençe Çevresi Ölçümü

### 4.3. Ağırlık Ölçümleri (gram)

Her bir grupta bulunan ratlar 0. 17. 20. 24. ve 28. günlerde ağırlıkları ölçülerek ortalama değerleri hesaplandı (Tablo 4.3). Tüm gruplarda günler ilerledikçe ortalama ağırlıklarda artış olduğu gözlemlendi. Değerlendirilen günlerin aralarında yapılan kıyaslamalar için grupların aynı günlerdeki değerlerinin ortalaması alındı ve standart sapmaları hesaplandı. Değerlendirilen günlerin aralarında yapılan kıyaslamada günler ilerledikçe 0 ile 17. gün arasındaki ağırlık ölçümü hariç diğer tüm günlerdeki ağırlık ölçümlerinde istatistiksel anlamlı artış olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.4) (Şekil 4.3).



**Tablo 4 3. Ağırlık Ölçümleri**

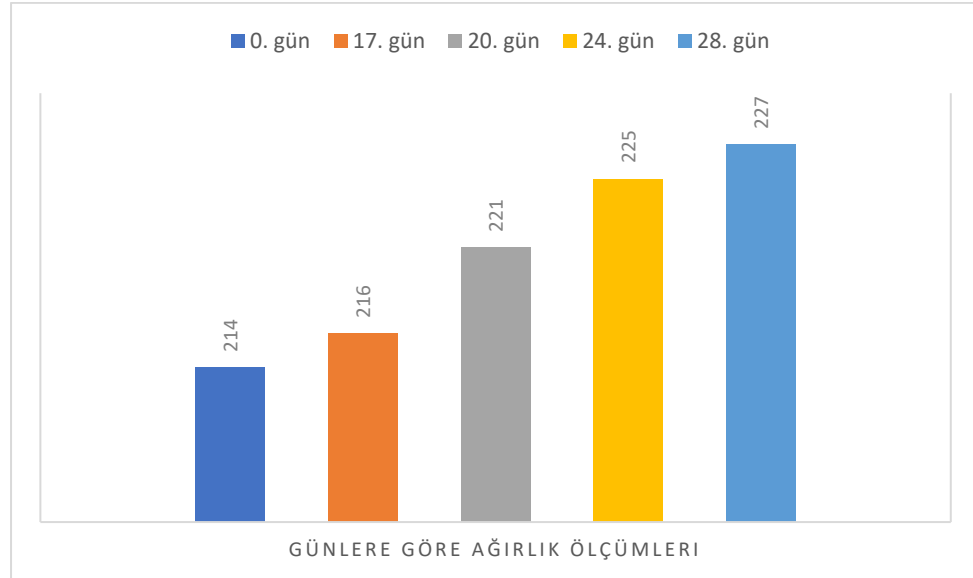
	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V	Grup VI
0. gün	207,5	213,1	206,9	214,4	210,6	232,1
17.gün	220,6	219,1	203	214,6	216,1	228
20.gün	223,8	223,3	206,9	220,6	217,6	236,3
24.gün	226,3	224,8	211,1	224,4	225,4	242,9
28.gün	228,4	227,1	214,4	225,6	226,6	245

**Tablo 4 4. Günlere Göre Ağırlık Ölçümleri**

Günler	0	17	20	24	28
<b>Ort ± SD</b>	214,1±9,3*	216,9±8,26*	221,4±9,56*	225,8±10,12*	227,8±9,83*

**Ort:** Ortalama değer**SD:** Standart sapma

\* Tüm günlerin kendi arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı artış  $p<0,05$  (0 ile 17. Gün hariç)



**Şekil 4 3.** Günlere Göre Ağırlık Ölçümleri

#### 4.4. TNF- $\alpha$ Ölçümleri (pg/mL)

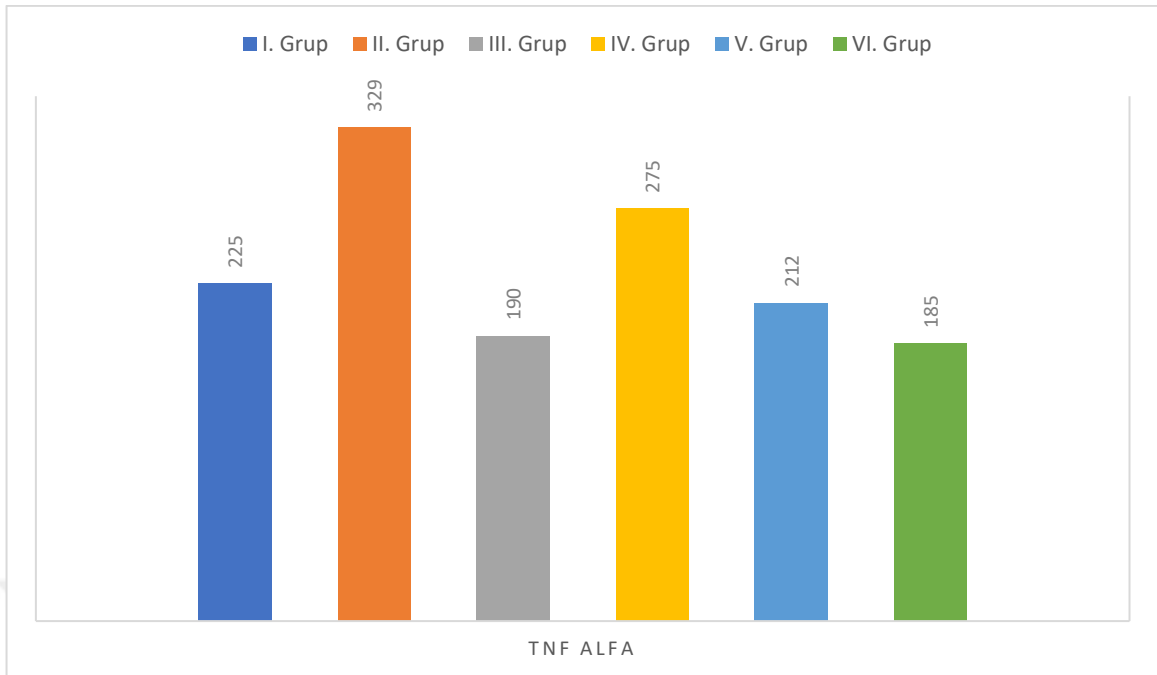
Serum TNF- $\alpha$  ölçümleri ELISA kiti kullanılarak spektrofotometrik yöntemle pg/mL olarak ölçüldü. Grupların ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. İstatiksel analiz olarak grupların çoklu karşılaştırmasında Kruskal-Wallis H testi, ikili karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kontrol grubuna kıyasla diğer tüm gruplarda istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4 5.** TNF- $\alpha$  ölçümleri

Gruplar	I	II	III	IV	V	VI
<b>Ort <math>\pm</math> SD</b>	225 $\pm$ 184	329 $\pm$ 184	190 $\pm$ 280	275 $\pm$ 336	212 $\pm$ 393	185 $\pm$ 158

**Ort:** Ortalama değer

**SD:** Standart sapma



Şekil 4 4. TNF- $\alpha$  Ölçümleri

#### 4.5. IL-1 $\beta$ Ölçümleri (pg/mL)

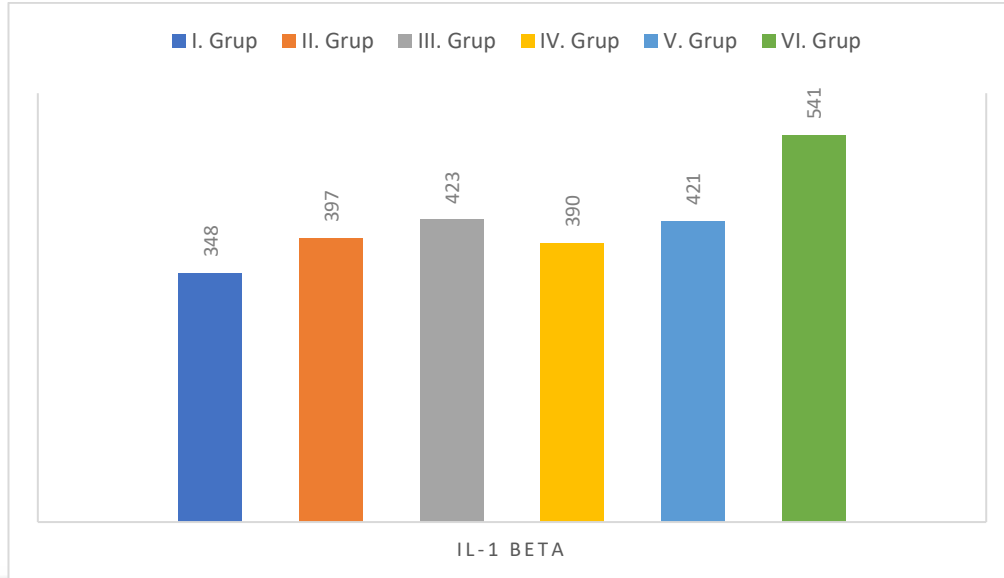
Serum IL-1  $\beta$  ölçümleri ELISA kiti kullanılarak spektrofotometrik yöntemle pg/mL olarak ölçüldü. Grupların ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. İstatiksel analiz olarak grupların çoklu karşılaştırmasında Kruskal-Wallis H testi, ikili karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kontrol grubuna kıyasla diğer tüm gruplarda istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.6) (Şekil 4.5).

Tablo 4 6. IL-1  $\beta$  Ölçümleri

Gruplar	I	II	III	IV	V	VI
Ort $\pm$ SD	348 $\pm$ 126	397 $\pm$ 115	423 $\pm$ 126	390 $\pm$ 167	421 $\pm$ 157	541 $\pm$ 199

Ort: Ortalama değer

SD: Standart sapma



Şekil 4 5. IL-1  $\beta$  Ölçümleri

#### 4.6. IL-6 Ölçümleri (pg/mL)

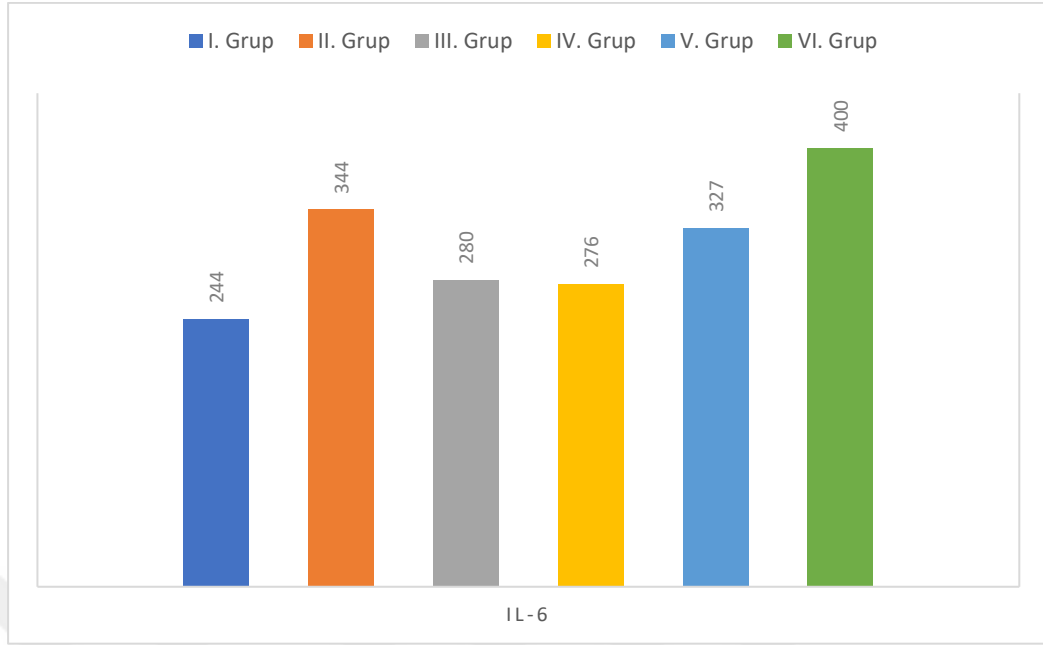
Serum IL-6 ölçümleri ELISA kiti kullanılarak spektrofotometrik yöntemle pg/mL olarak ölçüldü. Grupların ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. İstatiksel analiz olarak grupların çoklu karşılaştırmasında Kruskal-Wallis H testi, ikili karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kontrol grubuna kıyasla diğer tüm gruplarda istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.7) (Şekil 4.6).

