

Romatoid Artritte Tamamlayıcı ve Bütünleyici Tıp Uygulamalarının Dünü, Bugünü ve Yarını

Complementary and Alternative Medicine in Rheumatoid Arthritis: Yesterday, Today and Tomorrow

^{id} Mustafa İKİZEK^a, ^{id} Ceyhun NURİ^a, ^{id} Nimet Emel LÜLECİ^b

^aİntegratif Tıp Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

^bMarmara Üniversitesi, Halk Sağlığı ABD, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET Romatoid artrit [rheumatoid arthritis (RA)], en sık görülen otoimmün eklem hastalıklarından birisidir. Toplumun yaklaşık %0,5-1'ini etkileyen RA için mevcut hedefe yönelik tedavi protokolleri hastalık aktivitesini ölçer; konvansiyonel, steroid olmayan antiinflatuar ilaçları [nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)] ve metotreksat gibi biyolojik olmayan hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçları [disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)] kullanır. Bununla birlikte tedavilerin bazılarında etkili şekilde yanıt vermeyen hastalar vardır ve verilen ilaçlar hastaları tatmin etmemektedir. Bu nedenle acilen yeni çözümlere ihtiyaç duyulduğu açıktır. Son zamanlarda tamamlayıcı ve alternatif tıp [complementary and alternative medicine (CAM)], RA tedavisinde son derece popülerdir. RA hastaları hayatlarında en az bir kez tamamlayıcı tedavilere başvurmuştur. CAM, genellikle modern tedavilerin yerine geçmek yerine onlara ek ve destekleyici olarak kullanılır. Mevcut biyolojik ilaçların sınırlamaları ve yan etkileri yüzünden, RA'lı birçok kişinin yüzünü CAM'a çevirmesi şaşırtıcı değildir. Aslında, bitkisel ilaçlar, diyet müdahalesi, manuel terapi, kalori kısıtlaması ve epigenomik yaklaşımlar kas-iskelet ağrısını azaltmada ümit vadetmektedir. Bu çalışmamız, RA tedavisinde CAM hakkında bilinenlere kısa bir genel bakış sağlar ve ayrıca yeşil çay, *Tripterygium wilfordii*, *Curcuma longa*, *Veratrum grandiflorum* ve *Camellia sinensis* gibi bitkilerin farmakolojik etkileri hakkında son bilgileri özetlemektedir. Bu derleme, ayrıca mikrobiyom, nütrigenomik ve RA arasında bildirilen korelasyon ve altta yatan moleküler mekanizmaları da özetlemektedir. CAM tedavilerinin etkili olabileceği mekanizmaların derinlemesine anlaşılması ve netleştirilmesi RA semptomlarının azaltılmasında yeni moleküler ve besinsel hedeflerin keşfine yol açabilir ve RA hastaları için yeni tedavi olanakları sağlayabilir. Bunun sayesinde CAM ve konvansiyonel ilaç uygulamalarının RA tedavisinde entegrasyonuna yardımcı olabilir. Sonuç olarak burada, bazı rasyonel CAM modalitelerinin, RA tedavisindeki potansiyel rolünü incelemeyi amaçladık.

ABSTRACT Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most prevalent autoimmune inflammatory joint diseases. RA affecting approximately 0.5-1.0% of the population. Current treatment-to-target strategy for RA measure disease activity scores and use conventional, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and non-biological disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) as methotrexate. However, there is a significant proportion of patients who do not respond efficiently to some of these therapies which has been far from patient satisfaction. Therefore, it is apparent that novel remedies are urgently needed. Recently, complementary and alternative medicine (CAM) is extremely popular worldwide for the alleviation of RA. Many RA patients frequently seek CAM at once in her/his life. CAM is usually used in addition to, and not as a substitute for conventional therapies. Given the poor effect of current drugs and the side effects, it is not at all surprising that many individuals with RA turn their face to CAM. Herbal medicines, dietary intervention, manual therapy, caloric restriction and epigenomic approach are promising in reducing musculoskeletal pain. This study provides a brief overview of what is known about CAM as a treatment for RA and will also summarize recent data for pharmacological effects of herbs including green tea, *Tripterygium wilfordii*, *Curcuma longa*, *Veratrum grandiflorum* and *Camellia sinensis*. Here we also summarize reported correlation and underlying molecular mechanisms among microbiome, nutrigenomics and RA. Deep understanding and clarification of the subtle mechanisms by which CAM therapies may be efficacious can be lead to discovering new molecular and nutritional targets in the relieving symptoms and provide new treatment opportunities for RA patients. This may assist the integration of CAM and conventional practices in the treatment of RA. Collectively, we aimed here to examine the potential role of some rationale CAM modalities in RA therapy.

Anahtar Kelimeler: Geleneksel ve tamamlayıcı tıp; romatoid artrit

Keywords: Traditional and complementary medicine; rheumatoid arthritis

Correspondence: Mustafa İKİZEK
İntegratif Tıp Kliniği, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: mustafaikizek@gmail.com

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri.

Received: 30 Nov 2019

Received in revised form: 15 Jan 2020

Accepted: 16 Jan 2020

Available online: 20 Jan 2020

2630-6425 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Geleneksel tıp, alternatif tıp, tamamlayıcı tıp, bütüncü tıp, bitkisel tıp, Çin tıbbi gibi hastalıkları tedavi etmek ya da önlemek için tek başına ya da başka tedavilerle birlikte uygulanan halk tıbbi uygulamalarına verilen genel bir addır.^{1,2} Yüzyıllardır modası geçmeyen bu disiplinlerin isimlendirilmesinde herkesi tatmin edici bir fikir birliğine varılamamış olsa da hepsinin içeriği birbirine yakındır. Popülasyon çoğunluğunun kanser ve kronik rahatsızlıklar başta olmak üzere birçok hastalıkta kullandığı ve kullanımını da giderek artan bu “tıp” lar insanın zihninde benzer çağrışımları yapar (Tablo 1). Fakat yine de bu disiplinler arasında önemli nüanslar yok değildir.^{3,4} Ülkemizde geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları (GETAT) olarak da bilinen bu bütüncü tıp terimleri; alternatif tıp, bitkisel tıp ve geleneksel tıp ile değiştirilerek bazen de birbirlerine karıştırılarak kullanılmaya devam etmektedir.

Bir ülkenin kendi geleneklerine has motifler taşıyabilen günümüzün tamamlayıcı tıp yaklaşımları; Batı tıbbi da denilen klasik tıbbi uygun ya da hâkim sağlık sistemine tam olarak dâhil olamayan geniş bir yelpazede uygulama alanlarına sahiptir. İsimler ve tanımlar bu kadar çok olunca ister istemez kafa karışıklıkları da ortaya çıkmaktadır. Ancak yine de tamamlayıcı tedaviler söz konusu olunca aklımıza hemen Galenik, astrolojik ve Orta Çağ’ın büyüleri halk tıbbi gelmemelidir.³⁻⁵

NEYE ALTERNATİF, KİME TAMAMLAYICI?

Geleneksel tıbbi gösterilen ilgi her geçen gün artmaktadır. Tıbbin alternatifi mi olurmuş, tarzı ateşli tartışmalar hâlâ güncelliğini korusa da pek çok ülkede, bütüncü sağlık hizmetleri mevcut sağlık sistemi içine entegre edilmiştir. Dünyada adına “complementary and alternative medicine (CAM)” denilen tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarının tarihi, insanlık tarihi kadar eskidir.³ Uzun bir geçmişi olan geleneksel tıp, aslında insanın bu dünyada en değerli hazinesi olan sağlığının korunmasında, iyileştirilmesinde ve hastalıklarının tanı, teşhis ve tedavisinde kullanılan bilgi, beceri ve uygulamaların tamamıdır. Bu uygulamalar, kültürden kültüre, toplumdaki topluma, inançtan inanca farklılıklar gösterse de amaç aynıdır; fiziksel ve zihinsel hastalıklarımızdan bir an önce kurtulmak. Unutmamak gerekir ki, şu anki alternatif tıp olarak adlandırdığımız birçok yöntem kendi dönemlerinin modern tıbbiydi.

Günümüzde tamamlayıcı tıp, artık modern tıbbin içinde kendine yer bulmuştur. “Alternatif tıp” terimi, bir şekilde geleneksel veya “ana akım” ilaç tedavilerine aykırı bir tedavi şeklinde algılanabildiği için kimi zaman yanlış anlaşılmalara neden olabilmektedir. Bu yanlışlıktan kaçınmak için “tamamlayıcı tıp” terimi, modern tıbbin aktif bir destekçisi olarak kullanılmaya başlanmıştır.⁴ Fakat burada önemli bir

TABLO 1: Farklı isimler altında çeşitli CAM uygulamaları.

Dünyada	Ülkemizde
• Traditional medicine	• Geleneksel tıp
• Alternative medicine	• Alternatif tıp
• Complementary medicine	• Tamamlayıcı tıp
• Complementary and alternative medicine (CAM)	• Tamamlayıcı ve alternatif tıp
• Integrative medicine	• Bütüncü tıp
• Holistic approach	• Bütünsel yaklaşım
• Integrative and complementary health approaches (ICHA)	• Bütüncü ve tamamlayıcı sağlık yaklaşımları
• Traditional Chinese medicine (TCM)	• Geleneksel Çin tıbbi
• Western medicine	• Batı tıbbi
• Ottoman medicine	• Osmanlı tıbbi
• Folkloric medicine	• Halk tıbbi
• Phytotherapy	• Fitoterapi
• Herbal medicine	• Bitkisel tedavi

En genel ifadesi ile bir çatı terimi olarak geleneksel tıp dediğimizde sağlık problemlerini önlemek ve tedavi etmek amacıyla bazen tek başına bazen de diğer tedavilerle beraber uygulanan tamamlayıcı ve bütüncü terapiler aklımıza gelir.

nokta, destek tedavileri sırasında “önce zarar verme” ilkesinin, bütün sağlık çalışanlarının birinci önceliği olması gerektiğidir.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde CAM ifadesi popüler olmakla birlikte, Almanya’da doğal tedavi yöntemleri (natural therapy) veya bütünsel tıp (holistic medicine) terimleri en yaygın olanlarıdır. Son zamanlarda daha da kapsayıcı olmak adına ABD’de bütüncü ve tamamlayıcı sağlık yaklaşımları (integrative and complementary health approaches (ICHA) terimi kullanılmaya başlanmıştır ve 1998 yılında da Ulusal Tamamlayıcı ve İntegratif Sağlık Birimi [National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM)] kurulmuştur. Ülkemiz de dünyadaki gelişmelerden geri kalmayarak bu konularda gereken adımları atmıştır. Kanıt dayalı geleneksel ve tamamlayıcı tıp ile ilgili yürütülen çalışmalar sonucunda, 2014 yılında 29158 sayılı “Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları (GETAT) Yönetmeliği” ile var olan hukuki boşluk ortadan kaldırılmıştır. GETAT/CAM uygulamalarının, modern tıp ile birlikte ehil ellerde doğru şekilde icra edilmesini hedefleyen bu yönetmeliğin amacı, insan sağlığına yönelik geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulama yöntemlerini belirlemek, bu yöntemleri uygulayacak kişilerin eğitimi ve yetkilendirilmeleri ile bu yöntemlerin uygulanacağı sağlık kuruluşlarının çalışma usul ve esaslarını düzenlemek olarak belirtilmiştir. Ülkemizde, T.C. Sağlık Bakanlığına bağlı Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Daire Başkanlığı tarafından yürütülen GETAT faaliyetleri Avrupa’da Avrupa Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Federasyonu (EFCAM) çatısı altında toplanmıştır.

NEDEN CAM?

Modern tıbbın, ilaç endüstrisinin ve Doğu tıbbının olmazsa olmazlarından olan bitki tabanlı tedaviler tarih boyunca ilgi odağı hâline gelmekle kalmamış, bu tedaviler Batı ülkelerinde kademeli olarak yasallaşmıştır.⁴ Dahası 2015 Nobel Kimya Ödülü bütün dünyada gözlerin bir kez daha GETAT uygulamalarına çevrilmesine yol açmıştır. Çin tıbbını, kendi bilimsel araştırmalarına temel alan Tu Youyou’nun, sıtma tedavisinde kullanılan bitkisel kaynaklı artemisininin ilacını keşfettiği Nobel’lik çalışmasından sonra CAM sektörü bütün dünyada canlanmıştır. Politika

bilimi perspektifinden bakıldığında ise gösterilen bu yoğun ilgi, 21. yüzyılda CAM’ın daha da gelişmesi için büyük bir stratejik başlangıç olmuştur.⁵

Hasta olsun ya da olmasın, insanların gereksinim hissettikleri bir anda yeni tedavi arayışı içine girmesini kimse yadırgamaz. ABD genelinde rastgele seçilmiş 1.035 kişiye uygulanan bir anket çalışmasında, alternatif sağlık hizmeti kullanımının olası belirleyicileri araştırılmıştır.⁶ Alternatif sağlık hizmetlerinin kullanımını, kişinin sağlık durumunu, değerlerini ve konvansiyonel ilaca yönelik tutumları inceleyen bu anket sonucunda dört eğilim ortaya çıkmıştır:

CAM’a yönelmenin en önemli nedeni, hastanın almakta olduğu biyomedikal tedaviden umduğunu bulamaması ve hissettiği memnuniyetsizliktir. Hastaların büyük çoğunluğu, olası bütün biyomedikal tedavileri aldıktan sonra, tedavinin sınırlı bir başarı elde ettiği durumlarda ya da tedaviden beklenen etkiyi görmediğinde CAM uygulayıcılarına danıştıklarını belirtmişlerdir.

Çalışmaya katılanlar, birçok konvansiyonel ilacın yan etkileri ve toksisitesi gibi konular hakkında giderek daha fazla endişeye kapıldıklarını ifade etmişlerdir. Analjezik ilaçların gastrointestinal kanama gibi yan etkileri, hastalarda modern tıp kullanımını sınırlandırabilmektedir. Ayrıca ölümler ve hastaneye yatışın başlıca nedenleri olan hastane enfeksiyonları ve antibiyotiklere karşı artan direnç yüzünden hastalar, hastane ortamından uzaklaşarak daha az toksik olduğunu düşündüğü alternatifler arayışlara girmektedir. Bitkisel tedavilerin daha zararsız olduğu kanaatiyle de iyi hekimlik uygulamalarının olduğu bir CAM kliniğine başvurumaktadırlar.

Hastalar, kendilerine özel zaman ayrılıp dinlenilmesini ve doktoruyla hastalığı ve tedavisi hakkında daha samimi bir diyalog kurulmasını istiyorlar. Biyomedikal tedavi, hâlâ bazı hastaların gözünde çoğunlukla kişisel olmayan ve teknolojiye bağımlı mekanik bir yöntem olarak görülüyor. Hastalar; doktoruyla lezyonlar, hastalık isimleri ve laboratuvar değerleriyle değil, kendilerini zor ve karmaşık yaşamları olan dertli insanlar olarak gören bir uzman olarak “dertleşmek” istiyor ve otoriter değil kendileriyle empati kuracak hekimler arıyorlar.

Her şeye rağmen CAM tedavileri hastalara bir şekilde cazip gelmektedir. İnancının, beklentisinin ve algılarının çoğu kez doktorlar tarafından ihmal edildiğini düşünen hastalar, hastalığın doğası ve anlamı ile ilgili inanç ve ritüeller içeren uygulamalara kolaylıkla yönelebilmektedir. Öyle ki bazı hastalar, doktorların sadece reçeteli ilaçlar vermesi durumunda kendileriyle uygun şekilde ilgilenmediklerini hissetmişlerdir. Fiziksel aktivite ve diyet gibi farmakolojik olmayan alternatif tedavilere değinmeyen doktor tavsiyelerini de rahatlıkla kulak ardı edebilmektedirler.

Bu çalışmadan 15 yıl sonra yapılan diğer başka bir çalışmada, birbiriyle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 2).^{1,6} Son olarak, bu ve benzeri anket çalışmaları şunu da göstermiştir; internetin hayatımıza girmesiyle CAM bilgi kaynaklarına daha hızlı erişim sağlanmış ve kulaktan kulağa yayılan CAM uygulamaları hızla yaygınlaşmıştır.

