

# Psoriaziste Sulfasalazin Tedavisi

## SULFASALAZINE THERAPY IN PSORIASIS

Göksun CAN KARAMAN\*, Meral EKŞİOĞLU\*\*, Burçin KAFTAN\*\*\*, Yıldız KARABAY\*\*\*\*

\* Uzm.Dr., Milli Eğitim Bakanlığı Sağlık Eğitim Merkezi Deri Hastalıkları Kliniği,

\*\* Doç.Dr., SB Ankara Hastanesi Deri Hastalıkları Kliniği,

\*\*\* Uzm.Dr., Dr. Muhittin Ülker Ortopedi ve Travmatoloji Hastanesi Deri Hastalıkları Kliniği,

\*\*\*\* Uzm.Dr., SB Ankara Hastanesi Deri Hastalıkları Kliniği, Şefi, ANKARA

### ÖZET

Çalışmamızda; araziyonik asit metabolizmasında 5-lipook-sijenaz aktivitesini inhibe ettiği bilinen sulfasalazin, kronik plak tip psoriazisli 20 hastaya 3 gr/gün dozunda 8-12 hafta süre ile uygulanmış, tedavi etkinliği ve yan etkileri, 8 hafta süre ile günde 3 kez 1'er tablet Bevitin-C verilen 18 hastalık kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Sulfasalazin grubunda çalışmayı tamamlayan 18 hastanın %66.7'sinde tam, belirgin ve orta derecede iyileşme saptanırken, kontrol grubunda %16.7 hastada sadece minimal değişiklik gözlenmiştir. Hastalık süresi 2-10 yıl olan hastaların, 11-25 yıl olanlara göre tedaviye daha iyi yanıt verdikleri saptanmıştır. Yan etkiler %50 hastada ortaya çıkmış, %10 hastada beyaz küre sayısında istatistiksel olarak anlamlı bulunan azalma görülmüştür. Sulfasalazin, kronik psoriazis tedavisinde diğer antipsoriatik tedavilerin uygulanamadığı hastalarda alternatif olarak kullanılabilir bir ilaç olarak değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Psoriazis, Sulfasalazin, Araziyonik asit metabolizması

T Klin Dermatoloji 1996, 6:121-124

Psoriazis; nedeni bilinmeyen, kronik, relapslarla seyreden, inflamatuvar ve hiperproliferatif bir hastalıktır (1,2). Etyopatogenezinde, hem oluşan inflamasyonu hem de hiperproliferasyonu açıklayabileceği düşünülerek suçlanan mediatör sistemlerinden biri de araziyonik asit ve metabolitleridir (3-5). 1975 yılında Hammarstrom ve arkadaşları araziyonik asit, 12-HETE, PGE2 ve PGF2-a'nın ve 1982 yılında Brain LTB4'ün lezyonlu psoriatik deride artışını rapor etmişler, bazı araştırmacılar ise psoriatik plaklarda bulunan endojen bir siklooksijenaz inhibitörü nedeniyle yüksek düzeylerde kalan araziyonik asitin, lipooksijenaz yoluna kayarak metabolize olduğunu öne sürmüşlerdir (6,7). İnflamatuvar barsak hastalıkları ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan ve kompleks bir sul-

Geliş Tarihi: 31.01.1996

**Yazışma Adresi:** Dr.Göksun CAN KARAMAN  
M.E.B. Sağlık Eğitim Merkezi  
Beşevler, ANKARA

T Klin J Dermatol 1996, 6

### SUMMARY

In our study; 20 patients with chronic plaque type psoriasis were treated 3 gr/day dose of sulfasalazine for a duration of 8-12 weeks, while other 18 patients got Bevitin-C tablets 1 tablet, 3 times daily as a control group. 18 patients receiving sulfasalazine completed the therapy. In 66.7% of those 18 patients complete, obvious and mild improvement were noted, on the other hand minimal changes were observed only in 16.7% of the control group. Response to the sulfasalazine therapy was better in the patients suffering of psoriasis for 2-10 years rather than those for 11-25 years. Side effects observed in 50% patients receiving sulfasalazine and statistically meaningful decrease between the initial and terminal mean blood white cell counts was noted. Sulfasalazine is supposed to be an alternative drug in chronic plaque type psoriasis which can be used in patients to whom other antipsoriatic therapies can not be applied.