Tablo 4 7. IL-6 Ölçümleri

Gruplar	I	II	III	IV	V	VI
Ort $\pm$ SD	244 $\pm$ 51	344 $\pm$ 147	280 $\pm$ 120	276 $\pm$ 104	327 $\pm$ 131	400 $\pm$ 90

**Ort:** Ortalama değer

**SD:** Standart sapma



Şekil 4 6. IL-6 Ölçümleri

#### 4.7. Histopatolojik Değerlendirmeler

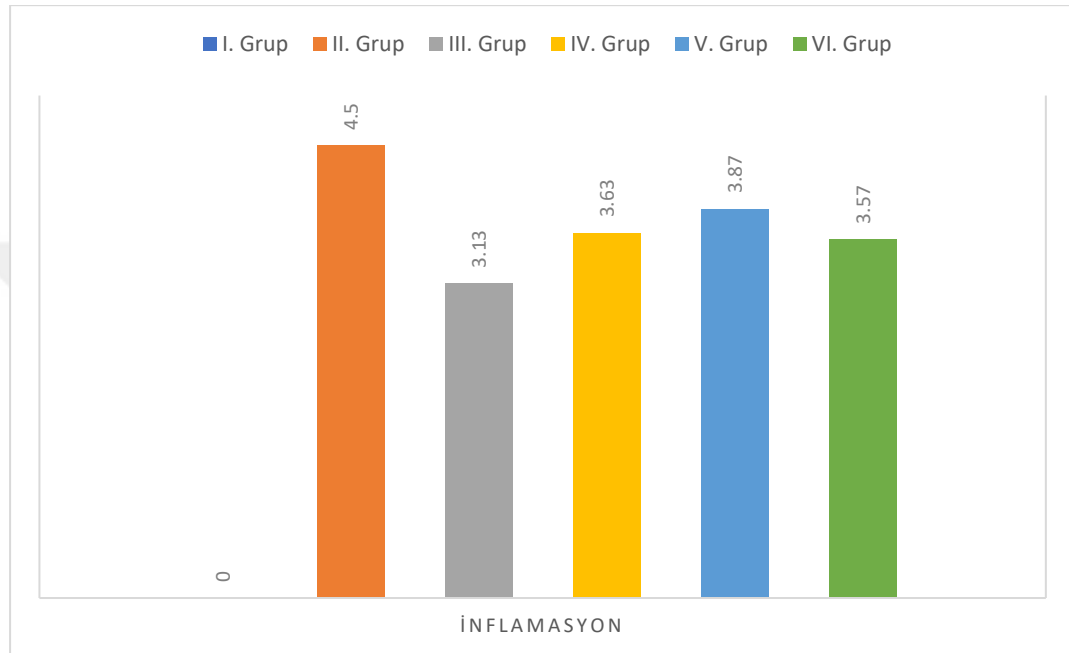
Histopatolojik değerlendirmeler; hematoxilen-eozin boyama preparatlarında inflamasyon skoru, sinovyal hiperplazi, kıkırdak erozyonu ve kemik erozyonu olarak skorlanarak değerlendirildi. İmmunohistokimyasal boyama preparatlarında fokal ve diffüz boyanma olarak değerlendirilip toplam skoru hesaplandı. Histopatolojik kesitlerden örnekler (Şekil 4.12-4.23) olarak eklendi.

##### 4.7.1. İnflamasyon Skoru

İnflamasyon skoru kontrol grubu olarak Grup I'de 0 olarak değerlendirildi. İnflamasyon skorunda artrit oluşturulup tedavi almayan Grup II'ye kıyasla Sr klorid tedavisi alan Grup III, Grup IV, Grup V ve diklofenak tedavisi alan Grup VI'da istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştı ( $p < 0,05$ ). İnflamasyon skorunda azalma olan gruplar kendi arasında kıyaslandığında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.8) (Şekil 4.7).

**Tablo 4 8. İnflamasyon Skoru**

Gruplar	I	II	III	IV	V	VI
Ort $\pm$ SD	0 $\pm$ 0	4,5 $\pm$ 0,53	3,13 $\pm$ 1,13*	3,63 $\pm$ 0,52*	3,87 $\pm$ 0,35*	3,57 $\pm$ 0,53*

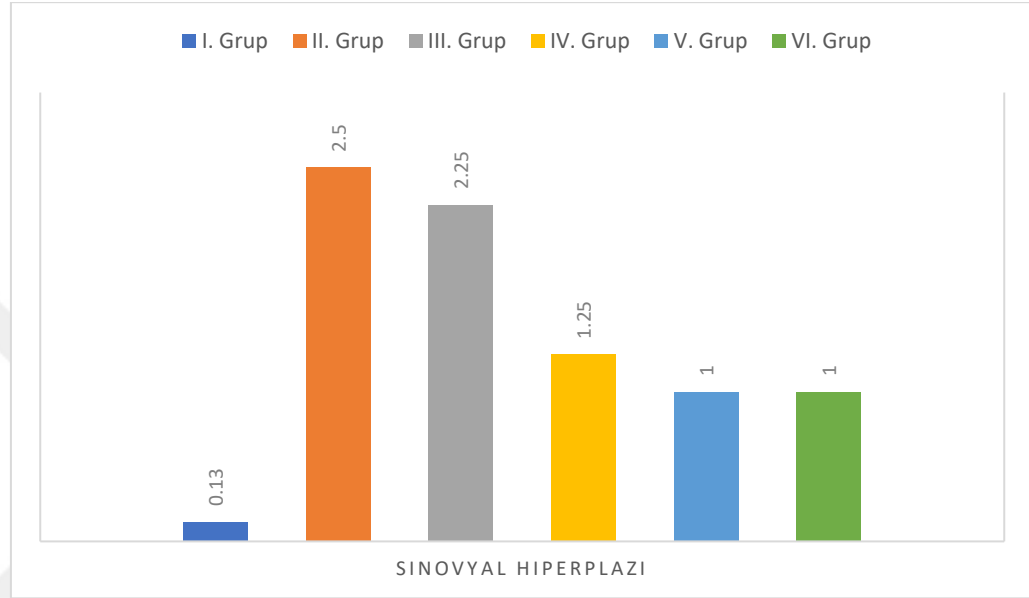
**Ort:** Ortalama değer**SD:** Standart sapma\* Grup II ile tedavi alan grupların karşılaştırılması  $p < 0,05$ **Şekil 4 7. İnflamasyon Skoru**

#### 4.7.2. Sinovyal Hiperplazi

Sinovyal hiperplazi artrit oluşturulup tedavi almayan Grup II'ye kıyasla istatistiksel anlamlı derecede Grup IV, Grup V ve Grup VI'da daha azalmıştı ( $p < 0,05$ ). Grup III ile Grup II arasında sinovyal hiperplazi değerlendirmesinde istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ). Sinovyal hiperplazi derecesi gerileyen Grup IV, Grup V ve Grup VI arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.9) (Şekil 4.8).

**Tablo 4 9. Sinovyal Hiperplazi**

Gruplar	I	II	III	IV	V	VI
Ort $\pm$ SD	0,13 $\pm$ 0,35	2,5 $\pm$ 0,53	2,25 $\pm$ 0,89	1,25 $\pm$ 0,46*	1 $\pm$ 0*	1 $\pm$ 0*

**Ort:** Ortalama değer**SD:** Standart sapma\* Grup II ile Grup IV, V ve VI'nın karşılaştırması  $p < 0,05$ **Şekil 4 8. Sinovyal Hiperplazi****4.7.3. Kıkırdak Erozyonu**

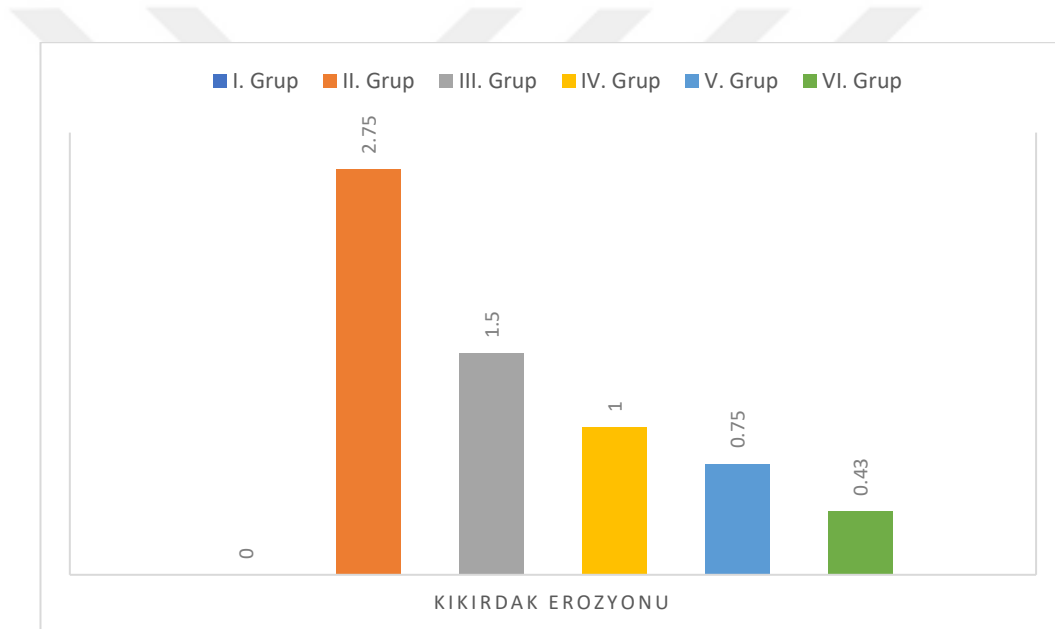
Kıkırdak erozyonu artrit oluşturulup tedavi almayan Grup II'ye kıyasla Grup III, Grup IV, Grup V ve Grup VI'da istatistiksel anlamlı olarak daha az görüldü ( $p < 0,05$ ). Gruplar kendi arasında kıyaslandığında Grup III ve IV, Grup III ve V, Grup III ve VI, Grup IV ve VI arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ( $p < 0,05$ ). Grup IV ve V, Grup V ve VI arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.10) (Şekil 4.9).

**Tablo 4 10. Kıkırdak Erozyonu**

Gruplar	I	II	III	IV	V	VI
Ort $\pm$ SD	0 $\pm$ 0	2,75 $\pm$ 0,46	1,5 $\pm$ 0,53*	1 $\pm$ 0*†	0,75 $\pm$ 0,46*†	0,43 $\pm$ 0,53*† <sub>i</sub>

Ort: Ortalama değer

SD: Standart sapma

\* Grup II ile tedavi alan grupların karşılaştırılması  $p < 0,05$ † Grup III ile Grup IV, Grup V ve Grup VI arasındaki karşılaştırma  $p < 0,05$ <sub>i</sub> Grup IV ile Grup VI arasındaki karşılaştırma  $p < 0,05$ **Şekil 4 9. Kıkırdak Erozyonu****4.7.4. Kemik Erozyonu**

Kemik erozyonu artrit oluşturulup tedavi almayan Grup II'ye kıyasla Grup III, Grup IV, Grup V ve Grup VI'da istatistiksel anlamlı olarak daha az görüldü ( $p < 0,05$ ). Gruplar kendi arasında kıyaslandığında Grup III ve IV, Grup V ve VI arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ). Grup III ve V, Grup III ve VI, Grup IV ve V, Grup IV ve VI arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.11) (Şekil 4.10).



