

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

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA SERUM MELATONİN
SEVİYESİ VE BUNUN HASTALIK AKTİVİTESİ VE SABAH
TUTUKLUĞU İLE OLAN İLİŞKİSİ

Dr. Sare ŞAHİN
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2009

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

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA SERUM MELATONİN
SEVİYESİ VE BUNUN HASTALIK AKTİVİTESİ VE SABAH TUTUKLUĞU
İLE OLAN İLİŞKİSİ**

**Dr. Sare ŞAHİN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hasan ELDEN**

**SİVAS
2009**

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu çalışma, jürimiz tarafından Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE:

ÜYE:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../2009

DEKAN

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12. 03. 2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28. 03. 2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen 'Tez Yazım Klavuzu'na göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
SUMMARY	vii
TABLolar	xiii
GRAFİKLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
1. ROMATOİD ARTRİT	3
1.1. Tanım	3
1.2. Epidemiyoloji	3
1.3. Etyoloji	3
1.3.1. Genetik	3
1.3.2. Çevresel Faktörler	4
1.3.3. Enfeksiyöz Nedenler	4
1.3.4. Cinsiyet Gebelik ve Hormonal Faktörler	4
1.4. Patogenez	5
1.4.1. Morfoloji	5
1.4.2. İmmünopatogenez	5
1.5. Klinik	9
1.5.1. Başlangıç Tipleri	9
1.5.2. Eklem Tutulumu	10
1.5.3. Ekstraartiküler Bulgular	11
1.5.4. Sabah Tutukluğu	13
1.5.5. Hastalık Aktivitesi	14
1.6. Tanı	15
1.7. Laboratuvar	15

1.8. Ayırıcı Tanı	16
1.9. Tedavi	16
1.9.1. Kısa Etkili İlaçlar	17
1.9.2. Uzun Etkili ilaçlar	17
1.9.3. Yeni Tedavi Ajanları	18
2-MELATONİN	20
2.1. Tarihçe	20
2.2. Epifiz	20
2.3. Melatoninin Sentez ve Metabolizması.....	21
2.4. İnsanda Melatonin Üretimi.....	21
2.5.Melatonin Sentezinde Aydınlık –Karanlık Kontrolü ve Fotoperiyodizm	22
2.6. Melatoninin Biyolojik Etkileri	22
2.6.1. Uyku ve Melatonin	22
2.6.2. Sirkadyen Ritm ve Melatonin	23
2.6.3. Melatoninin Puberte ve Menstrüel Siklusa Etkisi.....	23
2.6.4. Yaşa Göre Melatonin Düzeyi ve Yaşlanma Üzerine Etkisi	24
2.6.5. Melatoninin Antioksidan Etkisi	25
2.6.6. Melatonin ve Kanser	25
2.6.7. Melatonin ve İmmünite	26
2.6.8. Melatonin ve Romatoid Artrit	26
2.6.10.Melatonin ve Psikiyatri.....	27
OLGULAR VE YÖNTEM.....	28
BULGULAR	30
TARTIŞMA.....	37
KAYNAKLAR.....	41

TEŞEKKÜR

Cumhuriyet Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalındaki eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bize her zaman destek olan, yetişmemde büyük katkıları bulunan Ana Bilim Dalı başkanımız Sayın Prof.Dr. Sami HİZMETLİ'ye, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan ve Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyelerinden tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hasan ELDEN'e ve Sayın Doç.Dr.Ece KAPTANOĞLU'na uzmanlık eğitimim boyunca yaptıkları akademik katkılarından dolayı teşekkür etmeyi bir borç bilir ve sonsuz saygılarımı sunarım.

Mikrobiyoloji AD Başkanı Sayın Prof.Dr. M. Zahir BAKICI'ya, Nükleer Tıp AB Dalı Başkanı Sayın Doç.Dr. Taner ERSELCAN'a, İstatistik bölümü öğretim üyelerinden Yrd.Doç.Dr.Ziyet ÇINAR'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü sıkıntıda yanımda olan, bu tezi hazırlarken maddi manevi desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Taner ŞAHİN'e teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Romatoid Artrit (RA) klinik semptomları sirkadyen varyasyon gösterir; sabah tutukluğu ve ağrı gibi semptomlar, sabahın erken saatlerinde daha yoğundur. İnsanlarda maksimal inflamatuvar reaktivite sabah uyanmadan hemen önce olur. Melatonin gece salınımı pik yapan bir hormondur. Melatoninin hem selüler hem de humoral immünite üzerinde modülatör etkisi bulunmaktadır. RA’te eklemlerdeki sabah tutukluğu ve sertliği gibi klinik semptomların, melatonin sentez ve salınımının sirkadien ritmi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Biz bu çalışmamızda RA’li hastalarda melatonin düzeyini ve bunun hastalık aktivitesi ve sabah tutukluğu ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: American Romatoloji Cemiyetinin (ACR) 1987 yılında yenilediği RA klasifikasyon kriterlerine göre belirlenmiş olan 32 RA’li hasta ile kontrol grubu olarak balneoterapi uygulanmış 29 osteoartritli hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya katılanların sabah saat 03.30 da kan örnekleri alındı. RA’li hasta grubunun Romatoid Faktör (RF), Anti-Cyclic Citrullin Peptid (anti-CCP) değerleri ölçüldü. Hastalık aktivitesi için Disease Activity Score 28 (DAS 28) kullanıldı ve sabah tutukluğu sorgulandı. RA’li hastalar melatonin seviyesine göre; melatonin seviyesi yüksek (>150 pg/ml) ve melatonin seviyesi normal (<150 pg/ml) olarak 2 gruba ayrıldı.

Bulgular: Melatonin düzeyi RA’li hastalarda normal seviyelerde (109,22±89,26), kontrol grubunda ise yüksek (177,79±110,08) olarak bulundu. Melatonin düzeyine göre iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı (p<0,05). Hasta grubunda melatonin düzeyi ile DAS 28, sabah tutukluğu, RF ve anti-CCP arasında korelasyon saptanmadı (p>0,05).

Sonuç: Çalışmamızda RA’li hastalarda melatonin düzeyinde bir yükselme saptamadık. Melatoninin kontrol grubunda yüksek çıkmasının balneoterapinin bilinmeyen bir etkisinden kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit, Melatonin.

SUMMARY

Objective: The clinical symptoms of rheumatoid arthritis (RA) show a circadian variation; morning stiffness and pain are more prominent in the early morning. In humans, maximal inflammatory reactivity was just before awakening. Melatonin is a hormone which peak release at night. Melatonin has been involved in the regulation of both cellular and humoral immunity. The clinical symptoms of RA such as morning stiffness and jelling might be related to the circadian rhythm of melatonin synthesis and release. In this study we aimed to investigate the level of melatonin associated with disease activity and morning stiffness in patients with RA.

Methods: Thirty-two RA patients who fulfilled 1987 American Collage of Rheumatology (ACR) criteria and 29 osteoarthritis patients who recieved balneotherapy as a control group were enrolled the study. The subjects that participated in the study were taken of blood samples at 03.30 AM. Rheumatoid Factor (RF), Anti-Cyclic Citrullin Peptid (anti-CCP) values of RA patients were measured and Disease Activity Score (DAS 28) of RA patients were assessed. Morning stiffness was asked in patients with RA. According to melatonin levels there were 2 groups of RA patients; high melatonin level (>150 pg/ml) and normal melatonin level (<150 pg/ml).

Result: Serum levels of melatonin were normal ($109,22\pm 89,26$) in patient group and high ($177,79\pm 110,08$) in control group. On comparing the groups, there was a significant difference in melatonin levels between patient and control group ($p<0,05$). No significant correlation was found between melatonin and RF, anti-CCP, DAS 28, morning stiffness ($p>0,05$).

Conclusion: In our study, melatonin levels were not increased in patients with RA. The high level of melatonin in the control groups might be related by an unknown effect of balneotherapy.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Melatonin

TABLÖLAR

Tablo 1: Gruplar arası melatonin düzeyleri

Tablo 2: RA'li grupta melatonin düzeyinin DAS 28, sabah tutukluğu, RF ve anti-CCP değerleri ile karşılaştırılması

GRAFİKLER

Grafik 1: Guruplar arası melatonin değerleri

Grafik 2: RA'li grupta melatonin ile anti-CCP değerlerinin karşılaştırılması

Grafik 3: RA'li grupta melatonin ile RF değerlerinin karşılaştırılması

Grafik 4: RA'li grupta melatonin ile DAS 28 değerlerinin karşılaştırılması

Grafik 5: RA'li grupta melatonin ile sabah tutukluğunun karşılaştırılması

SİMGELER ve KISALTMALAR

RA	Romatoid Artrit
NK	Naturel Killer
HLA	Human Lökosit Antijeni
NO	Nitrik Oksit
IL	İnterlökin
INF	İnterferon
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör-alfa
Th	T helper
ICAM-1	İnterselüler Adezyon Molekülü 1
VCAM-1	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1
GM-CSF	Granülosit-Monosit Koloni Sitimüle Edici Faktör
PMNL	Polimorfonüveli Lökosit
MKP	Metakarpofalengeal
PİF	Proksimal interfalengeal
MTF	Metatarsofalengeal
TME	Tempero Mandibüler Eklem
CRP	C-Reaktif Protein
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
Anti-CCP	Anti-Cyclic Citrullin Peptid
RF	Romatoid Faktör
ACR	Amerikan Romatizma Derneği
SLE	Sistemik lupus eritematozus
NSAİİ	Non steroidal anti inflamatuvar ilaçlar
DMARD	Hastalık modifiye edici ilaçlar
DAS 28	Hastalık aktivite skoru
6-HMS	6-Hidroksi Melatonin Sülfat
SKN	Suprakiazmatik Nükleus

I.GİRİŞ VE AMAÇ

RA etyolojisi belli olmayan, tüm sinovyal eklemleri simetrik olarak tutabilen, kronik inflamasyonla seyreden ileri dönemlerde fonksiyon kaybına ve mortaliteye neden olabilen oldukça yaygın otoimmün bir hastalıktır (1).

Romatoid sinoviyumda aktive lenfositler, makrofajlar ve fibroblastlardan salgılanan bir takım maddelerin birikimi mevcuttur. Bu sitokin ve kemokinlerin lokal üretimi RA'nın pek çok klinik tablosunun oluşumuna neden olur. Bu sitokin ve kemokinlerin etkilerine bağlı olarak sinoviyal doku ve sinoviyal sıvı inflamasyonu, sinoviyal proliferasyon, kıkırdak ve kemik hasarı meydana gelir (2).

Yapılan çalışmalarda melatoninin immün modölatör etkisi olduğu gösterilmiştir (3). Melatonin hem humoral hemde selüler immün cevabı etkilemektedir. Melatonin Naturel Killer(NK), monosit ve lökosit üretimini sitimüle eder aynı zamanda interferon- γ (INF- γ), interlökin-12 (IL-12), IL-6, IL-2 gibi sitokinlerin sentezinin ve T helper-1 (Th-1) cevabının artırılmasını sağlar. Melatoninin granülosit ve makrofajların ürünleri üzerinde sitimülator etkisi kanıtlanmıştır (3).

Yapılan bazı çalışmalarda RA ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, RA hastalarında melatonin seviyesinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (4). RA'li hastalarda hastalık semptomlarının sirkadien ritm gösterdiği aşıkardır. Bu durumun, proinflamatuvar sitokinlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hastalığın aktif dönemlerinde, bu sitokinlerin bir çoğu sabah saatlerinde hayli yükselir. Melatoninin de sirkadien ritm gösteren bir hormon olması, ayrıca gece ve sabahın erken saatlerinde yüksek olması, sabah tutukluğu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (4).

Melatoninin proinflamatuvar etkileri RA'in patogenezinde önemli rol oynayabilir. Melatonin sentez inhibisyonu ya da antagonistleri yakın gelecekte en azından şiddetli RA hastalarında terapotik etkinlik içerebilir.

Bu alışmada; RA' li hasta grubu ve kontrol grubundan elde edilen serum örneklerinde, melatonin düzeyi ve bunun hastalık aktivitesiyle ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1- ROMATOİD ARTRİT

1.1. Tanım

RA, özellikle periferik sinoviyal eklemleri simetrik şekilde tutan, kimi zaman belirgin derecede eklem dışı tutulumun da eşlik ettiği kronik, multisistemik bir hastalıktır. İnflamatuar artritler arasında en sık görülenidir. Hastalık eklem sinoviyasında yangıyla başlar. Zamanla sinoviyada pannüs formasyonu oluşturup kıkırdak, kemik ve diğer komşu dokularda yıkıma neden olarak eklem deformasyonlarına yol açar. Eklemlerde hareket kabiliyeti kısıtlanır ve sakatlıklar meydana gelir. Sonuçta hastaların yaşam kalitesi azalır (5,6).

1.2. Epidemiyoloji

RA'in prevalansı değişik toplumlarda % 0.3-1.5 arasında değişmektedir. Yapılan prevalans çalışmaları RA sıklığının dünyanın değişik coğrafi bölgelerinde benzer olmadığını göstermiştir (7). Hastaların %80'i 35-50 yaşları arasındadır. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir. RA insidansı erişkin dönemde dramatik olarak artar; ancak erkeklerde 40 yaşından 60 yaşına doğru artış vardır (5).

1.3. Etyoloji

1.3.1. Genetik

RA'li hastaların birinci derece yakınlarında hastalık görülme oranı genel populasyondan daha yüksektir. Monozigotik ikizlerde, ikizlerden biri hastalandığında diğerinde de hastalık görülme oranı %30-50 iken, dizigotik ikizlerde bu oran %2-5 kadardır. Antijen sunan hücreler üzerindeki klas 2 yüzey moleküllerinin yapısı RA'e yatkınlıkta ve RA şiddetinde çok önemlidir. HLA-DR4, RA'li hastaların %70'inde

bulunurken bu oran kontrollerde %30 oranındadır. Böylece HLA-DR4 bulunan kişilerde RA olma riski 4 ile 5 kat artmaktadır (8). HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DR5, HLA-DR7'nin ise hastalık riskini azalttığı kabul edilmektedir (9).