**Key Words:** Psoriasis, Sulfasalazine, Arachidonic acid metabolism

T Klin J Dermatol 1996, 6:121-124

fonamid olan sulfasalazinin, lipooksijenaz inhibisyonu yaparak LTB4 ve 12-HETE'yi azalttığı, bu yolla lökosit kemotaksisini baskılayarak inflamasyonu önlediği düşünülmektedir (8-11). Psoriatik artrit tedavisi için sulfasalazin kullanılan hastaların deri lezyonlarında da iyileşme saptanması, ilacın psoriazis için bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmüştür (11,12).

Çalışmamızda kronik seyirli, plak tipi psoriazisli hastalarda sulfasalazinin etkinliği ve yan etkileri değerlendirilerek, ilacın diğer klasik tedaviler arasında yer alıp alamayacağı tartışılmıştır.

### MATERYEL VE METOD

Çalışmamız; polikliniğimize başvuran, yaşları 18-65 arasında değişen, kronik, plak tipi psoriazisli 38 hasta üzerinde yapıldı. Hasta seçiminde; hastalığın 2 yıldan uzun süre devam etmesi, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, akut veya kronik enfeksiyon bulunmaması, gastrointestinal yakınmalarının ol-

maması, hamilelik bulunmaması, tedavi öncesi tam kan tetkiklerinin normal olması, başka bir hastalık nedeniyle ilaç kullanıyor olmaması, psoriasis için tedavi başlanmadan 4 hafta öncesine kadar oral ve 2 hafta öncesine kadar topikal tedavi uygulanmamış olması dikkate alındı.

Hastaların deri lezyonlarının şiddeti için eritem, skuam ve infiltrasyon dereceleri şu şekilde saptandı: Eritem, skuam ve infiltrasyonun her biri şiddetine göre 0-3 arasında değerlendirilerek (0=deri lezyonu yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli), her hasta için eritem+skuam+infiltrasyon (ESİ) skoru elde edildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ESİ skorları kaydedildi. Tedavi sonunda klinik değerlendirme ESİ skorlarındaki değişime göre (%0-%29=minimal değişiklik, %30-%59=orta derecede iyileşme, %60-%89=belirgin iyileşme ve %90-%100=tam iyileşme) yapıldı.

Ayaktan takip edilen hastalar iki haftada bir kez görülerek iyileşme ve yan etkiler açısından değerlendirildi. Tedavi süresince yan etki takibi; iki haftada bir kez tam kan sayımı (hemoglobin, beyaz küre ve trombosit sayımı), tam idrar tetkiki, ALT, AST, bilirubinler, alkalen fosfataz, kan kreatinini ve kan üre nitrojeni bakılarak yapıldı.

38 hastanın 20'sine 500 mg'lık filtablet Sulfasalazin günde 3 kez 2'şer adet (3 gr/gün) oral yolla uygulandı. Diğer 18 hastaya ise Bevitin-C filtablet günde 3 kez 1'er adet oral yolla verildi. Tedavi sulfasalazin alan grupta klinik iyileşmeye göre 8-12 hafta sürdürüldü. Sulfasalazinin etkisizliğine 8.haftada karar verildi. Bevitin-C verilen hastalarda ise tedavi 8 hafta sürdürüldü.

Hem aynı gruptaki hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik durum ve gelişen yan etkiler, hem de her iki tedavi grubu arasında tedavi sonunda elde edilen klinik iyileşme karşılaştırılarak istatistiksel olarak iki ortalama arasındaki önemlilik testi ve Fisher'in kesin ki kare testleri ile değerlendirildi. İyileşme gösteren hastalarda yeni lezyonların görülmesi ve mevcut lezyonların alevlenmesi relaps olarak kabul edilerek, hastalar tedavi kesildikten sonra ilk 5 haftada, haftalık kontrollerle izlendi.

## BULGULAR

Çalışmamızı 19'u kadın (%50), 19'u erkek (%50) toplam 38 psoriasisli hasta oluşturdu. Sulfasalazin kullanan grupta 10'u kadın (%50), 10'u erkek (%50) 20 hasta; kontrol grubunda ise 9'u kadın (%50), 9'u erkek (%50) 18 hasta izlendi. Çalışmamıza alınan 38 hastanın yaşları 20-65 (ortalama 43.23±13.37) arasında değişmekteydi. Sulfasalazin kullanan grupta hastalık süresi 2-25 yıl (ortalama 9.92±7.81), kontrol grubunda ise 2-22 yıl (ortalama 7.78±7.81) idi.

