

FİZİKSEL TIP

ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİNDE YENİ YAKLAŞIMLAR

NEW STRATEGIES IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Nilüfer KUTAY ORDU MD*

* Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. FTR Kliniği

ÖZET

Romatoid artrit (RA) ciddi, kronik, multisistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Tedavinin amacı semptomları hafifletmek, hastalığın progresyonunu durdurmak ya da azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu makalede romatoid artrit tedavisindeki yeni tedavi yaklaşımları tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler : Romatoid artrit, tedavi

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is a serious, chronic, multisystemic, inflammatory disease. The goals of the treatment are to alleviate the symptoms, reduce or stop the progression of the disease and increase the quality of life. In this article, the new treatment strategies of RA were discussed.

Key words : Rheumatoid arthritis, treatment

Romatoid artrit otoimmün özellikleri olan ve nedeni bilinmeyen öncelikle periferik eklemleri tutan ve karakteristik eklem deformiteleri ile giden kronik, multisistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Bu ciddi hastalığın patogenezi multifaktöryeldir ve bazı sitokinler (özellikle interlekin-1 ve tümör nekrotizan faktör- α) bu multifaktöryel sonuçta yer almaktadırlar. Bu sitokinler eklemlerdeki kronik inflamatuvar sürecin yanında hastalığın sistemik bulgularının indüklenmesinde ve ilerlemesinde etkili olmaktadır. Diğer faktörler (örneğin reaktif oksijen radikalleri ve metalloproteinazlar) de romatoid eklemdaki hasara yardımcı olurlar (1).

Hastalığın bu multifaktöryel patogenezinin yanında kliniği de çok çeşitlidir. Özellikle yeni tanı almış olan hastalarda klinik çok değişken olabilir. Bazı hastalar hafif inflame birkaç eklemle klinik verirken bazı hastalar bir çok eklemde ciddi tutulumla beraber ekstraartiküler tutulum gösterebilir. Ayrıca aynı hastanın uzun problemsiz bir dönemi olabileceği gibi aniden akut bir atak geçirebildiği bir dönemi de olabilir(2).

Hastalığın tedavisi için uzun yıllardan beri çeşitli tedavi seçenekleri oluşturulmuştur. İlk şematik tedavi seçeneği 1972'de Smythe tarafından oluşturulan terapötik piramittir. Bu tedavi şemasına göre hastaya ilk tanı sonrası dinlenme, egzersiz ve

toleransa göre aspirin tedavisi başlanmaktaydı. Diğer ilaçların çok tehlikeli olduğu ve çok invaziv olgularda kullanılabileceği görüşü hakimdi. Ardından Lightfoot'un modifiye piramidi geliştirildi. Bu yaklaşımda da hastalığın derecesi ile doğru orantılı olarak potent ilaçlar kullanıldı. Ne yazık ki bu tedavide de doktor piramidin bir basamağıyla vakit kaybettiği sırada hasta eklemde kontrol edilemeyen inflamasyon nedeniyle geri dönüşsüz değişimler oluşabilmekteydi (3). Şimdi bilinen hastalığın tanısına kadar geçen süre yaklaşık dokuz ay ve geleneksel terapötik tedavi şemasında potent ajanların kullanımına kadar geçen süre de sekiz yıldır (4). Bu süre geri dönüşsüz eklem hasarının ilk iki yıl içinde olduğu düşünülürse çok uzun bir süredir. Yapılan bir çalışmada hastaların yüzde seksekinde tanı konduktan sonraki iki yıl içinde el-el bileği grafilerinde eklem aralığında daralma tespit edilmiş ve üçte ikisinde de erozyonlara rastlanmıştır(5). Tanı alan RA'de tedavi hayat boyu sürer. Prognozu önceden tahmin etmek çok güçtür ve kullanılan ilaçların zamanlanması büyük önem taşır (3). Son zamanlarda birçok doktor metotreksat ve prednizon gibi piramidin üst sıra ilaçlarıyla başlayıp, irreversible eklem hasarı oluşmadan hastalığın baskılanması yanında remisyon sağlayıcı ajanların da başlanıp, adı geçen ilaçlar sayesinde semptomlar baskılanarak köprü tedavisi yapılması yönünde fikir birliğinin-

dedir. Remisyon sağlayıcı ajanların etkisi başladığında steroid, metotreksat gibi semptomlara yönelik ilaçlar azaltılarak kesilmektedir. Bu tip tedavilerin inflamasyon nedeniyle oluşan radyolojik erozyonları, aksial kemik kaybını ve bunun sonucu oluşan geri dönüşsüz fonksiyonel bozukluğu azalttığı bulunmuştur. Çünkü bilinmesi gereken inflamasyon her zaman geri dönüşlüdür. Geri dönüşlü olmayan inflamasyon ilişkili hasardır (6).

