Ankilozan Spondilit Tedavisinde Sülfasalazinin Uzun Dönemli Etkisi: Klinik, Laboratuvar ve Sintigrafik Çalışma

The Long Term Effects of Sulphasalazine in the Treatment of Ankylosing Spondylitis; Clinical, Laboratory and Scintigraphic Study

Hidayet Sarı, Şansın Tüzün, Ülkü Akarırmak, İmdat Özkul, İlhami Uslu[1]
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, [1]Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Ankilozan spondilitli (AS) 32 hastada salazopirin=sülfasalazin (SSZ)'in uzun dönemli (1 yıl) etkisini bu çalışmada araştırdık.

Hastalar ve Yöntem: Klinik ve laboratuvar bulgular üzerindeki etkinlik ile kantitatif sakroiliak sintigrafik değişiklikler kaydedildi.

Bulgular: Gece ağrısı ve sabah tutukluğu gibi klinik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Lomber antefleksiyonda el parmak zemin mesafesi (EPZ), göğüs ekspansiyonu ve lomber Schober parametreleri ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi laboratuvar bulgularda SSZ tedavisini takip eden 1, 3, 6 ve 12. aylarda düzelme tespit edildi ($p<0.01$). Kantitatif sakroiliak sintigrafide sakroiliak indekse (Sİ indeks) göre aktif sakroiliak eklem inflamasyonu gösterilen 15 hastada SSZ tedavisinden 6 ay sonra Sİ indekste önemli bir azalma saptandı (Sağ Sİ: <0.05, Sol Sİ: $p<0.01$).

Sonuç: Salazopirin=sülfasalazin tedavisi sırasında AS'li hastalarda hastalık aktivitesinin progresyonundaki bu azalma, SSZ'nin ankiloz gibi geç dönem komplikasyonları önlediğini ve hastalık aktivitesinde uzun süreli remisyon sağladığını gösterebilir. Sonuç olarak; son yıllarda yapılan çalışmalarda SSZ'nin AS'li hastalardaki etkinliğinin oldukça sınırlı olmasına rağmen SSZ, AS'li hastalar için hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) olarak kullanılabilir. *(Romatizma 2006; 21: 5-8)*

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç, kantitatif sakroiliak sintigrafi, salazopirin=sülfasalazin

Abstract

Objective: We investigated the long term (1 year) effect of salazopyrine=sulphasalazine (SSZ) in 32 patient with ankylosing spondylitis (AS).

Patients and Methods: Efficacy on clinical and laboratory findings and quantitative sacroiliac scintigraphy (QSS) changes were evaluated.

Results: There was a statistically significant decrease in all clinical findings assessed by morning stiffness and night pain. Finger tip floor distance during lumbar anteflexion, chest expansion and lumbar Schober parameters and also laboratory findings like erytrocyte sedimentation rate improved after 1, 3, 6 ve 12 months of treatment with SSZ ($p<0.01$). In 15 patients, showing active sacroiliac joint inflammation according to sacroiliac index (SI index) in QSS, there was a significant decrease in SI index 6 months after treatment with SSZ (Right SI: $p<0.05$, Left SI: $p<0.01$).

Conclusion: This decrease of progression of the disease activity in patients with ankylosing spondylitis during treatment with SSZ may show that SSZ prevents late complcations like ankylosis or provides long term remission in the activity of the disease. Finally, although the efficacy of SSZ in the patient with AS have been rather limited in recent studies, SSZ may be use as a disease modifying antirheumatic drug (DMARD) for patients with AS: *(Rheumatism 2006; 21: 5-8)*

Key Words: Ankylosing spondylitis, disease modifying antirheumatic drug, quantitative sacroiliac scintigraphy, salazopyrine=sulphasalazine

Giriş

Ankilozan spondilit (AS); etyolojisi bilinmeyen, kronik, belirgin olarak spinal kolon ve sakroiliak ekemleri, entez bölgelerini, bazı hastalarda periferik eklemleri tutan inflamasyonla karakterize ilerleyici bir hastalıktır. HLA-B27 ile kuvvetli bir birlikteliği vardır. İlk semptomlar genellikle 15-35 yaş arasında ortaya çıkar ve başlangıcı sinsidir. Hafif seyir gösteren formların yanı sıra, hastalık aktivitesinin süreklilik gösterdiği, ilerleyici bir seyirle sakatlıkla sonlanan, fizik aktivite ve iş gücü kaybına yol açan geniş bir klinik spektrum içerisinde görülür.

