

JUVENİL ROMATOİD ARTRİTLİ ÇOCUKLARDA İLAÇ TEDAVİSİ

DRUG TREATMENT IN CHILDREN WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

Sadık AKŞİT

SUMMARY

Juvenile rheumatoid arthritis (JRA) is a disease or a group of diseases characterized by chronic synovitis and associated with a number of extra-articular inflammatory manifestations. It is the most common rheumatic disease in children. The aim of therapy in JRA is suppression of articular inflammation, prevention of secondary deformities and control of systemic disease. Medical treatment of JRA is very complex. The nonsteroidal anti-inflammatory drugs are generally preferred at the onset of disease. But, the more intensive treatments such as high dose pulse methylprednisolone and methotrexate were given to the patient with life-threatening systemic complications. In this paper, new approaches to the pharmacologic treatment of JRA are reviewed.

(Key Words: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate, glucocorticosteroids.)

ÖZET

Juvenil romatoid artrit (JRA), kronik sinovit ile karakterize ve birçok eklem dışı yangısal tutulum da gösteren bir hastalık veya hastalıklar grubudur. Çocuklarda en sık görülen romatizmal hastalıktır. JRA tedavisinde amaç eklem yangısını baskılamak, sekonder olarak gelişebilecek deformiteleri önlemek ve sistemik hastalığı kontrol altına almaktır. JRA'te tıbbi tedavi oldukça karmaşıktır. Genel olarak hastalığın başlangıcında nonsteroidal anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİ) kullanılır. Ancak yaşamı tehdit eden sistemik komplikasyonlar varsa puls metilprednizolon ve metotreksat gibi daha yoğun tedaviler uygulanır. Bu yazıda, JRA'teki yeni farmakolojik tedavi yaklaşımları gözden geçirilmiştir.

(Anahtar Sözcükler: Nonsteroidal anti-enflamatuvar ilaçlar, glukokortikosteroidler, metotreksat).

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Başasistan S Akşit)
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, 35120 İZMİR

Yazışma: S Akşit

Juvenil romatoid artrit, kronik sinovit ile birlikte eklem dışı tutulum da gösterebilen ve 16 yaşından önce ortaya çıkan enflamatuvar bir hastalıktır. Çocukluk çağında görülen romatizmal hastalıklar içinde en sık olanıdır. Eklem deformiteleri nedeniyle fonksiyon kaybı ve iridosiklit sonucu da körlüğe neden olabilmektedir. JRA, başlangıçtaki klinik tabloya göre sistemik, postartiküler ve poliartiküler olarak sınıflandırılır.

Tedavideki amaç, hastalığın klinik semptomlarını ortadan kaldırmak e eklem işlevini koruyarak deformiteleri önlemektir. Bu amaçla pediatrik romatolog, fizik tedavi uzmanı, ortopedist ve psikiyatristin de içinde bulunduğu bir ekiple multidisipliner bir yaklaşım gerekir.

JRA'te tıbbi tedavi oldukça karmaşıktır. Varolan ilaçların hiçbiri %100 etkili değildir ve hepsinin de yan etkileri ortaya çıkabilir. İlaçlar genellikle semtom ve bulguları azaltırlar, ancak hastalığın doğal gidişini değiştirmezler. Yine de, tıbbi tedavi yaşamın kalitesini artırır ve deformiteleri azaltır. Tıbbi tedavide genel yaklaşım piramit modelini uygulamaktır. Bu modelde NSA' lar piramidin tabanını oluştururlar ve genellikle ilk seçilecek ilaçlardır. Bu ilaçlar büyük ölçüde güvenilir olup JRA'li hastaların çoğunda etkili olurlar. Eğer artrit destrüktif ise ve NSAİ ile kontrol altına alınmazsa ikinci seçenek bir ilaç genellikle de metotreksat veya sulfasalazin- ilave edilir. En son çare olarak da eğer hastalık hayatı tehdit ediyor ise, sitotoksik veya deneysel ilaçlar kullanılabilir.

Glukokortikosteroidler ise tedavinin değişik aşamalarında pulse tarzında veya eklem içi olarak kullanılabilir. Bazen piramit modelinde de değişikliklik yapılabilir. Örneğin, bazı tek eklem tutuluğu gösteren çocuklarda sistematik tedavi yerine eklem içi steroid uygulanabilir. Metotreksat gibi bazı ikinci seçenek ilaçlar, ağır eklem hasarı olmadan önce hastalığın daha erken dönemlerinde kullanılabilirler.

