Ankara Ecz. Fak. Derg. / J. Fac. Pharm. Ankara, 48(1): *erken görünüm*, 2024
Doi: 10.33483/jfpau.1300942

DERLEME MAKALE / REVIEW ARTICLE

ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİNDE HEDEFLENDİRİLMİŞ İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLERE GENEL BAKIŞ

AN OVERWIEW OF TARGETED DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT

Nebahat DURMAZ[1,2], Necibe Başaran MUTLU AĞARDAN[1]*

[1]Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06330, Etiler, Ankara, Türkiye
[2]Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Ahmet Erdoğan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Eczane Hizmetleri Bölümü, 67600, Zonguldak, Türkiye

ÖZ

Amaç: *Romatoid artrit eklem, kemik, kıkırdak, tendon ve bağlarda hasara sebep olabilen otoimmün bir hastalıktır. Tedavisi, semptomları hafifletmeye yönelik olarak glukokortikoidlerin, modifiye edici antiromatizmal ilaçların (DMARD) ve biyolojiklerin spesifik olmayan, sistemik uygulamalarını içerir. Geleneksel tedavi yaklaşımlarında ilaçların sık aralıklarla ve yüksek dozlarda uygulanması gerekmekte olup, bu durum hastaların yaşam kalitesini düşüren yan etkilere neden olmaktadır. Nano boyutlu ilaç taşıyıcı sistemlerin romatoid artrit tedavisi için geliştirilerek enflamasyon bölgelerine ulaştırılması, böylelikle etkin maddelerin dozunun azaltılması, sistemik yan etkilerinin en aza indirilmesi mümkün olabilmektedir.*
Sonuç ve Tartışma: *Pek çok çalışmada gösterildiği gibi çeşitli ilaç taşıyıcı sistemlerin romatoid artrit tedavisinde geleneksel tedavi yöntemlerine alternatif olarak kullanılması hastalığın semptomlarının önlenmesi ve hafifletilmesi açısından oldukça olumlu sonuçlar ortaya koymuştur. Kanser tedavisinde olduğu gibi çeşitli hedefleme yaklaşımlarından faydalanılarak gelecek yıllarda romatoid artrit tedavisinde de umut verici gelişmeler olacağı düşünülmektedir.*
Anahtar Kelimeler: *İlaç taşıyıcı sistem, hedefleme, nanopartikül, romatoid artrit*

ABSTRACT

Objective: *Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease that can cause damage to bones, cartilage, tendons and ligaments. Its treatment includes non-specific, systemic administration of glucocorticoids, DMARDs and biologics to relieve symptoms. In traditional treatment approaches, drugs need to be administered at frequent intervals and in high doses, which causes side effects that reduce the quality of life of patients. It is possible to develop nano-sized drug delivery systems for the treatment of rheumatoid arthritis and deliver them to the areas of inflammation, thus reducing the dose of drugs and minimizing their systemic side effects.*
Result and Discussion: *As shown in many studies, the use of various drug delivery systems as an alternative to traditional treatment methods in the treatment of rheumatoid arthritis has shown very positive results in terms of prevention and alleviation of the symptoms of the disease. It is thought that there will be promising developments in the treatment of rheumatoid arthritis in the coming years utilizing of various targeting approaches as in cancer treatment.*
Keywords: *Drug delivery system, nanoparticles, rheumatoid arthritis, targeting*

* **Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Necibe Başaran Mutlu Ağardan
e-posta / e-mail: bmutlu@gazi.edu.tr, **Tel. / Phone:** +903122023044

Gönderilme / Submitted : 23.05.2023
Kabul / Accepted : 21.09.2023
Yayınlanma / Published : *erken görünüm*

Erken görünüm

GİRİŞ

Romatoid artrit, prevalansı dünya çapında nüfusun yaklaşık %0.5-1'den fazlasını etkilediği tahmin edilen kronik ve otoimmün bir hastalıktır. Hastalık, eklem kıkırdağı, kemik, tendon ve bağlarda dejenerasyon ve sinovit ile karakterizedir [1]. 40-70 yaş aralığında görülme sıklığının arttığı, kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir [2]. Yetişkinlerde yaşam boyu romatoid artrit riski %3.6 olup, kadınlar için 1/28 erkekler için ise 1/59 olarak ifade edilmiştir [3].

Romatoid artrit radikal tedavisi olmayan, hastanın yaşam kalitesini iyileştirilmesi için sürekli semptomatik tedavi gerektiren bir hastalıktır. Konvansiyonel tedavilerin; yüksek doz, sık dozlama gereksinimi, düşük terapötik etkinlik, yüksek yan etki potansiyelinin yanı sıra yüksek tedavi masrafları gibi sakıncaları bulunmaktadır. Sık ve uzun süren tedaviler, sistemik yan etkilere sebep olmakta ve bu durum hastaların yaşam kalitesini düşürebilmektedir. Söz konusu durumları düzeltmek için enflamasyonlu sinovyuma aktif veya pasif olarak hedeflenmiş ilaç taşıyıcı sistemler üzerine sayısı son yıllarda artan pek çok çalışma yapılmaktadır. Etkin madde yüklü ilaç taşıyıcılar nanometre düzeyinde partikül büyüklükleri ve çeşitli yüzey modifikasyonları sayesinde içerisine yüklenmiş etkin maddelerin istenmeyen fiziksel/kimyasal özellikleri iyileştirilebilir, suda çözünürlüğü düşük etkin maddelerin çözünürlükleri artırılabilir, biyoyararlanımı geliştirilebilir, hedeflendirme yapılabilir ve böylece daha iyi terapötik yanıtlar alınması sağlanabilmektedir [4]. Bu derlemede, romatoid artrit hastalığı ve konvansiyonel tedavi yaklaşımlarına kısaca yer verilmiş olup son yıllarda yapılmış nano boyutlu ilaç taşıyıcı sistemlere yönelik çalışmalar incelenerek hedeflendirme yaklaşımları üzerine odaklanılmıştır.

Romatoid Artrit (RA)

RA, yaygın prevalansa sahip kronik ve otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın etiyolojisi henüz net olarak bilinmemekte olup doğuştan gelen bağışıklık sistemi, çeşitli hücreler (örneğin B hücreleri, T hücreleri, makrofajlar, sinoviyositler) ve sitokinler (TNF-a, IL1b, IL-6 ve IL-17A), kemokinler, hücre adezyon molekülleri gibi humoral faktörler ve matris metaloproteinazların yanı sıra genetik yatkınlık ve çevresel faktörler gibi etmenlerin rol aldığı düşünülmektedir [1]. Hastalığın patogenezinin ilk aşamasında, B hücreleri ve T hücreleri arasındaki etkileşim aktifleşir ve romatoid faktör, antisikliksitrünile peptit antikoru gibi otoantikorlara dönüşen anormal immün cevabı tetikler, sinovyumda da enflamasyonun aktivasyonu takip eder. Daha sonra CD4+T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlar anjiyogenez ile sinovyumda pannus denilen hipertrofik sinoviyal zar oluşumuna yol açar. Bu aşamada prostaglandin E2 gibi tümör nekröz faktörü (TNF), interlökin-1 ve 6, çeşitli proenflamatuar sitokinler ve proteazlar sinovyal hücreler arası etkileşimler sayesinde salgılanarak, lokal eklem yapılarında pannusun saldırısı ve sinoviyal yıkıma neden olur [5]. Bu durum anormal immün cevabın tetiklenmesine neden olur. Hastalık patolojisi genetik ve çevresel faktörler gibi birbiriyle etkileşen immün cevabı artıracak çoklu mekanizmaları içerir. Bağışıklık modülatörlerinin karmaşık etkileşimi eklem dejenerasyonu ve sinovyal dokuda enflamasyona sebep olur. Eklem sıvısı artar ve eklemde pannus adı verilen şişlik meydana gelir. Eklem dokusundaki enflamasyon hücreleri eklemde kalıcı hasara neden olur. Romatoid artrit hastalarının %60'ının 20 yıl içinde yardımcı araç–gerece ihtiyaç duyan, eklem replasman ameliyatı gerektiren ya da günlük işlerinde başkasına bağımlı duruma gelen bir yaşam sürdürdükleri bilinmektedir. Romatoid artrit genellikle yaşamı tehdit eden bir hastalık olarak bilinmese de, enfeksiyonlar, kardiyovasküler hastalıklar gibi ciddi komplikasyonlarından dolayı ortalama yaşam süresini 5 ila 10 yıl arasında kısalttığı tespit edilmiştir [6].

Romatoid artrit belirtileri kişiden kişiye değişmektedir. Romatoid artritli hastalarda eklem enflamasyonu genellikle kalıcı ve tedavi edilmezse sürekli alevlenme halindedir. Romatoid artrit iştahsızlık, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı ve anemiye sebep olabilmektedir. Romatoid artritli hastaların deri altında romatoid nodül denilen küçük, ağrısız şişlikler ve yumrular görülmektedir. Yumrular vücudun herhangi bir yerinde bulunabileceği gibi basınca daha fazla maruz kalan yerler olan dirsekler ve dizler gibi bölgelerinde sık sık oluştuğu bilinmektedir. Romatoid artritli hastalarda akciğer ve kalp gibi hayati organlarda enflamasyon gelişmekte olup, gözyaşı ve tükürük bezlerinin enflamasyonuna bağlı olarak ağız ve gözlerde kuruluk ortaya çıkabilmektedir. Daha az sıklıkla romatoid vaskülit gelişebildiği de bildirilmiştir [7].

Romatoid Artrit Tanı ve Tedavisi

Romatoid artrit tanısında romatoid faktör (RF) ve anti-siklik sitrüline antikor (anti-CCP) belirteçleri kullanılmaktadır. RF ve anti-CCP, RA için yüksek özgünlüğe sahip olmasına rağmen miktarları diğer bazı hastalıklarda da artabilir. Romatoid artrit hastalarının kanında antinükleer antikorlar (ANA) ve anti-çift sarmallı (anti-ds) DNA antikorları da tespit edilmiştir. Vücutta enflamasyon varlığında değerleri yükselen eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarını kullanarak hastalık aktivitesini değerlendirmek de mümkündür. CRP değerleri, IL-6 ve TNF-a ile ilişkili olduğundan ESR'ye göre daha spesifik sonuçlar sağlar [8].

