

## FİZİKSEL TIP

### ROMATOİD ARTRİT ETYOPATOGENEZİNDE T-HÜCRELERİNİN ROLÜ

#### THE ROLE OF T-CELL IN THE ETIOPATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Figen ARDIÇ MD\*, Mine KÖYBAŞI MD\*, Gülin FINDIKOĞLU MD\*, Z. Rezan YORGANCIOĞLU MD\*,

\* S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

#### ÖZET

*Romatoid artrit patofizyolojisinde T-hücrelerinin anahtar rolünün anlaşılmasıyla selektif biyolojik tedavilerin aciliyeti güncele yerleşmiştir. Bu derlemede belli başlı hastalık düzenleyici biyolojik ilaçların romatoid artrit patofizyolojisindeki bedeflerini açıklamaya çalıştık.*

**Anahtar kelimeler:** romatoid artrit, hastalık düzenleyici biyolojik ilaçlar, T-hücre, etyopatogenez

#### SUMMARY

*The emergence of selective biologic therapies are very actual with understanding of the key role of T-cells in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. In this review, we were trying to explain the role of certain targeted biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in the pathophysiology of rheumatoid arthritis.*

**Key words:** rheumatoid arthritis, biologic disease modifying anti-rheumatic drugs, T-cell, etiopathogenesis

Romatoid artrit (RA) progresif eklem hasarı, ağrı, yorgunluk, mobilite kaybı ve günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmede zorluğa yol açan sistemik, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır (1). Aynı zamanda depresyon, hayat kalitesinde azalma, cerrahi girişimlerde artma (özellikle total eklem replasman cerrahisi) ve hayat beklentisinde ortalama 5 veya 10 yıl arası azalma gibi durumlarla da ilişkilidir. RA aynı zamanda hasta ve sağlık hizmeti verenler için önemli bir finansal yük getirmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde 2001 yılında RA tedavisinin yıllık direkt maliyeti hasta başına 9519 \$ olarak tahmin edilmiştir (2). İndirekt maliyet ise verimliliğin azalması, hayat kalitesinin azalması ve mesleki çalışmadaki sınırlama ile ilişkili olarak daha fazladır.

Epidemiyolojik çalışmalar, ABD ve Avrupa'da popülasyonun yaklaşık %0.5-%1'inin RA' dan etkilendiğini göstermiştir (1). ABD'de RA'nın yaklaşık 2 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir (3). Avrupa'da yayınlanan RA prevalansları çeşitlilik gösterir. En yüksek rapor oranları Almanya ve Finlandiya'da (yaklaşık %3), en düşük oranlar Çek Cumhuriyeti ve Norveç (%0.4-%0.5)'dedir (1).

#### (A) RA İÇİN GELENEKSEL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

RA'nın klinik gidişi alevlenme ve kısmi remisyonlarla karakterizedir (1). Çoğu hasta rekürens kontrol etmek amacıyla uzun süreli tedaviye ihtiyaç duyar. RA semptomlarını düzeltmek amacıyla farklı geleneksel ilaçlar kullanılmıştır (4). Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ağrıyı ve eklem sertliğini azaltır fakat eklem hasarının progresyonunu etkilemezler. Kortikosteroidler RA ile ilişkili inflamasyonu azaltarak güçlü immun supresif etki sağlarlar. Fakat cilt incelmeleri, katarakt, osteoporoz, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi iyi bilinen çok sayıda yan etkileri vardır. DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) grubu uzun süredir RA'nın semptom ve bulgularını kontrol etmek için kullanılmışlardır. Fakat hastaların çoğu ajanlara yeterli cevap göstermemiştir ve bu ajanların yan etkileri sıkırtır ve bazen ciddi boyutlardadır. RA'da metotreksat ilk seçilen DMARD olup karaciğer toksisitesi iyi bilinmektedir ve takip gerektirir. Geleneksel çoğu DMARDs rutin laboratuvar takipleri gerektirmektedir.