Tedavi Şemasının Planlanması :

RA son derece geniş klinik varyasyon gösteren bir hastalıktır. Hastalar tedavi prensipleri ve klinik gidiş açısından üç gruba ayrılırlar. Birinci grup uzun klinik remisyonlarla giden hastaların oluşturduğu gruptur. Hastalar tanılarında sonraki otuz yıl içinde tekrar bir atak geçirmezler. Romatoid faktör testleri negatifleşebilir ve çok iyi prognozları mevcuttur. İkinci grup intermitan klinikle giden aralıksız tedaviye ihtiyaç duymadan tam veya kısmi remisyonlarla seyreden kliniğe sahip hasta grubudur. Hastaların remisyonları bir yıl içinde olur ve relapslarda diğer eklem tabloya eklenir. Üçüncüsü ise progressive kliniği olan hasta grubudur. Klinik eklem destrüksiyonu ve disabilite ile gider. Optimal tedavi hastanın hastalık karakterine ve daha önceki tedavilere cevabına dayanılarak yapılmalıdır. İstirahat, uygun egzersiz, fizik tedavi modaliteleri, iş-ugraşı tedavileri, diet, hastanın bilinçlendirilmesi ve kemik yapının ve fonksiyonunun korunması gibi farmakolojik olmayan tedaviler ve koruyucu yaklaşımlar her hastaya uygulanmalıdır.

İlaç tedavisinin amacı klinik remisyonunda olanlar dışındaki hastaların tedavisidir. Bu tedavide her hastada yeterli remisyonu sağlamak, eklem yapıların ilerki kayıplarını engellemek, günlük yaşam aktivitelerinde fonksiyonelliği elde etmek önemlidir. Bu hedeflere ulaşırken ilaçların sürekli veya beklenmeyen etkilerinden de olabildiğince kaçınılmalıdır. İlaç tedavisinde kullanılan ilaçlar; semptomlara yönelik ilaçlar (nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, glukokortikoidler), hastalığı modifiye etmeye yönelik ilaçlar (yavaş etkili antiromatizmal ilaçlar, remisyon sağlayıcı ilaçlar, immünesupresif sitotoksik ilaçlar)dır.

Geleneksel terapötik piramidal yaklaşım tedavisinde ilk basamakta bir NSAİ ilaçla tedaviye başlanır ve ardından yetersiz yanıt söz konusu ise bu gruptan ikinci ya da üçüncü bir üye ile tedaviye devam edilir.Yine de yetersiz bir cevap mevcutsa hidrosiklorokin gibi düşük toksisiteli ama aynı derecede düşük etkili bir yavaş etkili antiromatizmal ilaç ile devam edilir.

Eğer bu kombinasyon da etkisizse daha potent bir yavaş etkili antiromatizmal ilaç (örneğin altın, d-penisilinamin, sülfasalazin gibi) veya metotreksat ile tedaviye devam edilir. Bu yaklaşımın birkaç açık noktası vardır;

-NSAİ ilaçların yoğun ikili ve üçlü kombinasyonlarla kullanılması özellikle yaşlı hastalarda gastrointestinal komplikasyonlarını arttırmaktadır.

-Yavaş etkili antiromatizmal ilaçların kullanımındaki gecikme eklem hasarına neden olmaktadır.

-Başlanan yavaş etkili antiromatizmal ilacın klinik cevabın takibi için bir dönem etkinlik kontrolü yapılmakta eğer yeterli etkin cevap alınamazsa başka bir yavaş etkili antiromatizmal ilaç başlanmaktadır. Bu süre içinde de engellenmek istenen eklem hasarı yeterli düzeyde engellenememektedir. Bütün bu nedenlerden dolayı günümüzde terapötik piramit yaklaşımı yerini yeni yaklaşımlara bırakmıştır. Yeni yaklaşımların esası hastalığın hafif formdan ağır forma kadar tümüne agresif tedavinin, NSAİ ve yavaş etkili antiromatizmal ilaçlarla tedavinin başlatılması şeklindedir. Remisyon sağlayıcı ilaçlar ile immünesupresif ilaçların erken dönemde nonsteroidal ilaçlardan önce kullanılması belki güçlü toksik etkileri nedeniyle uygun gibi görünmese de nonsteroidal ilaçlarla uzun süre tedavi edilen ve tedavi olamayan hastalara oranla daha az toksisiteye neden oldukları artık kabul gören bir gerçektir. Uzun dönemde gözlenen karlarının yanında önemli tek nokta ideal zamanlama ve hangi spesifik ajanın kullanılacağıdır. Bu hastaların uygun tedavilerinin planlanmasında erken dönemde bazı değerlendirilmelerin yapılması gerekmektedir. Bunlar hastalığın evresi, aktivasyonda olup olmadığı, kötü prognoz kriterlerinin tespit edilmesi gibi değerlendirmelerdir.