RA radikal tedavisi olmayan, hastanın yaşam kalitesini iyileştirilmesi için sürekli semptomatik tedavi gerektiren bir hastalık olduğundan tedavide ilk amaç: Fonksiyon kaybını ve eklem hasarını azaltmak ve enflamasyondan kaynaklanan ağrıyı hafifletmektir. RA tedavisi için mevcut çeşitli geleneksel dozaj formları arasında tabletler, kapsüller, oral sıvılar, topikal ürünler, parenteraller, pediatrik/geriatrik ürünler ve transdermal bantlar yer alırken, topikal dozaj formları arasında merhem, krem, jeller veya patlar bulunmaktadır [4].

RA tedavisi, nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar (NSAI) ve glukokortikoidlerden modifiye edici antiromatizmal ilaçlara (DMARD) ve modern biyolojiklere doğru ilerler. Uygulanan bu spesifik olmayan tedavilerin potansiyel olarak sıklıkla bağışıklık fonksiyon bozukluğu ile birlikte ileri vadede yaşamı tehdit edici sonuçlara yol açtığı bilinmektedir [9].

Nonsteroidal Antienflamatuar İlaçlar (NSAI'ler)

Nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar (NSAI'ler) antienflamatuar etkileri sayesinde RA'nın başlangıç aşamalarında ağrıları azaltır. NSAI'ler etkilerini ağrı ve enflamasyonun ortaya çıkmasında görev alan siklooksijenaz 1 ve 2'yi (COX-1 ve COX-2) bloke ederek gösterir. NSAI'ler ağrıyı hafifletirler, ancak eklem hasarı ve hastalığın gelişimini önlemezler. Bu yüzden genelikle DMARD'larla birlikte kullanılmaktadırlar. Bu grup ilaçlar özellikle uzun süreli kullanımda gastrointestinal hasara ve böbrek fonksiyon bozukluklarına yol açabilmekte ve özellikle COX-2 selektif inhibitörü olanlarda gastrointestinal ve böbrek ile ilgili yan etkiler daha az görülse de kardiyovasküler hastalık riskini artırabilmektedir. Kısaca NSAI'lerin hastanın durumu dikkatli izlenerek düşük dozda kullanılması önerilmektedir [9].

Glukokortikoidler

Prednizolon, deksametazon, hidrokortizon gibi glukokortikoidler, birkaç yolak üzerinden antienflamatuar etkinlik gösterirler. Glukokortikoidler, güçlü antienflamatuar ve immünoregülatör etkilerinden dolayı tedavide kullanılan ilk seçenekler arasındadır, ancak sistemik kullanımları kısıtlıdır. Uzun süreli kullanımda insülin direnci, cilt incelmesi, osteoporoz, hipertansiyon, yara iyileşmesinde gecikme, immün sistemin baskılanması, obezite gibi yan etkilere sebep olabildikleri bildirilmiştir [10]. RA hastalarının yaklaşık %44 ila %75'i tedavilerinin ilk iki yılında glukokortikoid kullanır [11]. Yapılan çalışmalar RA tedavisinde düşük dozlu glukokortikoid kullanımının modifiye edici etkilere sahip olabileceğini göstermektedir. Erken artrit ve RA tedavisine ilişkin Avrupa Romatizma ile Savaş Topluluğu (EULAR) ve Amerikan Romatoloji Koleji (ARC)'nin son tavsiyeleri, mümkün olan en düşük dozda ve mümkün olan en kısa sürede geleneksel sentetik hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlara ek tedavi olarak glukokortikoidlerin kullanılması yönündedir [12]. Örneğin prednizolonun yalnız başına kullanımı yerine metotreksat gibi diğer antiromatoid ilaçlarla birlikte kullanımı hem kullanılacak prednizolonun dozunu düşürerek yan etki profilini düşürecek hem de romatoid artrit ilerlemesini yavaşlatacaktır [13]. Glukokortikodlerin uzun süreli kullanımına bağlı olarak hastalarda steroid bağımlılığı, yaşamı tehdit eden hastalıklar ve vaskulit ortaya çıkabilmektedir. Glukokortikoid kullanımı etkilerinin hızlı başlaması ve hastaların semptomlarında rahatlama sağlaması açısından sıklıkla tercih edilirler ancak yarar/risk oranının düşük doz glukokortikoidler kullanımı için bile sistematik değerlendirilmesi gereklidir [12].

Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaçlar (DMARD'lar)

DMARD'lar (Disease Modifying Anti-Rheumatoid Drugs), romatoid artrite yol açan faktörler

üzerine etkili ilaçlardır. DMARD terimi, romatologlar tarafından, bu gruptaki ilaçları NSAI'lerden (altta yatan nedeni tedavi etmeden enflamasyonu tedavi etmeyi amaçlayan) ve bağışıklık tepkisini zayıflatan ancak hastalığın ilerlemesini durduramayan steroidlerden ayırmak için uzun yıllardır kullanılmaktadır. DMARD'lar, NSAI ve glukokortikoidlerin aksine, eklem yıkımını önleyerek ya da azaltarak hastalığın ilerlemesini değiştirir. Ayrıca DMARD'lar ağrının ve enflamasyonun giderilmesinde direkt etki göstermezler. DMARD'ları sentetik ve biyolojik olarak iki grupta incelemek mümkündür. Şekil 1'de DMARD'ların sınıflandırılması ve her sınıfa ait örnekler görülmektedir. DMARD'lar, ilk kez 1980'lerin sonunda antiromatoid aktiviteye sahip ajanlar olarak kullanılmaya başlanmıştır. DMARD tedavisinin klinik çıktıları 1. aylık kullanımdan sonra ortaya çıkmaya başlatıp 6. aya kadar olan süreçte görülür. Uzun süreli kullanım sonucu klinik etkileri ortaya çıkmaya başladığından yavaş etkili antiromatoid ilaçlar olarak da bilinirler, SAARD'lar (Slow Acting Anti-Rheumatoid Drugs) olarak da isimlendirilirler [14]. Bu yüzden çok sık NSAI'ler veya glukokortikoidlerle birlikte kullanılırlar. Yakın geçmişte, RA teşhisinden sonra önerilen ilk tedavi yöntemi NSAI kullanımıydı, ancak son zamanlarda romatoid artritin çeşitli yönleri üzerine yapılan çok sayıda araştırmadan sonra, DMARD'lar RA tedavisinde modern tedavi olarak ilk tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir [12,15].

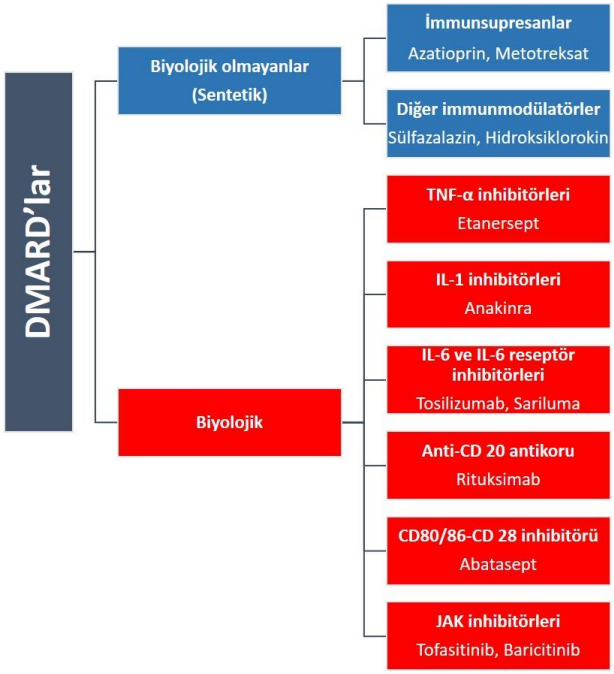
Sentetik DMARD'lar (sDMARDs)

Çeşitli DMARD ajanları mevcut olmakla birlikte nispeten hızlı etki başlangıcı, yüksek etki, düşük toksisite ve düşük maliyetinden dolayı son 20 yıldır ilk aşamada en sık kullanılan sDMARD metotreksattır. Metotreksatın antiromatoid etki mekanizması tam olarak bilinmemekte olup pürin sentezinin inhibisyonu aracılığıyla antimetabolik aktiviteye sahip olduğu düşünülmektedir. Metotreksatın major antiromatoid etkisinin ise ekstrasellüler adenozin salımı ile ilgili olduğu ifade edilmektedir [16]. Hidroksiklorokin, sülfasalazin, leflunomid ve altın tuzları, metotreksat ile kombine veya alternatif olarak kullanılan diğer DMARD'lardır [14]. Metotreksat, uzun süreli tedavide karaciğer sirozuna neden olabilmektedir [17]. Hidroksiklorokin uzun süreli kullanıma bağlı olarak dokularda birikebildiğinden, toksisite ve retina hasarı, korneal opaklık, kızarıklıklar, saçların grileşmesi, irritabl bağırsak sendromu, miyopati, nöropati gibi diğer olumsuz etkilere sebep olabilmektedir [17].