ROMATOİD ARTRİT

Tıbbi ve teknolojik tüm gelişmelere rağmen, romatoid artrit [rheumatoid arthritis (RA)], gibi birçok kronik hastalığa yine de etkin bir tedavi henüz bulunamamıştır.^{7,8} Her şeye rağmen belirsizliğini koruyan RA patofizyolojisinde genetik, epigenetik, cinsiyet, beslenme, çevre ve yaşam tarzı gibi çeşitli faktörler önemli katkıda bulunurlar. Genetik faktörler riskin %50-60'ını oluştururken, geri kalan risklere enfeksiyon hastalıkları, tütün kullanımı ve bağırsak bakterileri gibi değiştirilebilir ve müdahale edilebilir birçok etken eklenebilir (Şekil 1).⁹ Kronik, inflamatuvar ve otoimmün bir hastalık olan RA, kadınlarda erkeklere

kıyasla iki kat daha sık görülür. Kadınlar ve erkekler üç ana biyolojik noktada farklılık gösterir: hücre başına düşen X kromozomu sayısı, mevcut seks hormonlarının türü ve miktarları ile hamile kalma yeteneği. Bunların her birinin immünolojik sonuçları vardır.¹⁰⁻¹²

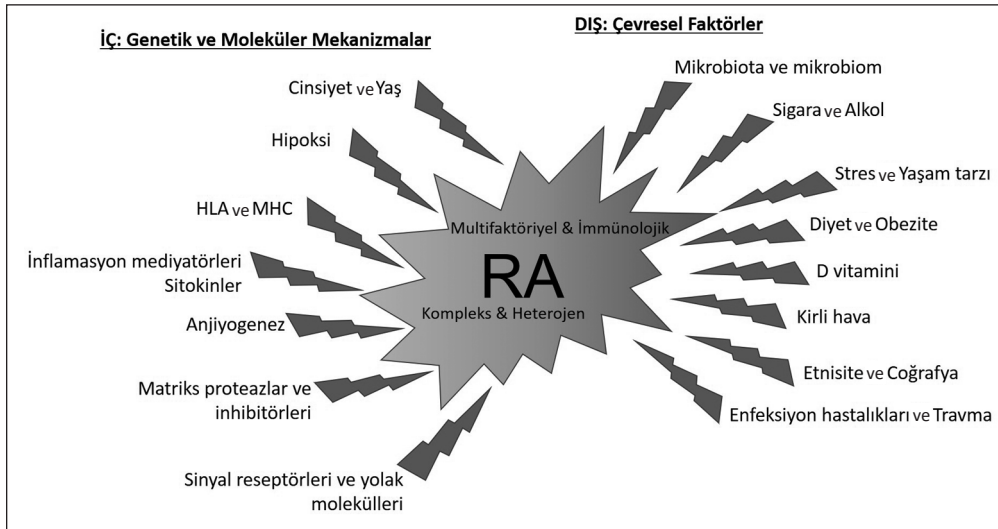
RA, çoğu kez romatoid faktörü ve sitrüline edilmiş proteinlere karşı gelişen otoantikörlerin etkisiyle eklemlerde meydana gelen lokal ve sistemik inflamasyon ile karakterize edilir.¹¹ Hâlsizlik, uykusuzluk ve eklemlerde görülen ağrılar en sık görülen üç şikâyettir. Artritin özellikle kronik bir durum olması kişinin fiziksel ve psikolojik sağlığı üzerinde büyük bir etki oluşturur ve yaşam kalitesini bozar. Dünya nüfusunun ortalama %0,5-1'lik bir dilimini etkileyen RA, öncelikle el ve ayak eklemlerini tutsa da kalp ve akciğer dokusu gibi sekonder organlarda da hasarlara neden olabilir.¹¹ Ülkemizde RA prevalansı erkeklerde %0,56; kadınlarda %0,89'dur.¹²

RA sadece günümüzün değil geçmişin de hastalığıdır. Antik Mısır papirüslerinde ve Hipokrat devrinde gayet iyi bilinen RA, tedavi edilmeye çalışılan bir hastalıktı. O dönemdeki yaygın bir inanış olan 4 sıvı teorisine göre, kan, balgam ve safra nehirlerinin vücut içindeki akışındaki dengesizlikler neticesinde gut ve artrit ortaya çıkıyordu.³ Romatizmanın İngilizce karşılığı olan rheumatoid, akış, nehir ve sıvı anlamlarına gelen -rheum kökünden gelmektedir.

2040 yılında 18 yaş ve üstü 78 milyon Amerikan vatandaşına yeni RA teşhisi konulacağı tahmin edilmektedir ki bu rakam Amerikan toplumunun %26'sına denk gelmektedir.

TABLO 2: Hastaların alternatif tedavilere ilgi duymasına katkıda bulunan faktörler.¹

- | |
|---|
| 1. Kötü hastalık prognozu ve etkili tedavi eksikliği |
| 2. Ana akım tedaviler dışında bilinmeyen egzotik terapileri araştırma hissi, hastanın her şeyi deneme isteği |
| 3. Hastayı güçlendirme. Hastanın kendi öz bakımında kendini aktif bir katılımcı gibi hissetmesini sağlamak |
| 4. Doğal (!) olan herşeyin iyive sentetik kimyasalların kötü olduğuna inanan kültürel değerler ve inanç sistemleri |
| 5. Geleneksel Çin, Ayurveda ve folklorik halk hekimliği de dâhil olmak üzere yöresel halk tıbbını kullanma geleneği |
| 6. Komplo teorileri ve ilaç şirketlerinin "doğal ürünler" i gözden düşürme çabalarına zıt hareket |
| 7. İnternet ve arama motoru teknolojisi sayesinde birbiri içine girmiş çok miktarda doğru ve yanlış bilgiye hızlı erişim imkanı |
| 8. Hastanın ayağına doğrudan pazarlama kampanyaları. Cazip ambalajlar ve göz alıcı "bilimsel" jargon içeren ürünlerin promosyonu |
| 9. Viral sosyal medya mesajları. Arkadaşlar, akrabalar ve diğerleri tarafından yayılan batıl inançlar, tıbbi mitler, sağlık önerileri ve "kanserin tedavi sırları" gibi mucizevi duygu sömürüleri ve hastanın bunları uygulamaya istekli olması |



ŞEKİL 1: RA'ya yol açabilen faktörler.

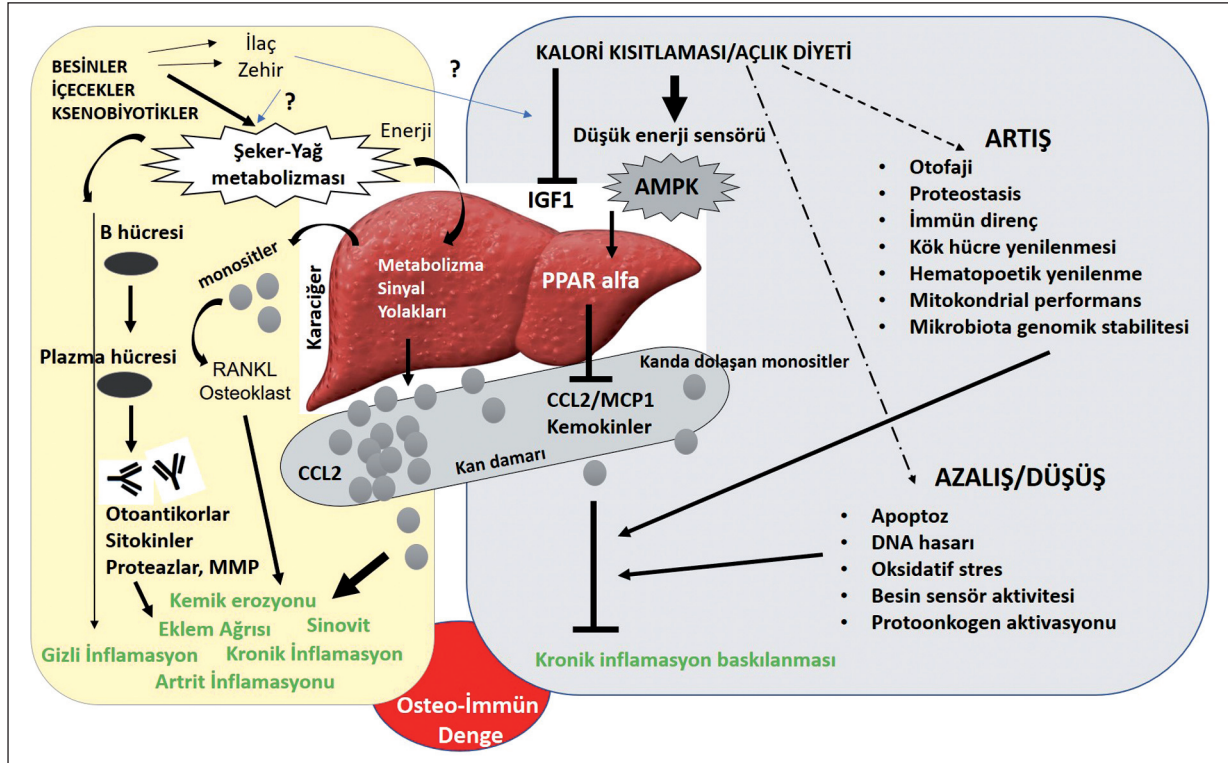
Bu yüzden RA'ya yol açan ve şu an net bir şekilde ortaya konulamayan nedenlerin gün yüzüne çıkarılması, ardından da bir an evvel etkili tedavi protokollerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Son 20 yılda hastalığın patofizyolojisi ve patogenetiğinin daha iyi anlaşılması ve biyolojik ilaç tedavilerinin keşfedilmesiyle hastaların yaşam kalitelerinde bir derece iyileşme sağlanmıştır. Ancak RA yine de henüz tedavi edilemiyor. En azından hastada ağrı ve şikâyetleri azaltmak ulaşılabilir bir ön hedef olsa da birçok hastada bunu bile başarmak kolay değildir.^{7,10,13,14} Sonuç olarak, RA patogenezindeki çok değişken mekanizmaların nasıl birbirleri ile etkileştiğinin anlaşılması, tedavinin kişiselleştirilmesini sağlayacak ve mevcut deneme-yanılma algoritmalarının dışında daha etkin alternatif yollar bulunmasının önünü açacaktır.

ROMATOİD ARTRİTTE KONVANSİYONEL TEDAVİLER

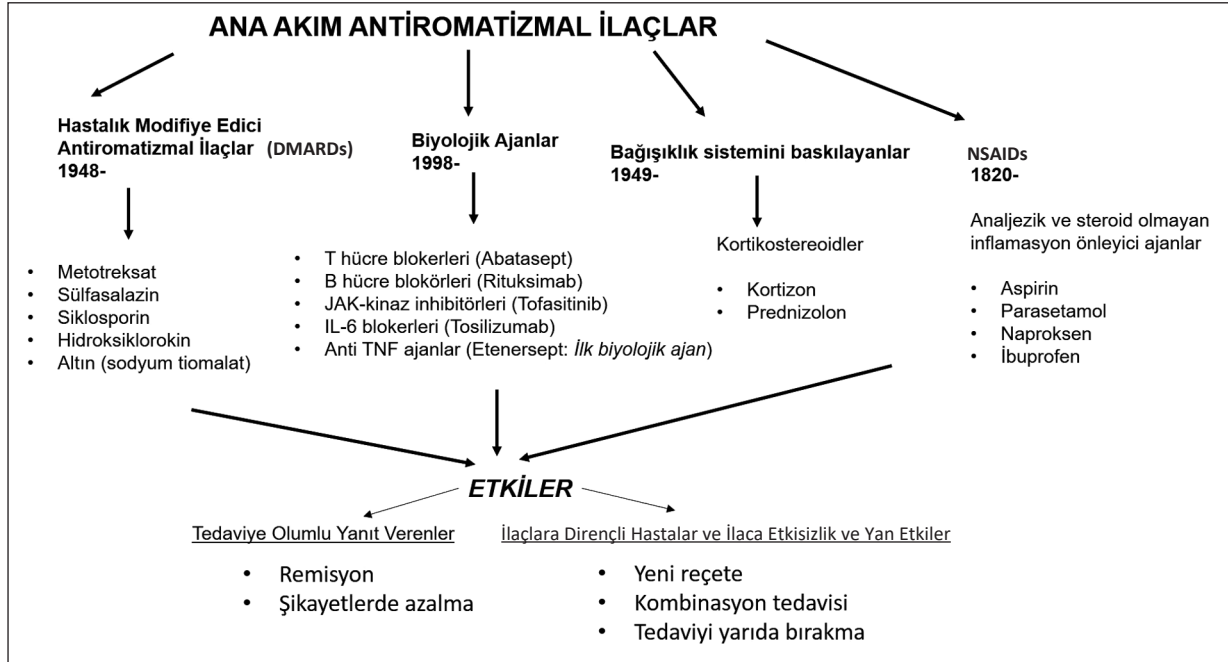
Modern konvansiyonel tıp, çoğunlukla Descartes'in kartezyen düşüncesine odaklı, kanıta dayalı güncel tıp protokolleridir. Protokolün özünü "hedefe yönelik tedavi (treat-to-target)" ya da "deneme-yanılma algoritma (trial-and-error algoritmları)" oluşturur.¹⁵ Bu tedavilerde beklenen amaç, hastalığın remisyona girmesini sağlamak ya da erken dönemde hastalık aktivitesinde bir azalmaya yol açmaktır. Bir sonuç alınmadığı takdirde farklı ilaçların birlikte kullanılacağı kombine terapilere geçilmektedir.

"Hedefi tedavi et" yaklaşımında kritik nokta doğru hedefin nasıl belirleneceği ve uygun protokol algoritmalarının ne şekilde tasarlanacağıdır. Çünkü RA patofizyolojisinde rol alan onlarca molekülün varlığından hâlâ habersiziz. T hücresi, B hücresi, sinoviyum, makrofajlar, plazma hücresi, interlökinler (IL), fibroblast, dendritik hücresi, T regülatör hücresi, mast hücresi, matris proteazlar (MMP), nükleer faktör-kappa B transkripsiyon faktörü (NFkB) ve aktive T hücrelerinin nükleer faktörü (NFAT) gibi transkripsiyon faktörleri moleküler oyuncular modern tıbbın tedavi için seçtiği hedefler arasındadır (Şekil 2).^{15,16}

Ülkemizde ve bütün dünyada romatolojik hastalıkların medikal tedavisinde, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar [disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)] tedavinin temelini oluşturmaktadır. Bu ilaçlardan biri tümör nekroz faktörü (TNF) sinyal yolak antagonisti olan adalimumabdır. Artrit ve sedef hastalığı gibi otoimmün hastalıkları tedavisinde satış rekorları kıran bu ilacın küresel cirosu, 2018'de, 2017 yılına oranla %8,2'lik bir artışla 20 milyar dolara ulaşmıştır. Bu da onu dünyada en fazla reçete edilen ilaçlar arasına sokmaktadır. Bu ve benzeri ilaç tedavileri ile artrit patolojisinde rolü olan moleküllere ve yukarıda birkaçını saydığımız hücresel hedeflere yönelik tedavi yaklaşımlarıyla hastalığın önüne geçilmeye çalışılır (Şekil 3). Ancak ne yazık ki bu ilaçlar çoğu zaman tedavide yetersiz kalmakta ve yan etkilerinin önüne geçilememektedir.¹⁵⁻¹⁷



ŞEKİL 2: RA'da olay yerine mikro ölçekte bir bakış.



ŞEKİL 3: RA'da güncel medikal tedaviler.

Hastalar bazen de kendi kişisel tercihleri ile devam eden tedavilerini yarım bırakmaktadırlar. Tüberkülozlu hastalara anti-TNF tedavisinin verilememesi gibi tıbbın ilaç veremediği çaresiz

durumlarda ya da istenmeyen yan etkileri nedeni ile antiinflamatuvar bir ilaç almak istemeyen hastalar tamamlayıcı tıp uygulamalarına yönelmektedirler.