## (B) SELEKTİF BİYOLOJİK TEDAVİLERİN ÖNEMİ

Son 10 yılda RA' daki eklem hasarına sebep olan sitokin ilişkilerinin ortaya konmasıyla biyolojik DMARDs (hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar) adı verilen yeni bir terapötik ajan grubu gelişmiştir. Bu ilaçlar spesifik olarak eklem hasarında rolü bulunan TNF $\alpha$  ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinlerin aktivitesini bloke eder. Hücreler arası interaksiyon veya otoantikörler aracılığıyla eklem hasarına katkıda bulunan otoreaktif B hücrelerini hedef alan yeni ilaçlardan geliştirilmiştir.

TNF $\alpha$  ve IL-1 inhibitörlerinin RA semptom ve bulgularını düzelttiği gösterilse de hastaların çoğu bu sitokin bazı tedaviyi geleneksel DMARDs'larla kombine kullanmışlardır (4). Örneğin MTX ve TNF $\alpha$  inhibitörleri ile tedavi edilen hastaların sadece %30-%40'ının semptomlarında %50 ve daha fazla düzelmeye sağlanmış (5-11). Antisitokin biyolojik ajanlarla elde edilen tedaviye cevap oranları, alternatif tedavi seçeneklerinin gerekliliğini ortaya koymuştur. Ayrıca; antisitokin ajanların ciddi enfeksiyonu da içeren bazı yan etkileri arttırdığı gösterilmiştir (12).

## T HÜCRE AKTİVASYONUNU HEDEF ALMAK

RA tedavisi açısından şu anda yapılan klinik çalışmalar T hücre aktivasyonunun selektif hedeflenmesi üzerinedir (13,14). Son 10 yılda yapılan klinik ve laboratuvar çalışmaları T hücrelerinin RA' daki eklem hasarına katkıda bulunan immun hücre tiplerinin koordinasyonunda anahtar rol oynadığını göstermiştir (15). Aktif T hücreleri sinoviyumdaki monosit makrofaj ve fibroblastları stimule ederek proinflamatuvar sitokinler (IL-1 ve TNF $\alpha$ 'yı içeren), matriksmetalloproteazları (MMPs) ve eklemi hasarlandıran diğer maddelerin salınımını sağlar (15). Aktif T hücreleri aynı zamanda osteoklastlar aracılığıyla olan kemik resorpsiyonunu artırır ve daha sonra nötrofil degranulasyonunu aktive edecek olan B hücre aracılı otoantikör üretimini stimule eder (15,16). Bu gözlemler ortaya koymuştur ki, T hücre üst yolak aktivasyonuna yönelik olan terapötik stratejiler kronik inflamatuvar kaskadı etkin olarak azaltabilir. Bu da sitokinlerin veya diğer inflamatuvar mediatörlerin alt yolağa yönelmesine neden olur. Ve böylece RA tedavisi için yeni ve etkili bir strateji geliştirilmiş olur.

## PATOGENEZ

RA sinoviyumun yapısında ve görünüşünde çeşitli karakteristik değişikliklere sebep olur (15,16). Sinovial membranda vaskülarite artışı görülür. Makrofaj benzeri ve fibroblast benzeri hücrelerin sinovial çizilenmesinde artma sonucu hiperplazi gelişir, aktive T hücreleri, makrofajlar, B hücreleri ve inflame dokuya göç etmiş olan nötrofillerden oluşan hücresel infiltrat oluşur. Bu hücresel infiltrasyon inflame sinoviyumda lenf nodu oluşumuyla ilişkili olabilir (15,16). Eklem içindeki bir hatta oluşan progresif doku destruksiyonu "pannus" olarak bilinir (16). Birkaç yeni model RA patogenezi hem doğal hem de adaptif immünitenin tam olmayan aktivasyonu sonucu başladığını öne sürmüştür. Bu koruyucu sistemler aşağıda kısaca tanıtılmıştır.