Biyolojik DMARD'lar (bDMARDs)

RA patofizyolojisi, prokaryotik ve ökaryotik hücre kültürlerinde üretilen karmaşık proteinleri temsil eden biyolojik ilaçların geliştirilmesini sağlamıştır. Biyolojik aktiviteler ve taşıyıcı anahtar sitokin veya hücre yüzey molekülü önceden belirlenmiştir. İmmünsupresif aktivitesinin düşük olması nedeniyle daha spesifik terapötik aktivite sağlanır [18]. RA'lı hastalarda klinik kullanım için onaylanan ilk biyolojik ajanlar, tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) inhibitörleri olan etanercept, infliximab, adalimumab ve interlökin (IL)-1 reseptör antagonisti olan anakinra'dır. Mevcut biyolojik ilaçlar hedeflerine göre beş gruba ayrılabilir. Bunlar; TNF-α inhibitörleri, IL-1 inhibitörleri, IL-6 ve IL-6 reseptör antagonistleri, B hücresi baskılayıcı ajanlar ve T hücresi kostimülasyon blokörü şeklindedir. TNF-α inhibitörleri, TNF-α reseptörünü bloke ederek şişmeyi azaltırlar ve ağrıyı hafifletirler. IL-1 inhibitörleri, IL-1 reseptörünü bloke ederek eklem hasarını önlerler. IL-6 üzerine etki gösteren tosilizumab, sarilumab gibi ajanlar enflamasyon yanıtını azaltarak etki gösterirler. Anti-CD 20 antikoru, CD-20 reseptörlerine bağlanarak dolaşımdaki B hücresi sayısını azaltır, böylece T hücrelerinin aktive olmasını önler. CD80/86-CD28 inhibitörü abatasept ise CD80, CD86 ve CD28'e bağlanarak T hücrelerinin uyarılmasını azaltır. JAK (Janus-kinaz) inhibitörleri de JAK-1 ve JAK-3'ü inhibe ederek etki gösterirler. JAK çeşitli IL'lerin sinyal iletiminden sorumlu olan sitoplazmik protein tirozin kinazdır. TNF-α blokerleri, zaman zaman göğüs enfeksiyonu ile birlikte enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, kaşıntı ve şişmeye neden olur. Anti-TNF ajanlar ciddi bakteriyel enfeksiyon riskini artırmaktadır [19]. IL-1 ise bazı hastalarda şiddetli enfeksiyonlar, WBC ve trombositlerde azalmaya ve enjeksiyon bölgesinde kaşıntı, ağrı ve kızarıklığa yol açabilmektedir. IL-6 inhibisyonu divertikülite, pürülan peritonite, gastrointestinal perforasyonu düşürmeye, fistüle, apseye, nötropeniye, trombositopeniye, hiperlipidemiye, enfeksiyonlara ve karaciğer enzim yükselmesine neden olur. Anti-CD 20 antikorları, baş ağrısı, ateş, deri döküntüleri, nefes darlığı, hipotansiyon, mide bulantısı, rinit, kaşıntı, hafif anjiyoödem ve hipogamaglobulinemiden sorumlu olabilmektedir. Bununla birlikte JAK inhibitörleri

hipotansiyon, mide bulantısı, ishal, LDL, HDL ve toplam kolesterol artışı, ven trombozu, pulmoner emboli, üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabileceği bildirilmiştir.



Şekil 1. DMARD'ların sınıflandırılması [17]

Verilen bilgilerden anlaşılacağı üzere, RA yaşam boyu tedavi gerektiren bir hastalıktır. Konvansiyonel ve uzun süreli RA tedavileri yukarıda bahsedildiği gibi sistemik yan etkilere neden olmaktadır. Bu tür sorunların üstesinden gelmek amacıyla enflamasyonlu sinovyuma hedeflenmiş ilaç taşıyıcı sistemler üzerine pek çok çalışma yapılmaktadır. Etkin madde yüklü mikro/nanopartiküllerin fizikokimyasal özellikleri, terapötik etkinlikleri ve hedefleme potansiyelleri göz önüne alındığında, RA tedavisi için ilaç taşıyıcı sistemlerin tasarımının önemli fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

Romatoid Artritte Hedefleme Yaklaşımları

Enflamasyonlu Doku

RA'daki enflamasyonlu eklemlerin vasküler geçirgenliği, tümörlerdeki artmış geçirgenlik ve tutulma (Enhanced Permeability and Retention-EPR) etkisine benzer şekilde, enflamasyonlu dokuyu pasif hedefleme için uygun hale getirir [20]. RA'daki enflamasyonlu eklemlerde tümörlerinkine benzer şekilde enflamatuar aracılar sürekli olarak aşırı eksprese edilir ve kronik enflamasyon durumunda sızıntılı damarların oluşması ile sonuçlanır. Partridge ve Malik, TNF-α'nın interendotelyal hücre boşluğu oluşumunu indüklediğini ve hücre-hücre dışı matris temaslarını azaltarak endotel geçirgenliğini artırdığını ifade etmiştir. Bu durumun enflamasyonlu dokuların geçirgenliğini artırdığı ve enflamasyonlu dokularda etkin madde yüklü taşıyıcı sistemlerin hedeflendirilmesinde etkili olabilen tümör dokularına göre daha fazla aktive olmuş makrofaj bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca vazoaktif intestinal peptit (VIP) reseptörlerinin, enflamasyon durumunda aktive olmuş sinoviyositlerde aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir [20-23].

Pasif Hedefleme

Tümör tedavisinde ilaç taşıyıcı sistemler içine yüklenmiş kemoterapötiklerin tümör dokusunda birikmesi, sistemik toksisitelerinin azaltılması ve terapötik etkinliklerinin artırılması gibi amaçlarla bir pasif hedeflendirme stratejisi olarak EPR etkisinden başarıyla yararlanılmaktadır [24]. Antikorla indüklenen romatoid artrit sıçan modelinde, betametazon yüklü PEGile polimerizomların

Erken görü

enflamasyonlu eklemlerde biriktiği gösterilmiştir. Proenflamatuar sitokin IL-6 ekspresyonu gerçekleştiği ve romatoid artrit semptomlarının hafiflemesini işaret eden artritik skorun azaldığı tespit edilmiştir. *In vivo* görüntüleme çalışmalarında polimerizomların 96 saate kadar enflamasyonlu eklemlerde tutulduğu ve 8 gün boyunca uzatılmış betametazon salımı sağladığı gözlenmiştir [25]. Ulmansky ve arkadaşları, glukokortikoid (metil prednizolon hemisüksinat ve betametazon) yüklü PEGile nanolipozomların terapötik etkinliğini, intravenöz (i.v.) veya subkütan (s.c.) enjeksiyon yolu ile uygulanan serbest glukokortikoidlerle ve biyolojik DMARD'larla (infliximab ve etanersept) karşılaştırmıştır. Her iki etkin madde ile hazırlanan lipozomlar kulanılarak yapılan tedavinin, hastalığın alevlenme döneminde uygulandığında sıçanlarda adjuvan ile indüklenen artrit (AA) şiddetini önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir. Terapötik etki, formülasyonların uygulanmasından 24-48 saat sonra başlamış ve 4-13 gün sürmüştür. Serbest etkin maddeler, 2 ila 25 kat daha yüksek konsantrasyonlarda dahi etkisiz ya da çok hafif ve kısa süreli etkili olup AA skorunu anlamlı olarak azaltmadığı bildirilmiştir [26].

Aktif Hedefleme

Romatoid artritin patofizyolojisinin aydınlatılması, RA'da sağlıklı dokulara göre yüksek seviyelerde olan yeni moleküllerin keşfedilmesini sağlamıştır. Terapötik aktiviteyi artırmak ve sistemik yan ekilerini azaltmak için, enflamasyonlu sinovyumdaki moleküllere seçici olarak ilgisi olan aktif hedefleme ligandları ile konjuge edilmiş çeşitli ilaç taşıyıcı sistemler kullanılabilmektedir. Bu amaçla literatürde folat reseptörleri, anjiyogenez ve integrinler, vasküler endoltelyal büyüme faktörü (VEGF) ve reseptörleri, matriks metaloproteinaz enzimleri, selektinler, vazoaktif intestinal peptit inhibitörü (VIP), immunoglobulin ailesinden Fc-gamma reseptörleri üzerine çalışmalar yapılmıştır [27].

RA hastalarından alınan sinoviyal doku örneklerinin immünohistokimyasal yöntemlerle incelenmesiyle dokuların iç yüzeylerindeki makrofajlarda ve sinoviyal alt katmanda yüksek folat reseptör-β (FRβ) ekspresyonu izlenmiş, T hücre alanlarında veya kontrol sinoviyal dokusunda FRβ izlenmemiştir. FRβ'nın sinovyal doku ekstraktlarında ve RA monosit türevli makrofajlarda en yüksek, periferdeki T hücreleri ve monositlerde ise düşük miktarda olduğu bulunmuştur [28]. RA'da makrofajların aktive olması, hastalığın hem akut hem de kronik evrelerine büyük ölçüde katkıda bulunur. Hem hayvan modellerinde hem de RA'lı hastalarda aktive olmuş makrofajlar üzerinde folat reseptörü ekspresyonunun keşfi, patolojik hücre popülasyonuna bazı ilaçları hedeflemek için folat reseptörlerinin ligandı olan folik asitten yararlanma fikrini desteklemiştir [29]. Folat aracılı hedefleme sağlamak için folik asit; dendrimerler, lipit nanopartiküller ve kitozan nanopartikülleri gibi çeşitli nanotaşıyıcıların yüzeyine konjuge edilerek, etkin madde veya görüntüleme ajanı yüklü sistemlerin RA dokusuna hedeflenmesi sağlanmaktadır [27,30].

Endotel hücreler anjiyogenezde önemli rol oynar. αvβ3 integrinler, aktif olarak farklılaşan endotelyum içinde ve tümör dokusu çevresinde eksprese olmaktadır. Bu anlamlı artış, αvβ3 integrinleri tümöre ulaştırmak için bir hedef haline getirmiştir. Sırasıyla arjinil-glisil-aspartik asit (RGD) peptitleri αvβ3 integrinine bağlanabilir, RGD peptitleriyle veya bu motifi taşıyan peptidlerle konjuge edilen ilaç taşıyıcılar katı tümörlere hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılabilir. Özellikle siklik konformasyonda dizilen RGD peptidlerin integrine afinitelerinin arttığı bildirilmiştir [31]. Katı tümörler için iyi bilinen bu durum, RA'da enflamasyonu artan dokulara hedeflemede de kullanılabilir. Deksametazon içeren RGD ve PEG ile konjuge edilmiş lipozomların enflamasyonlu dokulardaki endotel hücreleri ile seçici olarak etkileştiği doğrulanmış ve hedeflenen lipozomlar konvansiyonel lipozomlara kıyasla önemli ölçüde yüksek etkinlik göstermiştir [32].