Ankilozan spondilitin semptomatik tedavisinde yüksek doz steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (SOAİİ) kullanılmaktadır. Hiçbir hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilacın (DMARD) AS'de kesin etkinliği gösterilememiş olmakla birlikte, bazı ilaçlardan hastaların yarar gördükleri düşünülmektedir. Hastalık modifiye edici ilaçlar içerisinde bu amaçla en çok kullanılanlardan birisi sülfasalazindir (SSZ). Sülfasalazin, 5-aminosalisilik asit (5-ASA) ile sülfapiridinin bir azo bağı ile bağlanması sonucu sentezlenen bir sentetik ilaçtır. İlaç alındıktan sonra kalın barsakta bakteriler tarafından azo bağı parçalanarak 5-ASA ve sülfapiridin açığa çıkar. Sülfasalazinde

Yazışma Adresi: Dr. İmdat Özkul, Erzurum Numune Hastanesi Fizik Tedavi Kliniği, Erzurum, Türkiye
Tel.: 0532 782 86 40 e.mail: i_ozkul@yahoo.com

antiromatizmal etkinliğin sülfapiridin, antiinflamatuvar etkinin de 5-ASA'ye bağlı olduğu düşünülmektedir. Sülfasalazinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Aktif fagositlerden salınan proinflamatuvar serbest radikallerin etkisizleştirilmesi, prostanoid sentezinin inhibisyonu yoluyla polimorflarda lökotrien B4 ve plateletlerde tromboksan A2 sentezinin engellenmesi sayılabilir. Ayrıca T ve B lenfositlerin aktivasyonunu da inhibe ettikleri kabul edilmektedir (1).

Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya 1997-2001 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniğinde AS tanısı konulan 32 hasta alındı. Hastalara AS tanısı Modifiye New York kriterlerine göre konuldu. Bu çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınarak yapılmıştır.

Hastaların sakroiliit derecelendirilmesi Bilgisayarlı Tomografi ile yapıldı.

Tüm hastalara günlük 2 gr SSZ verildi. İnflamasyon aktivitesini gösteren klinik belirtilerden sabah tutukluğu ve gece ağrısı , fizik muayene bulgularından spinal fleksibiteyi gösteren göğüs ekspansiyonu, lomber Schober ve El Parmak Zemin (EPZ) mesafesi ve laboratuvar tetkiklerinden hastalık aktivitesini gösteren eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) tedavinin 1, 3, 6 ve 12. aylarında değerlendirildi.

Hastaların sakroiliak eklemleri direkt grafi, Bilgisayarlı Tomografi ve kantitatif sintigrafi ile incelendi. Aktif sakroiliitli hastalarda SSZ etkisini görmek için tedavinin 6.ayında kontrol sintigrafisi yapıldı. Değerlendirme parametresi olarak sakroiliak/sakrum oranı (S/S) veya sakroiliak indeks (Sİ indeks) kullanıldı. 1.35 üzerindeki Sİ indeks değerleri sakroiliit olarak kabul edildi. Kantitatif sintigrafi ölçümleri intravenöz 20 mci Ic-99 m MDP infüzyonundan 3 saat sonra Orbiter Digitrac Siemens cihazı ile yapıldı.