## I. DOĞAL İMMÜNİTE

Doğal immünite cevabı enfeksiyon ajanlara karşı ilk savunma hattını oluşturur. Bütün hayvanlar mikropları hızlı bir şekilde tanıma ve elimine etme yeteneğiyle doğarlar. Bu, patojenleri germ çizgisinde kodlanmış olan tanıma reseptörleri aracılığıyla tanıyan çeşitli fagositik hücreler, makrofaj nötrofil ve dendritik hücreler aracılığıyla olur. Tanıma reseptör ailesi patojende bulunan, konakta bulunmayan yapıları bağlar. Doğal immünite aktivasyonu hızlıdır. Tipik olarak dakikalar içinde patojen tanınır. Doğal immünitenin diğer bir önemli elemanı ise kompleman olarak bilinen kanda yer alan bir protein grubudur. Aktive kompleman proteinleri, patojenleri sararak onları fagositlerce öldürmek amacıyla işaretler.

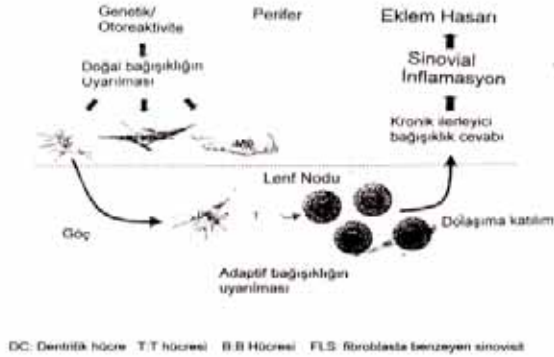
## II. ADAPTİF İMMÜNİTE

Adaptif immün cevap sırasında ikinci defans hattı lenfositler tarafından oluşturulur. Doğal immünitede olan hücrelerin aksine B ve T hücreleri çeşitli genlerin randomize rekombinasyonundan köken alan yüksek spesifik reseptörleri kullanırlar. Spesifik reseptör taşıyan lenfositlerin klonal seleksiyonu çeşitli patojenik ve otolog protein antijenlerin immun cevap oluşturmalarına izin verirler. Hücrelerin klonlarının oluşması gerektiği için doğal immün cevaba göre adaptif immün cevap daha yavaştır. Tipik olarak 3 ila 5 gün sürer. Fakat bellek lenfositlerinin retansiyonu patojenlerle tekrarlayan karşılaşmalarda daha hızlı adaptif cevap oluşturur.

Doğal ve adaptif immünite birbirinden tamamiyle bağımsız değildir. Dendritik hücre, makrofaj ve B hücrelerinden derivate olan antijen sunan hücreler doğal ve adaptif immünite arasında bağlantıyı kurarlar. Patojenler işaretlendikten sonra bu hücreler antijeni MHC-II (major histocompatibility complex-II)'ye sunarlar. MHC-II proteinleri ile kompleks yapan antijenler lenfositler üzerindeki reseptörlerle tanınır, böylece adaptif cevap aktive olur.

### RA'NIN BAŞLAMASI : DOĞAL İMMÜNİTENİN AKTİVASYONU

RA'nın sinovial sıvıda doğal immüntenin aktivasyonu ile tetiklendiği ve uzun süren otoimmün cevabın başlaması ile geliştiği düşünülmektedir. Bu otoimmün cevap adaptif immün sistemin aktive T hücresi ile koordine edilir ve artiküler kemik ve kartilajın kademeli destrüksiyonu ile sonuçlanır (Şekil.1) (15-18). Bu modellerde başlangıçtaki doğal immüntenin cevabı dendritik hücreler, makrofaj ve fibroblast benzeri sinoviositler ile oluşur. Bu hücreler, T hücresi ve B hücresi gibi diğer inflammatuar hücreleri hasarın olduğu bölgeye taşımak amacıyla inflammatuar sitokinler salırlar. Sinovyuma göç eden nötrofiller immün kompleks oluştururlar ve sinoviyumu hasarlandıran enzimler üretirler (16).



**Şekil 1.** Uygun genetik yatkınlığı olan kişide hem doğal hem de adaptif immüntenin aktivasyonu Romatoid artrit başlangıcı ve ilerlemesine katkıda bulunur (DC=dendritik hücre, FLS= fibroblast-benzeri sinoviosit, Mφ=makrofaj, T=T hücresi).

