

Romatoid Artrit Tedavisinde Hastalığı Modifiye Eden Anti-Romatizmal İlaçlar

Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Medical Education

Dr. Cihan TOP,^a
Dr. Hakan TEREKECİ^a

^aİç Hastalıkları Servisi,
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 28.02.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 08.06.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Cihan TOP
GATA Haydarpaşa Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Servisi, İstanbul
TÜRKİYE/TURKEY
tpcihan@gmail.com

ÖZET Romatoid artrit tedavisinde non-steroid antiinflatuar ilaçlar ve kortikosteroidlerin, etkilerinin kısa sürede başlamasına rağmen hastalığın seyrini değiştirmede ve eklem hasarını önlemede pek etkileri yoktur. Bu özelliklere sahip, hastalığı modifiye edici ilaçlar (DMARD'lar), uzun etkili ilaçlar veya ikinci basamak ilaçlar olarak da bilinen ilaçları daha da önemli kılmıştır. Plasebo ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, eklem şişliğini azalttıkları, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve romatoid faktör seviyelerini düşürdükleri, radyografik olarak romatoid artrit ilerlemesini yavaşlattıkları gösterilmiştir. Bu ilaçlar ile tedaviye son verildikten sonra, yeni bir alevlenme oluşuncaya kadar hastalık aylarca stabil kalabilmektedir. Uzun etkili ilaçlara mümkün olduğunca erken dönemde başlanması önerilmektedir. Genel olarak DMARD'lardan birini kullanan hastaların yarısı 6 ay içinde tedaviye yanıt vermektedir. İlk 6 ay içinde %20'si yan etkilerden dolayı ilacı bırakmakta, %30'unda ise 6 ay sonra fayda görülmediği için ilaç kullanımı kesilmektedir. DMARD'lar; a) Altın tuzları, b) dpenisilamin, c) antimalaryal ilaçlar (klorokin-hidroksi klorokin), d) sulfasalazin, e) immünsüpresifler (azatiopirin, siklofosfamid, metotreksat ve leflunomid) f) tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörleri olarak gruplandırılabilir.

Anahtar Kelimeler: Artrit; antiromatizmal ajanlar

ABSTRACT Although the effects of non-steroidal antiinflammatory drugs and corticosteroids initiate after a short time, they are not very efficient in changing the course of rheumatoid arthritis and preventing the joint damage. This has increased the importance of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), which change the course of illness and prevent the joint damage. In the comparative studies using plasebo, they were shown to reduce the swelling of the joint, lower the erythrocyte sedimentation rate and the level of C-reactive protein and romatoid factor, and slow the radiographic progression of rheumatoid arthritis. After stopping treatment with these drugs, the illness may stabilize for months until a new recurrence appears. It is suggested that long acting drugs should be started as early as possible. Generally, half of the patients who use one of the DMARDs respond to treatment within 6 months. In the first six months, 20% of the patients stop drugs due to the side effects and 30% due to the failure of treatment. DMARDs can be classified as a) Gold salts, b) d-penicillamine, c) antimalarial agents (chloroquine-hydroxychloroquine), d) sulfasalazine, e) immunosuppressives (azathioprine, cyclophosphamide, methotrexate and leflunomide), and f) tumor necrosis factor inhibitors.

Key Words: Arthritis; antirheumatic agents

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008, 28:387-398

Non-steroid antiinflatuar (NSAİ) ilaçlar ve kortikosteroidlerin etkilerinin kısa sürede başlamasına rağmen bunların romatoid artrit (RA) seyrini değiştirmede ve eklem hasarını önlemede etkileri pek yoktur. Bu durum hastalığın seyrini değiştiren ve eklem hasarını önle-

yen ilaçları daha da önemli kılmıştır. Bunlar DMARD'lar veya uzun etkili ilaçlar olarak adlandırılırlar.¹

Bu grup ilaçlara remisyon sağlayan, ikinci sıra ilaçlar isimleri de verilmektedir. Bu ilaçların klinik etkinlikleri haftalar, aylar sonra ortaya çıkmaktadır. DMARD'lar için NSAİ ilaçlar gibi romatizmal hastalıklarda etkinliklerini açıklayacak ortak bir etki mekanizması yoktur. DMARD'lar hastalığın seyirini değiştirirler ve hastalığın klinik ve laboratuvar bulgularını iyileştirirler. Kemik destrüksiyonuna ilişkin radyolojik bulguları azaltırlar. Plasebo ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, eklem şişliğini azalttıkları, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) ve romatoid faktör seviyelerini düşürdükleri, radyografik olarak kemik yıkım hızını yavaşlattıkları gösterilmiştir. Bu ilaçlar ile tedaviye son verildikten sonra, yeni bir alevlenme oluşuncaya kadar hastalık aylarca stabil kalabilmektedir.¹ RA tedavisinde DMARD'lara mümkün olduğunca erken dönemde başlanması önerilmektedir. Eklem hasarı hastalığın erken döneminde oluşmaya başlar. Hastaların yarısında ilk 2 sene içinde radyolojik kemik erazyonları ortaya çıkar. DMARD'ların tedaviye eklenmesi mümkün olan en kısa sürede olmalıdır. İdeal olan yakınmaların başladığı ilk 3 ay içinde başlamaktır.² Bu ilaçlar aynı zamanda kullanılan kortizon dozunu azaltmada da yardımcıdırlar. Bu ilaçlar NSAİ'lere göre daha çok yan etkiye sahiptirler. NSAİ ilaçlara göre daha pahalı olan bu ilaçlar istenmeyen etkilerinin izlenmesi için gerekli laboratuvar testleri bakımından da ayrıca ekonomik yük getirmektedirler.

Genel olarak DMARD'lardan birini kullanan 100 hastadan yaklaşık %50'si 6 ay içinde tedaviye yanıt vermektedir. İlk 6 ay içinde %20'si istenmeyen yan etkilerden dolayı ilacı bırakmakta, %30'unda ise 6 ay sonra teknik etkinliği görülmediği için ilaç kullanımını kesilmektedir.¹ DMARD'lar;

- a) Altın tuzları,
- b) d-penisilamin,
- c) Antimalaryal ilaçlar (klorokin, hidroksiklorokin),
- d) Sulfasalasin,

e) İmmünesüpresifler (azatiopirin, siklofosfamid, metotreksat ve leflunomid)

f) TNF inhibitörleri olarak gruplandırılabilir.³

1- ALTIN TUZLARI

Geçmiş yıllarda RA'nın tüberküloza bağlı olduğunun düşünülmesi ve altının tüberkülostatik etkisinin bulunması bu hastalıkta kullanılmasına neden olmuştur. Daha sonra yapılan kontrollü çalışmalarla bu ilacın RA'da etkili olduğu gösterilmiştir.

Altın tuzlarının iki parenteral formu; gold sodyum aurothiomalate (suda çözülmüş preparat) ve gold sodyum aurothiglucose (yağda çözülmüş preparat) ve bir oral formu; Auronofin vardır. Parenteral altın tuzları ile yapılan tedavide serum altın seviyesi yavaş yavaş yükselir ve 6-8 haftada platoya erişir. İdame dozlarında (3-4 haftada 1 defa 50 mg) serum altın konsantrasyonu 75-125 mg/dL arasında oynar. Oral altın tedavisinde (2 x 3 mg/gün) plato 3 ayda oluşur. İntramsküler verilen altının %40'ı vücuttan atılır (%70 idrar %30 dışkı). Geriye kalan %60'ı başta kemik iliği, karaciğer, cilt, kemik ve sinoviyum olmak üzere çeşitli organlarda depolanır.