Sulfasalazin kullanan grupta; 1 hasta tedavi sırasında hamilelik saptanması ve 1 hasta da sulfasalazine bağlı gelişen ürtiker nedeni ile takipten çıkarıldı ve istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

Sulfasalazin kullanan grupta tedavi süresi ortalama 9.93±1.84 hafta iken, kontrol grubunda tüm hastalarda

bu süre 8 hafta idi. İlk klinik değişiklik olarak eritemde solma dikkati çekti ve iyileşme başlangıcı olarak kabul edildi. İyileşmede başlangıç 3.-6.haftalar (ortalama 3.05±0.34) arasında görüldü. İyileşmenin lezyonların ortasından başladığı, tedaviye gövdedeki lezyonların daha erken, ekstremitelerdeki ve saçlı derideki lezyonların daha geç cevap verdiği de dikkati çekti. Sulfasalazin kullanan grupta 18 hastanın 1'inde (%5.6) tam, 5'inde (%27.8) belirgin, 6'sında (%33.3) orta derecede iyileşme saptanırken, 6 hastada (%33.3) minimal değişiklik görüldü (Şekil 1,2). Kontrol grubundaki hastaların 11'inde (%61.1) hiç iyileşme olmadı, 3 hastada (%16.7) minimal değişiklik, 4 hastada (%22.2) ise ESİ skorlarında artma gözlemlendi. Sulfasalazin kullanan hastalar ile kontrol grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonundaki ESİ skor ortalamaları Tablo 1'de gösterilmektedir. Hem sulfasalazin kullanan grupta hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası elde edilen ortalama ESİ skorları, hem de sulfasalazin grubundaki hastalarla kontrol grubundaki hastaların tedavi sonunda elde edilen ortalama ESİ skorları arasında anlamlı fark bulundu.

Sulfasalazin kullanan grupta iyileşme gösteren tüm hastalarda tedavi kesildikten sonraki 2.-5. haftalar arasında (ortalama 3.38±1.76) relaps görüldü.

Tablo 2'de sulfasalazin kullanan hastaların, hastalık süreleri ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası ESİ skorlarının ilişkisi verilmektedir. Tedavi sonrası ESİ skorları 0-5 olup; hastalık süresi 2-10 yıl olan hastaların sayısı ile hastalık süresi 11-25 yıl olan hastaların sayısı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sulfasalazin kullanan grupta; 20 hastanın 10'unda (%50) yan etkiler görüldü. 5 hastada (%25) karın ağrısı, 4 hastada (%20) bulantı, 1 hastada (%5) baş ağrısı, 1 hastada (%5) hemoglobin düzeyinde, 2 hastada (%10) beyaz küre sayısında azalma ve 1 hastada (%5) ürtiker saptandı. Sulfasalazin kullanan grupta beyaz küre değerlerinin ortalaması tedavi öncesi 5927.78±853.92 hücre/mm<sup>3</sup> iken, tedavi sonrası 5511±1338 hücre/mm<sup>3</sup> olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Aynı grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası hemoglobin ve trombosit değerleri ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı.

## TARTIŞMA

Psoriasisde araşidonik asitin ve özellikle lipooksijenaz yolu ile oluşan metabolitlerinin psoriatik deride yüksek düzeylerde saptanması ile son yıllarda araşidonik asit metabolizmasını etkileyen lipooksijenaz inhibitörleri tedavide denenmektedir (13-17).

Gupta ve arkadaşları 1989 yılında, plak tipi psoriasisli 32 hastaya bir lipooksijenaz inhibitörü olan sulfasalazini 3 gr/gün dozda 8 hafta süreyle kullanmışlardır. Tedaviyi tamamlayan 24 hastanın 19'unda (%79.2) tam, belirgin ve orta derecede iyileşme saptamışlardır. Yan etki olarak; bulantı, halsizlik, karaciğer enzimlerinde yükselme, diyare, yaygın maküler erüpsiyon ve fotosensitivite bildirilmiştir (18). Gupta ve arkadaşları 1990 yılında yayınladıkları diğer bir çalışmada, 23 hastada 8 hafta