**Tablo 4 11. Kemik Erozyonu**

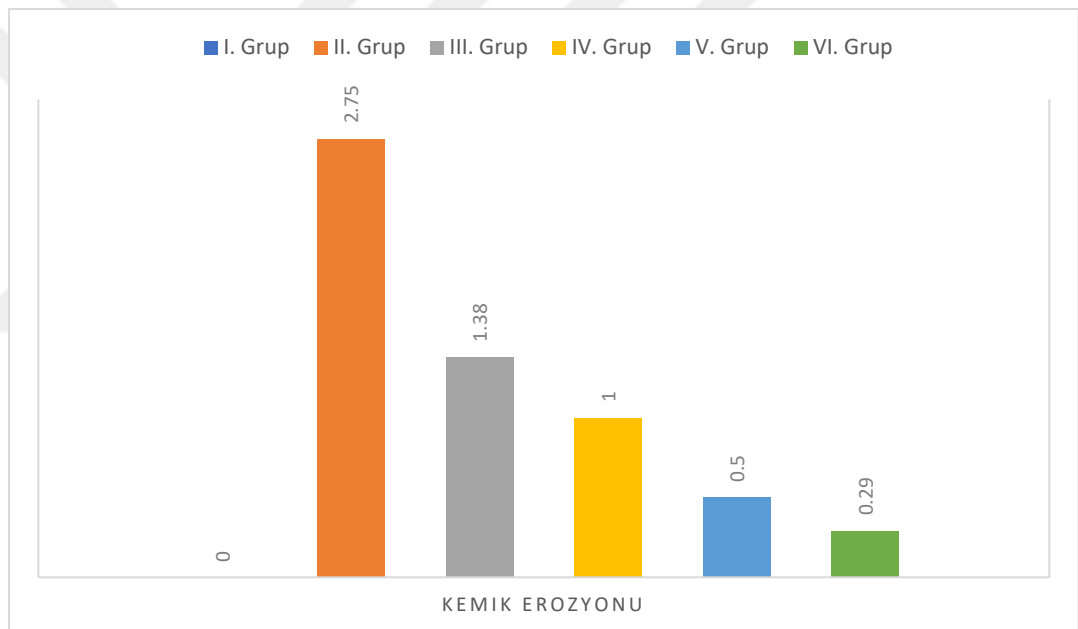
Gruplar	I	II	III	IV	V	VI
Ort $\pm$ SD	0 $\pm$ 0	2,75 $\pm$ 0,46	1,38 $\pm$ 0,52*	1 $\pm$ 0*	0,5 $\pm$ 0,53*†;‡	0,29 $\pm$ 0,49*†;‡

**Ort:** Ortalama değer**SD:** Standart sapma

\* Grup II ile tedavi alan diğer grupların karşılaştırılması p&lt;0,05

† Grup III ile Grup V ve Grup VI'nın karşılaştırılması p&lt;0,05

‡ Grup IV ile Grup V ve Grup VI'nın karşılaştırılması p&lt;0,05

**Şekil 4 10. Kemik Erozyonu**

#### 4.7.5. İmmunohistokimyasal TNF- $\alpha$ Değerlendirmesi

İmmunohistokimyasal TNF- $\alpha$  değerlendirme eklem ve eklem komşu dokulardaki TNF- $\alpha$  boyanmasının fokal ve diffüz olmak üzere iki ayrı paternde değerlendirilmiştir. Her iki paterndeki boyanmanın şiddeti 0 ile 3 arasında derecelendirilerek sonrasında toplam puan üzerinden hesaplanmıştır. Kontrol grubu olan I. Grup ile diğer tüm gruplar arasındaki değerlendirmede kontrol grubundaki skorun diğer tüm gruplardan anlamlı derecede az olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Artrit grubu olan Grup II ile tedavi alan Grup III, Grup IV, Grup V ve Grup VI kendi arasında kıyaslandığında tedavi verilen gruptaki skor ortalamaları daha düşük olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.12) (Şekil 4.11).

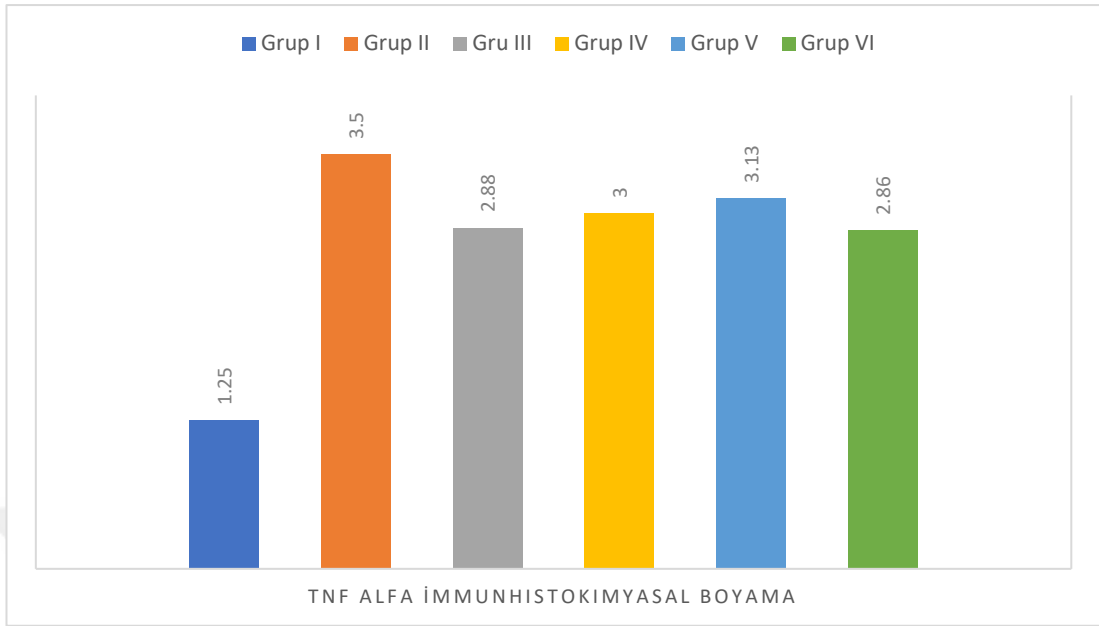
**Tablo 4 12. İmmunohistokimyasal TNF- $\alpha$  Değerlendirmesi**

Gruplar	I	II	III	IV	V	VI
Ort $\pm$ SD	1,25 $\pm$ 0,46	3,50 $\pm$ 0,53*	2,88 $\pm$ 0,35*	3 $\pm$ 0*	3,13 $\pm$ 0,35*	2,86 $\pm$ 0,38*

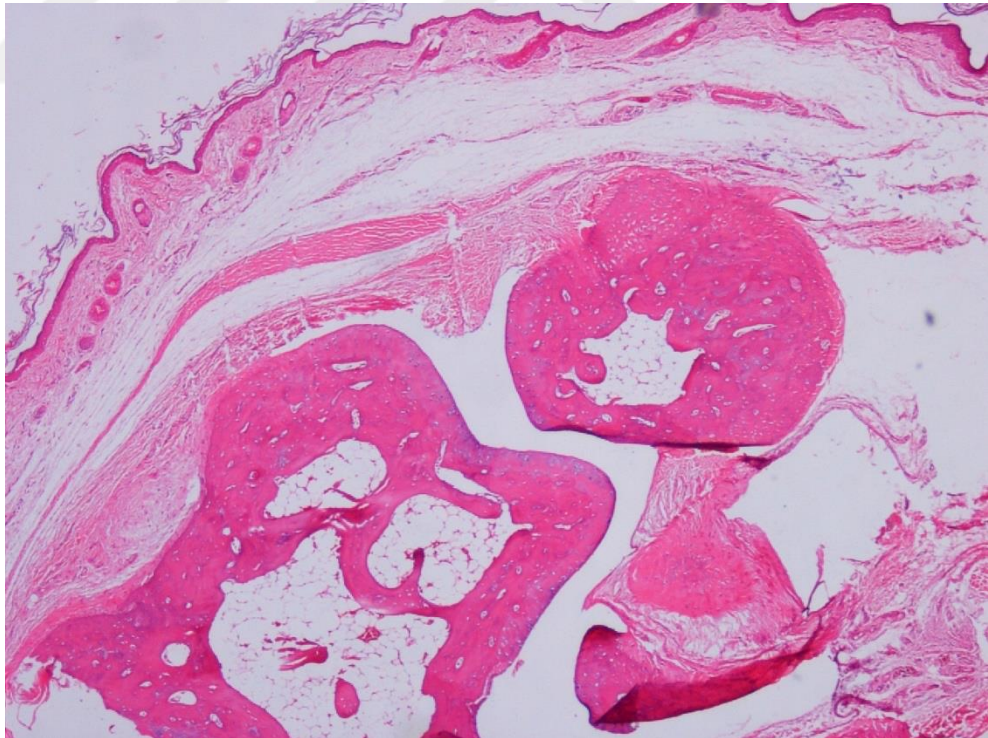
**Ort:** Ortalama değer

**SD:** Standart sapma

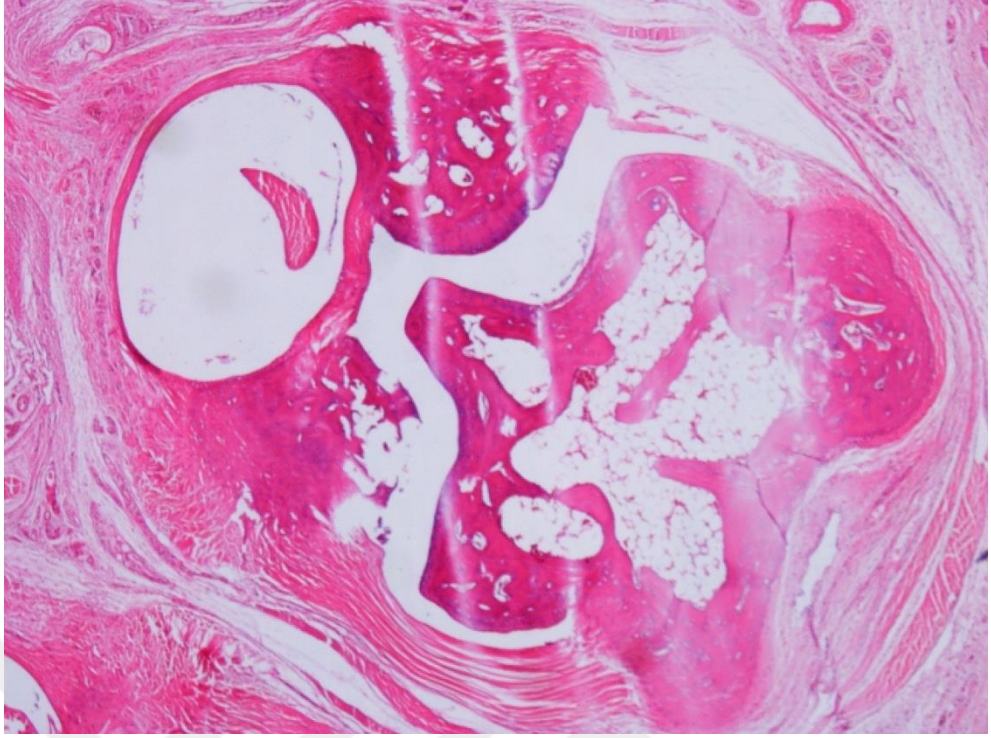
\* Grup I ile diğer grupların karşılaştırılması  $p<0,05$



