

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

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA SİKLOSPORİNA ve
METHOTREKSAT ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Kamil GÖNCÜ**

Dr. Rengin EREN GÜZEL

ADANA - 1996

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2-27
A. Tarihçe	2
B. Epidemiyoloji	2
C. Etyoloji	3
D. Patogenez ve patoloji	4
E. Klinik özellikler	8
F. Farmakolojik ajanlar	13
G. Siklosporin A	14
H. Methotreksat	19
MATERYAL ve METOD.....	28-31
BULGULAR.....	32-40
TARTIŞMA.....	41-51
SONUÇLAR.....	52
ÖZET.....	53
SUMMARY.....	54
KAYNAKLAR.....	55-61
EKLER.....	62-65

GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit, hastayı hem fiziksel hem de psikolojik yönden etkileyen, kronik ağrı ve sakatlığa yol açan bir hastalıktır. Tedavide; normal mobilite ve fonksiyonun korunması amacıyla semptomların azaltılmasının yanısıra, kullanılan ilaçların toksisitesini, ekonomik giderleri, kişinin günlük yaşam aktivitelerini ve sosyal statusünü de gözönünde bulunduran multidisipliner bir yaklaşım başarıyı sağlayacaktır. Tedavinin temel öğeleri; eğitim, fiziksel tedavi, ilaç tedavisi ve cerrahi girişimlerdir. Medikal tedavi yönünde yeni ajanlar ya da mevcut ajanların kombinasyonu şeklinde çeşitli yaklaşımlar denenmektedir. Son yıllarda 'siklosporin A', bunların içinde en dikkat çekici olanlarından biridir.

Bu çalışmada ileri evre romatoid artrit'i olup, daha önce hastalığı modifiye edici çeşitli ilaçlar kullanmış olan hastalarda siklosporin A ve methotreksat'ın etkinliklerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

GENEL BİLGİLER

A. TARİHÇE

Romatoid artrit (RA) terimi ilk defa 1859'da Garrod tarafından kullanılmıştır. 1922'de inflamatuvar poliartritleri içermek üzere kullanılan terimin kapsamından daha sonra seronegatif artritler çıkarılmıştır. Ancak pek çok araştırmacı, RA'nın modern klasifikasyonunun bile tek bir hastalık antitesinden daha fazlasını içerdiğini düşünmektedirler.

Tıp literatüründe RA benzeri hastalıkların tanımı 1800'lerde başlarken, paleopatolojik incelemelerde Kızılderilerin iskelet bulguları RA'nın Amerika'da 3000-5000 yıl öncede var olduğunu düşündürmektedir ¹.

B. EPİDEMİYOLOJİ

RA, sebebi bilinmeyen kronik, sistemik ve artiküler inflamatuvar bir hastalıktır. Tüm dünyada, tüm ırk ve etnik gruplarda gözlenebilir. Populasyonlar arasında RA prevalansı %0.1-5.3 (Afrikanın kırsal kesimi- Pima Kızılderileri Amerika) arasında değişir de Amerika, Kanada ve Avrupa'nın pek çok ülkesinde %1 civarındadır². Kadınlarda 2-3 kat daha fazla görülür. Prevalansı yaşla artmakta ve ileri yaşta cinsiyet farklılığı azalmaktadır. Başlangıcı 40-50'li yaşlarda daha sıktır³.

RA'te önemli bir ailesel ilişki vardır. Hastaların %10'unun birinci derecede akrabalarında da RA bulunmaktadır³. Hastalık insidansının tek yumurta ikizlerinde, çift yumurta ikizlerinden dört kat daha yüksek olduğu görülmüştür². Bunun yanısıra RA, Lyme hastalığına zıt olarak belirli bir yer ve zamanda kümelenmemektedir⁴. RA'da genetik ilişkinin araştırılmasında majör histokompatibilite bölgesi genleri en önemli bulguları sağlamıştır. Kuzey Amerika ve İskandinavya'da RA hastalarının %70'inde HLA DR4(+) iken bu oran normal kontrollerde %28 olarak bulunmuştur³. DR4'ün alt gruplarından Dw4, Dw14 Kuzey Amerikalı Beyazlarda ve Dw15 Japonya ile Güney Çin'de RA ile

ilişkiliyken; İsrail Yahudileri, Asya Hint topluluklarında HLA DR1 ve Kuzey Amerika Yakıma Kızılderililerinde ise HLA Dw16 ile ilişki saptanmıştır. Tüm bu HLA DR moleküllerinde β zincirinin üçüncü çok değişken bölgesinde benzer aminoasit dizisi bulunmaktadır. Böylece ortak epitop hipotezi öne sürülmüştür³.

C. ETYOLOJİ

RA'nın genetik olarak yatkın bir kişide infeksiyöz ajanlara karşı uygunsuz yanıt olarak geliştiği öne sürülmektedir³. Hastalığın infeksiyöz etyolojisi uzun zamandır var olan bir hipotezdir ve bu görüşten hareketle kullanılan altın ve antimalaryaller tedavide başarı sağlarken, günümüzde minosiklinin plaseboya üstünlüğünden söz edilmektedir⁴.

RA'da infeksiyöz ajanların araştırılması sırasında nadiren eklemde virüs izolasyonları yapılmıştır. Rubella, sitomegalovirüs, hepatit B gibi viral infeksiyonlar özellikle prodromal dönemlerinde RA benzeri simetrik, poliartiküler bir artrite yol açmakla beraber, bu hastalıklarda genellikle kronikleşme görülmemektedir⁵. En çok araştırılan viral ajan Epstein-Barr virüsüdür (EBV). RA'lı hastaların serumlarında EBV ile enfekte olmuş B hücrelerinin sayısı artmıştır. Hastaların B lenfositleri in vitro olarak EBV infeksiyonunu regüle edememekte ve bu defektin hastalığın ilerlemesinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir^{5,6}. İnsan T hücre lösemik virüsü (HTLV-1) ile transgenik dişi farelerde sinovit gelişmesi, retrovirüslerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir⁶. Bir başka hipoteze göre ise RA, standart yöntemlerle saptanamayacak ölçüde yavaş, kronik bakteriyel bir infeksiyondur. Mikobakter ısı şok proteini (HSP) ile insanların HSP'lerinde %65 homoloji bulunmuş ve RA'lı hastalarda mikobakteriyum tüberkülozis'in HSP'lerine karşı artmış serum antikorları saptanmıştır⁶.

Etyolojik stimulus tam olarak aydınlatılamamış olsa da romatoid sinovit süregiden immunolojik aktivite ile ilişkilidir. Artiküler inflamasyonun kronikleşmesi ile ilgili öne sürülen nedenlerden birine göre; başlatıcı neden devam etmektedir ya da primer stimulusun

ortadan kaldırılması yetersizdir⁷. İnfektif mikroorganizmaların kendileri hastalığı indükleyebilirler, bu açıdan stafilokok, streptokok ve mikoplasma gibi bazı mikroorganizmalarca üretilen *süperantijenler* üzerinde durulmaktadır. Superantijenler HLA DR molekülerine, özellikle T hücre reseptörünün V_B segmentine bağlanarak T hücre yanıtı oluşturabilmektedirler³. Diğer bir hipoteze göre ise primer stimulus ve artiküler yapılara özgü antijenler arasında “*moleküler benzerlik*” sonucunda, çapraz reaksiyon gösteren immun kompleksler gelişebilmektedir. Üçüncü hipotezde ise normal self toleransın kırılmasıyla *lokal immün yanıt* gelişmektedir ve IgG⁵ immunojenik hale gelmektedir.

Her ne sebeple olursa olsun, immün sistemin hücre ve ürünleri, RA'nın başlamasından primer olarak sorumlu olmasalar da, inflamatuvar yanıtın sürmesinden açık olarak sorumludurlar⁷.

D. PATOGENEZ VE PATOLOJİ

Olayın en başında antijen; makrofaj/dendritik hücrenin oluşturduğu antijen-sunucu hücre tarafından farkedilerek, hücre içinde küçük polipeptitlere indirgenir. Daha sonra HLA DR gibi proteinlerin olduğu oyukta tekrar yüzeye çıkarılır ve uygun T hücre reseptörlerini taşıyan T lenfositleri ile reaksiyona girer⁸. Bu ilişki sonucunda T lenfositleri uyarılır. T lenfositlerinin uyarılması ile, efektör mekanizmalar; sitotoksik yanıtlar, sitokinler ve yıkıcı enzimlerin salınımı ve otoantikor yapımı (romatoid faktör) başlamaktadır. İmmunoglobulin ve romatoid faktör (RF) , immün kompleks formasyonu ile kompleman aktivasyonuna neden olmakta ve inflamatuvar süreç anafilatoksin, C_{3a} ve C_{5a} üretimi ile hızlanmaktadır³.

Romatoid sinovitteki erken lezyonlar, mikrovasküler zedelenme ve sinoviyal tabakada hücre sayısının artmasıdır^{3,9}. Bu, hastalığı tetikleyen ajanın sinoviyuma kan yolu ile taşındığını düşündürmektedir. Endotel hücreleri şişer, aralarında boşluklar oluşur,

damarların lumenleri lökosit ve fibrin trombüsleri ile tıkanır. Subsinoviyal ödem ve eklem kavitesinde effüzyon gelişmesine yol açan plazma eksudasyonu belirginleşir⁹. Sinoviyal mikrovaskülatürde temel olarak iki değişik morfolojik farklılaşma olur; lenfositlerin sinoviyuma olan trafiğini arttıran *yüksek endotelial venül (HEV) oluşumu* ve kartilaj destrüksiyonunda rol oynayan *angiogenez, neovaskülarizasyon*¹⁰.

Sinoviyumun yüzeysel tabaka hücrelerinden eklem kavitesi ile temas halinde olanlar aktive olarak sayıları ve tabaka kalınlığı artar^{3,9}. Sinoviyum hipertrofik ve ödematöz hal alır, eklem kavitesine villöz uzantılar geliştirir. Sublining tabaka ise özellikle anormal kan damarları çevresinde mononükleer hücrelerin oluşturduğu nodüller ile infiltre olmuştur. Fokal aggregatlarda CD4(+) T hücreleri baskındır ve nodülün çevresinde plazma hücreleri bir zar oluştururlar. Nodüller arasında daha yaygın toplanmış ve plazma hücrelerine farklılaşmış B hücreleri ise romatoid faktörü meydana getirirler⁹. Sinoviyal inflamatuvar prosese masif tümör benzeri proliferasyon ve konnektif doku stromasının aktivasyonu eşlik eder. Bu anormal hücreler, sinoviyum ve kemiğin birbirine tutunduğu yerlerde periartiküler kemik ve kıkırdağı yıkarlar. Bu granülasyon dokusu "*pannus*" diye isimlendirilir. Pannustaki proliferatif fibroblast, küçük kan damarları, mononükleer hücrelerden oluşur. Pannustaki fibroblastlar immatürdürler, transforme hücreler gibi davranırlar ve destrüktif metalloproteinaz kodlayan mRNA seviyeleri artmıştır, anormal invaziv fenotipe sahiptirler^{9,11}.

Romatoid Artritte T hücreleri: T hücreleri, sinoviyal membran hücrelerinin %30-50'sini oluşturur. Egemen T hücre grubu CD4 (+) yardımcı T hücreleridir¹¹. İnfiltrasyon gösteren T hücreleri aktive haldedirler. HLA DR antijeni eksprese ederler^{3,5}, lökosit fonksiyonuyla ilişkili antijen (LFA-1; CD11a/CD18) gibi hücre-hücre ilişkilerinde önemli olduğu düşünülen ve dolaşımdaki hücrelerin post kapiller venüllere bağlanmasında rol oynayan molekülleri artmıştır³. Aynı zamanda T hücreleri sinoviyal dokuda lokal olarak

prolifere olurlar, çok geç antijen (VLA-1) gibi uzun süreli proliferasyondan sonra ortaya çıkan belirleyicileri vardır^{3,5,11}. Aktif RA'lı hastaların kan ve sinoviyal sıvılarında soluble IL reseptörü artmıştır. Klinik yaklaşımlarda da T hücrelerinin torasik dukt drenajı, periferik lenfodrenaj ile uzaklaştırılması ya da fonksiyonlarının total lenfoid radyasyon ile baskılanması ile hastalık yatışmaktadır. T hücrelere karşı ya da CD4(+) T hücre alt grubuna karşı geliştirilen monoklonal antikorlar bazı hastalarda inflamasyonu baskılamaktadır, RA'lı hasta AIDS'e yakalanınca, hastalık aktivitesinin gerilediği bildirilmektedir^{3,5,8}.

Romatoid Artrit Sitokin Profili: Lokal üretilen sitokinlerin RA'nın pek çok patolojik ve klinik bulgusunda rol oynadığı gösterilmiştir. Romatoid sinoviyuma hücre geçişi, endotel ve immün hücreler yüzeyindeki yapışma moleküllerinin ekspresyonu ile yakından ilgilidir. TNF- α , IL-1 ve IFN- γ gibi sitokinler; ELAM1*, VCAM1**, ICAM1*** gibi endotel yüzey antijenlerini indükleyerek, lenfositlerin endotel duvarına tutunmasını artırırlar (*Endotelial lökosit adezyon molekülü, **vasküler hücre adezyon molekülü, ***intersellüler hücre adezyon molekülü). İnflamatuvar hücrelerin endotel yüzeyine tutunması ise sinoviyal infiltrasyonun ilk basamağıdır¹⁰.

Sinoviyal sıvı ve dokuda makrofajlardan gelen sitokinler bol miktarda bulunurken, T lenfosit kaynaklı olanlar belirlenemeyecek kadar azdır. Bu durum ya bir yapım defektine, ya bir inhibitör sitokine (TGF- β) ya da ölçülen miktarın az olmasına karşın mikro-çevrede T hücre aktivasyonu için yeterli yoğunlukta olmasına bağlanabilir¹¹. TNF- α ve IFN- γ temel olarak antagonist işlevlere sahiplerdir. RA'da sinoviyumda az miktarda IFN- γ bulunması ile, fibroblast benzeri sinoviositler TNF α 'nın engellenmemiş uyarısı altında kalır ve sinoviositler¹¹. Tablo 1'de sinoviyal sıvıda bulunan sitokinler ve temel rolleri özetlenmiştir.

Tablo 1: Sinoviyal sıvıda bulunan sitokinler ve temel rolleri³

1. Sinoviyal doku inflamasyonu	
a) Postkapiller venüllere artmış tutulum	IL-1, TNF- α , INF- γ
b) T hücre kemotaksisi	IL-8
c) T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu	IL-1, TNF- α , IL-6, IL-2
d) B hücre diferansiasyonu ve antikor oluşumu	IL-1, TNF- α , IL-6, IL-2, INF- γ
e) HLA antijen ekspresyonunun artması	INF- γ , TNF- α , GM-CSF
f) Makrofaj aktivasyonu	INF- γ , GM-CSF, M-CSF, IL-2
2. Sinoviyal sıvı inflamasyonu	
a) Post kapiller venüllere artmış tutulum	IL-1, TNF- α , INF- γ
c) PMN'ler için kemotaktik faktör	TNF- α , IL-8
d) PMN aktivasyonu	TNF- α , GM-CSF, IL-8
3. Sinoviyal proliferasyon	
a) Fibroblast büyümesi	PDGF, IL-1, IGF, FGF, TGF- β , EGF
b) Neovaskülarizasyon	TNF- α , FGF, TGF- β
4. Kartilaj ve kemik hasarı	
a) Kondrosit aktivasyonu	IL-1, TNF- α
b) Fibroblast aktivasyonu	IL-1, TNF- α
c) Osteoblast- osteoklast aktivasyonu	IL-1, TNF- α
5. Sistemik bulgular	
a) Ateş, kostitüsyonel semptomlar	IL-1, TNF- α
b) Akut faz reaktanları	IL-1, TNF- α , IL-6

IL: interlökin, TNF: tümör nekroz faktörü, INF: interferon, GM-CSF: granülosit- makrofaj koloni stimulan faktör, M-CSF: makrofaj koloni stimulan faktör, PDGF: platelet derive büyüme faktörü, PMN: polimorfonükleer hücre, IGF: insulin- benzeri büyüme faktörü, FGF: fibroblast büyüme faktörü, TGF- β : transforming büyüme faktörü, EGF: epidermal büyüme faktörü

T lenfosit kaynaklı sitokinler: IFN γ , IL2, IL-6, GM-CSF, TNF- α , TGF- β

Makrofaj kaynaklı sitokinler: IL-1, IL-8, TNF α , TGF β , IL-6, PDGF, IGF, GM-CSF

Fibroblast kaynaklı sitokinler: IL-6, GM-CSF, TGF β ^{3,11}

Kemik ve kartilaj destrüksiyonunun nasıl oluştuğu tam olarak açıklanamamıştır. Sinoviyal sıvıda kartilajı degrede edecek enzimler bulunmasına rağmen yıkımın büyük çoğunluğu pannus bölgesinde oluşur. *IL-1* ve *TNF- α* ; pannus hücreleri ve kondrositleri proteolitik enzim üretmeleri yönünde uyarırlar, aynı zamanda osteoklastları aktive ederek lokal demineralizasyon gelişmesine yol açarlar. Kemik demineralizasyonunda PG E₂'de rol oynayabilmektedir^{9,11}.

Nöropeptidler: Klinik olarak hastalık alevlenmesinin psikolojik streslerle ilişkisi ve RA hastalarının paretik ekstremitelerinde artritinin daha az olması, merkezi sinir sistemi ve immunité arasında bir ilişkiyi düşündürmektedir. *Substans P*'nin immunomodülatör özellikleri araştırılmıştır. Substans P, makrofajları aktive eder ve sinoviyal fibroblast benzeri hücreleri prostaglandin ve metalloproteinaz üretmeleri yönünde uyarır¹¹.

E. KLİNİK ÖZELLİKLER

RA tanısı temel olarak kliniklidir. Eklemlerde geri dönüşümsüz hasardan korunmak için RA tanısı sinovitin başlamasından sonraki iki ay içinde konmalıdır¹². Tanıda 1987 ARA kriterleri kullanılır (EK 1)¹². RA inflamasyonunun ana bulguları eklemlerde hassasiyet ve şişliktir, lokal ısı artışı olsa da eritem gözlenmez. El bilek, parmak, diz ve ayak eklemleri en sıklıkla tutulan eklemler olmakla birlikte, ciddi hastalık daha fazla sinoviyumu olan omuz, dirsek ve diz gibi daha büyük eklemlerin tutulumu ile ilgilidir¹³.

Başlangıç laboratuvar testleri sıklıkla aşağıdakileri gösterir: 1.Hafif lökositoz, diferansiyel lökosit sayısı normal, 2.trombositoz, 3.hafif anemi (hemoglobin \geq 10gr/dl): normokromik ve normositik veya mikrositik, 4.normal idrar analizi, 5.Westergren eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) \geq 30mm/st, 6.normal renal, hepatik ve metabolik fonksiyon, 7.normal serum ürik asit seviyesi, 8.RF pozitifliği ve antinükleer antikor negatifliği, 9. α_2 -globulin ve α_1 -globulin seviyesinde artış, 10.serum kompleman seviyelerinin normal veya artmış olması. Eklem sıvısı çilek rengindedir, hafif bulanıktır ve fibrin artıkları içerir. Lökosit sayısı 5000-25000/mm³ civarındadır ve bunların en az %85'i polimorfonükleer lökositlerdir. Kristal gözlenmez, C₄ ve C₂ seviyeleri hafif azalmış olsa da C₃ normaldir. Sinoviyal sıvı IgG'si serum konsantrasyonlarına erişebilir. Sinoviyal sıvı glukozu azalmıştır, sıklıkla 25mg/dl' ye dek iner. Kültürler negatiftir¹².