BİRİNCİ SEÇENEK İLAÇLAR (Nonsteroidal Antienflamatuvar ilaçlar)

NSAİ'lar, artrit tedavisinin temel taşlarıdır. Bu ilaçlar araziidonik asitten prostoglandin oluşumunu sağlayan siklooksijenaz enzimini baskırlar. Ayrıca, serbest oksijen oluşumunu azaltırlar ve nötrofil agregasyonunu ile fosfolipaz C'yi de baskırlar (1). Cush ve arkadaşları (2) NSAİ ile düzelen erişkin hastalarda aktive T ve B lenfositlerin azaldığı saptamışlardır. NSAİ'lar, sindirim sisteminden genellikle iyi emilirler ve yüksek derecede proteine bağlanırlar. Metabolizma ve atımlarının çoğu böbrekler tarafından yapılır.

NSAİ'lar hastalığın doğal gidişini değiştiremezler fakat sabah sertliği ve ağrıyı azaltarak fizik tedavi programlarını kolaylaştırırlar. Analjezik etki daha hızlı olup ilaçların farmakokinetikleri ile ilişkilidir. Antienflamatuvar etkisi ise daha geç başlar ve analjezik etki dozunun 2 katı kadar ilaç gerektirir. Ortalama terapötik yanıt süresi 1 aydır. Genellikle çocuklar tarafından iyi tolere edilirler. En sık görülen yan etker mide ağrısı ve iştahsızlıktır. Gastrointestinal ülserasyon çocuklarda erişkilere göre daha az görülür. Bununla birlikte hastaların dışkı sıkı kan yönünden sık sık incelenmelidir. Gastrik irritasyonu azaltmak için bu ilaçlar yemekle veya antiasitlerle birlikte alınmalıdır.

NSAİ'ların böbrek, karaciğer, santral sinir sistemi ve pıhtılaşma üzerine zararlı etkileri olabilir. Bu ilaçlarla tedavi sırasında, eğer sıvı alımı yetersiz ise renal papiller nekroz gelişebilir. Transaminaz yükseklikleri en sık salisilat tedavisi sırasında görülse de diğer NSAİ' lar ile de oluşabilir. Ayrıca, bu ilaçlarla tedavi sırasında tinitus ve bilinç değişiklikleri de ortaya çıkabilir. Uzun süreli NSAİ tedavisi alan her hastada böbrek ve karaciğer toksisitesini araştırmak için 3-4 ayda bir tam idrar tetkiki ile, kanda BUN, ALT ve AST değerlerine bakılmalıdır

Salisilatlar en eski NSAİ' lardır. Hala JRA tedavisinde kullanılmasına karşın, günü-

müzde artık çoğu kez ilk seçenek olarak tercih edilmektedir. Varicella ve influenza enfeksiyonları sırasında Reye sendromu oraya çıkabilir. Salisilatlar, metotreksat ile birlikte kullanıldığında hepatik indüksiyon nedeniyle her iki ilacın etkisi de azalabilir (3). Diğer NSAİ' lar ile güvenli bir serum düzeyi sağlanabilirken stabil bir salisilat konsantrasyonu sağlamak oldukça zordur.

Salisilat düzeyleri ancak 5 gün sonra stabil olabilir. Bu yüzden, tedaviye başladıktan veya tedaviyi değiştirdikten ancak 5 gün sonra kan salisilat düzeyi ve transaminazlara bakılmalıdır. Antienflamatuvar etki için kan salisilat düzeyi 20- 30 mg/ dL' dir. Steroidler salisilat atılımını artırır. Bu yüzden steroidler kesilirken hasta salisilat toksisitesi açısından takip edilmelidir. Kan salisilat düzeyleri ayarlanırken salisilatlar küçük miktarlarda artırılmalıdır. Çünkü, salisilat yarı ömrü serum salisilat konsantrasyonu 26 mg/ dL iken aspirinin yarı ömrü 16 saat, 4 mg/ dL iken ise yalnızca 2.5 saattir (4).