ROMATOİD ARTRİTTE TAMAMLAYICI TIP UYGULAMALARINA BİR BAKIŞ

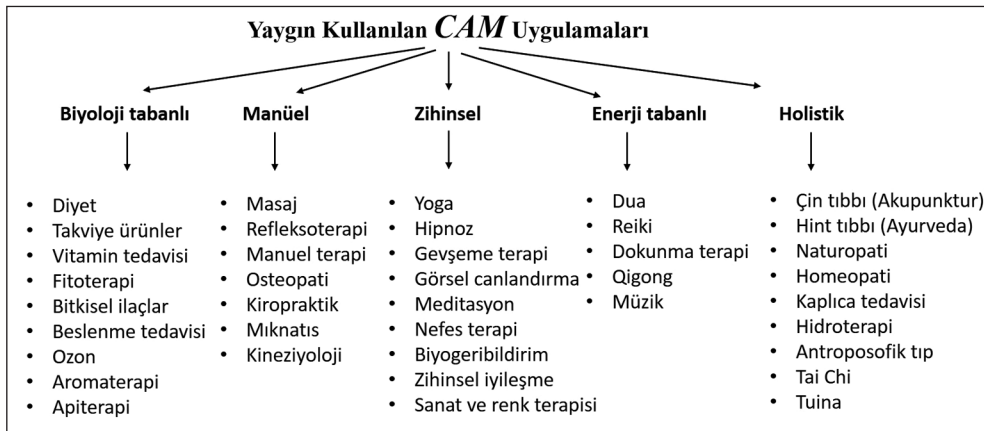
CAM, GETAT ve ICHA gibi farklı isimler altında olsa da hastaların tamamlayıcı destek tedavilerine ilgisi çok yüksektir. Dünyanın hemen her yerinde çok geniş bir faaliyet alanı olan CAM, RA ve kanser başta olmak üzere birçok hastalıkta sıklıkla kullanılmaktadır (Şekil 4). Dünyada hâlen ortalama her yüz kişiden biri artrit hastasıdır.¹¹ Yapılan çalışmalarda, ayakta tedavi edilen romatoloji hastalarının yarısından fazlası ağrılarını dindirmek için CAM yöntemlerine başvurduklarını ve CAM ilaçlarını kullandıklarını söylemiştir.¹⁸⁻²⁰ İngiltere’de artrit hastaları arasında yaşam boyu CAM kullanımını yaygınlığı %38 iken ABD’de RA hastaları arasında CAM kullanımının prevalansının %28-90 arasında olduğu tahmin edilmektedir.¹⁹

Romatizmal hastaların şikâyetlerinin en başında çok boyutlu bir yapısı olan kronik ağrı gelmektedir. Öyle ki bu kronik ağrı, CAM kullanımının en önemli öncü göstergesidir. Kronik ağrı tedavilerinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen modern teknikler ve biyoilaçlar birçok insan için hâlâ yeterli kalmaktadır. Yapılan bir çalışmada, erişkinlerin yaklaşık %33’ünün ve çocukların da %12’sinin kronik ağrı tedavisinde CAM’den faydalandığı tespit edilmiştir.²¹ CAM’ın romatizmal hastalıklarda yaygın şekilde kullanılması şaşırtıcı değildir. Modern tıbbın kronik hastalıkların tedavisinde başarısız kalabildiği durumlara romatizmal ağrıların oluşturduğu stres, kaygı ve gündelik yaşamda hareket sınırlayıcı koşullar eklenince hastalar ister istemez tamamlayıcı tıp

arayışlarına yönelmektedir.²² Artritin kronik, sistemik ve otoimmün bir hastalık olması işleri daha da karmaşık hâle sokmaktadır. Elimizde DMARDs gibi çok güçlü biyolojik ilaçlar olmasına rağmen pratik uygulamada karşımıza istenmeyen yan etkiler, bazen de hayata kasteden ciddi tablolar çıkabilmektedir. Sonuçta da hastalar çevresel faktörler dediğimiz diyet, egzersiz ve bitkisel katkı maddelerine yönelmektedir (Tablo 3).²³ DMARDs tedavilerinde bilinen en büyük sorun ilaçların etkisizliğidir. Etkisizlik oranı %50’lere kadar çıkabilmektedir.¹⁷ Hastalar fiziksel ve duygusal güç sağlamak için alternatif yollara yönelmekte ve çok fazla sayıdaki tamamlayıcı tıp hizmetlerinden yararlanmaktadırlar.

Ancak bu noktada ilginç bir durum söz konusudur; hastaların neredeyse yarısı almakta olduğu CAM uygulamalarından doktorlarına hiç bahsetmemektedirler.²⁴ Bunun sebepleri arasında en başta gelenler şunlardır; doktorun bunu hiç sormaması, hastanın doktoruna söylemeyi unutmaması, hastanın doktorun yargılamasından korkması.

RA tedavisinde CAM uygulamaları için şu anda altın bir kural ve standart yoktur. Ehlîyetsiz ellerde karşımıza kötü sonuçların çıkabileceği ihtimali göz ardı edilemese de CAM uygulamalarını bütünüyle reddetmek doğru değildir. Artık günümüzde kanıtlanmış bilimsel CAM uygulamaları, romatizmal hastalıkların tedavisinde destekleyici tedaviler olarak rağbet görmektedir. Yoksa son zamanlarda ABD’de olduğu gibi ana biyomedikal tedavi uygulayıcıları ile tamamlayıcı tıp taraftarları arasında süregelen paralel varoluş tartışmaları hiç bitmeyecektir. Paralel geri-



ŞEKİL 4: Beş başlık altında yaygın olarak kullanılan CAM uygulamaları.

TABLO 3: Çay flavanollerinin kan farmakokinetik profili.

	Poşet siyah çay		
	Poşet yeşil çay	mg/dL	Yeşil çay ekstresi
Gallik asit	1,6	22,9	1,0
Kateşin	14,7	42,1	14,1
Kafein	110,9	268,9	4,2
Epigallokateşin; EGC	269,6	103,4	24,9
Epikateşin; EC	76,5	39,8	38,3
Epigallokateşin gallat; EGCG	213,6	230,8	193,3
Apikateşin gallat; ECG	119,3	122,5	130,0
Gallokateşingallat	2,0	2,3	45,5
Kateşingallat	1,4	5,6	15,8
Toplam theaflavin	-	35,2	-
EGC, EC, EGCG ve ECG toplamı	679,0	496,5	386,5
Toplam flavanol	697,1	546,5	461,9

limden ziyade ortaklığa ve iş birliğine geçiş politikalarının (parallel to partnership) hastaların yararına olacağı bildirilmektedir.²⁵ Uzun direnmeler sonrasında Amerikan Romatoloji Koleji [American College of Rheumatology (ACR)], CAM tedavilerinin hastalar arasında çok yaygın olarak kullanıldığını onaylamış ve romatolog üyelerinden CAM konularını hastalarıyla rahatlıkla konuşabilecek düzeyde bilgi ve tecrübelerini artırmaları istemiştir. Üstelik ACR, romatologlara gerektiğinde kendi biyomedikal tedavileriyle, etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış CAM tedavilerini birlikte kullanmalarını tavsiye etmiştir.²¹⁻²⁵

ARTRİTE AÇLIK TEDAVİSİ

Deneysel araştırmalar, iltihaplı romatizma gibi inflamatuvar, dejeneratif ve metabolik hastalıklarda kalori kısıtlamasının potansiyel yararlarına işaret etmektedir.²⁶⁻³⁰ RA'lı hastalar şikâyetlerini hafifleten diyetlerden ve semptomlarını azaltan tıbbi orucun faydalarından sıklıkla bahsederler. Çalışmalar, 7-10 günlük modifiye açlık sürelerinin ardından uygulanan kısıtlı diyetin RA tedavisinde yararlı olabileceğini göstermektedir.²⁶ RA ve kilo çok yakın bir ilişki içinde oldukları için bu çalışmalar ile kalori kısıtlaması yaklaşımının RA tedavisinde ekstra katkı sağlayabileceği sonucuna varılmıştır.^{27,28}

Aralıklı oruç, gün aşırı oruç, kısa-uzun süreli oruç ve tedavi-diyet amaçlı oruç gibi çok farklı isimler altında farklı aç kalma ritüel türleri vardır. Bu

distlerin danjikisi ve Yahudilerin Yom Kippur'u tarzında hemen her kültürde oruç ritüelleri vardır. Ramazan orucu ise bilimsel literatürde kısa süreli aralıklı oruç olarak adlandırılır.^{29,30} Science ve Lancet gibi prestijli dergilerde yayımlanan bu açlık araştırmaları fasting (oruç) terapinin önemine dikkat çekmektedir. Terapötik ve klinik açlık, malnütrisyona neden olmadan, günde yaklaşık 500-800 kcal gıda alımı şeklindedir. Katı gıda alımını kısıtlayan bu bilinçli oruç tutma eylemi, çoğunlukla geleneksel, ruhsal, dini ya da tıbbi nedenlere dayanarak dünya çapında uygulanmaktadır. Kronik ağrı sendromlarının, hipertansiyonun ve metabolik sendromun tedavisinde, tıbbi olarak kontrol edilen değiştirilmiş orucun 7-21 günlük periyotlarla etkili olduğuna dair deneysel ve gözlemsel kanıtlar vardır.^{26,27} İlginç olarak Almanya'da 1982 yılında Tıbbi Oruç ve Beslenme Derneği kurulmuş, derneğin 18. Uluslararası Kongresi Oruç ve Beslenme Kongresi (AGHE) 2019 yılında düzenlenmiştir.

RA'da oruç ve bunu takiben vejeteryan diyetin faydalı etkileri randomize kontrollü çalışmalarla artık doğrulanmıştır.²⁷ Başlangıçta 7-10 gün oruç ve takiben bireysel olarak ayarlanmış bir vejeteryan diyet ile gerçekleştirilen ve Lancet dergisinde yayımlanan randomize bir çalışmada oruç hastaları, 1 yıllık araştırma süresi sonunda çeşitli laboratuvar belirteçleri de dâhil olmak üzere hastalık aktivitesinde önemli bir azalma saptanmıştır.^{26,27} Sistematik bir derlemede, en az 3 ay boyunca takip edilen artrit hastalarında, oruç

tutmanın klinik olarak yararlı bir etki yarattığı bulunmuştur.²⁷ Bu nedenle mevcut kanıtlar, oruç tutmanın ardından vejetaryen beslenmenin RA tedavisinde yararlı olduğunu göstermektedir. En az 3 ay boyunca takip verilerini rapor eden kontrollü çalışmalar, oruç tutmanın klinik olarak yararlı bir etki yarattığını ortaya koymaktadır.³⁰⁻³³

Kalori kısıtlamasının veya aralıklı olarak düzenli oruç tutmanın kronik, dejeneratif ve inflamatuvar hastalıkların yavaşlatılması veya önlenmesinde yararlı olduğunu gösteren deneysel çalışmalar ile diyetin ve beslenme alışkanlıklarında yapılan müdahalelerin mevcut farmakolojik tedavi stratejilerini desteklemek veya tamamlamak için uygun bir yaklaşım olduğu uzun zamandır bilinmekte ve klinikte uygulanmaktadır.^{34,35} Bütün bu bilimsel araştırmalar, Mavi Kuşak sakinleri olarak tanınan 100 yaşına kadar yaşayanların mottosu ile yani “azı karar çoğu zarar” özdeyişiyle özetlenebilir. Nobel komitesi de, 2016 yılında açlık ve otofaji araştırmalarıyla tanınan Yoshinori Ohsumi’yi Nobel Tıp Ödülü’nü vererek ödüllendirmiştir. Makro, mikro ve şaperon-aracılı olarak sınıflandırılan otofaji, hücrenel homeostaz ve vücudun iç ve dış stres etkenlerine karşı kullandığı lizozomal bir biyoyıkım sürecidir.^{36,37} Oruç ve kalori kısıtlamasının, otofaji ve hücrenel temizliğini hızlandırdığı uzun yıllardır bilinmektedir. Hatta solucanlarla yapılan çalışmalarda, açlığın yaşam süresini uzattığı bulunmuştur. Orucun, rapamisin kompleksinin memeli hedefi 1 [mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1)] yolağını kullanarak otofajiyi regüle ettiği bir diğer gerçektir. mTOR; büyüme faktörleri, amino asitler, hücrenin enerji durumu, stres ve oksijen gibi birçok sinyale yanıt veren bir serin-treonin protein kinazdır. mTOR, hücre sağkalımını, hücre büyümesini, hücre döngüsünü ve hücre metabolizmasını düzenler ve vücutta homeostazı korur.^{38,39}

2019 yılında yapılan bir çalışmada ise farelerde 12 saatlik açlığın, beta-hidroksibutirik asit düzeylerini artırıp, böylece “forkhead box O1 (FOXO1)” transkripsiyon faktörü ve antioksidatif enzimi olan heme oksijenaz 1(HO1)’i düzenlediği bulunmuştur.⁴⁰ Beta-hidroksibutirik asidin ayrıca NFkB ve NLRP3 inflamazomunun aşağı regülasyonu yoluyla inflamatuvar tepkileri ve apoptotik hücre ölümünü azaltarak hücre hasarını önlediği ortaya konulmuştur.⁴⁰ NFkB

zaten ana transkripsiyon faktörü olarak inflamasyon süreçlerinde kritik bir role sahiptir. Bir keton cismi olan beta-hidroksibutirat, karaciğerde yağ asitlerinden sentezlenir ve ortamdaki glukoz miktarının vücudun enerji ihtiyacı için çok düşük olduğu uzun süreli açlık durumlarında karaciğerden çevre dokulara ana enerji taşıyıcısı olarak iş görür. Bu bağlamda orucun ve tıbbi perhizin yararlı fizyolojik etkileri, yaşam süresini uzatabilme gücü, anti-aging etkileri ve hastalıkları önlemedeki katkısı son dönemde bilim dünyasında yeniden gündem olmaya başlamıştır.²⁹

HORMETİK UYARICI

Diyet rejimindeki değişikliklerin RA’daki rolü bütün yönleriyle henüz anlaşılmamış olsa da hastalar sık sık doktorlarına nasıl besleneceklerini ve hangi diyetleri uygulayacağını sormaktadırlar. Hatta birçok hasta doktor tavsiyesi olmaksızın kendi başına çeşitli diyet girişimlerine başvurur.^{27,34,35} Özetle oruç, perhiz ya da diğer farklı isimler altında listelenen kalori kısıtlama diyetleri, hormetik bir etkiye sahiptir. Latince kıskırtmak ve uyandırmak anlamına gelen “hormaein” kelimesinden türetilmiş hormesis kavramı hücrenin veya bir canlının yaşamını tehlikeye atan iç ve dış faktörlere karşı verdiği tepkinin iki fazlı olduğunu ifade eden bir kavramdır.⁴¹ Hormesiste canlı, stres faktörlerinin düşük dozlarında bundan yarar sağlar ve kazançlı çıkar, ancak yüksek dozlarda canlı zarar görür. Azı karar çoğu zarar ilkesinin bilimsel bir açıklaması olan hormetik oruç, adına ne dersek diyelim, kronik romatizmal hastalıklarda şu olası faydalara sahiptir:^{26-30,34}

Diyet kısıtlamaları, immünoşansansı, yani bağışıklık sisteminin yaşlanmasını yavaşlatır.

Oruç ya da orucu taklit eden diyetler vücutta anti-inflamatuvar yanıtı harekete geçirir.

Oruç taklit diyeti farelerde ve muhtemelen de insanlarda otoimmün bozukluklarını hafifletir ya da tersine çevirme potansiyeline sahiptir.