Kötü prognoz kriterleri; erken ya da geç başlangıçlı hastalık tipi olması, başlangıçta aktivasyonun uzun süreli olması, etkilenmiş fazla sayıda eklem olması, ekstraartiküler tutulum, kilo kaybı, iştah azalması, vücut ısısında artma, halsizlik gibi genel semptomların olması, subkutan nodüllerin varlığı, sebat eden aktif inflamasyon, erken fonksiyonel kötüleşme, romatoid faktör düzeylerinde yükseklik, C reaktif protein düzeyinde yüksekliğin devamlı olması, artmış eritrosit sedimentasyon hızı, kemik erozyonları ve kırık kayının radyolojik olarak gösterilmesi, genetik belirleyicilerin pozitifliği (HLA-DR4) , düşük sosyoekonomik durum şeklindedir (4). Bunun yanında hastalığın evrenlenmesi de hastalığın süresine ve aktivasyonda olup

olmadığına ve hastalığın kesin tanısının konup konmamasına bağlıdır. Aktivasyon değerlendirilmesi çeşitli faktörlere dayanılarak yapılır. Bunlardan biri hasta ve doktor tarafından ölçülen fonksiyonel durumdur. Diğer fizik muayenedir. Yirmi sekiz eklem (iki el bileği, iki dirsek, iki omuz, iki diz, on metakarpofalangeal ve on proksimal interfalangial eklem) şişlik, hassasiyet, eklem hareket kısıtlılığı ve deforme açısından değerlendirilir. Ayrıca sistemik semptomlar açısından da hasta değerlendirilir. Laboratuvar testleri de diğer bir faktördür. Akut faz reaktanlarından CRP en iyi aktivasyon göstergelerinden biridir. Serum albumin ve hemoglobin düzeyi de önemlidir. Ayrıca radyografide periartriküler osteopeni, eklem aralığının azalması, kemik erozyonlarının oluşması veya bu bulguların kötüleşmesi de önemlidir. Bu faktörler hastaların tedaviye yanıtını ölçmede de kullanılmaktadır (7). Özellikle kötü prognoz kriterlerine sahip, ciddi başlangıçlı hastalarda hastalık modifiye edici ilaçların ilk adım olarak başlanması ve sıkı takip uygulanması önerilmektedir (4). Bunun yanında kullanılan bu ilaçlara ek olarak yeni tedavi seçenekleri oluşturulmaya çalışılmaktadır. Bu yeni tedavi yaklaşımları yeni immüno-supresif ilaçlar, immünoterapi, kök hücre transplantasyonu ve gen tedavisidir.

Yeni immüno-supresif ilaçlar :

Leflunomid : Pirimidin sentezini dihidroorotat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek eden immünmodulator bir ilaçtır. Sekonder olarak da IL-2 sentezini inhibe ve TGF- α yoluyla T ve B lenfosit proliferasyonunu ve antikor oluşumunu inhibe eder. Yapılan çift kör doz bağımlı çalışmalarda günde 10-25 mg alımının yeterli olduğu bulunmuştur. Daha önce yapılan plasebo, metotreksat karşılaştırılmalı bir çalışmada başarı kriterlerini leflunomid kullanan %41 hasta sağlarken, metotreksatta bu oran %35 ve plaseboda %12 olmuştur. Ayrıca metotreksata göre etkisi daha erken başlarken etki süreleri aynı bulunmuştur. Sulfasalazin ile de benzer sonuçlar tespit edilmiştir. Yan etkiler genellikle yüksek dozda daha çok görülüp döküntü, alopesi, yükselmiş transaminaz seviyeleri, kilo kaybı, diyare, bulantı olarak belirtilmiştir. Ancak metotreksat ile yapılan kombinasyonlarında yan etkilerin hem sayısında hem de ağırlığında artış gözlenmiştir(8,9,10).

Mikofenat Mofetil: Mikofenolik asidin ön ilacıdır. Guanozin sentezini inhibe ederek sitotoksik T ve natürel killer hücre aktivasyonunu engeller. Düşük derecede de sitokin ve antikor

üretimi üzerine etkisi mevcuttur. Günde iki defa 2 mg alınır. Diğer immüno-supresiflere göre daha az toksiktir. En sık görülen yan etkisi gastrointestinal (kanama, kramp, kolestasis, pankreatit) şikayetlerdir. Yan etkiler hastaların %72.4'ünde tedavinin ilk yılında gözlenir. Hepatik ve renal toksiteye rastlanmamıştır. Uzun dönemli kullanımına bağlı olarak görülen en ciddi yan etki psöriasisdir. Ayrıca lökopeni de görülebilir. Bunun doza bağımlı olduğu düşünülmektedir(9,10).

Takrolimus : Siklosporini tolere edemeyen hastalara alternatif olarak geliştirilmiştir. Yapı olarak çok farklı olmasına rağmen aynı şekilde etki eder. İntrasellüler reseptörlerine bağlandıktan sonra aktive olan bir ön ilaçtır. T hücre aktivasyonunu, IL-2'nin ve diğer sitokinlerle lökotrienlerin oluşumunu inhibe eder. Ayrıca mast hücre degradesyonunu engeller ve B hücreler üzerine etkileri vardır. Siklosporinle tedavi edilenlere oranla nefrotoksisite, hiperglisemi, santral sinir sistemi problemleri daha fazla görülür. RA'de kullanımına ait insanlarla ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Rapamisin : Takrolimus ve siklosporine benzerdir. Büyüme faktörlerinin hareketini inhibe ederek hücre siklusundaki ilerlemeyi durdurur. İnsan çalışmaları henüz yapılmamıştır.