Genel olarak, NSAİ' ların etkisi idyosenkraziktir. Hastaların aşağı yukarı yarısında ilk başlanan NSAİ' a yanıt alınır. Yanıt ver-

meyenlerin de %50'si başka bir NSAİ'a geçildiği zaman yanıt verebilir (5). Çoğu NSAİ benzer etkiye sahip olup toksisite açısından farklılık gösterirler. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada salisilatlar, ibuprofen ve naproksen daha az toksik iken indometasin, tolmetin ve ketoprofen ise daha toksik bulunmuştur (6). Naproksen sodium, 2 dozda kullanılması ve daha az toksik olması gibi nedenlerle Amerika Birleşik Devletleri' nde genellikle ilk tercih edilen ilaçtır.

NSAİ' ların gerekliliği ve düzenli kullanımını konularında ailelere yeterli eğitim verilmelidir. Basit bir analjezikten ziyade anti-enflamatuvar olarak kullanılmalıdır. 2-3 Aylık bir kullanımdan sonra eğer yeterince etkili değilse başka bir NSAİ kullanılabilir. Ateş ve ağrı için NSAİ yanında gerekirse asetaminofen kullanılabilir. NSAİ' ı başka bir ilaçla birlikte kullanırken dikkatli olmalı veya kaçınmalıdır. Çünkü toksisite riski artabilir. Ülkemizde bulunan ve JRA tedavisinde kullanılabilecek bazı NSAİ' lar ve bunların ticari preparatları Tablo1'de gösterilmiştir.

TABLO 1: Tedavide kullanılan Nonsteroid Antienflamatuvar ilaçlar, Dozları ve Ülkemizde Bulunabilen Bazı Ticari Preparatları.

Günlük dozlar	Ticari Formlar
Asetilsalisilik asit (80-100 mg/kg)	Aspirin, Ataspin - tb 500 mg asit Babypirin, Bebaspin - tb 80 mg
Diklofenak (2-3 mg/kg, 2-3 dozda)	Voltaren tb- 25-50 mg, amp 75 mg, supp 100 mg Myadren, difenak- tb 100 mg, supp 100 mg, cataflam -drj 50 mg Dikloron - tb 25 ve 50 mg, retard tb 100 mg
İbuprofen (35 mg/kg, 4 dozda)	Brufen - supp 500 mg, drj 400 ve 600 mg, Algifen, Gerofen, Nurofen - drj 200 mg , ibufen- sirop 100 mg,
İndometasin (1-3 mg/kg, 3-4 dozda)	Endol, Endosetin- kap 25 mg, supp 100 mg Endomet, Romacid- kap 25 mg
Ketoprofen (3-5 mg/kg, 4 dozda)	Keto-kap 50 mg, film tb 100 mg Ketofen-kap 50 mg ve 100 mg Profenid- retard tb 200 mg
Nabumeton (1-2 gm tek doz)	Relifex- film tb 500 mg
Tolmetin Na (15-30 mg/kg, 4 dozda)	Tolectin - tb 200 mg
Naproksen (10 -20 mg/kg, 2 dozda)	Apranax, Aprozol, Synflex -tb 275 ve 550 mg Naprosyn - supp 500 mg , tb 250 ve 500 mg Romaksen - supp 500 mg, tb 250 ve 500 mg
Piroksikam (0.3 mg/kg, tek doz)	İnflamex, oksikam - kap 20 mg Piroksan -kap10 ve 20 mg, supp 10 ve 20 mg

İKİNCİ SEÇENEK İLAÇLAR (Yavaş Etkili Antiromatizmal İlaçlar)

JRA'li hastaların aşağı yukarı yarısı NSAİ' lara yetersiz yanıt verirler. Bu durumda ikinci seçenek ilaçlardan biri kullanılabilir. Bu ilaçlardan bazıları NSAİ'lerden daha toksik olup daha uzun sürede etkilerini gösterirler. D- Penisilamin (10 mg/kg/gün), hidroksiklorokin (6mg/kg/gün) ve metotreksat (10mg/m²/hafta) ile yapılan randomize ve plasebo-kontrollü çalışmalarda yalnızca metotreksatın placebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir (7,8).