Etki mekanizması tam anlaşılmış değildir. İn vitro olarak altın:

- Bazı virüs ve bakterilerin çoğalmasını inhibe eder.
- Klasik ve alterne yoldan kompleman aktivasyonlarını bozar.
- Monosit fonksiyonlarını etkileyerek T lenfosit aktivasyonunu bloke eder.⁴
- Mitojenlerle uyarılan IgM-RF sentezini suprese eder.
- Periferik kandaki monosit ve nötrofillerin kemotaktik cevaplarını azaltır.⁵
- RA'lı hastalarda artmış olan fagositik aktiviteyi azaltır.⁵
- E-selektin aktivitesini azaltarak lökositlerin iltihap odağına toplanmalarını engeller.⁶

Bu bulgulara göre altın bileşiklerinin terapötik etkinliğinin; antimikrobiyal etkinlik, immün re-

aksiyonda değişiklik, iltihapta baskılanma ve enzim inhibisyonu yapmalarına bağlı olduğu düşünülmektedir.⁷

RA ve juvenil kronik artrit (JKA) etkilidir. JKA'nın sistemik formunda ise etkisiz olmasının yanında nötrojeni ve intravasküler koagülasyona yol açabileceğinden kontrendikedir. Altın tedavisi RA hastalığının sadece bulgu ve belirtilerini düzeltmekle kalmaz aynı zamanda sedimantasyon hızını ve RF titresini de düşürür. Hemoglobun miktarını yükseltir. Parenteral altın tedavisinde 5 mg'lık test dozu ile başlanır. Yan etki yoksa 1 hafta sonra 10 mg çıkarılır. Bir kaç kez haftada 10 mgr verildikten sonra 25-50 mg/haftaya çıkarılır. Kümülatif doz 750-1000 mg oluncaya veya yan etki ortaya çıkıncaya kadar haftada bir enjeksiyonlara devam edilir. JKA'da 0.25-0.33 mg/kg'lık başlangıç test dozundan sonra haftada, %25-33'lük arttırmalarla 1 mg/kg'a çıkarılır. Kümülatif doz 750 mgr'a ulaşıncaya ayda bir 1 mg/kg ile tedaviye süresiz devam edilir. Oral form olan auronofin erişkin RA'da 2 x 3 mg/gün dozunda verilebilir. JKA'da önerilen doz ise 0.1/0.2 mg/kg/gün'dür. Yan etkisi daha az olmakla birlikte, enjektabl altın tuzları kadar etkili değildir. Enjektabl altın tuzları ile tedavi edilen olguların %25-30'unda 6-12 aylık dönemin sonunda elde edilen cevap mükemmeldir. Fakat bu olumlu cevap olgularının ancak yarısında 1 yıldan daha fazla devam eder. Kalıcı remisyon çok az hastada görülür. 4. yılın sonunda parenteral altın başlanmış hastaların %80'i yan etki veya cevapsızlık nedeni ile ilacı bırakmak zorunda kalmıştır.⁸

Enjektabl altın tuzlarının majör yan etkileri cildi, böbrekleri ve kemik iliğini ilgilendirir. Auronofin'e bağlı yan etkiler diare, dermatit, stomatit ve ağızda metalik tattır. Renal toksisite son derece nadirdir.⁹ "Angiotensin Converting Enzyme (ACE)" inhibitörü kullananlarda gerek parenteral gerek oral altın alımından sonra vazomotor reaksiyon riski daha yüksektir. Gerekirse ACE inhibitörü kesilip başka grup antihipertansife geçilir. Kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği veya hemotolojik hastalığı olan hastalarda altın tedavisi kontrendikedir. Yaşlı insanların altına toleransı iyi değildir. Kesin bir kontrendikasyonu olmamakla beraber hamilelik ve emzirme dönemlerinde kullanımı tavsiye edilmez.

Yapılan karşılaştırmalı klinik deneyler RA'da metotreksatın en az altın kadar etkili olduğunu, buna karşılık yan etkilerinin daha az olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle RA tedavisinde metotreksat altından önce denemek uygun olur.

Altın intoksikasyonuna karşı dimerkaprol (BAL), penisilamin, N-asetilsistein kullanılır.

2- d-PENİSİLAMİN

Penisilin molekülünün bir parçası olan d-penisilamin Wilson hastalığı, ağır metal zehirlenmeleri ve sistinüri tedavisinde kullanılan bir şelatördür. İnflamatuar nitelikli hastalardan sadece RA'nın bazı tiplerine karşı etkili bulunmuştur. altın bileşikler gibi klasik antiinflamatuar ilaçlarla yeterli sonuç alınamayan olgularda alternatif olarak kullanılabilir. Türkiye'de mevcut değildir. Yurt dışında 125-150-250-300 mg'lık oral formları mevcuttur. (Cuprimine 125-250 mg caps, depen 250 mg tb., metalcapse 150-300 mg tb.)

Etki mekanizması tam bilinmemekle beraber ilaç B6 vitamini antagonizmi yapar. Fibroblast üzerinden iltihabı baskılar. Plazma konsantrasyonu oral yolla alındıktan 1.5-4 hafta sonra maksimuma çıkar. Yemeklerde, antasitlerle ve oral demir preparatları ile birlikte alınması emilimini azaltır. Bu yüzden ilaç yemeklerden 1 saat önce alınmalı ve bu maddelerle beraber kullanılmamalıdır. Vücuttan idrarla atılır. Plazmada en çok albumin, alfa globulin ve serüloplazmine bağlanır. En çok deri ve tendon gibi kollajen içeren dokularda birikmeye meyillidir.¹⁰

Tedaviye 125 mg/gün ile başlanır. Etki elde edilinceye kadar veya günlük doz 600-750 mg'a ulaşıncaya kadar 4-8 haftada bir 125 mg arttırılır. RA'lı olguların %60-70'inde etkilidir. Etki geç başlar. Etkisizdir demek için en az 4-6 ay devam edilmelidir. RA'da ilk seçenek değildir. Diğer uzun etkili ilaçların, özellikle metotreksatın etkisiz kalmasından veya yan etki nedeniyle kesilmesinden sonra son çare olarak düşünülmelidir. RA'da kullanılan günlük ortalama idame dozu 500-600 mg'dır.

Penisilamin kullanan RA'lı hastaların yaklaşık yarısında yan etki görülür. Yan etki görülenlerin %50'si ilacı bırakmak zorunda kalır. Yan etkiler sık

meydana gelir ve sıklıkla doza bağlıdır. En sık görülenleri kaşıntı, cilt döküntüleri ve tat bozukluklarıdır. Anoreksi, bulantı, kolestatik sarılık rapor edilmiştir. Pulmoner komplikasyonlar meydana gelebilir. Good-pasture sendromu tanımlanmıştır. En ciddi fakat seyrek görülen komplikasyonlar kemik iliği depresyonu, nefrotik sendrom ve otoimmün sendromlardır (Myastenia gravis, polimiyozit ve lupus benzeri sendrom). İlk 6 ay 2 haftada 1, daha sonra ayda 1 kez tam kan sayımı yapılmalıdır. Antihipertansif olan ve penicilamin gibi sülfidril grubu içeren Kaptopril de RA belirtilerini düzeltebilir. Fakat bu endikasyonda kullanılmaz.