Diğer bir romatoid artrit ilaç taşıyıcı sistemi hedeflendiricisi, enflamasyonlu dokunun vasküler endotelyumunda yüksek oranda adhezyonunu sağlayan e-selektindir. Anti-e-selektin antikorunun romatoid artritli hastalarda karakteristik olduğu gösterilmiştir [33]. Yapılan bir çalışmada e-selektinin endotelyal hücre enflamasyonunun yüzey işaretçisi olduğundan e-selektin hedeflemeli mikropartiküller oluşturarak enflamasyonlu endotele verilmesi ile aterosklerozu önlediği tespit edilmiştir [34].

Başka bir strateji; aktif makrofajların ekspresyonunu artıran hücre yüzeyi reseptörü olan CD-44 bağlayıcı potansiyele sahip hyalüronattır. Hyalüronat kaplı metotreksat yüklü PLGA nanoparçacıkları hazırlanmış ve RAW 264.7 makrofaj hücre hattında çalışılmıştır. Serbest metotreksat hyalüronik asit kaplı nanoparçacıklara göre eklemlerde çoğalan hücrelerden hızlı bir biçimde uzaklaştığından,

hyalüronik asit kaplı nanoparçacıkların hücre proliferasyon fazında daha fazla iyileşme gösterdiği belirlenmiştir [35].

Ligand Bazlı Aktif Hedefleme

Aktif hedefleme, ilaç taşıyıcı sistemin yüzeyinde bulunan bir ligandın, hedef bölgede bulunan reseptörlere bağlanması sonucunda gerçekleşir. Romatoid artrit için aktif hedeflendirme amacıyla folat, vasküler endotelyal büyüme faktörü, vazoaktif intestinal peptit, CD-44, e-selektin, alfa ve beta integrin gibi reseptörler kullanılır. Folik asit, folat reseptörüne yüksek afinite gösterir, bu nedenle anti-romatoid etkin maddeyi enflamasyonlu bölgelere hedeflemek için yüksek afiniteli bir ligand olarak kullanılabilir. PLGA kullanılarak deksametazon fosfat nanopartikülleri hazırlanmıştır. Folik asit reseptörlerini eksprese eden hücrelere hedefleme sağlamak için polietilen glikol (PEG) ile stabilize edilmiş ve folik asit kullanılmış manyetik nanoparçacıklar geliştirilmiştir. Kurkumin yüklü nanopartiküller iki tümör hücre hattında çalışılmıştır. Sonuç olarak folik asit ile hazırlanan nanoparçacıkların kanserin yanı sıra romatoid artrit, sistemik lupus erimatozus gibi enflamasyon ile ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek terapötik ajanlar oldukları bildirilmiştir [36].

Hyalüronik asit, romatoid artrit hastalarında ekspresyonu artmış CD-44 reseptörüne bağlanan, biyouyumlu doğal bir polisakkarit olup kıkırdak dokudaki sinovyal sıvıda bulunmaktadır. Hyalüronik asiti hidrofobik olarak modifiye etmek için kolanik asit ile birlikte hazırlanan hyalüronik asit nanopartiküllerinin osteoartritli fare eklem kondrositlerinde CD-44 kaynaklı NF-kB aktivasyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir [37].

Dekstran sülfat 1-6 bağlı α-D-glukopiranosilden oluşan polianyonik bir polimerdir. Kimyasal modifikasyon için potansiyel olması, immünojen olmaması, toksik olmaması, biyouyumlu ve biyodağılabilir olması gibi özelliklerinden dolayı farmasötik çalışmalarda sıkça kullanılmaktadır. Ülseratif kolit tedavisinde kullanılmak üzere antienflamatuvar ilaçların hedef bölgede salınmasını sağlayarak sistemik yan etkileri azaltmak için resveratrol yüklü PLGA nanoparçacıkları hazırlanmıştır. Sonuç olarak pH duyarlı, midedeki enflamasyon bölgesine hedefli nanopartiküllerin dekstran sodyum sülfat ile indüklenen farelerde oral kullanımı ülseratif kolitin enflamatuar belirteçlerini önemli ölçüde iyileştirmiştir [38].

Peptit bazlı aktif hedeflemede romatoid artritli hücrelerde anjiyogenezden faydalanılır. Anjiyogenez tedavisi için hedef hücreler endotel hücrelerdir. Anjiyojenik endotel hücrelerde aşırı eksprese edilen integrinler vasküler hastalıklarda hedef molekül kabul edilir. TNF-α gibi proenflamatuar sitokinler ile NFκB ve P38MAP kinazın (P38 mitojenle aktive olan protein kinaz) indüksiyonu aracılı IL-1b aktif endotel hücreler aktive olur. Aktif endotel hücreler kemokin (IL-8 ve IL-6) üretir. P38MAP kinaz (P38 mitojenle aktive olan protein kinaz) inhibitörleri kronik enflamasyon tedavisi için umut vaad etmektedir. Ancak yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlıdır. Titanyum dioksit parçacıklarının sıçanlarda kronik enflamasyon ve akciğer tümörü oluşumuna neden olduğu gözlenmiş ve titanyum dioksit nanopartiküllerinin doza bağlı olarak hidroksil radikali oluşumuna yol açtığı belirlenmiştir. Titanyum dioksit nanopartikülleri tarafından indüklenen AP-1 aktivasyonunun (AP-1 upregülasyonu tümörijenez sürecinde önemli role sahiptir), protein kinazları ve p38 kinazı inhibe eden ancak C-Jun N-terminal kinazları (JNKs) inhibe etmeyen spesifik inhibitörler tarafından bloke edileceği belirtilmektedir. P38MAP kinaz ve protein kinazların enflamasyon ve karsinojenez ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [39].

Altın nanopartiküllerinin biyouyumluluk, kolay sentezlenme, yüzey modifikasyonunun basit bir biçimde yapılabilmesi gibi özellikleri sayesinde kullanımı yaygındır. Romatoid artrit gibi çeşitli hastalıklarda terapötik ajan olarak kullanılır. Altın nanopartiküllerin romatoid artrit patobiyolojisinde ana rol oynayan vasküler endotel büyüme faktörünü (VEGF) bağlayarak antianjiyojenik etki gösterdiği bildirilmiştir. Altın nanopartiküller güçlü antioksidan özellik göstermektedir. Ayrıca kemik ve kıkırdak erozyonuna neden olan osteoklast oluşumunu indükleyen reseptör aktivatör nükleer faktörü (RANKL) inhibe etmektedir. Altın nanopartiküller, bir hedef molekülü seçici olarak teşhis eden nanoprob olarak da dikkat çekicidir. DMARD'lar arasından metotreksat seçici olmaması nedeniyle potansiyel toksisite özelliklerine sahiptir. Bunun için metotreksat konjuge edilmiş altın nanopartikülleri hazırlanarak adjuvanla indüklenen artritli sıçanlarda değerlendirilmiştir. Altın nanopartiküllerine yüklü nanopartiküllerde immünomodülatör etki, sistemik enflamasyon, aterojenik profil, vasküler reaktivitede

erken görünüm

iyileşme üzerine etkisi serbest metotreksata göre çok daha iyi olduğu ve romatoid artrit için kullanılabileceği bildirilmiştir [40].

Manyetik nanopartiküller hem teşhis ve hem de tedavide kullanılabilen avantajlı nanopartiküllerdir. Süperparamanyetik demir oksit nanopartikülleri tanısal görüntüleme ve terapötik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sistemlerin romatoid artrit teşhis ve tedavisinde de kullanımı üzerine çalışmalar yapılmıştır. Manyetik nanopartiküller ile enflamasyonlu bölgeye dış manyetik alan uygulanılarak uzun süreli salım ile antienflamatuar etki sağlanabileceği bildirilmiştir. Romatoid artritte meydana gelen EPR etkisi erken teşhis için önem arz eder. Manyetik demir oksit nanopartikülleri biyouyumluluk, düşük toksisite ve FDA tarafından onaylanan tek metal oksit parçacık olması gibi sebeplerden teşhis için kontrast madde olarak kullanılmaktadır [41].

Romatoid Artrit Tedavisinde İlaç Taşıyıcı Sistem Tasarımı

Romatoid artrit semptomlarını gidermek için genellikle oral ve intramüsküler yollar ile sık ve uzun süreli uygulama gerektiren geleneksel tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Bunun sonucunda ekstrasinoviyal birikim ve sistemik yan etkiler görülmektedir. Kortikosteroidlerin yan etkilerini azaltmak için intraartiküler enjeksiyon ile uygulama tercih edilebilmektedir. Ancak eklemlere yapılan tekrarlı enjeksiyonlar oldukça ağrılı olduğundan hasta uyuncu oldukça düşüktür. Bu nedenle kontrollü ilaç salımı sağlayan ve enflamasyonlu sinoviyal bölgede spesifik olarak salım yapan ilaç taşıyıcı sistemlerin hasta uyuncunu iyileştireceği ve sistemik yan etkileri azaltacağı düşünülmektedir [42].

RA tedavisi için ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesinde tümörlü dokulara ilaç hedefleme yaklaşımları yol gösterici olmuştur. Tümör bölgesi ile enflamasyonlu romatoid artrit bölgesi anjiyogenez ve sızıntılı damar sistemi açısından benzerlik gösterdiğinden, tümör taşıyıcı sistemleri için kullanılan yaklaşımların romatoid artrit taşıyıcı sistemleri için de kullanılabileceği anlaşılmıştır. Romatoid artrit tedavisinde kullanılacak taşıyıcılar geliştirilirken taşıyıcı tipi dışında; partikül büyüklüğü, yüzey özellikleri, dolaşımda kalış süresi gibi faktörler önem taşımaktadır [9].