Bütün bunların yanında her şey dozunda iyidir anlayışına göre naturopatik ve hormetik bir tedavi olan tıbbi orucun dozu çok iyi ayarlanmalıdır.²⁹ Etkisiz dozdaki bir açlık yarardan çok zarar getirerek protein rezervlerinin kaybı ve metabolik asidoz gibi vücutta moleküler ve fizyolojik düzensizliklere yol

açabilir. Örneğin bilinçsiz ve uzman kontrolünde yapılmayan uzun süreli açlıklar (prolonged starvation) ölümlü sonuçlanabilmektedir.⁴² Süresi 2 aydan fazla olan açlıklarda rapor edilen ölüm vakaları bilinmektedir. Özellikle obez hastalarda uygulanan bu diyetler sırasındaki ölümler, yeniden besleme aşamasında meydana gelir.^{43,44} Yeniden beslenme sendromu (refeeding syndrome)nda, uzamış açlıktaki protein katabolizmasına bağlı olarak hücre içi elektrolit özellikle de fosfat kaybı olur.⁴⁵ Yeniden beslenmeye başlanıldığında, o güne kadar yetersiz beslenmiş hastada insülin kaynaklı hücre fosfat alımı artar. Sonuçta bu durum ölüme kadar giden hipofosfatemi, rabdomiyoliz, solunum ve kalp yetersizliği ve aritmilere yol açan klinik bir tablo olarak karşımıza çıkar. Ancak kısa süreli kontrollü tedavi oruçlarında yeniden beslenme sendromu vakaları gözlemlenmemiştir.^{45,46}

Süresi 48-120 saat olan açlıklarda, vücuttaki büyüme sinyalleri azalırken farelerde ve insanlarda toksinlere karşı hücrel direnci artıran mekanizmalar aktive olur. Uzun süreli bu oruç, hematopoietik-kök hücre bazlı hücre rejenerasyonu ve immünosupresyonun tersine döndürülmesini teşvik etmek için insülin benzeri büyüme faktörü-1/protein kinaz A (IGF-1/PKA) yolağını yavaşlatır.⁴⁶ Bu çalışma ile uzun süreli aç kalmanın dolaşımdaki IGF-1 seviyelerini düşürerek kök hücrelerin korunmasında, strese dayanıklılıkta ve hücrelerin kendilerini yenilemesinde önemli bir rol oynadığının moleküler bir temeli de bulunmuş oldu.

ARTRİTTE BİTKİSEL TERAPİLER VE HERBAL YAKLAŞIMLAR

Bitkisel tedavi diğer bir adıyla fitoterapi dediğimizde aktarlarda satılan şifalı otlardan ve bitki çaylarından tutun bitkilerin aktif kimyasallarına varıncaya kadar çok geniş kombinasyonlardan söz ederiz. Fitoterapi, yüzyıllardır halk tıbbında yaygın olarak kullanılır. Örneğin, *Digitalis* (yüksükotu) bitkisi modern tıpta kalp yetersizliği ve düzensizliklerinin tedavisinde kullanılır.⁴⁷ *Digitalis* ilaçları, Na/K-ATPaz enziminin pompalama fonksiyonunu baskılayarak etkilerini gösterirler. Tarih boyunca, bitki kaynaklı birçok ürün ve ilaç hastalıklarının tedavisinde baskın bir rol oynamıştır; söğüt kabuğundan elde edilen aspirin, *Cinchona* ağacının kabuğundan elde edilen sıtma ilacı

kinin, Fransız leylağından elde edilen diyabet ilacı metformini, güzel avrat otunun atropini ve Akdeniz ateşinin tedavisinin olmazsa olmazı çiğdem bitkisinin özü kolşisin ve dahası burada örnek olarak verilebilir.

Dünyada ortalama her 100 kişiden 47'si kendi hastalıklarına bitkisel takviye ürünlerinden bir fayda ummaktadır.⁴⁸ Bu oranlar ülkelere ve kültürlere göre %30-80 arasında değişmektedir.⁴⁹ RA'lı bireylerde "doğal" gıda takviyesi [natural product dietary supplements (NDS)] kullanma oranı oldukça fazladır.⁵⁰ DMARDs ve steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlar [nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)] gibi RA tedavisinde yaygın şekilde reçete edilen ana akım ilaçların istenmeyen yan etkileri nedeni ile artan sayıda, hasta ağrılarını ve şikâyetlerini hafifletmek için doğal ürünlere yönelmektedirler.⁴⁹ Doğal ürünler, bugüne kadar kanser ve bulaşıcı hastalıklar gibi birçok farklı hastalıkta yoğun olarak çalışılmıştır. Uzmanlar tarafından yalnızca RA'lı hastaların en az yarısının hayatında en az bir kez CAM kullandığı kabul edilmektedir.^{48,50} Cinsiyet, yaş, eğitim seviyesi ve gelir gibi sosyodemografik verilerinin CAM kullanımını üzerine etkisi araştırıldığında kadın hastaların CAM'ı erkek hastalara oranla daha sık kullandığı ve CAM kullananların kullanmayanlardan daha genç oldukları ortaya konmuştur.⁵⁰ Ayrıca hastalar, CAM seçiminde tedavi maliyetinin çok da önemli bir unsur olmadığını ifade etmişlerdir. Ülkemizde de CAM kullanımının hastanın sağlık ve refah algısını nasıl etkilediğini anlamak için yapılan prevalans çalışmaları bulunmaktadır.¹² Tiraje Tuncer ve ark. tarafından yapılan ve 25 ilimizi kapsayan bu çok araştırmacılar değerli çalışmada, 4.012 kişi ülke genelinde taranmıştır. Genel popülasyonu için standartlaştırılmış Türkiye RA prevalansı %0,56 olarak hesaplanırken, en yüksek RA prevalansı Karadeniz Bölgesinde saptanmıştır (%2).

RA, genellikle uykuları kaçırarak ağrılara neden olur, eklem tutulumları yüzünden yaşam kalitesini düşürür ve çoğunlukla ömür boyu farmakolojik yönetim gerektirir. Bu yüzden istatistiklerde karşımıza çıkan yüksek CAM kullanım oranlarına şaşmamak gerekir. Ancak RA tedavisinde şurası unutulmamalıdır ki doğal ürünler tek başına veya kombinasyon hâlinde ana antiromatizmal ilaçlar ile birlikte

alındıklarında potansiyel terapötik ajanlar olarak hizmet edebilirler. Bununla birlikte, bu gibi kombinasyon tedavilerinin beklenmedik tehlikeli ilaç etkileşimleri açısından uygunlukları değerlendirilmeli ve olası yan etkiler çok iyi analiz edilmelidir.⁵¹ Şimdi, artrit tedavisinde kullanılan ve üzerinde çok sayıda araştırma yapılan bazı bitkilere daha yakından göz atalım.

Curcuma longa Linn: TURMERİK RİZOMU

Çin ve Hint tıbbında, yöresel yemeklerde yüzyıllardan beri baharat, renklendirici, tatlandırıcı, kozmetik ve inflamasyon azaltıcı bir ilaç olarak kullanılagelen zerdeçal (*Curcuma longa* Linn; kurkumin) zencefil ailesinin sarı çiçekli bir bitkisidir. Zerdeçal macunu antik dönem insanının taze yaralarda, morluklarda ve böcek ısırıklarında kullandığı bir halk ilacıydı.⁵² Hint tıbbında suçiçeği hastalarında deride kabuk bağlamayı hızlandırıcı olarak da kullanılan kurkumin; güçlü antiinflamatuvar ve antiromatizmal özelliklere sahip biyoaktif bir moleküldür. Hint safranının kuzeni olan kurkuminin romatizmal hastalıklarda kullanımı sabah sertliği, yürüme süreleri ve eklem şişmesinde bazal seviyelere göre anlamlı iyileşmeler sağlamıştır.⁵³ On iki haftalık kurkumin kullanımı, eklem ağrısı çeken hastalarda ağrıya bağlı semptomları azaltırken sadece 3 aylık sürekli tedavi plaseboya kıyasla hem fiziksel performans testlerinde hem de eklem ağrı indeksinde olumlu iyileşmeler sağlamıştır.⁵³ Bu yüzden bu moleküle küçük bir kelime oyunuyla “cure-cumin (tedavi edici kimyon)” diyenler de vardır.

Turmerik köklerinden elde edilen kurkumin fitokimyasalı; bitki genetiği açısından 21 adet karbon, 20 adet hidrojen ve 6 adet oksijen atomundan oluşan hidrofobik bir polifenoldür (-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion, C₂₁H₂₀O₆). Kurkuminin kuru ağırlığının sadece %1-6'lık kısmı kurkuminoidler olarak adlandırılan kurkumin, demetoksi kurkumin, siklokurkumin ve bisdemetoksi kurkumin adlı maddelerden oluşur. Buna karşın kuru ağırlığının yaklaşık üçte ikisi karbohidrat olan kurkuminin diğer bileşenleri ise uçucu yağlar, lifler, protein ve minerallerdir.⁵⁴

Kurkuminin, suyu sevmeyen bir molekül olması klinik açıdan önemlidir. Ağız yoluyla alınan kurkuminin biyoyararlanım oranı suda az çözünme özelliği

yüzünden düşüktür. Kurkumin hakkında yapılmış binlerce akademik çalışma mevcut olsa da bu maddenin vücuda alındıktan sonra emilimi, dağılımı, metabolizması, atılımı, uygun dozu, etkinliği, toksik derecesi ve hangi hastalıklarda ne derece faydalı olduğu hâlâ tartışmalıdır. Kesin olan ise mutfaklarımızdan ve ecza dolaplarımızdan eksik olmayan bu bitki türünün folklorik tıbbın vazgeçilmezleri arasında olmasıdır.

2015 yılında yapılan Sprague Dawley sıçan artrit deneyi, kurkuminin artrit tedavisinde metotreksat kadar etkili olduğunu göstermiştir.⁵⁵ Direkt damar içi kurkumin enjeksiyonu yapılan romatizmalı sıçanlar, histopatoloji skorlarında iyileşme gösterirken aynı zamanda kontrol grubuyla kıyaslandığında serum ve sinoviyal sıvıda TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerinde de azalma göstermiştir. Kurkumin sadece TNF- α ve IL-1 β yolağını inhibe etmekle kalmaz, NFkB aktivitesini de inhibe eder, bu da proinflamatuvar sitokinlerde azalmaya yol açarken diğer yandan TNF- α kaynaklı monositlerin endotel hücrelerine yapışmasını önlemektedir. Kurkumin ayrıca siklooksijenaz (COX-2) ve lipoksijenaz (LOX) enzimlerini regüle etmektedir. Ayrıca MMP9 ve MMP13 de dâhil olmak üzere hücre matriks yıkımında rol alan çeşitli proinflamatuvar proteinazların baskılanmasına neden olmaktadır.⁵⁶

Ancak kurkumin, filogenetik açıdan akrabası olan zencefilin aksine, COX-1 aktivitesini modüle etmemektedir.⁵⁷ Buradan hareketle, kurkuminin yaklaşık günlük 1 g'lık dozlarının analjezik ajanlar ile benzer etkilere sahip olabileceğini ve plasebo grubuyla karşılaştırıldığında eklem fonksiyonunu iyileştirebileceği gösterilmiştir.⁵⁸ 2019 yılında 65 adet RA hastasının katıldığı başka bir çalışmada ise günlük 40 mg kurkumin tedavisi alanların klinik tablosunda, plasebo grubuna oranla anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir.⁵⁹ Kurkuminin, alerjik reaksiyonları önleyebileceği de bilinmektedir.⁶⁰ CAM uygulayıcılarının ve gıda endüstrisinin ilgisi son yıllarda bu fitoterapi ajanına yönelse de hormetik bir ajan olarak kabul edilen kurkuminin doz tepkisi hâlâ tartışmalıdır. Bu nedenle kurkuminin ve benzeri bitki türlerinin antiromatizmal, antimikrobiyal, antioksidant, antiaterosklerotik ve antiproliferatif etkileri ile bunların genler ve bağırsak bakterileri arasındaki etkileşimin

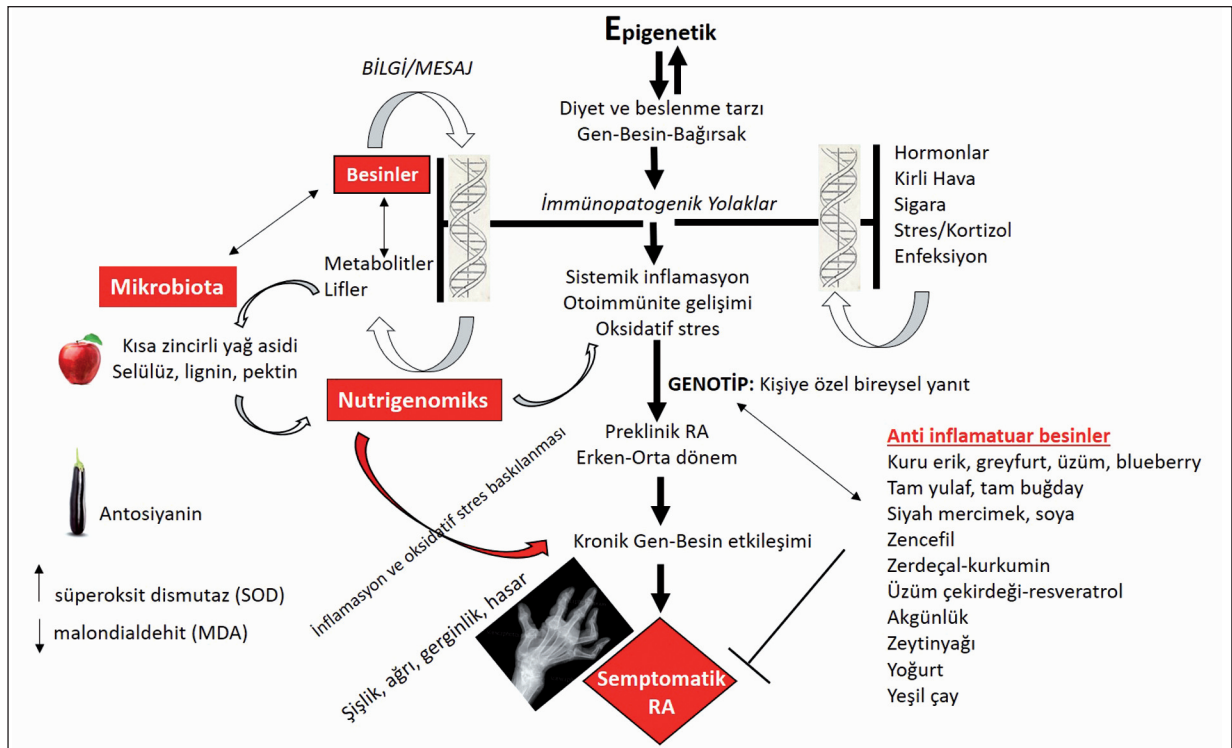
bütün detaylarıyla masaya yatırılması biyoloji, halk sağlığı, toksikoloji ve tıp dünyasının güncel araştırma konuları arasında yer alır (Şekil 5).

Kurkuminin etkinliğini artırmak için karabiberin etken maddesi piperin ile birlikte kullanılması tavsiye edilse de durum her zaman böyle değildir. İtalyan Ulusal Sağlık Enstitüsü kurkuminin bilinçsiz kullanımının ciddi karaciğer hastalıklarından sorumlu olduğunu göstermiştir. Tek başına kurkumin veya yanında karabiber takviyesi kullananlar arasında 19 kişi kolestatik hepatit vakası bildirilmiştir.⁶¹

Kurkumin, sadece romatizmal hastalıklarda değil nörodejeneratif hastalıkların kökeninde yer alan kronik nöroinflamasyon tedavisinde de kullanılması düşünülen bir destek ajanıdır. Yaşlanan dünyamızda, Alzheimer ve Parkinson hastalıklarının önlenmesi ve tedavisi bağlamında, bitkilerden elde edilen doğal ürünlere gösterilen ilgi artmaktadır. Çünkü kurkumin gibi fitokimyasalların sinir sistemini koruyucu etkisi deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Şöyle ki nöroinflamasyonda HO1, ısı şok proteini (Hsp70) ve sirtuin (Sirt1) moleküllerinden oluşan vitagen sistemi baskılanmış hâlededir. NF-E2-ilintili faktör 2 (Nrf2) de bas-

kılanmış hâlededir. Uyarılmış NFkB, inflamasyon sürecini başlatmış, bu arada “Toll-benzeri reseptör (TLR4)” etkisiyle asıl inflamasyonu sürdürecektir olan IL, TNF ve COX2 oyuncuları sahaya sürülmüştür. Şimdi bu ortama tedavi amaçlı kurkumin verdiğimizizi düşünelim: Kurkumin, baskılanmış vitagen sisteminin yeniden aktifleştirir; NFkB’ye dur der ve Nrf2 üzerindeki baskıyı kaldırarak onu aktifleştirir. Sonuç alevlenmeye başlayan yangın söndürülmüş yani inflamasyon durdurulmuştur.^{61,62}

Bunların yanında artrit tedavisinde sık kullanılan gıda takviyelerinden olan ve üzüm çekirdeğinden elde edilen resveratrol (RES)ün Nrf2’yi aktive ettiğini burada hatırlayalım. Nrf2’nin HO1’i aktive ettiği de gözden kaçmamalıdır. Yine artrit hastalarına tavsiye edilen oruç ve kalori kısıtlamasının yukarıda adı geçen sirtuinleri aktifleştirdiği yani vitagen sistemini canlandırdığı bilinmektedir. Sirtuinler son yıllarda ömrü uzattığı ve yaşlanmayı yavaşlattığı düşünülen popüler proteinler arasındadır. Bu nedenle Nrf2’ye bağlı yeni antiinflamatuvar ilaçların keşfi artrit gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisi için bir dönüm noktası olabilir.^{63,64}



ŞEKİL 5: Besinler ve fitokimyasallar ile genetik, mikrobiota ve RA oluşumu arasındaki olası ilişkiler yumağı.