İstatistiksel veriler eşli t-test kullanılarak yapıldı ve $p<0.05$ istatistiksel anlamlı fark olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 32 AS'li hastanın 23'ü (% 71.8) erkek, 9'u (%28.1) kadındı. Hastaların yaşları 17-52 arasında ve yaş ortalaması 37.1 idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

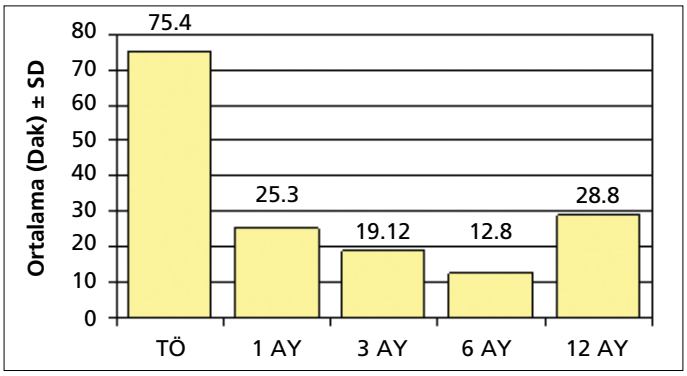
Hastaların sakroiliit derecesi Bilgisayarlı Tomografi ile 4 hasta grade 1 (%12.5), 7 hasta grade 2 (%21.8), 13 hasta grade 3 (%40.6) ve 8 hasta grade 4 (%32) olarak değerlendirildi.

İnflamatuvar aktivitenin klinik belirtilerinden sabah tutukluğunun süresi tedavi öncesi 75.4±25.3 dakika iken tedavinin 12. ayında ortalama 28.8±12.1 dakika tespit edildi ve sabah tutukluğu süresindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Grafik 1). İnflamatuvar aktiviteyi gösteren diğer klinik belirti olan gece ağrısı değerlendirildiğinde tedavi öncesi 22 hastada (%68.75) mevcuttu. Tedavinin ilk ayında 12 hastada (%37.5), 3. ayında 7 hastada (%21.8), 6. ayında 5 hastada (%19.2) ve 12. ayında 2 hastada (%15.3) gece ağrısı devam ediyordu. Tedavinin ilk ayında gece ağrısı olan hasta sayısında hızlı bir düşüş olurken bundan sonraki aylarda ise daha yavaş bir düşüş gözlemlenmiştir (Grafik 2).

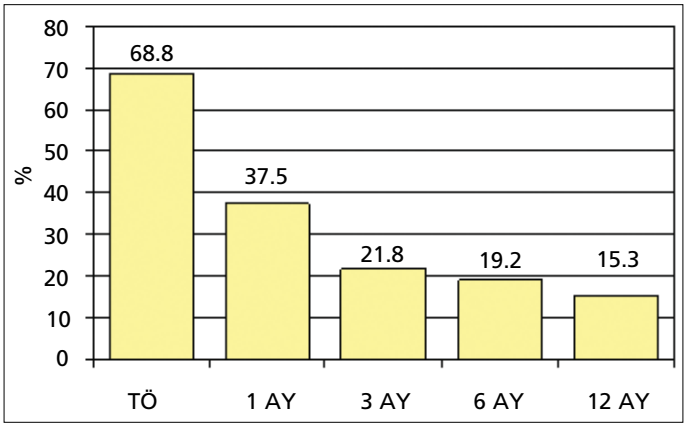
Spinal fleksibiliteyi gösteren lomber Schober testi tedavi öncesi 1.93±1.34 cm iken tedavinin 1. ayında 2.55±1.25 cm ($p<0.001$), 3. ayında 2.75±1.29 cm ($p<0.001$), 6. ayında 3.19±1.34 cm ($p<0.001$) ve 12. ayında 2.81±1.56 cm ($p<0.01$) oldu. Tedavi öncesine göre 12 aylık tedavi sonunda lomber Schober ölçümlerindeki bu artışlar istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı (Grafik 3). Spinal fleksibiliteyi gösteren diğer bir fizik muayene bulgusu olan göğüs ekspansiyon ölçümü tedavi öncesi 3.31±1.50 cm iken tedavinin sırasıyla 1, 3, 6 ve 12. ayında 4.22±1.85 cm, 4.20±1.77 cm, 4.69±1.98 cm ve 4.60±1.75 cm