Partikül Büyüklüğü

Partikül büyüklüğünü küçültmek biyoyararlanım açısından ilaç taşıyıcı sistemler için önem arz etmektedir. İntravenöz uygulamalarda kan dolaşımında kalma, hedef dokuya taşınma, hücresel alım gibi pek çok aşamada partikül büyüklüğü kritik rol oynamaktadır. Makrofaj gibi immün hücreler yabancı hücre ve partikülleri fagosite ederek vücuttan uzaklaştırılmasını sağlarlar. Çalışmalar sinoviyal fagositik hücrelerin gerçekleştirdiği fagositozun partikül boyutuna bağlı olduğunu göstermiştir [9]. P-selektin hedefli ligandlarla kaplanmış 5-20 µm çapındaki mikroküreler hazırlanmış ve parçacıkların hedef yüzeyi tutmasında partikül büyüklüğü arttıkça akış altında adezyonun azaldığı bildirilmiştir [43]. Brownian hareketin de bir sonucu olarak çapı 500 nm altındaki partiküllerin akış odasına doğru lokalizasyonunun 500 nm çapından büyük parçacıklara göre daha iyi olduğu bildirilmiştir [44].

Enflamasyonlu ekleme pasif taşıma için de partikül büyüklüğü önemlidir. Romatoid artritin anjiyogenez ve enflamasyon süreci anormal ve sızıntılı damar açısından tümörlere benzerdir. Bu durum ekstravazasyon yoluyla sinoviyal sıvılara sızmak için serum proteini gibi makromoleküllere izin verir. Artmış permeabilite ve retansiyon (EPR etkisi) olarak bilinen bu durumdan enflamasyonlu sinovyuma pasif hedeflendirme için faydalanılır. Nanotaşıyıcılar serbest ilaçlar ile karşılaştırıldığında enflamasyonlu sinovyum içinde daha fazla birikim göstermektedir.

Sistemik uygulanan ilaçların hedef bölge olan eklemlere ulaşmadan diğer doku ve organlara da dağılarak eklem bölgelerine düşük konsantrasyonlarda ulaşmaları ilaç dozunun da artırılmasını gerektirip yan etkileri artırmaktadır. Yan etkileri azaltmak için lokal uygulamalar uzun süredir kullanılmaktadır. İlaç taşıyıcı sistemler kullanılarak sürekli/kontrollü ilaç salımının sağlanması enjeksiyon sıklığını azaltarak hasta uyuncunun artışını sağlayacaktır.

Nanopartikül Şekli

İlaç taşıyıcı sistem olarak mikro ve nanopartiküller, enerji yönünden en stabil geometriyi temsil eden küresel şekilde tasarlanırlar. Bir dizi çalışma mikro ve nanopartiküllerin fiziksel şekillerinin ilaç taşıyıcı sistemlere etkisini, makrofajlar tarafından fagositoz oranı, kan dolaşımındaki akış dinamiği, hedeflendirme yeteneği, hücresel alım ve hücre içi dağılım yönlerinden incelemiştir. Romatoid artrit

hedefli ilaç taşıyıcılarda partikül şeklinin etkisi hakkında herhangi bir rapor bulunmamasına rağmen, romatoid artrit tedavisi için mikro ve nano parçacıkların tasarımında partikül şekli önemli bir parametre olduğu düşünülmektedir. Şekil ile ilgili çalışmaların çoğu tümöre ve vasküler endotelyuma ilaç ulaştırma etkinliğini artırmayı amaçlamaktadır. Romatoid artrit sızıntılı damar sistemi, asidoz, hipoksi ve hedefleme için spesifik moleküller açısından tümörlere büyük ölçüde benzemektedir. Bu nedenle, romatoid artrit terapötiklerinin hedeflemesi ilaç taşıyıcıların şekil özellikleri dikkate alınarak önemli ölçüde kolaylaşabilir. Küresel olmayan şekil tümörlerdeki EPR etkilerine bağlı olarak daha yüksek birikime yol açabilir [45]. Örneğin, uzun-ince partiküller, küresel partiküllere kıyasla daha yüksek temas yüzey alanı ve buna bağlı olarak daha yüksek hedefleme kabiliyeti sergilerken, sfenoid, elipsoid, çubuk ve diskler gibi parçacıklar kesme akışındaki dönme hareketlerinden dolayı yanal kaymaya maruz kalır [44]. Ayrıca endositoz ve hücre içine dağılımda uzun-ince partiküllerin, küresel partiküllere göre daha yavaş hücre içine alındığı belirlenmiştir [46].

Partiküllerin şekli makrofaj ile etkileşimde belirgin bir role sahiptir. Küresel partiküllerin makrofajlar aracılığı ile fagositozunun partikül büyüklüğü ile ilgili olduğu, eğer partikül büyüklüğü makrofaj büyüklüğünden küçükse fagositoz olayının gerçekleştiği ifade edilmiştir. Eliptik disk şeklindeki parçacıkların belirli bir oryantasyonda fagositozu önlediği gösterilmiştir. Solucan şeklinde partiküller tasarlanmış ve aynı hacimdeki küresel partiküllere kıyasla önemli ölçüde daha düşük fagositoz sergilediği gösterilmiştir [47].

Dolaşımda Kalış Süresi

İntravenöz yoldan verilen yabancı partiküllerin çoğu özellikle karaciğer ve dalakta immün sistem tarafından elimine edilmektedir. Opsoninlerin partikül yüzeyine adsorbsiyonu karaciğer ve dalaktaki makrofajlar tarafından yabancı madde olarak tanınmasını sağlamakta, opsonizasyonu fagositoz ve eliminasyon takip etmektedir [48]. İmmün sistem fonksiyonlarının azalması partiküllerin kan dolaşımında bulunma süresini uzatmaktadır. Dolaşımda kalış süresi, partikül yüzeyine opsoninin adsorpsiyonunu önleyen hidrofilik yapı kazandırılarak ve yüzey yükü azaltılarak sağlanabilmektedir. Yaygın olarak kullanılan yüzey modifikasyon stratejisi partiküllerin yüzeyine polietilen glikolün bağlanmasıdır (PEGilasyon). Partikül yüzeyinde PEG'in yoğunluk, kalınlık ve konfigürasyonu gibi özellikleri opsonizasyonun etkili bir şekilde engellenmesini sağlamaktadır [49]. Romatoid artit tedavisinde PEGlenmiş ve PEGlenmemiş partiküller karşılaştırıldığında PEGlenmiş partiküllerin enflamasyonlu sinovyumda daha fazla biriktiği, karaciğer ve dalakta daha az alimine edildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [50].

Uyaran Duyarlı Özellikler

Romatoid artritte asidoz ve hipoksi iki önemli patofizyolojik değişim olarak bilinmektedir [45]. Bu da tümör hedefli ilaç taşıyıcı sistemler için kullanılan pH'a duyarlı ilaç salımı ve dePEGilasyon yöntemlerinin romatoid artrit için hedefli ilaç taşıyıcı sistemlerde de kullanılabileceğini göstermektedir. Hipoksik bölgede tümör bölgesindeki ilaç salımına benzer bir strateji geliştirilebileceği düşünülmektedir [45,50]. Romatoid artrit tedavisinde kullanılmak üzere glukokortikoid yüklenmiş PEG-lipozom yapısında bir ilacın hedef bölgelere erişilebilirliğinin iyi olduğu gösterilmiştir [51].

Romatoid Artrit Tedavisinde İlaç Taşıyıcı Sistemler

Terapötik etki için ilaçların yüksek dozlarda tüketilmesi gerekmektedir. Dozlardaki bu artış istenmeyen etkilere sebep olabilmektedir. Klinik kullanım için onaylanmış birçok nanopartikül formülasyonu bulunmaktadır. Bu nanopartiküller terapötik tedavi ve teşhis amaçlı kullanılmaktadır [52]. Nanopartiküller ilacın dolaşımda kalma sürelerini artırabilir ve kontrollü salım sağlayabilir. Uygun modifikasyonlarla ilaç yüklenen nanopartiküller enflamasyonlu dokular da dahil olmak üzere hedeflendirme yapabilmektedir [53]. Bu amaçla nanopartiküllerin yüzeyi onları istenen enflamasyonlu doku veya organa yönlendirmek için peptit, antikor, protein veya küçük moleküllü bir madde ile modifiye edilebilmektedir [54]. Terapötik amaçla ilaç hedeflendirmesi için kullanılan en yaygın nanopartikül türleri lipozomlar, polimerik nanopartiküller, nanomiseller, nanoemülsiyonlar ve dendrimerlerdir [55].

erken görü

Polimerik nanopartiküller biyolojik olarak parçalanabilir, biyouyumlu, minimal düzeyde immünojenik ve hedeflemeye uygundur [56]. Romatoid artrit modeli oluşturulmuş hayvanlarda polimerik nanopartiküllerin kullanımının biyouyumluluk, kimyasal stabilite, kontrollü ilaç salımı ve enflamasyonlu dokulara seçici ilaç salımı açısından tedavide kullanılabileceği bildirilmiştir [57]. Yapılan başka bir çalışmada makrofajların intrinsik hedefleme kapasitesinden yola çıkarak romatoid artriti hedeflemek için makrofaj kaynaklı mikroveziküller elde edilerek, takrolimus yüklü PLGA nanopartikülleri kaplamak için kullanılmış, elde edilen nanopartiküller, kırmızı kan hücre membranı ile kaplanmış nanopartiküller ve kaplı olmayan nanopartiküllerle kıyaslamalı olarak incelenmiştir. Geliştirilen nanopartiküllerin enflamasyonlu HUVEC hücrelerine bağlanma yetenekleri kırmızı kan hücre membranı ile kaplanmış nanopartiküllere göre güçlü bulunmuş ve kollajenle indüklenen artrit modeli oluşturulmuş farelerde makrofaj kaynaklı mikrovezikül kaplı nanopartiküller, kaplanmamış nanopartiküllere göre daha iyi hedefleme etkisi göstermiştir. Makrofaj kaynaklı mikrovezikül kaplı nanopartiküllerin farelerde romatoid artrit semptomlarının ilerlemesini önemli ölçüde engellediği tespit edilmiştir [58].