1.3.2. Çevresel Faktörler

Bazı çevresel faktörlerin RA ile ilişkili olduğu öne sürülmüşse de kesin olarak etkili bulunmuş bir çevresel etken saptanamamıştır. Erkeklerde daha belirgin olmak üzere sigara içenlerde RF + RA sıklığında artış saptanmıştır. Oral kontraseptiflerle RA arasında zayıf bir bağlantı saptanmıştır (10). Henüz sigaranın nasıl olup da hastalık riskini ve şiddetini artırdığı tam olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca kahve tüketiminin ve vücut kitle indeksinin RA ile ilişkili olabileceğine dair bulgular da bildirilmiştir (7).

1.3.3. Enfeksiyöz Nedenler

RA'in, genetik olarak yatkın bir konakçıda, enfeksiyöz bir ajana yanıt olarak oluşabileceği öne sürülmüştür. RA'in dünya çapındaki yaygınlığı göz önüne alınırsa ve eğer bir enfeksiyöz ajan etkense, bu mikroorganizmanın da dünya çapında yaygın bulunması gerekmektedir. Mycoplasma Fermentans, Proteus Mirabilis, Mycobacterium Tuberculosis, E.Coli, Retro Virüs, Epstein-Barr Virüs, Herpes-Simpleks Virüs Tip 6, Parvovirüs B-19, spiroketler gibi çeşitli ajanlar suçlanmıştır (9,11).

1.3.4. Cinsiyet, Gebelik ve Hormonal Faktörler

RA'in etyopatogenezinde üzerinde durulan konulardan biri de hormonal faktörlerin rolüdür. Hastalığın üretken dönemdeki kadınlarda daha fazla görülmesi, menapoz sonrası dönemde cinsiyet farkının azalması, gebelikte görülen remisyon döneminin postpartum dönemde yeniden aktive olması, hastalığın nulliparlarda çok daha sık görülmesi, erken yaşta gebelik ve oral kontraseptif kullanımı ile riskin azalması gibi özel durumlar RA etyolojisinde hormonal faktörlerin önemli risk teşkil ettiğini göstermektedir (12). RA'li hastalarda tiroid hormon düzeylerindeki değişimler konusunda farklı sonuçlar yayınlanmış ve anlamlı bir birliktelik gösterilememiştir (13).

1.4. Patogenez

RA’te klasik görünüm; iltihabi hücreler, granülasyon dokusu ve bağ dokusuyla karışık, proliferasyon döşeyici sinoviyal hücre karışımından oluşan bir pannus görünümüdür. Sinoviyal membranda villöz çıkıntılar oluşur. Olayın ilerlemesiyle periartriküler yumuşak doku ödemi gelişir. Hastalığın daha da ilerlemesiyle pannus, komşu eklem kıkırdağını erozyona uğratarak tahrip eder. Eklemde kalıcı kalsifikasyonlara, fibrosiz ve ankiloza neden olabilir (14).

1.4.1 Morfoloji:

Son yıllarda bilgi düzeyinde önemli derecede artış olmasına rağmen, RA’nın etyoloji ve patogenezinin anlaşılması kompleks bir problem olarak devam etmektedir. Tutulan eklemlerde histolojik olarak sinoviyal hücre hiperplazisi ve proliferasyonu, sinoviyumda CD4 pozitif T hücreleri, plazma hücreleri ve makrofajlardan meydana gelen yoğun perivasküler iltihabi hücre infiltrasyonu (sıklıkla lenfoid folliküller), anjiyogenez nedeniyle artmış vaskülarite, sinoviyumda ve eklem aralığında nötrofil ve fibrin kümelenmeleri, alttaki kemikte sinoviyuma penetre olan ve kemik erozyonuna yol açan, artmış osteoklast aktivitesi ile karakterize kronik sinovitis görülmektedir (14).

Klasik görünüm; iltihabi hücreler, granülasyon dokusu ve bağ dokusuyla karışık, proliferasyon döşeyici sinoviyal hücre karışımından oluşan bir pannus görünümüdür. Önce sinoviyal membranda, parmak benzeri villoz çıkıntılar oluşur. Olayın ilerlemesiyle periartriküler yumuşak doku ödemi gelişir ve ilk olarak eklemlerin fusiform şişmesine neden olur. Hastalığın ilerlemesiyle oluşan pannus, komşu eklem kıkırdağını erozyona uğratarak tahrip eder. Eklem mesafesini dolduran pannus eklemde kalıcı kalsifikasyonlara, fibrozise ve ankiloza neden olabilir (14).

1.4.2 İmmunopatogenez

T hücreleri: T hücreleri ve özellikle CD4 + olanlar sinoviyayı infiltre eden hücrelerin %40’ını oluştururlar. Bunlar üzerlerindeki spesifik reseptörler aracılığıyla antijen bağlayan hücre tarafından sunulan antijenlerle temas ederler, fagositleri aktive eder, B hücrelerinin bölünmesine ve çoğalmasına yol açarlar (16).

B hücreleri: Sinoviyumdaki hücrelerin küçük bir kısmını meydana getirirler. Üzerlerindeki yüzey immünoglobulini, bu hücrelerin antijen reseptörüdür. RF olarak adlandırılan antikoları oluştururlar. RF içeren immün komplekslerin patogenezdaki rolü belli değildir, ancak bu komplekslerin gerek proinflamatuvar gerekse anti inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarabildiği bilinmektedir. Ayrıca komplemanı fikse edip nötrofil aktivasyonuna da yol açarlar (16).

Makrofajlar: Yüksek miktarda HLA-DR molekülü içerirler ve T hücrelerine antijen sunumunda rol oynarlar. Ayrıca sinoviyumdaki iltihapta önem taşıyan çeşitli sitokinleri salgırlar (16).

Nötrofiller: Bu hücelere sinoviyumdan ziyade sinovyal sıvı içerisinde rastlanır. RA patogenezdaki rolleri çok belirgin değildir. Immün kompleksleri sindirdikten sonra lizozomal enzim ve oksijen serbest radikalleri salgırlar ve kırık dokuların yenilmesine katkıda bulunurlar (16).

Fibroblast benzeri hücreler: Bu hücreler romatoid sinoviyumun önemli bir kısmını oluştururlar. Fagositik değildir ve yüzeyde HLA-DR taşımazlar. Adhezyon moleküllerini eksprese ederler ve büyüme faktörleri salgırlar. Bu hücrelerin normalde fibroblastlarda bulunan büyüme kontrolünden sıyrıldıkları, selim bir neoplazi gibi davrandıkları ve pannusun lokal invaziv özelliklerinden sorumlu oldukları düşünülür (16).

Sitokinler

Sitokinler immün hücrelerin haberleşmesini mümkün kılan immün proteinlerdir. Normal immün yanıtta rol almalarının yanı sıra, sinovitisin başlangıcında ve sürdürülmesinde de önemli rol oynarlar. Sitokin dağılımı RA’te rastgele değildir. Bununla birlikte erken dönem çalışmaları sitokinlerin kısıtlanmamış bolluğuna işaret etmektedir (8).

a)-T hücre sitokinleri:

RA’te T lenfositlerce üretilen faktörler şaşırtıcı şekilde azdır, oysaki makrofajlar ve sinoviyal fibroblastlar tarafından oluşturulan faktörler anlamlı şekilde artmıştır. Th1 hücreleri IFN- γ , IL-2 ve IL-17 üretirler (8).

Th2 hücreleri tarafından üretilen bazı sitokinler immun süpresiftir, çünkü IL-4 ve IL-10 gecikmiş tip hipersensiviteyi olduğu gibi Th1 hücre differensiyasyonunu ve aktivasyonunuda baskılar. IFN- γ Th1’in prototipik sitokinidir, İntersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve Vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1) gibi endotel hücrelerinin yüzey adezyon moleküllerini indükler ve böylece yaralanma yerinde iltihap hücre birikimine katkıda bulunur. IFN- γ nın en önemli fonksiyonlarından birisi de ekstrasellüler matriks sentez ve yıkım dengesini sitokinin uyardığı fibroblast benzeri sinoviosit kültürü aracılığı ile kollajen sentezini azaltarak ve üretimi inhibe ederek değiştirme kapasitesidir (8).

Başka bir major Th1 sitokini olan IL-2 T hücre derivesi bir sitokin olup, otokrin ve parakrin T hücre büyüme faktörü olarak hizmet eder (17). Th1 sitokini olan IL-17 Matrix Metallo Proteinazlarını üretebilmek için sinoviositlerin aktivasyonu ile IL-1 ve Tümör Nekrozis Faktör(TNF- α) ile sinerji oluşturabilir, osteoklast aktivitesini güçlendirerek kemik erazyonuna katkıda bulunur (18).

b)-Makrofaj ve fibroblast sitokinleri:

T hücre sitokin üretimi RA’te göreceli olarak düşük olmakla birlikte, bu makrofaj ve fibroblast ürünleri için doğru değildir. RA sinovyumunda araştırılan her makrofaj ve fibroblast proinflamatuvar mediatörü bol miktarda bulunur. Makrofajlar özellikle sitokinlerin en güçlü üreticileridirler.

İnterlökin 1 ailesi

IL-1 ailesi geniş biyolojik aktiviteye sahip olan her yerde bulunabilen polipeptitlerdir ve bunlar; IL-1 α , IL-1 β , IL-18 ve IL1-Ra (IL-1 reseptör antagonisti) dir. IL-1 anahtar bir düzenleyici olarak işlem görebilir. Eklem bölgesinde Polimorfonüveli

lökosit (PMNL)'lerin ve mononükleer lökositlerin toplanmasını sağlar. Genel olarak IL-1 blokajı, sinoviyal inflamasyonu önemli ölçüde azaltırken, kemik ve kartilaj yıkımını en aza indirir. Buna karşı TNF- α inhibisyonu genellikle anti-inflamatuvar olup, ekstraselüler matriks yıkımında daha az etkilidir. Sinoviyal makrofajlar, eklemlerde IL-1 gen ekspresyonunun en verimli kaynağıdır. Romatoid eklem içinde, IL-1 fibroblast proliferasyonunu sağlar ve sinoviyal hücrelerden IL-6, IL-8 ve GM-CSF biyosentezini stimüle eder; kollojenaz ve prostoglandin üretimini hızlandırır. IL-1 fibroblast benzeri sinoviyositlerde ve endotelial hücrelerde VCAM-1 ve ICAM-1 içeren adezyon moleküllerinin üretilmesini sağlar ve kemik rezorpsiyonunu artırır (8).

Tümör Nekrozis Faktör- α

TNF- α endotoksinlerle karşılaşan makrofajlar tarafından sentezlenir. Biyolojik aktiviteleri immümostimülasyon haricinde IL-1'e benzer. RA patogeneğinde önemli bir sitokin olan GM-CSF üretimini uyarır (19).

İnterlökin-6 Ailesi

IL-6, T hücreleri ve monositler tarafından üretilen IL-1 tarafından ortaya çıkarılabilen proteinlerdir ve fibroblast benzeri sinoviyosit kültürlerinde eksprese edilirler. Orjinal olarak B hücre stimüle edici özellikleri ile tanımlanırlar ve B hücre hatlarında immün globülin sentezine neden olurlar ve sitotoksik T lenfositlerin farklılaşmasına karışırlar. Akut faz yanıt proteinlerinin karaciğer tarafından regülasyonunda temel etkendirler. RA sinoviyal sıvısında çok yüksek oranda IL-6 bulunmaktadır ve farklı inflamatuvar artropatilerden kültürlerde sinoviyal hücreler IL-6 üretirler (20).

Koloni Stimüle Edici Faktörler

Makrofaj-Koloni stimüle edici faktör (M-CSF) kemik iliği öncül hücrelerinin matür granülosit ve makrofajlara farklılaşmasını sağlar. Diğer temel koloni stimüle edici faktörler gibi Granülosit monosit- koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) de aynı zamanda normal immün yanıtlarda yer alırlar. HLA-DR ekspresyonunun indüksiyonu, tümörisidal aktivite, IL-1 sekresyonu, hücre içi parazit öldürme, TNF- α ve Prostoglandin E (PGE) salımını artırmayı sağlayan makrofaj aktivatörleridir. Nötrofil fonksiyonu da GM-CSF

tarafından düzenlenmiştir ve bu da antikor bağımlı sitotoksiteyi, fagositozu, kemotaksisi ve oksijen radikallerinin üretiminin artırılmasını sağlar. RA'li sinoviyal sıvısı, sinoviyal doku hücreleri tarafından üretilen GM-CSF içerir (21).

1.5. Klinik

RA başlangıçta sıklıkla el, el bilekleri ve ayakları, daha sonra ise tüm sinoviyal eklemleri simetrik olarak tutabilen kronik, poliartiküler bir hastalıktır. Asıl tutulum yeri sinoviyum olmakla birlikte hastaların hemen hemen tamamında sistemik belirtiler de görülür. RA hastaların çoğunda sinsiz başlangıçlıdır. Halsizlik, yorgunluk, hafif ateş gibi sistemik bulgular eklem bulgularından önce başlayabilir. Eklem tutulumu çoğunlukla simetrik olmakla birlikte başlangıçta asimetric de olabilir ve genellikle gezici değil, eklenici niteliktedir. Daha nadir olarak RA akut başlangıçlı olabilir. Hatta bazı hastalar hastalığın belli bir travmadan hemen sonra başladığını ifade edebilir (22).

1-5-1 Başlangıç Tipleri

Sinsiz başlangıç

Hastaların çoğunda (%55-70) sinsiz başlangıç söz konusudur. Yorgunluk, halsizlik, yaygın kas iskelet ağrıları ilk ve spesifik olmayan yakınmalardır. Bazen düşük dereceli ateş, Raynaud fenomeni gibi atipik bulgular olabilir. Tüm bu bulgular aylar öncesinden hastalığa eşlik edebilir. Sinsiz başlangıç evresinde artrit bulgular da olabilir. Sık tekrarlamalarla aylarca süren ve giderek kötüleşen inatçı poliartraljiler olabilir. Seyrek olarak yavaş gelişen monoartiküler tutulum görülebilir. Omuz ya da diz eklemi gibi büyük eklem tutulumu karakteristiktir. Zamanla diğer eklem tutulumları ortaya çıkmaya başlar (23).

Akut veya subakut başlangıç

Hastaların %8-15'inde akut başlangıç görülür. Sinsi başlangıca göre daha az simetri vardır. Diğer eklemlerde ağrı ortaya çıkarken semptomlar artış gösterir. Hastaların %15-20'sinde ise subakut başlangıç vardır. Semptomlar günler veya haftalar içinde ortaya çıkar (24).