3- SULFASALAZİN

Sülfopiridin ile 5-aminosalisilik asitin azo bağı ile bağlanması sonucu elde edilmiştir. Sentetik bir ilaçtır. Antiinflamatuvar etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. RA'da etkili ve nisbeten güvenli bir uzun etkili ilaç olarak kabul edilmektedir. Sulfosalazinin RA'daki etkinliği altın tuzları, d-penisilamin, metotreksat ve leflunomid etkinliğine eşdeğerdir. ACR 20 cevabı, 6 aylık bir çalışmada, sulfosalazin grubunda %56, leflunomid grubunda %55 ve plaseboda ise %29 bulunarak her iki ilacın da benzer ancak plasebodan anlamlı olarak üstün olduğu gösterilmiştir. RA'da gerek klinik gerekse laboratuvar iyileşme yanında radyolojik olarak erozyon oluşumunu da yavaşlattığı saptanmıştır.^{11,12} RA yanında periferik tipte ankilozan spondilit, reaktif artrit, sedef artrit ve çocukluk çağının kronik romatizmalarında da etkilidir. Bu hastalarda periferik artrit etkili olmakla beraber merkezi iskelet tutulumu üzerine etkisi gösterilememiştir.¹³ Oral 2 gr/gün (max 3 gr/gün) verildiğinde RA'lı hastalarda penicilamin ve altın tuzları kadar etkili olduğu ve yan etki insidansının daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Sulfasalazin suda erimeyen sarı-kahverengi bir kristaldir. Mide ve ince bağırsaktan çok az emilir. Daha az yan etki oluşturduğu için sıklıkla bağırsakta çözünen tabletleri kullanılmaktadır. İlacın tamamına yakını kolona erişir. Kolonda bakterilerin etkisi ile azo bağı parçalanarak 5-aminosalisilik asit ve sülfopiridin açığa çıkar. Sulfosalazinin %10-20 kadarı ise parçalanmadan bütün olarak emilir ve al-

ınan miktarın %95'ten fazlası proteine bağlanır. Oral alınan dozdan 3-5 saat sonra maksimum plazma düzeyine ulaşır. Plazma yarı ömrü 6-17 saat kadardır. 5-aminosalisilik asitin yarısı değişmeden dışkı ile atılır, %30 kadarı da karaciğerde asetillenerek atılır. Sülfapiridinde alındıktan 4-6 saat sonra plazmada görülür. Büyük oranda metabolize olur. Sülfosalazin molekülünün antiromatizmal etkinliğinin sülfopiridin kısmına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber bağırsakta veya sistemik dolaşımında bulunan sülfosalazin molekülünün kendisi de bu etkiden sorumlu olabilir. İltihabi bağırsak hastalarında görülen anti-inflamatuvar etki ise ilacın 5-aminosalisilik asit metabolitine bağlıdır.

Etki mekanizması tam bilinmemektedir. Sülfopiridin antibakteriyel özelliklerindeki yardımcıla bağırsaktaki inflamatuvar ve immünolojik olayları baskılayarak etki gösteriyor olabilir. Sulfosalazinin nötrofil, monosit, makrofaj, T ve B lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri üzerine çeşitli etkileri vardır.¹ Sulfasalazin aktif fagositlerden salınan serbest oksijen radikallerinin etkisizleştirilmesi ve prostanoit, LTB₄, TXA₂ ve 5-HETE sentezini inhibe ederek antiinflamatuvar etkinlik gösterir. RA'lı hastalarda 12 haftada periferik kanda aktif lenfosit sayısını azalttığı ve serum IgM ile RF seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Sülfosalazinin T ve B lenfositlerin aktivasyonunu da inhibe edebilmektedir. RA'da 1 ay gibi nispeten kısa sürede başlayan spesifik antiromatizmal etkinlik gösterir. Parenteral altın tuzları ve d-penisilamine göre yan etkileri daha hafiftir. Sıklıkla GIS, hematopoetik sistem, deri ve merkezi sinir sisteminde görülür. Yan etkileri genellikle doza bağımlıdır. Dozun azaltılması ile hafifler. En sık olarak tedavinin başında bulantı, kusma, karın ağrısı, hazımsızlık, iştahtsızlık, şişkinlik gibi bulgular görülür. Baş ağrısı, baş dönmesi ve ateş buna eşlik edebilir. İlaç dozunun tedricen arttırılması bu yan etkileri azaltabilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları, deride aşırı kaşıntılı makülopapüler rash, alopesi ve doza bağımlı liken planus bildirilmiştir. Stevens-Johnson sendromu ve nadiren serum hastalığı görülür. Akut hepatit tablosu ve ağır karaciğer hasarında bildirilmiştir. Lökopeni %1-3 sıklıkla görülür. İlk 6 ay daha sık görülür. Altıncı aydan sonrada görülebile-

ceğinden düzenli aralıklarla kan sayımı gerekir. Herhangi bir terotojenik etki bildirilmemiştir ve gebelik döneminde ilaca devam edilebilir.^{1,3} Süte az miktarda geçer (plazma konsantrasyonunun %40'ı kadar süt konsantrasyonu olur). Emzirme döneminde kullanılabilceği bildirilmiştir. Erkeklerde sperm sayısını ve motilitesini azaltarak geçici olarak infertiliteye yol açabilir. İlacın kesilmesi ile bu etki hızla düzeler.¹

Sülfasalazin günde 2 gr dozunda kullanılır. İki ve üç bölünmüş dozda tok alınması önerilir. Başlangıçta 500 mg/gün başlanır. Doz birer hafta aryla 500 mg arttırılır ve hedef doza ulaşılır. Etkisi 4 haftada başlar. Beklenen etki görülmediğinde dozu 2 g/gün'ün üzerine çıkarmak genellikle yararlıdır.¹ Ülkemizde 500 mg'lık Salozopyrine-EN tabletleri mevcuttur. İlk 3 ayda 2-4 hafta aralarla kan sayımı ve transaminaz takipleri önerilir. Yan etki görülüyorsa kontrol araları açılır.

4- ANTİMALARYAL İLAÇLAR

Kınakına ağacı kabuklarından elde edilen bir alkaloid türevidir olan kinin batı tıp dünyasına 17. yüzyılda girmiştir. 4-aminokinolon türevidir olan klorokin fosfat (KL) ve hidrosiklorokin sülfat (HKL) RA ve lupus eritematozus tedavisinde kullanılır. Kinakrin 3 halkalı bir asridin bileşimidir. Kinakrin ve KL. Dört haftada, HKL ise 6 ayda kararlı bir plazma düzeyine ulaşır. KL ve HKL yarı ömürleri 45 gündür.¹

%50-70'i böbrekten atılır. %15-30'u KC'de deaminasyona uğrar. Antimalaryallerin dokudaki düzeyleri plazma düzeyinin 20.000 katına ulaşabilir. İlaç kesildikten 5 yıl sonra dahi dokularda bulunabilir. Özellikle melanine bağlanmaları iris, koroid ve derideki birikimlerin ön planda olmasına yol açar.