Vakaların %50 -70'inde semptomlar *sinsi* şekilde haftalar- aylar içinde başlar. *Akut* başlangıçlı olan %8-15'inde kas ağrıları çok ciddidir. Öncelikle sepsis ve vaskülit ekarte edilmelidir. %15-20'yi kapsayan ara formlar (*intermediate*)'da günler-haftalar süren öykü vardır, sistemik yakınmalar *sinsi* başlangıçlılardan daha belirgindir. *Intermittent seyirde* (%15-20) kısmi ya da tam remisyonlar vardır. Bunların yaklaşık yarısında remisyon 1 yıldan daha uzundur. Ortalama 22 yıl kadar süren *uzun klinik remisyonlar* bildirilmiştir. Yüksek ESH gibi hastalık aktivitelerinin bazı bulguları klinik remisyon süresince de devam edebilir ve bazen bir ya da bir kaç eklemden hastalık alevlenebilir. Hastaların bir kısmında ise hızlı veya yavaş ilerleyici olsun, sonuçta disabilite yaratan, destrüktif *progresif hastalık* gözlenir¹².

C-reaktif protein (CRP) ve ESH gibi akut faz reaktanlarının sürekli yüksek seyretmesi, ekstra artiküler tutulum (lokal ve/veya sistemik), yüksek RF titresi, romatoid nodüllerin varlığı, poliartiküler hastalık, HLA DR4 (+)'liği (Dw4, Dw14), erken disabilite ve günlük yaşam aktivitelerinin sınırlanmış olması genellikle kötü prognozla ilişkili kabul edilmektedir^{8,12-15}. Hastalığın başlangıcında kötü fonksiyonel statü, 9 yıl sonra daha da kötüleşen fonksiyonel statü ile ilişkili bulunmuştur¹⁶. Bunların yanısıra metatarsofalangeal eklem sinoviti, düşük eğitim seviyesi, trombositoz, dolaşan immün kompleksler, sistemik hastalık, *sinsi* başlangıç, genç bayan hasta, simetrik üst ekstremitte tutulumu da kötü prognostik faktörler olarak bildirilmiştir^{13,15}. Kısa süreli steroid tedavisinde (<1ay) maksimum 10 mg'lık günlük idame dozu ile sinoviyal inflamasyonda tam remisyon sağlanamaması da agresif hastalığı gösterir¹³.

Metakarpofalangeal (MCP) ve proksimal interfalangeal (PIP) eklemlerde simetrik şişlik, PIP'de fuziform görüntü RA için tipiktir. MCP eklemlerde volar subluksasyonla birlikte ulnar deviasyon karakteristiktir. Çeşitli hipotezler öne sürülmüştür; ekstensör carpi ulnarisin zayıflığı, el bileğinde radyal deviasyona yol açar ve falankların tendonlarını radius

ile normal çizgide tutabilmek için parmaklarda ulnar deviasyon oluşur. Kavrama sırasında ulnara deviyeye eden faktörler belirgindir. Uygunsuz intrinsik kas atrofisi ve radial kollateral ligamentlerde gerginlik vardır. Kemik ve artiküler kartilajda erozyon olmadan da MCP'de ulnar deviasyon olabilmektedir. PIP eklemlerde kuğu boynu deformitesi ve buttoniere deformitesi gözlenebilir. Distal IP eklem tutulumunun nadir olması bunlardaki sinoviyal membranın daha az olması ve düşük intraartiküler ısılarına bağlanmıştır. Başparmakta flail IP eklem (1. metakarpıda aşırı addüksiyon, MCP'de fleksiyon, IP'de hiperekstansiyon), buttoniere tipi başparmak (MCP'de fleksiyon deformitesine sekonder, IP'de hiperekstansiyon) ya da kuğu boynu deformitesine benzer tarzda MCP ekleminde hiperekstansiyon ve IP'de fleksiyon oluşabilir¹².

Fleksör tenosinovitte krepitasyon alınabilir. Tetik parmak oluşumunda sıklıkla tendon içinde bir romatoid nodül vardır. En çok fleksör pollisis tendonunda rüptür gözlenir. Median sinir kompresyonuyla karpal tunel sendromu oluşabilir. Ekstensör tendonlardan özellikle ekstensör carpi ulnaris ve ekstensör digitorum communis tendonlarında tutulum vardır¹².

El bileğinde simetrik tutulum hemen her zaman mevcuttur. Radyokarpal, radioulnar ve midkarpal eklemlerde kommunikasyon oluşabilir. Karpal/ metakarpal indeks azalır. Kavrama kuvvetinin azlığı; kas kontraksiyonunda ağrıdan ötürü refleks inhibisyon, eklemlerde sinovit, fleksör tenosinovit, değişmiş sempatik tonusa bağlı ağrı yaratan vasküler iskemi, tüm dokularda ödem, intrinsik kas atrofisi veya fibrozis varlığına bağlanmaktadır. Hastaların %20-65'inde dirsek tutulumu vardır, ekstansiyon kaybolur. Radial sinirin posterior interosseöz dalının, dirsekteki sinovite bağlı olarak tuzaklanmasıyla parmak ekstansiyonu kaybolabilir¹².

Servikal omurgada diskovertebral aralıklar daralabilir (≤ 5 mm). Atlantoaksiyel subluksasyonda, odontoid proses ve axis arası, grafilerde >3 mm'dir. Komputere

tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile spinal kord kompresyonunun varlığı gösterilebilir, nadir olmasına rağmen bulgular ortaya çıktıktan sonra myelopati hızla ilerleyebilir. Stabilite için servikal kollar önerilir, semptomlar progresifse cerrahi stabilizasyon gerekir. Torasik, lumbar, sakral omurgada genellikle tutulum daha az olup, apofizel eklemdaki sinoviyal kistler epidural bir kitle gibi spinal kordu sıkıştırıp, ağrı ve nörolojik defisitlere yol açabilirler¹².

Hastaların % 55'inde hastalığın bir döneminde temporomandibular eklem tutulumuna bağlı olarak çeneye ilgili yakınmalar olur. Krikoaritenoidal eklem tutulumuna bağlı ses kalınlaşması olabilir¹².

Sternoklavikular, manibrosteral eklem immobil oldukları için nadiren semptomatiktirler. Omuzda glenohumerol eklem sinoviyumundan başka bu çevredeki bursa, rotator kuff ve kaslarda tutulur. Erozyon, superior subluksasyon gözlenebilir¹².

Kalça lateralindeki ağrı sıklıkla trokanterik bursitle ilişkilidir. Gerçek kalça tutulumunda daha çok uyluk ve kaba etlerin alt kısmında ağrı vardır. Femur başı kollabe olabilir, protrusio acetabuli gözlenebilir. Fizik muayenedeki internal rotasyon kaybı radyolojik bulgularla en iyi korrole olan bulgudur¹².

Dizlerde fleksiyon ile eklem içi basınç artar ve eklem aralığının posteriyor komponentlerinde dışa doğru poşlaşma olup popliteal veya Baker kisti gelişebilir. Bu bazen baldır veya uyluk arka kesimine doğru rüptüre olabilir¹².

Ayakbileği, ayak tutulumu pronasyon deformitesi ve ayakta eversiyon oluşturur. Aşil tendonunda romatoid nodüller veya spontan rüptür olabilir. Subtalar eklem tutulumu, hallux valgus ve bunyonlar oluşabilir. Tarsal tünel sendromu gelişebilir¹².

RA'da periartiküler ve diffüz olmak üzere iki tip osteopeni görülür¹². Kemik histomorfometrik çalışmaları; periartiküler osteopeninin lokal olarak artmış kemik turnover'ı ile ilgili olduğunu, jeneralize osteoporozun ise remodelling dengesinde global

negatifliğe bağlı olabileceğini göstermektedir. Kemik kaybının patogeneğinde rol oynadığı düşünülen önemli faktörler dolaşımdaki sitokinler (TNF α , IL-1, IL-6), $\geq 5\text{mg/gün}$ dozunda oral kortikosteroid kullanımı, fonksiyonel kötüleşmeye bağlı azalmış mobilitedir. Altta yatan osteoporozun yanısıra, RA hastalarında düşme riski fonksiyonel kötüleşmeye sekonder olarak artmıştır ve fraktür riski yüksektir. Kemik formasyonunun biyokimyasal markerları çeşitli çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar göstermesine rağmen, kemik rezorpsiyon markerlarının RA hastalarında belirgin artmış olduğu saptanmıştır. Aksiyel ve periartiküler kemik kaybı, daha belirgin olarak hastalığın ilk yılında oluşmaktadır. Kemik kaybını engellemede etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yaklaşımı olmamasına rağmen, hastalık aktivitesinin erken ve sıkı kontrolü ile postmenapozal dönemde hormon replasman tedavisi önerilmektedir¹⁷. Kalsiyum ve vitaminD desteği ile deflazakort gibi yeni kortikosteroidler tercih edilebilir¹².

Ekstra artiküler bulgular^{12,18}

Romatoid nodüller sıklıkla olekranon prosesi veya proksimal ulnanın ekstansör yüzünde gözlenir. Bu vakalar hemen her zaman RF (+)'tir.

Hastaların pek çoğunda ESH yüksekliği ve hastalık aktivitesi ile korrelasyon gösteren hafif normositik hipokromik *anemi* vardır. Kronik hastalık anemisi tarzındadır. Demir eksikliği RA ile ilişkili anemiye eşlik edebilse de anemi temel olarak, hemoglobinin sentezinin inhibisyonuna bağlı olduğu için demir eklenmesi faydasız olabilir. Aktif RA'da *trombositoz* sıktır. Sinoviti olan eklem sayısı kadar, ekstraartiküler tutulumla da ilişkili olabilir. Intravasküler koagulyasyonda artışla birlikte kompensatuvar olarak trombosit üretimini arttırdığı öne sürülmüştür. Ekstraartiküler bulgularla birlikte *eozinofili* olabilir. Karakteristik olarak uzun süreli, seropozitif, nodüler eroziv RA'sı olan kişilerde splenomegali, lökopeni ile birlikte olan *Felty sendromu* gözlenebilir.

Vaskülit panarterit tipindedir, immün kompleks depolanmasına bağlı olduğu iddia edilmektedir. Distal arterit, kutanöz ülserasyon, periferik nöropati, perikardit, iç organ arteriti, akroosteoliz ve palpe edilebilen purpuralar şeklinde olabilir.

Renal anormallikler çoğunlukla tedavide kullanılan altın, D-penisillamin, siklosporin A (CyA) ve nonsteroid antiinflamatuar (NSAİİ)'lara bağlıdır. Nadiren düşük derecede membranöz nefropati, glomerulit, vaskülit veya sekonder *amiloidoz* olabilir. Renal amiloidozda proteinüri siktir. Kalp, karaciğer, dalak, barsak ve deri tutulumu da olabilir.

Plevral effüzyon, intestisyel fibrozis, nodüler *akciğer hastalığı*, pnömonit, pulmoner arterit gözlenebilir. Perikardit, myokardit, endokardiyal inflamasyon, iletim defektleri, koroner arterit ve granulomatoz aortit gibi *kardiyak komplikasyonlar* gelişebilir.

Aktif RA'da karaciğer enzimleri yükselebilir. Bu dönemde sadece minimal nonspesifik değişiklikler, periportal mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenir. Felty sendromunda karaciğer tutulumu % 65 civarındadır.

%10-35 vakada keratokonjunktivitis sikka gözlenir. Uveit, episkleral nodüller ve korneal melt olabilir.

Glukokortikoid ve immunsupresif kullanımı ile ilişkili olarak infeksiyon riski artabilir.

F. RA TEDAVİSİNDE KULLANILAN FARMAKOLOJİK AJANLAR

NSAİİ'ler erken dönemde hastalığın bulgu ve semptomlarının belirgin şekilde yatıştırılmasına rağmen, uzman bir hekime başvuruyu geciktirebilecekleri için indirekt olarak uzun dönem prognozda kötü etkileri vardır¹⁹. Aktif RA'da hastalığı modifiye edici ilaçla (DMARD) birlikte, etki başlayıncaya kadar oral glukokortikoid önerilebilir. Prednisone dozu <7.5mg/gün olduğunda komplikasyonlar minimaldir. Hastalık sürerken inflamatuvar süreci hızla kontrol etmek için pulse metilprednizolon tedavisi kullanılabilir,

linik yanıt hemen başlar ve 3-4 ay kadar sürebilir²⁰. Diğer eklemlere nazaran belirgin inflamasyonu olan eklemlere intraartiküler glukokortikoid enjeksiyonları uygulanabilir; eroziv hastalığın progresyonunu engellemekle birlikte fonksiyonu belirgin şekilde artırırlar²⁰.

DMARD'ların pek çoğu rastlantısal olarak keşfedilmiştir ve hastalığı nasıl etkiledikleri tam olarak aydınlatılmamıştır. Tüm ajanların ortak özelliği maksimal etkinin geç başlamasıdır. Antimalaryaller, sulfasalazin, altın, penisillamin'in yanısıra azatiyoprin, siklofosfamid, klorambusil gibi ajanlar bu amaçla kullanılmaktadır⁹. Bu konudaki yenilikler; daha agresif tedavinin erken kullanımı, klasik tedavi piramidinin tersine çevrilmesi ve kombine tedavilerdir.

Yeni Ajanlar^{19,20}: CyA, intravenöz gammaglobulin, interferon gamma, tenidap sodyum ve immunoterapi (Plasentadan elde edilen IgG, anti CD4, anti CD5, anti ICAM1, anti IL-2 reseptör antikörleri, IL-1 reseptör antagonistleri, T hücre aşılması, lenfositoferez) denenmiştir. Metalloproteinaz inhibitörleri üzerinde de çalışmalar sürmektedir. Fenitoin tedavisiyle supresör hücre aktivitesi artmakta ve kollajenaz üretimi inhibe edilmektedir. Substans P'nin sinoviti potansiyelize ettiği görüşüne dayanarak guanetidini kullanılmıştır. RA'da minosiklinin sinoviyal sıvıda kollajenaz aktivitesini inhibe ettiğine dair veriler vardır. Prolifere olan sinoviyal dokuya intraartiküler radyoizotop enjeksiyonu yapılabilir.

G. SİKLOSPORİN A

Siklosporin 1972'de antifungal ajan araştırmaları sırasında Tolypocladium Inflatum Gams adlı fungusun izole edilmiş, bir undcapeptittir. 9 siklosporin izole edilmiş olmasına rağmen, sadece A, C ve G'nin immunolojik aktiviteleri vardır. Halen kullanılan immunosupresif ilaçların içinde etkinliği en yüksek olandır²¹⁻²³ ve böbrek

transplantasyonlarında elde edilen başarının en önemli faktörü olarak kabul edilmektedir²¹. RA'da kullanımı ilk kez 1979'da rapor edilmiştir²⁴.

Etki Mekanizması

Kesin etki mekanizması tam olarak açıklanmamış olmakla birlikte CyA; T lenfositler üzerine çok selektif inhibitör etkiye sahiptir, antijenik stimulusa karşı erken hücre yanıtını baskılar. IL-2 üretimi; TGFβ ekspresyonunun artmasıyla baskılanır. TGFβ; IL-2 ile stimule olan T hücre proliferasyonunun ve antijen spesifik sitotoksik T lenfosit oluşumunun kuvvetli bir inhibitörüdür. Aynı zamanda IL-3 ve IFNδ'yı gen transkripsiyonu seviyesinde inhibe etmektedir. Bu durum aktive T hücrelerinde mRNA seviyelerinin supresyonu ile gösterilmiştir²⁴. İstirahat halindeki T hücrelerinin IL-2 ile indüklenen aktivasyonunu da inhibe eder²¹. CyA için yüzeysel reseptörler tanımlanmış olsa da, lipofilik CyA molekülünün her tip hücre sitoplazmasına membrandan basit diffüzyon yolu ile girdiği düşünülmektedir. Hücre içinde CyA "siklofilin" diye bilinen spesifik proteinlere bağlanır^{25,26}. Siklofilin peptidil-prolil-cis-transizomeraz (PPIase, rotamaz) aktivitesine sahiptir, PPIase hücre proliferasyonuna katkıda bulunan prolinli proteinlerin uygun bir tersiyer yapı kazanmalarını sağlar. In vivo olarak kemikte CyA etkisinin hedef hücreleri tanımlanmamıştır ancak in vitro olarak CyA'nın; IL-1, 1.25(OH)VitD₃, PTH, ve PGE₂'nin kemiği rezorbe edici etkilerini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu inhibitör etki geri dönüşümlüdür ve belirgin sitotoksiteden bağımsız gözükmektedir²⁶.

Farmakokinetik

Hem intravenöz hem oral olarak kullanılabilir, suda çözünürlüğü zayıftır. Jelatin kapsüllerde emilim yavaştır ve tam değildir, biyoyararlanım %20-50 arasında değişmektedir. Mikroemulsiyon formülasyonu daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir ve klinik kullanımı ABD'de 1995'te onaylanmıştır²¹.

Gastrointestinal sistemin pH ve enzimleri ile inaktive olmaz. Oral alımdan sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına yaklaşık 1.3-4 saatte erişilir. Dolaşıma girdikten sonra vücuda yayılır. %50-60'ı eritrositlerde, %10-20'si lökositlerde toplanır. Bu hücrelerin nispeten daha fazla siklofilin içeriğine bağlanmaktadır²¹. Diğer kısmı plazma lipoproteinleri ile ilişkilidir; karaciğer, endokrin bezler, böbrekler ve yağ dokusu hücrelerinde toplanır²². Karaciğerde sitokrom p450 sistemi yoluyla metabolize edilir ve temel olarak safra yoluyla feçes ile atılır. Sadece %6'sı idrara geçer. Terminal yarı ömür 14-27 saattir²⁷.

İlaç etkileşimleri

Karaciğer'de, mikrozomal enzimleri indükleyen bazı ilaçlar CyA'nın kan düzeyi ve etkinliğini azaltırlar. CyA böbrekte glomerular filtrasyon hızını azalttığı için digoksinin toksisitesini artırabilir. Hiperkalemiye neden olduğu için K tutucu diüretiklerle birlikte kullanılmamalıdır. Tablo 2'de CyA ile ilgili ilaç etkileşimleri özetlenmiştir.

Tablo 2: CyA ile ilgili ilaç etkileşimleri²²

CyA'nın serum düzeyini arttıranlar	CyA'nın serum düzeyini azaltanlar	Aditif nefrotoksisite yaratanlar
Glukokortikoidler	Barbituratlar	Aminoglikozidler
Ketokonazol	Rifampin	Amfoterisin B
Oral kontraseptifler	Ko-trimaksazol	Melfelan
Androjenik steroidler	Karbamazepin	Ko-trimaksazol
Kalsiyum antagonistleri	Fenitoin	
Doksisiklin	Fenobarbital	
Makrolid antibiyotikler (eritromisin gibi)		
Diltiazem		

Yan Etkileri

Nefrotoksisite:En çok sözü edilen ve kullanımda en fazla dikkat edilmesi gereken yan etkisi nefrotoksitedir²⁷. CyA tedavisi alan hastalarda glomerular filtrasyon hızı ve böbrek kan akımı sırasıyla %17-40 ve %24-33 oranında azalmaktadır²⁸. Renal patolojinin ciddiyeti ile CyA dozu, serum kreatinin seviyesi ve hastanın yaşı arasında ilişki saptanmıştır^{28,29}.