Tek veya az sayıda eklemi tutan başlangıç

Nadir görülen başlangıç şekillerinden biridir. Bu tür başlangıç daha çok genç kadın hastalarda görülür. Diz veya dirsek gibi bir veya birkaç eklemi kronik veya aralıklı tutulumu vardır. Genellikle akut faz yanıtı yoktur ve RF negatiftir. Diğer hastalıkları dışlamak için sinovyal biyopsi gerekebilir (25).

Sistemik başlangıç:

Daha çok orta yaşlı erkeklerde görülen bir başlangıç seklidir. Ağırlıklı bulgular eklem dışındadır ve ateş, anemi, kilo kaybı, halsizlik, kas ağrıları, plörezi, perikardit, döküntü ve organ büyümeleri görülür. Teşhis poliartrit yerleşmesi ve malignite dahil diğer nedenlerin dışlanması ile konulur (25).

Palindromik başlangıç:

Eklemlerde bir kaç saat ile bir kaç gün devam eden, spontan gerileyen ve iz bırakmayan artritlerle karakterizedir. Bu kısa süreli alevlenmelerin aylar boyunca sıklığını ve şiddetini artırarak devam etmesi kalıcı bir poliartrit gelişmekte olduğunu düşündürmelidir. Bu olguların en az üçte biri RA'ya dönüşmektedir (24).

1-5-2 Eklem Tutulumu:

Eklem ağrısı hastalığın çoğunda ana sorundur. Ölçülmesi zor olmasına ve farklı kültürlerde farklı şekillerde ifade edilmesine rağmen hastalığın seyrini belirlemede ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede önemli bir parametredir. Eklem ağrısının sabah tutukluğu ile birlikte olması, ağrının enflamatuvar özellikte olduğunu gösterir. RA'te eklem tutulumunu gösteren fizik muayene bulguları şişlik, hassasiyet ve işlev kaybıdır.

Bu bulgular RA tanısı koymak için kullanıldığı gibi, şiş ve hassas eklem sayıları hastalığın aktivitesini değerlendirmede ve klinik çalışmalarda tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılır. Ağrı sıklıkla bol miktarda ağrı lifleri bulunan ve gerilmeye karşı ya da şişmeye belirgin şekilde duyarlı olan eklem kapsülünden köken alır. Eklem şişliği, eklem içinde sıvı varlığından, sinovyal proliferasyondan ve eklem kapsülünün kalınlaşmasından kaynaklanabilir. Başlangıçta ağrı hareketleri kısıtlamaktadır. İnflamasyonlu eklem, eklem hacmini arttırabilmek ve kapsül gerginliğini en aza indirmek için sıklıkla fleksiyonda tutulur. Daha sonra fibroz ya da kemik ankilozları veya yumuşak doku kontraktürleri sabit deformitelere yol açmaktadır. RA’te erken dönemde görülen bir bulgu, eklemlerin etrafında kas atrofisinin gelişmesidir. Bu da hastada ağrı ile orantısız bir güçsüzlüğe neden olur (26,27,28).

RA tüm sinovyal eklemleri etkileyebilir. Hastalık çoğunlukla metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PIF) ve metatarsofalangeal (MTF) eklemlerde başlar ve ardından el bilekleri, dizler, dirsekler, ayak bilekleri ve kalçalar tutulur. Daha az sıklıkla temporomandibuler eklem (TME), sternoklaviküler eklem ve krikoritenoid eklemler de tutulabilir. Boyun (özellikle de Atlanto aksiyel eklem ve C3-4 eklemi) dışında genellikle omurga tutulumu olmaz (26).

1-5-3 Ekstra Artiküler Bulgular

RA nadiren artrit başlangıcında önce extraartikuler bulgularla ortaya çıkabilir. RA primer olarak eklemleri etkileyen, ancak ekstra artikuler tutulumda gösteren sistemik bir hastalıktır (29).

Hematolojik Tutulum:

Anemi RA’li hastalarda sık görülen ekstra artikuler bulgulardan biridir. Aneminin prevalansı hastalığın aktivitesine, şiddetine ve süresine bağlı olarak artar. Beyaz küre sayısı hastaların çoğunda normaldir. Sadece %1’inde lökopeni gelişimi ve splenomegali gelişir. Bu triad Felty sendromu olarak adlandırılır. Bu sendromda ayrıca vaskülit, kilo kaybı, anemi, alt ekstremitelerde deri ülserleri, hiperpigmentasyon ve tekrarlayan enfeksiyonlar gibi bulgularda görülür. Trombositoz sıklıkla aktif RA’ te görülür. RA’li

hastalarda trombositoya bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonlar nadir olarak görülür. Eozinofili RA'li birkaç vakada bildirilmiştir (29,30).

Lenfadenopati

Lenf nodları muhtemelen şiddetli immun aktiviteye bağlı sıklıkla büyümüş olarak saptanırlar. Lenf nodları düzensiz görünümlüdür nadiren palpablıdır. Lenfomalar çok nadiren görülürler (31).

Romatoid Nodüller

Klasik RA'li hastaların %20-30'unda ortaya çıkan nodüller olekranon ve proksimal ulna gibi daha çok ekstansör yüzeylerde bulunur. Bunlar cilt altı yerleşimli olup yoğunlukları değişkendir; yumuşak, amorf tamamen hareketli olabildikleri gibi yapışık, sert, lastik kıvamında da olabilirler. Bu nodüller sakral bölgede, oksipital bölgede, larinkste, kalp ve akciğerde, santral sinir siteminde leptomeninksler ve vertebra korpusları gibi beklenmedik yerlerde de olabilir (32). Genellikle RF pozitif ve ağır seyreden olgularda ortaya çıkar (tüm olguların %25-30'u). Hastalığın aktif olduğu dönemlerde daha çok görülen bu nodüller hastalık remisyona girerse kaybolabilirler (33).

Romatoid Vaskülit

Vasküler injurinin karakteristik lezyonu olup, arteriol ve venllerdeki mononükleer hücre infiltrasyonunun enflamatuar değişikliklerine bağlı olarak meydana gelir. Vaskülit yüksek titrede RF, düşük kompleman seviyesi, kriyoglobulinler ve dolaşan immun komplekslerin varlığıyla kombine edilir. Deri, parmak, tırnak yatağı, periferik sinir ve iç organ tutulumu gösterebilir. RA'te sistemik vaskülit nadir olarak görülür (30).

Nörolojik Tutulum

Periferik sinirler RA'te sıklıkla lokal basınca maruz kalırlar ve buna bağlı olarak tuzak nöropatileri gelişir. Karpal Tünel Sendromu ve Tarsal Tünel Sendromu yaygın olarak görülen tuzaklanmalardır. Periferik nöropati vaskulite bağlı olarak gelişir ve genellikle sensoriyel ya da sensorimotor karakterdedir. Servikal vertebra subluksasyonlarına bağlı olarak gelişen servikal myelopati görülebilir (30).

Pulmoner Tutulum

RA'te pulmoner bulgular nodüllerin varlığına ya da plevra ve/veya akciğer parankiminin etkilenmesine bağlı olarak çok farklı formlarda plörezi, pulmoner nodüller, interstisyel fibrozis ve bronşiolitis obliterans şeklinde görülebilir. RA'in pnomokonyozisle birlikte görülmesine ise CAPLAN sendromu denir (30).

Kardiyak Tutulum

RA seyrinde görülen kardiyak tutuluşların başında perikardit gelir. Ağır seyretmez. RF pozitif olan ve nodül bulunanlar perikardit riski yüksek olan olgulardır (33).

Hepatik Tutulum

Aktif RA'li hastalarda karaciğer enzim yüksekliği görülebilir (30).

Göz Tutulumu

Romatoid artrit konjunktiva, episklere, sklera, tutulumu gösterebilir. En sık görülen göz tutulumu keratokonjonktivitis sikkadır. Ayrıca tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olarak da bazı komplikasyonlar gelişebilir (30).

Amiloidoz

Uzun süreli RA'li olgularda seyrek olarak ortaya çıkan bir durumdur. RA tedavisinin uygulanmasıyla sekonder amiloidoz gelişim riski azalmaktadır (30).

1-5-4: Sabah tutukluğu:

Sabahları en belirgin olmak üzere uzun süreli hareketsizlik sonrası, bir saati aşan hareket güçlüğü ve katılığın varlığıdır (34). Eklem ve eklem çevresi yapılarında ödemin varlığına bağlı olduğuna inanılmaktadır. Sıklıkla eklem inflamasyonunun ciddiyeti ile ilişkilidir. Bu açıdan süresinin bilinmesi, tedavinin etkinliği konusunda da bilgi verecektir (35).

Normal bir uyku paternini takiben, uykuda interstisiyel sıvının redüstribisyonuna bağlı olarak sabah en belirgin halini alır. Sabah tutukluğu her ne kadar bu organik temellere bağlı olsa da, ağrı gibi nispeten subjektif bir semptomdur (36).

1-5-5: Hastalık Aktivitesi

Romatizmal hastalıklarda hastalık aktivitesi, karmaşık ve kompleks bir oluşumdur. Bu nedenle RA klinik ve fonksiyonel olarak değerlendirmesi zor olan bir hastalıktır. Çünkü hastalık aktivitesini klinik ve laboratuvar olarak ölçen tek bir değişken yoktur. Eklemdeki hassasiyet ve şişlik aktif olmayan hastalarda görülmeyeceğinden hastalık aktivite değerlendirilmesinde önemli parametreler olarak kabul edilirler. Ayrıca inflamasyonu değerlendirmede birçok laboratuvar yöntemi de kullanılmaktadır. Fakat kullanılan bu laboratuvar yöntemleri her zaman hastalık aktivasyonunu yansıtmayabilir (37).

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde birçok ölçüt kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları; DAS 28, Simplified Disease Activity Index, Clinical Disease Activity Index, Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index, Routine Assessment Patient Index Data. Bunlardan DAS 28 sıklıkla kullanılan bir aktivite ölçeğidir (38).

DAS 28

DAS 28’de hassas ve şiş 28 eklem (bilateral omuz, dirsek, el bileği, MKF (1,2,3,4,5), PİF (1,2,3,4,5) ve diz ,Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) ve vizuel analog skala (VAS) değerleri kullanılarak hesaplanmaktadır. Çıkan değer 2,6 nın altında ise hasta remisyonda, 2,6 ile 3,2 arasında düşük aktif, 3,2 ile 5,1 arasında orta aktif, 5,1 in üzerinde ise ileri derecede aktif kabul edilir (39,40).

Vizuel Analog Skala

VAS kolay uygulanabilmesi, güvenli ve duyarlı olması nedeniyle sık kullanılan bir yöntemdir. 100 mm uzunluğunda horizontal bir çizginin üzerinde sol uçta “ağrı yok” sağ uçta ise “aşırı ağrı” tanımları bulunur ve hasta ağrısının seviyesini işaretler (39,41).

1-6: Tanı

Çok yönlü bir hastalık olan RA tanısını kolaylaştırmak ve bir standarda bağlamak amacıyla 1987 yılında Amerikan Romatizma Derneği (ACR) tarafından belirlenmiş klasifikasyon kriterleri oldukça yol göstericidir.

1987 ACR kriterleri:

- 1- Sabah tutukluğu; Eklem ve çevrelerinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu
- 2- Üç veya daha fazla eklemden artrit; En az 3 eklemden hekim tarafından kaydedilen yumuşak doku şişliği veya sinovyal sıvı artışı ile beraber olan artrit.
- 3- El eklemlerinde artrit; El bileği, MKF ve PİF eklemlerinin en az birinde artrit.
- 4- Simetrik artrit; Vücudun iki yarısında aynı bölgedeki eklemlerin aynı anda tutulması; bilateral PİF, MKF veya mutlak simetri olmaksızın bilateral MTF eklemlerinin aritri.
- 5- Romatoid nodüller; Kemik çıkıntıları üzerinde, ekstansör yüzeylerde veya eklemlerin çevresinde hekim tarafından gözlenen subkutan nodüller
- 6- Romatoid faktör; Herhangi bir metod ile anormal miktarda romatoid faktör pozitifliği
- 7- Radyolojik değişiklikler; Ön-arka el ve bilek radyografilerinde erozyonlar ve/veya periartiküler osteopeni

Bir hastayı RA olarak klasifiye etmek için sayılan kriterlerden en az 4 tanesinin bulunması ve ilk 4 kriterin en az 6 haftadır devam ediyor olması gerekir (42).

1-7: Laboratuvar

Laboratuvar testleri, tanı koymak dışında, RA aktivitesinin izlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de oldukça önemlidir (43). ESH, C Reaktif Protein (CRP) ve fibrinojen hastalığın aktivitesiyle korelasyon gösterir. CRP, aktiviteyi ESH'dan daha iyi gösterir. Fibrinojen, akut faz proteinleri içinde sedimentasyonu en fazla etkileyen proteindir (44).

RF IgG'nin Fc fragmanına karşı oluşan bir otoantikodur. RA'te rutinde en sık bakılan otoantikordur. RA'in tanısı için değerlidir fakat klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir. RF'in negatif olması RA'i ayırt ettirmez (33).

1-8: Ayırıcı Tanı

RA tüm artrit yapan romatolojik hastalıklarla karıştırılabilir. Hastalığın erken döneminde RA tanısı koymak zordur. Doğru tanıya ulaşmada geç kalınmasının nedenleri; az sayıda eklem tutulumu, asimetrik tutulum, intermittan artralji yakınmaları, sadece konstitüsyonel yakınmaların bulunması ve RF negatifliği gibi RA için tipik olmayan bulgularla başlayabilmesidir. Kliniklere poliartrit semptomları ile gelen hastaların az bir kısmı RA'dir. RA ayırıcı tanısında en sık karşılaşılan hastalıklar;

1- Bağ dokusu hastalıkları, özellikle SLE (Sistemik Lupus Eritematozus) başta olmak üzere, skleroderma, polimyozit, vaskülitler, mikst bağ dokusu hastalığı, polimyalgia rheumatica.

2- Seronegatif spondiloartritler (Ankilozan spondilit, reaktif artrit, reiter sendromu, psöriatik artrit).

3- Osteoartrit.

4- Erişkin still hastalığı.

5- Kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı (CPPD)

6- Gut

7- Viral artritler (Hepatit B, rubella gibi).