Etkisinde rol oynadığı düşünülen mekanizmalar şunlardır:

- CD4 lenfositlerin uyarılmasını önlediği öne sürülmektedir.

- Monositlerden IL-1, IL-6, makrofajlardan TNF salınımını engelledikleri ve antimalaryal alanlarda IL-6 düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir.

- Doğal öldürücü hücre aktivitesini azaltırlar. Deneysel olarak mitojene bağlı immünglobulin üretiminde ve dolaşan immün kompleks yapımında azalma yaptıkları gösterilmiştir.

- Fosfolipaz A1'in aktivitesini azaltır, anfi-inflamatuar etkide gösterirler.

- Trombosit agregasyon ve adezyonunu azaltırlar.

- Plazma kolesterol ve LDL reseptör düzeylerini azaltırlar.

- Surrenal stimülasyonu, 1-25 dihidroksivitamin D düzeylerinde azalma, hipoplisemi ve prolaktinin etkisinde azalma gibi hormonal etkilerde gösterirler.

- Bunlara ek olarak antioksidan etkileri, DNA'yı etkileyerek proliferasyonu azaltıcı etkileri, infeksiyonlara karşı etkileri ve kinidin benzeri antiaritmik etkileride söz konusudur.

- Fibronektin yapımını azaltır.

- Histamin yapımını azaltır.

- İnvasküler eritrosit agregasyonunu azaltır.¹

Antimalaryal ilaçların RA'da hem klinik hem de laboratuvar olarak etkili olduğu gösterilmiştir.^{14,15} RA'da en yüksek etki düzeyine ulaşmak için tedavi en az 6 ay sürdürülmelidir. Günlük doz klorokin için 4 mg/kg/gün, hidrosiklorokin için 6 mg/kg/gün şeklindedir. Standart dozlarda (HKL-200-400 mg/gün, KL-250 mg/gün) %60-80 olumlu cevap alınır. Ülkemizde ticari üretimi yapılmayıp klorokin 250 mg tablet formu sıtma savaş merkezlerinde ve hidrosiklorokin ise 200 mg'lık tablet (Quencyl ve Plaquenyl) formuyla yurt dışından temin edilebilmektedir. Eklem fonksiyon ve hassasiyetini, tutulan eklem sayısını, sabah tutukluğunu, sedimantasyon hızını ve bazı hastalarda hemoglobin değerlerini düzelttikleri görülmüştür. İstenen düzeylerde olmasa da eklem harabiyetinin radyolojik bulgularının düzeldiği veya gelişiminin yavaşladığı saptanmıştır.¹¹ Diğer DMARD'larla birlikte kullanılabilir. Ek toksiteye yol açmazlar. Birlikte kullanıldığında metotraksatin etkisi olan transaminaz yükselmelerine engel olurlar. SLE'de aktif vital organ tutulumu olmayan hastalarda (tek başı-

na etkisiz), hastalığın yayılımını engelleme (sürekli kullanım), sekonder sjögren sendromunda, steroid kullanımını azaltmak amacıyla, sekonder antifosfolipid sendromu olan hastalarda tromboz profilaksisinde kullanımı endikedir.

RA tedavisinde yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda antimalaryaların diğer uzun etkili ilaçlardan ve NSAİ ilaçlardan daha az toksik oldukları gösterilmiştir. Baş ağrısı, sinirlilik, uykusuzluk, ürtiker, döküntüler, pigmentasyon artışı, alopesi, karın ağrısı, şişkinlik, bulantı, ishal, miyalji, kreatinin kliresinde azalma genel yan etkilerdir. KL alan hastaların %1'inden daha azında kas güçsüzlüğü, uyuma ve miyastenia benzeri semptomlara yol açan sinir sistemi, iskelet ve kalp kasını tutan bir nöromiyopati gelişebilmektedir. Bu yan etki HKL'de daha azdır. KL Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda hemolize yol açarken bu yan etki HKL ile bildirilmemiştir. Kinakrin başta olmak üzere aşırı uyanıklık hali, psikoz ve konvülsiyonlara neden olabilir. Bu nedenle manikdepresif psikozu olanlarda, amfetamin kullananlarda ve konvülsiyon anamnezi olanlarda kullanımı sakıncalı olabilir. KL alanlarda %50, HKL'de %10 oranında kornea'da ödem veya birikim saptanabilir. Fotofobi gelişebilir veya parlak görüntülerin çevresinde halka görünümünden şikayet ederler. Düzenli kontrol edilmemesi durumunda KL olanlarda %10, HKL %4 retinopati gelişir. Retinopati yıllar içerisinde gelişir ve skotomlara yol açar. Etiyolojide antimalaryaların retina makrofajlarında lizozomal depolanması ileri sürülmektedir. KL alanlarda retinopatinin geri dönmeyebileceği, HKL alanlarda ise retinopatinin çok az görüldüğü bildirilmiştir. KL'ye tedavide 3 ayda, HKL'ye tedavide 6 ayda bir retina kontrolü gereklidir. Retinopati gelişimi durumunda ilaç kesilmelidir.¹

Antimalaryalar, CYP2D6 enzimi üzerinden metotreksat, digoksin ve metoprolol düzeylerini arttırdığından beraber kullanımında dikkatli olunması tavsiye edilir.

Kinakrin, KL ve HKL plasentadan geçerler. KL kullanımının önceleri fetuste, sağırılık, kongenital körlük ve fetal malformasyonlara neden olduğu düşünülmüşse de son dönemde yapılan çalışmalarda

KL ve HKL kullanımının fetusa ve çocuğa zararlı olmadığı gözlemlenmiştir. HKL başta olmak üzere her iki ilaca gebelik ve emzirme dönemlerinde devam edilebilir.

5- METOTREKSAT

Metotreksat bir antimetabolit olup esas olarak folik asit antagonistidir. Folik asit yapısı, paraaminobenzoik asite bağlı pteridin grubu ve bunlara bağlı terminal glutamik asit kalıntısından oluşur. Besinsel folik asit, dihidrofolat redüktaz enzimiyle dihidrofolat ve tetrahidrofolata indirgenir. Bu indirgenmiş folatlar metabolik olarak aktiftir ve histidin metabolizmasında, pürin sentezinde ve DNA sentezi için gerekli olan timidilat'ın sentezinde yer alan homosistein'in metionin'e dönüşmesi basamağında gereklidir.¹⁶

Metotreksat yüksek dozlarda folik asitin dihidrofolat redüktaz ile reaksiyonunu önler ve sonuçta timidilat ve inasinik asit sentezi inhibe olur. Ayrıca homosistein-metionin, glisin-serin dönüşümlerini engelleyerek protein sentezini etkiler. Metotreksat maksimum etkisini aktif olarak DNA sentezine yönelmiş hücrelerde, özellikle hücre siklusunun S fazında yapar. Sonuç olarak, DNA sentezi baskılanır. Epidermis ve GIS gibi hücre döngüsü yüksek dokular ilacın etkilerine çok açıktır. Tam indirgenmiş metabolik aktif folat koenzimi folinik asit (Leucovorin), fonksiyonunu gerçekleştirmek için dihidrofolat redüktaz tarafından indirgenme gereği duymaz. Bu yüzden folinik asit normal hücreleri metotreksat toksitesinden kurtarmada kullanılır. Ayrıca kanser kemoterapisinde kurtarıcı ajan olarak işlev görür.