Günümüzde hangi hastaların böbrekte morfolojik değişiklikler geliştirme konusunda risk altında olduğu bilinmemektedir. Çünkü morfolojik bulgular glomerular fonksiyon testleri ile her zaman korrele değildirler. Bu yüzden uzun süreli tedavinin izleminde böbrek biyopsilerinin yeralması önerilmektedir³⁰.

Hiperkalemi ve hiperürisemi: İlacın direkt nefrotoksik etkileriyle oluşabilir²³.

Hipertansiyon: Hipertansif etkinin CyA'nın damar endotelini bozmasına bağlı olabileceği bir varsayım olarak öne sürülmüştür²². Hayvan deneylerinde plazma renin aktivitesi artmıştır ve bu da hipertansiyonun gelişmesine katkıda bulunabilir²³.

Gastrointestinal: Bulantı, kusma, ishal, anoreksi, karın ağrısı şeklindedir.

Hipertrikozis ve dişeti hiperplazisi gelişebilmektedir.

İnfeksiyon: CyA tedavisi alan RA hastalarında EBV gibi infeksiyonların reaktivasyonu sporadik olarak bildirilmiştir²⁵.

Lenfoma: CyA, RA hastalarında lenfoproliferatif hastalık geliştirme riskini arttırmaktadır, ancak bu lenfomalar ilacın direkt karsinogenezinden ziyade, immunosupresif etkilerine bağlanmıştır²⁵.

Nörotoksisite: Tremor, baş ağrısı, paresteziler olabilir.

Gebelik, fertilité, laktasyon: İnsanlarda transplantasyon sonrası önerilen dozun 2-5 katı farelere verildiğinde embriyotoksik ve fetotoksik olmasına rağmen fertilitéyi azaltmadığı gözlenmiştir . Süte geçtiği için emzirme yasaklanmalıdır²³.

Transplantasyon sonrası kullanımında yüksek dozlarda karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) anormallik, lökopeni, anemi, trombositopeni bildirilmiştir. İntravenöz kullanımda ciddi sensitivite reaksiyonu gözlenebilir²³.

Kullanım Alanları

Organ nakillerinde immunosupresif ajan olarak yaygın kullanımı vardır. Bunun dışında RA, psoriasis, sistemik lupus erythematozus, inflamatuvar barsak hastalığı, Graves oftalmopati,

otoimmün kronik aktif hepatit, pulmoner sarkoidoz, büllöz pemfigo, iktiyozis, primer biliyer siroz, Tip I diyabet, multiple sklerozis'te kullanılmıştır^{25,27}.

Tablo 3'te RA tedavisinde CyA kullanımıyla ilgili uluslararası anlaşma raporu özetlenmiştir.

**Tablo 3: Romatoid artrit tedavisinde siklosporinA kullanımı:
uluslararası anlaşma raporu³¹**

<p>Doz:Başlangıç dozu, oral olarak 2.5-3.5 mg/kg/gün olmalıdır. Genellikle bölünmüş 2 dozda verilir, tek doz olarak da kullanılabilir. 4-8 haftada hiç klinik cevap yoksa, CyA dozu 1-2 aylık aralarla 0.5mg/kg/gün olarak, 5.0mg/kg/gün maksimum dozuna kadar arttırılabilir. Hasta, tolere edebileceği maksimum dozu alıyor, 3 aydır durumu stabilitesini koruyor ve daha fazla düzelmeye beklenmiyorsa, CyA dozu, 1-2 aylık aralarla 0.5mg/kg/gün azaltılarak, en düşük etkili doza getirilmelidir. Etküfif doz hakkında, hasta ve doktoru görüş birliğinde olmalıdır. 6 ay içinde klinik cevap yoksa ya da maksimum tolere edilebilir doz 3 aydır uygulanıyor ve cevap alınmamışsa CyA kesilmelidir. Yan etkiler görüldüğünde, şiddete göre, CyA dozu hemen azaltılmalı ya da tedavi kesilmelidir. Doz azaltımı 0.5-1mg/kg/gün dozunda düşürülerek yapılmalıdır. Serum kreatinini hastanın tedavi öncesi değerlerine göre %30'dan fazla artmışsa, hemen yeniden değerlendirilmeli ve güvenli sınırlarda değilse en azından doz azaltılmalı ya da tedavi kesilmelidir.</p>
<p>Kimleri ve ne zaman tedavi edeceğiz? Aktif hastalığı olan ve konvansiyonel tedavinin başarılı olmadığı hastalar CyA tedavisi için değerlendirilmelidir. Ayrıca, erken dönemde, aktif ve potansiyel olarak ciddi RA'sı olan hastalar, değerlendirilmelidir.</p>
<p>Kontrendikasyonlar: O anda bulunan ya da geçmişte var olan malignite (bazal hücreli kanser hariç), kontrol altında olmayan hipertansiyon, hastanın yaş ve cinsiyetine göre anormal serum kreatinin düzeyi ile tanımlanmış böbrek disfonksiyonu, immün yetmezlik (selektif IgA eksikliği dışında), kalp, periferik kan damarlarının ya da akciğerlerin ciddi hastalığı, lökosit ya da trombosit sayısının normalin altında olması (Felty sendromu dışında), KCFTnin normalin iki katından daha yüksek olması.</p>
<p>Aşağıdaki etkenlerden birinin varlığında, CyA tedavisi ile elde edilecek faydalar ile yan etki riski birlikte değerlendirilmelidir: 65 yaşın yukarısı, kontrol altında hipertansiyon, antiepileptik ilaç kullanımı, ketakonazol, flukonazol, trimetoprim, eritromisin, verapamil, diltiazem kullanımı, NSAİİ kullanımı, lökoplaki, monoklonal paraproteinemi, myelodisplastik sendrom ve diplastik nevüs gibi premalign durumlar, siklofosamid gibi alkilleyiici ajanların daha önce kullanılmış olması ya da birlikte kullanımı, son üç ayda deneysel ilaç kullanılması.</p>
<p>Gebe ya da emziren kadınların tedaviye alınmaması gerekmektedir. Aktif infeksiyon ilacın geçici olarak kesilmesini gerektirebilir.</p>
<p>Hastanın takibi: Önerilen parametrelere dikkat edilmesinin, RA'lı hastaların ilk 3 yıl takiplerinde uygun olacağı düşünülmektedir. Daha uzun süre kullanıma ait güvenlilik bilgileri hala derlenmektedir. CyA kullanımı dikkatle izlenmelidir, immünosupresif bir ilaç olduğu için, deri ve serviks tümörleri de dahil, bulunması muhtemel herhangi bir tümör için fizik muayene yapılmalıdır.</p>

Nefrotoksisiteyi sınırlamak için: Potansiyel risk faktörü olan hastalar alınmamalı, maksimum doz 5 mg/kg/gün ile sınırlanmalı, mümkün olan en düşük idame dozuna uyulmalı, böbrek fonksiyonlarının sık ve dikkatli değerlendirilmesi yapılmalıdır. Tedavi öncesinde bazal değerlerin saptanması için, en az 2 değişik zamanda, 12 saat açlık sonrası serum kreatinine bakılmalıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğundan şüpheleniliyorsa, en iyisi, tedaviden önce, böbrek fonksiyonlarının direkt ölçümü, örneğin glomeruler filtrasyon hızı (GFR), standart bir test kullanılarak değerlendirilmelidir. Tedavi öncesi ayrıca, bilirubin, karaciğer enzimleri, serum potasyum, magnezyum, ürik asit, açlık lipidleri ve idrarda protein bakılması gerekmektedir. Hastanın izlenmesinde, ilk 3 ayda; 2 haftada bir, sonra tedavi boyunca ayda bir kan basıncı ve değerlerin stabil olması halinde ayda bir serum kreatinin takibi yapılmalıdır. Doz arttırıldığında, serum kreatininini ya da kan basıncı yükseldiğinde, daha sık kontroller gereklidir. Eğer hipertansiyon (diastolik kan basıncı 105 mmHg üzerine çıkarsa ya da sürekli olarak 95 mm Hg üzerinde kalırsa) gelişirse nifedipin ya da isradipin gibi kalsiyum antagonistleri ile tedavi edilmelidir. Ancak, CyA kan düzeylerini etkilediği için diltiazem ya da verapamil kullanılmalıdır.

CyA kan düzeylerinin rutin olarak ölçülmesi gerekli değildir, ancak ilaç etkileşimleri, hastanın ilacı doğru kullanmaması ya da alışılmamış ilaç biyoyararlanımının saptanmasında kan düzeyi ölçümü yararlı olabilir. Düzeyler, genellikle 12 saatlik aralarla bölünmüş 2 dozda verilen CyA'nın son dozundan 12 saat sonra ölçülmelidir.

Mümkün olduğunda **NSAİİ** tedavisi kesilmelidir. NSAİİ tedavisinde değişiklik yapılırsa, serum kreatininin dikkatle takibi zorunludur. Bir NSAİİ'nin diğerine tercih edilmesi için elimizde hiçbir kanıt yoktur.

RA'da radyolojik progresyon üzerine ekisi:

Erken dönem RA'da CyA ya da geleneksel DMARD tedavisi alan iki grupta (sırası ile 167, 173 hasta) bir yıl izlem sonunda, CyA eklem hasarının ilerlemesini yavaşlatmış ve başlangıçta hiç erozyonu olmayan hastalardan, CyA alan grupta erozyon gelişme oranı %10.8 iken, kontrol grubunda %51.8 olarak bulunmuştur³². Plasebo ile yapılan karşılaştırmalı çalışmada, CyA alan hastalarda 48. haftada el grafilerindeki erozyonlarda kötüleşme olmamıştır³³.

H. METHOTREKSAT

1948'den beri akut lösemi tedavisinde kullanılan methotreksat'ın (MTX) RA'da kullanımını 1988'de FDA onayı almıştır³⁴. Başlangıçta dirençli RA tedavisinde önerilirken, son yıllarda hastalığın erken döneminde kullanımı artmaktadır³⁵⁻³⁷.

Etki Mekanizması

MTX folik asidin yapısal analogu ve antimetabolitidir. Hücre içinde glutamat residivleri MTX'e eklenir, bu poliglutamatlanmış deriveler hücre içinde daha uzun kalır ve esas bileşikten daha potenttirler. Bu derivelerin hepatik dokuda yoğunlaşması toksisitede bir faktör olabilir³⁴. MTX deriveleri dihidrofolat redüktaza bağlanarak, folik asitin dihidrofolat ve tetrahidrofolata indirgenmesini önler. Böylece DNA sentezi için gerekli olan timidilat ve purin sentezi ile, protein sentezinde glisin serine ve homosistin metiyonine dönüşmesi engellenmiş olur^{34,35}. Tamamen indirgenmiş bir folat koenzimi olan folinik asit (lökovorin), dihidrofolat redüktaz enzimine gerek duymadan fonksiyon gösterdiği için, MTX toksisitesinde kurtarıcı ajan (rescue agent) olarak kullanılır^{34,38}. MTX'in DNA, RNA ve protein sentezi üzerindeki etkileri yüksek dozlarda onkolojik tedavide kullanımını açıklasa da RA'daki etkisinde başka mekanizmalar da rol oynar.

MTX, in-vitro olarak IL-1'in biyolojik aktivitesini inhibe eder^{36,39} ve sinoviyal fibroblast proliferasyonunu ve nötrofil kemotaksisini indirekt olarak etkiler. Bunun yanısıra IL-6'nın güçlü bir inhibitörüdür. Araşidonik asit metabolizması ile ilgili olarak, uzun süre MTX alan hastalarda nötrofillerden lökotrien B4 oluşumunun azaldığı ve bu etkinin ilk MTX dozundan sonraki 24 saat içinde saptanabildiği rapor edilmiştir³⁵. Serineproteaz ve nötral metalloproteinaz gibi enzimlerin aktivitelerini düşürmektedir. MTX'in sinoviyumda kollajenaz gen ekspresyonunu azalttığı ve metalloproteinaz 1'in doku inhibitörünü veya stromelizin'i etkilediği bildirilmiştir³⁹.

Etkinin hızlı başlaması ve ilacın kesilmesinden sonra hastalığın alevlenmesi antiinflamatuvar etkileri olduğunu düşündürmektedir. Bu etki, PMN hücre ve monosit kemotaksisinin ve superoksit üretiminin inhibisyonuna bağlı olabilir. Aynı zamanda, makrofaj aktivasyonu ve aktive olmuş makrofajların sinoviyal dokulara geçişi de inhibe

edilmektedir. Pannus oluşumuna etki eden neovaskularizasyon ve endotel hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir.

Ig M sentezinin azaldığının saptanmasına rağmen, MTX'in T ve B hücreleri üzerindeki etkisinin minör olduğu öne sürülmektedir. Ig seviyesindeki azalma ilacın immunomodulator etkisinden ziyade hastalığın klinik olarak iyileşmesine bağlı gözükmemektedir³⁵.

Farmakokinetik

İlaç, RA'da kullanılan dozlarda sıklıkla oral olarak verilmektedir. Biyoyararlanımda belirgin bireysel farklılıklar vardır³⁶. Parenteral yolla daha dengeli bir biyoyararlanım olduğu öne sürülmektedir³⁴. Biyoyararlanımı yiyeceklerle değişmemektedir⁴⁰. Dolayan MTX'in %35-50'si albumine bağlıdır. Metabolitleri hücre içinde kalmaktadırlar ve böylece haftalık tedavi rejiminde bile etkinlik sağlanmaktadır³⁵. Sinoviyal sıvıya, plazma ile bire bir konsantrasyonda geçmektedir³⁶; sinoviyal membran, kortikal ve trabeküler kemikle yüksek MTX konsantrasyonları bulunmuştur⁴¹.

Temel olarak böbreklerden atılır. Eliminasyon yarı ömrü 6-10sr arasında değişmektedir³⁵. Renal fonksiyonu bozuk hastalarda toksisite artmıştır.

İlaç etkileşimleri

Pek çok ilaç etkileşimi klinik olarak önemli olmamakla birlikte, MTX'in renal eliminasyonunu belirgin olarak azaltan *probenesit* ve pansitopeni riskini arttıran *kotrimaksazol* ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır^{35,42}.

Yan etkileri

Yan etkilerin genel insidansı çalışmadan çalışmaya değişmektedir (%37-96) ancak pek çoğu hafiftir ve konservatif yaklaşımlarla başedilebilir. MTX toksisitesine predispozan faktörlerden pek azı belirlenebilmiştir. Bazı otörler haftalık MTX dozunun artmasıyla toksisitede artma eğilimi bulmuşlardır. Yüksek BUN ve serum kreatinin seviyesi de

sorumlu tutulmuştur. 65 yaş üzerinde MTX toksisitesine bağlı ilacı bırakma oranı, gastrointestinal ve pulmoner komplikasyonlar daha yüksektir. Sitopeni, gastrointestinal intolerans ve stomatit gibi bazı toksisiteler folat eksikliğine benzese de diğerleri immunoalerjik veya idyosinkratik reaksiyonlara bağlı gözükmektedir. Bireysel yatkınlığın önemi üzerinde durulmalıdır. Potansiyel risk faktörleri bir hastada yan etkinin oluşması için zayıf prediktörlerdir.

Özellikle oral alımdan sonra *gastrointestinal yan etkileri* siktir (%62). Anoreksi, bulantı, kusma, dispepsi ve diyare olabilir. İlacın bırakılmasının en sık nedeni gastrointestinal sistemle ilgili yakınmalardır. Sıklıkla doz azaltılması, dozun 8-12 saatte bir ya da parenteral verilmesiyle kontrol altına alınır. Folat desteği de önerilmiştir⁴². %12-37 arasında stomatit gözlenir.

RA'da kullanılan haftalık doz şeması ile *karaciğer hasarı* riski azalmış gözükmektedir ve MTX'in hangi mekanizma ile fibroze yol açtığı bilinmemektedir^{34,35}. Fibrotik karaciğer hastalığı prevalansı %0.9-38 arasında değişmektedir. İskandinav ülkelerinden rapor edilen daha yüksek insidanslar bu bölgelerdeki yüksek alkol kullanımı ile ilişkili olabilir³⁵. Psoriasisli hastalarda öne sürülen risk faktörleri; günlük doz, total kümülatif doz, yüksek alkol tüketimi, obezite, renal yetmezlik ve insülin bağımlı diyabettir. Dermatologlar total dozu gözönüne alarak rutin karaciğer biyopsisi önermektedirler⁴². Ancak RA hastalarında 5 yıl tedavi sonrasında dekompanse karaciğer yetmezliği ve siroz vakasının 1/1000 olacağı tahmin edilmiştir⁴³. Karaciğer biyopsisinde bulunan patolojik lezyonlar yağlı dejenerasyon, nükleer pleomorfizm, portal kronik inflamatuvar infiltrat ve hafif-orta fibrozis şeklindedir³⁵. Histolojik ilerlemeyi öngörmede seri halinde aminotransferaz yükselmeleri ve hipoalbumeminin faydalı olacağı düşünülmektedir⁴³. Serum aspartat aminotransferaz (SGOT, AST) seviyesi peşpeşe yapılan 12 aylık ölçümün 6'sında anormalse veya peşpeşe 3 yıl boyunca 3-5 aylık ölçümde yüksekse ya da serum albumin

seviyesinde 33 g/L'nin altında bir düşüş olması halinde biyopsi önerilir³⁵. KCFT'nin normal olmasının karaciğer hastalığının ekarte ettirmeyeceği akılda tutulmalıdır⁴². Genel yaklaşım haftada 20mg'ın altında ilaç alan hastalarda klinik olarak karaciğer hastalığından şüphelenilmedikçe ya da KCFT'de ciddi yükselmeler olmadıkça karaciğer biyopsisi almama yönündedir³⁶. American Collage of Rheumatology (ACR) önerilerine göre; tedavinin başlangıcında KCFT, hepatit B ve C serolojisi değerlendirilmeli; tedavi süresince serum transaminaz ve albumin seviyeleri 4-8 haftada bir kontrol edilmelidir⁴². Ciddi fibrozis veya sirozis tanısı konursa MTX tamamen kesilmelidir³⁵.