Romatoid artritte makrofajlar, immün/enflamatuar cevaba aracılık eden M1 (proinflamatuar) ve M2 (antiinflamatuar) fenotiplere dönüşebilir. Enflamasyonlu sinovyumda ve eklemlerde bol miktarda aktif M1 fenotip makrofajları bulunur. Ayrıca folat reseptörlerinin aşırı ekspresyonu da gözlenir ki bu iki faktör hastalığın ilerlemesinde rol oynar. Folat reseptör hedefli germakron yüklü PLGA-PEG nanopartikülleri, hedeflendirilmemiş nanopartiküllere göre RAW 264.7 hücreleri tarafından daha fazla hücre içine alınarak M1 hücrelerinin M2 hücrelerine dönüşümünü desteklemiştir. Adjuvan kaynaklı artrit modeli oluşturulmuş sıçanlarda yapılan çalışmada, serbest germakron ve folat reseptör hedefli olmayan nanopartiküle yüklenmiş germakrona göre, folat reseptörüne hedeflenmiş germakron yüklü nanopartiküllerin enflamasyonlu bölgede daha çok biriktiği gözlenmiştir [59].

Lipozomlar, terapötik maddelerin verilmesi için taşıyıcı olarak yaygın şekilde kullanılan fosfolipit yapılı küresel nanoveziküllerdir. Lipozomlara hem hidrofilik hem hidrofobik ilaçlar yüklenebilmektedir. Enkapsüle edilen etkin maddeyi belirlenen hedeflerde serbest bırakabilmektedir [60]. Yapılan bir çalışmada serbest kannabidiol ve kannabidiol yüklenmiş lipozom formülasyonların osteoartritli köpek modellerinde randomize plasebo kontrollü çift kör çalışması yapılmıştır. Lipozomal formülasyonun serbest formülasyona göre ağrıyı önemli ölçüde azaltarak hareketliliği artırdığı belirlenmiştir [61]. Başka bir çalışmada tofasitinib sitratın etkinliğini artırmak ve enflamasyonlu eklemlere hedefleme sağlamak amacıyla lipozomlara pH gradyanı yöntemiyle tofasitinib sitrat yüklenmiş ve lipozomal sistemin serbest tofasitinib sitrata kıyasla enflamasyonlu hücreler tarafından daha çok alınarak artritik pençelerde daha fazla birikim gösterdiği, enflamatuar sitokin ekspresyonunu ve lipit peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir [62]. Yapılan başka bir çalışmada ise triptolid yüklenmiş folat reseptörüne hedefli lipozomlar geliştirilmiştir. RAW 264.7 hücrelerinde hedeflendirilmiş lipozomlar enflamasyonlu pençelerde seçici birikim göstermiştir [63].

Nanoemülsiyonlar tipik olarak yağ ve su olmak üzere iki karışmaz sıvının dağılmasıyla hazırlanır ve uygun bir yüzey aktif madde kullanılarak stabilize edilir. Antijen ile indüklenen artrit oluşturulmuş tavşanlarda yapılan bir çalışmada metotreksat yüklü nanoemülsiyonların artritik tavşan eklemlerinde, kontrol grubu tavşan eklemlerine göre 2 kat daha fazla tutulum sergilediği gözlenmiştir [64]. Yapılan bir çalışmada rapamisin içeren nanoemülsiyon formülasyonu tasarlanmıştır. Nanoemülsiyon formülasyonu, intravenöz yol ile uygulandığında enflamasyonlu pençelerde serbest ilaca göre daha iyi tutulum göstermiş ve daha yüksek antienflamatuar etki sağlanmıştır [65]. Başka bir çalışmada romatoid artrit için yüzyıllardır kullanılan arı venomunun cilt üzerine uygulanan nanoemülsiyon formülasyonları hazırlanmıştır. Kollajen ile indüklenen artrit sıçan modelinde topikal olarak uygulanan nanoemülsiyonun kontrol grubuna göre pençe enflamasyonunu azalttığı gözlenmiştir [66]. Diğer bir çalışmada ise diflunisal ile nanoemülsiyon formulasyonları hazırlanmış ve karboksimetil selüloz sodyum, sodyum aljinat ve ksantin zamkı olmak üzere üç farklı jelleştirici ajan kullanılarak nanoemülsiyon jel formülasyonları geliştirilmiştir. Karragenin kaynaklı pençe ödemi modeli, histamin kaynaklı pençe ödemi modeli ve formalin kaynaklı pençe ödemi modeli oluşturulan hayvanlara yapılan uygulamaların, ksantin zamkı ile formüle edilmiş nanoemülsiyonun tüm modeller için en iyi antienflamatuar etkiyi yarattığı bildirilmiştir [67].

Nanomiseller amfifilik monomerler ile kendiliğinden oluşan kolloidal yapılardır. Hidrofobik çekirdekleri hidrofobik ilaçları kapsüllerken hidrofilik kabukları ilacın çözünürlüğünü artırmaya yardımcı olur. Nanomisellerin yüzeyi hücre/doku hedefleme ligandları ile modifikasyonlara uygundur [68]. Yapılan bir çalışmada hidroksiklorokin ve metotreksat yüklü nanomiseller geliştirilmiş ve romatoid artrite karşı terapötik etkileri değerlendirilmiştir. Nanomisellerin romatoid artrit sürecini modüle edebildiği, ayrıca osteoklastogenezi, ödemi ve ekleme hücre göçünü azaltabildiği, serbest formülasyonlara göre nanomisellere yüklenmiş formülasyonların 2 kat daha yüksek terapötik etki gösterdiği bildirilmiştir [69]. Başka bir çalışmada pentasiklik bir triterpen olan celastrol, dekstran sülfat ile matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2) duyarlı peptit aracılığıyla bağlanarak nanomisel yapıda ön ilacı hazırlanmıştır. Enflamatuar eklemdeki aşırı MMP-2 üretimi nedeniyle, celastrol salımının bu bölgede tetiklenmesi amaçlanmıştır. Nanomisellerin serbest celastrole göre enflamasyon bölgesinde daha iyi celestan salımı sağladığı böylece daha iyi antiromatoid etkiye ve daha düşük sistemik toksisiteye sahip olduğu gözlenmiştir [70].

Dendrimerler bir çekirdek ve etrafında dallanmış tekrarlı polimerik gruplar ile yapıya fonksiyon kazandıran yüzey gruplarından oluşan nano boyutlu küresel yapılardır [71]. Kimyasal modifikasyonlara uygun yapıda olmaları sayesinde molekül ağırlıkları, partikül büyüklükleri, şekil-spesifik karakteristikleri, çözünürlük, stabilite ve biyouyumluk gibi özellikleri çeşitlilik gösterir [72]. Yapılan bir çalışmada apoptozu tetiklemenin yanı sıra makrofajlarda enflamatuar yanıtı inhibe etmek üzere miR-23b'yi iletmek için florlanmış poliamidoamin dendrimerleri kullanılmıştır. Romatoid artrit modelinde dendrimerlerin intravenöz enjeksiyonunu takiben nanopartiküler enflamatuar yanıtın inhibisyonu, azalmış kemik ve kıkırdak erozyonu, sinoviyosit infiltrasyonunu baskılama ve hareketiliğin geri kazanılması ile terapötik etkinlik göstermiştir. Ayrıca sinovyumda mi-R-23b ekspresyonunun restorasyonu sağlanmış ve toksisiteye neden olmamıştır [73]. Bir başka çalışmada antienflamatuar etki sağlamak için anti-TNF-α antikorları ile kaplı, kondroitin sülfat ile işlevselleştirilmiş poli(amidoamin) dendrimerler geliştirilmiş, geliştirilen dendrimerlerin ATDC5 ve THP-1 hücre hatlarının metabolik aktivitesini ve proliferasyonunu etkilemediği, sitouyumlu ve hemouyumlu olduğu ayrıca uygun TNF-α yakalama kapasitesi göstermesi sebebiyle romatoid artrit hastalarında yeni immünoterapiler için kullanılabileceği ifade edilmiştir [74]. Aynı araştırıcılar tiramin gellan zamkına geliştirdikleri dendrimerleri yükleyerek insan 3D enflamatuar kıkırdak modelinde etkinliğini değerlendirmişlerdir. 14 gün boyunca artan antienflamatuar etki ortaya çıkmıştır. Ayrıca CoII tipII'nin anti-TNF-α dendrimer nanopartikülleri ile enflamasyonlu hCH hücreleri tarafından yüksek oranda eksprese edilerek hCH hücrelerinin biyolojik fonksiyonunu korumasına katkı sağladığı gözlenmiştir [75].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Verilen bilgiler ışığında, birçok çalışmada gösterildiği gibi çeşitli ilaç taşıyıcı sistemlerin romatoid artrit tedavisinde geleneksel tedavi yöntemlerine alternatif olarak kullanılması hastalığın semptomlarının önlenmesi ve hafifletilmesi açısından oldukça olumlu sonuçlar ortaya koymuştur. Romatoid artrit tedavisi için ilaç taşıyıcı sistem tasarlanırken temel olarak kanser tedavisinde uygulanan stratejiler pasif hedeflendirme için faydalı olmaktadır. İlaç taşıyıcı sistem tasarımında, taşıyıcı tipi ve özellikleri, partikül büyüklüğü, partikül şekli, yüzey özellikleri, dolaşımda kalış süresinin dikkate alınması gerekmektedir. Son yıllarda kanser tedavisi için oldukça ilerleme kaydedilen pH, hipoksi, redoks potansiyeli gibi internal uyaranlara duyarlı sistemlerin geliştirilmesi romatoid artrit tedavisinde yan etkilerin azaltılmasına ve hasta uyuncunun artırılmasına önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir. Çeşitli hedefleme yaklaşımlarından aynı anda faydalanılması ile gelecek yıllarda kanser tedavisinde olduğu gibi romatoid artrit tedavisinde de umut verici gelişmeler olacağı düşünülmektedir.