Metotreksat RA tedavisinde gerek tek başına gerekse diğer DMARD'larla beraber en sık kullanılan ve çoğunlukla da ilk seçilen ilaçtır. Bunun nedenlerinden biri etkinliğinin yanında etkisinin erken dönemde (ilk aylarda) başlaması ve ilaca devamın oldukça iyi olmasıdır. Beş sene sonra ilacı kullananların yarısı ilacını almaya devam ederken bu diğer DMARD'larda %20 civarındadır. RA'da radyolojik erezyonların ilerlemesini yavaşlatır. Juvenil RA ve sedef artritinde de etkilidir.¹⁶

Kanda folatların yukarıda bahsetmiş olduğumuz tek bir terminal glutamat yapısı mevcuttur. Hücre içi birçok folat poliglutamam bileşiklerine metabolize olur. Bu poliglutamam bileşikleri hücre içinde daha kuvvetli tutunma özelliğindedir. Poliglutamam sentezi tedavi süresiyle orantılı olarak artar ve karaciğerde oldukça yoğun miktarda bulunur. Bu toksitide bir faktör olabilir. Karaciğer metotreksat poliglutamamları folinik asit tedavisinden sonra azalır.

Düşük doz metotreksatın RA'daki etki mekanizması bilinmemektedir. Tedavi etkisinin antifolat aktivitesi ve immün düzenleyici-baskılatıcı etkileri yüzünden mi olduğu yoksa antiinflamatuvar etkiler yüzünden mi olduğu araştırılan bir konudur. Muhtemelen tüm bu faktörlerin bir kombinasyonu söz konusudur.

Kanser tedavisinde kullanılan yüksek doz metotreksat primer ve sekonder immün yanıtı ve antikor oluşumunu engelleyerek immünsüpresif özellikler gösterir. Bununla birlikte RA'da düşük doz metotreksat ile belirgin immünsüpresif etki saptanamamıştır. Bununla birlikte ilaç uygulanmasından 2 yıl sonra yardımcı T (T helper) lenfositlerinin yüzdelerinde belirgin bir artış olur ve çeşitli mitojen ve antijenlere karşı yanıt olarak timidin birleşimi artar. Metotreksatın diğer etkileri şöyle sıralanabilir ;

- IgA ve IgM romatoid faktörlerinin supresyonu,
- IL-1 aktivitesinin inhibisyonu,
- Vasküler epitelyal hücre proliferasyonunun inhibisyonu,
- C5a ve LTB₄'le gerçekleşen nötrofil migrasyonuna inhibitör etki ile antiinflamatuvar etki gösterir,
- İnflamatuvar sitokinlerin (IL-6 ve IL-8) salınımını baskılar,
- Solubl TNF reseptör seviyesi ve solubl IL 2 reseptör seviyesini azaltır,
- CRP ve sedimantasyonu yüksek aktif RA olgularında metotreksat enjeksiyonundan birkaç gün sonra bu değerler düşer.¹

Düşük doz metotreksat oral ya da parenteral kullanılabilir. Bioyararlanımı yüksek olmakla beraber hastalar arasında farklılık gösterebilir. Oral uygulamaya cevap vermeyen hastalarda parenteral yol denenmelidir. İntramusküler ve subkutan metotreksat çabucak absorbe olup 2 saatte maksimum kan konsantrasyonuna ulaşır. Metotreksat synovial sıvıya serumla eşit oranda difüze olur. Vücutta KC ve bağırsakta daha yüksek oranlarda bulunacak şekilde dağılır. Yalnızca %50-60 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Aspirin ve sülfonamid gibi plazma albuminine bağlanma kapasitesi yüksek olan ilaçların varlığında serbest metotreksat seviyesi artabilir.

Karaciğerde metabolize olur. Metotreksat ve metabolitleri böbrekten hem glomeruler filtrasyon hem de proksimal tübüler sekresyonla atılır. Tübüler sekresyonu inhibe eden fenilbutazon, penisilin, sülfonamidler, salisilatlar gibi organik asitler ve probenesid metotreksat atılımını etkileyebilir. Plazma yarı ömrü 10 saatten azdır ama böbrek yetmezliğinde artabilir. Toksik etkisi ilacın pik seviyesinden çok, maruz kalınma süresine bağlıdır. Yüksek doz metotreksat ile NSAİ ilaçlar ve Aspirin uygulanmasından kaçınılmalıdır. Böbrek fonksiyonlarını etkileyen probenesid gibi ilaçlar ve antifolat aktiviteli trimeto prim-sülfometaksazol toksitesisi riski nedeniyle, metotreksat ile kullanılacaksa çok dikkatli olunmalıdır.

Ülkemizde 2.5 mg'lık tablet formu (Emthexate, Trexan) ve 5-50-500 mg'lık flakon formu (Emthexate, Methotrexate amphar/RB/DBL/ ebewe) mevcuttur. Metotreksat yalnızca haftalık verilir. Çünkü fazlası akut ve kronik toksite yapar. Oral ya da parenteral kullanılabilir. Oral metotreksat tek doz alınabile ceği gibi 24 saati aşan sürelerde sikle edilebilir. Başlangıç dozu toksite beklenen bir hasta değilse haftalık 7.5 mgr'dır. 4-8 hafta sonra toksik etki görülmezse doz arttırılabilir. RA'da optimal doz bilinmese de haftalık 7.5-20 mg'dır. 20 mg/hafta üzerindeki dozlar parenteral uygulanmalıdır. Çünkü yüksek dozda oral alımında bio-yararlanabilirlik düşüktür. 30 mgr/hafta dozu çok toksiktir. Bununla birlikte 40 mgr/m² başlangıç dozu ve 26 mg/m² sonlanma dozu uygulanmış ve başarılı sonuçlar alınmış çalışmalarda vardır.

Metotreksat tedavisi ile serum folat konsantrasyonlarında düşüş ve folat bağımlı enzim sisteminde değişiklikler gelişir. İlave 1 mg/gün'lük folik asit metotreksat tedavisi etkinliğini düşürmez. Folik asit tedavili grupta daha az toksite olduğu dair bir görüş vardır. Folinik asitin (Lökovorin) metotreksat dozları arasında uygulanması metotreksat etkinliğini ve toksitesini etkilemez. Metotreksat tedavisi 45 mg üzerinden 4 hafta uygulandığında, tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra 3 gün üst üste 15 mg folinik asit verilmesiyle varolan bulantının kaybolduğu görülmüştür. Metotreksat dozuna (5-15 mg/hafta) eşit folinik asit, metotreksatden 4 saat sonra uygulanırsa metotreksat etkinliğinde azalma olmaz. Bunun yanında daha az stomatit ve daha az bulantı görülür. İntraartiküler metotreksat uygulanmasının salin ya da glukokortikoid enjeksiyonlarına üstünlüğü vardır.

Tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı, kreatin, SGOT ve SGPT istenmelidir. Lökosit sayısı 3500/mm³'ün altında ise kreatinin 2 mg/dL'nin üzerinde veya kreatinin klirensi 600 ml/dk.nın altında ise veya transaminazlar yüksek veya bilinen bir karaciğer hastalığı var ise metotreksat verilmemelidir. Ayrıca hamile olan veya hamile kalmak isteyen kadınlarda da metotreksat kontrendikedir. Gebelik düşünüldüğünde hasta 3 ay öncesinden metotreksatı kesmelidir. Haftalık metotreksat tedavisi ile yan etkiler sık görülse de, ciddi toksik reaksiyonlar nadirdir. En sık görülen yan etkiler gastrointestinal sistemle ilgili olanlardır (bulantı, kusma, abdominal kramp, diyare). Bu yan etkiler dozun azaltılması ya da 2 veya 3'e bölünerek verilmesi ile düzelirler. Parenteral kullanımda, bulantı ve kusmayı önleyebilir. Buna rağmen, bulantı nedeni ile ilacı kullanmak istemeyen veya bırakmak zorunda kalan hasta sayısı az değildir. Hematolojik toksite hastalın %5'inden azında görülür (lökopeni, trombositopeni, pansitopeni, megaloblastik anemi). Böbrek yetersizliği, folik asit eksikliği, birlikte probenesid veya trimeto prim-sülfometaksazol kullanımı hematolojik toksiteyi arttıran faktörlerdir. MCV'deki progresif artış, hematolojik toksitenin gelişmekte olduğunun işaretidir. Bu durumda, metotreksat alınmasını takip eden 24-48 saat içinde, alınan metotreksat dozuna eşit dozda folinik asit, 6 saat ara ile

2 veya 3 kez verilmelidir. Metotreksat pnömonitis'i kuru öksürük, dispne ve ateş ile başlar ve akciğer grafisinde çoğunlukla bilateral intersitisiyel infiltratif lezyonlar saptanır. Difüz nodüler infiltratlar ve plevral efüzyon da bildirilmiştir. Erken dönemde klinikoradyolojik uyumsuzluk olabilir. Bu pnömonitisin patogenezi bilinmemektedir. Fakat idyosenkrazik bir reaksiyon olduğu düşünülmektedir. Tedavisi metotreksatın kesilmesi ve glukokortikoidlerle yapılır. Karaciğer toksitesi, özellikle alkol kullananlarda, insülin bağımlı diyabette, morbid obezlerde, renal yetmezlikte kümülatif doz metotreksatla daha siktir. En çok görülen transaminaz yükselmesidir. Normalin üst sınırının 2 katını geçen artışlarda ilacın 1-3 hafta kesilmesi ile enzim seviyeleri genellikle normale döner. Bir yıl içince bu yüzden 5 kereden fazla ilaç kesilmek zorunda kalmış ise, metotreksat tedavisine son verilmelidir. Transaminazların normal bulunması, hepatik patolojinin olmadığını göstermez. Metotreksat tedavisinin neden olduğu karakteristik karaciğer lezyonu, fibrozis veya sirozdur. Literatürde izole fibrozis olguları bildirilmiş olmakla birlikte, RA'lı hastalarda prospektif yapılan çalışmalar, bu riskin çok düşük olduğunu göstermiştir. Serum albumin seviyesinin gittikçe düşmesi karaciğer toksitesinin habercisi olabilir. Alkolizm, karaciğer hastalığı, pozitif hepatit B serolojisi ve morbid obezitesi olanlarda çok mecbur kalmadıkça metotreksat kullanılmamalıdır. Teratojenik olduğu için hamilelere metotreksat verilmemelidir. Overyan disfonksiyon bildirilmemiştir. Teratojenite sonucu görülen defektler multiple iskelet anomalileri, yarı damak, kulak anomalileri ve anensefalidir. Erkeklerde reversibl oligospermi yapabilir. Reversibl impotans bildirilmiştir ve bunun mekanizması bilinmemektedir. Ayrıca stomatit, alopesi ve döküntü gibi dermatolojik, baş ağrısı ve baş dönmesi gibi nörolojik yan etkilerin dışında, nodülozis ve kullanıldığı gün halsizlik, bitkinlik, genel durum bozukluğu ve poliartralji gibi yan etkileri de vardır. Metotreksatın 1 yıllık takipli bir çalışmada, cerrahi girişim sonrası enfeksiyon ve cerrahi girişim komplikasyonlarını arttırmadığı, bu yüzden ilacı cerrahi prosedür uygulanacak hastalarda kesmeye gerek olmadığı ifade edilmiştir.¹⁷

Tedavinin ilk 3 ayında ayda 1, daha sonra 2 ayda 1 kez yapılan tam kan sayımı, SGOT ve SGPT ile hematolojik ve hepatik toksisite izlenmelidir.

6- AZOTİOPİRİN

Pürin analogu olan azatiopirin DNA sentezini engeller. Lenfosit çoğalmasını baskılayarak immünsüpresif etki gösterir. İmmünsüpresif etkisi yanında non-spesifik antiinflamatuvar etkisi de vardır. Oral olarak kullanılan azatiopirin'in %50'si emilir. Azatiopirin kendisi inaktiftir ve karaciğer ile eritrositlerde metabolize edildikten sonra aktif şekli olan 6-merkaptopürine dönüşür. Böbreklerden idrar yoluyla atılır.¹⁸

Azatiopirinin ülkemizde 25 mg'lık tablet (imuran), 50 mg'lık tablet (imuran, azathioprine, azathioprine-PCH) ve 50 mg'lık flakon (imuran) formu vardır. RA'da kullanılan günlük doz kilo başına 1.25-2.5 mg'dır. Bu ilaç RA'da diğer uzun etkili ilaçlar kadar başarılıdır. Ayrıca sistemik lupus eritematozus (SLE), inflamatuvar miyozitler, psoriatik artrit ve vaskülitler gibi diğer hastalıklarda da yaygın olarak kullanılır. SLE'de yüksek doz steroid kullanımı gerektiren tutulumlarda, steroid dozunu az tutmak amacıyla kullanılır. Siklofosfamid'in kontrendike olduğu SLE olgularında primer olarakta kullanılabilir. Behçet sendromunda kullanılan etkili ilaçlardan biridir.³

Yan etkileri arasında bulantı, kusma ve karın ağrısı sıktır. Tedavi başlangıcında seyrek olarak ilaç kesilmesini gerektirecek ateş, döküntü (makulopapüler raş, ürtiker) ve hepatotoksitite gibi hipersensitivite reaksiyonları görülür. Kemik iliği üzerine olan etkileri önemli olup aylık kan sayımları ile mutlaka kontrol edilmeli, lökopeni ve trombositopeni varsa ilaç dozu azaltılmalıdır. Ağır kemik iliği baskılanmasında ilaca ara verilir. Böbrek yetersizliğinde doz ayarlanmalıdır. ACE inhibitörlerini devamlı alan hastalarda ve allopürinol ile kullanımında azatiopirin dozu %75 azaltılmalıdır. Kumadinin etkisini arttırdığından antikoagülan kullanırken dikkat edilmelidir. Protrombin zamanını ayarlamak sorun olduğundan birlikte kullanımı pek tavsiye edilmez. Hamilelik sırasında kullanılmaz.¹

7-SİKLOFOSFAMİD

Siklofosfamid nitrojen mustard türevi olan alkille-yici bir ajandır. Oral emilimi oldukça iyidir. İlacın kendisi inaktif olup karaciğerde sitokrom P-450 ile metabolize olarak etkin maddesi olan fosforamid mustard ve akrolein'e dönüşür. Aktif formun çoğunluğu böbrekle atılır.¹⁸

Siklofosfamid DNA'ya bağlanarak hücre bölünmesini engeller. B hücreleri T hücrelerine göre çok daha duyarlı olmakla beraber siklofosfamid her ikisine de sitotoksik etki göstererek hem humoral hem de sellüler sistemi baskılar.