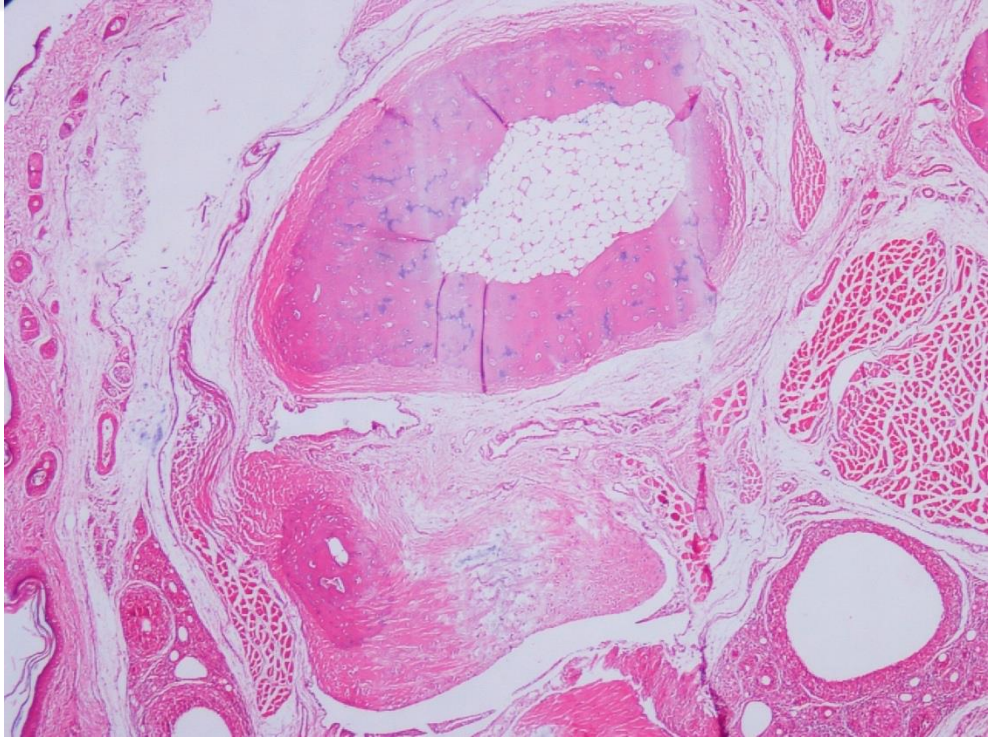
**Şekil 4 11.** İmmunohistokimyasal TNF- $\alpha$  Değerlendirmesi



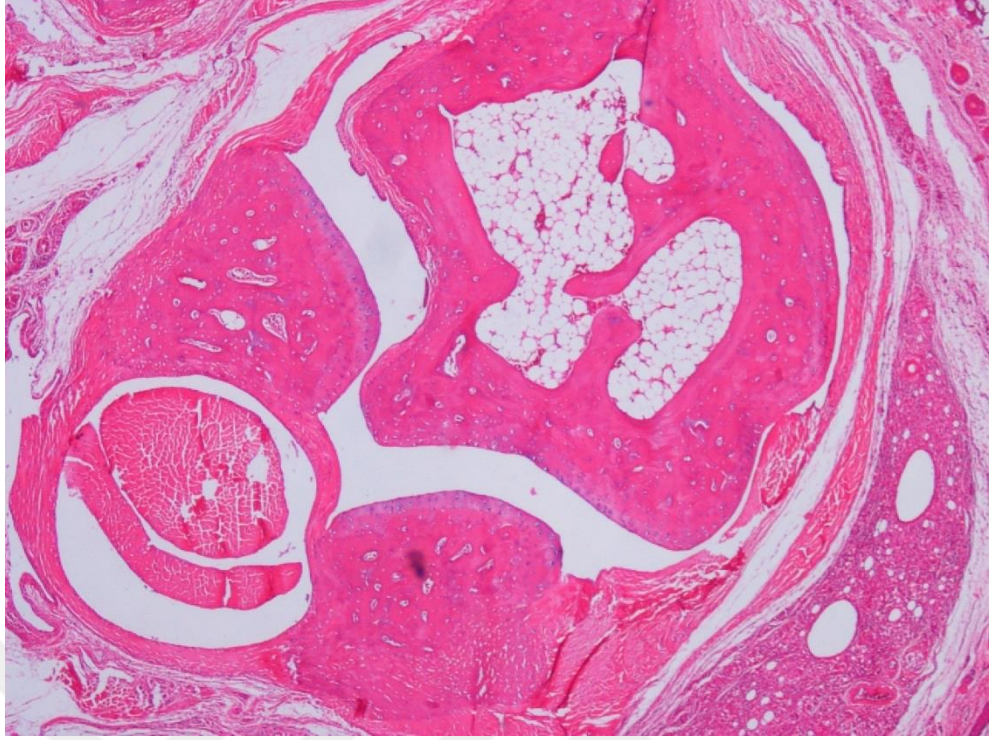
**Şekil 4 12.** Grup I ratlarda düşük inflamasyon skoru ve sağlam kıkırdak-kemik dokusu görünümü (H&E X40)



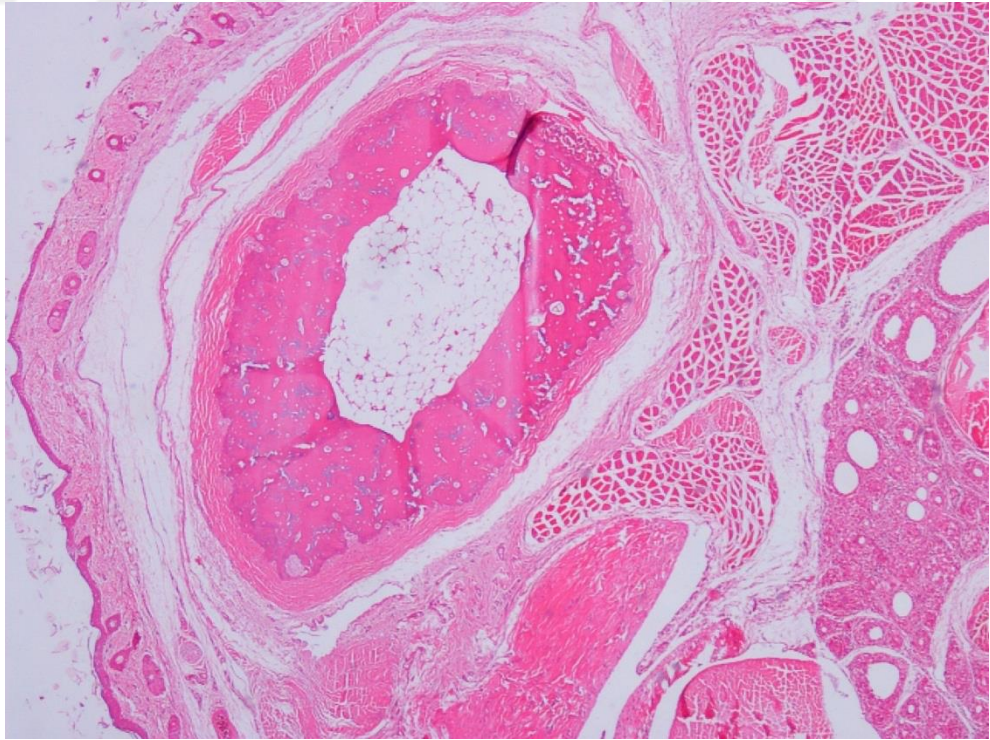
**Şekil 4 13.** Grup II ratlarda yüksek inflamasyon skoru ve kemik harabiyeti görünümü (H&E X40)



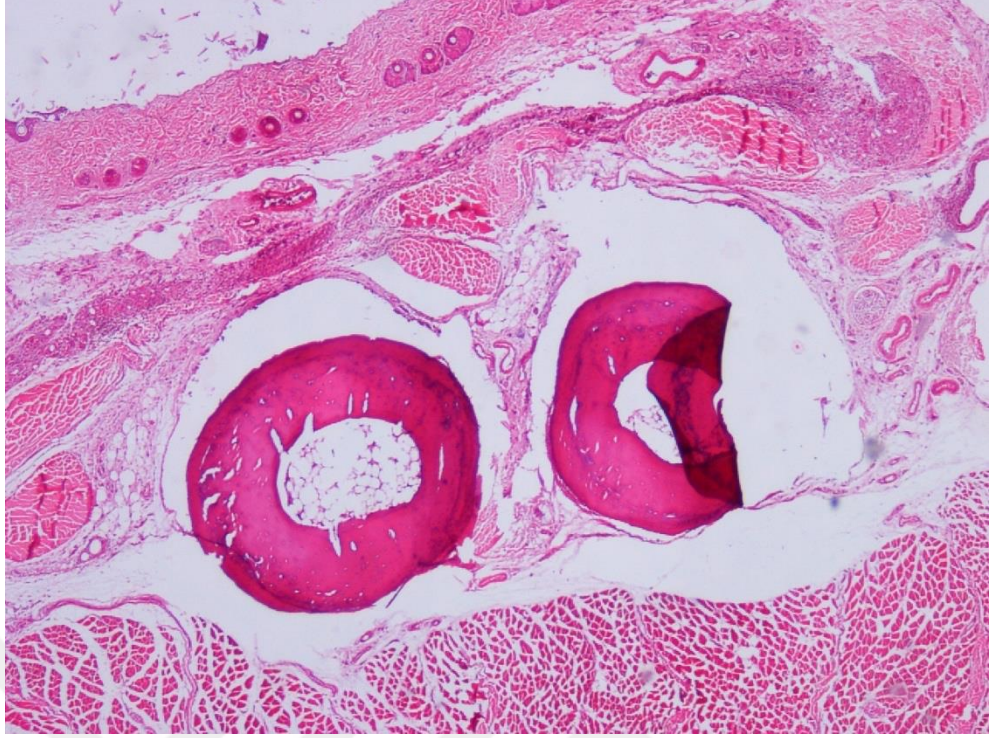
**Şekil 4 14.** Grup III ratlarda düşük-orta inflamasyon skoru ve hafif kıkırdak-kemik erozyonu (H&E X40)



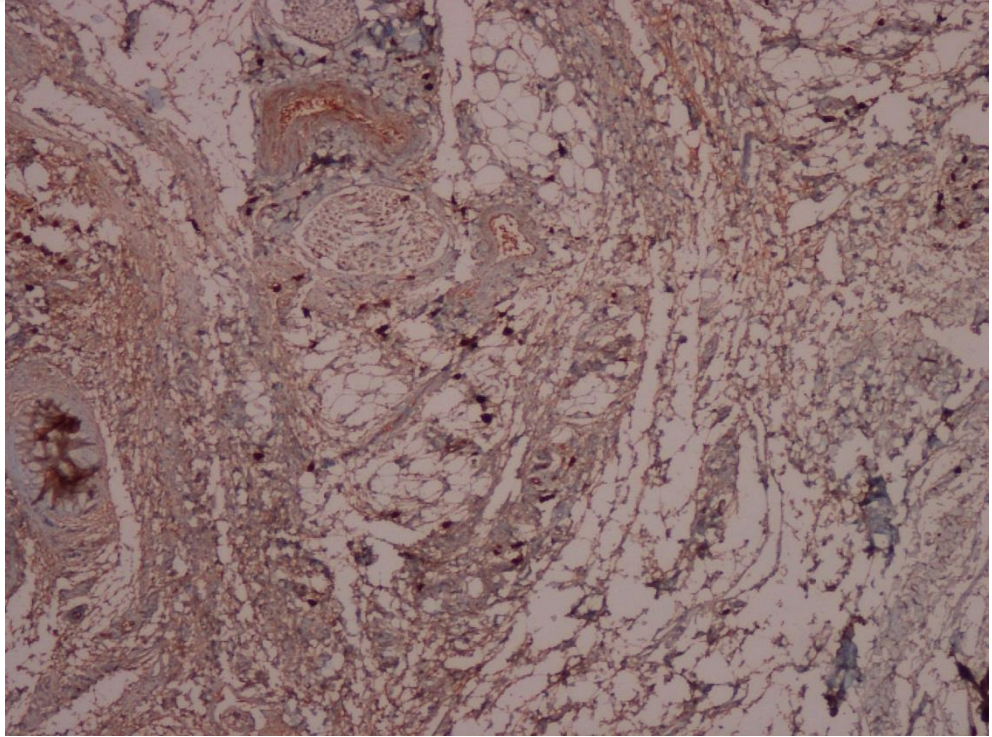
**Şekil 4 15.** Grup IV ratlarda düşük inflamasyon skoru, hafif sinovyal hiperplazi ve hafif kıkırdak-kemik erozyonu (H&E X40)



