

Romatoid Artritte Sulfasalazin Kullanımı

Dr. Ferhan CANTÜRK, Dr. İnci Ümran BAŞOĞLU,
Dr. Zeynep KAYMAK, Dr. Filiz TİLKİ, Dr. Hülya KORKMAZ

O.M.Ü. Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi Rehabilitasyon Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda romatoid artrit (RA) tanısı alan 25 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Bu hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik tetkikleri yapılarak sulfasalazin tedavisi planlanmış, üçer haftalık kontrollerle tedaviye altı ay süre ile devam edilmiştir. Altıncı ayın sonunda aynı tetkikler yapılarak sulfasalazin tedavisinin romatoid artritteki etkinliği ve yan etkileri değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, sulfasalazin, ikinci basamak tedavi.

Sulphasalazine in Rheumatoid Arthritis

- ✓ Twenty five patients with rheumatoid arthritis (RA) have been accepted to the study. Clinical, laboratory and radiological examination methods were used for pretreatment evaluations and Sulphasalazine (SSZ) therapy was planned. The therapy have been performed for six months with three weeks interval controls. At the end of six months the same examination methods at the beginning of therapy were used and efficiency and side effects of SSZ therapy have been evaluated.

Key Words: Rheumatoid arthritis, sulphasalazine, second line therapy.

GİRİŞ

Romatoid artritte (RA) görülen kronik eklem enflamasyonu genellikle irreversibl kartilaj ve subkondral kemik destrüksiyonlarına yol açar. Dolayısı ile romatoid artritte tedavinin amacı sadece eklem enflamasyonunun, ağrının baskılanması olmayıp, eklem hasarının önlenmesini veya azaltılmasını da kapsar. Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (N.S.A.İ) ağrı ve enflamasyonu baskılamakla birlikte, hastalık seyrini değiştirmezler. Bu yüzden hastalara ikinci basamak, aktivite değiştirici ajanların da uygulanması gerekir.

Sulfasalazinin (SSZ) bu amaçlar R.A.de ilk kullanımı 1940'ta olmuş, ancak olumsuz görüşler nedeni ile kullanımından vazgeçilmiştir. Daha sonra Mc Conkey ve arkadaşlarının bu tedavi ile aldıkları olumlu sonuçlar üzerine tekrar gündeme gelmiştir⁽¹⁾. Günümüzde SSZ, RA tedavisinde yavaş etkili, hastalık seyrini değiştiren remittif bir ajan olarak kabul edilmektedir. Pek çok çalışmada SSZ ile RA'de hastalık aktivitesinin 8-12. haftalarda suprese olduğu ve D-Penicillamin, altın ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda onlar kadar

etkili olduğu bildirilmiştir^(2,3). Reaktif artrit, skleroderma, juvenil romatoid artrit ve psöriatik artritte de etkin olduğunu bildiren yayınlar vardır^(4,5,6). Etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, SSZ molekülünün sulfonamid komponenti ile yapılan çalışmalar, aktif etkisinin sulfopiridine bağlı olduğunu belirtmektedir⁽⁷⁾. SSZ'nin salisilat komponenti 5-amino salisilik asit ise aktiviteyi değiştirmemektedir⁽⁷⁾.

Optimal doz bildirilmemekle birlikte genellikle 2-3 g/gün dozun 3-4'e bölünmüş olarak kullanımı önerilmektedir. 0.5g/gün dozda başlayıp, haftada 0.5 g artırılarak maksimum doza ulaşılması, özellikle erken dönemde görülen yan etkilerin önlenmesi açısından önem taşır. Yan etkiler genellikle doza bağlı olup, en sık gözlenenler şu şekildedir: Sistemik olarak ateş, baş ağrısı; gastrointestinal sistemde bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık hissi, oral mukoza ülserasyonları; hematolojik olarak nötropeni, megaloblastik ve hemolitik anemi; kas iskelet sisteminde Raynaud fenomeni, lupus; pulmoner sistemde dispne, hipersen-

sitivite pnömonisi; reproduktif sistemde abortus, erkeklerde infertilite; nörolojik olarak konfüzyon, parestezi, ataksi, bunların dışında taşikardi, makülopapüler erüpsiyonlar, ürtiker, glomerülonefrit, anosmi.