Şekil 1. Bir hastanın tedavi öncesi lezyonlarının görünümü

süreyle 3 gr/gün dozda sulfasalazin kullanmışlardır. Bu çalışmanın, 1.fazını tamamlayan 17 hastanın %82'sinde, 8 haftalık süre sonunda 4 hafta daha tedavisine devam edilen 14 olgunun %71'inde belirgin veya orta derecede iyileşme saptanmıştır. Yan etki olarak; bulantı, baş ağrısı, diyare, ağızda tuzlu tat hissi, halsizlik ve deri döküntüsü bildirilmiştir (11). Oram ve arkadaşları 1992 yılında yayınladıkları bir çalışmada, aynı doz ve aynı süre sulfasalazin uygulayarak 20 olgunun %75'inde tam, belirgin ve orta derecede iyileşme saptamış; yan etki olarak bulantı, baş ağrısı, halsizlik ve 1 olguda deri döküntüsü bildirmişlerdir (19).

Çalışmamızda; sulfasalazin uygulanan 18 hastanın 12'sinde (%66.7) tam, belirgin veya orta derecede iyileşme izlenmiştir. Hastalara aynı doz sulfasalazin uygulanmasına ve 6 hastada da (%33.3) tedavi süresinin 12 haftaya uzatılmasına rağmen elde ettiğimiz iyileşme oranlarının, diğer çalışmalarda saptanan oranlardan daha düşük olduğu dikkatimizi çekmektedir. Ancak sulfasalazin kullanan hastalarımızla, kontrol grubundaki hastalarımızın tedavi sonrası elde edilen ESI skor ortalamaları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Diğer çalışmalarda hastalar relaps açısından takip edilmemiş ancak yan etki nedeni ile tedavinin kesildiği 1



Şekil 2. Aynı hastanın tedavi sonrası belirgin iyileşme gösteren lezyonlarının görünümü

Tablo 1. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ESI skor ortalamaları

	Sulfasalazin Grubu	Kontrol Grubu
Tedavi Öncesi	6.83±1.15	6.94±1.30
Tedavi Sonrası	3.67±1.94	7.11±1.13

Tablo 2. Sulfasalazin kullanan grupta çalışmayı tamamlayan hastaların hastalık süreleri ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası ESI skorlarının ilişkisi

		Hastalık süresi (yıl)			
		2-10		11-25	
	Sayı	%	Sayı	%	
Tedavi öncesi	0-5	1	50	1	50
	6-9	9	56.2	7	43.8
Tedavi sonrası	0-5	9	64.3	5	35.7
	6-9	1	25	3	75

ESI=ESI skoru

hastada relapsın birkaç gün içinde geliştiği bildirilmiştir. Çalışmamızda ise relaps daha geç ortaya çıkmış, en erken 2.haftada olmak üzere hastaların hepsinde relaps

izlenmiştir. Çalışmamızı oluşturan hasta sayısının kısıtlı olması nedeni ile sulfasalazin tedavisi uygulanan psoriasislilerde relaps oranı ve süresi ile ilgili bir yorum yapmak yanlış olacaktır.

Hastalık süresi kısa olan hastalarda tedavi yanıtının daha iyi olduğu da dikkatimizi çekmiştir. Bu bulgumuz yeni yapılacak çalışmalarla doğrulandığı takdirde sulfasalazinin hastalık süresi kısa olan psoriasislilerde uygulanmasının daha yararlı olacağını vurgulamak istiyoruz.

Sulfasalazin kullanan grupta, diğer çalışmalarla uyumlu olarak %50 hastada yan etkiler gözlenmiştir. Yan etkilerden biri olan bulantının, ilacın yemeklerden sonra uygulanması ile hastaların hepsinde tolere edilebildiği gözlenmiştir. Gupta ve arkadaşlarının çalışmalarından farklı olarak; en önemli yan etkiler olan ve çalışmamızda istatistiksel olarak anlamsız bulunan ortalama hemoglobin düzeyindeki azalma %5 hastada, istatistiksel olarak anlamlı bulunan ortalama beyaz küre sayısındaki azalma ise %10 hastada saptanmıştır. Romatoid artrit tedavisinde sulfasalazinin daha uzun sürelerde kullanımı sırasında gözlenen bu yan etkilerin 8-12 hafta süren çalışmamızda da görülmesi, psoriasislilerin bu yan etkiler açısından yakın takibinin yapılması gerektiğini göstermiştir (20,21).