8-Ayrıca fibromyalji, kronik yorgunluk sendromu, hipertrofik pulmoner osteoartropati, miksödem, akut romatizmal ateş, sarkoidoz, FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi), multisentrik retikülohistiositoz, hemoglobinopatiler, hemofilik artropati, hemokromatozis, hiperlipoproteinemiler, glukokortikoid kesilme sendromu, oral kontraseptif kullanımına bağlı artrit, paraneoplastik sendromlar da göz önüne alınmalıdır (45).

1-9: Tedavi

RA'in erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir ve tedavide multidisipliner yaklaşım gereklidir. Erken tedavi girişimi gereksinimini destekleyen birçok kanıt vardır. Bunlardan bazıları RA'li hastalarda fonksiyonel sağlık durumunun erken bozulması, mortalitenin artması, hastalıkta radyografik değişikliklerin erken görülmesi (çoğunlukla ilk 2 yıl içinde) gibi nedenler sayılabilir (46).

1.9.1. Kısa Etkili İlaçlar

NSAİİ: NSAİİ'ların temel etki mekanizması siklooksijenaz (COX) yolunu inhibe ederek arasıdonik asitin endoperoksitlere, prostaglandinlere (PG) ve Tromboksan A₂'ye dönüşümünü engellemektir. Böylece inflamasyonu önleyip ağrıya karşı etkili olurlar. Analjezik etkileri periferaldir. Kimyasal olarak uyarılmış siniri baskırlar, bloke etmezler. Ayrıca antipiretik etkileri vardır (47). NSAİİ'ler genelde her RA hastasına uzun süreli olarak kullanılmasına karşın, hastalığın seyrini değıştirmezler. RA'li hastalarda NSAİİ ilaçlar, eklem ağrısını ve tutukluğunu azaltarak hastaları oldukça rahatlatır. Ancak analjezik ve anti-inflamatuvar özelliklerine karşın, hastalığın seyrini değıştirdikleri ya da eklem hasarını önleyebildikleri gösterilememiştir (48).

Kortikosteroidler: Anti-enflamatuvar ve immün süpresif etkileri nedeniyle RA tedavisinde kullanılırlar. Düşük doz (< 10mg/gün prednizolon eşdeğeri), pulse (100-1000 mg/gün İV metil prednizolon) ve lokal intra-artikular steroid enjeksiyonları, RA'in aktif dönemlerinde semptomların giderilmesinde çok etkilidir (46). Klinik pratikte düşük doz steroid tedavisi, metotreksat veya hastalığın seyrini değıştiren diğeri ilaçların etkileri ortaya çıkana kadar, hastaların semptomlarının rahatlatılması için kullanılır (49).

1.9.2. Uzun Etkili İlaçlar

Uzun etkili ilaçlar ile tedaviden beklenen, hastalığın seyrini değıştirerek hastalığı kontrol altına almaktır. Bu grup ilaçlar yavaş etkilidir ve etkisi haftalar aylar sonra başlar. İnflamasyonu baskıladıklarından CRP ve ESH'ında düşüşe neden olur. Fonksiyonel kapasite de iyileşme sağlar (50).

1-Methotreksat : Folik asit antagonistidir. İmmünomodülatör ve anti-inflamatuvar etkisi vardır. Sinoviyumdaki proliferatif hücreler üzerinde direkt inhibitör etki yaptığı ileri sürülmüştür. (51). Methotreksat'ın RA tedavisinde en etkileyici olan tarafı eklem hasarının ilerlemesini radyografik olarak azaltabileceğinin kanıtlanmış olmasıdır. Erken

RA hastalarında 2 yıllık kullanım sonucunda, methotreksat neredeyse etanercept kadar etkin bulunmuştur (52).

2-Sülfasalazin: 5-aminosalisilik(5-ASA) ile bir sülfonamid olan sülfopiridin konjugesidir. RA'deki etkisinin sülfopiridin ile olduğu kabul edilmektedir. RA'de erozyon gelişimini yavaşlattığına dair kanıtlar vardır (53).

3-Antimalaryal İlaçlar: Antimalaryal ilaçlar hafif orta derecede romatoid artritte etkilidir. İlacın klinik cevabını görmek için çoğunlukla 6 ay beklemek gerekir (54). Erken ve hafif hastalıkta yararı ile ilgili güçlü kanıtlar olmasına karşın, bugüne kadar hidroklorokin radyografik ilerlemeyi yavaşlattığına dair ikna edici bir veri yoktur (55).

4-Leflunamid: RA tedavisi için geliştirilmiş pirimidin sentez inhibitörü olan yeni bir immuno-modülatör ilaçtır. Etkisini pirimidin sentezinde rol oynayan dihidro-oratat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek gösterir. Bu yolla RA patogeneğinde temel rol oynayan T hücrelerinin proliferasyonunu önler (56).

1.9.3. Yeni Tedavi Ajanları:

RA etyopatogenezinin daha iyi anlaşılması ve biyoteknolojideki gelişmeler sonucu RA tedavisi için biyolojik ajanların kullanımı yönünde önemli gelişmeler olmuştur. RA'te kullanılacak biyolojik ajanlar; hücresel işlevlerin, sitokin/reseptör işlevlerinin baskılanması, immun cevabın Th1'den Th2'ye çevrilmesi, üç molekül kompleksin (TCR/peptid/MHC) inhibisyonu, apoptoz/büyüme faktörü ile ilgili tedaviler olarak kısaca bahsedilebilir (57).

Anti-TNF ve anti-IL-1 ajanlar en sık kullanılan yeni ilaçlardır. Yeni ajanların methotreksat ile kombinasyon tedavisinin romatoid artritte tek başına kullanıldıklarından daha etkili olduğu gösterilmiştir. Anti TNF ilaçlar ile klasik tedaviye dirençli hastalarda iyi sonuçlar alınabilmekte ve radyolojik hasarın ilerlemesi engellenebilmektedir (58).

1-İnfliksımab: İnfliksımab anti-TNF monoklonal antikoru olup RA tedavisinde ilk kullanılan anti-TNF ilaçtır. İnfliksımabın diğer DMARD'lar ile kombinasyonu ilk çalışmaların ardından yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada methotreksat ile kombine

infliksımab alan grubun radyolojik ilerlemesi 54 ayın sonunda %0.5 olurken sadece methotreksat alan grubun aylık radyolojik ilerlemesi %10 bulunmuştur (58).

2-Etanercept: Etanercept çözünebilir TNF reseptör füzyon proteindir (58).

3-Adalimumab: İnsan monoklonal antikorudur (58).

4-Anakinra: IL-1 reseptör antagonistidir. Hastalığın seyrini değıştiren ilaçlara cevap vermeyen ağır olgularda, metotreksat ile kombine veya tek başına kullanımı önerilmiştir (59). Hastalığın semptomlarını azaltması yanında, progresif eklem hasarının hızını da azalttığına dair çalışmalar vardır (60).

5-Rituksımab: Rituksımab anti-CD20 monoklonal antikorudur (58).

2-MELATONİN

2-1: Tarihçe

Pineal glandın varlığı eski zamanlardan beri bilinmektedir. Pineal bez ile ilgili gelişmeler üç büyük döneme ayrılabilir. Birinci dönem; M.Ö. 3. yüzyıl civarında Herophilus tarafından pineal bezin bulunmasıyla başlar. Gallen insan pineal bezini çam ağacının tepesine benzettiği Latince kökenli “conarium” kelimesini kullanmıştır. Bu kelime pineal sinirleri tanımlamak için “nervi conarii” olarak kullanılmıştır. Pineal kelimesi Latince’de çam ağacı kozalağı anlamına gelen “pineae” kelimesinden gelmiştir. Vesalius (1514-1564) pineal bezin topografik yapısını dikkatlice incelemiştir. Descartes (1596-1650) pineal bezin “ruhun oturduğu yer” olduğuna inanıyordu. İkinci dönemde Kolliker, memelilerin pineal bezinde sinir liflerinin varlığını gözlemlemiştir (1850). Cajal, fare pineal bezinde demet yapan sinir liflerini bulmuş ve sempatik orjinli olduğunu iddia etmiştir (1904). Üçüncü dönem son 50 yılı kapsar. En önemli gelişme Lerner ve arkadaşlarının pineal ekstrelerde bulunan, amfibienlere verildiğinde cilt renginin açılmasına neden olan potansiyel pineal hormonu izole etmeleridir. Lerner bu maddeyi Yunanca’da siyah anlamına gelen “melas” ve is anlamına gelen “tosos” kelimelerini birleştirerek “melatonin” olarak isimlendirmiştir (61).

2-2. Epifiz

Epifiz bezi küçük, tek bir beyin uzantısıdır. Pineal gland, posterior komissür ve dorsal habenular komissür arasında, üçüncü ventrikülün posterior duvarına yapışıktır. Boyutu ve pozisyonu türler içinde dahi farklılık gösterir. Epifiz bezinin vücut ağırlığına oranı, diğer türler ile karşılaştırıldığında insanda küçük bir orana sahiptir. Arteriyel beslenme, posterior choroidal arterler yoluyla olur, venöz dolaşım ise internal serebral venler yoluyla sağlanır. Çoğunlukla süperior servikal gangliyonun sempatik innervasyonu vardır. Epifiz bezi memelilerde sekretuar, balıklarda ve amfibienlerde fotoreseptif, sürüngenlerde ve kuşlarda ise hem fotoreseptif hem de sekretuar

fonksiyonları üstlenmiş bir organdır. Temel hücresi pineolosittir. İnsanlar dahil bazı türlerde kalsifiye olması fonksiyonunun azaldığını göstermez. Pineolosit hem paranöron hem de APUD (amin prekürsörlerini alan ve dekarboksile eden) hücre serisine ait özellikler taşır. Pinealositler yoğun çekirdeklidirler; granüler ve agranüler veziküller içeren aktif sekretuar oluşumlara sahiptirler. Salgıladıkları esas hormon melatonin (5-metoksi- N-asetiltriptamin)'dir (62).

2-3 : Melatonin Sentezi ve Metabolizması

Melatonin biyosentezi, kandan beze difüze olan triptofanın, pineal bezde triptofan hidroksilaz enzimi ile hidroksillenmesiyle başlar. Böylece meydana gelen 5-hidroksi triptofan, L-aromatik aminoasit dekarboksilaz enzimi ile karboksil grubunu kaybeder ve neticede serotonin (5-hidroksi triptamin) meydana gelir. Pineal bez, serotonin konsantrasyonu açısından vücutta en zengin organdır. Serotonin asetilasyonu, N-asetil transferaz aracılığı ile gerçekleşir. Burada Asetil CoA, asetil donörü olarak rol oynar. Meydana gelen N-asetil serotonin, metil donörü olarak S-adenozilmethionin'in kullandığı ve hidroksi indol-O-metil transferaz'ın katalizlediği son basamakta N-asetil 5-metoksitriptamin; melatonin'e dönüşür ve böylece melatonin biyosentezi tamamlanır (63). Melatoninin kandaki yarı ömrü 10-40 dakika kadardır. Pineal bezden sistemik kan dolaşımına verilen melatoninin 2/3 ü albumine bağlı ve geri kalan 1/3 ü ise serbest olarak taşınır. Melatoninin %90' ı karaciğerde hidroksillenir, geri kalanı da böbreklerde metabolize olmaktadır. Melatonin karaciğerde öncelikle hidroksilasyon ve konjugasyon ile metabolize edilir. Karaciğerde melatonin mikrozomal enzimler tarafından 6-hidroksimelatonine dönüştürülerek, deaktivasyon-detoksifikasyona uğratılmakta ve % 70' i idrarla, % 20' si feçesle atılmaktadır (64).

2-4: İnsanda Melatonin Üretimi

Normal insanlarda melatonin gece salgılanır. Yetişkinlerde ortalama plazma melatonin seviyesi 60-70pg/ml ve başlıca metaboliti olan 6 Hidroksimelatonin-sülfat (6-HMS)'in maksimum plazma konsantrasyonu 80-100pg/ml arasındadır. Plazma melatonin konsantrasyonu gece saat 02:00 ile 04:00 arasında pik değerlerine ulaşır.

Erişkinde sekresyon genelde saat 21:00-22:00 arası başlar, saat 07:00-09:00 arası sona erer. 6-HMS'in ortaya çıkış ve pik düzeye ulaşma zamanı bu sürelerden 1-2 saat, sabah düşüşü ise 3-4 saat geç olur. İnsanda 6-HMS'nin %70-80'i gece idrarında (24:00-08:00) atılır. Pineal bezin patolojik ya da travmatik denervasyonu plazma melatonin ritmini bozar. β adrenerjik blokörler melatonin üretimini suprese, norepinefrin ve serotonin ise sitümüle eder (62).

2-5: Melatonin Sentezinde Aydınlık-Karanlık Kontrolü ve Fotoperiyodizm

Mevsimsel fonksiyonların günün uzunluğu ile ilişkilendirilmesine fotoperiyodizm denir. Fotoperiyodik memelilerde, fotoperiyodik değişimin algılanması için sağlam bir epifiz bezine ihtiyaç olduğu artık iyi bilinmektedir. Melatonin tüm türlerde gece sentezlenir ve salgılanır. Sirkadian bir ritme uyar. Memelilerde bu ritmi Süprakiazmatik Nükleus (SKN) belirler. SKN lezyonlarında, melatoninin salgısının sirkadian ritmi kaybolur. Sirkadian ritim temelde aydınlık-karanlık siklusunu izler. Birçok türde melatonin sekresyonu gecenin uzunluğu ile ilişkilidir. Gece ne kadar uzarsa, melatonin salgılanması o kadar uzun sürer. Yazın daha geç salınırken, kışın salınımı daha erken başlar (61).

Çeşitli omurgalı sınıflarında, ritmik melatonin üretimi günlük fotoperiyoda bağlı olarak mevsimsel değişiklik gösterir. Melatonin seviyesinin plazmada yüksek kalma süresi gecenin uzunluğu ile doğru orantılı olarak artar. Pineal bezin melatonin sekresyonu sayesinde, organizmanın çevresel değişikliklere adapte olduğu düşünülmektedir (65).

2-6: Melatoninin Biyolojik Etkileri

2-6-1: Uyku ve Melatonin

Gece ile uykudaki melatonin üretiminin belirgin korelasyonları vardır. Uykudan mahrum kalmak melatoninin ritmini değiştirmez ve loş ışık sekresyonu etkilemez. Çoğu çalışmada uykunun evrelerine göre detaylı melatonin profilleri çıkarılmaya çalışılmış, ancak bir ilişkiye rastlanılamamıştır (61).