Amipiriloz/Terafektin : İmmünmodulator ve antiinflamatuvar olarak etki eden sentetik bir monosakarittir. İnsan çalışmaları yapılmamıştır.

Kladribin : DNA prekürsörü deoksiadenozinin analogudur. İnsan lenfositleri üzerine toksik olduğunun bulunması üzerine lenfoproliferatif hastalıklarda kullanılmıştır. Ve diğer antikanser ilaçlardaki gibi yan etkilere (bulantı, kusma, yorgunluk, ateş, alopesi) rastlanmamıştır. Ancak RA'li hastalar uygulandığında belirgin lenfopeni oluştuğu gözlenmiştir.

Azaribin : T hücre aktivasyonunu in vitro olarak pirimidin sentezini orotidilat dekarboksilaz enzimini inhibe ederek durduran bir pirimidin analogudur. Psöriasis hastalarında kullanılmış ve mükemmele yakın sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca psöriatik artritli hastalarda da sonuçlar iyidir. Ancak beklenenden daha yüksek sayıda hastada vasküler tromboz vakasına rastlanmıştır. İlacın bırakılmasından sonra vasküler olayın ilaç bağımlı homosistein seviyesindeki artışa bağlı bir vasküler olay olduğu bulunmuştur. Bu yan etkinin ortadan kalkması için hastalara vitamin B 6 verilmiş ve bu tip tedavi ile izlenen bir RA çalışmasında çok iyi ve güvenilir olduğuna dair faz I/II ça-

laşması yapılmaktadır. Faz III kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır(10).

İmmünoterapi : RA tedavisinde spesifik ve non spesifik tedaviler olarak ikiye ayrılabilir. Spesifik terapilerde artritogenik antijenleri sunan MHC molekülleri ile T hücre reseptörleri ile ilişkilerini değiştirmek için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarda artritogenik antijen ile yarışacak peptidler, T hücrelerinin artritogenik klonlarına yönlendirilmiş monoklonal antikorlar ya da T hücre reseptörlerinin aşılması üzerinde çalışılmaktadır. Aşılama amaç, patojenik T hücrelerini veya peptidlerini ya da HLA peptidlerini düşük subpatojenik bir dozda vererek hasta vücudunun bu moleküllere karşı antikor oluşumunu sağlamaktır. Nonspesifik olan çalışmalar ise antijen spesifik olmayan çalışmalardır. Üretilen peptidler sitokinlerin ya da hücre yüzey reseptörlerinin soluble parçalarını içermektedir. Bu peptidlerin uygulanışı bağlanacakları maddenin kendisini, modülasyonunu ya da ekspresyonunu kompetitif ya da non-kompetitif olarak inhibe eder. **Monoklonal antikorlar**'ın etki mekanizması hedef antijenin fonksiyonunu bloke etmek ya da işlevini yapmasını zorlaştırmak, hedef antijene bağlanarak sitotoksikite indüksiyonu yapmak, hücre fonksiyonunun modülasyonunu sağlayıp intrasellüler sinyalleri değiştirmek, immünreaktif hücrelerin opsonizasyonu ile retiküloendotelial sistemden hareketlerini arttırmak şeklindedir. Bunu da sitotoksik potansiyeli olan bir monoklonal antikorun (Mab) sitotoksik ile konjuge olmasına yardımcı olarak yaparlar. İmmün konjugatlar veya immünotoksinler spesifik hücre yapılara bağlanarak immünsupresif etki gösterirler. İmmün konjugatlar genellikle Mab, hormon ya da büyüme faktörleri olur. Sitotoksinler ise modifiye bir bitki (risin) veya bakteri (difteri veya pseudomonas) toksindir. Sitotoksinlerin iki adet polipeptid bölgesi vardır. Bir bölgesi toksine spesifikken bir bölgesi de sitotoksikiteye neden olur ve genellikle protein sentezini inhibe eder. Bu maddelerin yan etkileri de sitokin release sendromu adı verilen bir sendromdur. Grip benzeri bir tablonun yanında ateş, titreme, baş ağrısı ve bulantı olabilir. Çoğu hastada ciddi olmayan ve kortikosteroid ilaçlarla tedavi edilebilen bir sendromdur. Ayrıca kapiller delik sendromu adı verilen wheezing, pulmoner ödem, periferik ödem ve hipotansiyon gözlenen ve ciddi bir tabloda yan etki olarak gözlenebilir. T hücre miktarında düşme gözlenebilir(11,12).