Veratrum grandiflorum* O. LOES: *Helleborus

Siyah üzümün kabuğu ve çekirdeğinde bolca bulunan resveratrol, kimyasal adıyla trihidroksi stilbenoid, ilk kez zehirli bir bitki olan beyaz *Helleborus* (*Veratrum grandiflorum* O. Loes) köklerinden 1939 yılında izole edilmiştir.^{65,66} RES kısaltması, bitki reçinesinde bulunan polifenollerini ima ederken veratro, veratrum bitki türünü ve -ol eki hidroksi grubunu yani alkolü temsil etmektedir. Beyaz ve kuru üzüm, dut, fıstık ve ladin bitkilerinde bulunan RES ticari olarak satılan üzüm sularında bulunmaz ya da eser miktarda bulunur.^{65,66}

Tıpkı oruçta olduğu gibi kalorik bir kısıtlama fonksiyonu icra ettiğine inanılan RES'in yaşlanma hızını yavaşlattığı ve birçok hastalıkta ilgili süreçleri engellemek yerine genel sağlığı iyileştirdiğine yönelik hipotezler vardır. Ksenohormesiz hipotezine göre, ksenoformetik bir bileşik olarak RES, gıdalarla birlikte az miktarda alınsa bile bu küçük dozlar organizma üzerinde hafif bir stres oluşturarak uzun vadede faydalı sonuçlar doğurabilir.⁶⁶ Hatta kimi çalışmalar, kurkumin ve RES'in birlikte tüketilmesinin antibiyotiklerin yerine potansiyel bir alternatif olabileceğini öne sürmektedir.⁶⁷

Sadece resveratrol kelimesi ile PubMed literatür taraması yaptığınızda on binden fazla makale karşınıza çıkar. 2019 yılında yapılan bir çalışmada RA tedavisinde Nrf2-Keap1 yolunun hedeflenerek resveratrol kullanımının efektif bir metot olabileceği tavsiye edilmektedir.⁶⁸ Bu çalışmada hidrojen peroksit ile muamele edilen RA'lı fibroblast benzeri sinoviyosit hücrelerinde RES'in antioksidan ve proapoptotik etki mekanizmaları araştırılmıştır. Sonuçta deneysel olarak RES'in şu etkileri gözlenmiştir: Nrf2 ve HO1 üretimi artmış, Nrf2 etkisiyle serbest radikal üretimi ve NFkB aktivasyonu engellenerek p65 oluşumunu baskılanmış ve hücre proliferasyonu inhibe edilerek apoptoz mekanizması indüklenmiştir. NFkB ayrıca kanser hücrelerinin gelişmesi ve yayılması için gerekli bir inflamatuvar faktördür. Siyah üzümde bulunan resveratrol, yeşil çayda bulunan kateşinlerle birlikte doğadan ucuz olarak elde ettiğimiz NFkB inhibitörleridir.

Başka bir çalışmada ise RES'in koruyucu etkisini araştırmak için sıgır tipi tip II kollajen kullanarak

Sprague-Dawley sıçanlarda in vitro artrit modeli oluşturulmuştur. Yine IL-1 β ile uyarılmış sıçan sinoviyal hücrelerinde RES'in RA mekanizmalarına etkisi araştırılmıştır. RES uygulaması sinoviyum iltihabında iyileşme sağlamış ve sinoviyal dokudaki inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve anjiyogenez gibi RA ile ilişkili patolojik bulgularda iyileşme sağlamıştır.⁶⁹ Örneğin RES, NFkB inhibisyonunu, yukarı akış aktivatörü olan PKC δ 'yı bloklayarak ve sirtuin 1 genini aktive ederek gerçekleştirir. Böylelikle RES, NFkB, COX ve IL-1 β üzerinden inflamasyon sürecini durdurmaktadır.⁷⁰

İnsan hücreleri ile yapılan çalışmalarda da RES'in birtakım faydaları bulunmuştur. 2018 yılındaki bir çalışmada RA'lı (n=7) ve spondiloartritli (n=7) hastalardan elde edilen sinoviyal sıvı hücreleri 48 saat ve 21 gün boyunca, tek başına RES ile veya metotreksat veya adalimumab ile kombinasyon hâlinde tedavi edilmiştir.⁷¹ Bu hücrelerde inflamasyon, enzimatik bozulma ve osteoklast farklılaşmasını ölçmek için monosit kemoatraktan protein 1 (MCP1), matriks metalloproteinaz 3 ve tartarat dirençli asidik fosfataz sırasıyla ölçülmüştür. Araştırmada, RES uygulamasının matriks metalloproteinaz 3 ve tartarat dirençli asidik fosfataz üretimini önemli ölçüde etkilemediği gösterilmiştir. Ancak tedavi edilmeyen kontrollere kıyasla, RES, MCP1 üretimini azaltmıştır. Böylece bu ex vivo immün aracılı inflamatuvar artrit modelinde RES'in antiinflamatuvar bir molekül olduğu bir kez daha kanıtlanmıştır.

Hücre kültürü ve hayvan deneyleri çalışmalarında durum böyle iken, RA hastalarında tablo nasıldır? RA'nın farklı evrelerine sahip 68 kadın ve 32 erkek hasta iki gruba ayrılmış; 50 kişiye konvansiyonel ilaç tedavisine ilave olarak günlük 1 g RES kapsülü içirilmiş, diğer 50 kişi sadece standart ilaç tedavisi almıştır. RA hastalarının 3 aylık bir takipten sonra klinik ve biyokimyasal belirteçleri değerlendirildiğinde RES ile tedavi edilen grupta eklemde şişlik ve hassasiyet gibi klinik skorların anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur.⁷² Literatürde, 130 adet klinik insan denemelerinde uygulanan doz miktarları değişken deney kurgularına bağlı olarak yaklaşık 5-5.000 mg/gündür.⁷³ Ayrıca RES ile tedavi edilen hastalarda c-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, matriks metalloproteinaz-3, TNF- α ve IL-6 serum sevi-

yeleri önemli ölçüde azalmıştır. Bu çalışma, standart antiromatizmal ilaç tedavilerine ek olarak RES desteğinin faydalı olabileceğine dikkat çekmektedir.

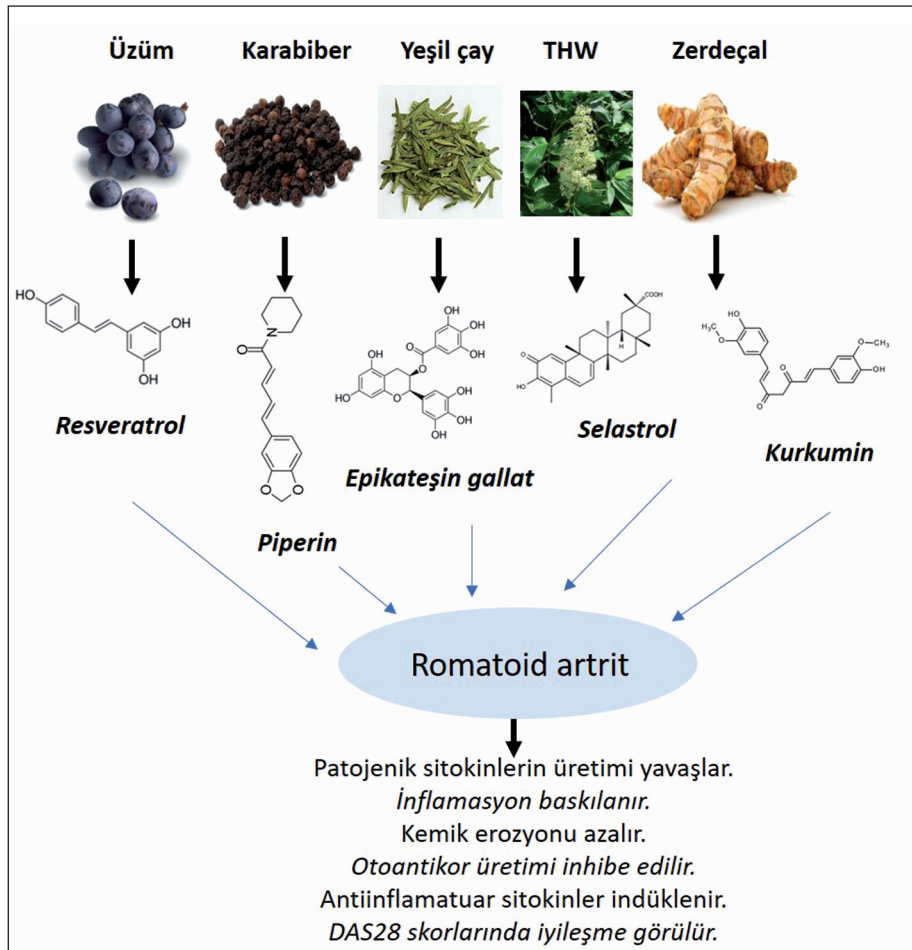
Tripterygium wilfordii HOOK. F: THUNDER GOD BİTKİSİ

RA'da tedavi edici özellikleri için en iyi araştırılmış bitkilerden biri de Thunder God asması ya da sarmaşığı olarak bilinen *Tripterygium wilfordii* (TWH) bitkisidir. Bu bitkinin önemi, çok sayıda proinflamatuvar molekülü baskılayabilme özelliğinde saklıdır (Şekil 6). Örneğin TWH ekstresi, inflamasyon başlatıcılarından COX2 enzimini tıpkı aspirin gibi inhibe ederek prostaglandin E2 üretimini azaltır.⁷⁴ Güney Çin'de bolca yetişen bu bitki, eski Çin tıbbi metinlerinde tanımlanmıştır ve Uzakdoğu'da eklem ağrısının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

TWH bitkisinin en önemli etken maddeleri selastrol ve triptolid biyoaktifleridir. Triptolid,

NFκB'nin DNA'ya bağlanmasını engelleyerek onun aktivitesini azaltabilir ve özellikle RA'da indüklenen TNF ve TLR4 gibi yolların hızını yavaşlatabilir.⁷⁵ Triptolid yine NF-κB ligand reseptör aktivatörü (RANKL) aracılı ERK/Akt sinyallerini hedef alarak RA'da gelişen kemik hasarına karşı koruma sağlarken apoptozu hızlandırır ve anjiyogenezi baskılar. Ayrıca TWH, insan sinoviyal fibroblastlarında matris metalloproteinazların doku inhibitörlerinin (TIMP) ekspresyonunu artırarak MMP1 ve MMP2 gibi kemik ve bağ dokusu hasarında rol alan proteazları inhibe edebilir.⁷⁶

Selastrol de tıpkı triptolid gibi RANKL aracılı kemik erozyonunun hızını yavaşlatma ve osteoklastik aktiviteyi inhibe etme potansiyeline sahiptir.⁷⁷ Selastrolün, Lewis sıçanlarında artrit şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca selastrol, proinflamatuvar sitokin üretimini baskılayabilmektedir. Selastrol, diyabet



ŞEKİL 6: Antiinflamatuvar ve antiromatizmal aktiviteye sahip bitkiler ve etken maddeleri.

ve kronik hastalıkların tedavisinde pentasiklik triterpen bir fitokimyasal olarak karşımızda durmaktadır.⁷⁸ Özetle; RA hastalarında TWH destek tedavisinin hem yalnız başına kullanıldığında hem de metotreksat ve sülfasalazin gibi ana akım kimyasal DMARDs tedavileri ile kombinasyon hâlinde kullanıldığında RA için etkili bir terapi adayı olduğunu gösterilmiştir. TWH güvenli bir molekül olmasına rağmen tek başına kullanımı mide bağırsak sisteminde stres gibi minör yan etkilere yol açabilmektedir.⁷⁹

Camellia sinensis: YEŞİL ÇAY

Uzaktan bakınca genelde “çay” denip geçilen yeşil çay (*Camellia sinensis* var. *Sinensis* ve *Camellia sinensis* var. *assamica*) özellikle antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı RA araştırmacıların ilgi odaklarından birisidir. Hakkında yapılmış deneysel ve klinik çalışmalar çok fazladır. Örneğin, romatizmal fareler yeşil çay ile beslenildiğinde çayın yapısında bulunan polifenoller yüzünden artrit başlanması ve ilerlemesinin önlendiği gösterilmiştir.⁸⁰ Yine sıçan adjuvan artrit modelinde, yeşil çayda bolca bulunan kateşinlerin, IL-6 sentezini inhibisyona uğrattığı ve trans-sinyalleşmeyle ilişkili olarak artrit oluşum engelleyebileceği gösterilmiştir.⁸¹

İkisi de aynı bitki olmasına rağmen neden siyah değil de yeşil çay? Dünyada siyah çay ve oolong çayı gibi çok farklı çay türleri olmasına rağmen, yeşil çayın sağlığa yararları çok kapsamlı şekilde incelenmiştir. Diğer içeceklere kıyasla, yeşil çay kateşinler bakımından oldukça zengindir. Yeşil çayın en güçlü ve en temel biyoaktif moleküllerinden biri epigallokateşin-3-gallattır (EGCG). Kateşin, 100 mL sıcak suda 5 dk demlenmiş 1 g kuru çay yaprağında ortalama 67 mg bulunur. Bunun 30 mg'ı epigallokateşin-3-gallattır. Siyah çay ise ortalama 15 mg kateşin içerir.⁸² EGCG; prostaglandin E2, nitrik oksit ve NFkB üretimini yavaşlatması gibi çoklu inflamatuvar yolaklar üzerinde etkili olduğu uzun yıllardan beri bilinen güçlü bir antioksidan flavonoiddir.⁸³

Son otuz yılda kateşinlerin antikanser, antiobezite, antidiyabet, antioksidant, antiapoptotik, antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkileri ortaya konmuştur. Bununla birlikte, sistemik dolaşımdaki epigallokateşin konsantrasyonu çok düşüktür ve birkaç saat içinde serumda kaybolmaktadır.⁸⁴ Flavonoidlerin dolayı-

sıyla epikateşin metabolizmasında bağırsak mikrobiyotası önemli bir yer tutar. Bu nedenle besinlerin ve içeceklerin ince bağırsakta parçalanması sonucu ortaya çıkan metabolitlerin ve bağırsak mikrobiyotasının etkileşimi, flavonoid sahasının en güncel konuları arasındadır.

Yeşil çay ile siyah çay karşılaştırıldığı bir sıçan çalışmasında yeşil çayın romatizmal belirtileri azaltabileceği bulunmuştur.⁸⁵ Bu deneysel çalışmada, yeşil çay ile tedavi edilen sıçanlarda, hem siyah çay ile tedavi edilen hem de tedavi edilmeyen kontrollere kıyasla klinik artrit skorları azalmıştır. Yeşil çay verilen sıçanların serumları analiz edildiğinde; TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokin seviyelerinin, çay içmeyen ya da siyah çay içirilen sıçanlara kıyasla anlamlı ölçüde azaldığı tespit edilmiştir.