Doğal immünite aktivasyonu Toll like reseptör agonistleri (endotoxin proteoglikanlar ve bakteriyel DNA) veya eklemde daha önce bulunan immün kompleksler aracılığıyla tetiklenebilir (16). Otoantikor olan RF (Romatoid Faktör), antisiklik citrullinated peptid (anti-CPP) antikorları gibi immün kompleksler komplemanları aktive edebilirler ve kimyasal mediatörlerin salınımına yol açarak inflammatuar hücrelerin migrasyonunu stimüle edebilirler. RF ve anti-CPP antikorları RA semptomlarının başlamasından birkaç yıl önce birçok hastada saptanmıştır

(19). Fakat bu otoantikorların varlığının RA'nın kötüleşmesine neden olmaktan çok, basit bir manifestasyonu olabileceği durumu halen netleşmemiştir (17).

### RA PROGRESYONU: ADAPTİF İMMÜNİTENİN KRONİK AKTİVASYONU

Antijen sunan hücreler – en önemlileri dendritik hücreler- erken doğal immünite cevabı oluşturup ardından gelişen hızlı, adaptif immüneyi birleştirirler ve bu olay RA'nın progresyonunda rol alan kronik inflamasyonu ve eklem hasarını oluşturur. Aktive olan dendritik hücreler antijenleri tanır ve yüzeylerinde bulunan MHC-II moleküllerine tanıtırlar. Bu dendritik hücreler artritogenik antijenleri tanıtmak için lenf nodlarına göç ederler. Genetik yatkınlığı olanlarda artritogenik antijenlerin otoreaktif T hücrelerine sunulmasıyla adaptif immün kaskad aktive edilir ve böylece patojenik otoimmün cevap başlar (16,17).

Antijen sunan hücrelerin (APC) antijenleri özellikle artritogenik antijenleri sunması T hücrelerinin aktivasyonu ile sonuçlanır. Daha sonra tartışılacağı gibi T hücrelerinin tam olarak aktive edilebilmesi için APC tarafından uyarılmış olmaları gerekir. Antijen prezentasyonu uyarımla eş zamanlı olmaktadır. Bundan sonra aktive olan T hücreleri proliferasyon ve kan damarlarının endotelial hücreleri arasında sinovyuma göç etmektedirler. Aktive edilmiş efektör T hücreleri eklemde birikerek sinovyumda inflammatuar cevabı başlatırlar (18).

### RA PATOFİZYOLOJİSİNDE T HÜCRELERİNİN ANAHTAR ROLÜ

Her ne kadar RA patofizyolojisi tamamen bilinmese de T hücrelerinin önemli role sahip oldukları açıktır. RA'lı hastaların eklemlerinde çok sayıda T hücre infiltrasyonu ve bu hastaların sinovial hücrelerinin yaklaşık %30-%50'sinin T hücresi olduğu bulunmuştur (18). RA'da ana role sahip olan bu T hücrelerinin immün yetmezlikli farelerin sinoviyumuna transfer edildiğinde gösterilmiştir ki patojenik T hücrelerinin transferiyle farede kollajenin indüklediği artrit gelişimi önlenmiştir (20,21). Bundan başka T hücrelerine antijen sunan MHC moleküllerinin, gelişen RA'da genetik faktör olarak yüksek riske neden olduğu bulunmuştur.

### T HÜCRELERİNİN AKTİVASYONU

Önceden tanımlandığı gibi T hücrelerinin aktivasyonu APC ta-

rafından antijen prezentasyonu ve kostimulasyonu ile olur. RA'ya neden olan antijen bilinmemesine rağmen muhtemel antijenlerin artiküler kartilajla ilgili birkaç spesifik protein (örneğin tip II kollajen, proteoglikan, agrekan, kartilaj link protein) veya sistemik antijen (sitrullin proteini, ısı şok proteini, G6P izomeraz, RF) olduğu düşünülmektedir (16,17). Ayrıca T hücreleri enfeksiyöz ajan antijenleri ile moleküler benzerlik gösterebilirler ve böylece aktive olabilirler (17). Bu açıklanamayan antijenler, devam eden inflamasyon ve eklem hasarı ile RA'nın progresyonuna etki etmeye devam edeceklerdir (16).