En beklenmedik ve hayatı tehdit edici yan etki *interstisyel pnömonidir*^{35,36}. Pulmoner komplikasyonlar; hastalık süresi, tedavi süresi, kümülatif doz veya veriliş yolu ile ilişkili değildir; ancak ileri yaş, diyabet ve daha önceki pulmoner hastalık risk faktörü olarak kabul edilmektedir^{34,42}. Tedavinin kesilmesinden haftalar sonra ya da tek bir dozla bile gelişebilmektedir⁴⁴. Bildirilen frekansı %3-5'tir. İdyosinkratik hipersensitivite pnömonisinde en sık yakınma dispne ve ateştir. Kuru öksürük., yaygın raller, yorgunluk, titreme, myalji, bulantı gibi semptomlar oluşur. Tedavide MTX kesilir, destek tedavisi ve kortikosteroidler önerilir. Sıklıkla tam iyileşme sağlansa da ölümler bildirilmiştir^{35,44}. Bu hastalarda pnömosistis carinii ve fungal infeksiyonların ekarte edilmesi önemlidir. Düşük doz MTX tedavisi alan RA hastalarında pulmoner fonksiyonların rutin ölçümü önerilmemekle birlikte⁴², tedavinin başlangıcında akciğer hastalığı olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Uzun dönem çalışmalarda *sitopeni* insidansı %5-25 arasında değişmektedir³⁵. Sitopeniye bağlı ilacın tamamen kesilmesi %0-5.9 arasındadır³⁶. Mean korpusküler volüm (MCV) yüksekliği³⁵; MTX'in yanında folat desteği alan hastaların haricinde⁴⁵, toksisitenin bir prediktörü olabilir. En sık anormallik hafif orta dereceli lökopenidir ancak trombositopeni de siktir. Pek çok durumda doz azaltılması ya da MTX'in bir süre kesilmesi ile düzeltilebilir³⁶. MTX'in kesilmesinden sonra yaklaşık 2 hafta içinde kemik iliği iyileşmesi

olmaktadır. Pansitopeni nadir, ancak fatal olabilen bir komplikasyondur, uyarıcı bulgular olmadan aniden ve tedavi sırasında herhangi bir zamanda gözlenebilir³⁵. MTX'e bağlı hematolojik toksisitesi olan hastaya folinik asit verilmelidir. Son MTX dozundan sonra 24-48 saat içinde verildiğinde en etkindir, MTX: folinik asit dozu 1:1 olmalı, ve 6 saat ara ile 2-3 doz verilmelidir³⁶. Hematolojik toksisite için risk faktörleri, azalmış renal fonksiyon, mevcut folat eksikliği, ileri yaş ve kotrimaksazol veya probenesit ile birlikte kullanımınıdır⁴².

İmmunosupresyonu gösteren dissemine herpes zoster, listeria menenjit, Pnömosistis carinii pnömonisi ve kriptokokkozis, nokardiyozis, aspergillozis ve histoplasmozisi içeren (sistemik fungal) *infeksiyonlar* bildirilmiştir. MTX'in perioperatif infeksiyon oranını artırıp artırmadığı tartışmalıdır³⁵.

Kanser veya psoriasis için MTX tedavisi alanlarda uzun dönem izlemlerde *malignensi riskinin* arttığı gösterilememiştir³⁵ ancak RA'da düşük doz MTX kullanımı ile ilişkili olabilecek non-Hodgkin lenfoma vakaları bildirilmiştir ve bu tümör hücrelerinde EBV ekspresyonu edilmektedir. Non Hodgkin lenfomada kemoterapi almadan tümörün gerilemesi nadirken, bu vakalarda ilacın kesilmesiyle spontan remisyon olması, lenfoma ile ilaç arasında bir ilişkiyi düşündürmektedir⁴².

Malignensi ve psoriasis tedavisinde MTX'in *teratojen* olduğu ve 1. trimester düşüklerine yol açtığı bildirilmiştir. Gebelik sırasında kullanımı kesinlikle kontraindikedir. Çocuk sahibi olmak isteyen kadınlarda en az 1 siklus önce, erkekler de ise en az 90 gün önce tedavi kesilmelidir. *Oligospermi, impotans ve jinekomasti* bildirilmiştir.

Alopesi, hiperpigmentasyon, ürtiker, fotosensitif reaksiyonlar; başağrısı başdönmesi, vertigo, hafıza bozukluğu gibi yan etkiler bildirilmiştir.

Kemik ağrısı, osteoporozisin radyolojik bulguları ve tibia distaline lokalize stres fraktürleri ile karakterize *MTX osteopatisinin*, düşük doz MTX alanlarda, kısa bir süre içinde bile gelişebildiği ve MTX kesilince semptomların ortadan kalktığı bildirilmiştir⁴⁶.

Hastalık klinik olarak kontrol altında olsa bile *nodulozis artabilmektedir*⁴⁷. Yeni nodüller küçüktür ve sıklıkla parmaklara lokalizedirler. Yaşamı tehdit edici kardiyak ve pulmoner nodüller tanımlanmıştır. MTX tedavisinin kesilmesiyle nodulozis baskılanmaktadır³⁵. *Kutanöz vaskülit* riskinin arttığı yönünde raporlara rağmen son yılda yapılan bir çalışmada MTX alan ve almayan, 91 ve 130 RA hastasının 18 aylık izlemleri sonucu gruplar arasında fark bulunmamıştır⁴⁸.

RA'te klinik kullanımı ve tedavi önerileri

Klinik yanıt sıklıkla tedavinin ilk ayında başlamakta, 6-12 ayda maksimuma erişmekte ve tedavi boyunca plato şeklinde sürmektedir. Kortikosteroid kullanımını azaltıcı (sparing) etkisi vardır ve hastaların $\frac{1}{4}$ 'ünde etkinlik 5 yıl kadar sürmektedir. Başlangıçta tedaviye yanıtızsızlık kadar, tam remisyon sağlanması da nadirdir^{35,49}.

Doz ve etkinlik arasında ilişki vardır ancak doz cevap eğrisinde bireysel farklılıklar olduğu için doz ayarlaması kişiye göre yapılmalıdır. Belirgin rezidüel etkisi yok gözükmemektedir. 40 aylık tedaviden sonra bile ilacın kesilmesinden sonra yaklaşık 1 ay içinde hastalık alevlenmektedir⁴⁹ ve bu tedavinin sürekliliğini gerekli kılmaktadır. Haftalık rejim ile klinik remisyon sağlandıktan sonra, 15 günlük rejim ile ilacın etkinliğinin sürdürülebileceği bildirilmiştir⁵⁰.

RA tedavisinde MTX haftalık verilir, çünkü daha sık önerilmesiyle akut ve kronik toksisitede artış gelişir. Genellikle oral yol tercih edilir. Tek doz veya 12 saat ara ile 3 eşit dozda önerilebilir. Başlangıç dozu genellikle 5-7.5mg/hafta şeklindedir³⁴. Yaşlı hastalarda veya toksisite şüphesi olanlarda başlangıç dozu daha düşük tutulabilir. Ciddi yan etkileri tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkabildiği için, ilk 2 hafta boyunca 2.5mg/hafta şeklinde test dozu kullanılması da önerilmiştir. Cevap yetersizse ve yan etki gözlenmediyse, 4-8 hafta aralarla 2.5-5mg/hafta şeklinde tedrici doz artırılması yapılabilir³⁴⁻³⁶. 20mg/haftanın üzerindeki dozlarda parenteral yol tercih edilir. 25mg/hafta dozunda da

etkinlik sağlanamadıysa daha yüksek dozlar sadece özel şartlarda uygulanmalıdır. 30mg/haftanın üzerindeki dozlarda toksisite belirgin şekilde artmaktadır.

RA'te, MTX'in yaygın ve uzun süreli kullanımı sonunda pek çok genel kaniya varılmıştır³⁵: 1) MTX diğer benzer ilaçlarla karşılaştırıldığında hastalığı kontrol edici antiromatizmal tedavi açısından daha fazla avantaj sağlamamaktadır. Ancak MTX, en etkin yavaş etkili semptom modifiye edici antiromatizmal ilaçlar arasında sayılabilir. 2) MTX'i bırakma hızı düşüktür ve bu uzun süre kullanım için iyi bir bulgudur. Diğer yavaş etkili ajanlara nazaran uzun süre kompliansı daha yüksektir. 3) DMARD'ler içinde pek azı MTX'ten daha az yan etkiye sahiptir. Düşük doz MTX'in yan etkileri çok sıktır ancak genellikle hafiftir ve konservatif yaklaşımla baş edilebilir. Ancak RA hastalarında MTX toksitesinin spektrumunun henüz tamamen tamamlanmadığı düşünülmektedir.

MTX'in potansiyel toksisitesini azaltmakta hasta seçimi önemlidir. Hepatit, siroz ve fazla alkol tüketimi olan insanlarda kullanılmaz. Bu açıdan alkol tüketiminin üst sınırı haftada yaklaşık 4 ons (110 gr) olarak kabul edilmiştir. Düşük doz MTX kullanımından renal bozuklukta kaçınılmalıdır. Hastanın yaşına göre normal serum kreatinin konsantrasyonunun dışındaki vakalarda ya da kreatinin kliresinin 3.6 lt /saat'in altında olduğu durumlarda önerilmez. Daha önce akciğer hastalığı olan vakalardaki kullanımında özel dikkat gösterilmelidir. Son olarak aktif infeksiyöz hastalığı veya Felty sendromu ile ilişkisiz sitopenisi olan hastalarda MTX önerilmemelidir.

MTX tedavisine başlamadan önce aşağıdaki değerlendirmeler yapılmalıdır³⁵:

Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene, tam kan sayımı, BUN, serum kreatinin, serum AST, ALP ve albumini içeren karaciğer fonksiyon testleri ve akciğer grafisi.

MTX tedavisi alan hastalarda dikkatli monitorizasyon önemlidir. Gecikmiş yan etkiler özellikle MTX pnömonisi oluşabilir ve hastanın izlemi ilacın kesilmesinde sonra yaklaşık 1 ay sürdürülmelidir. Tedavinin erken dönemlerinde tam kan sayımı 1 ya da 2

haftada bir yapılmalı ve 1-2 ay süresince MTX dozu ve hematolojik parametreleri stabilleşene kadar hasta aylık takip edilmelidir. Ek olarak BUN, serum kreatinin seviyeleri ve KCFT'leri düzenli izlenmelidir.

Radyoloji

MTX'in radyolojik değişiklikler üzerine etkisi hakkındaki çalışmalar tartışmalıdır^{34,35}. Radyolojik progresyonun durakladığına dair kesin veriler yoktur³⁴. Ancak altın tedavisine yanıt vermeyen 31 hastada önerilen MTX'in radyolojik progresyonu yavaşlattığı bulunmuş⁵¹, bir başka çalışmada da MTX, auranofin ya da ikisinin kombinasyonunu kullanan 211 hastanın el bilek grafileri 4 yıl sonra karşılaştırıldığında her 3 grupta da klinik bulgular iyileşse de radyolojik deteriorasyonun devam ettiği, ancak MTX olan gruplarda ilerlemenin yavaşladığı sonucuna varılmıştır⁵².

MATERYAL VE METOD

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında, 1987 ARA kriterlerine (EK 1) göre RA tanısı almış 21 hasta olurları alınarak bu prospektif çalışmaya katıldı. 10 hastaya CyA ve 11 hastaya MTX tedavisi başlandı.

Çalışmaya alınma kriterleri

- 18-65 yaş arasında olan,
- Daha önce en az 1 kez hastalığı modifiye edici ilaç tedavisi kullanmış, ancak etkisizlik veya yan etki nedeniyle ilacı en az 3 ay önce bırakmış olan,
- Aşağıdaki kriterlerden en az 3'ü son 1 aydır devam eden: *a.* ≥ 3 şişmiş eklem, *b.* ≥ 6 hassas eklem, *c.* ≥ 45 dakika sabah sertliği, *d.* ≥ 28 mm/st ESH,

Steinbrocker'a göre (EK 4) anatomik ve fonksiyonel durumu I-III arasında olan hastalar çalışmaya alındılar.

Çalışma dışı tutma kriterleri

- Karaciğer fonksiyon testleri (serum aspartat aminotransferaz AST/SGOT, serum alanin aminotransferaz ALT/SGPT, serum alkalin fosfataz ALP) normalin 2 katından daha yüksek olan,

- Serum kreatinin seviyesi >1.3 mg/dl olan,
- Regüle edilemeyen hipertansiyonu olan,

Anamnezinde veya muayenesinde malignite, akciğer hastalığı, karaciğer veya böbrek hastalığı, insülin bağımlı diabetes mellitus'u, kronik enfeksiyonu, lökopeni veya trombositopenisi bulunan; anjiyodem öyküsü, aktif peptik ülseri, ideal vücut ağırlığının 10 kg'dan fazla obezitesi, epilepsisi, alkol veya ilaç bağımlılığı olan; hamile, emziren veya uygun bir doğum kontrol yöntemiyle korunmayan hastalar çalışmaya alınmadılar. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde RA'nın sistemik tutulumu ve amiloidozis yoktu .

Doz ve Ek İlaç

CyA önerilen 10 hastada, başlangıç dozu 2.5 mg/kg/gün olarak belirlendi ve 8. haftada hastanın fizik ve laboratuvar bulgularına göre maksimum 5 mg/kg/gün'e dek arttırıldı. Doz arttırımı 0.5mg/kg/gün dozunda 4 haftada bir yapıldı. Serum kreatinin seviyesinin başlangıç değerinin %30'undan fazla artması veya diastolik kan basıncının 105mmHg üzerine çıkması ya da birbirini takip eden iki vizitte 95mmHg üzerinde kalması halinde, CyA dozu azaltıldı. Kan basıncının hala regule edilemediği hastalara nifedipin verildi. Doz azaltımı 0.5mg/kg/gün olacak şekilde 2 haftada bir yapıldı. CyA 25mg ve 100mg'lık oral kapsül olarak (Sandimmun®) önerildi.

MTX tedavisine alınan 11 hastada, haftalık 7.5 mg MTX 12 saat ara ile 3 eşit doza bölünerek verildi. MTX dozuna eş dozda folinik asit, son MTX dozundan 4 saat sonra önerildi. 8 hafta içinde yanıt yetersizse doz haftada 15 mg'a dek arttırıldı. Serum SGOT, SGPT seviyesinin normalin iki katına yükselmesi veya hipoalbuminemi gelişmesi halinde doz azaltıldı. Doz değişiklikleri 2 haftada bir 2.5mg/hafta şeklinde yapıldı. MTX 2.5mg'lık oral tablet olarak (Emthexate®), folinik asit ise 15mg'lık oral tabletin (Rescuvolin®) bölünmesi şeklinde önerildi.

Çalışmaya alınan hastaların son 3 ay boyunca hastalıkları ile ilgili modifiye edici ajan almamış olmaları ve aktif dönemde olmaları gözönüne alınarak, çalışma başında hastalara, maksimum 10 mg prednison'a eşdeğer oral kortikosteroid (deltakotril® 5mg tablet, Flantadin® 6mg tablet) önerildi ve 4. haftadan sonra, hastanın yanıtına göre doz azaltımı yapıldı. Hastaların aspirin, NSAİİ ve alkol kullanmalarına izin verilmedi, hiçbiri diltiazem, verapamil veya digoksin kullanmıyordu. Önerilen diğer ilaçları, çalışma sorumlusunun olurlu almadan kullanmamaları istendi.

Klinik Ölçümler

Tedavi öncesi (0) ve sonra aylık olarak; sabah sertliği süresi (dakika); ağrı değerlendirmesi (10cm'lik vertikal çizgi üzerinde görsel ağrı skalası), Lee indeksi (EK2), şişmiş eklemlerin sayısı, hassas eklemlerin sayısı, Ritchie artiküler indeksi (EK3) değerlerine bakıldı. Hassas eklem ve şişmiş eklem sayısı 28 eklem veya eklem grubu üzerinden değerlendirildi. Maksimum şişmiş eklem sayısı 22 iken, maksimum Ritchie indeksi skoru 87 ve maksimum Lee indeksi skoru 30'du. Hastanın ve hekimin hastalık aktivitesini değerlendirmesi için 5 puanlık Likert skalası (1=çok iyi, 2=iyi, 3=orta, 4=kötü, 5=çok kötü) tedavinin başında ve altıncı ay sonunda uygulandı. Hastaların hepsi aynı hekim tarafından izlendi.

Tedavi öncesi ve 6 aylık tedavi süresince aylık klinik ölçüm değerleri istatistiksel çalışma programına alındı. Bunun yanısıra tedavi öncesi ve 6. aydaki değerler karşılaştırıldı.

Laboratuvar Ölçümleri

Tedavi başlangıcında tüm hastaların posteroanterior akciğer grafisi değerlendirildi ve aşağıdaki ölçümler uygulandı:

Tam kan sayımı, ESH, açlık kan şekeri, SGOT, SGPT, serum albumin, bilirubin, serum kreatinin (2 değişik zamanda 12 saat açlık sonrası), sodyum, potasyum, klorid, kalsiyum, inorganik fosfor, alkalin fosfataz, ürik asit seviyeleri ve idrar analizi .

Tedavinin birinci ayında haftada 1 kez tam kan sayımı, SGOT, SGPT ve serum kreatinin ölçümü yapıldı; daha sonraki aylarda yukarıdakilere ek olarak idrar analizi ile serum albumin ve CyA grubundaki hastalarda serum potasyum ve ürik asit ölçümleri yapıldı.

Her vizitte hastalar, yan etkiler hakkında sorgulandı., kan basınçları ölçüldü. Kullandıkları kortikosteroid dozu, klinik ve laboratuvar sonuçları ile birlikte tüm bilgileri standart formlara kaydedildi.

İstatistik analiz:

BMDP ve SPSS PC for DOS bilgisayar programı kullanılarak tedavi süresince etkinlik ölçümlerindeki (sabah sertliği süresi, Lee fonksiyonel indeksi, Ritchie artiküler indeksi, şişmiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, vizüel analog skala, ESH) değişiklikler her iki grupta kendi içinde ve gruplar arasında “ANOVA, tekrarlayan ölçümler için varyans analizi” yöntemiyle değerlendirildi. Ayrıca tedavinin başlangıç ve sonuç değerlerinde (0. ve 6. ay, intention-to-treat basis) grup içindeki değişiklik için *Wilcoxon Rank Sum* test, iki grup arasındaki farklılığı değerlendirmek için *Mann-Whitney U* test kullanıldı.

Grafiklerde hata çizgileri (error bar) 1.96x SEM (standart error of mean) değerleri olarak verildi.

BULGULAR

CyA grubunda 10 hasta, MTX grubunda 11 hasta olmak üzere toplam 21 hasta çalışmaya alındı. CyA grubunun ortalama yaşı 45.4 ± 6.7 (39-57) yıl ve MTX grubunun ortalama yaşı 44.3 ± 10.6 (25-60) yılı. Ortalama hastalık süresi CyA grubunda 11.2 ± 4 ve MTX grubunda 8.5 ± 7.3 'tü ve aralarında anlamlı farklılık yoktu. Tüm hastalarda aktif hastalığı gösteren klinik ve laboratuvar bulguları mevcuttu ve tedavi grupları arasında bu endeksler açısından fark yoktu.

CyA ve MTX tedavi grubundaki olguların genel demografik ve klinik özellikleri Tablo 4'te özetlenmiştir. 5. tabloda ise hastaların daha önce kullandığı ilaçlar gösterilmiştir.

Tablo 4: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	<i>SİKLOSPORİN A</i>	<i>METHOTREKSAT</i>
Hasta sayısı	10	11
Yaş ortalaması	45.4 ± 6.7	44.3 ± 10.6
Yaş aralığı	39-57	25-60
Cinsiyet K/E	10/0	10/1
Ortalama hastalık süresi (yıl)	11.2 ± 4.0	8.5 ± 7.3
RF (+)'liği (%)	70	91
Daha önce kullanılan DMARD sayısı	2.2 ± 1.20	1.82 ± 1.40
<i>Değerlendirme skorları</i>		
Sabah sertliği süresi (dak)	97.5 ± 67.20	193.6 ± 147.8
Vizüel analog skala	6.6 ± 2.4	8.3 ± 1.7
Lee İndeksi	9.9 ± 5.2	11.3 ± 7.8
Ritchie İndeksi	23.1 ± 8.0	24.7 ± 22.6
Hasas eklem sayısı	13.0 ± 4.5	14.4 ± 11.8
Şiş eklem sayısı	3.4 ± 1.6	3.80 ± 1.5
ESH mm/st	65.6 ± 19.6	65.1 ± 19.5

Tablodaki değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

Tablo 5: Daha önce kullanılan DMARD'lar

	<i>CyA</i>	<i>MTX</i>
Altın	3	2
Antimalaryal	3	4
Methotrexate	2	0
Sulfasalazin	9	9
D penisilamin	3	0
Siklosporin	0	3
Oral steroid	5	11
NSAİİ	10	11

Hastaların hepsi 6 aylık çalışmayı tamamladı.