YAZAR KATKILARI

Kavram: N.D., N.B.M.A.; Tasarım: N.D., N.B.M.A.; Denetim: N.B.M.A.; Kaynaklar: N.D., N.B.M.A.; Malzemeler: N.D., N.B.M.A.; Veri Toplama ve/veya İşleme: N.D., N.B.M.A.; Analiz ve/veya Yorumlama: N.D., N.B.M.A.; Literatür Taraması: N.D., N.B.M.A.; Makalenin Yazılması: N.D., N.B.M.A.; Kritik İnceleme: N.D., N.B.M.A.; Diğer: N.D., N.B.M.A.

erken görü

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Kourilovitch, M., Galarza-Maldonado, C., Ortiz-Prado, E. (2014). Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. Journal of Autoimmunity, 48-49, 26-30. [CrossRef]
2. Firestein, G.S. (2003). Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Nature, 423(6937), 356-361.
3. Viatte, S., Plant, D., Raychaudhuri, S. (2013). Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. Nature Reviews Rheumatology, 9(3), 141-153. [CrossRef]
4. Janakiraman, K., Krishnaswami, V., Rajendran, V., Natesan, S., Kandasamy, R. (2018). Novel nano therapeutic materials for the effective treatment of rheumatoid arthritis-recent insights. Mater Today Commun, 17, 200-213. [CrossRef]
5. Feldmann, M., Maini, S.R. (2008). Role of cytokines in rheumatoid arthritis: An education in pathophysiology and therapeutics. Immunological Reviews, 223, 7-19. [CrossRef]
6. Prevalence of disabilities and associated health conditions among adults-United States, 1999. (2001). Morbidity and Mortality Weekly Report, 50(7), 120-125.
7. Ngian, G.S. (2010). Rheumatoid arthritis. Australian Family Physician, 39(9), 626-628.
8. Lipinska, J., Smolewska, E., Brozik, H., Stanczyk, J. (2008). Anti-CCP antibodies in children with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)-Diagnostic and clinical significance. Central-European Journal of Immunity, 33(1), 19-23.
9. Mitragotri, S., Yoo, J.W. (2011). Designing micro- and nano-particles for treating rheumatoid arthritis. Archives of Pharmacal Research, 34(11), 1887-1897. [CrossRef]
10. Saag, K.G. (2002). Glucocorticoid use in rheumatoid arthritis. Current Rheumatology Reports, 4(3), 218-225. [CrossRef]
11. Solomon, D.H., Katz, J.N., Jacobs, J.P., La Tourette, A.M., Coblyn, J. (2002). Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: Rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. Arthritis and Rheumatism, 46(12), 3136-3142. [CrossRef]
12. Hua, C., Buttgereit, F., Combe, B. (2020). Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: Current status and future studies. Rheumatic & Musculoskeletal Diseases Open, 6(1), 1-9. [CrossRef]
13. Hafström, I., Albertsson, K., Boonen, A., van der Heijde, D., Landewé, R., Svensson, B. (2009). Remission achieved after 2 years treatment with low-dose prednisolone in addition to disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: An open 2-year continuation study. Annals of the Rheumatic Diseases, 68(4), 508-513. [CrossRef]
14. van Vollenhoven, R.F. (2009). Treatment of rheumatoid arthritis: State of the art 2009. Nature Reviews Rheumatology, 5(10), 531-541. [CrossRef]
15. Bonek, K., Roszkowski, L., Massalska, M., Maslinski, W., Ciechomska, M. (2021). Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the context of biosimilars, genetics, epigenetics and covid-19 treatment. Cells, 10(2), 323-348. [CrossRef]
16. Montesinos, M.C., Takedachi, M., Thompson, L.F., Wilder, T.F., Fernández, P., Cronstein, B.N. (2007). The antiinflammatory mechanism of methotrexate depends on extracellular conversion of adenine nucleotides to adenosine by ecto-5'-nucleotidase: Findings in a study of ecto-5'-nucleotidase gene-deficient mice. Arthritis and Rheumatism, 56(5), 1440-1445. [CrossRef]
17. Galatage, S.T., Hebalkar, A.S., Gaikwad, S.S., Kumbhar, P.S., Patil, N.N., Desai, K.D., Kanekar, S.U., Kadam, S.S., Sansare, R.S., Sansare, S.S., Killedar, S.G. (2021). Rheumatoid arthritis: Severity classification, factors responsible, pathophysiology, current and herbal treatment. [CrossRef]
18. Strand, V., Kimberly, R., Isaacs, J.D. (2007). Biologic therapies in rheumatology: Lessons learned, future directions. Nature Reviews. Drug Discovery, 6(1), 75-92. [CrossRef]
19. Furst, D.E. (2010). The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 39(5), 327-346. [CrossRef]
20. Ren, H., He, Y., Liang, J., Cheng, Z., Zhang, M., Zhu, Y. (2019). Role of liposome size, surface charge, and pegylation on rheumatoid arthritis targeting therapy. ACS Applied Matererials Interfaces, 11(22), 20304-20315. [CrossRef]
21. Gabizon, A.A. (2001). Stealth liposomes and tumor targeting: One step further in the quest for the magic bullet. Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research, 7(2), 223-225.

22. Ochoa, C.D., Stevens, T. (2012). Studies on the cell biology of interendothelial cell gaps. American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology, 302(3), 275-286. [CrossRef]
23. Partridge, C.A., Horvath, C.J., Del Vecchio, P.J., Phillips, P.G., Malik, A.B. (1992). Influence of extracellular matrix in tumor necrosis factor-induced increase in endothelial permeability. The American Journal of Physiology, 263(6), 627-633. [CrossRef]
24. Ağardan, N.B.M., Torchilin, V.P. (2016). Chapter 1 - Engineering of stimuli-sensitive nanopreparations to overcome physiological barriers and cancer multidrug resistance. In Grumezescu, A.M. (Ed.), Engineering of Nanobiomaterials, William Andrew Publishing. (pp.1-28).
25. Ishihara, T., Kubota, T., Choi, T., Higaki, M. (2009). Treatment of experimental arthritis with stealth-type polymeric nanoparticles encapsulating betamethasone phosphate. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 329(2), 412-417. [CrossRef]
26. Ulmansky, R., Turjeman, K., Baru, M., Katzavian, G., Harel, M., Sigal, A., Naparstek, Y., Barenholz, Y. (2012). Glucocorticoids in nano-liposomes administered intravenously and subcutaneously to adjuvant arthritis rats are superior to the free drugs in suppressing arthritis and inflammatory cytokines. Journal of Controlled Release, 160(2), 299-305. [CrossRef]
27. Feng, X. , Chen, Y. (2018). Drug delivery targets and systems for targeted treatment of rheumatoid arthritis. Journal of Drug Targeting, 26(10), 845-857. [CrossRef]
28. van der Heijden, J.W., Oerlemans, R., Dijkmans, B.A., Qi, H., van der Laken, C.J., Lems, W.F., Jackman, A.L., Kraan, M.C., Tak, P.P., Ratnam, M., Jansen, G. (2009). Folate receptor beta as a potential delivery route for novel folate antagonists to macrophages in the synovial tissue of rheumatoid arthritis patients. Arthritis and Rheumatism, 60(1), 12-21. [CrossRef]
29. Paulos, C.M., Turk, M.J., Breur, G.J., Low, P.S. (2004). Folate receptor-mediated targeting of therapeutic and imaging agents to activated macrophages in rheumatoid arthritis. Advanced Drug Delivery Reviews, 56(8), 1205-1217. [CrossRef]
30. Piscaer, T.M., Müller, C., Mindt, T.L., Lubberts, E., Verhaar, J.A., Krenning, E.P. (2011). Imaging of activated macrophages in experimental osteoarthritis using folate-targeted animal single-photon-emission computed tomography/computed tomography. Arthritis and Rheumatism, 63(7), 1898-1907. [CrossRef]
31. Schiffelers, R.M., Koning, G.A., ten Hagen, T.L., Fens, M.H., Schraa, A.J., Janssen, A.P., Kok, R.J.,Molema, G., Storm, G. (2003). Anti-tumor efficacy of tumor vasculature-targeted liposomal doxorubicin. Journal of Controlled Release, 91(1-2), 115-122. [CrossRef]
32. Koning, G.A., Schiffelers, R.M., Wauben, M.H., Kok, R.J., Mastrobattista, E., Molema, G. (2006). Targeting of angiogenic endothelial cells at sites of inflammation by dexamethasone phosphate-containing RGD peptide liposomes inhibits experimental arthritis. Arthritis and Rheumatism, 54(4), 1198-1208. [CrossRef]
33. Kriegsmann, J., Keyszer, G.M., Geiler, T., Lagoo, A.S., Lagoo-Deenadayalan, S., Gay, R.E. (1995). Expression of E-selectin messenger RNA and protein in rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism, 38(6), 750-754. [CrossRef]
34. Ma, S., Tian, X.Y., Zhang, Y., Mu, C., Shen, H., Bismuth, J. (2016). E-selectin-targeting delivery of microRNAs by microparticles ameliorates endothelial inflammation and atherosclerosis. Scientific Reports, 6, 22910. [CrossRef]
35. Trujillo-Nolasco, R.M., Morales-Avila, E., Ocampo-García, B.E., Ferro-Flores, G., Gibbens-Bandala, B.V., Escudero-Castellanos, A. (2019). Preparation and *in vitro* evaluation of radiolabeled HA-PLGA nanoparticles as novel MTX delivery system for local treatment of rheumatoid arthritis. Materials Science Engineering: C, 103, 109766. [CrossRef]
36. Movileanu, C., Anghelache, M., Turtoi, M., Voicu, G., Neacsu, I.A., Ficai, D., Trusca, R., Oprea, O., Ficai, A., Andronescu, E., Calin, M. (2022). Folic acid-decorated PEGylated magnetite nanoparticles as efficient drug carriers to tumor cells overexpressing folic acid receptor. International Journal of Pharmaceutics, 625, 122064. [CrossRef]
37. Kang, L.J., Yoon, J., Rho, J.G., Han, H.S., Lee, S., Oh, Y.S., Kim, H., Kim, E., Kim, S.J., Lim, Y.T., Park J.H., Song, W.K., Yang, S., Kim, W. (2021). Self-assembled hyaluronic acid nanoparticles for osteoarthritis treatment. Biomaterials, 275, 120967. [CrossRef]
38. Jin, M., Li, S., Wu, Y., Li, D., Han, Y. (2021). Construction of chitosan/alginate nano-drug delivery system for improving dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. Nanomaterials, 11(8), 1884. [CrossRef]
39. Kong, L., Barber, T., Aldinger, J., Bowman, L., Leonard, S., Zhao, J., Ding, M. (2022). ROS generation is involved in titanium dioxide nanoparticle-induced AP-1 activation through p38 MAPK and ERK pathways in JB6 cells. Environmental Toxicology, 37(2), 237-244. [CrossRef]