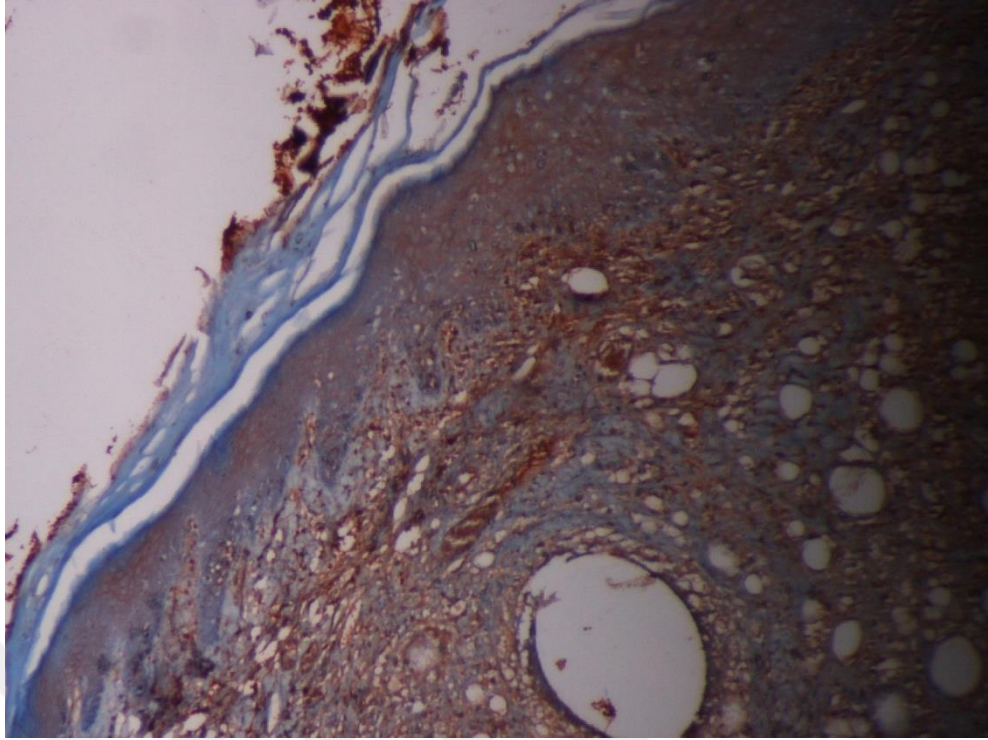
**Şekil 4 16.** Grup V ratlarda düşük inflamasyon skoru, hafif sinovyal hiperplazi ve hafif kıkırdak-kemik erozyonu (H&E X40)



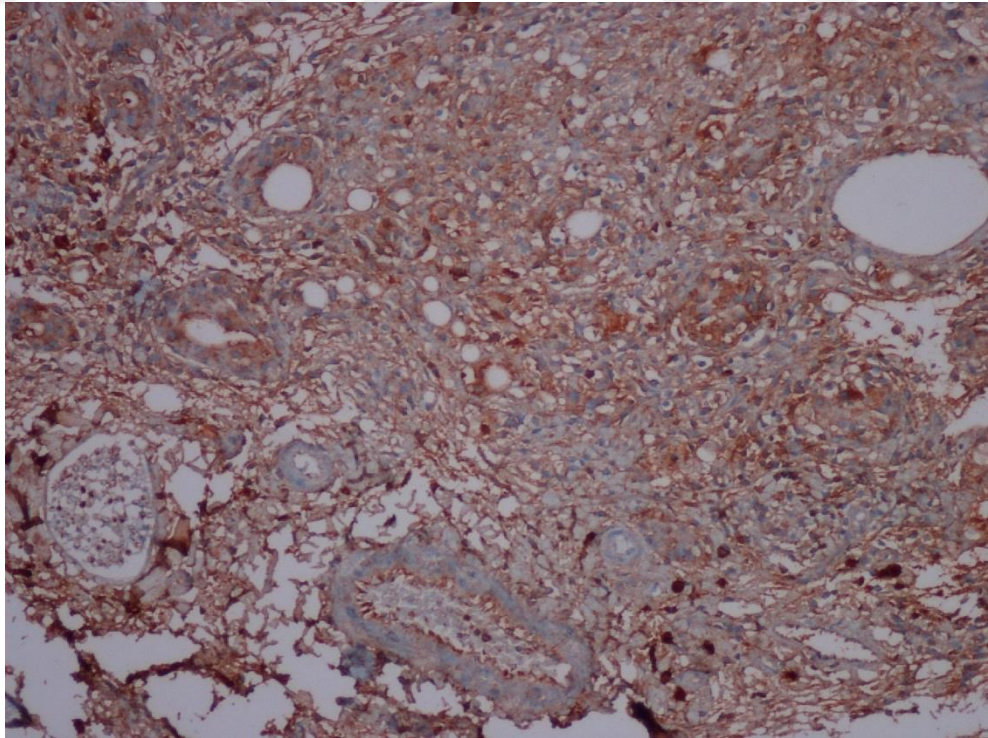
**Şekil 4 17.** Grup VI ratlarda düşük inflamasyon skoru, hafif sinovyal hiperplazi ve hafif kıkırdak-kemik erozyonu (H&E X40)



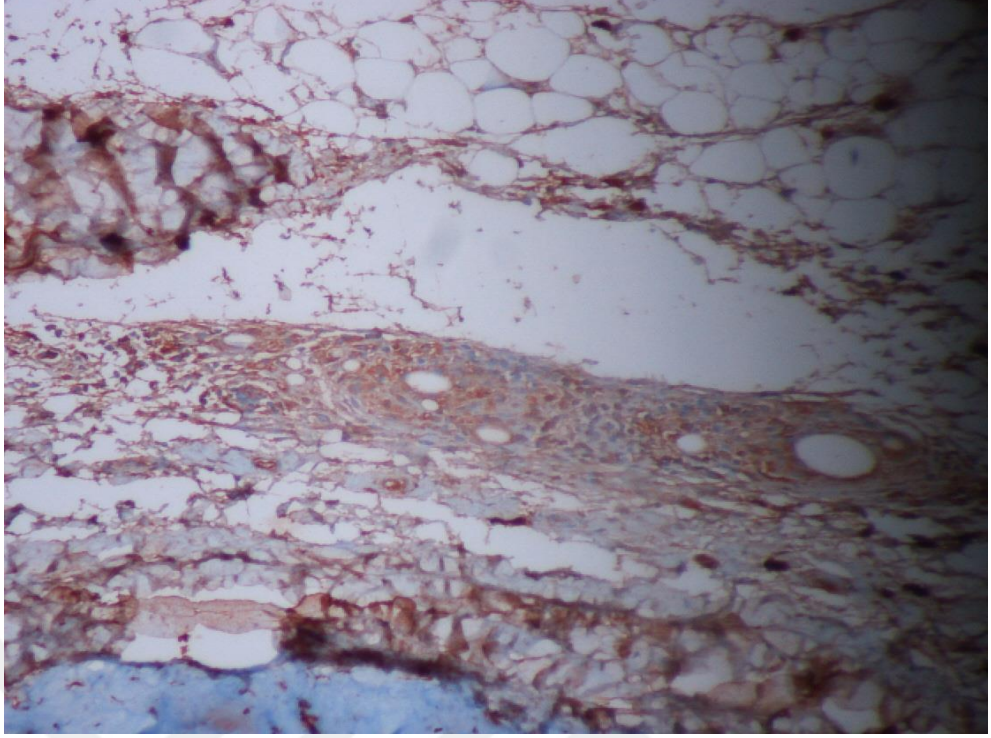
**Şekil 4 18.** Grup I ratlarda hafif derecede fokal TNF- $\alpha$  boyanması (IHK X100)



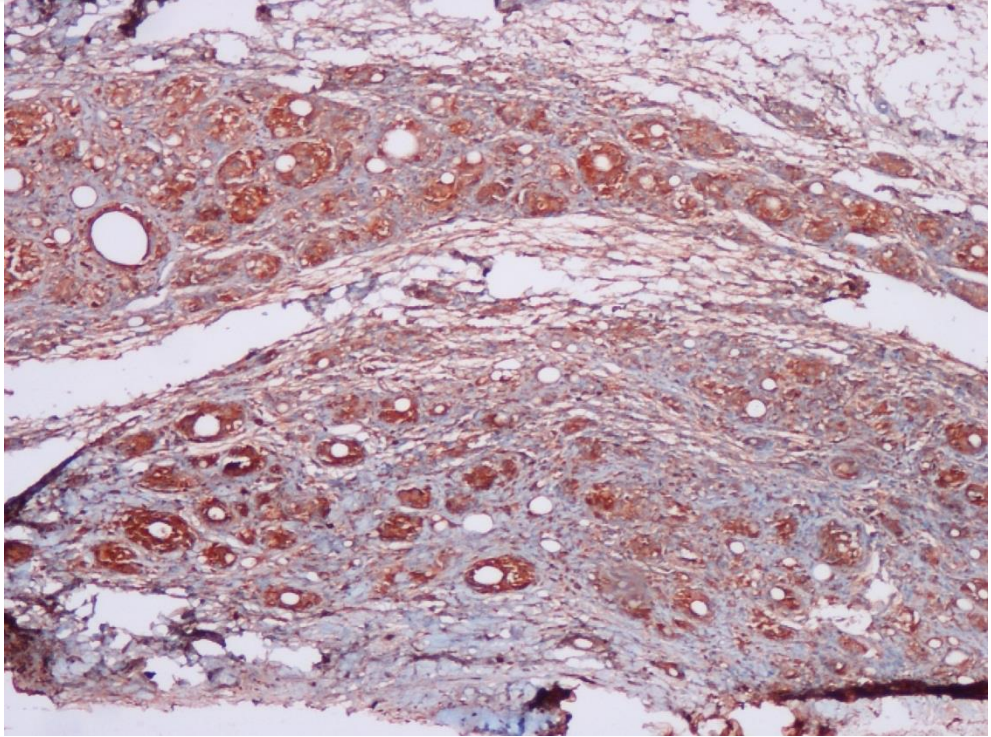
**Şekil 4 19.** Grup II ratlarda orta derecede fokal ve ağır derecede diffuz TNF- $\alpha$  boyanma (IHK X200)