Doz: CyA 2.5mg/kg/gün başlangıç dozunda verildi, 8 hafta sonunda etkinlik yetersizse 25mg/gün arttırıldı. Çalışma süresince ilaç 2-4 mg/kg aralığında verildi ve 6. ayda doz ortalaması 3.3 ± 0.67 mg/kg/gün idi. 4 hastada yan etki nedeniyle doz azaltılmasına gidildi. Bunların dördünde hipertansiyon gelişmiş olup, ikisinde aynı zamanda serum kreatinin seviyeleri yükselmişti.

MTX haftalık 7.5 mg başlangıç dozunda verildi ve 8 hafta sonunda etkinlik yetersizse doz 15mg'a dek arttırıldı. 6. ayda doz ortalaması 11.36 ± 3.6 mg/hafta idi (5 hasta 15 mg, 2 hasta 10mg ve 4 hasta 7.5 mg). 2 hastada SGOT yükselmesine bağlı olarak doz azaltılması yapıldı.

Altıncı ayda ortalama predizolon dozu MTX grubunda 5.3 ± 0.35 mg/gün iken, CyA grubunda 4.4 ± 0.46 mg/gün idi.

Etkinlik: MTX grubunda tüm subjektif ve objektif hastalık parametrelerinde belirgin iyileşme gözlenirken, CyA grubunda sabah sertliği süresi ve ESH'da altıncı ayın sonunda meydana gelen değişiklik istatistiksel olarak anlamsız, vizüel analog skalada oluşan değişiklik ise anlamlıya yakındı. ESH dışında, her iki ilaç grubu arasında belirgin farklılık yoktu. Hastaların aylara göre ölçüm ortalama değerleri ve standart sapmaları Tablo 6'da gösterilmiştir. Tablo 7'de ise istatistiksel analiz sonucunda elde edilen p değerleri verilmiştir.

Tablo 7: İstatistiksel analiz sonucunda elde edilen p değerleri

	*		**		***
	CyA	MTX	Giriş	Çıkış	Trend
Sabah sertliği	0.097	0.008	0.113	0.478	0.003
VAS	0.058	0.004	0.107	0.286	0.361
Lee	0.050	0.007	0.944	0.082	0.141
Ritchie I	0.008	0.009	0.438	0.339	0.705
Hassas ES	0.013	0.022	0.572	0.354	0.711
Şiş ES	0.008	0.003	0.881	0.399	0.490
ESH	0.139	0.003	0.860	0.003	0.009
Hastanın değer.	0.002	0.004	0.909	0.969	-
Hekimin değer.	0.001	0.007	0.819	0.729	-

*Wilcoxon Matched pairs Signed-ranks test ile ilaç gruplarının kendi içlerinde tedaviye verdikleri yanıt

**Mann Whitney U- Wilcoxon Rank Sum W test ile iki ilaç grubunun tedavi girişinde ve 6. ayda karşılaştırması

***ANOVA testi ile, ilaç gruplarının ölçümlerinde, altı ay süresince meydana gelen değişikliklerin eğilimi

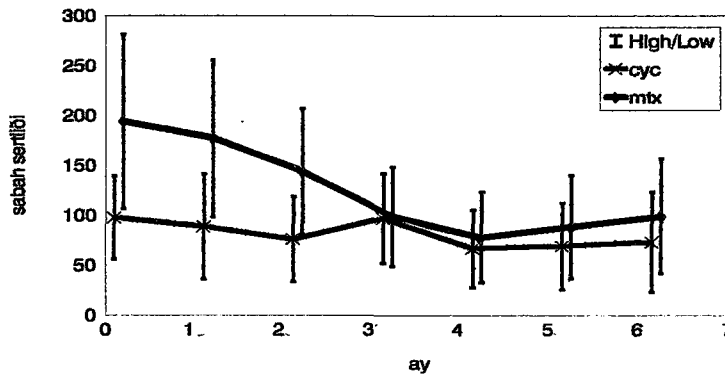
Tablo 6: İlaç gruplarına göre tedavi etkinliğinin değişkenleri

		SİKLOSPORİN	METHIOTREKSAT
Sabah sertliği (duk)	0.ay	97.5±67.2	193.6±147.8
	1.ay	88.5±84.73	176.8±133.2
	2.ay	76.0±69.2	143.6±106.4
	3.ay	97.0±72.2	98.6±83.9
	4.ay	66.5±62.7	77.7±76.5
	5.ay	69.0±69.6	88.2±87.5
	6.ay	73.0±80.8	99.0±96.8
Vizüel analog skala	0.ay	6.6±2.4	8.3±1.7
	1.ay	6.9±2.0	6.7±2.0
	2.ay	6.2±2.5	5.8±2.7
	3.ay	6.0±3.4	6.0±2.2
	4.ay	5.2±3.2	5.0±2.4
	5.ay	4.4±2.9	4.0±2.3
	6.ay	4.9±2.7	3.7±2.5
Lee indeksi	0.ay	9.9±5.2	11.4±7.8
	1.ay	7.8±4.1	10.3±7.6
	2.ay	8.9±6.2	7.7±4.7
	3.ay	7.9±5.4	5.5±2.8
	4.ay	6.3±4.0	5.0±5.3
	5.ay	5.1±2.8	4.5±3.2
	6.ay	5.9±3.4	3.6±1.9
Ritchie İndeksi	0.ay	23.1±8.0	24.7±22.6
	1.ay	17.8±8.7	19.2±16.8
	2.ay	14.7±6.2	14.0±11.8
	3.ay	14.5±10.4	8.8±8.3
	4.ay	11.1±6.5	8.2±10.2
	5.ay	8.3±5.2	7.9±11.7
	6.ay	8.3±5.2	7.5±8.9

		<i>SİKLOSPORİN</i>	<i>METHOTREKSAT</i>
<i>Hassas eklem sayısı</i>	0.ay	13.0±4.5	14.4±11.8
	1.ay	11.1±5.7	10.5±7.9
	2.ay	10.0±4.6	8.4±6.2
	3.ay	9.0±6.3	6.0±5.5
	4.ay	7.6±4.3	5.3±5.6
	5.ay	5.2±3.1	4.6±6.3
	6.ay	5.3±3.4	4.6±4.9
<i>Şişmiş eklem sayısı</i>	0.ay	3.4±1.6	3.8±1.5
	1.ay	2.1±1.4	2.6±1.8
	2.ay	1.6±1.1	2.0±1.9
	3.ay	1.7±1.8	1.2±2.6
	4.ay	1.0±1.2	1.6±2.8
	5.ay	1.0±0.9	0.7±1.1
	6.ay	0.7±0.9	0.5±1.0
<i>ESH</i>	0.ay	65.6±19.6	65.1±19.5
	1.ay	46.6±14.6	53.7±23.0
	2.ay	57.3±20.0	47.2±17.6
	3.ay	59.0±17.2	44.5±14.8
	4.ay	47.2±18.7	38.0±15.6
	5.ay	49.5±21.4	31.7±18.5
	6.ay	52.7±19.6	27.3±10.3
<i>Hastanın görüşü</i>	0.ay	4.2±0.78	4.27±0.78
	6.ay	2.5±0.97	2.64±1.20
<i>Hekimin görüşü</i>	0.ay	3.7±0.67	3.81±0.75
	6.ay	2.1±0.87	2.09±0.94

Sabah sertliği süresi: Sabah sertliği süresinde tedavi süresince meydana gelen azalış MTX grubunda daha hızlı idi ($p=0.003$). CyA grubunun başlangıçta 97.5 ± 67.2 dakika olan sabah sertliği süresi 6. ayın sonunda 73 ± 80.8 'e düştü ve bu azalış anlamlı değildi ($p=0.097$). Aynı değer MTX grubunda 193.6 ± 147.8 'den, 6. ay sonunda 99 ± 96.7 'ye düştü ve fark anlamlı idi ($p=0.008$). Tedaviye giriş ve son değerler karşılaştırıldığında ise iki ilaç arasında fark bulunamadı ($p=0.478$). Grafik 1'de her iki ilaç grubunun ortalama sabah sertlikleri süresinin azalışı izlenmektedir.

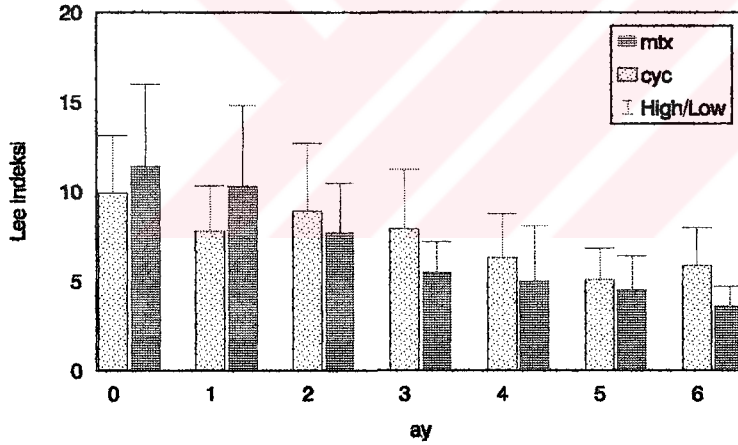
Grafik 1: Aylara göre ortalama sabah sertliği değişimi



Görsel ağrı skalası (VAS): CyA grubunun başlangıçta 6.6 ± 2.4 olan VAS değeri 6. ayın sonunda 4.9 ± 2.6 'ya düştü ve bu azalış anlamlıya yakındı ($p=0.058$). Aynı değer MTX grubunda 8.3 ± 1.7 'den, 6. ay sonunda 3.7 ± 2.4 'e düştü ve fark anlamlı idi ($P=0.004$). Tedaviye giriş ve son değerler karşılaştırıldığında ise iki ilaç arasında fark bulunamadı ($p=0.29$).

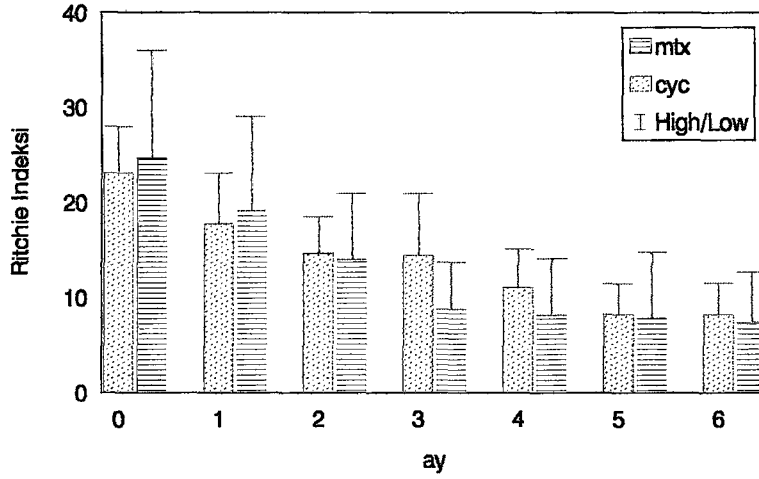
Lee İndeksi (LI) : CyA grubunun başlangıçta 9.9 ± 5.2 olan LI skoru 6. ayın sonunda 5.9 ± 3.4 'e düştü, azalış anlamlıydı ($p=0.050$). Aynı değer MTX grubunda 11.3 ± 7.8 'den, 6. ay sonunda 3.6 ± 1.9 'a düştü ve fark anlamlıydı ($p=0.007$). Tedaviye giriş ve son değerler karşılaştırıldığında ise iki ilaç arasında fark bulunamadı ($p=0.082$). Grafikte her iki ilaç grubunun ortalama Lee indeksi değerlerinin azalışı izlenmektedir.

Grafik 2: Aylara göre ortalama Lee İndeksi değişimi



Ritchie İndeksi (RI): CyA grubunun başlangıçta 23.1 ± 8.0 olan RI skoru 6. ayın sonunda 8.3 ± 5.2 'ye düştü, azalış anlamlıydı ($p=0.008$). Aynı değer MTX grubunda 24.7 ± 22.6 dan, 6. ay sonunda 7.4 ± 8.8 'e düştü ve fark anlamlıydı ($p=0.009$). Tedaviye giriş ve son değerler karşılaştırıldığında ise iki ilaç arasında fark bulunamadı ($p=0.339$). Grafikte her iki ilacın Ritchie indeksi değerlerinin azalışı izlenmektedir.

Grafik 3: Aylara göre ortalama Ritchie İndeksi değişimi

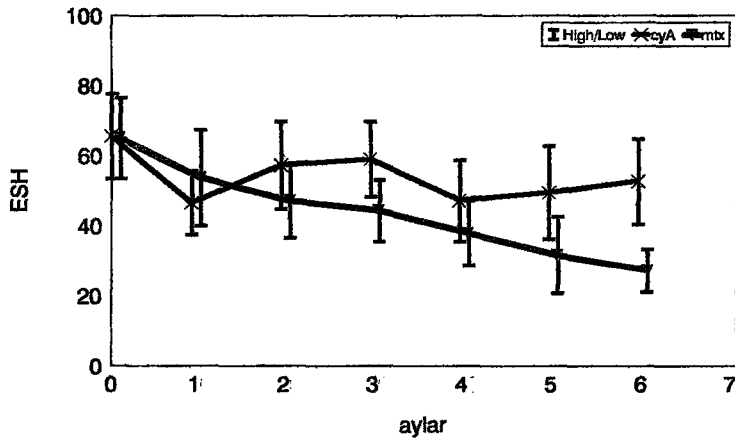


Hassas eklemlerin sayısı (HES): CyA grubunun başlangıçta 13 ± 4.5 olan HES değeri 6. ayın sonunda 5.3 ± 3.4 'e düştü, azalış anlamlıydı ($p=0.013$). Aynı değer MTX grubunda 14.4 ± 11.8 'den, 6. ay sonunda 4.6 ± 4.8 'e düştü ve fark anlamlıydı ($p=0.022$). Tedaviye giriş ve son değerler karşılaştırıldığında ise iki ilaç arasında fark bulunamadı ($p=0.354$).

Şişmiş eklemlerin sayısı (ŞES): CyA grubunun başlangıçta 3.4 ± 1.6 olan ŞES değeri 6. ayın sonunda 0.7 ± 0.9 'a düştü, azalış anlamlıydı ($p=0.008$). Aynı değer MTX grubunda 3.8 ± 1.5 'ten, 6. ay sonunda 0.4 ± 1 'e düştü ve fark anlamlıydı ($p=0.003$). Tedaviye giriş ve son değerler karşılaştırıldığında ise ilaç arasında fark yoktu ($p=0.399$).

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): ESH'da tedavi süresince meydana gelen azalış MTX grubunda daha belirgindi ($p= 0.009$). CyA grubunun başlangıçta 65.6 ± 19.6 olan ESH değeri sertliği 6. ayın sonunda 52.7 ± 19.6 'ya düştü ve bu azalış anlamlı değildi ($p=0.139$). Aynı değer MTX grubunda 65.1 ± 19.5 'ten 6. ay sonunda 27.3 ± 10.2 'ye düştü ve fark anlamlıydı ($p=0.003$). Tedaviye giriş ve son değerler karşılaştırıldığında iki ilaç arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.003$). Grafikte her iki ilaç grubunun ortalama ESH değerlerinin azalışı izlenmektedir.

Grafik 4: Aylara göre ortalama ESH değişimi



Hastanın hastalık aktivitesini genel deęerlendirmesi: CyA grubunun bařlangıçta 4.2 ± 0.78 olan deęerlendirmesi 6. ayın sonunda 2.5 ± 0.97 'ye dūřerken, aynı deęer MTX grubunda 4.27 ± 0.78 'den, 2.64 ± 1.2 'ye dūřtü. Meydana gelen deęiřiklik her iki grupta anlamlı iken (sırası ile $p = 0.002$, $p = 0.004$), iki ilaç arasında fark yoktu ($p = 0.97$).

Hekimin hastalık aktivitesini genel deęerlendirmesi: CYA grubunun bařlangıçta 3.7 ± 0.67 olan deęerlendirmesi 6. ayın sonunda 2.1 ± 0.87 'ye dūřerken, aynı deęer MTX grubunda 3.81 ± 0.75 'ten, 2.09 ± 0.94 'e dūřtü. Meydana gelen deęiřiklik her iki grupta anlamlı iken (sırası ile $p = 0.001$, $p = 0.007$), iki ilaç arasında fark yoktu ($p = 0.73$).

Toksisite ve yan etkiler

Çalıřma süresince, CyA grubunda toplam 6 kiřide, MTX grubunda 5 kiřide tedaviye baęlı olduęu dūřünölen yan etkiler gözlemlendi.

İlaç grupları için beklenen spesifik yan etkiler gözönüne alındığında, CyA grubunda iki hastada serum kreatininin düzeyi bazal değerin %30'undan fazla arttı, fakat ilaç dozunun azaltılmasından sonra 2 hafta içinde normal değerlerine döndü ve ilacın kesilmesini gerektirmedi. Bu iki hastanın aynı zamanda kan basıncı da yükselmişti. CyA grubu bütün olarak ele alındığında serum kreatinin seviyesi tedavi başlanıcında 0.94 ± 0.25

(0.6-1.4), üçüncü ayda 1.12 ± 0.34 (0.8-1.7) ve altıncı ayda 1.03 ± 0.19 (0.7-1.4) idi ve bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.13$).

CyA alan grup içinden 4 hastada kan basıncı yükselmesi oldu, bunlardan bir hastada doz azaltılmasına yanıt alındı, 3 hastaya ek olarak nifedipin tedavisi verildi. Bir hastada kan basıncının tam regüle edilememesi üzerine 6. ayda ilaç stoplandı. CyA grubu bütün olarak ele alındığında sistolik basınç ölçümü (mmHg) tedavi başlangıcında 119 ± 12.78 (100-140), üçüncü ayda 126.5 ± 36.5 (90-220), altıncı ayda 122 ± 18.1 (90-160) idi ve değişiklik anlamlı değildi ($p=0.20$). Diyastolik basınç ölçümü tedavi başlangıcında 80 ± 4.7 (70-90), üçüncü ayda 81.5 ± 13.3 (60-110) ve altıncı ayda 85 ± 7.5 (75-100) idi ve değişiklik anlamlı değildi ($p=0.43$).

MTX tedavisi alan hastalardan iki kişide SGOT ve SGPT yükselmesi olması üzerine doz azaltıldı, hastaların birinde 3 hafta, diğerinde 4 hafta sonra değerler normal sınıra indi, bu hastalarda hipoalbumemi gözlenmedi.

MTX grubundaki hastaların hiçbirinde sitopeni gelişmedi ve grup genel olarak değerlendirildiğinde hematokrit ve beyazküre değerlerindeki değişiklik anlamlı değildi (sırası ile $p=0.054$, $p=0.263$).