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

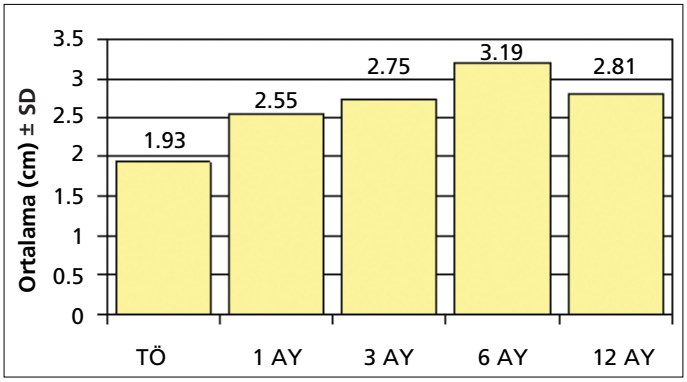
Cinsiyet	Yaş	HLA-B27(+)	Hastalık süresi (yıl)
Erkek/kadın			
23 (% 71.8) / 9 (%28.1)	17-52	22	0.5-20
	34.6	%68.7	7.1



Grafik 1. Sabah tutukluğu
TÖ- tedavi öncesi



Grafik 2. Gece uyandıran ağrı



Grafik 3. Lomber schober ölçümü

(p< 0.001) oldu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Grafik 4). Spinal fleksibiliteyi gösteren bir diğer test olan EPZ mesafesi ortalaması tedavi öncesi 21.68±15.36 cm iken tedavinin sırasıyla 1, 3, 6 ve 12. ayında 12.34±14.26 cm, 10.37±13.63 cm, 10.42±12.71 cm ve 14.14.65±13.44 cm (p<0.001) tespit edildi ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi (Grafik 5).

Hastalık aktivitesini gösteren laboratuvar parametresi olarak değerlendirilen ESH tedavi öncesi ortalama değeri 38.87±25.75mm/h iken tedavinin sırasıyla 1, 3, 6 ve 12. ayında 26.81±16.55mm/h, 22.37±13.97mm/h, 22.26±15.25mm/h ve 24.92±8.79mm/h (p<0.001) ölçüldü ve istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulundu (Grafik 6).

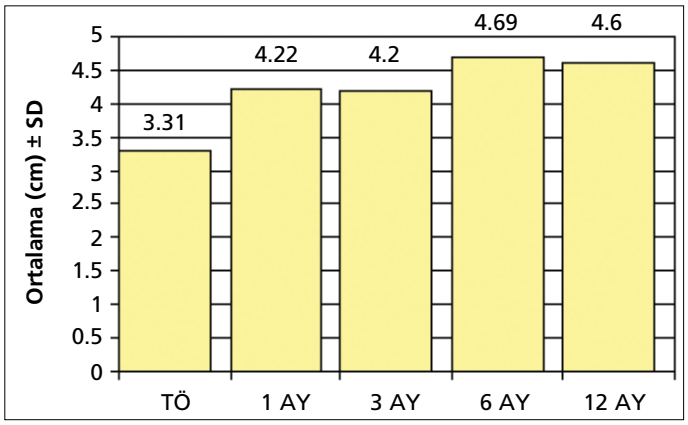
Aktif sakroiliak inflamasyon göstergesi olan Sİ indeks değerleri kantitatif sintigrafi ile ölçüldüğünde tedavi öncesi ortalama sağ Sİ indeks değeri 1.48±0.25 iken SSZ ile tedavinin 6. ayında 1.34±0.27 (p<0,05) ve tedavi öncesi ortalama sol Sİ indeks değeri ise 1.50±0.25 iken SSZ ile tedavinin 6. ayında 1.34±0.25 (p<0.001) oldu. Hem sağ hem de sol Sİ indeks değerlerindeki bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Grafik 7).