MHC molekülleri : Tedavinin esasını romatoid artrit ve spesifik class II MHC genleri arasındaki güçlü epidemiyolojik ve

linik birliktelik oluşturmaktadır. Bu antikorların ilk kullanımı plasental dokudan elde edilen anti-MHC class II aktivitesine sahip antikorların kullanımı ile oluşmuştur. Bir çalışmada Sany ve arkadaşları placentel kaynaklı gammaglobulinler ile yarıya yakın sayıda hastanın klinik iyileşme gösterdiği söylenmiştir ve çok yüksek düzeyde antikor kullanımına rağmen tedavi iyi tolere edilmiştir. Ancak tedavinin etkinliğinin nedeni anti-MHC aktivitesinin mi yoksa intravenöz Ig kullanımına mı bağlı olduğu bilinmemektedir. Çünkü bazı kaynaklar tedavide Ig'lerin de yararlı olduğunu söylemektedir. Araştırmacılar antiidiyotipik antikorlar ile immünizasyonu sağlayarak anti-MHC antikorlarının endojen üretimini sağlayarak sürekli ekzojen antikor ihtiyacını azaltacağını ifade etmektedirler(11).

T hücre aracı tedaviler :

CD4 : RA'da CD4'e yönelmiş monoklonal antikorlar (anti CD4 mAb) tedavide son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Anti CD4 mAb'ler dolaşımdaki veya intraartiküler CD4 T hücrelerini kalitatif ve kantitatif olarak düzenlemek amacıyla kullanılmaktadır. RA tedavisinde anti CD4 mAb'larla kalıcı bir iyilik gösterilmiştir. Anti CD4 mAb alımından sonra dolaşan CD4 T hücre sayısında uniform bir azalma gözlenebilir. Pek çok olguda in vitro T hücre fonksiyonları tedavi sırasında sadece geçici olarak azalır. Klinik düzelmeye hastaların yarısında saptanır ve genellikle 1. ayda sonlanır; ancak az sayıda hastada bu cevap uzayabilir. Klinik düzelmeye karşın akut faz reaktanları (ESR ve CRP) birkaç hasta dışında tümünde değişmeden aynı kalmaktadır. Yan etkiler anti CD4 mAb'ların alımı sırasında sıklıkla görülebilir. Ancak genellikle hafif ve geçicidir. En sık yan etkileri ateş, titreme, kızamıklık ve ürtikerdir. Yapılan araştırmalarda CD4 T hücre azlığının süresi ile klinik etkinlik arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir. Bu bulgular anti CD4 mAb tedavisinin RA'de etkili olmasının CD4 T hücre azalmasından başka mekanizmalarla ilişkili olduğunu göstermektedir(11).

CD5 : Tüm matür T hücrelerinde ve B hücre subgruplarında bulunduğu için tedavide bir hedef olarak seçilmiştir. CD5 proliferen T hücrelerin kostimülatörü olarak görev yapar ve memory activated B hücreleri tanımlar. İmmünmodülatör etkileri T hücreye bağımlı olabilir. Refrakter RA'li hasta grubunda CD5 immün konjugat ile yapılan bir tedavide yaklaşık hastaların tümünde CD3+, CD5+ hücrelerde düşme gözlenmiş ve hastaların %66'sında klinik düzelmeye sağlanmıştır. Klinik ce-

vap 1-3 ayda azalmakta, az sayıda hastada uzayabilmektedir. En sık yan etkiler ödem ve sitokin salınımı sendromuna bağlı ateş, miyalji ve grip benzeri şikayetlerdir. Tedavi periyodunda ödem, kilo alımı ve/veya hipoalbuminemi görülmesi çok yaygındır. Bütün bunlara rağmen CD5 hedefli tedavilerin yeterli klinik etkinliği sağlayacağı düşünülmektedir(11).

CD7 : Başka bir T hücre yüzey işareti olan CD7 RA immün tedavisinin farklı bir hedefini oluşturmaktadır. Bu molekül T hücrelerinin büyük bir kısmında vardır ve daha çok aktif T hücrelerinin üzerinde bulunmasına rağmen ekspresyonunun azalmasından memory T hücrelerle, romatoid sinoviyumda bulunan T hücreler sorumludur. Yapılan bir çalışmada anti CD7 mAb'larının alımı , dolaşımında CD7 T hücrelerinin geçici azalmasına neden olmuştur. Klinik düzelme yeterli düzeyde olmamıştır. Altı hastadan ikisinde geçici bir düzelme tespit edilmiştir. Diğer bir Ig'le kombine tedavide benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yan etki olarak ateş, bulantı ve yorgunluk gözlenmiştir(11).