MHC molekülleri T hücrelerine antijen sunmakta önemli rol oynarlar. (Şekil 1). Yüzeysel reseptörlere prezente edilecek antijenler dendritik hücrelerin MHC-II molekülleriyle taşınırlar. T hücre yüzeyinde bulunan spesifik reseptörler (TCR) MHC-II/Antijen kompleksiyle birleşerek T hücre aktivasyonunu başlatırlar. MHC-II'yi kodlayan polimorfik genlerin (HLA DQB1, HLA DQA1 ve özellikle HLA DRB1), RA gelişme riskinde önemli etkileri olabilir (22). Tek başına; yüksek riskli homozigot allellerin varlığı dahi RA gelişme riskini yaklaşık 5 kat arttırmaktadır (23). Bu mekanizmalarla T hücrelerinin HLA moleküllerindeki saf antijenlerle karşılaştıktan sonra aktive olup olmadıkları kesin değildir. Birkaç ihtimal ileri sürülmektedir (16). Örneğin bu HLA molekülleri self-reaktif T hücrelerinin artritogenik antijenlere toleransını bozarak HLA molekülleri ile T hücre reseptörleri arasında gelişen eşsiz etkileşimlerle T hücreleri aktive olur. Veya bu HLA molekülleri, moleküler benzerlikten dolayı kendi kendilerine bu süreçte yer alabilirler. T hücrelerinin yalnızca antijen ile karşılaşması immun cevabı büyütme için yeterli değildir. T hücrelerinin aktivasyon, proliferasyon ve farklılaşması için en az bir kostimulasyon gerekir. APC'lerin kostimulasyon yokluğunda T hücreleri sessiz kalacaklardır (24). CD80/CD86-CD28 kostimulasyon yolu iyi

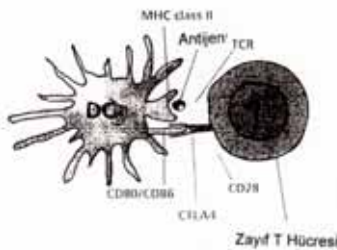
tanımlanmıştır. Kostimulasyon APC yüzeyinde yer alan moleküllerin (CD80 veya CD86) T hücre yüzeyinde yer alan CD28 reseptör molekülüyle bağlanmasıyla gerçekleşir (Şekil-2). T hücrelerinin kostimulasyon reseptörlerinin uyarılmasıyla yine T hücrelerinin neden olduğu çeşitli intrasellüler immunolojik aktivite başlamış olur; IL-2 ekspresyonunda artma, T hücre ekspresyonu stimülasyonu, T hücre efektör fonksiyon aktivasyonu ve hücre ölümünün inhibisyonu gibi (25).

CD80/CD86'nın CD28 ile etkileşmesi ile oluşan kostimulasyon yolu, T hücreleri aktivasyonunun pozitif veya negatif regüle edildiği çeşitli yolların yalnızca bir tanesidir. CD80/CD86-CD28 ile gerçekleşen T hücre kostimulasyonunun en önemli regülatörü CTLA4 (Cytotoxic-T-lymphocyte-associated antigen 4) olup, bu molekül aktive T hücrelerince ekspresyon edilir ve APC üzerinde yer alan CD80/CD86'ya bağlanmak için CD28 ile yarışır. Ve böylece T hücre aktivasyonu zayıflatılmış olur (Şekil 2) (25). Ayrıca CTLA4'ün CD80/CD86'ya bağlanmasıyla membrana bağlı CTLA4 T hücrelerine negatif sinyal gönderir.

CTLA4'ün CD80/CD86'ya bağlandığı bölge; CD28'in bağlandığı bölgeye benzer (26). Fakat CTLA4'ün CD80 ve CD86'ya afinitesi daha fazladır (sırasıyla; yaklaşık olarak 2500 kat ve 570 kat) (27). Böylece CTLA4, CD80/CD86'ya bağlanmak için CD28 ile yarışır. CTLA4'ün CD80/CD86'ya bağlanması ile IL-2 ekspresyonu ve T hücre proliferasyonunu inhibe eder (25). CTLA4, T hücreleri tarafından aktivasyondan hemen sonra ekspresyon edilir; kostimulasyondan sonra ilk olarak 24 saat sonra izlenir. Ve yaklaşık 48 saat sonrasına kadar pik düzeylerde olur ve yaklaşık 96 saat sonra serumda tespit edilemez (28).