Tartışma

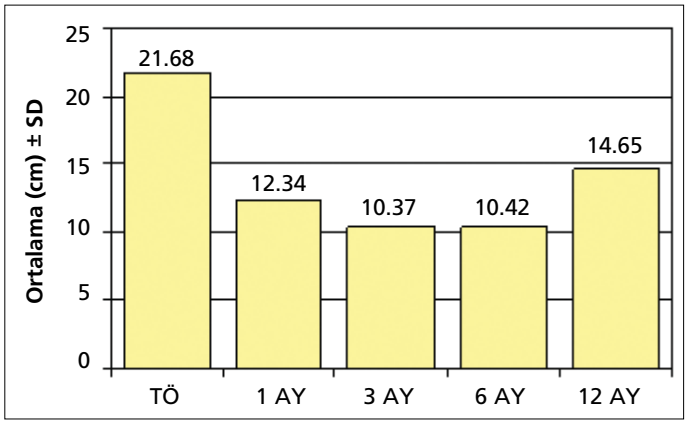
Sülfasalazin inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit ve ankilozan spondilit tedavisinde kullanılan bir DMARD'tır. İnflamatuvar barsak hastalığı ile AS ilişkisinden dolayı AS tedavisinde SSZ kullanımıyla ilgili bir çok çalışma yapılmıştır (2,3,4,5).

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar AS tedavisinde kullanılan temel ilaçlardır. Eğer bu ilaçlara karşı bir intolerans veya bu ilaçlarla tedavide başarısızlık olursa ikinci basamak tedavisi olarak DMARD'lar seçilmelidir. Bunlar içerisinde yapılan çalışmalarda AS tedavisinde en etkili bulunan SSZ'dir. Ancak hala etkinliği açık değildir. Ciddi hastalığı olan ve yeterince kontrol edilemeyen hastalarda ise Metotreksat, Pamidronat ve TNF-alfa antagonistler gibi diğer ilaçlar kullanılmalıdır (6,7).

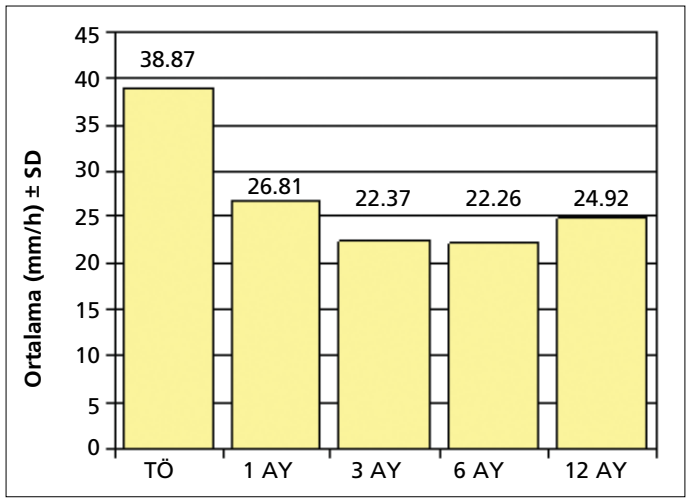
Romatoid artrit tedavisinde uzun etkili bir antiromatizmal ilaç olarak kullanılan SSZ'nin, bizim klinik, laboratuvar ve sintigrafik inceleme sonuçlarından da anlaşılacağı gibi AS tedavisinde kullanılması faydalıdır. Sülfasalazin tedavisi ile AS'de gece ağrısı ve sabah tutukluğu gibi klinik şikayetlerin yanı sıra EPZ mesafesi, lomber Schober ve göğüs ekspansiyonu gibi objektif bulgularda da olumlu etkiler kaydedilmiştir. Dougados ve ark.'larının AS'de SSZ'nin etkisini araştırdıkları çalışmada lomber fleksibilite ve mobilitede artış ile ağrı, fonksiyonel indeks, ESH ve İgG ve İgM üzerindeki SSZ'nin önemli pozitif etkilerini tespit etmişlerdir (8). Bu bulgular bizim çalışmamızdaki lomber fleksibilite, mobilite ve ESH üzerindeki SSZ'nin etkileri ile uyumludur. Chen ve Lui'nin yeni yaptıkları bir meta-analizde SSZ'nin ESH ve sabah tutukluğu üzerinde etkili olduğunu fakat fiziksel fonksiyona, ağrıya, spinal mobiliteye, entesopatiye, hasta ve hekimin genel değerlendirmesine etkili olmadığını tespit etmişlerdir. Periferik artriti ve ESH seviyesi yüksek (aktif hastalık) olan erken evredeki AS'li hastalarda SSZ'nin etkili olabileceğini belirtmişlerdir (6). Ayrıca SSZ'nin AS'nin kısa süreli tedavisinde daha güvenli ve etkili olduğu tespit edil-