CD52 : RA'in immünomodülatör tedavisinde yeni hedeflerden birisidir. Lenfositler ve monositler üzerinde bulunan bir glikoproteindir. Şiddetli RA'li hastalarda yapılan bir çalışmada CD52 mAb verilmesi ile, 3 yılı aşkın bir sürede CD4 + ve CD7, CD8+ hücreleri içeren lenfositlerde önemli bir azalma gözlenmiştir. Klinik etkisi bu hücre azalmasından bağımsızdır ve açık faz II şeklindeki bir çalışmada belirgin klinik düzelme görülmüş ancak etkisi kısa süreli olmuş ve fazla sayıda yan etki görülmüştür. Bunlar daha çok sitokin (lenfokin) salınım sendromuna bağlıdır. Persistan T hücre lenfopenisinin yanında belirgin hemodinamik etkiler, bronkospazm, infeksiyonlar da gözlenebilir(11,12).

Adezyon Moleküllerine Yönelik Tedaviler :

Kendilerine ait spesifik karşıt reseptöre bağlanarak hücrelerin birbirleriyle ilişkilerini düzenleyerek immün modulatuar etki gösterirler. Lökositlerin vasküler duvardan inflamasyon sahasına geçmesi, T hücreler ve antijen sunan hücreler arasındaki immünregülatuar ilişkileri sağlar. Kavanaugh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada refrakter RA'lı hastalarda ICAM 1 mAb ile hastaların yaklaşık 2/3 ünde bazı cevaplar gözlenmiştir. Bu cevaplar 2 ayda sonlanmıştır. Tedavinin bir sonucu olarak dolaşan lenfositlerin sayısında ve kutanöz alerji indüksiyonunda azalma gözlenmiştir. T hücre cevap azlığı klinik etkinlik ile uyumlu bulunmuştur. Adezyon reseptörlerinin fonksiyonunu

azaltmak için blokan mAb kullanmak yerine karşıt reseptörleri soluble formda maddelerle inhibe etmek de başka bir seçenek olabilir. Bu moleküller bazı vakalarda normal serumda zaten mevcuttur ve inflamatuvar cevapta kompetatif veya inhibitör olarak rol oynar. İnflamasyon alanlarında nötrofil adezyonunu ve artışını azaltabilen adezyon reseptörlerinin soluble formlarından biri P-selektin, diğeri L-selektindir(11).

Sitokinlere Yönelik Tedaviler :

Sitokinlerin hem normal homeostasiste hem de inflamasyonda çok çeşitli fonksiyonları mevcuttur. Bazı sitokinler inflamatuvar yanıtı stimüle ederken bazıları da suprese eder. Romatoid inflamasyon çok sayıda proinflamatuvar sitokinin regülasyonundaki bozukluğa dayanır. Sitokinlerle ilgili tedaviler bir kaç şekilde yapılabilir. Antiinflamatuvar sitokinler ya da sitokin bloke edici ajanlar (monoklonal antikorlar, soluble reseptörler, reseptör antagonistleri, ters sitokinler) kullanılabilir. Mab bağlanarak sitokin ve reseptörüyle etkileşime girerek inhibisyonu sağlar. Soluble sitokin reseptörü de serbest sitokine bağlanır ve hücre membranı ilişkili reseptörlerle etkileşerek inhibisyonu sağlar. Sitokin reseptör antagonistleri ise hedef sitokin ile yarışarak hücre yüzey reseptörü ile ilişkiye girer ve hücreye aktivasyon sinyalinin iletilmesini engellerler. Ters etkili sitokinler ise hedef sitokinin bağlanacağı reseptörle etkileşime girerek etki ederler(12).

Antiinflamatuvar Sitokinler : IL-13 romatoid sinoviyumda bulunan ancak ekzojen yolla verildiğinde proinflamatuvar sitokinlerin yapımını azaltan etkiye sahiptir. IL-10 ile yapılan çalışmalarda biyolojik ve klinik olarak etkin olduğu bulunmuştur. IFN- δ teorik olarak immün cevapta inhibitör etkisi olmasına rağmen klinik çalışmalarda etkin bulunamamıştır(12,13). IL-4'de antiinflamatuvar etkiye sahiptir. RA'de insanlar üzerinde çalışmalar halen yapılmamış olmasına rağmen tümör immünoterapisinde kullanıldığında geçici hipotansiyon, ateş, nazal konjesyon, gastrointestinal problemler, sıvı retansiyonu, geri dönüşlü karaciğer disfonksiyonu gözlenmiştir(1).

Proinflamatuvar Sitokinlerin Blokajı : RA patojenezindeki en güçlü hipotez, sinovyal inflamasyonun ve eklem destrüksiyonunun T hücreler tarafından salınan sitokinlerle ilişkili T helper hücreler aracılığıyla oluşan geç hipersensitivite reaksiyonu olduğudur. CD4 veya CD8 T hücre klonları fonksiyonel kapasiteleri ile ilişkili olarak oluşturdukları sitokin çeşitlerine göre subtiplere ayrılmıştır. Primer olarak interferon gamma

(IFN- δ) ve IL-2 sekresyonunu sağlayan Th1 ile IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13'ü sekrete eden Th2 hücrelerinin blokajı ile tedavi yapılmaktadır. Th1 hücreleri hücre immünite reaksiyonlarından sorumlu iken Th2 hücreleri humoral immünitedeki etkilerinin yanında Th1'lerin baskılanmasında görev yapar(13).