Yapılan çalışmada son yıllarda R.A tedavisinde sıklıkla kullanılan SSZ'nin hastalardaki klinik ve laboratuvar parametrelerine etkinliği ve yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapmasına, ARA kriterlerine göre RA tanısı almış 16 kadın, 9 erkek toplam 25 hasta alındı⁽⁸⁾. Hastalar Steinbrocker sınıflamasına göre evrelerine ayrıldı⁽⁹⁾. Herhangi bir sistemik hastalığı olanlar, başka bir ilaç tedavisinde olanlar salisilat allerjisi olanlar çalışma kapmasına alınmadı. Hastaların üç ay öncesine kadar başka bir hastalık modifiye edici ilaç ve stredoid kullanmamış olmasına dikkat edildi. Tedavi öncesi lokomotor sistem muayeneleri, diğer klinik muayeneler ve rutin laboratuvar tetkikleri yapıldı. Hastalık aktivitesini izlemede klinik parametreler olarak şiş, ağrılı, hareket kısıtlılığı olan toplam eklem sayısı, sabah sertliği süresi (dakika) dominant eldeki kavrama

kuvveti (sfingomanometrede mmHg) kullanıldı. Laboratuvar parametreleri olarak eritrosit sedimentasyon hızı (mm/s) C-Reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF) kabul edildi. SSZ preparatı 0.5 g/gün dozda başlanıp, haftada bir 0.5 g artırılarak 2 g/gün dozda tedaviye devam edildi. Yan etkileri saptayabilmek için tam kan sayımı, üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri ve idrar tetkikleri 15 gün aralarla değerlendirildi.

Hastaların tedavi başlangıcındaki ve 24. haftadaki klinik ve laboratuvar parametrelerindeki değişimler istatistiksel olarak paired-t testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Araştırma kapsamına 16 kadın, 9 erkek, toplam 25 hasta alınmış olup, yaş ortalamaları 42.76±2.84, ortalama hastalık süresi 7.8±1.19 yıl idi. Steinbrocker sınıflamasına göre hastaların 5'i 1.evrede, 11'i 2. evrede, 5'i 3. evrede, 4'ü 4.evrede idi. 17 hasta seropozitif olup, daha önce çeşitli nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaç, steroid, hastalık modifiye edici ilaçlardan bir veya birkaçını kullanmışlar ve fizik tedavi görmüşlerdi. Hastaların klinik ve laboratuvar sonuçları tedavi başlangıcında ve 24. hafta dikkate alınarak istatistiksel olarak pai-

Tablo-I : SSZ Kullanan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası 24. Haftada Gözlenen Klinik Parametrelerdeki Değişimler

Klinik Parametreler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p*
	Ort±SH	Ort±SH	
Ağrılı Eklem Sayısı	20.6±3.2	11.4±2.1	0<001
Şiş Eklem Sayısı	10.0±2.3	4.4±1.4	0<01
Sabah Tutukluğu (dak)	49.4±4.5	21.5±2.5	0<001
El Kavrama Gücü (mmHg)	69.5±8.1	87.6±7.2	0<001

* Paired t testi

Tablo-II : SSZ Kullanan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası 24. Haftada Gözlenen laboratuvar Parametrelerdeki Değişimler

Laboratuvar Parametreler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p*
	Ort±SH	Ort±SH	
Sedimentasyon hızı (mm/sa.)	65.8±6.9	22.8±3.2	<0.001
CRP	16.0±2.3	2.8±0.7	<0.001
RF	30.4±8.8	10.4±3.2	<0.01

* Paired t testi

red-t testi ile değerlendirildi. Bu değerler Tablo-1 ve II'de belirtilmiştir.