Başka bir görüşe göre; melatoninin uyku sürecindeki etkisi derinlemesine incelenmiştir ve aralarındaki ilişki bir hayli karışıktır. Geceleri pineal bezden melatonin

salgılanması için uyku gerektiğine dair yaygın bir yanlış anlama vardır. Melatonin üretimi için gerekli olan sadece gece karanlığıdır. Gece vakti dolaşımında melatonin seviyesindeki yükselişin başlangıçta uykuya yol açtığı ve bazı kişilerin sakin bir uyku geçirdikleri görülmektedir. Son yıllarda melatoninin doğrudan bir hipnotik olamayacağı yolundaki genel görüş hakimdir. Melatonin ayrıca vücut ısısını da bir miktar azaltır ki bu da uykuya sebep olabilir (66).

2-6-2: Sirkadyen Ritm ve Melatonin

Sirkadyen ritm yaklaşık 24 saatte bir tekrarlayan biyolojik ritm kategorisidir. Hipotalamustaki SKN tarafından meydana getirilir. Sirkadyen ritm gösteren fizyolojik durumlardan başlıcaları; uyku, siklik hormon sekresyonları ve vücut çekirdek ısısının günlük ritmidir. Bu ritmlerin çevresel ritmlerle senkronizasyonu bozulunca, kronobiyotik hastalıklar ortaya çıkar. Sirkadyen ritmi etkileyen en önemli çevresel faktör ışıktır. Işık kadar önemli olmasada yiyecekler, hormonlar, sosyal faktörler ve fiziksel aktivitede sirkadien ritmi etkiler (67).

En yaygın sirkadyen ritm bozukluğu jet-lag ve vardiya işçiliğidir. Jet-lag uyku ritmindeki zorunlu değişikliklere normal adaptasyon olarak tanımlasada, fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanabilir. Doğuya doğru yapılan seyahatler uyku gecikmesine neden olurken, batıya doğru yapılan seyahatler uyku idamesini etkiler. Yapılan çalışmalar jet-lag'ı; alevlenmiş duygu durum bozukluğu olarak göstermektedir. Uyanıklığın azalması, iştah kaybı, depresif duygu durumu, zayıf fizikomotor koordinasyon ve kognitif yetilerin azalması en yaygın semptomlarıdır. Bu hastalıklarda tedavi olarak melatonin kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda en etkili dozun 5 mg olduğu gösterilmiştir (67).

2-6-3: Melatoninin Puberte ve Menstruel Siklusa Etkisi

İnsan pubertal gelişiminde, plazma melatonin konsantrasyonunun azalması gerektiğine dair kesin bir kanıt yoktur. Buna rağmen prepubertal dönemdeki çocuklarda melatonin konsantrasyonu daha düşük bulunmuştur. Pubertesi gecikmiş ve hipotalamik amenoreli çocuklardaki melatonin düzeyi aynı yaştaki sağlıklı çocuklardan daha yüksek bulunmuştur (62).

Prepubertal kızlara verilen Gonodotrophin salıcı hormon (GnRH) analogları ile yapılan ovarian supresyonun, melatonin sekresyonundaki değişikliklerle birlikteliği yoktur. Bununla birlikte östrojenle seksüel gelişimi indüklenmiş bir vaka raporunda melatonin metabolitlerinin atılımında hızlı bir düşme ile ilişkilendirilmiştir. Menstruel siklusta ovulatuvar fazdaki ısı artışı esnasında melatonin amplitüdünün düştüğü, aynı şekilde luteal fazda vücut ısısının azalması ile melatonin amplitüdünün arttığı gösterilmiştir (62).

2-6-4: Yaşa Göre Melatonin Düzeyi ve Yaşlanma Üzerine Etkisi

Doğumdan kısa süre sonra vücut sıvılarında çok az melatonin ya da 6-HMS ölçülebilmektedir. Melatonin ritmi hayatın 6-8. haftasında ortaya çıkmaktadır. Melatoninin plazma konsantrasyonu, ilerleyen yaşla hızlı artar ve ortalama 3-5 yaş civarında pike ulaşır. Artış gece daha yüksek olur ve puberteden önce belirgin bir düşüş olur. 35-40 yaşlarına kadar bu değerler rölatif olarak değişmeden kalır ve ileri yaşlarda amplitütde nihai bir düşüş olur (61).

Pineal bezden melatonin üretimi insan ve hayvanlarda yaşlanmayla birlikte belirgin olarak azalmaktadır. Yaşlanmayla ilgili kabul gören bir teoriye göre, yaşlanma esnasında organlarda oluşan anatomik ve fonksiyonel dejenerasyon, serbest radikallerin oluşturduğu hasara bağlanmaktadır. Yaşlılıkta nöronlar veya nöral doku üzerine serbest radikal saldırısı birçok nörodejeneratif durumların oluşumunu kolaylaştırması bakımından önemlidir. Eksitatör aminoasit nörotransmitterler, serbest radikal oluşumuna neden olduğundan dolayı nöronlar üzerine özellikle daha tahripkardır. Bundan dolayı, sinir sonlanmaları ihtiva eden beyin alanları eksitatör aminoasitleri salgıladıklarından, bu alanlar beynin diğer alanlarına nazaran daha çabuk tahrip olurlar. Yaşlanmayla birlikte, stres veya toksik ajanlara maruz kalma sonucu serbest radikal oluşumunu engelleyen süreçler de tıpkı melatonin seviyelerinde olduğu gibi azalmaktadır. Pineal bez ve melatoninin yıllardır yaşlanmayla ilgili olduğu düşünülmüştür. Melatonin ve yaşlanmayla ilgili birçok teori öne sürülmüştür. Yaşla ilişkili olarak melatonin seviyesinin azalması ve bu durumun organizmadaki dejenerasyonu ilerletmesi, bütün bu teorilerin dayanak noktalarından birisidir (68).

2-6-5: Melatoninin Antioksidan Etkisi

Pineal bez ve diğerk bazı dokular tarafından üretilen bir hormon olan melatonin, biyolojik antioksidanlar sınıfına dahil edilmiştir. Melatonin kan-beyin bariyerini geçip bütün hücrelere kolaylıkla girebilir. Melatonin özellikle oksijen kökenli serbest radikallere karşı antioksidan aktivite sergiler, hücre mebranlarını lipid peroksidasyondan korur, mitokondri ve nükleer DNA bütünlüğünü muhafaza eder. Melatonin hormonunu serbest radikal temizleyici yapan esas özellik, molekül yapısının 5. pozisyonundaki metil grubu ve kenar zincirdeki asetil grubudur. Hücre içi melatonin konsantrasyonu henüz iyi bilinmemekle birlikte, antioksidan özelliğinin hücre içi konsantrasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Antioksidan özelliğe sahip ve geniş bir intrasellüler dağılım gösteren tek madde melatonin değildir; ancak yüksek toksisiteli serbest radikallerin direkt tutucusu ve süpürücüsü olarak diğerk oksidanlardan daha etkili olduğu ileri sürülmektedir (69,70,71).

2-6-6: Melatonin ve Kanser

Birçok vücut hücresinde reseptörü bulunan melatoninin bu çok yönlü özelliklerinden hangisi veya hangilerinin kanser ile ilişkilendirilebileceği, son dönem araştırmaların sıkça üzerinde durduğu bir konudur. Öyle görünüyor ki, saf anti-kanser etkisinin yanında kronobiyolojik düzenleyici, antioksidan ve immün destekleyici özellikleri de kanser süreciyle ilişkilidir (72).

Kansere özel olarak ise protoonkogenler ve TSG arasındaki dengenin kontrolü yatar. Bu dengenin devamlılığı açısından melatoninin hücrelerdeki saat genlerini (clock genes) epigenetik olarak kontrol eden bir üst denetleyici görevi üstlendiği düşünülebilir. Bu düşünceye göre melatoninin salgı döngüsünü bozabilecek etmenler kansere eğilimi artırabilir(73). Melatoninin kanser oluşumunu engelleyebilecek ve kanser oluşuktan sonraki süreçte tabloyu hafifletebilecek bir başka özelliği, kuvvetli antioksidan aktivitesidir. Yer yer çeşitli kimyasal ajanlar veya başka faktörlerle tetiklenen oksidatif stres reaksiyonları kanserleşme eğilimindeki DNA hasarlarına yol açabilmektedir. Güçlü bir antioksidan aktiviteye sahip olan melatonin bu DNA hasarlarını önleyerek olası bir kanser gelişimine engel olabilir (73).

2-6-7: Melatonin ve İmmünite

Melatonin immünkompetan hücrelerde bulunan spesifik membran reseptörlerine, melatonin reseptörleri vasıtasıyla bağlanarak immün sistem üzerinde belirgin rol oynar. Melatonin, reseptörlerine bağlanınca sitokin üretimini artırır ve immün fonksiyonları regüle eder. Genelde melatoninin immün sistem üzerine olan etkisi, immünitenin baskılandığı durumlarda daha belirgindir ve T bağımlı antijenlerle sınırlıdır. Mesela, hemorajik strok, yumuşak doku travması sonrasında meydana gelen immün fonksiyonların depresyonunun düzeltilmesi, glukokortikoid tedavisi ve stresle indüklenmiş immün depresyonun ve timus involüsyonunun önlenmesinde etki gösterebilir (74). Melatoninin insanda periferel kan mononükleer hücrelerinden IL-2, INF- γ , IL-6 üretimini sitümüle ettiği rapor edilmiştir. Fizyolojik olarak nokturnal melatonin piki ile yüksek INF- γ /IL-10 oranı arasında bir ilişki vardır. Melatonin ritmi ile Th1/Th2 oranının ritmi arasındada pozitif bir korelesyon bulunmaktadır. İlginç olarak HIV-1 ile infekte hastalarda serum IL-12 seviyeleri ve hastalık progresyonu ile melatonin seviyelerinin azalması arasında korelasyon olduğu rapor edilmiştir (75).

Melatoninin Lewis Akciğer Karsinomu (LLC) oluşturulmuş farelerde kemoterapotik etki göstererek tedavi edebildiği gösterilmiştir. Bu etkiyi GM-CSF ve melatoninin indüklediği opioid sitokinlerin endojen salınımını artırarak yaptığı aşıkardır (76). Eksojen melatoninin 7-14 gün kısa latent döneminden sonra hem NK hücrelerinin hemde monositlerin aktivasyonunu arttırır. Melatonin sadece monosit ve makrofaj ürünlerini arttırmaz onların fizyolojik aktivitesini de etkiler. İnflamatuvar sitokinler ve makrofajların artmış aktivasyonu fazla miktarda NO (nitrik oksit) salınımına neden olur. Bu ise vücutta dejeneratif hastalıkların gelişimine neden olabilir (3).

2-6-8: Melatonin ve Romatoid Artirit

RA'li hastalarda diagsnostik kriterlerden birisi olan sabah tutukluğu gün içinde değişiklik gösteren belirti ve semptomlardan birisidir. RA'te klinik belirti ve semptomlar biolojik ritm gösterebilir. İnsanlarda maksimal inflamatuvar reaktivite sabah uyanmadan hemen önce olur. İnflamatuvar reaksiyonun zamana bağımlı değişikliğinin mekanizması

komplekstir ve histamin, bradikinin, prostoglandinler ve esas olarak proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler gibi mediatörlerin çeşitli sistemlerini içerir (77). Melatonin RA gibi otoimmün hastalıklarda Thücre cevabınartırır, kortikosteroidlerin immün süprese etkisini önler, B ve T hücre prekürsörlerinin apopitozunu inhibe edebilir. Böylece RA'in etyolojisinde melatonin üretimi rol oynayabilir (78). İnsan proinflamatuvar sitokin üretimi günlük ritm gösterir, gece ve sabahın erken saatlerinde pik seviyeye ulaşır. Kortizol ise en düşük seviyededir. Plazma kortizol ve inflamatuvar sitokin üretimi arasında ters bir korelasyon vardır. Fizyolojik dozlarda kortizon asetat verildiğinde proinflamatuvar sitokin üretiminde azalma olmuştur (79).

RA sinovitinin klinik semptomları (eklemlerde sabah tutukluğu ve sertliği gibi) melatonin sentez ve salınımı ile ilişkili olabilir. Yapılan bazı çalışmalarda RA'li hastalarda melatonin serum seviyesi kontrol grubundan daha yüksek bulunmuş ve makrofajlardan salınan NO, IL-12 ve melatonin üretimi arasında yakın bir ilişki saptanmıştır (80).

Melatonin RA ilişkisi RA'nın semptomlarının neden sabahları daha fazla olduğunu açıklayabilir. Diğer ilginç bir gözlem RA 'li hastalarda makrofajlarla infiltre sinoviyal sıvıda melatonin bağlayıcı alanlar gösterilmiştir (81).

2.6.10: Melatonin ve Psikiyatri

Psikiyatrik hastalıkların patogeneğinde de pineal beze ait fonksiyon bozuklukları, birçok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir. Depresif hastalıkların bir grubu Hipomelatoninemi Sendromu olarak anılırlar. Şizofreni ve manik depresif hastalıkların da bulunduğu bu grup hastalıklarda melatonin salınımında bozukluklar vardır (82).

Major depresyon ve distimik hastalıklarda gece melatonin seviyesi azalır. Bazı antidepresan ilaçlar melatonin sentezini artırır ve melatonin tedavisi sonrasında beyinde seratonin seviyesi artar. Depresyonda melatonin tedavisinin uykusuzluğu azaltmak dışında direk faydalı etkisi görülmemiştir. Fakat depresyonda belirgin faydalı olan selektif seratonin antagonistleri ile sinerjistik etki gösterir (67).

OLGULAR VE YÖNTEM

Bu çalışma için, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi (CÜTF) Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulunun 02. 06. 2009 tarihli onayı alınmıştır. Ayrıca olgular çalışmaya alınmadan önce konu hakkında bilgilendirilip gerekli izinleri sağlanmıştır.

Bu araştırmaya 2009 yılı Mart ayından 2009 yılı Eylül ayına kadar CÜTF Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı servisinde yatarak tedavi gören, ACR 1987 yılında yenilediği RA klasifikasyona göre belirlenmiş hastalık süresi en az 2 yıl olan 32 hasta ile CÜTF Sıcak Çermik Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon hastasında yatarak tedavi gören inflamatuvar bir hastalığı olmayan osteoartritli 29 hasta kabul edildi (42).