TNF- α Blokajı : Klinik çalışmalarda spesifik bloke edici ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar monoklonal antikolar (infiximab) ve spesifik füzyon ürünlerinden insan immüoglobulini ile bağlanmış soluble TNF reseptör proteinidir (etanercept). İlk yapılan klinik çalışmada eklem şişliği ve hassasiyetinde belirgin azalma yanında laboratuvar değerlerinde (CRP, serum sitokin düzeyleri, sinovyum sitolojik incelemelerinde) de belirgin düzelmeye rastlanmıştır. Ancak terapötik etki geçicidir ve blokan ajanın varlığı ile ilişkilidir. İnfiximab ile etanercept'in etkileri benzerdir. Yan etki olarak baş ağrısı, bulantı ve ateş gibi sık infüzyona bağlı etkiler görülmüştür. TNF α nın RA lı hastalarda görülen kronik hastalık anemisinde de sorumlu tutulduğu bilinmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada TNF (blokajı sonucunda hemoglobin düzeylerinde doza bağlı artış ve IL-6 ve eritropoietin düzeylerinde azalma saptanmıştır. Bu da TNF α nın kronik hastalık anemisinde rol oynadığı ancak bunun eritropoietin inhibisyonu ile değil kemik iliği kırmızı hücre prekürsörlerini direkt etkileyerek yaptığı şeklinde yorumlanmıştır(11,13).

IL-1 Blokajı : İlk tedavi yaklaşımları intraartiküler ve subkütan rekombinant insan IL-1 reseptörü uygulamalarıdır. Bu tedavinin klinik etkinliği limitlidir. Bir diğer tedavi subkütan rekombinant IL-1 reseptör antagonistedir. IL-1 reseptör antagonisti (IL1 ra) doğal olarak çeşitli hücrelerdeki IL-1 reseptörüne bağlanır, ancak inflamasyon için bir sinyale neden olmaz. Böylece endojen IL-1 in kompetatif inhibitörü olarak davranır. IL1 ra, IL1 aracılıklı olayların in vivo ve in vitro inhibitörü olarak rol almaktadır. IL1 ra'nın etkinliği doza bağımlı bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda klinik iyileşme oranı %20 ile %35 arasında bulunmuş ve buna laboratuvar ve radyolojik iyileşmenin de eşlik ettiği tespit edilmiştir. En sık yan etki enjeksiyon yapılan kısımda görülen cilt reaksiyonlarıdır. Tedaviyi takiben yumuşak doku enfeksiyonları da bildirilmiştir. Diğer bir yaklaşım da IL-1 β konvertaz inhibitörlerinin kullanımındadır(11,13).

IL-6 Blokajı : Çeşitli hücrelerde farklı etkileri olan IL-6 özellikle hepatositlerde akut faz reaktanlarının üretimini sağlar. Yapılan bir çalışmada klinik parametrelerde belirgin düzelmeye ve

akut faz reaktanlarının oluşumunda azalma tespit edilmiştir. Yan etki gözlenmemiştir(13).

Metalloproteinaz inhibitörleri : Belirgin olarak üç gruba ayrılır. Birinci grupta kollejanazlar, ikinci grupta jelatinazlar ve üçüncü grupta stromelizinler bulunur. Birçok inflamatuvar stimulus ile aktive olurlar. MMP inhibitörleri enzim aktivitesini inhibe ederek durdururlar. Antrasiklin antibiotikleri MMP-1, MMP-2 ve MMP-12'yi durdururlar. Etkilerini MMP molekülüne metal iyonunu çelasyon yaptırarak sağlarlar. Bu mekanizma antibiyotik etkilerinden farklı bir etkidir. MMP-1 ve MMP-13 doksosiklin ile inhibe edilirler. Daha önce tetrasiklinlerin tedavi protokolünde yer almasının nedeni etyolojide infeksiyöz ajanların yer aldığı düşünülmesiydi. Tetrasiklinin ayrıca kollajenaz inhibisyonu üzerinden etkili olduğu kanıtlanmıştır. RA'de son zamanlarda tetrasiklinlerle tedavinin yeniden revaçta olmasının nedeni yapılan iki randomize kontrollü, çift-kör çalışma sonrasında RA'de tetrasiklin derivativesi olan minosiklinin kullanılması ile orta derecede iyileşme tespit edilmesiydi. Daha önce yapılan birkaç çalışmada hastaların Ritchie skorlarında ve ESR'de küçük ancak gerçek düzelmeler olduğu saptanmış ve plaseboya üstün olduğu kanıtlanmıştır. Yan etkileri diyare, bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı, tat alma bozuklukları, hiperpigmentasyon, dişlerde renk değişikliği, ürtiker, döküntü ve hipersensitivite pnömonisidir. O'dell ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonrasında da tetrasiklinlerin erken RA'li hastalarda efektif bir tedavi olduğu ve hastalık modifiye edici ilaçlara ihtiyacı azaltması yanında remisyonların sıklığını artırdığı bulunmuştur(9,14,15).