**Şekil 4 20.** Grup III ratlarda orta derecede fokal ve orta-ağır derecede diffuz TNF- $\alpha$  boyanma (IHK X200)

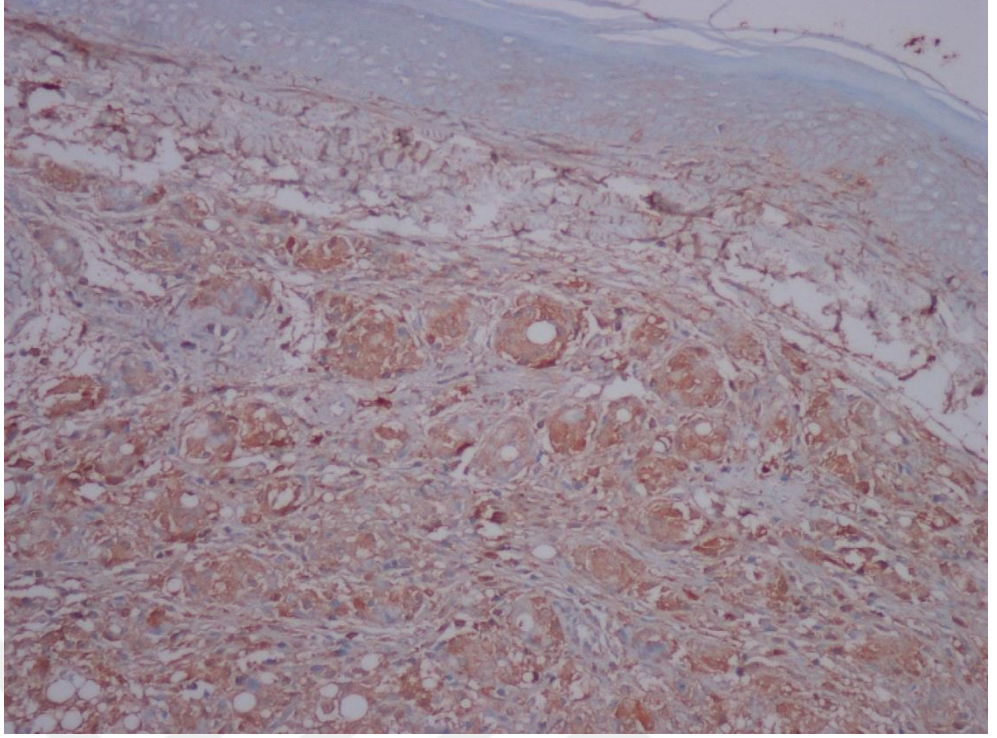


**Şekil 4 21.** Grup IV ratlarda hafif-orta derecede fokal ve orta derecede diffuz TNF- $\alpha$  boyanma (IHKX200)



**Şekil 4 22.** Grup V ratlarda hafif-orta derecede fokal ve orta-ağır derecede diffuz TNF- $\alpha$  boyanma (IHK X100)





**Şekil 4 23.** Grup VI ratlarda hafif fokal ve orta derecede diffuz TNF- $\alpha$  boyanma (IHK X200)

## 5. TARTIŞMA

RA, eklemlerde inflamasyon ve bozulma ile karakterize olan aynı zamanda fonksiyonel kayba yol açan, yaşam kalitesini azaltan, morbidite ve mortaliteyi artıran kronik bir otoimmün hastalıktır(88). Dünya çapında %1 oranına kadar prevalansı olan en yaygın inflamatuvar hastalıktır. Başlangıcı her yaşta olabilir fakat en sık 30 ila 50 yaş arasında görülür. Eklemlerin sinovyal hücrelerdeki artış ile başlayan inflamatuvar süreç bunu takip eden pannus oluşumu, kıkırdak yıkımı ve kemik erozyonuna neden olur(89). TNF başta olmak üzere IL-1, IL-6, IL-8 ve GM-CSF RA patogeneğinde inflamatuvar süreçleri düzenleyen başlıca sitokinlerdir. RA patogeneğinde pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin aktivitelerinin arasındaki dengesizliğin otoimmünite, kronik inflamasyon ve dolayısıyla eklem hasarını indüklediği bilinmektedir(4,5). RA'daki eklem erozyonu gelişimini TNF- $\alpha$  RANKL aracılı olarak osteoklast aktivitesini artırarak yaptığı, ayrıca TNF- $\alpha$  ve IL-1 arasındaki etkileşimlerinde RANKL'dan bağımsız olarak osteoklastik aktiviteye neden olduğu belirtilmiştir(90). RA tedavisinin temel amacı, inflamasyonu durdurmak, semptomları hafifletmek, eklem ve organ hasarını önlemek, fiziksel işlevi geliştirmek ve uzun vadeli komplikasyonları azaltmaktır. Mevcut tedavi modelleri, hastalığın erken evrelerinde yoğun bir şekilde tedavi edilmesini sağlar ve erken agresif tedaviye başlamak, remisyonu hedeflemek gibi amaçlara ulaşmak için özel tedavi stratejileri izlenmesi önerilir(88). Konservatif tedaviler başarısız olduğunda fiziksel ve mesleki terapi, yaşam tarzı değişiklikleri (sigarayı bırakma, ideal vücut ağırlığına ulaşma, egzersiz ve ilaç uyumu) konusunda hasta danışmanlığı ve cerrahi yaklaşımlar gibi farmakolojik olmayan tedaviler önemli tedavi yöntemleridir. RA tedavisi için mevcut olan terapötik ajanların sayısı son 30 yılda muazzam bir şekilde artmıştır. Şu anda mevcut ilaçlar NSAID's, GC'ler, sentetik DMARD'lar ve biyolojik DMARD'lardır(6).

Biz çalışmamızda RA tedavisinde kullanılabilecek yeni bir ajan olarak Sr'nin anti-inflamatuvar etkinliğini araştırdık. Sr; osteoblast farklılaşmasını ve proliferasyonunu aktive eden, Tip I kollajen sentezini artıran ve osteoklast aktivasyonunu inhibe eden bir ajan olarak osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır(80). Sr'nin anti-inflamatuvar etkileri son zamanlarda tıp alanında ilgi çekici konulardan biri olmuştur. Aynı zamanda Sr'nin osteoartrit tedavisinde

hastalık modifiye edici bir ilaç olarak kullanılmasıyla ilgili son yıllarda yapılmış birçok çalışma mevcuttur(81–83).

Literatürde Sr'nin anti-inflamatuvar etkinliğinin araştırılmasına yönelik yapılan çalışmalarda FCA kullanılarak deneysel artrit modeli ile yapılmış bir çalışma bulunmamıştır. Bizim çalışmamız bu açıdan değerlendirildiğinde yapılmış ilk çalışmadır. Farklı inflamatuvar süreçlerin oluşturulduğu birçok çalışmada Sr'nin anti-inflamatuvar etkinliği özellikle sitokin seviyeleri üzerinden araştırılmıştır.

Yapılan yakın tarihli yapılan bir çalışmada; ratlarda temporamandibüler eklemden zymosan kaynaklı artrit modeli oluşturulup Sr ranelat'ın 0.5, 5 ve 50 mg/kg/gün dozlarında anti-inflamatuvar etkinliği araştırılmış. Yapılan değerlendirmelerde Sr tedavisi alan gruplarda histolojik inflamasyon skorunda değişiklik olmadığı, sinovyal dokuda immunohistokimyasal boyama ile değerlendirilen TNF- $\alpha$  ve IL-1 seviyesinde değişiklik olmayıp, konnektif dokudaki TNF ekspresyonunu azalttığı görülmüş. Aynı zamanda trigeminal gangliyon ve temporamandibüler eklemden ELISA ile değerlendirilen TNF- $\alpha$  seviyesinde azalma olduğu fakat IL-1 seviyesinde azalma olmadığı görülmüştür(91). Bizim çalışmamızda ise farklı olarak histolojik inflamasyon skorlarında anlamlı değişiklikler olduğu görülmüştür, fakat immunohistokimyasal olarak değerlendirilen TNF- $\alpha$ 'da anlamlı değişiklik görülmemiştir. Ratlardan alınan kan örneklerinden ELISA yöntemi ile değerlendirilen TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$  ve IL-6 seviyeleri bizim çalışmamızda tüm gruplarda anlamlı bulunmamıştır. Bunun sebebinin ise eklem sıvısına kıyasla bu sitokinlerin serum seviyelerinin başka birçok faktöre bağlı olarak da değişebilmesi veya çalışma prensibinde kaynaklanan hatalardan olduğu düşünülmektedir.

Monosit hücrelerinin lipopolisakkaritler tarafından uyarılarak yapılan bir doku kültürü çalışmasında Sr ilavesinin ELISA ile değerlendirilen TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyesini azalttığı ancak IL-1  $\beta$  ve IL-18 seviyelerinde anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür(92).

Zymosan ile indüklenmiş artrit modeli ile yapılan benzer bir çalışmada; Sr ranelatın 300 mg/kg/gün dozunda 6. saatte eklemden ölçülen TNF- $\alpha$  ve IL-1  $\beta$  seviyelerini azalttığı görülmüş. Sinovyal hücrelerin fibroblast ve makrofajlara

benzemesi ve de osteoblast ve osteoklastların mezenkim ve kemik iliği kökenli oldukları düşünüldüğünde Sr'ye duyarlı oldukları düşünülmüştür. Sr'nin sinovyal hücrelerde NFkB aktivasyonunu inhibe ederek etki edebileceğini öne sürmüşlerdir(10). Bizim çalışmamızda da histolojik olarak değerlendirilen sinovyal hiperplazi skorunda Sr'nin olumlu etkileri görülmüştür.

Overiektomi uygulanan ratlara 300 ve 625 mg/kg/gün Sr ranelat ile bu tedavilere ilave olarak vibrasyon uygulamasının eklem kıkırdağına etkisinin incelendiği bir çalışmada(93) ise 300 mg/kg Sr ranelatın osteoartrit ilerlemesini hafiflettiği, kıkırdak matriks kalitesini iyileştirdiği görülmüştür. Eklemde değerlendirilen immunohistokimyasal TNF- $\alpha$  miktarında ise tek başına Sr'nin bizim çalışmamıza benzer şekilde azalma sağlamadığı görülmüş.

İn vivo ve in vitro olarak partikül kaynaklı osteoklast aktivasyonu ve kronik inflamasyon üzerine Sr'nin potansiyel etkisini ve temelini oluşturan mekanizmasının araştırıldığı bir çalışmada; farelerde titanyum partikülleri ile oluşturulmuş osteoliz modeline Sr ranelatın 450 ve 900 mg/kg/gün dozlarında histolojik olarak yapılan değerlendirmede kıkırdak kaybını azalttığı ve immunohistokimyasal olarak ölçülen TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6 ve RANKL gen ekspresyonunu azalttığı görülmüş. Çalışmanın in vitro olarak kemik iliği makrofajlarında yapılan deneylerinde 2.5, 5 ve 10 mM Sr klorid tedavileri ile kontrol grubuna kıyasla tüm tedavi gruplarında değerlendirilen TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$  ve IL-6 gen ekspresyonlarının azaldığı aynı zamanda ELISA ile değerlendirilen bu 3 sitokinin seviyesinde anlamlı azalma olduğu görülmüş. Osteoklastogenezis ve inflamatuvar kaynaklı kemik yıkımı üzerine Sr'nin etki yolağının incelenmesi ile ilgili olarak yapılan deneyde ise RANKL ile oluşan mekanizmanın Sr klorid ile inhibe olduğu sonucuna varmışlardır(11). Bizim çalışmamızda da histolojik olarak değerlendirilen kıkırdak ve kemik hasarlarında Sr'nin etkili olduğu fakat ELISA ile serum örneklerinden ölçülen TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6 değerleri tüm gruplarda benzerdi. Bunun sebebinin ise eklem sıvısına kıyasla bu sitokinlerin serum seviyelerinin başka birçok faktöre bağlı olarak da değişebilmesi veya çalışma prensibinde kaynaklanan hatalardan olduğu düşünülmektedir.

Rodrigues ve ark. (94) 2018 yılında yaptığı bir çalışmada; ratlarda osteoartrit modelinde Sr ranelatin 250 ve 500 mg/kg/gün dozlarında 28 günlük tedavisinin etkisini araştırmışlar. Sinovyal sıvıdan alınan örneklerde ELISA ile çalışılan IL-6, IFN gama ve TNF- $\alpha$  seviyelerindeki değerlerin Sr gruplarında anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Histolojik olarak daha az eklem eklem hasarı olduğu görülmüş. Bizim çalışmamızda da histolojik olarak değerlendirilen kıkırdak ve kemik hasarlarında Sr'nin etkili olduğu fakat ELISA ile serum örneklerinden ölçülen TNF- $\alpha$ , IL-6 değerleri tüm gruplarda benzerdi. Bunun sebebinin ise eklem sıvısına kıyasla bu sitokinlerin serum seviyelerinin başka birçok faktöre bağlı olarak da değişebilmesi veya çalışma prensibinde kaynaklanan hatalardan olduğu düşünülmektedir.

Yapılmış başka bir çalışmada ise; deneysel köpek osteoartrit modelinde Sr ranelatin 25, 50 ve 75 mg/kg/gün dozlarında 16 haftalık tedavi sonrası yapılan değerlendirmelerde Sr'nin tüm dozlarında histolojik olarak kıkırdak lezyonlarını azalttığı, sinovyumda ölçülen IL-1  $\beta$ 'yi Sr 50 ve 75 mg/kg/gün dozlarında azalttığı görülmüş. IL-1  $\beta$  azalmasının da NFkB yoluyla ilgili olabileceği belirtilmiştir(12). Bizim çalışmamızda da histolojik olarak kıkırdak ve kemik lezyonlarında azalma olduğu, serum örneklerinden çalışılan IL-1  $\beta$  değerinde tüm gruplarda farklılık olmadığı bulunmuştur.