Çalışmaya katılan RA'li hastaların 25'i bayan, 7'si erkek, kontrol grubunun ise 23'ü kadın, 6'sı erkekti. Antidepresan ve β -blokör ilaç kullanan ve psikiyatrik hastalığı olan kişiler çalışmaya alınmadı. Hasta ve kontrol grubunda melatonin, hasta grubunda ESH, CRP, RF, anti-CCP bakıldı. Hasta grubunda hastalık aktivite skoru (DAS28) hesaplandı, sabah tutukluğu kayıtlı edildi. Laboratuvar incelemeleri için çalışmaya alınan kişilerin akşam en geç saat 23: 00 da karanlık bir ortamda yatmaları sağlandı. Çalışmaya katılan deneklerden saat 3.30 da vakumlu jelli 5ml lik poliestere biyokimya tüpüne kanları alındı, ışık görmemesi için koyu renkli flaster ile kapatıldı. Laboratuvara ulaştırma zamanına kadar 4°C de saklandı ve 24 saat içinde laboratuvara ulaştırıldı. Alınan kan örnekleri laboratuvarında 5dk 3000 devirde santrifüj edilip serumları ayrıldıktan sonra ışıktan korunarak -80°C de derin dondurucuda muhafaza edildi.

CRP: BECMAN COULTER(USE) marka test kiti ile Becman coulter image marka cihazda otomatik olarak nefelometrik yöntemle çalışıldı.

RF: BECMAN COULTER(USE) marka test kiti ile Becman coulter image marka cihazda otomatik olarak nefelometrik yöntemle çalışıldı.

ESH: Becton Dicson test kitleri ile BD Sedisystem (USE) marka cihazda otomatik olarak çalışıldı.

Anti-CCP: Aeskulisa test kiti ile Triturus marka cihazda tam otomatik olarak çalışıldı.

Melatonin: IBL marka RIA kiti ile deneklerin serumları I-125 ile işaretlendi. Yirmi iki saat oda ısısında inkübe edildi. Beş yüz ml çöktürme solüsyonu ile melatonin çöktürüldü. Berthold LB 2111 markalı Gamma Counter cihazında okutuldu. Kit prospektüsüne uygun olarak 30-150 pg /ml arası değerler normal melatonin düzeyi olarak kabul edildi. Yüz elli pg/ml'nin üzeri yüksek olarak değerlendirildi.

İstatiksel Analiz: Çalışmamızın verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 14.0 programına yüklendi ve verilerin değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi Khi-kare testi ve Man Whitney U testi kullanılmıştı. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştı.

BULGULAR

Olgular 2 grupta toplandı. Birinci grupta, hastalık süresi en az iki yıl olan 25'i bayan, 7'si erkek toplam 32 RA'li hasta, ikinci grupta 23'ü bayan, 6'sı erkek 29 osteoartritli kişi kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Grup 1'deki hastalar tedavi olarak DMARD ve/veya anti-TNF tedavisi alıyordu. RA'li hastalar DAS 28'e göre 3,2 ile 5.1 arası orta aktif, 5.1 ve üzeri yüksek aktif olmak üzere iki gruba ayrıldı (39). Sabah tutuklukları dakika cinsinden belirtildi.

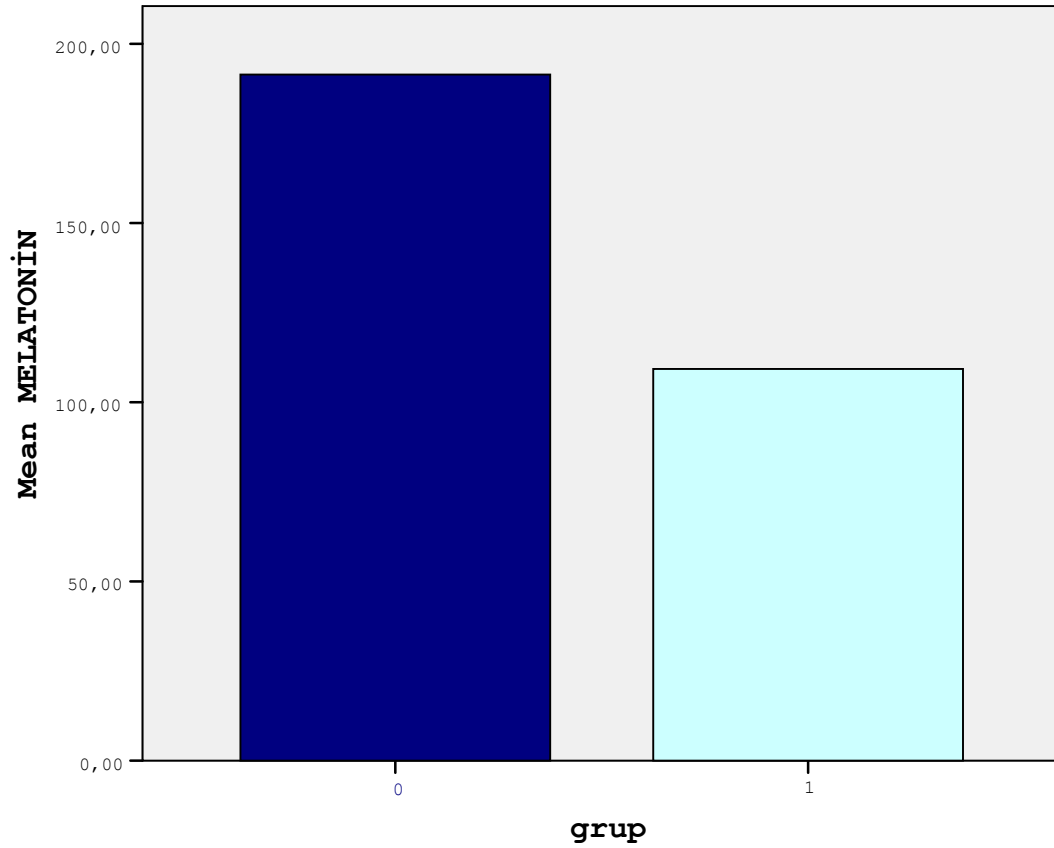
Çalışmaya alınan 1. gruptaki hastaların yaşları ortalaması 49.90 ± 10.88 yıl iken, 2. Gruptaki hastaların yaşları ortalaması 50.51 ± 11.56 yıl olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

1. gruptaki bireylerin 25'i(%78.1) kadın, 7'si(%21.9) erkektir. Kontrol grubundaki bireylerin 23'ü(%79.3) kadın, 6'sı(%20.7) erkektir. Cinsiyet yönünden gruplar arası anlamlı bir fark saptanmadı ($\chi^2=0.02$ $p=0.910$ $p > 0.05$).

Tablo 1: Gruplar arası melatonin değerleri

GRUPLAR	MELATONİN X ± S
Hasta	109,25±89,26
Kontrol	177,79±110,08
	t=2,68 P<0,05

Her iki gruptaki bireylerin melatonin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemli bulunmuştur. Kontrol grubundaki bireylerin melatonin değerleri daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Grafik 1: Gruplar arası melatonin düzeyleri

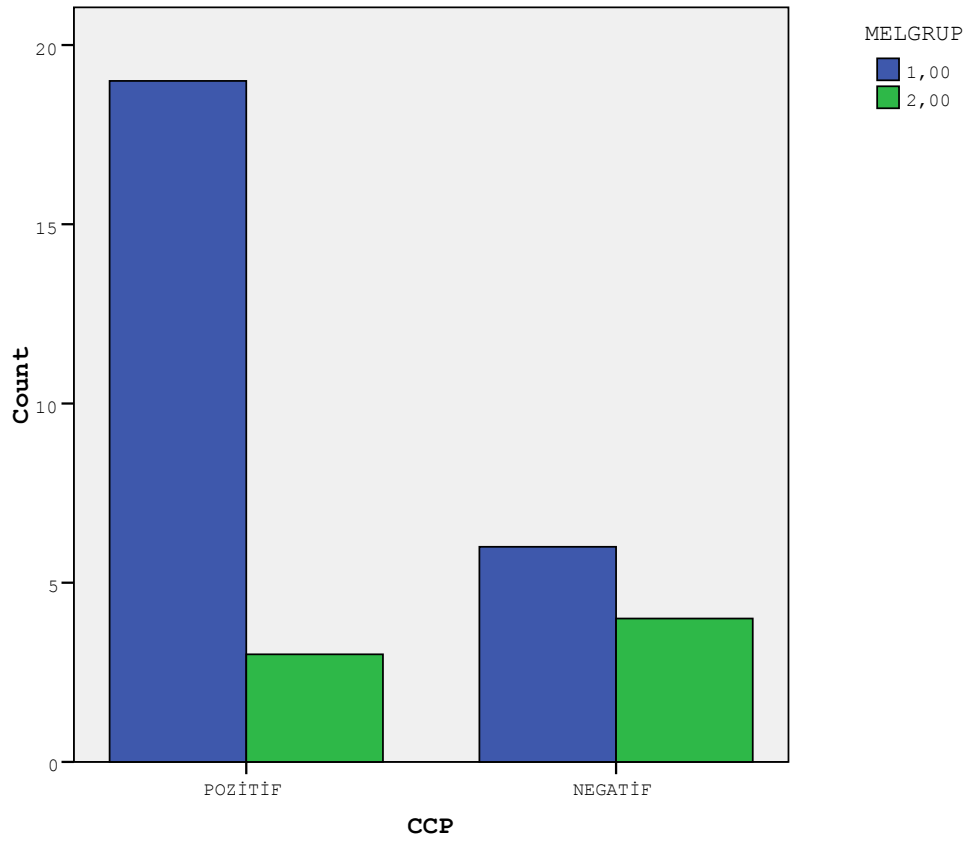
1. gruptaki hastaların melatonin düzeyi 109.22 ± 89.26 , kontrol grubundaki bireylerin melatoni düzeyi 177.79 ± 110.08 olup, gruplar arası fark kontrol grubu lehine önemli bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 2: Hasta grubunda melatonin durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

MELATONİN	<150 n:25 X±S	>150 n:7 X±S	SONUÇ
DAS28	5,54±1,26	5,31±1,61	p>0,05
SABAH TUTUKLUĞU	79,20±52,43	74,28±75,68	p>0,05
RF	210,09±532,28	156,00±241,42	p>0,05
CCP	103,48±97,98	68,00±87,29	p>0,05

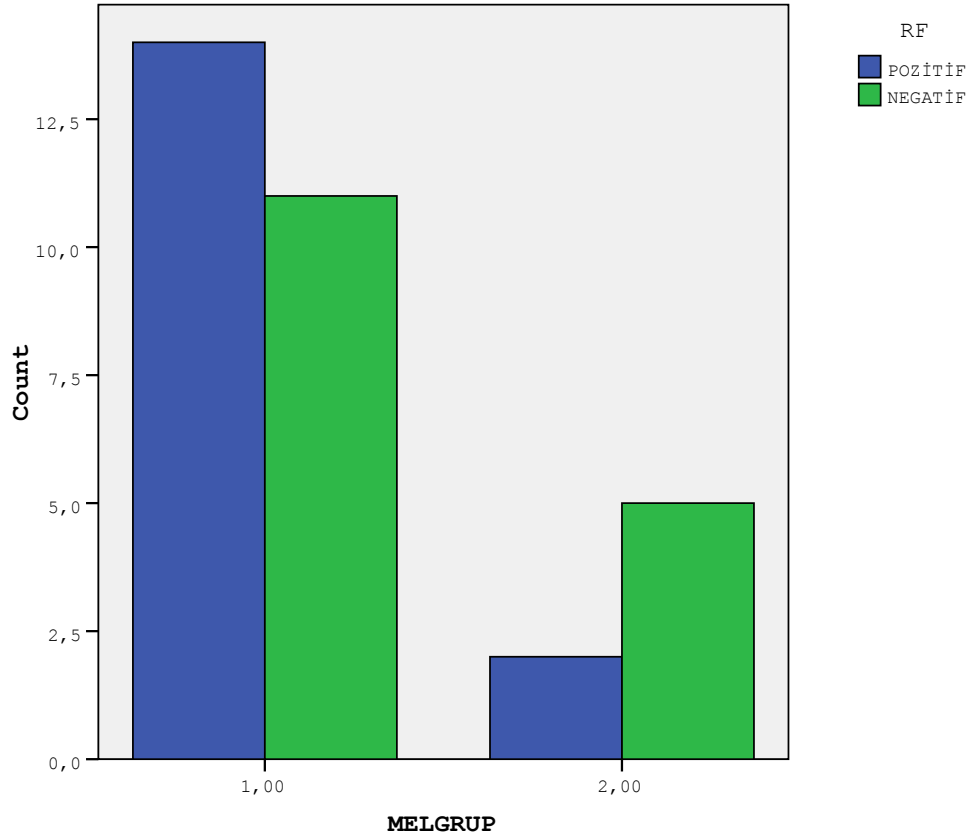
Melatonin durumuna göre 1. gruptaki bireyler iki gruba ayrıldı. 150 pg/ml'nin altındaki melatonin düzeyi normal olarak değerlendirildi. 25 hastada melatonin normal değerdedi. Yedi hastada ise melatonin yüksek olarak tesbit edildi. Bu değerler DAS 28, sabah tutukluğu RF ve anti-CCP değerleri ile karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05).