Kök Hücre Transplantasyonu : Bu tip tedavide ise geleneksel olarak hayatı tehdit eden hastalıklarda (akut lösemi, kronik myelositer lösemi) veya ciddi malign olmayan hastalıklarda (konjenital immün yetmezlik, talasemi ve aplastik anemi) kullanılan bir tedavi çeşididir. Allojenik kök hücre transplantasyonu bu hastalıklarda küratif tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Önemli olan bu hastalıklarda tedavi ile ilişkili morbidite ve mortalite çok yüksektir. Bu tedaviler öncesi total vücut irradyasyonu veya yüksek doz siklofosamid (4 g/m²) uygulanırken kemik iliği hematopoetik kurtarıcı olarak görev yapar. Bazı hastalarda remisyonları artırdığı ve kürü sağladığı ancak bazı hastalarda relapslar gözlemlendiği sınırlı bilgi olarak söylenmektedir. Allojenik tipte transplant ilişkili mortalite oranının %15-25 olması bu tedavinin kullanımını kısıtlamaktadır. Bu deneysel çalışmalar daha çok ciddi, ilerlemiş ve tedaviye rezistan vaka-

larda yapılmalıdır. Yan etkiler olarak artmış morbidite ve mortalite, nötropenik ateş, fırsatçı infeksiyonlar, erken menapoz, sekonder tümöral durumlar sayılabilir(16).

Gen Tedavisi : Basit olarak ifade etmek gerekirse terapötik nedenlerle hastalara yapılan gen transferidir. Ancak önemli olan genlerin nereye gönderileceğidir. Lokal ya da en çok sistemik problemin olduğu yere gönderilebilir. İntravenöz infüzyon yada subkutan yolla verilebilir. Sistemik gen tedavisinin hedefleri kas, deri, kemik iliği, karaciğerdir. Lokal eks vivo gen tedavisi olarak kullanılan en iyi vektörler MMLV-bazlı retrovirüslerdir. Retrovirüslerin genomlarını konakçı hücrenin DNA'sına entegre edebilme yeteneği ve viral protein sentezinin yokluğu uzun dönem gen tedavisine yardımcı olacak esaslardır. Ayrıca adenovirüs, HSV, lipozomlar ve çıplak DNA in vivo sinoviyuma gen transferi açısından araştırma halindedir(17).

KAYNAKLAR

- Odeh Majed. Short analytical review,new insights into the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis.Clin. Immunol. Immunopathol 1997; 83:103-116.
- Piet L. C. M. Van Riel. Evaluation of early rheumatoid arthritis disease activity and outcome. Baillière's Clin. Rheumatol 1997; 11: 1. 49-63.
- McCarty D. J. Treatment of rheumatoid arthritis. In: McCarty, D. J,Koopman W. J.Arthritis and allied conditions.Pennsylvania :Lea & Febiger, 1993: 877-886.
- Jain R, Lipsky P. E. Treatment of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1997; 81: 57-84
- Fuchs HA., Kaye JJ, Callahan LF. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first two years of disease. J. Rheumatol 1989; 16: 585-586.
- Emery P, Marzo H, Proudman S. Management of patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis Rheumatol 1999; 38(suppl. 2) : 27-31.
- Felson D, Anderson J, Boers M. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis Arthritis Rheum 1995; 38: 727-730.
- Smolen J. Efficacy and safety of the new DMARD leflunomide: comparison to plasebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis Scand J Rheumatol 1999; 28 Suppl 112: 15-21.
- Furst D. Leflunomide, mycohenolic acid and matrix metalloproteinase inhibitors Rheumatol 1999; 38(suppl 2) : 14-18.
- Merkel P, Letouneau E, Polisson R. Investigational agents for rheumatoid arthritis Rheum Dis Clin North Am 1995; 21: 3: 779-795.
- Cush J, Kavanaugh A. Biologic interventions in rheumatoid arthritis Rheum Dis Clin North Am 1995; 21: 3: 797-816.
- Breedveld F. Future treatment Baillière's Clin. Rheumatol 1997; 11: 1: 83-96.
- Breedveld F. Future trends in the treatment of rheumatoid arthritis: cytokine targets Rheumatol 1999; 38(suppl 2) :11-13.
- O'dell J, Paulsen G, Haire C,et. Al Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis with minocycline Arthritis Rheum 1999; 42:8: 1691-1695.
- Trentham D. Antibiotic therapy for rheumatoid arthritis Rheum Dis Clin North Am 1995; 21: 3: 817-834.
- Jantunen E, Myllykangas-Luosujaarvi R. Stem cell Transplantation-a treatment for severe rheumatic diseases? Scand J Rheumatol 1999; 28: 69-74.
- Evans C, Ghivizzani S, Kang R,et al. Gene therapy for rheumatic diseases Arthritis Rheum 1999; 42: 1: 1-16.