## RA'DA AKTİVE EDİLMİŞ T HÜCRELERİNİN İNFLAMATUAR CEVABI

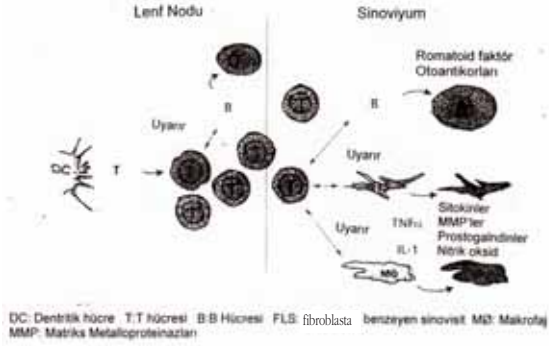
Antijen ve kostimulasyon ile aktive edilmiş T hücreleri proliferasyon uğrarlar ve eklemde inflamatuvar stokinleri serbestleştirirler (IFN $\gamma$  ve IL-17). T hücre sitokinleri, diğer inflamatuvar hücreleri (makrofajlar ve nötrofiller dahil) eklemde yönlendirirler (Şekil.3). (18). Bu sitokinler ayrıca diğer immun hücreleri de uyararak bu hücrelerin kimyasal mediatörlerini serbestleştirip inflamatuvar cevabı büyütürler. İnfiltratör makrofajlar, RA'da önemli role sahip olan IL-1 ve TNF $\alpha$  dahil olmak üzere çeşitli kimyasal mediatörler salarlar (18). Makrofajlar kartilaja direkt zarar veren; oksijen radikalleri, NO, MMPs ve PG olmak üzere çeşitli maddeler de üretirler (16). T hücrelerinden derivate sitokinler (örneğin IFN $\gamma$  ve IL-17) ve T hücrelerin



DC: Dendritik hücre T: T hücresi B: B Hücresi FLS: fibroblast benzeri sinoviyal hücre  
Mhc II: II. Sınıf Majör Histokompatibilite Kompleksi TCR: T hücre reseptörü CTLA4: Sitotoksik T  
Lenfosit ile ilgili antijen-4

**Şekil 2.** T hücresi üzerindeki CTLA4'ün dendritik hücre üzerindeki CD80/CD86'ya bağlanması CD28'in CD80/86 ile bağlanmasını engelleyerek ko-stimülasyonu zayıflatır.

B hücreleri ile direk ilişkisi B hücre aktivasyonuna neden olarak, otoantikor olan RF oluşumuna neden olurlar. Hücre-hücre etkileşimi ve antikor üretimiyle B ve T hücrelerinin adaptif immun cevapta rol oynadığı açıktır. Bunlara ek olarak T hücreleri osteoklastlarla kemik doku harabiyetini stimule eder (16).



**Şekil 3.** Aktivasyonu takiben T hücreleri farklılaşır, çoğalır ve Romatoid artrit patogenezinde alta yatan immunolojik kaskadı koordine eder.

Birçok sitokin hedef eklemde salınır da özellikle TNF $\alpha$  ve IL-1'in RA'da eklem hasarında önemli mediatörler oldukları düşünülmektedir (15). TNF $\alpha$  öncelikle monosit ve makrofajlardan üretilse de B hücrelerinden, T hücrelerinden ve fibroblastlardan da salınır. TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 ve GM-CSF (granülosit-monosit koloni stimule edici faktör) olmak üzere diğer proinflatuar sitokinlerin salınımını stimule ederek, lökosit migrasyonunu artırarak, sinoviyal ve kondrositlerde doku hasarlandırıcı enzimler salarak RA'nın patogenezine katkıda bulunabilmektedir. IL-1; öncelikle monosit ve makrofajlardan üretilse de endotel hücreleri, B hücreleri ve aktive T hücrelerince de üretilir. RA'da eklem hasarında en önemli etkiyi IL-1 yapar. IL-1'in stimule ettiği sinoviyal fibroblast ve kondrositlerin salgıdığı MMPs, serbest radikaller ve PG'ler kartilajı hasarlandırır. IL-1, osteoklastlarla pannus-kemik zonunda, subkondral kemikte (29) ve eklem içine nötrofil infiltrasyonunu artırarak (15) kemik resorpsiyonunu da artırır.