Metotreksat, psoriasis ve malinitelerde yaygın olarak kullanılan folik asit antagonisti bir ilaçtır. JRA tedavisindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, lökotrien yapımı, antikör sentezi ve interlökin-1 aktivitesi üzerine baskılayıcı etki yaptığı düşünülmektedir (9). Ayrıca fibroblast, mononükleer hücre, nötrofil ve doğal öldürücü hücreler üzerinde de baskılayıcı etkileri vardır. 10mg/m²/hafta dozunda ağızdan metotreksat tedavisinin güvenilir ve etkili olduğu bildirilmiştir (8). Yemeklerden önce emilim daha iyidir. Erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda, metotreksat tedavisi ile kemik yıkımının azaldığı ve hatta durduğu bildirilmiştir (10, 11). Deri altı ve kas içi yolla kullanımlar eşit derecede etkilidir. Ancak daha güvenli ve daha az ağrılı olması sebebiyle, ağızdan emilimi az olan hastalarda deri altı yol tercih edilir. normal dozlara yanıt vermeyen hastalarda daha yüksek dozlara (1.2 mg/kg/hafta) çıkılabilir (9,12).

Metotreksatın yan etkileri olarak oral ülserler (1 mg/ gün folik asit ile azaltılabilir), sindirim sistemi bozuklukları ve kemik iliği değişiklikleri sayılabilir. Karsinogenezis ve kısırlık gibi endişeler bugüne kadar doğrulanmamıştır. Alkol ve hepatotoksik ilaç alımı yoksa hepatik hasar daha az görülür. Metotreksat alan hastalarda 4-6 haftada bir lökosit sayısı, formül lökosit ve transaminazlara bakılmalıdır. Birkaç yıl süren tedavisi sonrasında, hafif bile olsa inatçı transaminaz yüksekliği varsa kara-

ciğer biopsisi yapılmalıdır (9).

Sulfasalazin, daha çok enflamatuvar barsak hastalığından kullanılır Sulfapiridin ve 5- aminosalisilik asitin azo bağı ile bağlanmasından oluşur. Sulfapiridin içeriği iyi emilir ve romatoid artrit tedavisinde etkili olan kısımdır (13).5- aminosalisilik asit ise iyi emilmez ve enflamatuvar barsak hastalığında etkili olan kısımdır. Aşırı duyarlılık reaksiyonları, bilinç değişiklikleri, hepatotoksisite, ishal, erkeklerde kısırlık ve kemik iliği değişiklikleri gibi yan etkileri vardır. 10 mg/kg/gün dozunda başlanır ve haftada 10mg/kg artırılarak 30-50 mg/ kg/gün dozunda devam edilir. JRA' te kullanımını az olup daha fazla kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (14).

Hidroksiklorokin, bir sıtma ilacı olup ayrıca bağışıklık sistemi üzerine düzenleyici etkisi de vardır. Kollagenazları baskılar. İlaç birikimine bağlı korneal toksisite ve makular dejenerasyon oluşabilir. Bu nedenle , belirli aralıklarla göz muayenesi gerekir. İlaç deride de birikerek çamur görünümü oluşturabilir. 5- 7 mg/kg/gün dozunda (en fazla 300 mg) tek dozda alınır. Emilimi %30 ile %100 arasında değişir (13). Etkinin başlaması birkaç ay sürer. JRA' te sık kullanılmamaktadır.

D- Penisilamin, bakır bağlayıcı bir ajan olup romatoid faktörü ayrıştırabilir. Artrit tedavisindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte dolaşan immun kompleksleri azalttığı sanılmaktadır. %40 ile %70 arasında emilir. 3mg/ kg/gün dozunda tedaviye başlanır ve birkaç ay gerekir (15). Nefrotoksisite ve kemik iliği baskılanması yönünden yakından takip edilmelidir. Deri döküntüsü, kaşıntı, bulantı, kusma, tat duygusu kaybı ve ilaca bağlı lupus diğer yan etkileri arasında sayılabilir. JRA tedavisinde pek tercih edilmemektedir.