Günlük doz 1-3 mg/kg'dır. Genelde oral yolla günde 50-150 mg/gün, parenteral yolla ise 500-1000 mg/m²/ay pulse olarak uygulanır.³ Ülkemizde 50 mg'lık draje (Endoxan), 500 mg'lık flakon (Endoxan, alkyloxan, syklofosfamid) ve 1 gr flakon (Endoxan, syklofosfamid) formları vardır.

Yan etkileri oldukça ciddidir. Tedaviden önce fayda-zarar oranı hesaplanmalıdır. En sık yan etkisi kemik iliği baskılanmasıdır ve ağır anemi, lökopeni, trombopeni durumlarında ilaca ara verilir. Pulse tedavi sırasında lökopeni ve trombopeni genellikle tedaviden 10 gün sonra ortaya çıkar. Bu durum 2-3 haftada normale döner. Bulantı, kusma, ishal, saç dökülmesi ve enfeksiyonlara eğilim artışı sık görülür. Özellikle oral yolla ilaç alımında görülen ciddi komplikasyonlar hemorajik sistit ve mesane kanseridir. Bu toksik metabolitlerin (özellikle akrolein) idrarla atılımına bağlıdır. Bu nedenle tedavi sırasında bol sıvı alınmalıdır. Bu sorun pulse tedavi sırasında daha seyrek olur. Ancak hemorajik sistit riskini azaltmak için iv pulse kullanımlarda 1 mg siklofosfamid'e karşılık 1 mg mesna olacak şekilde 24 saatte 4 doza bölünerek verilir. Tedavi esnasında erkek ve kadında irreversible olabilen infertilite ve artmış sıklıkta ikincil malign hastalık ortaya çıkmaktadır. Aylık kan sayımı ile kemik iliği, idrar tetkiki ile mesane toksitesisi izlenmelidir. Pulse tedaviden önce ve 8-12 gün kadar sonra hemogram ve idrar tetkiki yapılmalıdır.¹

Günümüzde siklofosfamid, RA tedavisinde ciddi yan etkileri ve farklı ilaç seçeneklerinin olması nedeniyle pek kullanılmamaktadır. Bununla beraber diğer tedavilere dirençli ve vaskülitte sey-

reden ağır RA'da verilmektedir. SLE nefriti, periarteritis nodosa, Wegener granüloatozu ve mikst kriyoglobulinemi gibi vaskülitler diğer kullanım alanlarıdır.

8-LEFLUNOMİD

Mitokondrial bir enzim olan dihidroorotat dehidrojenazı bloke ederek pirimidin yapımını ve sonucunda lenfosit proliferasyonunu engeller. İmmün sistem ve inflamasyonda önemli olan tirozin kinaz aktivitesini ve gen ekspresyonunu baskılar. Ayrıca B hücre çoğalması, nötrofil kemotaksisi ve immünglobulin yapımı üzerine de etkisi vardır.^{19,20}

Gastrointestinal sistemden emilimi çok iyidir. Oral alım sonrası tama yakını emilir (>%99). Karaciğeri ilk geçişini takiben metabolize olarak, aktif şekli olan malononitriloamide A77 1726'a dönüşür. Bu plazmada sıkıca proteinlere, özellikle albumine bağlanır. Enterohepatik tekrar dolaşım ilacın yarı ömrünün uzamasını sağlar. Bu süre ortalama 15 gün kadardır. İlacın atılımı idrar ve dışkı ile yarı yarıyadır. Sitokrom P450 enzim sistemini baskılayarak kumadinin etkisini arttırabilir. Rifampisin, leflunomid aktif metabolitlerinin kan düzeyini yükseltir. Leflunomid, böbrekten ürüt atılımını arttırdığından serum ürik asit seviyesini düşürür.

Kontrollü çalışmalarda leflunamidin RA'da etkisi plasebodan anlamlı olarak üstün, sülfasalazin ve metotreksatla eşdeğerde olduğu gözlemlenmiştir. Etkisini 1. ayda göstermeye başlar. İki yıl süreli çalışmalarda metotreksat kadar radyolojik kötüleşmeyi engellediği saptanmıştır.^{21,22} Diğer uzun etkili ilaçlarla birlikte kullanımında yan etkileri artar (özellikle metotreksat ile karaciğer toksisitesi). Yapılan kontrollü çalışmalarda leflunomidin juvenil RA ve psöriatik artritte etkili olduğu gösterilmiştir.²³

Ülkemizde 10-20-100 mg'lık tablet (Arava) formu bulunmaktadır. Üç gün peş peşe verilen oral 100 mg yükleme dozu ile plazma kararlılık düzeyine ulaşılır. Sonrasında 20 mg günlük doz ile devam edilir. Yan etki görülürse doz 10 mg'a düşülür. Gastrointestinal sistem yan etkilerinden dolayı yükleme dozu verilmeyen hastalarda ka-

rarlı plazma düzeyine ulaşmak için 2 ay beklemek gerekir.

Leflunomid kullanımı ile en sık gastrointestinal sistem yan etkileri görülür. Hastaların 1/3'ünde diyare görülebilir. Bu durum ilaç dozunun azaltılmasına veya ilacın kesilmesine neden olabilir. En ciddi yan etkisi karaciğer üzerinedir. Hastaların %5-10'unda karaciğer enzimleri yükselir ve bu durum doz azaltılması veya ilacın tamamen kesilmesiyle normale döner. Karaciğer hastalığı, ağır alkol alımı, hepatit virüs enfeksiyonları ve böbrek yetmezliği durumlarında kullanılmamalıdır. Gastrointestinal yakınmalar olmaksızın nedeni bilinmeyen ciddi kilo kayıpları gözlenebilir. İlk iki ayda hastaların %10-20'sinde hipertansiyona neden olur. Alopesi, pansitopeni, cilt döküntüleri, periferik nöropati görülebilir. Gebelikte veya gebe kalma düşüncesi olanlarda teratojenik olması nedeniyle kullanılmamalıdır. Böyle bir durumdaki yanlış kullanımda veya ciddi yan etki oluşması durumunda eliminasyon işlemi için 11 gün süreyle günde 3 kez 8 gr kolestiramin veya günde 4 kez 50 gr aktif kömür verilir. Çocuk sahibi olmak isteyen erkekler içinde durum aynıdır.

9-TNF İNHİBİTÖRLER

TNF ve TNF reseptörleri RA patogenezi ve inflamasyonda önemli rol oynayan sitokinlerdir.