Sr'nin anti-inflamatuvar etkinliğininin araştırıldığı, ratlarda ülseratif kolit modeli ile yapılan ve Sr kloridin 40 ve 160 mg/kg/gün dozlarında 7 günlük tedavi sonrası değerlendirmelerinin yapıldığı başka bir çalışmada ise; Sr alan gruplarda histolojik inflamasyon bulgularında anlamlı iyileşmeler görüldüğü ayrıca serum TNF- $\alpha$  değerlerinde her iki dozda da anlamlı azalma olduğu görülmüştür(95).

Liu ve ark.(96) 2014 yılında yaptığı Sr'nin inflamatuvar osteoklastogenezis üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise; titanyum ile oluşturulmuş osteolizis modelinde Sr ranelatin 900 mg/kg/gün olarak 14 gün süreyle verildiği çalışma sonunda yapılan değerlendirmelerde ELISA ile TNF- $\alpha$  ve IL-1  $\beta$  seviyelerinde anlamlı derecede azalma olduğu görülmüştür.

Sr'nin anti-inflamatıvar etkinliği birçok çalışmada gösterilmesine rağmen etki mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır. Sr'nin anti-inflamatuvar etki mekanizmasının özellikle NFkB üzerinden olduğu, bu yolak üzerinden pro-inflamatuvar sitokinleri başlıca TNF- $\alpha$  olmak üzere tetiklediği ve inflamasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir(10,11).

Yukarıda bahsedilen çalışmaların birçoğunda olduğu gibi bizim çalışmamızda da Sr'nin anti-inflamatuvar etkileri gösterilmiştir. Sr tedavisi alan gruplarda klinik artrit skorlarında, pençe çevresi ölçümlerinde ve histolojik olarak değerlendirilen inflamasyon skorunda, kıkırdak ve kemik erozyonunda, sinovyal hiperplazi de anlamlı azalmalar görülmüştür. Bu bulgulardan kıkırdak ve kemik erozyonunda Sr dozu arttıca daha az kemik ve kıkırdak erozyonu olduğu görülmektedir. Kıkırdak ve kemik erozyonuna 25 ve 50 mg/kg'lık dozların daha etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca Sr klorid 5 mg/kg dozunda sinovyal hiperplazi üzerine etkisi olmamıştır. Bu sebeple tedavi dozu olarak 5 mg/kg dozunun üstünde dozlar önerilmektedir. Çalışmamızda değerlendirilen serum örneklerinden ELISA yöntemi ile TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$  ve IL-6 değerlendirmelerinde tüm grupların sonuçları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Bunun sebebinin ise eklem sıvısına kıyasla bu sitokinlerin serum seviyelerinin başka birçok faktöre bağlı olarak da değişebilmesi veya çalışma prensibinde kaynaklanan hatalardan olduğu düşünülmektedir. İmmunohistokimyasal olarak değerlendirilen TNF- $\alpha$  ölçümünde ise artrit kontrol (Grup II)'ye kıyasla diğer gruplarda azalmalar olsa da istatistiksel anlamlı değişim görülmemiştir.

Sonuç olarak Sr'nin özellikle TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi sitokinlerin başlıca rol oynadığı inflamatuvar hastalıklarda tedavi seçeneğinin bir parçası olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda oluşturulan deneysel artrit modelinde Sr'nin anti-inflamatuvar etkilerinin görülmesi; Sr'nin RA ve seyri içerisinde inflamatuvar proeslerin rol oynadığı osteoartrit gibi hastalıklarda bir tedavi seçeneği olarak düşünülebileceğini göstermiştir. Yine de Sr'nin anti-inflamatuvar etkisinin daha spesifik yöntemlerle değerlendirildiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

1. Klinik artrit skorlarında Sr ve diklofenak tedavisi verilen gruplarda artrit kontrol (Grup II) grubuna kıyasla anlamlı azalma görülmüştür. Sr ve diklofenak verilen tüm gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi.
2. Kumpas ile sağ pençe çevresi ölçümlerinde Sr ve diklofenak tedavisi verilen gruplarda artrit kontrol (Grup II) grubuna kıyasla anlamlı azalma görülmüştür. Gruplar arası tedavi sonu değerlendirmesinde diklofenak sodyum tedavisi alan Grup VI'daki pençe çevresi ölçümleri Sr klorid tedavisi alan Grup III, Grup IV, Grup V 'ya göre anlamlı derecede daha fazla azalmıştı. Sr tedavisi verilen gruplar arasındaki tedavi sonu pençe çevresi ölçümündeki azalmalar ise; Grup III ile IV, Grup IV ve V arasında anlamlı farklılık görülmedi, Grup III ile Grup V arasında anlamlı farklılık görüldü.
3. Ağırlık ölçüm değerlendirmesinde günlerin aralarında yapılan kıyaslamada günler ilerledikçe 0 ile 17. gün arasındaki ağırlık ölçümü hariç diğer tüm günlerdeki ağırlık ölçümlerinde istatistiksel anlamlı artış olduğu görüldü.
4. ELISA ile serum örneklerinden değerlendirilen TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$  ve IL-6 ölçümlerinde tüm gruplarda anlamlı farklılık görülmedi.
5. İnflamasyon skoru değerlendirmesinde Sr ve diklofenak tedavisi verilen tüm gruplarda anlamlı azalma görülmüştür. Bu gruplar kendi arasında kıyaslandığında anlamlı farklılık görülmedi.
6. Sinovyal hiperplazi değerlendirmesinde Grup III hariç tedavi verilen diğer gruplarda artrit kontrol (Grup II)'ye kıyasla anlamlı azalma görüldü.
7. Kıkırdak erozyonu artrit kontrol (Grup II)'ye kıyasla Grup III, Grup IV, Grup V ve Grup VI'da istatistiksel anlamlı olarak daha az görüldü. Gruplar kendi arasında kıyaslandığında Grup III ve IV, Grup III ve V, Grup III ve VI, Grup IV ve VI arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu. Grup IV ve V, Grup V ve VI arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu.

8. Kemik erozyonu artrit kontrol (Grup II)'ye kıyasla Grup III, Grup IV, Grup V ve Grup VI'da istatistiksel anlamlı olarak daha az görüldü. Gruplar kendi arasında kıyaslandığında Grup III ve IV, Grup V ve VI arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Grup III ve V, Grup III ve VI, Grup IV ve V, Grup IV ve VI arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu.
9. İmmunohistokimyasal TNF- $\alpha$  değerlendirmesinde kontrol grubu hariç diğer tüm gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi.





**KAYNAKLAR**

1. Weissmann G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2006;64(1–2):12–5.
2. Ergin S. Romatoid Artrit. In: Beyazova, M; Gokce Kutsal Y, editor. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon.* second edi. Güneş Tıp Kitapevleri; 2011.
3. Gravallesse, EM; Monach P. Pathogenesis and pathology of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, editor. *Rheumatology (Hochberg).* seventh ed. Elsevier Ltd; 2019. p. 811–31.
4. Chen G. Immunotherapy of rheumatoid arthritis targeting inflammatory cytokines and autoreactive T cells. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2010;58(1):27–36.
5. Burska A, Boissinot M, Ponchel F. Cytokines as Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:1–24.
6. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017;389(10086):2338–48.
7. Boehncke, A; Koennecker, G; Mangelsdorf, I; Wibbertmann A. Concise international chemical assessment document 6. *IPCS Concise Int Chem Assess Doc.* 1999;(6):1–37.
8. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2816–22.
9. Rizzoli R, Chapurlat RD, Laroche JM, Krieg MA, Thomas T, Frieling I, et al. Effects of strontium ranelate and alendronate on bone microstructure in women with osteoporosis results of a 2-year study. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):305–15.
10. de Melo Nunes R, Martins MR, da Silva Junior FS, de Melo Leite ACR, Girão VCC, de Queiroz Cunha F, et al. Strontium ranelate analgesia in arthritis

models is associated to decreased cytokine release and opioid-dependent mechanisms. *Inflamm Res*. 2015;64(10):781–7.

11. Zhu S, Hu X, Tao Y, Ping Z, Wang L, Shi J, et al. Strontium inhibits titanium particle-induced osteoclast activation and chronic inflammation via suppression of NF- $\kappa$ B pathway. *Sci Rep*. 2016;6:1–11.
12. Pelletier JP, Kapoor M, Fahmi H, Lajeunesse D, Blesius A, Maillet J, et al. Strontium ranelate reduces the progression of experimental dog osteoarthritis by inhibiting the expression of key proteases in cartilage and of IL-1 $\beta$  in the synovium. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):250–7.
13. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–38.
14. Liao KP. Classification and epidemiology of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, editor. *Rheumatology (Hochberg)*. seventh ed. Elsevier Ltd; 2019. p. 747–53.
15. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, Fallon WMO, Gabriel SE. Trends in Incidence and Mortality in Rheumatoid Arthritis in Rochester , Minnesota , Over a Forty-Year Period. 2002;46(3):625–31.
16. Lawrence JS. Heberden Oration, 1969. Rheumatoid arthritis--nature or nurture? *Ann Rheum Dis*. 1970;29(4):357.
17. Järvinen P, Aho K. Twin studies in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 1994;24(1):19–28.
18. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):30–7.
19. Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol*. 1986;13(5):899–902.
20. Bowes J, Barton A. Recent advances in the genetics of RA susceptibility. *Rheumatology*. 2008;47(4):399–402.
21. Huber LC, Distler O, Tarner I, Gay RE, Gay S, Pap T. Synovial fibroblasts:

- Key players in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006;45(6):669–75.
22. Suzuki A, Yamada R, Chang X, Tokuhira S, Sawada T, Suzuki M, et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2003;34(4):395–402.
  23. Lahiri M, Morgan C, Symmons DPM, Bruce IN. Modifiable risk factors for RA: Prevention, better than cure? *Rheumatology*. 2012;51(3):499–512.
  24. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(01):70–81.
  25. Heliövaara M, Aho K, Aromaa A, Knekt P, Reunanen A. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1993;20(11):1830–5.
  26. *Rheumatology* 2001;40:1426–1427 Cigarette smoking and severity of rheumatoid arthritis S. 2001;1426–7.
  27. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen B V., Wiik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4).
  28. Oliver JE, Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):1–9.
  29. Ergin S. Romatoid Artritte Etiyopatogenez ve Patoloji. In: Ataman, S;Yalçın P, editor. Romatoloji. Nobel Tıp Kitapevleri; 2012. p. 457–67.
  30. Epstein FH. Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. 2019;344(12):907–16.
  31. Soden M, Rooney M, Whelan A, Feighery C, Bresnihan B. Immunohistological analysis of the synovial membrane : search for predictors of the clinical course in rheumatoid arthritis. 1991;673–6.
  32. Debusk LM, Chen Y, Nishishita T, Chen J, Thomas JW, Lin PC. Tie2 Receptor Tyrosine Kinase , a Major Mediator of Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  –

- Induced Angiogenesis in Rheumatoid Arthritis. 2003;48(9):2461–71.
33. Clancy J, Hasthorpe H. Pathophysiology of rheumatoid arthritis: nature or nurture? *Prim Heal Care*. 2013;21(9):29–36.
  34. Jimenez-Boj E, Redlich K, Turk B, Hanslik-Schnabel B, Wanivenhaus A, Chott A, et al. Interaction between Synovial Inflammatory Tissue and Bone Marrow in Rheumatoid Arthritis. *J Immunol*. 2014;175(4):2579–88.
  35. Herrak P, Görtz B, Hayer S, Redlich K, Reiter E, Gasser J, et al. Zoledronic acid protects against local and systemic bone loss in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2327–37.
  36. Schett G, Stach C, Zwerina J, Voll R, Manger B. How antirheumatic drugs protect joints from damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):2936–48.
  37. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med*. 2007 Feb 21;13(2):156–63.
  38. Malmström V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: From triggering to targeting. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(1):60–75.
  39. Alivernini S, Galeazzi M, Peleg H, Tolusso B, Gremese E, Ferraccioli G, et al. Is ACPA positivity the main driver for rheumatoid arthritis treatment? Pros and cons. *Autoimmun Rev*. 2017;16(11):1096–102.
  40. Chu CQ, Field M, Feldmann M, Maini RN. Localization of Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  in Synovial Tissues and at the Cartilage–Pannus Junction in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 1991;34(9):1125–32.
  41. Monach PA, Benoist C, Mathis D. The Role of Antibodies in Mouse Models of Rheumatoid Arthritis, and Relevance to Human Disease. *Adv Immunol*. 2004;82:217–48.
  42. Keffer J, Probert L, Caziaris H, Georgopoulos S, Kaslaris E. Factor: a predictive genetic model of arthritis. *Embo*. 1991;10(13):4025–31.