Altın Tuzları, romatoid artrit tedavisinde ilk olarak etkisi kanıtlanmış ikinci seçenek ilaçlardandır. Kontrolsüz çalışmalarda %50-60 oranında etkili olduğu bildirilmekte ise de çocuklarda plasebo- kontrollü çalışmalar

yoktur. Ağızdan altın kullanımı ise etkisiz bulunmuştur (16, 17). Parenteral altın tedavisi, pahalı olması ve yan etkilerinin fazla olması gibi nedenlerle uzun süre kullanılamamaktadır. Kemik iliği baskılanması, nefrotoksisite, döküntü ve ağız içinde yaralar sık görülen yan etkileridir. Tedaviye 5 mg test dozu ile başlanır ve sonraki hafta 10 mg kullanılır. Eğer herhangi bir yan etki saptanmazsa 0.5- 1.0 mg/kg dozuna çıkılır (en çok 50 mg). En sık kullanılan tedavi şeması, 1 mg/ kg/ hafta dozunda 20 hafta, sonra 2 haftada bir 3 ay, daha sonra 3 haftada bir 3 ay ve son olarak de her 4 haftada bir kullanılır. Her tedavi öncesinde tam kan, periferik yayma ve tam idrar tetkikleri yapılmalıdır. İlaç, biraz lokal anestezi eklenerek kas içi yolla olarak uygulanır. Halen pratikte çok nadir olarak kullanılmaktadır. Tablo 2' de tedavide kullanılabilir ilaçlar ve bunların yan etkileri gösterilmiştir.

TEDAVİDE KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR

İntravenöz immun globulin: Hem erişkin hem de pediatrik hastalarda yüksek dozlarda otoimmün hastalıkların tedavisi için başarıyla kullanılmaktadır. Biyolojik etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Yapılan çok merkezli, çift-kör ve plasebo-kontrollü bir çalışmada, 1.5 - 2 gm/kg (en çok 100 gm) dozunda 2 ay süreyle ayda 2 kez, sonra 6 aya kadar ayda bir kez verilmiş ve poliartiküler tutulum gösteren hastaların %75'inde etkili olduğu saptanmıştır (18). Hastalık yeni başlamış ise yanıt daha iyidir. Hepatit C bulaşma riski kullanımı kısıtlamaktadır.

Glukokortikosteroidler: Önceleri romatizmal hastalığın mucize ilacı olarak bilinirdi. Bunlar sistemik hastalığın yaşamı tehdit eden komplikasyonları için halen kullanılmaktadır. Ancak hastalığın doğal seyrini değiştirmezler.

Kortikosteroidler değişik yarı ömrü ve mineralokortikoid etkileri olan bir grup ilaçtır. Steroid reseptörleri hücre içinde olup her hücrede bulunurlar. Güçlü antiinflamatuar ve immunosupresif ilaçlardır. Bunlar makrofaj fonksiyonlarını baskırlar, nötrofilin endotel hücrelerine yapışmasını engellerler, damar geçirgenliğini azaltırlar, mast hücre degranülasyonunu önlerler, T hücre çoğalması ve işlevlerini engellerler. B hücre fonksiyonları ise daha az etkilenir. Fosfolipaz A₂'yi bloke ederek hem siklooksijenaz hem de lipooksijenaz yol ürünlerinin oluşumunu engellerler.

Adrenal steroidlerin endojen sekresyonu sirkadiyan bir ritim gösterir. Sabahları pik yapar. Steroidlerin sabah uygulaması ile hem komplikasyonlar azaltılabilir hem de azami yarar sağlanabilir. Bu kural hem ağızdan kullanım hem de parenteral uygulama için geçerlidir. Toksikitenin azaltılması için alternan uygulama da önerilmektedir (19).

Steroid doz şemaları çok değişiktir. Tedavide sistemik steroid kullanımı mümkün olan en az doza indirilmelidir. Sistemik hastalığın komplikasyonlarının tedavisinde yüksek doz ve pulse şeklinde kullanılmalıdır. Ayrıca, ikinci seçenek bir ilacın etkisi başlayana kadar geçici olarak da kullanılabilir. Yüksek doz ağızdan steroid (1-2 mg/

TABLO 2. Tedavide Kullanılan İkinci Seçenek İlaçlar.