EGCG'nin tedaviye ne şekilde etki ettiğinin incelendiği diğer bir çalışmada; kateşinlerin Nrf2 ve HO1 aktivitelerini artırdığı ve ardından indolamin-2,3-dioksijenaz (IDO) üretimini düzenlediği gösterilmiştir.⁸⁶ İnflamasyonu baskılayan T regülatör (Treg) hücre farklılaşmasını indükleyen IDO, patojenik T hücresi alt gruplarının farklılaşmasını baskılayabilir ki bu moleküler mekanizma da artrit tedavisinde arzu edilen bir tabloyu karşımıza çıkarır. Nrf2'yi aktive ederek, buna karşılık sitokinleri ve matriks proteinlerini baskılayarak nötrofil infiltrasyon hızını ve inflamazom oluşumunu yavaşlatması EGCG'nin dolayısıyla yeşil çayın etki mekanizmasının bir yönünü özetlemektedir. Kısacası, doğal ürünlerde bulunan fitokimyasallar, proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonuna, IL-4, IL-10 gibi antiinflamasyon mediyatörlerinin indüklenmesine ve Th17/Treg dengesinin düzenlenmesine direkt ya da dolaylı yollardan etki ederek artrit inflamasyonunu kontrol edebilir ve bu sayede osteo-immün dengenin raydan çıkmasına izin vermezler (Şekil 2).^{83,86,87}

2015-2016 yıllarını kapsayan 500 RA hastasında yapılan bir olgu kontrol çalışmasında, yeşil çay tüketiminin RA önleyici bir faktör olduğu ve uzun süreli yeşil çay tüketilmesinin RA riskini %35 oranında azaltabileceği rapor edilmiştir.⁸⁸ Amerika'da günlük çay ve kahve tüketiminin artrit ile ilişkisine yönelik bir anket çalışmasında da yaşları 50-79 arasında değişen menopoz-sonrası 76.853 kadın incelenmiştir. 1993-98 arasında yapılan bu çok merkezli prospektif

çalışmada kahve tüketimi ile RA arasında ciddi bir ilişki bulunamamıştır.⁸⁹ Fakat bilimsel veriler hâlâ tartışmalıdır; çayın kimyasal içeriği, demlenme şekli ve bitkinin böcek ilaçlarına maruziyeti araştırmacıların sağlıklı karar vermede işlerini daha da zorlaştırmaktadır (Tablo 3).^{89,90}

DMARDs ilişkili enfeksiyon riskini de azaltan yeşil çay tüketiminin; RA hastalık skorlarındaki etkilerinin yanı sıra romatizmal hastalıklarda daha iyi bir ağrı yönetimini hedefleyen çok sayıda deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. Sonuç olarak etkin doz ve uygun sürelerde kullanıldığında yeşil çay ve benzeri içeceklerin RA ile daha etkin bir mücadele için işe yarayacağı düşünülmektedir. Çünkü yüksek konsantrasyonlarda polifenoller prooksidatif aktivitelere sahipken, çok daha düşük seviyelerde antioksidan etkiler meydana getirir (hormetik etki). Ancak bu konular hâlâ tartışmalıdır. İpek yolu üzerindeki kültürlerde gök çay, Çin’de yeşil çay, biz de siyah çay ve oolong çayı, potansiyel antioksidanlar olarak kabul edilseler ve muhtemelen RA riskini azaltma güçleri olsa da çay tüketimi ve RA riski arasındaki klinik bulgular tutarsızdır.^{89,90}

ROMATOİD ARTRİT VE MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ

Araştırmalar, RA’nın genetik yatkınlıktan, çevresel faktörlerden veya her ikisinin bir kombinasyonundan etkilendiğini göstermiştir. Enfeksiyon hastalıkları, tütün kullanımı ve bağırsak florasının kompozisyonu RA’nın patogenezinde rol oynamaktadır.⁹¹

Binlerce yıldan beri insanlık olarak şunu biliyoruz; bağırsaklar, insan sağlığı üzerinde yararlı etkilerinin yanı sıra patojenik etkilere de sahiptir. *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi bakteriler probiyotik adı altında bağırsak disbiyozisi olan hastalarda immünmodülatör bir ajan olarak kullanılmaktadır.⁹² Amerika Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) probiyotikleri yeterli miktarda uygulandığında, konakçıya yarar sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlamaktadır.⁹³ Sindirilmeyen lifli gıda ürünleri, diğer adıyla prebiyotikler ise faydalı bakterilerin kalın bağırsakta üremesi için gereklidir.

Son çalışmalar, RA hastalarında bağırsak mikrobiyotasının özelliklerini tanımlamıştır. Örneğin;

RA’lı bireyler ve sağlıklı kontroller kıyaslandığında bağırsak mikrobiyota kompozisyonu arasında büyük farklar vardır.^{94,95} Bu iki çalışma göstermiştir ki *Prevotella* and segmental filamentous bacilli dâhil olmak üzere çeşitli bakterilerin bolluğuyla gözlenen bu farklılık aynı zamanda RA’nın hastalık şiddeti ile de koreledir. Mikrobiyota, artık RA’nın çevresel tetikleyicilerinden birisidir (Şekil 5). Ancak hâlihazırdaki hastalıkların ilerlemesini yavaşlatmak için mikrobiyotanın nasıl modüle edilebileceğini tam olarak bilmiyoruz.

Bağırsak mikrobiyota modülatörü olarak ishal tedavisinde kullanılan *Berberis* bitkisi konumuza ilginç bir örnektir. 2017 ve 2019 yıllarında yapılan 2 çalışma, konunun bağırsak bakterilerinden başlayıp 2019 Nobel Ödülü’ne konu olan hipoksiye kadar uzanmasına yol açmıştır. Sıçanlar, kollajen enjekte edilerek önce artrit yapılmış, ardından deney hayvanlarına tedavi amaçlı ağız yoluyla berberin içirilmiştir. Bir alkaloid olan berberin, romatizmal sıçanların bağırsaklarında bir dizi değişiklik yapmış; bağırsaktaki bakteri popülasyonu zenginleşmiş ve sayılarında artış ve azalışlar gözlenmiştir. *Prevotella* bakterilerinin sayısı azalırken aksine butirat üreten bakterilerin sayısında artış saptanmıştır. Kısa zincirli bir yağ asidi olan butiratın artışı aslında nitrat artışına yol açarak nihayetinde bağırsaklardaki hipoksik durumu fizyolojik şartlara getirmiştir.^{96,97} Bazı bakteriler, besinlerdeki lifleri butirat gibi kısa zincirli yağ asitlerine fermente eder ve bu yağ asitleri kolonositler için birincil enerji kaynağı olarak kullanmaktadır. Butiratın, ayrıca kolonosit DNA hasarını da iyileştirdiği gösterilmiştir.⁹⁸ Bağırsak bariyerinin bakımı ve sızdırmazlığı büyük ölçüde bağırsak mikrobiyomunun bileşimine bağlıdır. Sonuç olarak bu deneysel hayvan modelinde RA semptomlarında iyileşme saptanmıştır. İlginç olan diğer bir nokta ise bağırsak disbiyozisi yaşayan sıçanlarda berberin etki göstermemiştir.⁹⁷

İnsan mikrobiyotası, sayıları vücuttaki hücrelerimizden daha fazla olan, fiziksel ve psikolojik sağlığımıza önemli katkılar sağlayan bakteri, mantar ve virüslerden oluşmaktadır.⁹⁹ İnsan mikrobiyomu tarafından üretilen çeşitli biyoaktif moleküllerin ve metabolitlerin bağışıklık ve genetik sistem üzerinde önemli etkileri olduğu biliniyor. Bu yüzden insan

mikrobiyomu, RA gibi birçok hastalığın tedavisi ve önlenmesinde yeni tedavilerin keşfedilmesinde aday bir kaynaktır.^{100,101}

Son yıllarda epigenetik ve immünolojideki bilimsel gelişmelere paralel olarak RA etiolojisine mikrobiyal tetikleyiciler de eklenmiştir. Her ne kadar bu tetikleyicilerin kimliği ve patojenitesi belirsiz kalsa da mikrobiyomun araştırılması umut vericidir. Çünkü eklem iltihabı RA'nın karakteristik bir özelliği olmasına rağmen gözden kaçabilen bir nokta vardır; o da şudur ki eklem iltihabı başlamadan yıllar önce bağırsak, akciğer ve ağız gibi diğer vücut bölgelerinde primer iltihaplar gelişebilmektedir. Bu sayede bağırsak mikrobiyotası metabolik ve immün homeostazı etkileyen çevresel bir faktör olarak RA patofizyolojinde aktif rol alabilmektedir.

Bağırsak mikropları ve RA arasında olması tahmin edilen olası ilişki net bir şekilde ortaya konulabilirse RA semptomlarını önleyebilen veya azaltabilen probiyotiklerin keşfinin de önü açılacaktır. Nature Medicine dergisinde yayımlanan bir çalışma dikkat çekicidir. Burada, metagenomik shotgun sekanslama ve metagenom Genom Wide ilişkisi taraması çalışmasında RA hastalarından ve sağlıklı kontrollerden; fekal, dental ve tükürük mikrobiyomları elde edilmiş ve RA hastalarının bağırsaklarında ve oral mikrobiyomlarında disbiyoz tespit edilmiştir.¹⁰² İlginç olanı ise RA tedavisinden sonra disbiyoz kısmen düzelmiştir. Özellikle hastalık yapma potansiyeli olan *Haemophilus* bakterisine RA'lı bireylerde her üç bölgede de rastlanmamış ve bu durum serum otoantikör düzeyleri ile negatif korelasyon göstermiştir. Patojenik bakterileri baskılayan probiyotik bakteri *Lactobacillus salivarius* ise aksine her üç bölgede de RA'lı kişilerde aşırı miktarda kendini göstermiştir. Yine RA'lı hasta mikrobiyomunda redoks ortamı, demir, kükürt, çinko ve arjinin transportu ve metabolizması değişime uğramıştır.¹⁰²

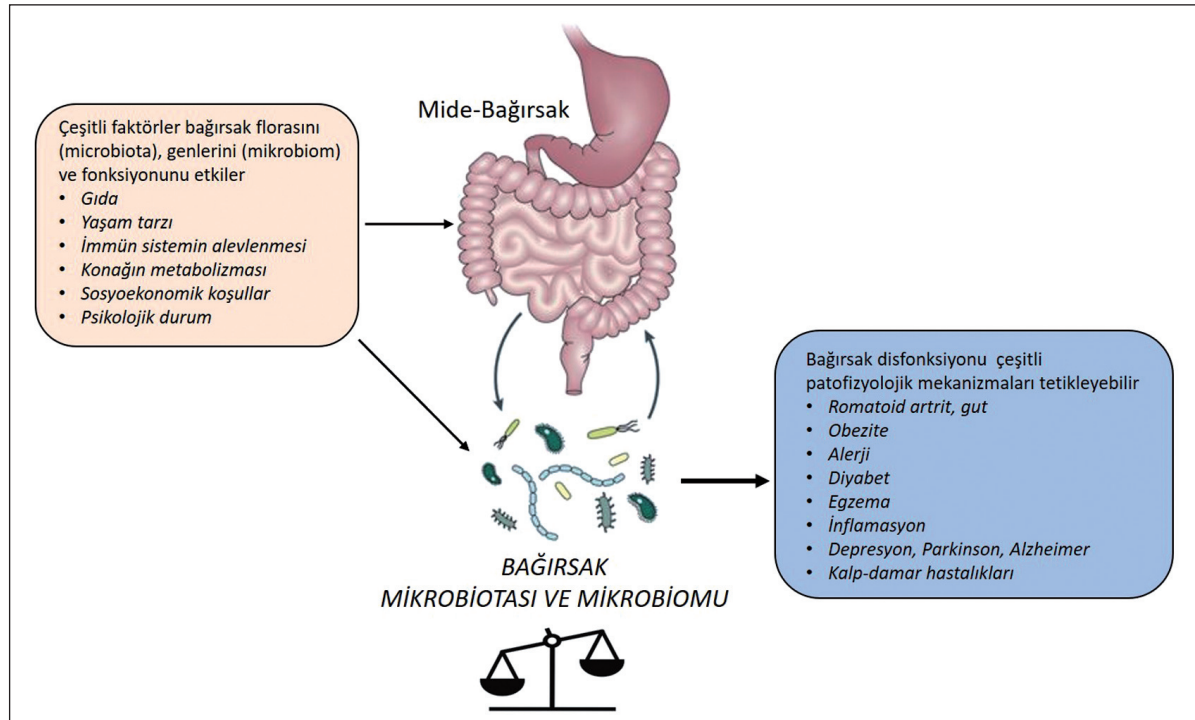
Bazı veriler, bizi RA'nın ortaya çıkışında bakterilerin yer aldığı hipotezine kadar götürmektedir. 19. yüzyılda RA ve tüberküloz arasındaki ilişki fark edildiğinde RA'ya mikobakteri enfeksiyonunun neden olduğu ileri sürülmüştü. Son zamanlarda, bunun yerine bağırsak-eklem eksenli hipotezi ortaya sürülmüştür. Bu teoriyi inflamatuvar bağırsak hastalığı

hastalarının %20'sinde görülen tekrarlayan periferik artrit öyküleri desteklemektedir.¹⁰³⁻¹⁰⁵

Akdeniz tipi beslenme, vegan diyet ve benzeri beslenme tarzları da mikrobiyom üzerine büyük etkilere sahiptir. Örneğin, vegan diyet, bağırsaktaki enterobacteriaceae'nin bolluğunu düşürürken, bu düşüş bağırsak iltihabının hassas bir biyolojik markırı olan fekal lipokalin-2 miktarını azaltmıştır.¹⁰⁶ Bu ve benzeri çalışmalar, RA etiolojisine ve patolojisine bakışımızı değiştirmektedir. Artık RA araştırmalarına bağırsaklarımız da dâhil olmuş ve kıkırdak-bağırsak-mikrobiyom eksenli romatizmal hastalıklarda yeni tedavi olanakları için bir paradigma değişikliği yaratmıştır. Hasta ve sağlıklı kişilerde görülen kalça ve diz kıkırdakları arasında gözlenen mikrobiyom farklılıkları, hastalıkların tedavisinde bu bireysel farklılıkları göz önüne almamız gerektiğini bize ihtar etmektedir. Çünkü ağız ve bağırsak mikrobiyomu; diyet, inflamasyon ve RA arasındaki bağlantıya aracılık eden gizli moleküler oyuncular olabilir (Şekil 7).^{103,107,108}

ROMATOİD ARTRİT YÖNETİMİNDE NÜTRİGENOMİK VE BESLENMENİN KİŞİSELLEŞTİRİLMESİ

Hâlâ çok sayıda klinik çalışmaya ihtiyaç olsa da bireysel farklılıklara ve genetik altyapıya göre düzenlenmiş beslenme stratejileri umut vadetmektedir.¹⁰⁹ Uzmanlara göre beslenme davranışlarını değiştirmek çok kolay değildir. Çünkü gıda seçimlerimizi etkileyen faktörler oldukça fazladır. Daha da önemlisi seçimlerimiz, sadece açlığımız ve tokluğumuz ile ilgili değildir. Aynı zamanda belirli besinleri yeme motivasyonumuzu ve bu motivasyonumuzu da etkileyen gastrointestinal sistem ve yağ dokusundan beyne gönderilen sinyaller de dâhil olmak üzere fizyolojik mekanizmalardan etkileniriz. Üstelik günlük gıda tüketimimiz akılcı yaklaşımlardan çok uzaktır. Hangi yiyeceklerin satın alınacağına karar verirken yalnızca kanıt dayalı bilimsel verileri kullanmayız; arkadaş tavsiyesi, fiyat, reklam ve medya da dâhil olmak üzere kültürel faktörler tarafından şekillendirilen daha geniş bir bilgi ortamından etkileniriz. Bu yüzden yıllarca kökleşmiş alışkanlıkları değiştirmek yerine kişilerin beslenme tarzlarına, genlerine bakarak müdahale etmek daha rasyonel durmaktadır. Beslenme ve gıda-