Grafik 2: 1. gruptaki hastaların melatonin ve anti-CCP değerleri



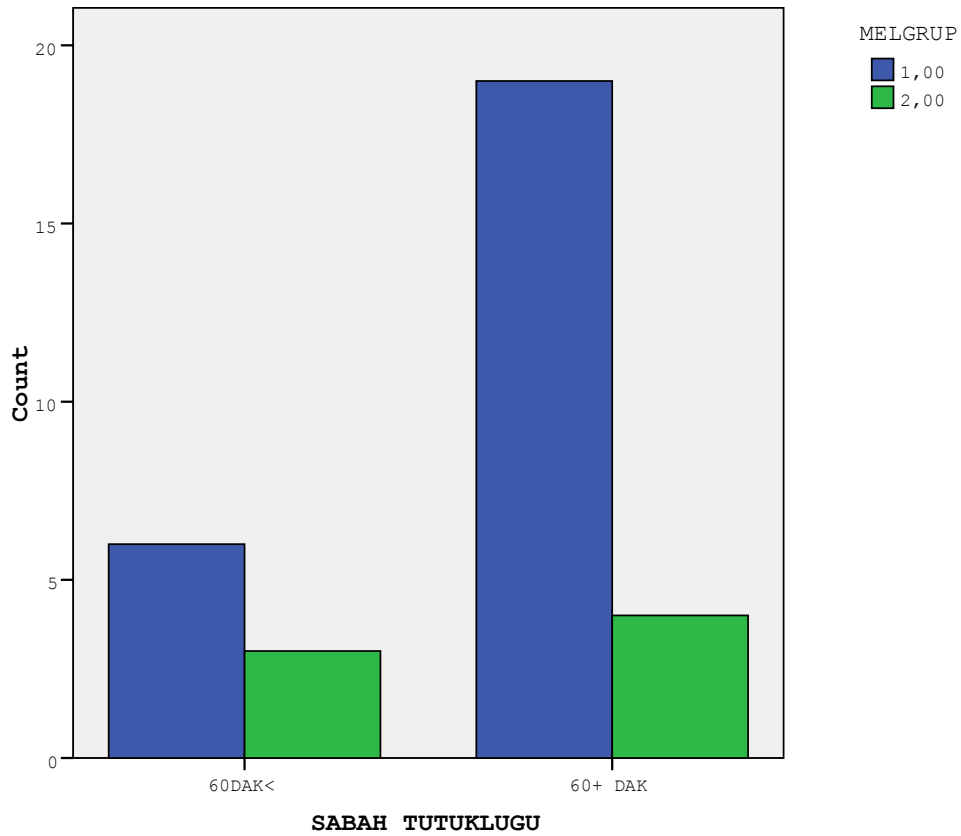
Melatonin 150pg/ml'nin altında olan hastalarda anti-CCP 103.48 ± 97.98 , melatonin 150pg/ml'nin üstünde olan hastalarda anti-CCP 68.00 ± 87.29 olup gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

Grafik 3: 1. gruptaki hastaların RF ve melatonin değerlerinin karşılaştırılması.



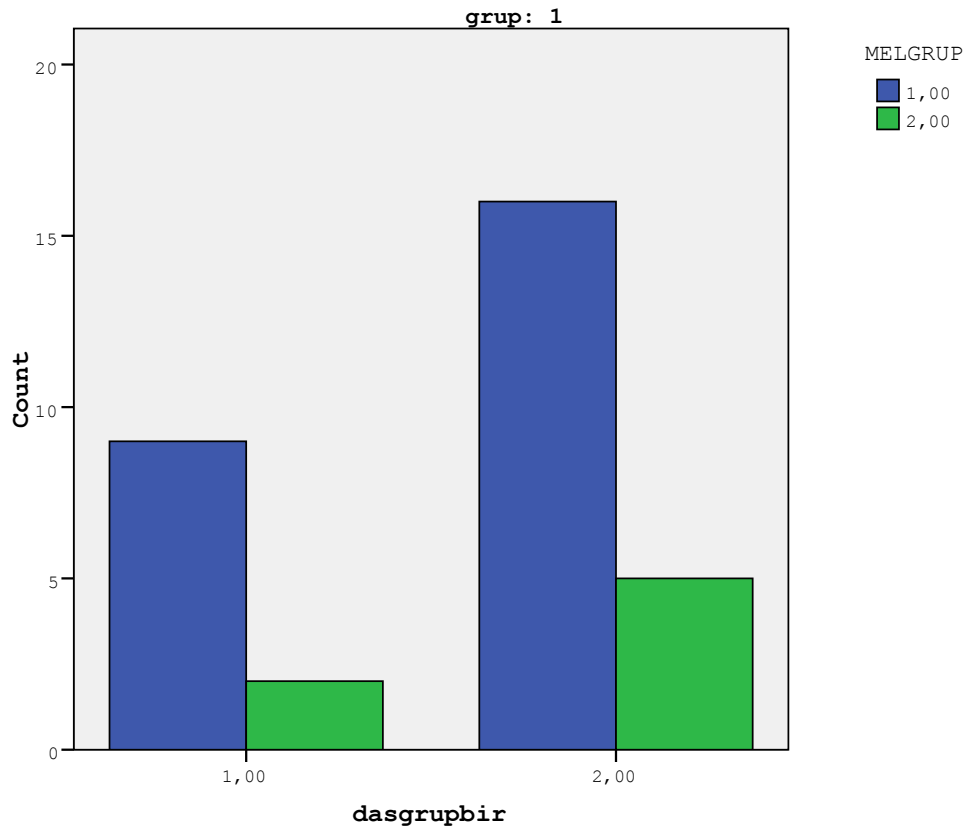
Melatonin 150pg/ml'nin altında olan hastalarda RF 210.09 ± 532.28 , melatonin 150pg/mL nin üstünde olan hastalarda RF 156.00 ± 241.42 olup gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur. ($p > 0.05$)

Grafik 4: 1.gruptaki hastaların melatonin düzeyleri ile sabah tutukluğunun karşılaştırılması



Melatonin 150pg/ml'nin altında olan hastalarda sabah tutukluğu 79.20 ± 52.43 dk , melatonin 150pg/ml'nin üstünde olan hastalarda sabah tutukluğu 74.28 ± 75.68 dk olup gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

Grafik 5: 1. gruptaki hastaların melatonin düzeyleri ile DAS 28 karşılaştırması



Melatonin 150pg/ml'nin altında olan hastalarda DAS 28 5.54 ± 1.26 , melatonin 150pg/ml'nin üstünde olan hastalarda DAS 28 5.31 ± 1.61 olup gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

TARTIŞMA

RA etyolojisi belli olmayan, tüm sinovyal eklemleri simetrik olarak tutabilen, kronik inflamasyonla seyreden ileri dönemlerde fonksiyon kaybına ve mortaliteye neden olabilen yaygın bir otoimmün hastalıktır. RA'te immün aktivasyonun primer bölgesi sinoviyumdur. Sinoviyumun özellikle T hücreler ve makrofajlar gibi mononükleer hücrelerle infiltrasyonu ve sinoviyal intimal çizgi hiperplazisi hastalığın özellikleridir. Sitokinler, hücreler arası iletişimi sağlayan ve biyolojik olaylarda rol alan haberci moleküllerdir. Hücre büyüme ve farklılaşmasında, inflamasyonda, doku onarım ve yeniden yapılanmasında ve immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynarlar. Hücresel ve humoral immün yanıtta dengeyi sağlarlar. Proinflamatuvar veya antiinflamatuvar etki gösterirler (8).

Romatoid sinoviyumda aktive lenfositler, makrofajlar ve fibroblastlardan salgılanan bir takım maddelerin birikimi mevcuttur. Bu sitokin ve kemokinlerin lokal üretimi romatoid artrit pek çok klinik tablosunun oluşumuna neden olur (2). RA'in klinik semptomları sirkadyen bir varyasyon gösterir. Sabah eklem tutukluğu ağrı gibi semptomlar sabahın erken saatlerinde daha yoğundur. Pineal bez fonksiyonlarındaki değişiklikler RA'in klinik sirkadyen semptomlarında ve bunların sürdürülmesinde önemli bir faktör olabilir (77).

Canlılarda biyolojik saatler, hücresel ve sistemsel fonksiyonların yürütülmesinde oldukça önemli roller üstlenmişlerdir. Bu biyolojik saatlerin en önemlilerinden biri de dünyanın güneş etrafındaki dönüşü ile ilgili olan ritimlerdir. Sirkadyen ritim olarak adlandırılan bu gece-gündüz ritimleri birçok hormonal iletinin temelini oluşturur ve bu hormonlardan en önemlisi geceleri sentezi artan ve gündüzleri inhibe olan, diğer bir deyişle sentezi nokturnal salım gösteren melatonin hormonudur (83).

Melatonin biyolojik etkileri oldukça önemli olan bir hormondur. En önemli etkisi vücudun biyolojik ritmini korumaktır. Bunun yanında immüniteyi artırıcı etki ve antioksidan etkiside önemli etkilerindedir. Melatonin üzerine oldukça fazla çalışma yapılan bir hormondur. Alzheimer, multipl skleroz, kardiyak hastalıklar, tiroid hastalıkları, gastrointestinal hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar ve çeşitli tümörler gibi birçok hastalıkta melatoninin etkisi araştırılmıştır. Bu konuda yapılmış çalışmalar sınırlıdır ve farklı sonuçlar bulunmuştur. Melatonin gece salgılanan bir hormondur. İnflamatuvar sitokinlerin salınımında gece ve sabahın erken saatlerinde pik yapar. Biz bu çalışmamızda RA’te sabah tutukluğu ve hastalık aktivitesinin artmış melatonin ile ilişkisi olup olmadığını araştırmak istedik.

Sulli A. ve ark. 2002 yılında yaş ortalamaları 57 olan 10 RA’li 6 sağlıklı bayanda melatonin düzeyine bakmışlar ve hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlardır. Çalışmaya başlamadan 2 ay önce hastaların kullandıkları DMARD ve steroid tedavisi kesilmiştir. Deneklerden saat 20:00, gece 2:00,4:00, sabah 6:00 ve 12:00 da kan örnekleri alınmış ve hasta grubunda melatonin kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur ve 2 saat önce pik yaptığı bulunmuştur (84).

El-Awaday ve ark. JIA’lı 21 hasta ve aynı yaş grubunda olan sağlıklı 20 denekte melatonin düzeylerine bakmışlar. Ayrıca hasta grubunda hastalık aktivitesi için DAS 28 ölçütü kullanılmış ve hastaların ESR, CRP, RF değerlerine bakılmış. Melatonin düzeyi hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca melatonin ile hastalık aktivitesi karşılaştırıldığında, aktivitesi daha yüksek olan hasta grubunda melatonin daha yüksek bulunmuştur. Melatonin düzeyi ile ESR karşılaştırılmış ve ESR yüksek olan hastalarda melatonin yüksek bulunmuştur. RF ve CRP ile melatonin arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (85).

Stanley K. ve ark. ise 1992 yılında çalışmadan 3 hafata önce tedavileri kesilmiş 34 RA’li ve 100 sağlıklı kişide yaptıkları bir çalışmada hasta grubunda melatonin seviyesini kontrol grubundan daha düşük bulmuşlar. Çalışmanın 2. kısmında sağlıklı

kontrol grubunda 10 kişiye 7 gün boyunca 100 mg indometazin verilmiş ve tedavi öncesi ve tedavi sonrası melatonin düzeyleri ölçülmüş. Tedavi sonrası melatonin düzeyi daha düşük bulunmuştur. Fakat hastaların bazılarında herhangi bir sebepten ötürü indometazin dışında diğer analjezik antiinflamatuvar ilaç kullanımı tam olarak engellenememiş. Bunun melatonin seviyelerini azaltabileceği ve sonuçları etkileyebileceği belirtilmiştir (86).

Yukarıdaki çalışmalardan da görüldüğü üzere RA’te melatonin seviyeleri oldukça tartışmalı bir konudur. Biz de 32 RA’li hasta ve 29 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda melatonin düzeylerini araştırdık. Çalışmamızda kontrol grubunda melatonin düzeylerini daha yüksek bulduk.

Bu sonuçlarımızı etkilemiş olabilecek çeşitli faktörler vardır. Bu çalışmayı yaparken melatonin düzeylerini etkileyebilecek faktörlerden kaçınmaya çalıştık. Çalışmaya katılan deneklerin karanlık ortamda uyumaları için azami gayret gösterdik. Kanların laboratuvara ulaştırılması, ışıktan korunması, ve serumların saklama koşulları prosedürlere uygun bir şekilde yaptık.

RA’li hasta grubunun kullandığı kortikosteroid, DMARD, biyolojik ajanlar ve NSAİ ilaçlar kesilmedi. Kontrol grubunda da gerekli durumda NSAİ ilaçlar kullanımına izin verilmişti. Çalışmamızda bunların dökümü yapılmamıştır ancak kliniğimizde RA grubunda daha yüksek sıklıkta indometazin ve benzeri antiinflamatuvar özelliği kuvvetli ilaçlar tercih edilmektedir. Bu da Stanley K ve ark yaptığı çalışmada belirtildiği gibi melatonin seviyelerinde azalmaya yol açmış olabilir (86).

Melatonin birçok faktörden etkilenen bir hormondur bunlardan bir tanesi de antidepresan ilaç kullanımı, ve psikiyatrik hastalıklardır. RA’li hastalarımızın ve kontrol grubundaki deneklerin tanı almış psikiyatrik bir hastalıkları yoktu ve herhangi bir antidepresan ilaç kullanmıyorlardı. Fakat RA’li hastaların kronik hastalıktan dolayı

anksiyete ve stres düzeylerinin kontrol grubundan daha fazla olması muhtemeldi. Melatonin düzeylerinin daha düşük çıkmasının sebeplerinden biride bu faktör olabilir.

Kontrol grubundaki denekler CÜTF Sıcak Çermik FTR merkezinde yatan inflamatuvar bir hastalığı olmayan osteoartritli hastalardan seçilmişti. Balneoterapinin melatonin düzeyini etkileyip etkilemediğine dair bir çalışma yapılmamıştır. Balneoterapi farklı bir mekanizma ile melatoninini artırmış olabilir. Bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yaptığımız çalışmada ayrıca hasta grubunda hastalık aktivitesi, sabah tutukluğu, RF ve Anti-CCP düzeyleri ile melatonin arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Hastaların kullandığı tedavi edici ilaçlar homojenize edilerek daha fazla hasta sayısı ile çalışma yapılırsa daha net sonuçlara ulaşılabilir.