Bu değerlendirmeler sonucunda tüm parametrelerde tedavinin 24. haftasında SSZ lehine anlamlı sonuçlar alındı. Tedavi süresince yan etkilerin takibi amacı ile yapılan tam kan sayımı, biyokimya ve idrar tetkiklerinde 2 hastada tam kan sayımı değerlerinde hafif düşme, 7 hastada ise idrar tetkiklerinde ortalama 7-8 lökosit ve 4-5 eritrosit şeklinde değişimler saptandı. Ancak tüm bu bulgular doz azaltılması ile (kullanılmakta olan dozu yarıya indirerek) yeniden normale döndü. 24 haftalık tedavi süresinde 5 hastada bulantı-kusma, 1 hastada oral mukoza ülserasyonu, 1 hastada makülo-papüler erüpsiyonlar ve 1 hastada hipersensitivite pnömonisi saptandı. Bunlardan hipersensitivite pnömonisi ve erüpsiyon gelişenlerde tedavi sonlandırıldı. Diğer yan etkiler doz azaltılması ile normale döndü. Tablo III.

TARTIŞMA

RA'te etyolojik faktör tam olarak bilinmediği gibi, hastalığı tam anlamı ile tedavi edecek bir yöntem de mevcut değildir. Uygulanan tedaviler hastanın eğitimi, farmakoterapi, fizik tedavi, cerrahi tedavi ve iş-uyuş tedavisini kapsar. Bu gün için en önemli tedavi olan farmakoterapi 1. ve 2. basamak tedavilerden oluşur. 1. basamakta çe-

şitli N.S.A.İ. ilaçların kullanımı söz konusu iken, 2. basamakta yavaş etkili antiromatizmal ilaçların, bir başka deyişle hastalık modifiye edici ilaçların kullanımı söz konusudur. Bu gruptaki ilaçlar hastalık seyrini değiştirmekle birlikte etkileri 3-6. haftalardan sonra başlar⁽¹⁰⁾. Bu ilaçlar birbirinden etkinlik ve toksisite yönünden farklılıklar gösterir. Genel olarak en etkili olanların aynı zamanda en toksik olduğu kabul edilir⁽¹⁰⁾.

SSZ, 5 aminosalisilik asit ve sulfopiridinden oluşan bir azo bileşiğidir. 1940 yılında kullanılmaya başlanmışsa da zamanla güncelliğini yitirmiş, daha sonra yeniden gündeme gelmiştir. Bugün için RA tedavisinde, hastalık seyrine yavaş etki eden, remittif bir ajan olarak değerlendirilmektedir⁽¹¹⁾. RA tedavisinde yavaş etkili ilaç kullanımı gerektiğinde antiromatizmal aktivite göstermesi, diğer tedavi yöntemlerine göre kolay uygulanabilmesi, yan etkilerinin az ve tehlikesiz olması, fiyat avantajı nedeni ile SSZ tercih edilen bir ilaç olmuştur⁽¹²⁾.

İlacın etki mekanizması kesin bilinmemekle birlikte barsak florasını değiştirerek antibakterial etki gösterdiği ve prostaglandin sentezini inhibe ettiği düşünülmektedir⁽¹³⁾.

Yaptığımız çalışmada SSZ tedavisine alınan 25 hastanın 2'si yan etkilen nedeni

Tablo-III : SSZ Kullanan Hastalarda Gözlenen Yan Etkiler

Yan Etkiler	Hasta Sayısı
Sistemik : Ateş, baş ağrısı	-
G.İ.S : Bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık, oral mukoza ülserasyonları	5 (Bulantı, kusma) 1 (Oral muk.üls.)
Hematolojik : Nötropeni, agranülositoz, trombositopeni, megaloblastik, hemolitik anemi	2 (Nötropeni)
Dermatolojik : Makülopapüler erüpsiyon, ürtiker	1 (Mak.pap.erüp.)
Kas-İskelet : Raynaud fenomeni, lupus	-
Pulmoner : Dispne, hipersensitivite pnömonisi	1 (Hipersen. pnö.)
Reprodüktif : Abortus, erkeklerde infertilite	-
Nörolojik : Konfüzyon, parestezi, ataksi	-
Diğer : Renal, kardiyak	7 (İdrar tetkik mikrosk.değiş.)