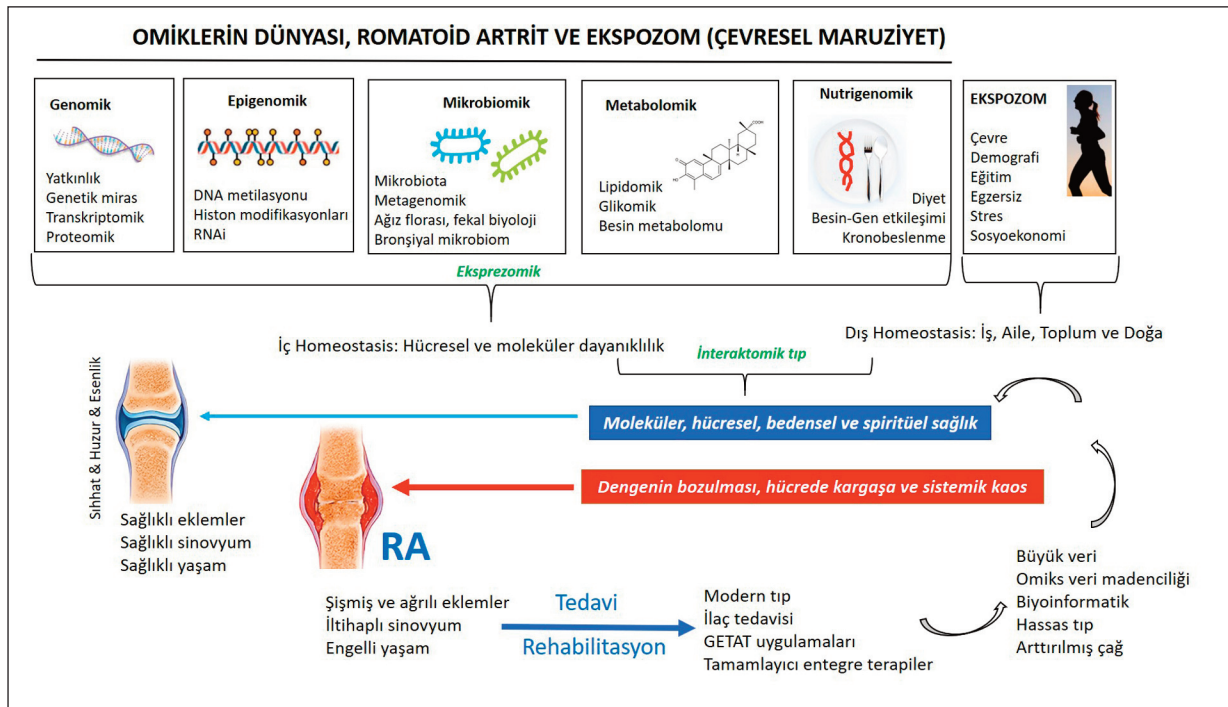
ŞEKİL 7: İnsan mikrobiyotası; vücudun bağışıklık yanıtını ve fizyolojik fonksiyonlarını modüle ederek ya sağlık için gerekli denge durumunu sağlar ya da mevcut durumu daha da kötüleştirerek hastalıklara kapı aralar.

lar, osteoporoz, diyabet, RA, kanser ve kardiyovasküler hastalık gibi kronik hastalıkların gelişiminde önemli roller oynadıkları için son yıllarda genetik tabanlı bireyselleştirilmiş sağlık müdahaleleri, hükümetler tarafından da uygulamaya sokulmaktadır.^{110,111}

Beslenme araştırmaları, epidemiyoloji ve fizyoloji odak noktasından moleküler biyoloji ve genetiğe kayarak önemli bir değişime uğramıştır. Bu bağlamda epigenomik, mikrobiyomik, metabolomik gibi -omik çalışmalarının RA tedavisinde fonksiyonel gıdalar ve besin genetiği ile birlikte ele alınıp değerlendirilmesi yeni eğilimlerden biridir. En geniş anlamıyla nütrisyonel genetik, beslenme bilimiyle bu farklı -omikleri bütünleştirici bir çerçeve sağlar (Şekil 8). Hatta yapay zekâ ve machine learning algoritmalarının bu multiomik teknolojilere ilave olarak RA tedavisinde kullanılması düşünülmektedir.¹¹² Kişiselleştirilmiş beslenmenin şu anda kabul edilmiş genel bir tanımı yoktur. Bu terime yapılan ilk referanslardan biri 1999 yılına aittir; “nutritional genomics” terimi, bitki biyokimyası, genomik ve insan beslenmesini bir araya getiren bir disiplin olarak kullanılmıştır.¹¹³

Beslenme ve genetik arasındaki etkileşimin fenotipi belirlediği konsepti, 20. yüzyılın başlarında Sir Garrod tarafından, doğuştan gelen metabolizma hastalıkları üzerine yaptığı çığır açıcı çalışmalarla kurulmuştur. Alfred Garrod, aynı zamanda RA terimini ilk kullanan doktor olarak bilinir.¹¹⁴

Yüz yıl sonra bugün, insan genomunun dizilimine dâhil olan bilim ve teknolojiler, şu anda beslenme genetiği (nütrigenomik) olarak adlandırığımız yeni bilimsel disiplinin gelişimini teşvik etmektedir.^{111,114} Kökü eskilere dayanan bu yaklaşım fenilketonüri gibi tek genli hastalıklarda besin müdahaleleri şeklinde zaten kullanılmaktadır. Bununla birlikte esas zorluk, diyabet ve artrit gibi çok genli, multifaktöriyel ve kronik hastalıklarda ne tür bir beslenme genetiği yaklaşımının uygulanacağıdır. Kişiselleştirilmiş tıp ve kişiye özel beslenme hekimliği bir tür terzilik sanatıdır. Kişinin gen profiline uygun bir diyet ve genetik tabanlı tedavi protokollerini önümüzdeki yıllarda sıkça konuşmaya devam edeceğiz.¹¹⁵⁻¹²⁰



ŞEKİL 8: OMİK'lerin dünyası, RA ve çevresel maruziyet ile sağlıklı eklemler arasındaki kompleks ilişkiler ağı.

SONUÇ VE ÖNERİLER

RA hastaları ağrı ve şikâyetlerini hafifletmek için çoğu kez alternatif tedavilere ilgi gösterirler. CAM tedavilerinin acil yararlarını hemen gözlemlemek zor olsa da uzun vadeli faydaları literatürde bildirilmiştir. Bilimsel literatür, RA hastaları için diyet tedavisi yapılmasının gerekli olduğunu belirtiyor.

Bazılarını burada kısaca özetlediğimiz CAM uygulamalarının RA tedavisinde, hastalık aktivitesinin azaltılmasındaki olumlu etkisini destekleyici artan literatür zenginliği dikkat çekicidir. Bununla birlikte, mikrobiyota aracılı hastalık patolojisinin ve besin maddelerinin iltihaplanma ve bağışıklık üzerindeki faydalı etkilerinin daha iyi anlaşılmasıyla, diyet, açlık ve fitoterapiye olan ilgi daha da artacaktır. Şiddetli RA'nın etkili tedavisi için verilen DMARDs'ın ve anti-TNF'lerin yanı sıra, hastaların beslenme alışkanlıklarını değiştirmek için motive edilmeleri gerekmektedir. Vejetaryen beslenmenin yararları daha çok anlatılmalı, hastaları bilinçlendirmek, eğitmek ve güçlendirmek için çalışmalar planlanmalıdır. Çünkü RA'nın erken belirtileri bu diyet müdahaleleri ve tamamlayıcı destek terapileri ile potansiyel olarak ge-

ciktirilebilir. CAM uygulamalarının ve beslenme tedavilerinin normal terapötikler kadar pahalı oldukları da göz önüne alındığında, RA hastaları gerekli durumlarda uzman hekim kontrolünde uygun CAM seçeneklerini tercih edilebilirler.

Özellikle anti-TNF ilaçlarının RA hastalarına verilemediği klinik tablolarda, hastanın genetik yapısına, metabolizma hızına ve hastalığın şiddetine bağlı olarak modern tıp disiplinine entegre olmuş CAM uygulamalarının da bir tercih olarak akılda tutulmasının hastalar açısından yararlı olduğu düşünülmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi

bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Mustafa İkizek, Ceyhan Nuri; **Tasarım:** Mustafa İkizek, Ceyhan Nuri; **Denetleme/Danışmanlık:** Nimet Emel Lü-

leci; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Mustafa İkizek, Ceyhan Nuri; **Analiz ve/veya Yorum:** Mustafa İkizek, Ceyhan Nuri, Nimet Emel Lüleci; **Kaynak Taraması:** Mustafa İkizek, Ceyhan Nuri; **Makalenin Yazımı:** Mustafa İkizek, Ceyhan Nuri, Nimet Emel Lüleci; **Eleştirel İnceleme:** Mustafa İkizek, Ceyhan Nuri, Nimet Emel Lüleci.

KAYNAKLAR

- Deng G, Cassileth B. Complementary or alternative medicine in cancer care-myths and realities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(11): 656-64. [Crossref] [PubMed]
- Ernst E. How much of CAM is based on research evidence? *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:676490. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Hyndman J. Rheumatoid arthritis: past, present and future approaches to treating the disease. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(4):417-9. [Crossref] [PubMed]
- Chen W, Li EC, Zheng WR. Policies on Chinese medicine in China may have enlightenments to complementary and alternative medicine in the world. *Chin J Integr Med.* 2018;24(10):789-93. [Crossref] [PubMed]
- Efferth T, Zacchino S, Georgiev MI, Liu L, Wagner H, Panossian A. Nobel Prize for artemisinin brings phytotherapy into the spotlight. *Phytomedicine.* 2015;22(13):A1-3. [Crossref] [PubMed]
- Astin JA. Why patients use alternative medicine: results of a national study. *JAMA.* 1998;279(19): 1548-53. [Crossref] [PubMed]
- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18001. [Crossref] [PubMed]
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023-38. [Crossref] [PubMed]
- Viatte S, Barton A. Genetics of rheumatoid arthritis susceptibility, severity, and treatment response. *Semin Immunopathol.* 2017;39(4): 395-408. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Lambert NC. Nonendocrine mechanisms of sex bias in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(11):673-86. [Crossref] [PubMed]
- Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014;506(7488):376-81. [PubMed]
- Tuncer T, Gilgil E, Kaçar C, Kurtaiş Y, Kutlay Ş, Bütün B, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Turkey: a nationwide study. *Arch Rheumatol.* 2017;33(2): 128-36. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Balkrishna A, Sakat SS, Joshi K, Paudel S, Joshi D, Joshi K, et al. Herbo-mineral formulation 'Ash-washila' attenuates rheumatoid arthritis symptoms in collagen-antibody-induced arthritis (CAIA) mice model. *Sci Rep.* 2019;9(1):8025. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Zhang Y, Dennis JA, Bishop FL, Cramer H, Leach M, Lauche R, et al. Complementary and alternative medicine use by U.S. adults with self-reported doctor-diagnosed arthritis: results from the 2012 National Health Interview Survey. *PM R.* 2019;11(10):1059-69. [Crossref] [PubMed]
- van Vollenhoven R. Treat-to-target in rheumatoid arthritis - are we there yet? *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(3):180-6. [Crossref] [PubMed]
- Falzer PR. Treat-to-target and shared decision making in rheumatoid arthritis treatment: is it feasible? *Int J Rheum Dis.* 2019;22(9):1706-13. [Crossref] [PubMed]
- Kalyoncu U, Ertenli Aİ, Küçükşahin O, Dalkılıç HE, Erden A, Bes C, et al. TReasure Çalışma Grubu. [Switching between biological DMARDs and associated reasons in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis treatments: TReasure study-real life data]. *J Turk Soc Rheumatol.* 2019;11(1):1-9. [Crossref]
- Alarcón GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1995;21(3):589-604. [PubMed]
- Ernst E, Posadzki P. Complementary and alternative medicine for rheumatoid arthritis and osteoarthritis: an overview of systematic reviews. *Curr Pain Headache Rep.* 2011;15(6):431-7. [Crossref] [PubMed]
- Tamhane A, McGwin Jr G, Redden DT, Hughes LB, Brown EE, Westfall AO, et al. Complementary and alternative medicine use in African Americans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(2):180-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Chen L, Michalsen A. Management of chronic pain using complementary and integrative medicine. *BMJ.* 2017;357:j1284. [Crossref] [PubMed]
- Nahin RL, Dahlhamer JM, Taylor BL, Barnes PM, Stussman BJ, Simile CM, et al. Health behaviors and risk factors in those who use complementary and alternative medicine. *BMC Public Health.* 2007;7:217. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Tarner IH, Müller-Ladner U. Drug delivery systems for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Deliv.* 2008;5(9):1027-37. [Crossref] [PubMed]
- Rao JK, Mihalik K, Kroenke K, Bradley J, Tierney WM, Weinberger M. Use of complementary therapies for arthritis among patients of rheumatologists. *Ann Intern Med.* 1999;131(6):409-16. [Crossref] [PubMed]
- Orr DE, Bravo Gutiérrez GB, Fette D. From parallel to partnership. *Leaders Health Serv (Brad Engl).* 2019;32(4):493-508. [Crossref] [PubMed]
- Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Borchgrevink CF, Laerum E, Eek M, Mowinkel P, et al. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1991;338(8772):899-902. [Crossref] [PubMed]
- Müller H, Wilhelmi de Toledo F, Resch KL. A systematic review of clinical studies on fasting and vegetarian diets in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2000;30:1-10.
- Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span--from yeast to humans. *Science.* 2010;328(5976):321-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Michalsen A, Li C. Fasting therapy for treating and preventing disease - current state of evidence. *Forsch Komplementmed.* 2013;20(6): 444-53. [Crossref] [PubMed]
- Darlington LG, Ramsey NW, Mansfield JR. Placebo-controlled, blind study of dietary manipulation therapy in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1986;1(8475):236-8. [Crossref] [PubMed]
- Sköldstam L, Larsson L, Lindström FD. Effect of fasting and lactovegetarian diet on rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1979;8(4): 249-55. [Crossref] [PubMed]
- Udén AM, Trang L, Venizelos N, Palmblad J. Neutrophil functions and clinical performance after total fasting in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1983;42(1):45-51. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Hafström I, Ringertz B, Gyllenhammar H, Palmblad J, Harms-Ringdahl M. Effects of fasting on disease activity, neutrophil function, fatty acid composition, and leukotriene biosynthesis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(5):585-92. [Crossref] [PubMed]
- Lindstrom TM, Robinson WH. Rheumatoid arthritis: a role for immunosenescence? *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(8):1565-75. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Häger J, Bang H, Hagen M, Frech M, Träger P, Sokolova MV, et al. The role of dietary fiber in rheumatoid arthritis patients: a feasibility study. *Nutrients.* 2019;11(10):2392. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research. *Cell Res.* 2014;24(1):9-23. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Jaspers RT, Zillikens MC, Friesema ECH, delli Paoli G, Bloch W, Uitterlinden AG, et al. Exercise, fasting, and mimetics: toward beneficial combinations? *FASEB J.* 2017;31(1): 14-28. [Crossref] [PubMed]
- Levine B, Kroemer G. biological functions of autophagy genes: a disease perspective. *Cell.* 2019;176(1-2):11-42. [Crossref] [PubMed] [PMC]