Sonuç olarak biz bu çalışmamızda RA'li hastalarda melatonin seviyesini normal sınırlarda fakat kontrol grubundan daha düşük bulduk. Hastaların altta yatan psikiyatrik hastalıkları tam olarak ekarte edilip, kullanılan ilaçlar daha iyi homojenize edilerek daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalarla daha net bilgilere ulaşılabilir. Bu bilgiler RA'in patogenezinin aydınlatılması ve yeni tedavi protokolleri geliştirilmesinde faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

- 1-Maini RN, Zvaifler NJ: Rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy. Klippel JH, Dieppe PA (ed).Rheumatology. St Louis: Mosby, 1994; 3:1, 1-4
- 2-Top C, Yılmaz B, Keskin Ö ve ark. Romatoid artiritli hastalarda Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 28 (3): 81-84, serum interleokin 1 α düzeyleri ile insülin direnci arasındaki ilişki. Uludağ Üniversitesi
- 3-Srinivasan V, Spence DW, Trakht I et al. Immunomodulation by melatonin: its significance for seasonally occurring disease. Review. Neuroimmunomodulation. 2008; 15(2):93-101
- 4-Cutolo M, Straubh Circadian rhythms of nocturnal hormones in rheumatoid arthiritis: translation from bench to bedside. Ann Rheum Dis 2008; 67;905-8
- 5-Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. Beyazova M, Gökçe- Kutsal Y (eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2. Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara, 2000; 1549-76.
6. Koniçe M, Eryavuz M. Romatoid Artrit. Tüzün F. Eryavuz M. Akarırmak Ü (eds). Hareket Sistemi Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul, 1997;85-98.
- 7- Akar S, Akkoç N. Romatoid Artrit Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2: 16
- 8-Seçkin B, Başaran P Romatoid Artritin Etyoloji ve Patogenezi Harris ED, Budd CR, Frestein GS çeviri editörü: Arasıl T. Kelley Romatoloji 7. baskı. Ankara Güneş Kitabevi 2006;65:996-1042
- 9- Lipsky P. Rheumatoid arthritis. In: Braunwald E, Fauci A, Isslebacher K, Kasper D, Hauser S, Longo D (eds) Harrison's Principles of Internal Medicine; 16th ed., McGraw-Hill, 2004:1968-77
- 10- James R. Rheumatoid Arthritis. In: Goldman L, Ausiello D (eds). Cecil Textbook of Medicine 23th edition. Philadelphia: Saunders,2007: 2003-2014.

- 11- S M Carty, N Snowden and A J Silman. Should infection still be considered as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis?. *Ann Rheum Dis* 2004;63:46-49
- 12- MacGregor AJ, Silman AJ. Classification and epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology*. 3th ed. Edinburgh: Mosby, 2003; 757-63
- 13- Köseoğlu F, Ardıçoğlu O, Koca İ. Romatoid artritli hastalarda tiroid hormon düzeyleri. *Ank. Has. Tıp. Der* 1993; 28: 99-101
- 14-Richard N. Mitchell. İmmün Bozukluklar. Çeviri editörü Erez S, Robbins Temel Patoloji 7.baskı. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 2003:103-164
- 15- Lee MD, Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903–11
- 16- Jorgensen C, Djouad F, Fritz V, Apparailly F, Plerce P, Noel D. Mesenchymal stem cells and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2003;70:483-5
- 17-Miossec P, Navillat M et al: Low levels of interleukin-4 and high levels transforming growth factor beta in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990 145:2514
- 18-Lubberts E, Joosten LA et al: İnterleukin- 4 gene therapy for collagen arthritis suppresses synovial İnterleukin-17 and osteoprotegerin ligand and prevents bone erozion. *J Clin Invest* 2000 105:1697
- 19-Peyman Y. Romatizmal Hastalıklarda Laboratuar Bulguları Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (eds) *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2*. Güneş kitabevi Ltd.Şti. Ankara, 2000: 590-619
- 20- Guerne PA, Zuraw BL et al: Synovium as a source of interleukin 6 in vitro. Contribution to local and systemic manifestations of arthritis. *J Clin Invest*. 1989 83(2):585-92.
- 21-Alvaro-Gracia JM, Zvaifler NJ et al: Cytokines in chronic inflammatory arthritis. IV. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-mediated induction of class II MHC antigen on human monocytes: a possible role in rheumatoid arthritis. *J Exp Med*.1989 1;170(3):865-75.
- 22- Symons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis determinants of onset persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002:16:707-22

- 23-Süreyya E. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (eds) Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2. Güneş kitabevi Ltd.Şti. Ankara, 2000: 1549-76
- 24-Yalçın P: Romatoid Artritin Klinik Özellikleri. Harris ED, Budd CR, Frestein GS çeviri editörü: Arasıl T. Kelley Romatoloji 7. baskı. Ankara Güneş Kitabevi 2006;66:1043-1078
- 25- Prof. Dr. G. İliçin, Prof. Dr. K.Biberoglu, Prof. Dr. G. Süleymanlar; Temel İç Hastalıkları, Romatoid Artrit. Ertem Matbaası İstanbul 2003;2702-2713
- 26-Hatemi G, Yazıcı H. Romatoid Artrit Kliniği. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2(25):12-1742
- 27-Gögüs F. Romatoid Artritte Klinik ve Laboratuar Bulgular. Göksoy T (ed).Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi Yüce reklam/yayım/dagıtım A.Ş. İstanbul, 2002;436-449.
- 28- Korn JH. Romatoid Artrit. In: Andreoli TE, Carpenter CCJ (eds) Cecil Essentials of Medicine, 5th ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002:673-77
- 29- O'dell JR. Rheumatoid arthritis: the clinical picture. Koopman WJ (ed). Arthritis and Allied Conditions Textbook of Rheumatology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2001: 1153-86
- 30- Luthra HS. Extraarticular rheumatoid arthritis. Koopman WJ (editor). Arthritis and Allied Conditions Textbook of Rheumatology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2001: 1187-1201
- 31- Wollheim AF. Rheumatoid arthritis the clinical picture. Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN (editors). Oxford Textbook of Rheumatology 4th edition, Atlanta: Oxford Universty Press, 1998: 1004–1031
- 32- Edward D. Harris Jr. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Ruddy S, Harris E, Sledge C (eds) Kelly's Textbook of Rheumatology; 6th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, PA, 2001:967-1000
- 33-Gümüşdiş G. Romatoid Artrit Editörler: Gümüşdiş G, Doğanavşargil E Ege Romatoloji İstanbul Deniz Matbaası, 1999: 269-278

- 34- MacGregor AJ, Silman AJ Rheumatoid arthritis: Classification and Epidemiology. In: Klippel HJ, Dieppe PA (eds). Rheumatology. Second edition. London: Mosby international 1998; 2.1-2.6
- 35- Edworthy SM. Morning stiffness: Sharpening and old saw. J.Rheumatol 1999; 26: 1015 -7
- 36- Elden H, Nacitarhan V. Romatoid Artritli Hastalarda Sabah Tutukluğu ile Akut Faz Reaktanlarının Korelasyonu Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005; 51 (1): 19-21
- 37- Schattenkirchner M. Diagnostic methods for evaluation of activity in inflammatory rheumatic disease. Scand J Rheumatol 1987; 65: 63-70
- 38-Saag KG, Teng G, Patkar M et. Al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis Rheum 2008, 15;59(6): 762–84
- 39- Suldur N. Evaluation of patients with rheumatoid arthritis and follow up parameters. J Rheum Med Rehab 2001; 12(2): 72–79.
- 40- Fransen J, Stucki G, Van Riel LCM. Rheumatoid Arthritis Measures. Arthritis Rheum 2003;49: 214–224
- 41- Van Riel PLCM, van Gestel AM, Welsing PMJ. Evaluation and outcome of the patient with established rheumatoid arthritis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). Rheumatology. 3rd edition, Edinburgh: Mosby, 2003; 893–905
- 42-Arnett. FC. Edworthy SM et al. The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the classification of rheumatoid arthritis Arthritis and Rheumatism 1988; 31(3): 315-24
- 43-Keser G. Romatoid Artitte Laboratuar Testleri Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;7:31-40
- 44- Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis Laboratory Findings. In Braunwald E et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th New York, Mc Graw Hill 2001:1928-37.
- 45- Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In S Ruddy et al.(eds). Kelley's Textbook of Rheumatology, 6th ed, Philadelphia, W.B. Saunders 2001; 921-1000.

- 46- Sivrioğlu K. Romatoid artitin tedavisi. Genovese MC, Harris ED çeviri editörü: Arasıl T. Kelley Romatoloji 7. baskı. Güneş Kitabevi 2006;67:1079-1100
- 47- Furst DE, Hilson J: Aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs, Koopman WJ (ed): Arthritis and Allied Conditions. Lippincott Williams and Williams, Philadelphia 2001: 665-716.
- 48- Kayaalp S. O: Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar. Tıbbi Farmakoloji, Ankara Feryal Matbaacılık, 1992; 2035-2062,
- 49-Kirvan J. The effect of glucocorticoid on joint destruction in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1995; 333:142-46
- 50-Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. Arthritis Rheum. 2002; 46(2): 347-56.
- 51-Dolhain RJ, Tak P, Dijkmans BA. Metotrexate treatment reduces inflammatory cell numbers, expression of monokines and of adhesion molecules in synovial tissue of patients with RA. Br J Rheumatol 1998; 37:502-08
- 52-Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2003; 343(22):1586-93
- 53-Roins CP, Noble S, Faulds D. Sulfasalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. Drug 1995; 50:137-56
- 54-Karadağ Ö,Kiraz S.Romatoid Artrit Tedavisinde Kısa Etkili İlaçlar. Türkiye Klinikleri J Int Med Scı 2006; 2(25):46-51
- 55-A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the HERA Study. Am J Med 1995; 98(2):1
- 56-Ryan L, Brooks P: Disease-modifying antirheumatic drugs. Curr Opin Rheumatol 1999;11: 161-66
- 57-Yücel E A: RA Tedavisinde Biyolojik Ajanlar. Hamuryudan V. (ed). Romatoid Artrit, MD Yayıncılık Ankara 2002; 102

- 58-Ertenli İ. Romatoid Artritte Yeni Tedaviler. Türkiye Klin. J Int Med Sci 2006; 2(25): 60-64
- 59-Cohen S, Hurd E, Cush J et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a rekombinant human interleukin-1 receptör antagonist. Arthritis Rheum 2002;46: 614-24
- 60-Bresnihan B,Alvaro-Garcia Jm, Cobby M.Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. Arthritis Rheum 1999; 41:2196-2204
- 61- Çam A, Erdoğan MF Melatonin AÜTF Mecmuası 2003; 56, 2, 103-112 ,
- 62-Arendt J. The Pineal Gland: Basic Physiology and Clinical Implications. In: DeGROOT LJ (eds). Endocrinology. 3th. ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1995;433-42.
- 63- Reiter RJ. The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals. Endocr Rev. 1980;1: 109-131
- 64- Reiter RJ. Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. Endocr Rev. 1991; 12: 151-80
- 65- Jolanta B.Z, Debraj S, Arendt J Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. Pharmacological Reports. 2009 61.383-410
- 66- Russel R. Melatonin: Clinical Relevance. Best Practice and Research Clinical Endocrinol Metab 2003 17; 273-85
- 67- Verster GC Melatonin and its Agonist, Circadian Rhythms and Psychiatry. Afr J Psychiatry 2009;12:42-46
- 68- Mollaoğlu H,Özgüner F. Yaşlanma sürecinde melatoninin rolü S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2005; 12(3): 52-56
- 69- Reiter RJ, Tan DX, Acuna-Castroviejo D, Burkhardt S, Karbownik M. Melatonin: mechanism and action as an antioxidant. Curr Topics in Biophys. 2000; 24: 171-83
- 70-Reiter RJ, Tang L, Garcia JJ and Munoz-Hoyos A. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. Life Sciences. 1997; 60: 2255-71
- 71-Reiter RJ, Regina C and Carneiro C. Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. Review Horm Metab Res. 1997; 29: 363-72
- 72-Jung B, Ahmad N. Melatonin in cancer management: Progress and Promise. Cancer Res 2006; 66:9789-93

- 73-Topal T, Korkmaz A, Öter Ş Melatonin ve kanserle ilişkisi. Genel Tıp Derg 2009;19(3):137-43
- 74-Maestroni G.J.M ,Cardinalli P, Esquifino I,Pandi-Perumal S.R Does melatonin play a disease-promoting role in rheumatoid arhiritis? J Neuroimmunol 2005; 158: 106-11
- 75-Nunnari G, Nigro L, Palermo F, Leto D, Pomerantz RJ, Cacopardo B. Reduction of serum melatonin levels in HIV-1 infected individuals' paralel disease progression: correlation whit serum IL-12 levels. Infection 2003; 31:379-82
- 76-Maestroni G.J, Covacci M Colony-stimulating activity and hematopoietic rescue from cancer chemotherapy compounds are induced by melatonin via endogenous interleukin 4. Cancer Res. 1994 1;54(17): 4740-3
- 77-Cutolo M, Otsa K Nocturnal Hormones and Clinical Rhythms in Rheumatoid Arthritis Ann. N.Y.Acad. Sci. 2005; 1051:372-81
- 78- Cooper GS, Stroehla BC.The epidemiology of autoimmune diseases. Review. Autoimmun Rev. 2003 May;2(3):119-25.
- 79- Straub RH, Cutolo M Involvement of the hypothalamic--pituitary--adrenal/gonadal axis and the peripheral role. Review Arthritis Rheum. 2001 Mar;44(3):493-507.
- 80- Cutolo M, Villaggio B, Candido F, Valenti S, Giusti M, Felli L, Sulli A, Accardo S. Melatonin influences interleukin-12 and nitric oxide production by primary cultures of rheumatoid synovial macrophages and THP-1 cells. Ann N Y Acad Sci. 1999 22; 876:246-54
- 81- Maestroni GJ, Sulli A, Pizzorni C, Villaggio B, Cutolo M Melatonin in rheumatoid arthritis: synovial macrophages show melatonin receptors.Review. Ann N Y Acad Sci. 2002; 966: 271-5.
- 82-Özgüner F, Özcankaya R Melatonin ve Klinik Önemi SDÜ Tıp Fak. Der. 1995; 2(4):1-6
- 83-Korf HW, Von Gall C, Stehle J. The circadian system and melatonin: Lessons from rats and mice. Chronobiol Intern 2003; 20(4): 697-710
- 84- Sulli A, Maestroni G.J.M Melatonin Serum Levels in Rheumatoid Arthritis Ann N Y Acad Sci 2002; 966:276-283

85-El-Awaday HM, El-Wakkad AS Serum melatonin in juvenile rheumatoid arthritis: correlation with disease activity. *Pak J Biol Sci.* 2007; 10(9):1471-6

86-Stanley K. West, Jan M.C Melatonin levels are decreased in rheumatoid arthritis *Journal of Basic Clinical Physiology Pharmacology* 1992; 3(1): 33-40