CyA grubunda bir kişide, MTX grubunda ise iki kişide hafif bulantı ve dispepsi şeklinde gastrointestinal yakınma oluştu. Mukokutanöz reaksiyon olarak CyA tedavisindeki hastalardan birinde gingival hipertrofi, bir kişide oral kandidiyazis; MTX grubunda bir kişide 2 hafta kadar süren cilt döküntüsü, 1 kişide stomatit gözlendi. Her iki grupta ikişer hastada hafif başağrısı yakınması oldu.

Çalışma süresince gözlenen yan etkiler Tablo 8'de gösterilmiştir. Genel olarak bu yan etkilerin hepsi hafifti ve ilacın kesilmesini gerektirmedi.

Tablo 8: İlaç gruplarına göre gözlenen yan etkiler

<i>Yan etki</i>	<i>CyA</i>	<i>MTX</i>
Baş ağrısı	2	2
Hipertrikozis	1	0
Hiperürisemi	1	0
Hipertansiyon	4	0
Mukokutanöz	2	2
Gastrointestinal	1	2
KCFT yüksekliği	0	2
Serum kreatinin yüksekliği	2	0

Serum CyA düzeyleri ölçümlerinde (Tdx-Abbott cihazı ve polarize immunoassay metodu ile), aynı dozda ilaç kullanan hastalar arasında ve aynı hastanın aynı dozda tekrarlayan ölçümlerinde çok farklı sonuçlar alınması nedeniyle, bu ölçümler değerlendirme dışı tutuldu.

Çalışma sonunda CyA grubunda bir hastada hipertansiyon nedeniyle ilaç tamamen kesildi. Diğer hastalarda ise ortalama 10.22 ± 5.97 (6-24) ayda tedavi kesildi ve 5.78 ± 4.27 (2-12) hafta içinde hastalıkları aktive oldu. MTX grubunda ise 9 hastanın izlemi sürmektedir ve bu hastalar tedavilerinin 12.4 ± 4.06 (6-20) aylarındadırlar. MTX tedavisini bırakan iki hastada ise üçüncü ve dördüncü haftada hastalık aktive oldu.

TARTIŞMA

RA'e yaklaşımda amaç inflamasyonu hızla kontrol etmek, eklem hasarını engellemek, yaşam kalitesi ve fonksiyonu korumaktır. Ancak son 25 yıl içinde geleneksel tedavi piramidinin sonuçlarına bakıldığında bunun elde edilemediği ve bu yaklaşımın temelini oluşturan bazı varsayımların hatalı olduğu kabul görmektedir. Bunu destekleyen verilere göre; NSAİİ'lar benign ajanlar olmaktan uzaktırlar. Her yıl hastaların %1'inden çoğu hospitalizasyon gerektirecek major gastrointestinal kanama geçirmekte ve bu vakaların %10'u mortalite ile sonuçlanmaktadır. Böbrek, karaciğer, deri ve merkezi sinir sistemi toksisitesi nadir değildir^{13,53}. İkinci basamak, hastalığı modifiye edici ajanlar ve immunosupresifler daha önce sanıldığı kadar toksik değildir⁵³. Pek çok hastada RA hızla ilerleyen, bazen 2 yıl gibi kısa bir sürede sakatlığa yol açabilen bir hastalıktır. Hastalığın başlangıcında çalışıyor konumda olan hastaların %50'sinde 10 yıl içinde iş sakatlığı gelişmektedir¹⁶. Erken dönem, inflamasyonu kontrol etmek ve eklem hasarını engellemek için en kritik dönemdir, anatomik anormalliklerin oluşabildiği radyolojik erozyonlarla gösterilmektedir. Aksiyel ve periartriküler iskeletteki kemik kaybının büyük çoğunluğu hastalığın ilk yılında gerçekleşmektedir¹⁷. Tedavi piramidi içinde ilerlemek 5 yıl alabilmekte ve bu zaman içinde geridönüşümsüz hasar oluşmaktadır⁵³. İngiltere'de RA hastalarının %88'i DMARD kullanırken, bu vakaların sadece %5'ine hastalığın ilk 12 ayı içinde etkin tedavi başlanmıştır¹⁹. RA hastaları genel popülasyonla karşılaştırıldığında mortalite hızlarında artış vardır. Bu ölümler içinde ilaç toksisitesi oranı %1'dir. Fonksiyonel statüsü kötü olanların 5 yıllık yaşam oranı koroner arter hastalığı veya EvreIV Hodgkin hastalığına benzer tarzda %40-50 arasındadır¹⁶. DMARD'lar fonksiyonel durumu sadece stabilize edebilmektedir. Yani fonksiyonel kötüleşme oluşmadan tedavi başlamalıdır⁵⁴. RA tedavisinde remisyon yaratan ve daha sonra kesilebilen ilaçlarımız olmadığı için, genelde antiromatizmal tedavi, sadece uygulandığı sürece etkili olmaktadır. Bu görüşleri

destekleyen çalışma sonuçlarında 8 databank merkezinden ortalama 9 yıl izlenmiş 2888 hasta değerlendirildiğinde, artmış DMARD kullanımı ile, daha iyi uzun dönem disabilite indeks skorları elde edilmiştir. Sürekli DMARD kullanımı ile uzun süreli disabilitede yaklaşık % 30'luk bir azalma saptanmıştır⁵³. Ortalama 5 yıl ikinci basamak tedavisi almış ve bunu sürdüren hastalarda, hastalığın alevlenme riski plasebo grubuna göre 2 kat daha azdır⁵⁶. Erken dönem RA çalışma grubunun (ERAS) erken dönemde DMARD önerdiği hastaların %60'ı hastalıklarının 8. yılında klinik durumlarından memnundurlar¹⁹. Erken dönemde hangi hastalara agresif yaklaşılacağı sorusunun cevabı ise benign sinovitli hastaları agresif hastalıktan ayırt etmekte yatmaktadır; günümüzdeki tartışma RA'li hastalara DMARD önerip önermemek değil, hangi DMARD'ı önermek tarzındadır¹⁹ ve tedavi yaklaşımlarında hastalığın daha erken ve daha sıkı kontrol edilmesi yönünde bir değişiklik olmaya başlamıştır.

Hastalığın erken dönemlerinde uygulanacak bu yaklaşımların dışında ileri evreye gelmiş, daha önce kullandıkları hastalığı modifiye edici ilaçlar etkisizlik veya yan etki nedeniyle kesilmiş ve hastalıkları hala aktif olan vakalarda yeni ajanlar veya kombinasyon tedavileri denenmektedir.

Yeni tedavilerin içinde en ümit verici olanlarından biri CyA'dır. RA'te kullanımı ilk kez 1979'da rapor edilmiş ve bundan sonra etkinliği pek çok plasebo kontrollü çalışmada^{24,56} kanıtlanmış ve diğer DMARD'larla yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda⁵⁷⁻⁵⁹ etkisinin eşdeğer olduğu gösterilmiştir. RA'te kullanımı 1988'de FDA onayı³⁴ almış olan MTX ise, en yaygın önerilen ajanlardan biridir¹⁹ ve tüm klinik ölçütlerde belirgin iyileşme sağlamaktadır^{52,60-62}.

Bu çalışmada daha önce en az bir kez DMARD kullanmış, ortalama hastalık süreleri 8 yılı aşkın hastalara CyA veya MTX tedavisi önerildi. Çalışma planlanırken gözönüne alınan bazı faktörler aşağıda özetlenmiştir.

ACR önerilerinde, RA klinik çalışmalarında kullanılmak üzere, hastalık aktivitesi ile ilgili yedi değerlendirme ölçütünden söz edilmektedir (EK 5)⁶³. Bunlar; hassas eklem sayısı, şişmiş eklem sayısı, hastanın ve hekimin hastalık aktivitesini genel değerlendirmesi, hastanın fiziksel fonksiyonunu değerlendirmesi ve bir akut faz reaktanı değeridir. Çalışma süresinin 1 yıl ya da daha uzun olduğu ve ajanın bir DMARD olarak test edildiği araştırmalarda radyografi ya da diğer görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir. 1993'te yayımlanan bu raporda⁶³; hassasiyet 68 eklem, şişlik 66 eklem üzerinden değerlendirilir. 1994'te ise ACR; 28 eklem üzerinden yapılan çalışmaların da kabul edilebilir olduğunu yayınlamıştır⁶⁴. Ancak klinik çalışma sırasında değerlendirme dışı tutulan bazı eklemlerin⁶⁵ (genellikle ayak ve ayakbileği) bir RA hastasını birey olarak değerlendirirken önemli olmadığı anlamına gelmemesi de vurgulanmıştır. 753 hastada 28 eklem (10 PIP, 10 MCP, 2 elbileği, 2 dirsek, 2 omuz, 2 diz) ve 68 eklem üzerinden yapılan değerlendirmelerin karşılaştırıldığı diğer bir makalede⁶⁶, azaltılmış sayı üzerinden yapılan ölçümlerin daha kolaylıkla uygulandığı ve güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada da diğer CyA çalışmalarında olduğu tarzda^{33,57,59}, 'Ritchie artiküler indeksi' kullanılmıştır. ACR önerilerinde hastanın fiziksel aktivitesini değerlendirmede, bu çalışmada kullanılan 'Lee fonksiyonel statü' anketinin de geçerli ve güvenilir olduğu belirtilmiştir⁶⁴. Akut faz reaktanı olarak ESH veya CRP ölçümü önerilmektedir, bu çalışmada ESH ölçümleri yapılmıştır. Çalışma 6 aylık planlandığı için radyolojik değerlendirme uygulanmamıştır.

NSAİİ'lerin CyA ile kombinasyonunun nefrotoksisiteyi arttırabileceği^{28,29,67} göz önüne alınarak, Forre ve ark.nın³³ protokolüne benzer tarzda, çalışmanın başında tüm hastaların daha önce kullandıkları NSAİİ'lar kesilmiştir. Hastaların son 3 ay boyunca hastalıkları ile ilgili temel ilaç tedavisi almamış olmaları ve aktif dönemde olmaları gözönüne alınarak, benzer çalışma protokollerinde olduğu gibi^{33,57,68} 10mg/gün

prednizolona eşdeğer kortikosteroid tedavisi önerilmiştir ve hastanın yanıtına göre dördüncü haftadan sonra doz azaltması yapılmıştır. MTX'in NSAİİ'lerle birlikte kullanımında hasta bazında ciddi toksik reaksiyonlar bildirilmiş olsa da, genel olarak NSAİİ'la birlikte kullanımının toksisiteyi artırıp artırmadığı tartışmalıdır³⁵. NSAİİ'lar renal kapiller konstriksiyona sekonder MTX'in glomerular filtrasyonunu azaltabilirler, metabolitlerinin plazma proteinlerinden ayrılmasına neden olurlar ve ilacın hepatic metabolizmasını etkileyebilirler³⁵. Benzer tarzda aspirin de MTX'in plazma konsantrasyonlarını etkileyebilmektedir⁶⁹. Bu bulgular gözönüne alınarak MTX alan gruptaki hastalara da NSAİİ yerine prednizolon tedavisi önerilmiştir. Ancak son yıllardaki bir çalışmada uzun süredir prednizolon tedavisi alan hastalar, kortikosteroid tedavisine yeni başlamış ya da hiç almamış hastalarla karşılaştırıldığında MTX klerensinde %20'lik bir azalma bulunmuştur⁷⁰. Bu bulgu, birlikte kortikosteroid önermenin de toksisiteyi arttırabileceğini düşündürmektedir. Çalışmada, MTX grubundan kortikosteroid önerilen hastaların 5 tanesi uzun süredir prednizolon tedavisi almaktaydı ve hiçbirisinde MTX ile ilişkili ciddi toksik reaksiyon gözlenmedi. 24. haftada her iki ilaç grubunda da, diğer çalışmalara benzer tarzda^{33,68,71} ortalama kortikosteroid dozunda belirgin bir düşüş saptandı.

Bu çalışmada 12 saat ara ile alınan haftalık MTX'in son dozundan 4 saat sonra (ilk dozdan 28 saat sonra), MTX'e eşdeğer dozda folinik asit önerilmiştir. RA tedavisinde MTX haftalık olarak, tek doz ya da 24 saat içine bölünmüş olarak önerilebilir³⁴. Haftalık tek doz şeklinde önerilen rejimde, gastrointestinal intolerans gelişmesi halinde bölünmüş dozlar kullanılması önerilmektedir^{34,35}. Folat eksikliği ve MTX toksisitesi benzer semptomatolojiyi paylaştığı için folat eklenmesinin MTX toksisitesini azaltmada faydalı olabileceği düşünülmüştür. 2.5-5 mg/hafta leucovorin (folinik asit), MTX dozundan 24 saat sonra verildiğinde; transaminaz yükselmesi, oral ülser ve gastrointestinal semptomları,

MTX etkisini değiştirmeden azaltmıřtır³⁸. Folatın dozu kadar verildiği zaman da önemlidir. MTX dozuna eşdeğer leucovorin, MTX dozundan 4 saat sonra verildiğinde ilacın etkinliği değişmemiş ve stomatit, GI toksisite azalmıřtır⁷². 45 mg/hafta kalsiyum folinat tedavisiyle bulantı azalmış ancak hastalık aktivitesi kütüleşmiřtir⁷³. 5 veya 27.5 mg gibi geniş bir doz aralığında verilen folik asit MTX etkinliğini bozmadan toksisiteyi azaltmıřtır⁷⁴. Folatların optimum dozu, MTX verilmesi ile folat desteği arasında geçecek zaman ve hangi tip folatın verileceği belirlenememiştir. Bu yüzden folat desteğinin etkinliği tartıřmaldır³⁵, ancak bu tarz bir rejimi tercih etmemizin sebebi, uzun süredir RA tanısı ile çok çeşitli ilaç kullanmış ve pekçok ilaç yan etkisine maruz kalmış olan hastaların, yeni tedavi rejimine olan uyumlarını arttırmaktı. Karşılaşılabilecek yan etkileri en aza indirmeyi amaçlayan bir rejim planlandı ve hasta grubumuzda ciddi yan etki ya da hastanın uyum sağlamaması ve protokolü bırakması gibi etkiler gözlemlenmedi.

CyA uluslararası anlaşma raporunda belirtildiği tarzda³¹ 2.5mg/kg başlangıç dozunda önerildi ve hastanın yanıtına göre doz arttırıldı. Serum kreatinin değerlerinde başlangıca göre %30'dan fazla artış olması durumunda ise doz azaltıldı. Çalışma planlanırken CyA dozunun 5mg/kg/gün ile sınırlanmasına karar verildi ancak çalışma süresince ilacın 4mg/kg'dan daha yüksek dozda verilmesine gerek duyulmadı. Altıncı ayda ortalama CyA dozu 3.3 ± 0.67 mg/kg olarak hesaplandı. Çeşitli çalışmalarda^{33,57,58} 5mg/kg dozu ile başlanarak, 6. ayda 4.2-4.9 mg aralığına inilmiş; bazı çalışmalarda^{59,60} ise bu çalışmaya benzer tarzda 2.5mg/kg ile başlanarak, doz ortalama 3.6-3.8mg/kg'a kadar arttırılmıştır. MTX grubunda ise 6. ayda doz ortalaması bizim grubumuzda 11.4mg/hafta iken, 34 haftalık bir çalışmada 9.9mg/hafta olarak hesaplanmıřtır⁷⁵.

İlaçların etkinliği yönünden incelendiğinde ise; çalışmamızda MTX grubunda ortalama olarak; hassas eklem sayısı 14.4'ten 4.6'ya, şişmiş eklem sayısı 3.8'den 0.5'e, sabah sertliği 193'ten 99'a, ağrı skalası 8.3'ten 3.7'ye, hastalık aktivitesi hasta açısından

4.3'ten 3.8'e, hekim açısından 2.6'dan 2.1'e indi ve tüm bu parametrelerdeki azalış anlamlı bulundu. 123 hastalık bir MTX çalışmasında 9. ayda fonksiyonel statü ve ESR'de anlamlı iyileşme gözlenmiş, hastaların %71'inde eklem hassasiyeti, %69'unda eklem şişliği belirgin azalmıştır⁶¹. Başka bir çalışmada tüm klinik parametrelerde ve ESH'da 6. ayda belirgin düzelme saptanmıştır⁶⁸.

CyA tedavisi alan grubumuzda ise sabah sertliği süresi ve ESH'ta altıncı ayın sonunda meydana gelen değişiklik istatistiksel olarak anlamsız, ağrı skalasındaki değişiklik ise anlamlıya yakın bulunurken, bunların dışındaki kriterlerde belirgin iyileşme gözlendi. Literatürde de bizim çalışmamıza benzer tarzda, CyA tedavisinde klinik yanıt alınsa bile, ESH'ta belirgin azalma gözlenmemektedir^{56,59,60}. Ancak sabah sertliğinde ortalama %40'lık bir azalma olduğu bildirilmişken^{33,56,57}, bizim çalışmamızda %25 olarak ve anlamsız bulundu. Ağrı değerlendirmesinde meydana gelen %26'lık azalma literatürdeki diğer çalışmalarla^{33,60} uyumlu olmasına rağmen bu çalışmada anlamlıya yakın olarak değerlendirildi.

Karşılaştırma çalışmalarında; MTX auranofinden daha etkin olmasının yanısıra daha iyi tolere edilmektedir. Yan etki nedeniyle ilacı bırakma yüzdesi MTX'te %12 iken, auranofinde %44 olarak bulunmuştur⁵². MTX hem etki, hem yan etki açısından azotiyoprine benzerdir^{71,76}. Aynı şekilde CyA'nın da etkinlik ve tolerabilitesi azotiyoprine eşdeğer bulunmuş, ancak CyA grubunda kan basıncı ve serum kreatininde yükselme gözlenmiştir⁵⁷. CyA, ESH dışında etkinlik açısından D-penisillamine benzer⁵⁸ ve erken dönem RA'da klorokin kadar etkili⁵⁹ bulunmuştur. Literatürde MTX ve CyA'yı karşılaştıran çalışmalara az rastlanmaktadır. Bunlar içinde 1996 Eular sempozyumunda sunulan 20 hastalık bir çalışmada⁷⁷, CyA tedavisindeki hastaların %62'si ve MTX grubundakilerin %85'i tedaviye iyi yanıt vermiş ve MTX'in nispeten daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır. 109 hasta üzerinde 39 hafta sürdürülen bir çalışmada MTX'in CyA'ya

göre; hekim ve hastanın genel değerlendirmesi, yaşam değerlendirme indeksi (HAQ) ve hassas eklem sayısındaki değişikliklerde daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır⁷⁵.

Altıncı ayın sonunda sabah sertliği, vizüel analog skala, Lee indeksi, Ritchie İndeksi, hassas eklem sayısı, şişmiş eklem sayısı, ESH, hastanın ve hekimin hastalık aktivitesini değerlendirmesi şeklindeki ölçümlerde MTX grubunda belirgin iyileşme gözlenirken, CyA kullanan grupta sabah sertliğinde ve ESH'da düzelme görülmedi, ağrı skalasında meydana gelen değişiklik ise anlamlıya yakın bulundu. Etkinlik açısından grupların birbiriyle karşılaştırılmasında sadece ESH'da farklılık bulundu. MTX grubunda ESH 65'ten 27'ye inerken, CyA grubunda 65.6'dan 52.7'ye indi. Her iki grubu tek tek değerlendirdiğimizde MTX daha etkin gibi gözükmesine karşın, istatistiksel olarak sadece ESH'da fark bulunmuş olması çalışma grubumuzdaki hasta sayısının az olmasına bağlanabilir.