İlaç	Günlük Doz	Yan Etkiler
D-Penisilamin	5-10 mg/kg	Kemik iliği supresyonu , renal toksisite,oral lezyonlar.
Hidroksiklorokin	5-7 mg/kg	Hiperpigmentasyon,retinal ve korneal birikim
Altın	İM.0. 7 mg/kg/ hafta PO.0.1 mg/kg	Döküntü, nefrotoksisite,hepatotoksisite, müköz membran lezyonları.
Sulfasalazin	30-50 mg/kg	Döküntü, hepatotoksisite, nötropeni, allerjik reaksiyon, sindirim sistemi bozuklukları
Metotreksat	10 mg/m ² / hafta	Müköz membran lezyonları, sindirim bozuklukları, alopesi, hepatotoksisite, kemik iliği baskılanması.

kg/gün prednisolon), düşük doz ağızdan steroid (0.5 mg/kg/gün), damar içi pulse steroid (30 mg/kg metilprednis olan, en çok 1gm/gün, 1-5 gün süreyle), ve eklem içi steroid (örneğin diz içine 40 mg triamsinolon heksasetonid) gibi tedavide kullanılan değişik steroid uygulama biçimleri vardır (20). Steroid kullanım eğer 5 günü geçerse adrenal eksen baskılanması sonucu oluşabilecek komplikasyonları önlemek için ilaç azaltılarak kesilmelidir. Adrenal eksen, eksojen steroid uygulamasından birkaç ay sonra normale döner. Bu yüzden, halen steroid alan ve steroid kesildikten sonra 6 ay geçmemiş hastaların koluna uyarıcı bilezikler takılmalıdır. Çünkü, bu hastalarda ciddi enfeksiyonlar veya acil cerrahi girişimler sırasında stres dozunda (300 mg/m²/gün hidrokortizon veya eşdeğeri) steroid kullanımı gerekli olabilir.

Posiartiküler JRA'li hastalarda büyük eklem için steroid enjeksiyonu uzun süreli remisyona sağlayabilir. Diz için enjeksiyondan sonra remisyona sağlayabilir. Diz için enjeksiyondan sonra remisyona %75 vakada 6 ay, %50 vakada ise 1 yıldan fazla sürer (21,22). Eklem için uygulanan triamsinolon, metilprednizolondan daha uzun süreli etki gösterir. Fakat bazen de sistemik etkiler or-

taya çıkabilir.

Sonuç olarak, bu konuda yapılan pek çok çalışma olmasına karşın JRA'te ilaç tedavisi oldukça karmaşık olup henüz kesin bir tedavi protokolü ortaya konmamıştır. Klinisyenin bilgi ve deneyimi bu konuda yol gösterici olacaktır. NSAİ'lar hala ilk seçenek olmaya devam etmektedir. Fakat salisilatların yerini eşit etkinlik, daha az toksisite ve daha uzun yarı ömrü olması gibi nedenlerle naproksen gibi ilaçlar almıştır. İkinci seçenek ilaçlardan ise ilk tercih edilen metotreksat olmaktadır. Bazı yazarlar ise sulfasalazini tercih ederler. Ağızdan altın tedavisi artık kullanılmamaktadır. Parenteral altın ise nadiren kullanılır. Hidroksiklorokin ve D-penisilamine ise artık anılarda kalmıştır. Steroidler ise yaşamı tehdit eden komplikasyonlar ve iridosiklitte çok yaralı olup, aksi halde mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır. Damariçi immun globulin seçilmiş hastalarda kullanılabilir, ancak yeri sınırlıdır. Ayrıca, antienflamatuvar, immun baskılayıcı ve kıkırdak koruyucu proteinlerin yapımından sorumlu olan genlerin sinoviyal hücrelere verilmesi, böylelikle de koruyucu proteinlerin eklem boşluğuna salgılanması konusunda ümit verici çalışmalar da devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Furst DE. Are there differences among nonsteroidal antiinflammatory drugs? Comparing acetylated salicylates, nonacetylated salicylates, and nonacetylated nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 1994 ; 37 : 1-9.
2. Cush JJ, Jasin HE, Johnson R, et al. Relationship between clinical efficacy and laboratory correlates of inflammatory and immunologic activity in rheumatoid arthritis patients treated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 1990 ; 33 : 623-33.
3. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of U.S.A. U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1992 ; 326 : 1043-9.
4. Cassidy JT, Petty RE. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, ed 2, New York, Churchill Livingstone, 1990, pp 55-62.
5. Skeith KJ, Jamali F. Clinical Pharmacokinetics of drugs used in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet.* 1991 ; 21 : 129-49.
6. Fries JF, Williams JA, Bloch DA. The relative toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 1991 ; 34 : 1353-60.
7. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis: A metaanalysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum.* 1992 ; 35 : 117-25.
8. Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, et al. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1993 ; 23 : 34-46.
9. Wallace JA, Sherry DD. Preliminary report of higher dose methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992 ; 19 : 1604-7.
10. Jennissen MEC, Boerbooms AMT, Van de Putte LBA, et al. Influence of methotrexate and azothiopyrin on radiologic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1991 ; 114 : 999-1004