RA'da inflamatuvar cevabın oluşmasında ve bunun artarak devam etmesinde TNF merkezi rol oynar. RA'lı hastaların sinovyumlarında TNF ve TNF reseptörlerinin aşırı miktarda bulunduğu tespit edilmiştir.²⁴ Anti-TNF ilaçlar sadece RA'da değil diğer birçok inflamatuvar hastalıklarda kullanılmaktadır. Örnek olarak psöriazis, crohn hastalığı, ülseratif kolit ve ankilozan spondilit verilebilir. Son zamanlarda biyoteknoloji sayesinde geliştirilmiş olan anti-TNF ilaçlar uzun etkili ilaçlar arasında kabul edilirler. Romatoloji pratiğine girmiş olan 3 farklı anti-TNF vardır. Bunlar etanersept, infliksimab ve adalimumabdır.³

Etanersept çözülebilen TNF reseptör füzyon proteindir. TNF- α molekülünü bağlama ve bu sayede TNF reseptörüne bağlanmayı engelleme özelliği vardır. Yarı ömrü ortalama 102 saattir. Deri altına uygulanır. Yüksek doz kullanımında etkin-

likte değişme olmaksızın yan etkilerde artış olur. Bu nedenle önerilen doz haftada 2 defa 25 mg'dır. Ülkemizde Enbrel 25 mg flakon formu mevcuttur. Erken RA tedavisinde etanersept kullanımı ile ilgili çalışmalarda 3 seneden daha kısa süredir RA olan hastalar metotreksat kullanımı ile karşılaştırılmıştır. Burada American Collage of Rheumatology (ACR) cevaplarına göre etanerseptin metotreksat ile aynı hatta %5 daha iyi olduğu ve etkinin çok daha kısa sürede başladığı bulunmuştur. Özellikle metotreksat olmak üzere diğer DMARD'larla kombinasyon tedavilerinde ACR cevapları anlamlı derecede yükselmiştir.²⁵

İnfliksımab şimerik anti-TNF monoklonal antikorudur. Etanerseptin aksine, TNF eksprese eden hücrelerde antikor aracılı hücrel sitotoksitite yoluyla hücre lizisine neden olabilir. Yarı ömrü ortalama 8-9.5 gündür. Önerilen doz 3 mg/kg olup 0., 2. ve 6. haftada daha sonra 8 haftada bir uygulanır. İntravenöz infüzyon şeklinde en az 2 saatte verilmelidir. Ülkemizde Remicade 100 mg flakon formu mevcuttur. İnfliksımab ile metotreksatın kombine kullanıldığı ATTRACT çalışmasında ACR %20 cevabı metotreksat grubunda %20 kombinasyon grubunda %59 bulunmuştur. Bu çalışmanın önemli sonuçlarından birisi de radyografide erazyon skarlarında metotreksat alan grupta senelik %10 ilerleme olurken, infliksımab ve metotreksat alan grupta %0.5 olarak tespit edilmesidir. İkinci yılın sonunda radyolojik ilerlemenin bu grupta ha-

len sabit kaldığı gösterilmiştir.²⁶ İnfliksımab tedavisini 2 sene veya daha uzun alan hastalarda etkinlikte %20-30'lara varan azalma söz konusudur. Bu durumda doz arttırılır veya infüzyon aralıkları kısaltılır.

Adalimumab tamamen monoklonal insan antikorudur. En önemli avantajı daha az immünojenik olması ve yarı ömrünün daha uzun olmasıdır. Yarı ömrü ortalama 14 gündür ve 40 mg dozunda deri altına 15 günde bir yapılır. Ülkemizde Humira 40 mg flakon formu mevcuttur.

Metotreksat ile anti-TNF kombinasyonu, tek başlarına kullanılmalarına göre daha etkilidir. Anti-TNF ilaçlar maliyeti yüksek ilaçlardır ve DMARD kombinasyonlarının etkisiz olduğu hastalarda bir seçenek olmalıdırlar. Bir anti-TNF tedavisine direnç varken diğer bir anti-TNF ilaçtan fayda görülebilir. Tüm anti-TNF ilaçlara dirençli olgularda uzun süredir lenfoma tedavisinde kullanılan anti-CD20 monoklonal antikor olan rituksımab tedavi seçeneği olabilir.²⁷ Anti-TNF ilaçların genel olarak yan etkileri enjeksiyon/infüzyon yeri reaksiyonları, enfeksiyonlar, otoimmün fenomen, malignite, konjestif kalp yetmezliği, demiyelinizan hastalıklar ve hematolojik sorunlardır. Anti-TNF ilaçlar tüberküloz aktivitesine neden olabilirler, bu nedenle ilaç başlanmadan önce hastaların taranması ve tedavi boyunca takip edilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Furst DE, Brooks PM, Hepatic and pulmonary complication in patients taking methotrexate for rheumatoid arthritis. In: Klippel JH, Dieppe P, eds. Text Book of Rheumatology. 2nd ed. London: Mosby International; 1998. p.5.16.26-5.16.27.
2. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. Arthritis Rheum 2002;46:328-46.
3. Yurdakul S. Long acting drugs. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2:52-9.
4. Lipsky PE, Ziff M. Inhibition of antigen- and mitogen-induced human lymphocyte proliferation by gold compounds. J Clin Invest 1977;59:455-66.
5. Mowat AG. Neutrophil chemotaxis in rheumatoid arthritis. Effect of D-penicillamine, gold salts, and levamisole. Ann Rheum Dis 1978;37:1-8.
6. Corkill MM, Kirkham BW, Haskard DO, Barbatis C, Gibson T, Panayi GS. Gold treatment of rheumatoid arthritis decreases synovial expression of the endothelial leukocyte adhesion receptor ELAM-1. J Rheumatol 1991;18:1453-60.
7. Penneys NS, Ziboh V, Gottlieb NL, Katz S. Inhibition of prostaglandin synthesis and human epidermal enzymes by aurothiomalate in vitro: possible actions of gold in pemphigus. J Invest Dermatol 1974;63:356-61.
8. Jones G, Brooks PM. Injectable gold compounds: an overview. Br J Rheumatol 1996;35:1154-8.
9. Sakkas LI, Chikanza IC, Vaughan RW, Welsh KI, Panayi GS. Gold induced nephropathy in rheumatoid arthritis and HLA class II genes. Ann Rheum Dis 1993;52:300-1.
10. Munro R, Capell HA. Penicillamine. Br J Rheumatol 1997;36:104-9.
11. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuvér-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. Lancet 1989;1:1036-8.

12. Box SA, Pullar T. Sulphasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36:382-6.
13. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2325-9.
14. Maksymowych W, Russell AS. Antimalarials in rheumatology: efficacy and safety. *Semin Arthritis Rheum* 1987;16:206-21.
15. HERA Study Group. A randomised trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the HERA study. A double-blind, randomised, multicentre trial. *Am J Med* 1995;98:156-68.
16. Borchers AT, Keen CL, Cheema GS, Gershwin ME. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:465-83.
17. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2001;60:214-7.
18. Gaffney K, Scott DG. Azathioprine and cyclophosphamide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:824-36.
19. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2167-79.
20. Cannon GW, Kremer JM. Leflunomide. *Rheum Dis Clin North Am* 2004;30:295-309.
21. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet* 1999; 353:259-66.
22. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. *Arthritis Rheum* 2001;44:1984-92.
23. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005;352:1655-66.
24. Cush JJ. Cytokine therapies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weishman MH, eds. *Mosby Rheumatology*. 3rd ed. Edinburgh: Elsevier; 2003. p.461-89.
25. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bullett KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
26. Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, van der Heijde D, et al. ATTRACT Study Group. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum* 2005;52:1020-30.
27. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-400.