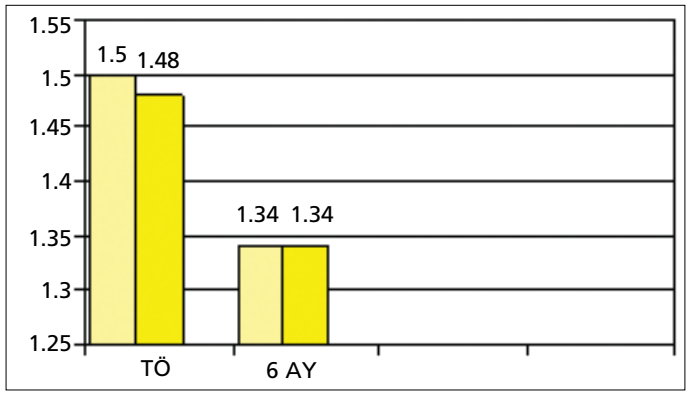
Grafik 4. Göğüs ekspansiyonu ölçümü



Grafik 5. El parmak zemin (EPZ) ölçümü



Grafik 6. Eritrosit sedimentasyon hızı



Grafik 7. Kantitatif sakroiliak sintigrafide SI indeks değerleri

miştir (9). Bizim çalışmamızdaki hastaların ortalama hastalık süresinin 7.1 yıl ve ortalama ESH seviyesinin yüksek olması SSZ'nin bizim çalışmamızda daha etkili olmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Sülfasalazinin etkisi en hızlı tedavinin 1. ayında gözlemlenmiştir ve bu etki tedavinin 3. ayında devam edip tedavinin 6. ayında en yüksek noktaya ulaşmıştır ve tedavinin başlangıcındaki etkinin hızı kadar olmasa da tedavinin 12. ayında da bu etkinin devam ettiği saptanmıştır. Bu sonuçlar SSZ'nin etkili kısmının sadece 5-ASA olmadığını ve aynı zamanda palyatif bir ajandan daha çok romatoid artritte olduğu gibi uzun etkili bir ilaç olduğunu göstermektedir.

Amor, Dougados ve Feltelius'un yaptıkları çalışmalarda SSZ ile birlikte SOAİİ'ler kullanılmıştır (8, 10, 11). Bizim çalışmamızda ise sadece SSZ kullanılmıştır. Klinik, laboratuvar ve sintigrafik sonuçlar tek başına SSZ kullanımı ile elde edilmiştir. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların bu çalışmada AS'li hastalarda kullanılmamasına rağmen klinik belirtilerdeki iyilik halinin uzun süre devam etmesi SSZ'nin AS'deki etkinliğini pekiştirmektedir.

Bir yıllık takipte ESH'ın düşük seviyelerde seyretmesi SSZ'nin palyatif bir ajan olmasından ziyade patofizyoloji üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Dekker-Saeys ve ark.'larının yaptığı çalışmada SSZ tedavisi ile ESH seviyelerinde benzer sonuçlar elde edilmiştir (12). Taylor, AS'de SSZ kullanımından bir yıl sonraki takiplerde radyolojik görüntüleme bulgularında kötüleşme olmadığını saptamıştır (13). Fakat daha uzun sürelerde eklemlerde anatomopatolojik değişikliklerin olması kaçınılmaz olacaktır. Bu amaçla fizyopatolojik değişiklikler kantitatif sintigrafi ile daha kolay takip edilebilir. Sakroiliak eklem inflamasyonunun takibinde kantitatif sakroiliak sintigrafi uygun bir yöntemdir. Namey, Davis ve Calmer SOAİİ tedavisi ile Sİ indeks'te azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Kantitatif sakroiliak sintigrafi objektif bir takip olarak kabul edilmektedir (14-16). Benzer olarak bizim çalışmamızda da sakroiliak/sakrum oranında, klinik belirtilerde hafifleme ve ESH'da düşmenin maksimum olduğu SSZ ile tedavinin 6. ayında inflamasyondan normale doğru bir azalma gözlemlenmiştir. Bu bulgular SSZ'nin sakroiliak inflamasyonda etkili olduğunu ve SSZ'nin AS'de faydalı temel ilaçlardan biri olduğu görüşünü desteklemektedir.