ile çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. Diğer 23 hastanın tümünde tedavinin 24. haftasında klinik parametreler olan ağrılı eklem sayısı, şiş eklem sayısı, sabah sertliği süresi ve el kavrama gücü değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler saptanmıştır. Bu parametrelerden sabah sertliği, el kavrama gücü, sedimentasyon hızı ve CRP değerlerindeki değişimler diğer parametrelerden daha anlamlı bulunmuştur. Hastaların tümünde klinik ve laboratuvar parametrelerindeki ilk düzelmeler 6. haftadan itibaren saptanmaya başlanmıştır. Literatürde ilk olumlu etkilerin 4-6. haftadan sonra başladığı bildirilmektedir (10). Bizim bu konudaki gözlem ve bulgularımız literatürle uyumlu bulunmuştur.

Tedavi, 2 hastada (%8) yan etkilen nedeni ile sonlandırılmış olup, bu oran literatürde belirtilen etkisizlik veya yan etki nedeni ile tedavi kesilmesinde gözlenen %30 oranından düşük bulunmuştur (14,15). Bu uyumsuzluğun çalışmaya alınan hasta grubunun küçüklüğünden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Sonuç olarak, klinik ve laboratuvar parametrelerindeki anlamlı düzelmeler, yan etkilerinin az ve kontrol edilebilir olması nedeni ile SSZ'nin RA'in tedavisinde hastalık aktivitesini değiştiren bir tedavi yöntemi olabileceği, bu tedavinin laboratuvar, klinik bulgu kontrolleri ile uzun süreli olarak planlanması gerektiği görüşüne varılmıştır.

Geliş Tarihi: 24.06.1993

Yayına Kabul Tarihi: 28.02.1994

KAYNAKLAR

1. Mc Conkey B, Amos RS- Durham S, et al. Salazopyrin in rheumatoid arthritis. *Agents Action* 1978; 8: 438-441.
2. Bax DE, Amos RS. Sulphasalazine: A safe, effective agent for prolonged control of rheumatoid arthritis. A comparison with sodium aurothiomalate. *Ann. Rheum. Dis.* 1985; 44: 194-198.
3. Porter D, Madhok R, Hunter JA, et al. Prospective trial comparing the use of sulphasalazine and auronafin as second line drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum. Dis.* 1992; 51: 461-464.
4. Cannon GW, Ward JR. Cytotoxic drugs and sulphasalazine In: MC Carty, ed. *Arthritis and Allied Conditions*. 10th ed. Philadelphia: Lea and Febiger Comp. 1989: 563-592.
5. Youssef PP, Pertouch JV, Jones PD. Successful Treatment of human immunodeficiency virus associated Reiter's syndrome with sulphasalazine. *Arthritis Rheum.* 1992; 35: 723.
6. Neumann VC, Allister JT, Gallez P et al. A study to determine the active moiety of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *J.Rheumatol.* 1986; 13: 285-287.
7. Pullar T, Hunter JA, Cappel HA. Which component of sulphasalazine is active in rheumatoid arthritis. *Br. Med. J.* 1985; 290: 1535-1538.
8. Harris ED, Management of rheumatoid arthritis. In: Kelley, Harris, Ruddy, Sledge eds. *Textbook of Rheumatology*. 3th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Comp. 1989; 982-992.
9. Steinbrocker O, Traeger Ch, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949; 140: 659-662.
10. Desiree MF, M. Van der Heijde. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of rheumatoid arthritis. *The Lancet* 1989; 1: 1036-1038.
11. Box DE, Amos RS, Sulphasalazine: A safe, effective agent for prolonged control of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1985; 44: 194-198.
12. Bird HA, Dixon TS, Pickup ME. et al. A biochemical assesment of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1982; 9: 365-66.
13. Nuver-Zwart HH, Riel van PLMC, Putte van de LBA et al. A double blind comparative study of sulphasalazine and hydroxycylochloroquine in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. dis.* 1989; 48: 389-95.
14. Jeurissen MEC, Boerbomms AMT, Van de Putte LBA, Superiority of methotrexate to azathioprine in advanced rheumatoid arthritis. Results of a randomized double blind trial. *Br.J.Rheum* 1990; 29(suppl1): 5.