erken görü

40. Rafik, S.T., Zeitoun, T.M., Shalaby, T.I., Barakat, M.K., Ismail, C.A. (2023). Methotrexate conjugated gold nanoparticles improve rheumatoid vascular dysfunction in rat adjuvant-induced arthritis: Gold revival. Inflammopharmacology, 31(1), 321-335. [CrossRef]
41. Wu, L., Shen, S. (2019). What potential do magnetic iron oxide nanoparticles have for the treatment of rheumatoid arthritis? Nanomedicine, 14(8), 927-930. [CrossRef]
42. Hollander, J.L., Brown, E.M., Jessar, R.A., Brown, C.Y. (1951). Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints; comparative effects of and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent. Journal of the American Medical Association, 147(17), 1629-1635. [CrossRef]
43. Shinde Patil, V.R., Campbell, C.J., Yun, Y.H., Slack, S.M., Goetz, D.J. (2001). Particle diameter influences adhesion under flow. Biophysical Journal, 80(4), 1733-1743. [CrossRef]
44. Gentile, F., Curcio, A., Indolfi, C., Ferrari, M., Decuzzi, P. (2008). The margination propensity of spherical particles for vascular targeting in the microcirculation. Journal of Nanobiotechnology, 6, 1-9. [CrossRef]
45. Yoo, J.W., Doshi, N., Mitragotri, S. (2011). Adaptive micro and nanoparticles: Temporal control over carrier properties to facilitate drug delivery. Advanced Drug Delivery Reviews, 63(14-15), 1247-1256. [CrossRef]
46. Decuzzi, P., Pasqualini, R., Arap, W., Ferrari, M. (2009). Intravascular delivery of particulate systems: does geometry really matter? Pharmaceutical Research, 26(1), 235-243. [CrossRef]
47. Champion, J.A., Mitragotri, S. (2006). Role of target geometry in phagocytosis. Proceedings of National Academy Sciences of the United States of America, 103(13), 4930-4934. [CrossRef]
48. Gref, R., Minamitake, Y., Peracchia, M.T., Trubetskoy, V., Torchilin, V., Langer, R. (1994). Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres. Science, 263(5153), 1600-1603. [CrossRef]
49. Owens III, D.E., Peppas, N.A. (2006). Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. Internationals Journal of Pharmaceutics, 307(1), 93-102. [CrossRef]
50. Levick, J.R. (1990). Hypoxia and acidosis in chronic inflammatory arthritis; relation to vascular supply and dynamic effusion pressure. The Journal of Rheumatology, 17(5), 579-582.
51. Metselaar, J.M., Middelink, L.M., Wortel, C.H., Bos, R., van Laar, J.M., Vonkeman, H.E., Westhovens, R., Lammers, T., Yao, S.L., Kothekar, M., Raut, A., Bijlsma, J.W.J. (2022). Intravenous pegylated liposomal prednisolone outperforms intramuscular methylprednisolone in treating rheumatoid arthritis flares: A randomized controlled clinical trial. Journal of Controlled Release, 341, 548-554. [CrossRef]
52. Anselmo, A.C., Mitragotri, S. (2016). Nanoparticles in the clinic. Bioengineering Translational Medicine, 1(1), 10-29. [CrossRef]
53. Obeid, M.A., Al Qaraghuli, M.M., Alsaadi, M., Alzahrani, A.R., Niwasabutra, K., Ferro, V.A. (2017). Delivering natural products and biotherapeutics to improve drug efficacy. Therapeutic Delivery, 8(11), 947-956. [CrossRef]
54. Jain, S., Heeralal, B., Swami, R., Swarnakar, N.K., Kushwah, V. (2018). Improved oral bioavailability, therapeutic efficacy, and reduced toxicity of tamoxifen-loaded liquid crystalline nanoparticles. An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientist, 19(1), 460-469. [CrossRef]
55. Jahangirian, H., Lemraski, E.G., Webster, T.J., Rafiee-Moghaddam, R., Abdollahi, Y. (2017). A review of drug delivery systems based on nanotechnology and green chemistry: Green nanomedicine. International Journal of Nanomedicine, 12, 2957-2978. [CrossRef]
56. Banik, B.L., Fattahi, P., Brown, J.L. (2016). Polymeric nanoparticles: The future of nanomedicine. Wiley Interdisciplinary Reviews. Nanomedicine and Nanobiotechnology, 8(2), 271-299. [CrossRef]
57. Siddique, R., Mehmood, M.H., Haris, M., Saleem, A., Chaudhry, Z. (2022). Promising role of polymeric nanoparticles in the treatment of rheumatoid arthritis. Inflammopharmacology, 30(4), 1207-1218. [CrossRef]
58. Li, R., He, Y., Zhu, Y., Jiang, L., Zhang, S., Qin, J. (2019). Route to rheumatoid arthritis by macrophage-derived microvesicle-coated nanoparticles. Nano Letters, 19(1), 124-134. [CrossRef]
59. Tan, T., Huang, Q., Chu, W., Li, B., Wu, J., Xia, Q. (2022). Delivery of germacrone (GER) using macrophages-targeted polymeric nanoparticles and its application in rheumatoid arthritis. Drug Delivery, 29(1), 692-701. [CrossRef]
60. Allen, T.M., Cullis, P.R. (2013). Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. Advanced Drug Delivery Reviews, 65(1), 36-48. [CrossRef]
61. Verrico, C.D., Wesson, S., Konduri, V., Hofferek, C.J., Vazquez-Perez, J., Blair, E. (2020). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. Pain, 161(9), 2191-2202.
62. Shen, Q., Shu, H., Xu, X., Shu, G., Du, Y., Ying, X. (2020). Tofacitinib citrate-based liposomes for effective treatment of rheumatoid arthritis. Die Pharmazie, 75(4), 131-135.

63. Zhou, X., Huang, D., Wang, R., Wu, M., Zhu, L., Peng, W. (2021). Targeted therapy of rheumatoid arthritis via macrophage repolarization. Drug Delivery, 28(1), 2447-2459. [CrossRef]
64. Qindeel, M., Khan, D., Ahmed, N., Khan, S., Asim Ur, R. (2020). Surfactant-free, self-assembled nanomicelles-based transdermal hydrogel for safe and targeted delivery of methotrexate against rheumatoid arthritis. ACS Nano, 14(4), 4662-4681. [CrossRef]
65. Li, C., Chen, X., Luo, X., Wang, H., Zhu, Y., Du, G., Chen, W., Chen, Z., Hao, X., Zhang, Z., Sun, X. (2021). Nanoemulsions target to ectopic lymphoids in inflamed joints to restore immune tolerance in rheumatoid arthritis. Nano Letters, 21(6), 2551-2561. [CrossRef]
66. Yousefpoor, Y., Amani, A., Divsalar, A., Mousavi, S.E., Shakeri, A., Sabzevari, J.T. (2022). Anti-rheumatic activity of topical nanoemulsion containing bee venom in rats. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 172, 168-176. [CrossRef]
67. Bashir, M., Ahmad, J., Asif, M., Khan, S.U.D., Irfan, M., Asim, Y.I., Asghar, S., Khan, I.U., Iqbal, M.S., Haseeb, A., Khalid, S.H., Abourehab, M. (2021). Nanoemulgel, an innovative carrier for diflunisal topical delivery with profound anti-inflammatory effect: *In vitro* and *in vivo* evaluation. International Journal of Nanomedicine, 16, 1457-1472. [CrossRef]
68. Vadlapudi, A.D., Mitra, A.K. (2013). Nanomicelles: An emerging platform for drug delivery to the eye. Therapeutic Delivery, 4(1), 1-3. [CrossRef]
69. Magne, T.M., Helal-Neto, E., Correa, L.B., Rebelo Alencar, L.M., Gemini Piperni, S., Iram, S.H. (2021). Rheumatoid arthritis treatment using hydroxychloroquine and methotrexate co-loaded nanomicelles: *In vivo* results. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 206, 111952. [CrossRef]
70. Yu, C., Liu, H., Guo, C., Chen, Q., Su, Y., Guo, H. (2022). Dextran sulfate-based MMP-2 enzyme-sensitive SR-A receptor targeting nanomicelles for the treatment of rheumatoid arthritis. Drug Delivery, 29(1), 454-465. [CrossRef]
71. Yu, M., Jie, X., Xu, L., Chen, C., Shen, W., Cao, Y., Lian, G., Qi, R. (2015). Recent advances in dendrimer research for cardiovascular diseases. Biomacromolecules, 16(9), 2588-2598. [CrossRef]
72. Wu, L.P., Ficker, M., Christensen, J.B., Trohopoulos, P.N., Moghimi, S.M. (2015). Dendrimers in medicine: Therapeutic concepts and pharmaceutical challenges. Bioconjugate Chemistry, 26(7), 1198-1211. [CrossRef]
73. Han, H., Xing, J., Chen, W., Jia, J., Li, Q. (2023). Fluorinated polyamidoamine dendrimer-mediated miR-23b delivery for the treatment of experimental rheumatoid arthritis in rats. Nature Communications, 14(1), 944. [CrossRef]
74. Oliveira, I.M., Gonçalves, C., Oliveira, E.P., Simón-Vázquez, R., da Silva Morais, A., González-Fernández, Á., Reis, R.L., Oliveria, J.M. (2021). PAMAM dendrimers functionalised with an anti-TNF α antibody and chondroitin sulphate for treatment of rheumatoid arthritis. Material Science and Engineering:C, 121, 111845. [CrossRef]
75. Oliveira, I.M., Carvalho, M.R., Fernandes, D.C., Abreu, C.M., Maia, F.R., Pereira, H., Caballero, D., Kundu, S.C., Reis, R.L., Oliveria, J.M. (2021). Modulation of inflammation by anti-TNF α mAb-dendrimer nanoparticles loaded in tyramine-modified gellan gum hydrogels in a cartilage-on-a-chip model. Journal of Materials Chemistry B, 9(20), 4211-4218. [CrossRef]

erken görü