Sinoviyum içindeki bu aktive inflamatuvar süreç, makrofaj ve diğer hücrelerden düzenli bir şekilde salınan kimyasal mediatörlerle meydana gelen kademeli kartilaj hasarı, osteoklastların aktivitesi ile hasarlanan kemik doku ve sinoviyal hücrelerin artmış belirgin proliferasyonu ile sonuçlanır.

Sonuç olarak, geleneksel DMARDs grubuna refrakter, aktif ve kötü prognoz kriterlerine sahip erken RA hastaları gibi seçilmiş hasta gruplarında T-hücre hedefli biyolojik DMARDs gru-

bu, maliyet-yarar analizleri sonrasında geleneksel tedavi seçeneklerinin yerini alabileceği düşünülebilir. Bu güncel konuda araştırmalar sürmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2004;22:1-12.
2. Michaud K, Messer J, Choi HK, et al. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a three-year study of 7,527 patients. *Arthritis Rheum*. 2003; 48:2750-2762.
3. Arthritis Foundation. Available at: <http://www.arthritis.org/conditions/diseasecenter/ra.asp>. Accessed September 10, 2004.
4. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350:2591-2602.
5. den Broeder AA, Creemers MC, van Gestel AM, et al. Dose titration using the Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF-alpha. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:638-642.
6. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48:35-45.
7. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1400-1411.
8. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-681.
9. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients re-

- ceiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-1939.
10. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1594-1602.
  11. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1051-1065.
  12. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350:2167-2179.
  13. Emery P The therapeutic potential of costimulatory blockade with CTLA4lg in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003;12:673-681.
  14. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4lg. *N Engl J Med*. 2003;349:1907-1915.
  15. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis, *N Engl J Med*. 2001;344:907-916.
  16. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423:356-361.
  17. Bennett SR, Falta MT, Bill J, Kotzin BL Antigen-specific T cells in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2003;5:255-263.
  18. VanderBorgh A, Geusens P, Raus J, et al. The autoimmune pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of autoreactive T cells and new immunotherapies. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;31:160-175.
  19. Melen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 2004;50:380-386.
  20. Mima T, Saeki Y, Ohshima S, et al. Transfer of rheumatoid arthritis into severe combined immunodeficient mice. The pathogenetic implications of T cell populations oligoclonally expanding in the rheumatoid joints. *J Clin Invest*. 1995;96:1746-1758.
  21. Haqqi TM, Qu XM, Anthony D, et al. Immunization with T cell receptor V beta chain, peptides deletes pathogenic T cells and prevents the induction of collagen-induced arthritis in mice. *J Clin Invest*. 1996;97:2849-2858.
  22. Zanelli E, Breedveld FC, de Vries RR. HLA class II association with rheumatoid arthritis: facts and interpretations. *Hum Immunol*. 2000;61:1254-1261.
  23. Jawaheer D, Thomson W, MacGregor AJ, et al. "Homozygosity" for the HLA-DR shared epitope contributes the highest risk for rheumatoid arthritis concordance in identical twins. *Arthritis Rheum*. 1994;37:681-686.
  24. Schwartz RH. T cell anergy. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:305-334.
  25. Carreno BM, Collins M. The B7 family of ligands and its receptors: new pathways for costimulation and inhibition of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:29-53.
  26. Linsley PS, Brady W, Urnes M, et al. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen S7. *JExpMed*. 1991;174:561-569.
  27. Greene JL, Leytze GM, Emswiler J, et al. Covalent dimerization of CD28/CTLA-4 and oligomerization of CD80/CD86 regulate T cell costimulatory interactions. *J Biol Chem*. 1996;271:26762-26771.
  28. Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity*. 1994;1:405-413.
  29. Abramson SB, Amin A. Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:972-980.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Figen Ardıç  
Ahmet Hamdi s. 20/12  
06170 Yenimahalle-Ankara  
Tel: (0312) 343 8595  
Fax: (0312) 363 3396  
e-mail: figenardic@hotmail.com