Toussirot ve ark.'larının yaptığı bir meta analizde SSZ'nin uzun süredir AS tedavisinde kullanılan ve hastalık aktivitesine işaret eden klinik ve laboratuvar parametrelerde düzelmelere yol açtığını saptamışlardır. Ayrıca AS hastalarının tedavisi ile tutuklukta azalma ve bunun sonucunda da hastaların yaşam kalitelerinde artma olduğunu tespit etmişlerdir (17).

Sonuç olarak; son yapılan çalışmalarda SSZ'nin AS'li hastaların çoğunda etkisiz olduğu gösterilmesine rağmen bizim yaptığımız çalışmada AS'li hastalarda SSZ tedavisinin klinik üzerindeki olumlu etkileri, ESH ve Sİ index'te düşmeye neden olması ilacın sakroiliak eklem ankilozu gibi geç komplikasyonları önleyebileceğini ve uzun süreli bir remisyon sağladığını göstermektedir. Bu sebeple SSZ, SOAİİ'lere cevap vermeyen AS'li hastaların ikinci basamak tedavisinde DMARD olarak kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Smedegard G, Bjork J. Sulphasalazine: mechanism of action in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1995; 34(suppl 2): 7-15.
2. Kıron MD. Pharmacotherapy of inflammatory bowel disease. Part 1 Sulphasalazine, Postgrad MED 1974; 74: 141-51.
3. Peppercorn MA. Sulphasalazine; Pharmacology, clinical use, toxicity and related new drug development. Ann Int Med 1984; 101: 377-86.
4. Wright V, Watkinson G. Sacroiliitis and ulcerative colitis. Br Med J 1965; 2: 675-9.
5. Moll J, Haslock I, Macreal M. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies and Behcet's syndrome. Medicine 1974; 53: 343-9.
6. Chen J, Liu C. Sulphasalazine for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 18: CD004800.
7. Toussirot E, Wendling D. Recent progress in ankylosing spondylitis treatment. Expert Opin Pharmacother. 2003; 4:1-12.
8. Dougados M, Boumier P, Amor B. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis: A double-blind controlled study in 60 patients. Br Med J 1986; 293: 911-4.
9. Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, Atra E. Meta-analysis of sulphasalazine in ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1990; 17:1482-6.
10. Amor B, Kahan, Dougados M. Sulphasalazine and ankylosing spondylitis (letter). Ann Int Med 1984; 101: 878.
11. Feltelius N, Hailgren R. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1986; 45: 396-9.
12. Dekker-Saeys BJ, Dijkmans BA, Tytgat GN. Treatment of spondylarthropathy with 5-aminosalicylic acid (mesalazine): An open trial. J Rheumatol 2000; 27: 723-6.
13. Taylor HG, Beswick EJ, Dawes PT. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis. A radiological, clinical and laboratory assessment. Clin Rheumatol 1991; 10: 43-8.
14. Namey TC, McIntyre J, Buse M. Nucleographic studies of axial spondylarthritides I: Ouantitative sacroiliac scintigraphy in early HLA-B27 associated sacroiliitis. Arthritis Rheum 1977; 20: 1058-64.
15. Davis MC. Quantitative sacroiliac scintigraphy. The effect of method of selection of region of interst. Clin Nuc Med 1984; 9: 334-40.
16. Chalmers IM, Lentle BC, Percy JS. Sacroiliitis detected by bone scintiscannig: A clinical, radiological and scintigraphic follow up study. Ann Rheum Dis 1979; 38: 112-7.
17. Toussirot E, Wendling D. Current guidelines for the drug treatment of ankylosing spondylitis. Drugs. 1998; 56: 225-40.