43. Horai R, Saijo S, Tanioka H, Nakae S, Sudo K, Okahara A, et al. Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin 1 receptor antagonist-deficient mice. *J Exp Med.* 2000;191(2):313–20.
44. Butler DM, Maini RN, Feldmann M, Brennan FM. Modulation of proinflammatory cytokine release in rheumatoid synovial membrane cell cultures. Comparison of monoclonal anti TNF-alpha antibody with the interleukin-1 receptor antagonist. *Eur Cytokine Netw.* 6(4):225–30.
45. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1761–9.
46. Şenel, K; Baykal T. Romatoid Artritin Klinik Özellikleri. In: Ataman, S;Yalçın P, editor. Romatoloji. Nobel Tıp Kitapevleri; 2012. p. 469–81.
47. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol.* 1998;27(SUPPL. 1):18–24.
48. Gulati M, Farah Z, Mouyis M. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Med (United Kingdom).* 2018;46(4):211–5.
49. Brasington, Richard J JR; Miner JJ. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, editor. *Rheumatology (Hochberg)*. seventh ed. Elsevier Ltd; 2019. p. 760–7.
50. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Buchar).* 2010;5(4):286–91.
51. Myasoedova, Elena; Turesson, Carl; Matteson EL. Extraarticular features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, editor. *Rheumatology (Hochberg)*. seventh ed. Elsevier Ltd; 2019. p. 768–76.
52. Antin-Ozerkis D, Evans J, Rubinowitz A, Homer RJ, Matthay RA. Pulmonary Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):451–78.
53. Turesson C, Matteson EL. Vasculitis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin*

- Rheumatol. 2009;21(1):35–40.
54. 34. Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(5):251–9.
  55. Matsumoto Y, Uemura M, Hibino N, Yamamoto M. Clinical usefulness of the 1987 revised criteria for rheumatoid arthritis by American Rheumatism Association. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 2011;77(5):742–3.
  56. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569–81.
  57. Cunningham NR, Kashikar-Zuck S. Nonpharmacological treatment of pain in rheumatic diseases and other musculoskeletal pain conditions. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(2):1–14.
  58. Kavuncu V, Evcik D. Physiotherapy in rheumatoid arthritis. *MedGenMed.* 2004 May 17;6(2):3.
  59. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960–77.
  60. Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician.* 2005;72(6):1037–47.
  61. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(SUPPL 3).
  62. Bijlsma, JWJ; Jacobs, JWJ; Buttgerit F. Glucocorticoids in the treatment of rheumatoid arthritis: Still used after 65 years. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1318(1):27–31.
  63. Matteson EL. Use of glucocorticoids in the treatment of rheumatoid arthritis. 2017;1–18.
  64. Saag, KG; Buttgerit F. Systemic glucocorticoids in rheumatology. In:

- Hochberg MC, editor. *Rheumatology (Hochberg)*. seventh ed. Elsevier Ltd; 2019. p. 488–98.
65. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492–509.
  66. Meier, F.M; Frerix, M; Hermann, W; Muller-Ladner U. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunotherapy*. 2013;5(9):955–74.
  67. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):1–25.
  68. Keystone, E; Haraoui B. Hastalığı-modifiye edici antiromatizmal ilaçlar 4:leflunomid. In: Hochberg MC, editor. *Rheumatology*. fourth edi. Rotatıp Kitapevi; 2011. p. 461–9.
  69. Capell, AH; Madhok R. Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar2:sulfasalazin. In: Hochberg MC, editor. *Rheumatology*. fourth edi. Rotatıp Kitapevi; 2011. p. 437–47.
  70. Bykerk, VP; Haraoui B. Synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and leflunomide. In: Hochberg MC, editor. *Rheumatology*. seventh ed. Elsevier Ltd; 2019. p. 409–509.
  71. Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: Past, present and future. *Int Immunol*. 2015;27(1):55–62.
  72. Vollenhoven R. Tyrosine kinase inhibition. In: Hochberg MC, editor. *Rheumatology (Hochberg)*. seventh ed. Elsevier Ltd; 2019. p. 527–33.
  73. Todd DJ, Costenbader KH, Weinblatt ME. Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pract*. 2007;61(3):494–500.
  74. Md, Yosuf MD; Vital, ME; Emery P. Inhibitors of B cells. In: Hochberg MC, editor. *Rheumatology*. seventh ed. Elsevier Ltd; 2019. p. 583–90.
  75. Pors Nielsen S. The biological role of strontium. *Bone*. 2004;35(3):583–8.

76. Ozgur S, Sumer H, Kocoglu G. Rickets and soil strontium. *Arch Dis Child*. 2008;75(6):524–6.
77. Kaufman JM, Audran M, Bianchi G, Braga V, Diaz-Curiel M, Francis RM, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):592–601.
78. Akyol M, Akın Polat Z, Özçelik S, Kaya Ö. The effects of strontium chloride on viability of mouse connective tissue fibroblast cells. *Cumhur Med J*. 2013;35(1):33–8.
79. Celerier P, Litoux P, Dreno B, Richard A. Modulatory effects of selenium and strontium salts on keratinocyte-derived inflammatory cytokines. *Arch Dermatol Res*. 1995;287(7):680–2.
80. Pilmane M, Salma-Ancane K, Loca D, Locs J, Berzina-Cimdina L. Strontium and strontium ranelate: Historical review of some of their functions. *Mater Sci Eng C*. 2017;78:1222–30.
81. Lafeber FPJG, van Laar JM. Strontium ranelate: ready for clinical use as disease-modifying osteoarthritis drug? *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):157–61.
82. Rodrigues TA, Freire AO, Bonfim BF, Cartágenes MSS, Garcia JBS. Strontium ranelate as a possible disease-modifying osteoarthritis drug: a systematic review. *Brazilian J Med Biol Res*. 2018;51(8):1–9.
83. Reginster JY, Beaudart C, Neuprez A, Bruyère O. Strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: New insights and emerging clinical evidence. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013;5(5):268–76.
84. Kumar VL, Guruprasad B, Wahane VD. Atorvastatin exhibits anti-inflammatory and anti-oxidant properties in adjuvant-induced monoarthritis. *Inflammopharmacology*. 2010;18(6):303–8.
85. Talwar S, Nandakumar K, Nayak PG, Bansal P, Mudgal J, Mor V, et al. Anti-inflammatory activity of *Terminalia paniculata* bark extract against acute and chronic inflammation in rats. *J Ethnopharmacol*. 2011;134(2):323–8.
86. Trentham BYDE, Townes AS, Kang AH. Autoimmunity to type II collagen:



- An experimental model of arthritis. 1978;146:10–1.
87. Wijekoon HMS, Kim S, Bwalya EC, Fang J, Aoshima K. Research in Veterinary Science Anti-arthritic effect of pentosan polysulfate in rats with collagen-induced arthritis. *Res Vet Sci.* 2019;122:179–85.
  88. Ferro F, Elefante E, Luciano N, Talarico R, Todoerti M, Elefante E, et al. Review One year in review 2017 : novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35:721–34.
  89. Wasserman M, Amy M. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *Am Fam Physician.* 2011;84(11):1245–52.
  90. O' Gradaigh D, Ireland D, Bord S, Compston JE. Joint erosion in rheumatoid arthritis: Interactions between tumour necrosis factor  $\alpha$ , interleukin 1, and receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand (RANKL) regulate osteoclasts. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(4):354–9.
  91. Alves SM, Abreu SC, Lemos JC, Gomes FIF, Alves SM, do Val DR, et al. Anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of strontium ranelate on the zymosan-induced temporomandibular joint inflammatory hypernociception in rats depend on TNF- $\alpha$  inhibition. *Pharmacol Reports.* 2017;69(4):764–72.
  92. Buache E, Velard F, Bauden E, Guillaume C, Jallot E, Nedelec JM, et al. Effect of strontium-substituted biphasic calcium phosphate on inflammatory mediators production by human monocytes. *Acta Biomater.* 2012;8(8):3113–9.
  93. Mierzwa AGH, Campos JF, Jesus MF, Nader HB, Lazaretti-Castro M, Reginato RD. Different doses of strontium ranelate and mechanical vibration modulate distinct responses in the articular cartilage of ovariectomized rats. *Osteoarthr Cartil.* 2017;25(7):1179–88.
  94. Rodrigues TA, De Oliveira Freire A, Carvalho HCO, Silva GEB, Vasconcelos JW, Guerra RNM, et al. Prophylactic and therapeutic use of strontium ranelate reduces the progression of experimental osteoarthritis. *Front Pharmacol.* 2018;9:1–9.
  95. Topal F, Yonem O, Tuzcu N, Tuzcu M, Ataseven H, Akyol M. Strontium

chloride: Can it be a new treatment option for ulcerative colitis? *Biomed Res Int.* 2014;2014.

96. Liu X, Zhu S, Cui J, Shao H, Zhang W, Yang H, et al. Strontium ranelate inhibits titanium-particle-induced osteolysis by restraining inflammatory osteoclastogenesis in vivo. *Acta Biomater.* 2014;10(11):4912–8.



## EKLER

## Ek 1. Etik Kurul Onayı

T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

09.04.2018

Sayı : 65202830-050.04.04- 165  
Konu : Etik Kurul Kararı.

Sayın Dr.Öğr.Üys.Sevil Ceyhan DOĞAN  
Tip Fakültesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.B.D.

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 09.04.2018 tarihinde Prof. Dr. Haki KARA başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

Dr.Öğr.Üys.Sevil Ceyhan DOĞAN'ın yürütücülüğünü yapmış olduğu ve yardımcıları Prof.Dr.Ömer Fahrettin GÖZE Dr.Öğr.Üys.Halef Okan DOĞAN Arş.Gör.Dr.Hüeyin GÜNGÖR Arş.Gör.Dr.Mustafa Alperen SERVİ'nin 30.03.2018 tarih ve 125 sayılı "Ratlarda deneysel artrit modelinde stronsiyum kloridin anti-inflamatuvar etkinliğinin araştırılması." Uzmanlık Tezi Projesi Etik Kurulumuzca kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Ihsan HUBERZOĞLU Üye	Prof.Dr.Zübeyde Akın POLAT Üye	Dr.Öğr.Üyesi Ahmet Duran ATAŞ Üye
Dr.Öğr.Üyesi Gengiz GÜNEY Üye	Dr.Öğr.Üyesi Erhan YÜKSEL Üye	Dr.Öğr.Üyesi Erkan GÜMÜŞ Üye
Dr.Öğr.Üyesi Hakan SIDAN Üye	(Katılmadı) Dr.Öğr.Üyesi Mustafa ATABEY Üye	Dr.Öğr.Üyesi M.Önder KARAYİĞİT Üye
Uz.Vet.Hek.Yücel YALMAN Üye – Başkanvekil	(Katılmadı) Hilmi GÜL Sivil Üye	Özcan KARATAŞ Sivil Üye
	Prof. Dr. Haki KARA Başkan	

## ÖZ GEÇMİŞ

24 Mayıs 1988'de Elazığ'da doğdum. İlkokul eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 2002 yılında Elazığ Fen Lisesi'ne başladım ve 2006 yılında mezun oldum. Tıp ihtisasımı 2006-2012 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamladım. Sonrasında Elazığ Harput Devlet Hastanesi Acil Servisi'nde 2 yıl pratisyen olarak görev yaptım. 2015 Ocak ayında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen bu görevime devam etmekteyim.