11. Ran R, Herborn G, Karger T, et al. Retardation of radiologic progression in rheumatoid arthritis with methotrexate therapy: A controlled study. *Arthritis Rheum.* 1991 ; 34 : 1236-44.
12. Kremer JM, Alarkon GS, Lightfoot RW, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis: Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum.* 1994 ; 37 : 316-28.
13. Tett SE. Clinical pharmacokinetics of slow-acting antirheumatic drug. *Clin Pharmacokinet.* 1993 ; 25 : 392-407.
14. Imundo LF, Jacobs JC. Treatment of juvenile arthritis with sulfasalazine. *Arthritis Rheum.* 1993 ; 36 (suppl) : 122.
15. Van Kerchove C, Giannini EH, Lovell DJ. Temporal patterns of response to D-Penicillamine, hydroxychloroquine, and placebo in juvenile rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 1988 ; 31 : 1252-8.
16. Giannini EH, Barron KS, Spencer JH, et al. Auranofin therapy for JRA: Results of five-year open label extension trial. *J Rheumatol* 1991 ; 18 : 1240-2.
17. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Auranofin in the treatment of JRA. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1211-7.
18. Giannini EH, Lowell DJ, Felson DT, et al. IVIG in polyarticular JRA. Results of phase I/II trial. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 276.
19. Ansell BM, Bywaters EGL. Alternate-day corticosteroid therapy in chronic juvenile polyarthritis. *J Rheumatol* 1974 ; 1 : 176-86.
20. Fink CW. Overview of corticosteroid therapy in different rheumatic diseases of childhood. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9 (suppl) : 9-13.
21. Allen R, Gross K, Laxer R, et al. Intraarticular triamcinolone hexacetonoid in the management of chronic arthritis in children. *Arthritis Rheum.* 1986 ; 29 : 997-1001.
22. Hertzberger-ten Cate R, De Vries-van der Vlugt BMC, Van Suijlekom-Smith LWA, et al. Intra-articular steroids in pauciarticular steroids in pauciarticular JRA, type 1. *Eur J Pediatr.* 1991 ; 150 : 170-2.

APOPTOZİS

-KAVRAM, MEKANİZMALAR, ONKOLOJİK ÖNEMİ-

APOPTOSIS
-CONCEPT, MECHANISMS, SIGNIFICANCE IN ONCOLOGY-

Binnur ÖNAL

SUMMARY

The maintenance of homeostasis in normal tissues reflects a balance between cell proliferation and cell death. *Programmed* cell death (Apoptosis) is the ubiquitous *physiological* phenomenon of *intentional* cell death that eliminates redundant cells, changes phenotypic composition during histogenesis, provides form during morphogenesis and balances mitosis in renewing tissues. This pathway of cell death is characterized by internucleosomal digestion of genomic DNA. Such DNA digestion can be induced by both physiological stimuli and cytotoxic treatment with many anticancer agents. This digestion has generally been considered to be mediated by a Ca^{++}/Mg^{++} dependent endonuclease that is activated by increases in intracellular Ca^{2+} . Morphologically apoptotic cells appear as small, condensed bodies. The chromatin is dense and fragmented, packed into compact membrane-bound bodies together with randomly distributed cell organelles. The plasma membrane shows extensive blebbing. It buds off projections so that the whole cell may split into several membrane-bound apoptotic bodies. Significant chemical changes take place in the plasma membrane. This helps in recognition of the apoptotic bodies by phagocytes. At this moment it is unclear if all cells can undergo apoptosis or it is a characteristic of only some tissues which are predisposed to apoptotic death being directly under the control of hormones or growth factors. This *active* form of cell death is controlled by a genetic program(s) that kills the targeted cell without causing subsequent inflammation. Tumor suppressor gene such as p 53 and oncogene such as bcl-2 are found to be closely related to apoptotic processes in a cell.

Control of programmed cell death in normal and redundant cells could provide new implications for therapy in many conditions such as cancer, AIDS, leukemia, myocardial infarction and neurodegenerative diseases.

(Key words: Cell death, cell suicide bcl-2, proto-oncogene, tumor suppressor gene)