MTX'e bağlı yan etki insidansının yüksek olup (%74⁶¹, %84⁷⁶, %90⁶⁸), ancak ilacın kesilmesini gerektirecek derecede ciddi toksisitenin nadir (%7⁶¹, %12⁶⁰) olduğu bildirilmektedir. En sık rastlanan yan etki gastrointestinaldir (%62⁶⁸). Bizim çalışma grubumuzda da 5 hastada (%54) MTX ile ilişkili yan etki gözlemlendi, ancak bunların hiçbiri ilacın kesilmesini gerektirmedi. Bu 5 hastanın ikisinde gastrointestinal (%40), ikisinde mukokutanöz yan etki gözlemlendi, 2 hastada meydana gelen KCFT yüksekliği, doz azaltılması ile normale indi ve 2 hastada da MTX'e bağlı olduğu düşünülen baş ağrısı gelişti. MTX'e bağlı lökopeni⁶⁸, pulmoner komplikasyonlar⁴⁴, osteopati ve stres fraktürleri⁴⁶, nodülozis ve vaskülit⁴⁷ bildirilmiş olsa da bu şekilde ciddi yan etkileri hiçbir hastada gözlemlenmedi.

CyA'nın en çok sözü edilen ve kullanımda en fazla dikkat edilmesi gereken yan etkisi nefrotoksisitedir^{27,29}. Uluslararası anlaşma raporunda³¹ belirtilen kurallara uyulduğunda CyA nefropatisinin önlenilebileceği düşünülmüş olsa da^{28,29}, bir çalışmada

düşük dozların bile nefrotoksik olabildiği gösterilmiştir³⁰. CyA tedavisi alan hastalarda serum kreatinin seviyesinde ve kan basıncında artış gözlenebilmektedir⁵⁷. Bu çalışmada da iki hastada gözlenen, bazal değere göre %30'un üzerinde artış, ilaç dozunun azaltulmasından sonra normale indi ve grup genel olarak değerlendirildiğinde altıncı ayda meydana gelen değişiklik istatistiksel olarak anlamsızdı; diastolik ve sistolik kan basıncı değişiklikleri de benzer şekildeydi. Düşük doz CyA tedavisi alan hastalarda ilacı bırakmanın en sık sebebi gastrointestinal reaksiyonlardır⁶⁰, bu çalışmada 1 hastada ilacın kesilmesini gerektirecek derecede olmayan gastrointestinal reaksiyon gözlendi.

RA'te MTX'in etkisi yaklaşık bir ay içinde başlamakta ve 6-12 ayda maksimuma erişmektedir^{35,61,68}. Ancak 40 aylık tedaviden sonra bile, ilacın kesilmesini izleyen 4 hafta içinde hastalık alevlenmektedir⁴⁹. Bizim çalışma grubumuzda da MTX tedavisini bırakan iki hastada üçüncü ve dördüncü haftada aktivasyon gözlendi. CyA açısından bakıldığında ise, ileri evre RA vakalarında, tedavi başlanmasının 18. ayında hastaların sadece %33'ü tedaviyi sürdürmektedirler²⁴, ve tedavinin kesilmesinden sonra genellikle ilk haftalar içinde hastalık aktivitesi hızla geri dönmektedir⁵⁷. Bu çalışmada da CyA grubundaki tüm hastaların tedavileri, çeşitli nedenlerle, ortalama 10 ayda kesildi ve 5.8 (2-12) hafta içinde hastalık alevlendi. MTX, RA'te uzun süre kullanılabilen bir ilaçtır. Weinblatt, 5. yılda hastalarının %64'ünün tedavilerine devam ettiklerini bildirmiştir⁶¹. Bu çalışmada MTX alan 9 hastanın izlemi sürmektedir ve bu hastalar tedavilerinin 12.4 (6-20)'üncü aylarındadırlar. Tedavinin sürdürülebilmesi açısından değerlendirildiğinde MTX diğer ilaçlara göre belirgin üstünlüğe sahiptir. 14 yıllık izlem sonunda IM altın, auranofin, hidroksiklorokin ve penisillamin tedavilerinin 2 yıl ya da daha kısa süre içinde kesildiği hesaplanırken, MTX tedavisinin ortalama 4.25 yılda kesildiği ve genel olarak yan etki nedeniyle ilacın kesilmesinin nadir olduğu bulunmuştur³⁷.

Bu çalışmada ileri evre RA’te; CyA’nın MTX kadar etkin olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, CyA’nın erken dönem RA’da kullanımı ile ilgili çalışmalar dikkat çekicidir. Teorik açıdan otoimmün bir hastalığın ilerlemiş evresinde ‘immuno-girişim’ yapılmasının optimal bir yaklaşım olmadığı düşüncesine dayanan bu girişimler; T lenfosit proliferasyonuna karşı gerçekleştirilecek bir tedavinin; bu zararlı T lenfosit popülasyonlarının çoğalmas ve matürasyonunun kısıtlı olduğu erken dönem RA’te daha etkili olacağı görüşüne dayanmaktadır⁷⁸. Ortalama 7 aylık hastalık süresi olan vakalarda CyA, kloroquinle karşılaştırılmış ve 6. ayda etkinlikleri eşdeğer bulunmuştur⁴⁹. Erken dönem RA’da tedavinin 48. haftasında el grafilerindeki erozyonlarda kötüleşme olmadığı³³ veya bir yıl izlem sonunda CyA’nın eklem hasarının ilerlemesini yavaşlattığı³² sonucuna varılmıştır. Bu çalışmalar CyA’nın erken dönemde kullanımının daha iyi klinik ve radyolojik sonuçlar verdiğini ve bir DMARD olarak düşünülebileceği görüşünü akla getirir de; bulguların daha uzun süreli araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Kombinasyon çalışmalarında ‘MTX ve azathioprin’ ümit verici gözükmüşse de, çift kör çalışmalarda tek başına MTX’e üstünlüğü gösterilememiştir. Son zamanlarda ‘MTX ve hidrosiklorokin’, ‘MTX ve sulfasalazin’, ‘MTX ve auranofin’ kombinasyonları denemiştir^{24,79}. Auranofin (AUR), AUR+ MTX, MTX alan gruplarda klinik iyileşme açısından fark bulunmamakla birlikte, MTX alan gruplarda radyolojik deteriorasyonun daha yavaşlamış olduğu sonucuna varılmıştır⁵². MTX+ sulfasalazin+hidrosiklorokin kombinasyonu, MTX veya sulfasalazin+ hidrosiklorokinden daha etkin bulunmuş ve 3 ilaç kombinasyonunun toksisitesinin daha fazla olmadığı ileri sürülmüştür⁸⁰.

Yakın zamanda rapor edilen en ilginç kombinasyon ise ‘MTX ve CyA’dır. Tip II kollajen artriti olan farelerde her iki ilacın tek başına ve kombinasyonunu karşılaştıran çalışmada⁸¹ gerçek bir sinerjiyi düşündürecek sonuçlar alındıktan sonra klinik çalışmalar başlamıştır. MTX ve CyA’nın değişik etki mekanizmalarına sahip olmaları ve etkilerinin

additif olabileceği görüşü şu bulgulara dayanmaktadır: CyA immunosupresif bir ajandır, IL-2, IL-3 ve IFN δ 'yı inhibe ederek yardımcı T hücrelerinde inhibisyon yaratır. MTX'in in vitro olarak nötrofil-5-lipooksijenaz aktivitesini inhibe ettiği, konnektif doku hücrelerinden adenozin salınmasını arttırdığı ve nötrofil adheransını azalttığı gösterilmiştir. Bu gözlemler antiinflamatuvar bir mekanizmayı önesürse de, MTX'in immunomodülatör bir rolü de olduğu düşünülmektedir. Örneğin MTX'in RF üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir⁸¹. Bu düşüncelerden hareketle, Tugwell⁸², MTX'e kısmi yanıt veren 148 olgunun bir kısmına plasebo, bir kısmına CyA eklemiş ve ilk 6 ayın sonunda CyA+MTX alan hastalar yan etkilerde artış olmadan, plasebo+ MTX alan gruba göre belirgin iyileşme göstermişlerdir. Bunun gerçek bir biyolojik sinerji olup olmadığı, CyA'nın glomerular fitrasyonu düşürerek MTX eliminasyonunu azaltmasıyla ilgili olup olmadığı ya da sinovyal hücrelerdeki minimal ilaç rezistansı üzerine etkiye mi bağlı olup olmadığının araştırılması gerekmektedir²⁴. Yakın zamanlarda yürütülen bir çalışmada MTX'e dirençli olan eroziv RA'te CyA ile hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmasından sonra kemik dansitometre ölçümlerinde iyileşme olduğu gösterilmiştir⁸³.

Ancak 1994'te yapılan bir metaanalizde kombinasyon tedavilerinin etkinlikte belirgin artış sağlamadan, tek ilaç tedavisinden daha fazla toksisite yarattığı sonucu elde edilmiştir ve rutinde yaygın kullanımı önerilmemektedir⁷⁹.

Bu çalışmada ileri evre RA hastalarında CyA'nın, ESH dışında MTX kadar etkin olduğu sonucuna varıldı. Bir ilacı değerlendirirken tedavi maliyeti belki de en son gözönüne alınması gereken bulgudur ancak CyA, MTX'e nazaran daha pahalı bir tedavi olup, hastaların uzun süreli izleminde sıklıkla bu açıdan problemler yaşanmaktadır. Örneğin; CyA, azatiyoprin veya D-penisillamin tedavileri arasında klinik yanıt açısından belirgin farklılık olmamakla birlikte, aynı klinik iyileşmeye erişmek için CyA'nın yıllık gideri 1500\$ daha fazla olarak hesaplanmıştır⁸⁴. Belki de sadece bu açıdan, CyA'nın erken

dönem RA'te kullanımı ile ilgili çok merkezli çalışmaların uzun dönem sonuçları ortaya konana kadar; rutinde CyA tedavisi, büyük olasılıkla sadece ileri evreye gelmiş ve diğer ajanlara yanıt vermeyen hastalara önerilecektir.



SONUÇLAR

RA'li hastalarda CyA ve MTX tedavilerinin etkinliğini karşılaştıran bu çalışmada elde edilen sonuçları şu şekilde sıralayabiliriz:

1. MTX ve CyA grupları arasında tedavi etkinliği yönünden sadece ESH'da farklılık saptanmıştır. CyA tedavisi ile ESH değişmemektedir.

2. Sabah sertliğinin süresi, hastanın ağrı değerlendirmesi, Lee ve Ritchie indeksleri, hassas ve şişmiş eklem sayısı, hekimin ve hastanın hastalık aktivitesini genel değerlendirmesi, eritrosit sedimentasyon hızı; MTX tedavisindeki grupta belirgin iyileşme göstermiştir.

3. CyA yukarıdaki ölçümlerden sabahsertliği süresi ve ESH'nı etkilemezken, hastanın ağrı değerlendirmesinde meydana gelen değişiklik anlamlıya yakındır. Diğer tüm klinik parametrelerde iyileşme saptanmıştır.

4. CyA tedavisindeki hastalarda serum kreatinin seviyesi ve kan basıncı yüksekliği, MTX tedavisindeki hastalarda KCFT yüksekliği olabilmektedir. Ancak bu yan etkiler genellikle hafiftir ve doz azaltılmasıyla normale inmektedir.

ÖZET

ÇÜTF Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim dalında, Romatoid artrit, siklosporin A (CyA) ve metotreksat (MTX) tedavilerinin etkinliğini karşılaştırmak amacıyla yürütülen bu prospektif çalışmaya, 21 hasta katıldı.

10 hastaya oral CyA (ortalama yaş 45.4 yıl, hastalık süresi 11.2 yıl) ve 11 hastaya oral MTX (sırası ile 44.3, 8.5) verildi. Tüm hastalarda aktif hastalığı gösteren klinik ve laboratuvar bulguları mevcuttu ve tedavi grupları arasında bu indeksler açısından fark yoktu. Başlangıç dozları CyA için 2.5mg/kg/gün, MTX için 7.5mg/hafta şeklindeydi, yan etkiler ve tedaviye verilen yanıtı göre doz ayarlaması yapıldı.

Altıncı ayın sonununda, MTX grubunda; sabah sertliği süresi, hastanın ağrı değerlendirilmesi, Lee ve Ritchie indeksi, hassas ve şişmiş eklem sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), hastanın ve hekimin hastalık aktivitesini genel değerlendirilmesi şeklindeki tüm kriterlerde belirgin iyileşme sağlanırken; CyA grubunda sabah sertliği süresi ve ESH'da düzelme görülmedi, ağrı skalasındaki değişiklik ise anlamlıya yakındı. Grupların birbiri ile karşılaştırmasında ise sadece ESH'da farklılık bulundu ($p=0.003$). CyA grubunda 4 kişide kan basıncı, 2 kişide serum kreatinin yükselmesi, MTX grubunda 2 kişide karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme oldu. CyA tedavisi alan hastalarda hipertrikozis, hiperürisemi ve her iki grupta başağrısı, mukokutanöz reaksiyonlar ve gastrointestinal yakınmalar gözlemlendi. Yan etkilerin hepsi hafif ve tedavinin kesilmesini gerektirmedi.

İleri evre RA'te; CyA'nın (2-4mg/kg/gün) etkinliğinin; ESH'ında meydana gelen değişiklik dışında, MTX'e (7.5-15mg/hafta) benzer olduğu sonucuna varıldı.

SUMMARY

The aim of this prospective study was to compare low dose cyclosporine A (CyA) versus methotrexate (MTX), in the treatment of advanced rheumatoid arthritis (RA). 10 patients were assigned to receive p.o. CyA (mean age 45.4, mean disease duration 11.2 years), 11 patients p.o. MTX (44.3, 8.5 respectively). The initial doses were 2.5mg/kg/d for CyA and 7.5mg/wk for MTX; with subsequent adjustment depending on adverse reactions and disease response. At entry both groups were matched for baseline characteristics.

In MTX group all of the evaluation criteria (the duration of morning stiffness, visual analog scale, Lee and Ritchie indices, tender and swollen joint count, patients' and doctor's global assessment of disease activity and erythrocyte sedimentation rate-ESR) improved significantly. In CyA group, the duration of morning stiffness and ESR didn't change, and the improvement in visual analog scale was nearly significant. The effectivity were equal in both treatment groups with the exception of ESR ($p=0.003$).

In CyA group 4 patients had high blood pressures, 2 had serum creatinine elevations and 2 patients in MTX group had liver enzyme elevations. Hypertrichosis and hyperuricemia was observed in CyA group and side effects like headache, mucocutaneous and gastrointestinal reactions occurred in both groups.

Altogether, in advanced RA; effectivity of CyA (2-4mg/kg/d), was equal to MTX (7.5-15mg/wk) with the exception of a decrease in ESR, which occurred in the MTX group.

KAYNAKLAR

1. Halberg P. Rheumatoid arthritis history in Klippel JH, Dieppe PA (eds): Rheumatology, London: Times Mirror Int Pub, 1994 p 3.2.1- 3.2.4.
2. Lawrence RC. Rheumatoid arthritis classification and epidemiology in Klippel JH, Dieppe PA (eds): Rheumatology, London: Times Mirror Int Pub, 1994 p 3.3.1- 3.3.4.
3. Lipsky PE. Rheumatoid arthritis in Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, vol 2. New York: McGraw-Hill, 1994, ed 13 p 1648-1655.
4. McKendry RJR: Is rheumatoid arthritis caused by an infection? Lancet 1995; 435:1319-1321.
5. Harris ED. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis in Kelley WN, Harris ED, Ruddy S et al (eds): Textbook of Rheumatology, vol 1. Philadelphia: WB Saunders Co, 1993, ed 4 p 833-873.
6. Inman RD: Infectious etiology of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1991; 17:859-870.
7. Zvaifler NJ. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis in McCarty DJ, Koopman WJ (eds): Arthritis and Allied Conditions, vol 1. Philadelphia: Lea & Febiger 1993, ed 12 p 723-736.
8. Panayi GS: The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1993; 32(suppl 1): 4-14.
9. Wilder RL. Rheumatoid arthritis in Schumacher RH, Klippel JH, Koopman WJ (eds): Primer on the Rheumatic Diseases, Atlanta: 1993, ed 10 p 86-89.
10. Schrieber L. The endothelium in rheumatoid arthritis in Klippel JH, Dieppe PA (eds): Rheumatology, London: Times Mirror Int Pub, 1994 p 3.10.1- 3.10.6.
11. Firestein G. Rheumatoid synovitis and pannus in Klippel JH, Dieppe PA (eds): Rheumatology, London: Times Mirror Int Pub, 1994 p 3.12.1- 3.12.30.
12. Harris ED. Clinical features of rheumatoid arthritis in Kelley WN, Harris ED, Ruddy S et al (eds): Textbook of Rheumatology, vol 1. Philadelphia: WB Saunders Co, 1993, ed 4 p 874-911.
13. Wiske KR: Approaches to the management of rheumatoid arthritis: rationale for early combination therapy. Br J Rheumatol 1993; 32(suppl 1): 24-27.

14. Gordon DA, Hastings DE. Rheumatoid arthritis clinical features: early, progressive and late disease in Klippel JH, Dieppe PA (eds): *Rheumatology*, London: Times Mirror Int Pub, 1994 p 3.4.1- 3.4.14.
15. Yocum DE. Rheumatoid arthritis practical problems, aggressive versus conservative treatment in Klippel JH, Dieppe PA (eds): *Rheumatology*, London: Times Mirror Int Pub, 1994 p3 15.3-3.15.4.
16. Pincus T, Callahan LF: The side effect of rheumatoid arthritis: joint destruction, disability and early mortality. *Br J Rheumatol* 1993; 32(suppl 1): 28-37.
17. Deodhar AA, Woolf AD: Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Med* 1996; 35:309-322.
18. Matteson EL, Cohen MD, Conn DL. Rheumatoid arthritis clinical features- systemic involvement in Klippel JH, Dieppe PA (eds): *Rheumatology*, London: Times Mirror Int Pub, 1994 p 3.5.1- 3.5.8
19. Emery P, Luqmani R, Gordon C et al: Disease- modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: current concepts. *BJCP* 1994; 48:82-86.
20. Hilliquin P, Menkes CJ. Rheumatoid arthritis evaluation and management: early and established disease in Klippel JH, Dieppe PA (eds): *Rheumatology*, London: Times Mirror Int Pub, 1994 p 3.13.1- 3.13.14.
21. Diasio RB, LoBuglio AF. Immunomodulators: immunosuppressive agents and immunostimulants in Hardman JG, Limbird LE (eds): *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. International Edition The McGraw-Hill Companies*, 1996, ed 9 p1296-1299.
22. Kayaalp SO. İmmun sistem bozuklukları ve immunomodülatör ilaçlar. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Cilt 1*. Ankara: Feryal Matbaacılık, 1994, 7. baskı, s1087-1091.
23. McEvoy GK. Unclassified therapeutic agents, cyclosporine in McEvoy GK (Ed): *American Hospital Formulary Service Drug Information, USA*, 1989, p 2090-2096.
24. Yocum DE, Torley H: Cyclosporine in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21:835-844.
25. Fauci AS, Young KR. Immunoregulatory agents in Kelley WN, Harris ED, Ruddy S et al (eds): *Textbook of Rheumatology, vol 1*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1993, ed 4 p797-821.