39. Leidal AM, Levine B, Debnath J. Autophagy and the cell biology of age-related disease. *Nat Cell Biol.* 2018;20(12):1338-48. [Crossref] [PubMed]
40. Miyauchi T, Uchida Y, Kadono K, Hirao H, Kawasoe J, Watanabe T, et al. Up-regulation of FOXO1 and reduced inflammation by β -hydroxybutyric acid are essential diet restriction benefits against liver injury. *PNAS.* 2019;116(27):13533-42. [Crossref] [PubMed] [PMC]
41. Calabrese EJ, Blain R. The occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature, the hormesis database: an overview. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;202(3):289-301. [Crossref] [PubMed]
42. Isner JM, Sours HE, Paris AL, Ferrans VJ, Roberts WC. Sudden, unexpected death in avid dieters using the liquid-protein-modified-fast diet. Observations in 17 patients and the role of the prolonged QT interval. *Circulation.* 1979;60(6):1401-12. [Crossref] [PubMed]
43. Spencer IO. Death during therapeutic starvation for obesity. *Lancet.* 1968;1(7555):1288-90. [Crossref] [PubMed]
44. Frattali VP. Deaths associated with the liquid protein diet. *Bull Natl Clgh Poison Control Cent.* 1979;23(4):4-11. [PubMed]
45. Hearing SD. Refeeding syndrome. *BMJ.* 2004;328(7445):908-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
46. Cheng CW, Adams GB, Perin L, Wei M, Zhou X, Lam BS, et al. Prolonged fasting reduces IGF-1/PKA to promote hematopoietic-stem-cell-based regeneration and reverse immunosuppression. *Cell Stem Cell.* 2014;14(6): 810-23. [Crossref] [PubMed] [PMC]
47. Askari A. The sodium pump and digitalis drugs: dogmas and fallacies. *Pharmacol Res Perspect.* 2019;7(4):e00505. [Crossref] [PubMed] [PMC]
48. DeSalvo JC, Skiba MB, Howe CL, Haiber KE, Funk JL. Natural product dietary supplement use by individuals with rheumatoid arthritis: a scoping review. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(6):787-97. [Crossref] [PubMed] [PMC]
49. Clarke TC, Black LI, Stussman BJ, Barnes PM, Nahin RL. Trends in the Use of Complementary Health Approaches Among Adults: United States, 2002-2012. *Natl Health Stat Report.* 2015;(79):1-16.
50. Rose G. Why do patients with rheumatoid arthritis use complementary therapies? *Musculoskeletal Care.* 2006;4(2):101-15. [Crossref] [PubMed]
51. Dudics S, Langan D, Meka RR, Venkatesha SH, Berman BM, Che CT, et al. Natural products for the treatment of autoimmune arthritis: their mechanisms of action, targeted delivery and interplay with the host microbiome. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2508. [Crossref] [PubMed] [PMC]
52. Kuttan R, Bhanumathy P, Nirmala K, George MC. Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*). *Cancer Lett.* 1985;29(2): 197-202. [Crossref] [PubMed]
53. Haroyan A, Mukuchyan V, Mkrtchyan N, Minasyan N, Gasparyan S, Sargsyan A, et al. Efficacy and safety of curcumin and its combination with boswellic acid in osteoarthritis: a comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Complement Altern Med.* 2018;9;18(1):7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
54. Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, Graham J, Pauli GF, Walters MA. The essential medicinal chemistry of curcumin. *J Med Chem.* 2017;60(5):1620-37. [Crossref] [PubMed] [PMC]
55. Zheng Z, Sun Y, Liu Z, Zhang M, Li C, Cai H. The effect of curcumin and its nanoformulation on adjuvant-induced arthritis in rats. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:4931-42. [Crossref] [PubMed] [PMC]
56. Kapoor B, Gupta R, Gupta M. Natural products in treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Green Pharm.* 2017;11:S356-63.
57. Daily JW, Yang M, Park S. Efficacy of turmeric extracts and curcumin for alleviating the symptoms of joint arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Med Food.* 2016;19(8):717-29. [Crossref] [PubMed] [PMC]
58. Conigliaro P, Triggianese P, De Martino E, Fonti GL, Chimenti MS, Sunzini F, et al. Challenges in the treatment of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2019;18(7):706-13. [Crossref] [PubMed]
59. Javadi M, Khadem Haghighian H, Goodarzi S, Abbasi M, Nassiri-Asl M. Effect of curcumin nanomicelle on the clinical symptoms of patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(10):1857-62. [Crossref] [PubMed]
60. Priyadarsini KI. Chemical and structural features influencing the biological activity of curcumin. *Curr Pharm Des.* 2013;19(11): 2093-100. [Crossref] [PubMed]
61. Concetta Scuto M, Mancuso C, Tomasello B, Laura Ontario M, Cavallaro A, Frasca F, et al. Curcumin, hormesis and the nervous system. *Nutrients.* 2019;11(10):2417. [Crossref] [PubMed] [PMC]
62. Calabrese V, Cornelius C, Dinkova-Kostova AT, Calabrese EJ, Mattson MP. Cellular stress responses, the hormesis paradigm, and vitagenes: novel targets for therapeutic intervention in neurodegenerative disorders. *Antioxid Redox Signal.* 2010;13(11):1763-811. [Crossref] [PubMed] [PMC]
63. Du L, Wang L, Wang B, Wang J, Hao M, Chen YB, et al. A novel compound AB38b attenuates oxidative stress and ECM protein accumulation in kidneys of diabetic mice through modulation of Keap1/Nrf2 signaling. *Acta Pharmacol Sin.* 2019;41(3):358-72. [Crossref] [PubMed]
64. Rao YL, Ganaraja B, Joy T, Pai MM, Ullal SD, Murlimanju BV. Neuroprotective effects of resveratrol in Alzheimer's disease. *Front Biosci (Elite Ed).* 2020;12:139-49. [Crossref] [PubMed]
65. Takaoka M. Takaoka M. Resveratrol (3,4',5-trihydroxy-trans-stilbene; Fig. 1) was first isolated in 1939 by Takaoka from *Veratrum grandiflorum* O. Loes (root of the white hellebore). *J Chem Soc Jpn.* 1939;60:1090-100. [Crossref]
66. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(6):493-506. [Crossref] [PubMed]
67. Gan Z, Wei W, Wu J, Zhao Y, Zhang L, Wang T, et al. Resveratrol and curcumin improve intestinal mucosal integrity and decrease m6A RNA methylation in the intestine of weaning piglets. *ACS Omega.* 2019;4(17):17438-46. [Crossref] [PubMed] [PMC]
68. Zhang Y, Wang G, Wang T, Cao W, Zhang L, Chen X. Nrf2-Keap1 pathway-mediated effects of resveratrol on oxidative stress and apoptosis in hydrogen peroxide-treated rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1457(1):166-78. [Crossref] [PubMed]
69. Yang G, Chang CC, Yang Y, Yuan L, Xu L, Ho CT, et al. Resveratrol alleviates rheumatoid arthritis via reducing ROS and inflammation, inhibiting MAPK signaling pathways, and suppressing angiogenesis. *J Agric Food Chem.* 2018;66(49): 12953-60. [Crossref] [PubMed]
70. Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, Keller MD, Jones DR, Frye RA, et al. Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J.* 2004;23(12): 2369-80. [Crossref] [PubMed] [PMC]
71. Lomholt S, Møllemejkær A, Iversen MB, Pedersen SB, Kragstrup TW. Resveratrol displays anti-inflammatory properties in an ex vivo model of immune mediated inflammatory arthritis. *BMC Rheumatol.* 2018;2:27. [Crossref] [PubMed] [PMC]
72. Khojah HM, Ahmed S, Abdel-Rahman MS, Elhakeim EH. Resveratrol as an effective adjuvant therapy in the management of rheumatoid arthritis: a clinical study. *Clin Rheumatol.* 2018;37(8): 2035-42. [Crossref] [PubMed]
73. Pezzuto JM. Resveratrol: twenty years of growth, development and controversy. *Biomol Ther (Seoul).* 2019;27(1):1-14. [Crossref] [PubMed] [PMC]
74. Bao J, Dai SM. A Chinese herb *Tripterygium wilfordii* Hook F in the treatment of rheumatoid arthritis: mechanism, efficacy, and safety. *Rheumatol Int.* 2011;31(9):1123-9. [Crossref] [PubMed]
75. Chen SR, Dai Y, Zhao J, Lin L, Wang Y, Wang Y. A mechanistic overview of triptolide and celastrol, natural products from *Tripterygium wilfordii* Hook F. *Front Pharmacol.* 2018;9:104. [Crossref] [PubMed] [PMC]
76. Lin N, Sato T, Ito A. Triptolide, a novel diterpenoid triepoxide from *Tripterygium wilfordii* Hook. F., suppresses the production and gene expression of pro-matrix metalloproteinases 1 and 3 and augments those of tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 in human synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9): 2193-200. [Crossref] [PubMed]
77. Venkatesha SH, Yu H, Rajaiah R, Tong L, Moudgil KD. Celastrol-derived celastrol suppresses autoimmune arthritis by modulating antigen-induced cellular and humoral effector responses. *J Biol Chem.* 2011;286(17):15138-46. [Crossref] [PubMed] [PMC]
78. Liu J, Lee J, Salazar Hernandez MA, Mazitschek R, Ozcan U. Treatment of obesity with celastrol. *Cell.* 2015;161(5):999-1011. [Crossref] [PubMed] [PMC]
79. Jiang M, Zha Q, Zhang C, Lu C, Yan X, Zhu W, et al. Predicting and verifying outcome of *Tripterygium wilfordii* Hook F. based therapy in rheumatoid arthritis: from open to double-blinded randomized trial. *Sci Rep.* 2015;5:9700. [Crossref] [PubMed] [PMC]

80. Haqqi TM, Anthony DD, Gupta S, Ahmad N, Lee MS, Kumar GK, et al. Prevention of collagen-induced arthritis in mice by a polyphenolic fraction from green tea. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(8):4524-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
81. Ahmed S, Marotte H, Kwan K, Ruth JH, Campbell PL, Rabquer BJ, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits IL-6 synthesis and suppresses transsignaling by enhancing soluble gp130 production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(38):14692-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
82. Pervin M, Unno K, Takagaki A, Isemura M, Nakamura Y. Function of green tea catechins in the brain: epigallocatechin gallate and its metabolites. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3630. [Crossref] [PubMed] [PMC]
83. Oliviero F, Scanu A, Zamudio-Cuevas Y, Punzi L, Spinella P. Anti-inflammatory effects of polyphenols in arthritis. *J Sci Food Agric*. 2018;98(5):1653-9. [Crossref] [PubMed]
84. Bhutia Pemba H, Sharangi Baran AB, Lepcha R, Tamang D. Bioactive compounds and antioxidant properties of tea: status, global research and potentialities. *J Tea Sci Res*. 2015;5(11):1-13. [Crossref]
85. Ramadan G, El-Beih NM, Talaat RM, Abd El-Ghfar EA. Anti-inflammatory activity of green versus black tea aqueous extract in a rat model of human rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(2):203-13. [Crossref] [PubMed]
86. Min SY, Yan M, Kim SB, Ravikumar S, Kwon SR, Vanarsa K, et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate suppresses autoimmune arthritis through indoleamine-2,3-dioxygenase expressing dendritic cells and the nuclear factor, erythroid 2-like 2 antioxidant pathway. *J Inflamm (Lond)*. 2015;12:53. [Crossref] [PubMed] [PMC]
87. Wang H, Li S, Zhang G, Wu H, Chang X. Potential therapeutic effects of cyanidin-3-O-glucoside on rheumatoid arthritis by relieving inhibition of CD38+ NK cells on Treg cell differentiation. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):220. [Crossref] [PubMed] [PMC]
88. Rambod M, Nazarinia M, Raieskarimian F. The impact of dietary habits on the pathogenesis of rheumatoid arthritis: a case-control study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(10):2643-8. [Crossref] [PubMed]
89. Lamichhane D, Collins C, Constantinescu F, Walitt B, Pettinger M, Parks C, et al. Coffee and tea consumption in relation to risk of rheumatoid arthritis in the women's health initiative observational cohort. *J Clin Rheumatol*. 2019;25(3):127-132. [Crossref] [PubMed]
90. Henning SM, Niu Y, Lee NH, Thames GD, Minutti RR, Wang H, et al. Bioavailability and antioxidant activity of tea flavanols after consumption of green tea, black tea, or a green tea extract supplement. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6):1558-64. [Crossref] [PubMed]
91. Maeda Y, Takeda K. Role of gut microbiota in rheumatoid arthritis. *J Clin Med*. 2017;6(6):60. [Crossref] [PubMed] [PMC]
92. Marteau P. Probiotics, prebiotics, synbiotics: ecological treatment for inflammatory bowel disease? *Gut*. 2006;55(12):1692-3. [Crossref] [PubMed] [PMC]
93. Sanders ME. Probiotics: considerations for human health. *Nutr Rev*. 2003;61(3):91-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
94. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013;2:e01202. [Crossref] [PubMed] [PMC]
95. Teng F, Kiinger CN, Felix KM, Bradley CP, Wu E, Tran NL, et al. Gut microbiota drive autoimmune arthritis by promoting differentiation and migration of Peyer's patch T follicular helper cells. *Immunity*. 2016;44(4):875-88. [Crossref] [PubMed] [PMC]
96. Yue M, Xia Y, Shi C, Guan C, Li Y, Liu R, et al. Berberine ameliorates collagen-induced arthritis in rats by suppressing Th17 cell responses via inducing cortistatin in the gut. *FEBS J*. 2017;284(17):2786-801. [Crossref] [PubMed]
97. Yue M, Tao Y, Fang Y, Lian X, Zhang Q, Xia Y, et al. The gut microbiota modulator berberine ameliorates collagen-induced arthritis in rats by facilitating the generation of butyrate and adjusting the intestinal hypoxia and nitrate supply. *FASEB J*. 2019;33(11):12311-23. [Crossref] [PubMed] [PMC]
98. Toden S, Bird AR, Topping DL, Conlon MA. Dose-dependent reduction of dietary protein-induced colonocyte DNA damage by resistant starch in rats correlates more highly with caecal butyrate than with other short chain fatty acids. *Cancer Biol Ther*. 2007;6(2):253-8. [Crossref] [PubMed]
99. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15718-23. [Crossref] [PubMed] [PMC]
100. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-19. [Crossref] [PubMed]
101. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*. 2012;148(6):1258-70. [Crossref] [PubMed] [PMC]
102. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*. 2015;21(8):895-905. [Crossref] [PubMed]
103. Whitehouse MW. Rheumatoid arthritis and tuberculosis. *Lancet*. 1986;328(8508):688-9. [Crossref]
104. Holoshitz J, Klajman A, Drucker I, Lapidot Z, Yaretzky A, Frenkel A, et al. T lymphocytes of rheumatoid arthritis patients show augmented reactivity to a fraction of mycobacteria cross-reactive with cartilage. *Lancet*. 1986;2:305-09. [Crossref] [PubMed]
105. Jethwa H, Abraham S. The evidence for microbiome manipulation in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1452-60. [PubMed]
106. Kim MS, Hwang SS, Park EJ, Bae JW. Strict vegetarian diet improves the risk factors associated with metabolic diseases by modulating gut microbiota and reducing intestinal inflammation. *Environ Microbiol Rep*. 2013;5(5):765-75. [Crossref] [PubMed]
107. Alwarith J, Kahleova H, Rembert E, Yonas W, Dort S, Calcagno M, et al. Nutrition interventions in rheumatoid arthritis: the potential use of plant-based diets. A Review. *Front Nutr*. 2019;6:141. [Crossref] [PubMed] [PMC]
108. Berthelot JM, Sellam J, Maugars Y, Berenbaum F. Cartilage-gut-microbiome axis: a new paradigm for novel therapeutic opportunities in osteoarthritis. *RMD Open*. 2019;5(2):e001037. [Crossref] [PubMed] [PMC]
109. Woolf SH, Purnell JQ. The good life: working together to promote opportunity and improve population health and well-being. *JAMA*. 2016;315(16):1706-8. [Crossref] [PubMed]
110. Ordovas JM, Corella D. Nutritional genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2004;5:71-118. [Crossref] [PubMed]
111. Ordovas JM, Ferguson LR, Tai ES, Mathers JC. Personalised nutrition and health. *BMJ*. 2018;361:bmj.k2173. [Crossref] [PubMed] [PMC]
112. Nair N, Wilson AG. Can machine learning predict responses to TNF inhibitors? *Nat Rev Rheumatol*. 2019;702-4. [Crossref] [PubMed]
113. DellaPenna D. Nutritional genomics: manipulating plant micronutrients to improve human health. *Science*. 1999;285(5426):375-9. [Crossref] [PubMed]
114. Garrod AE. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Lancet*. 1902;2:1616-20. [Crossref]
115. Leng G, Adan RAH, Belot M, Brunstrom JM, de Graaf K, Dickson SL, et al. The determinants of food choice. *Proc Nutr Soc*. 2017;76(3):316-27. [Crossref] [PubMed]
116. Khanna S, Jaiswal KS, Gupta B. Managing rheumatoid arthritis with dietary interventions. *Front Nutr*. 2017;4:52. [Crossref] [PubMed] [PMC]
117. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094-108. [Crossref] [PubMed]
118. El-Sohehy A. Nutrigenetics. *Forum Nutr*. 2007;60:25-30. [Crossref] [PubMed]
119. Müller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet*. 2003;4(4):315-22. [Crossref] [PubMed]
120. Willett WC. Balancing life-style and genomics research for disease prevention. *Science*. 2002;296(5568):695-8. [Crossref] [PubMed]