26. Russell RG, Graveley R, Skjdot H: The effects of Cyclosporin A on bone and cartilage. *Br J Rheum* 1993; 32 (suppl 1):42-46.
27. Carstens J: Worldwide experience with sandimmune (Cyclosporine) in autoimmune diseases. *Mt Sinai J Med* 1990; 57:311-314.
28. Ludwin D, Alexopoulou I. Cyclosporin A nephropathy in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheum* 1993; 32(suppl 1):60-64.
29. Feutren G. Renal morphology after Cyclosporin A therapy in rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheum* 1993; 32(suppl 1):65-71.
30. Sund S, Forre O, Berg KJ: Morphological and functional renal effects of long-term low-dose cyclosporin A treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 1994; 41:33-40.
31. An International Consensus Report: The use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32(suppl 1):1-4.
32. Pasero G, Priolo F, Marubini E et al: Slow progression of joint damage in early rheumatoid arthritis treated with cyclosporin A. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1006-1015.
33. Forre O and the Norwegian Arthritis Study Group: Radiologic evidence of disease modification in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporine. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1506-1512.
34. Weinblatt ME. Methotrexate in Kelley WN, Harris ED, Ruddy S et al (eds): *Textbook of Rheumatology*, vol 1. Philadelphia: WB Saunders Co, 1993, ed 4 p 767-778.
35. Bannwarth B, Labat L, Moride Y et al: Methotrexate in rheumatoid arthritis, an update. *Drugs* 1994; 47:25-50.
36. Rooney TW, Furst DE. Methotrexate in McCarty DJ, Koopman WJ (eds): *Arthritis and Allied Conditions*, vol 1. Philadelphia: Lea & Febiger 1993, ed 12 p 621-636.
37. Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA: Termination of slow acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis: a 14 year prospective evaluation of 1017 consecutive starts. *J Rheumatol* 1990; 17:994-1002.
38. Shiroky JB, Neville C, Esdaile JM: Low-dose methotrexate with leucovorin (folinic acid) in the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36:795-803.
39. Firestein GS, Paine MM, Boyle DL: Mechanisms of methotrexate action in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:193-200.
40. Kozloski GD, DeVito JM, Kisicki JC et al: The effect of food on the absorption of methotrexate sodium tablets in healthy volunteers. *Arthritis Rheum* 1994; 35:7:761-764.

41. Bologna C, Edno L, Anaya JM et al: Methotrexate concentrations in synovial membrane and trabecular and cortical bone in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1770-1773.
42. Weinblatt ME: Methotrexate in rheumatoid arthritis: toxicity issues (editorial). *Br J Rheumatol* 1996; 35:403-406.
43. Walker AM, Funch D, Dreyer NA et al: Determinants of serious liver disease among patients receiving low- dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36:329-335.
44. Barrera P, Laan RF, Riel PL et al: Methotrexate related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:434-439.
45. Stewart KA, Mackenzie JD, Clough JD: Folate supplementation in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20:332-338.
46. Zonneveld IM, Bakker WK, Dijkstra PF et al: Methotrexate osteopathy in long-term, low-dose methotrexate treatment for psoriasis and rheumatoid arthritis. *Arch Dermatol* 1996; 132:184-187.
47. Segal R, Capsi D, Tishler M et al: Accelerated nodulosis and vasculitis during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:1182-1185.
48. Kaye O, Beckers CC, Paquet P et al: The frequency of cutaneous vasculitis is not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *J Rheumatol* 1996; 23:253-257.
49. Furst DE, Kremer JM: Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:305-314.
50. Tishler M, Capsi D, Yaron M: Methotrexate treatment of rheumatoid arthritis: is a fortnightly maintenance schedule enough? *Ann Rheum Dis* 1992; 51:1330-1331.
51. Rau R, Herborn G, Kurger T et al: Retardation of radiologic progression in rheumatoid arthritis with methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1236-1243.
52. Lopez- Mendez A, Daniel WW, Reading JC et al: Radiographic assessment of disease progression in rheumatoid arthritis patients enrolled in the cooperative systematic studies of the rheumatic diseases program randomized clinical trial of methotrexate, auranofin, or a combination of the two. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1364- 1369.
53. Fries JF, Williamn CA, Morfeld D et al: Reduction in long term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease- modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. *Arthritis Rheum* 1996; 39:616-622.

54. Emery P: Monotherapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32(suppl 1): 21-23.
55. Wolde S, Breedveld FC, Dijkmans BAC et al: Randomized placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996; 347:347-353.
56. Wells G, Tugwell P. Cyclosporin A in rheumatoid arthritis: overview of efficacy. *Br J Rheum* 1993; 32 (suppl 1):51-56.
57. Kruger K, Schattenkirchner M: Comparison of cyclosporin A and azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis- results of a double-blind multicentre study. *Clin Rheum* 1994, 13: 248-255.
58. VanRijthoven AWAM, Dijkmans BAC, Goeithe HS et al: Comparison of cyclosporine and D-penicillamine for rheumatoid arthritis: a randomized, double blind, multicenter study. *J Rheumatol* 1991; 18:815-820.
59. Landewe RBM, Goeithe HS, van Rijthoven AWAM et al: A randomized, double-blind, 24-week controlled study of low-dose cyclosporine versus chloroquine for early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 637-643.
60. Tugwell P, Bombardier C, Gent M et al. Low dose cyclosporin versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1990; 335:1051-1055.
61. Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF et al: Methotrexate in rheumatoid arthritis, a five year prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1492-1498.
62. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA et al. Efficacy of low- dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 1985; 312:818-822.
63. Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al: The American College Of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36:729-740.
64. American College of Rheumatology Committee on outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials: Reduced joint counts in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1994; 37:463-464.
65. Fuchs HA, Pincus T: Reduced joint counts in controlled clinical trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:470-475.
66. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G et al: Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 1995; 38:38-43.

67. Altman RD, Perez GO, Sfakianakis GN. Interaction of Cyclosporine A and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1992; 93:396-402.
68. Kremer JM, Lee JK: The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29:822-831.
69. Seideman P, Suur-Müller R: Renal effects of aspirin and low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:613-615.
70. Lafforgue PL, Monjanel-Mouterde S, Durand A et al: Is there an interaction between low doses of corticosteroids and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis? A pharmacokinetic study in 33 patients. *J Rheumatol* 1993; 20: 263-267.
71. Arnold MH, O'Callaghan J, McCredie M et al: Comparative controlled trial of low-dose weekly methotrexate versus azathioprine in rheumatoid arthritis: 3 year prospective study. *Br J Rheumatol* 1990; 29:20-125.
72. Buckley LM, Vacek PM, Cooper SM: Administration of folinic acid after low dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990; 17: 1158-1161(abstr).
73. Tishler M, Capsi D, Fishel B et al: The effects of leucovorin (folinic acid) on methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients (abstr). *Arthritis Rheum* 1988; 31:906-908.
74. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH et al: Supplementation of folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis, a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1994; 121:833-841
75. Cohen S, Rutstein J, Luggen M et al: Comparison of the safety and efficacy of cyclosporin A and methotrexate in refractory rheumatoid arthritis: a randomized, multicentered placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1993; 36:S56(abstr).
76. McKendry RJR, Cyr M: Toxicity of methotrexate compared with azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis, a case control study of 131 patients. *Arch Intern Med* 1989; 149: 685- 689.
77. Morina DK, Mladenovic V, Limic B et al: Low-dosage cyclosporine versus methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Eular IX Symposium Madrid* 1996; 25:S1(Abstr).
78. Kurki P: Cyclosporin A in rheumatoid arthritis- future perspectives. *Br J Rheum* 1993; 32(suppl):76-78.

79. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF: The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1487-1491.
80. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N et al: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334: 1287-1291.
81. Brahn E, Peacock DJ, Banquerigo ML: Suppression of collagen-induced arthritis by combination cyclosporin A and methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1282-1287.
82. Tugwell P, Pincus T, Yocum D et al: Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995; 333:137-141.
83. Ferraccioli G, Casatta L, Bartoli E: Increase of bone mineral density and anabolic variables in patients with rheumatoid arthritis resistant to methotrexate after cyclosporin A therapy. *J Rheumatol* 1996; 23:1539-1542.
84. Anis AH, Tugwell PX, Wells GA et al: A cost effectiveness analysis of cyclosporine in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23:609-616.

EKLER

EK 1: Romatoid Artrit klasifikasyonunda 1987 ARA kriterleri

KRİTER	TANIM
1) Sabah sertliği	Eklemdede ve çevresinde tam rahatlama olmadan önce en az 1 saat süren sabah sertliği
2) ≥ 3 eklemdede artrit	En az 3 eklemdede aynı zamanda yumuşak doku şişliği ve sıvı (kemik büyümesi değil) gözlenmesi. Muhtamel tutulan 14 eklem (sağ ya da sol): PIP, MCP, el bilek, dirsek, diz, ayak bileği ve MTP eklemler
3) El eklemlerinde artrit	El bileği, MCP veya PIP eklemlerinde en az bir eklemdede 2'de belirtilen tarzda şişlik
4) Simetrik artrit	2'de belirtilen eklemlerde vücudun her iki tarafında eş zamanlı tutulum (PIP, MCP ve MTP eklemlerinde bilateral tutulum tam simetri olmasa da kabul edilebilir)
5) Romatoid nodüller	Kemik çıkıntıları, jukstaartiküler bölge veya ekstansör yüzeylerde subkutan nodüller gözlenmesi
6) Serum romatoid faktör	Normal kontrollerin %5'inden daha azında pozitif olan herhangi bir yöntemle belirlenmiş, anormal serum romatoid faktör seviyeleri
7) Radyolojik değişiklikler	Ön arka el ve bilek grafilerinde RA için tipik radyolojik değişikliklerin olması. Bunlar tutulan eklemlere lokalize ya da yakın bölgelerde belirginleşen erozyon veya kemik dekalsifikasyonunu içermelidir.

PIP= proksimal interfalanjiyal, MCP= metakarpo falanjiyal, MTP= metatarsofalanjiyal

Hastada yukarıdaki 7 kriterlerden en az 4'ü mevcut olmalıdır. 1-4. kriterler en az 6 haftadır devam etmelidir. 2 klinik tanısı olan hastalar ekarte edilmezler. Klasik, kesin, muhtamel RA tarzı ayrımlar yapılmaz.

EK 4: Steinbrocker fonksiyonel sınıflaması

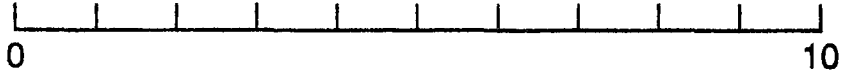
Steinbrocker fonksiyonel sınıflaması
Evre I: Tüm normal aktivitelerin rahatlıkla yapılabildiği tam fonksiyonel kapasite
Evre II: 1 ya da daha fazla eklemdede kısıtlılık veya rahatsızlığa rağmen normal aktivitelerin yapılabilmesi
Evre III: Çalışma hayatı veya kendine bakım için gerekli normal aktivitelerin sadece birkaçının yapılabilmesi
Evre IV: Yatalak durumdaki ağır hastalar

EK 2: Lee fonksiyonel İndeksi

Hastalık Aktivitesi

a) Klinik Değerlendirme

- I. Sabah sertliği süresi (ortalama) dakika
- II. Hastanın ağrı değerlendirimi (görsel analog skala ile)



0 = Yok ile 10 = Çok ağır arasında hasta ağrı şiddetini belirtecektir.

III. Lee'nin Fonksiyonel İndeksi

1. Başını her iki yana çevirebiliyor mu? ()
2. Saçını tarayabiliyor mu? ()
3. Dolabı elleriyle kapatabiliyor mu? ()
4. Kapı açabiliyor mu? ()
5. Dolu bir demliği kaldırabiliyor mu? ()
6. Dolu bir fincanı kaldırabiliyor mu? ()
7. Açmak/kapamak için anahtarı çevirebiliyor mu? ()
8. Bıçak kullanarak eti kesebiliyor mu? ()
9. Ekmeğe yağ sürebiliyor mu? ()
10. Yürüebiliyor mu? ()
11. a) Birinin yardımı ile yürüebiliyor ()
- b) Koltuk değnekleri ile yürüebiliyor ()
- c) Baston ile yürüebiliyor ()
12. Merdiven basamaklarını çıkabiliyor mu? ()
13. Merdiven basamaklarını inebiliyor mu? ()
14. Ayak parmakları üzerinde durabiliyor mu? ()
15. Yerden birşey almak için eğilebiliyor mu? ()

KODLAR

0 = Evet, rahatlıkla

1 = Evet, ancak zorla

(ağrı, sertlik vs)

2 = Hayır, yapamıyor.

Toplam değer:

EK 3: Ritchie İndeksi

b) Eklem değerlendirme (Ritchie indeksi)

Ritchie Eklem İndeksi

0: Hassas değil

1: Hassas

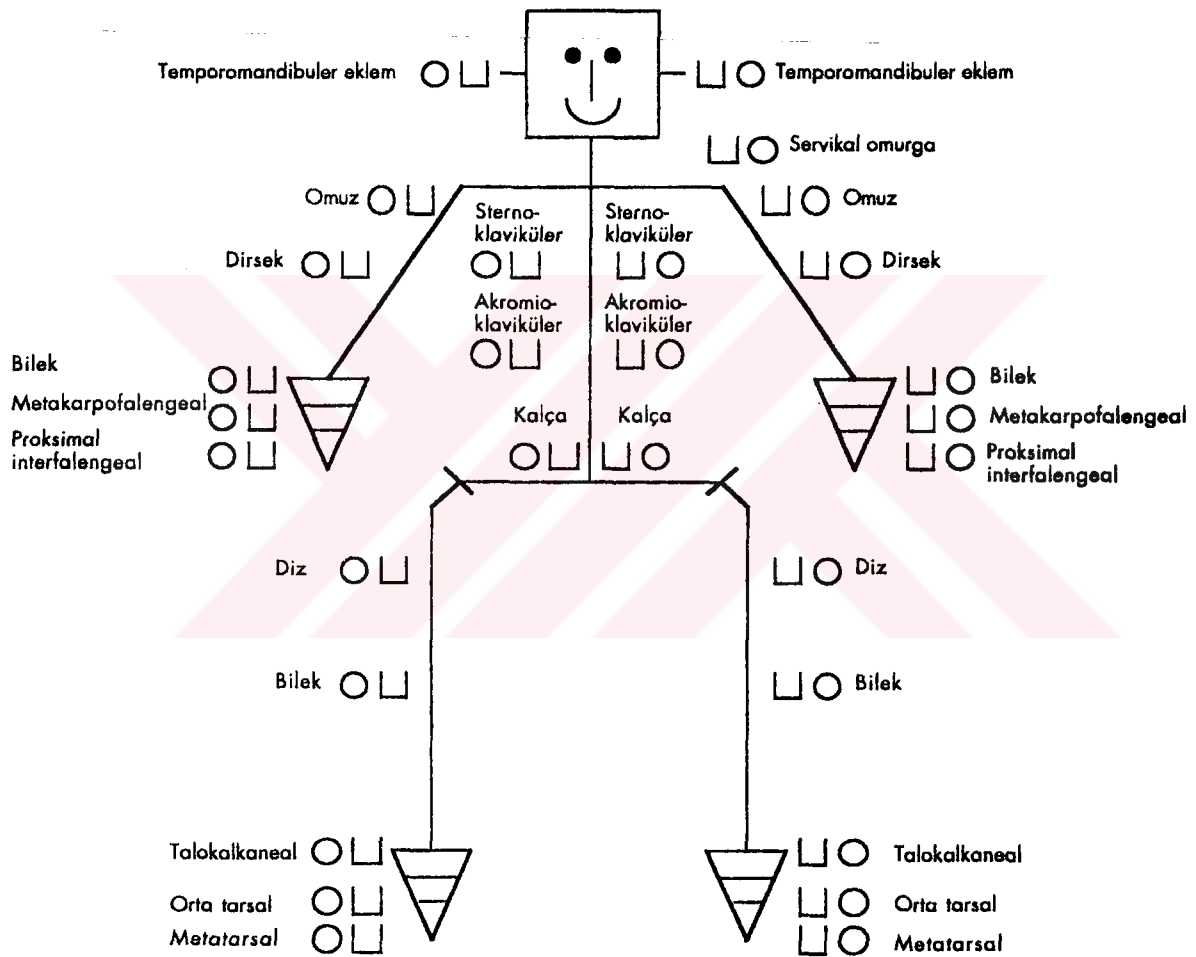
2: Hassas ve dokunmada yakınıyor

3: Hassas, dokunmada yakınıyor ve geri çekiyor

Şişmiş Olan Eklem (⊗)

(Şişmiş olan eklemler işaretlenecektir)

Not: Değerler içine yazılacaktır.



Toplam Ritchie İndeksi

Hassas Eklemlerin Sayısı

Şişmiş Eklemlerin Sayısı

Not:

Hassas Eklemlerin Sayısı, Ritchie Eklem İndeksine göre 1 ve daha fazla not almış olan eklemlerin tek tek toplamıdır (Not toplamı değildir).

EK 5: RA klinik çalışmalarında hastalık aktivitesi ölçümlerinde ACR* önerileri

Hastalık aktivite ölçümü	Değerlendirme metodu
1. Hassas eklem sayısı†	68 eklem üzerinden
2. Şişmiş eklem sayısı ‡	Kalçalar hariç, hassas eklem için bakılan diğer eklemler (Toplam 66 eklem)
3. Hastanın ağrı değerlendirilmesi	Horizontal görsel ağrı skalası (sıklıkla 10cm) ya da Likert skalası
4. Hastanın hastalık aktivitesini genel değerlendirilmesi	Artritin nasıl olduğu hakkında hastanın genel değerlendirilmesi. Bunu belirlemenin bir yöntemi AIMS'te "artritin sizi her yönden nasıl etkilediğini gözününe alarak nasıl hissettiğinizi X le gösterin" tarzı bir metodun kullanılmasur. Horizontal görsel ağrı skalası (sıklıkla 10cm) ya da Likert skalası kullanılabilir.
5. Hekimin hastalık aktivitesini genel değerlendirilmesi	Horizontal görsel ağrı skalası (sıklıkla 10cm) ya da Likert skalası
6. Hastanın fiziksel fonksiyonunu değerlendirilmesi	AIMS, HAQ, Quality of well being, MHIQ veya MACTAR
7. Akut faz reaktanı değeri	Westegren ESH ya da C-reaktif protein ölçümü

*ACR= American Collage of Rheumatology, AIMS= Arthritis Impact Measurement Scales, HAQ= Health Assesment Questionnaire, MHIQ= McMaster Health Index Questionnaire, MACTAR= McMaster Toronto Arthritis Patient Preference Disability Questionnaire

†Hassasiyet için değerlendirilecek 68 eklem: temporomandibular (n=2), sternoklavikular (n=2), akomiyoklavikular (n=2), omuz (n=2), dirsek (n=2), el bileği (n=2), metakarpofalanjiyal (n=10), başparmak interfalanjiyal (n=2), distal interfalanjiyal (n=8), proksimal interfalanjiyal (n=8), kalça (n=2), ayakbileği mortise (n=2), ayakbileği tarsus (n=2), metatarsofalanjiyal (n=10), ayak başparmağı interfalanjiyal (n=2), ve ayak parmağı proksimal/distal interfalanjiyal (n=8).

‡Şişlik için değerlendirilecek 66 eklem, kalçalar hariç hassasiyet için değerlendirilen eklemlerdir