Sulfasalazinin psoriasis tedavisinde başarılı ancak sınırlı etkiye sahip bir antipsoriatik ilaç olduğu ve diğer tüm tedavi yöntemleri gibi relapsları önleyemediği dikkati çekmektedir. Bununla birlikte çalışmamız, tedavi esnasında gelişebilecek hematolojik yan etkiler yönünden yakın takibi yapıldığında, klasik tedavi yöntemlerinin başarısız kaldığı veya çeşitli yan etkiler nedeni ile uygulanmadığı plak tipi psoriasisli hastalarda sulfasalazinin alternatif bir tedavi yöntemi olabileceğini göstermektedir.

### KAYNAKLAR

1. Arnold HL, Odom RB, James WD. Psoriasis. In: Andrew's Diseases of the Skin. Clinical Dermatology, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1990:198-212.
2. Christophers E, Sterry W. Psoriasis. In: Dermatology in General Medicine. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. 4th ed. New York: McGraw Hill Inc, 1993:489-514.
3. Hein R, Gross E, Ruzicka T, Krieg T. 12-Hydroxyeicosatetraenoic acid (12-HETE) is a chemotactic stimulus for epidermal cells. Arch Dermatol Res 1991; 283:135-7.
4. Kragballe K, Duell EA, Voorhees JJ. Selective decrease of 15-hydroxy-eicosatetraenoic acid (15-HETE) formation in uninvolved psoriatic dermis. Arch Dermatol 1986; 122:877-80.
5. Kragballe K, Desjarlais L, Duell EA, Voorhees JJ. In vitro synthesis of 12-hydroxy-eicosatetraenoic acid is increased in uninvolved psoriatic epidermis. J Invest Dermatol 1986; 87:47-52.
6. Maurice PDL, Allen BR, Heptinstall S, Bather PC. Arachidonic acid metabolism by peripheral blood cells in psoriasis. Br J Dermatol 1986; 114:553-66.
7. Gibson LE, Perry HO. Papulosquamous eruptions and exfoliative dermatitis. Dermatology. In: Moschella SL, Hurley HJ, eds, 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992:605-52.
8. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 6.baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık, 1991:780-1.
9. Horn H, Preclik G, Stange EF, Ditschuneit H. Modulation of arachidonic acid metabolism by olsalazine and other aminosalicylates in leukocytes. Scand J Gastroenterol 1991; 26:867-79.
10. Ahnfeit-Ronne I, Nielsen OH, Christensen A. Clinical evidence supporting the radical scavenger mechanism of 5-aminosalicylic acid. Gastroenterol 1990; 98:1162-9.
11. Gupta AK, Ellis CN, Siegel MT, Duell E, Griffiths CEM. Sulfasalazine improves psoriasis. Arch Dermatol 1990; 126:487-93.
12. Farr M, Kitas GD, Waterhouse L. Treatment of psoriatic arthritis with sulfasalazine: A one-year open study. Clin Rheumatol 1988; 7:372-7.
13. Hammond NL, Zambias RA, Chang MN. Antioxidant-based inhibitors of leukotriene biosynthesis. The discovery of 6-(1-{2-hydroxymethyl} phenyl)-1-propen-3-yl)-2, 3-dihydro-5-benzofuranol, a potent topical antiinflammatory agent. J Med Chem 1990; 33:908-18.
14. Black AK, Camp RDR, Maller AL. Pharmacologic and clinical effects of lonapalene (RS 43179), a 5-lipoxygenase inhibitor in psoriasis. J Invest Dermatol 1990; 95:50-4.
15. Fretland DJ, Widomski DL, Zemaitis JM. Effect of a leukotriene B4 receptor antagonist on leukotriene B4 induced neutrophil chemotaxis in cavine dermis. Inflammation 1989; 13(5):601-5.
16. Ku EC, Raychaudhuri A, Ghai G. Characterization of CGS 8515 as a selective 5-lipoxygenase inhibitor using in vitro and in vivo models. Biochemica et Biophysica Acta 1988; 969:332-42.
17. Fretland DJ, Widomski DL, Zemaitis JM. Inflammation of guinea pig dermis: Effects of leukotriene B4 receptor antagonist, SC-41930. Inflammation 1990; 14(6):727-39.
18. Gupta AK, Ellis CN, Siegel MT. Sulfasalazine. A potential psoriasis therapy? J Am Acad Dermatol 1989; 20:797-800.
19. Oram Y, Allı N, Güngör E, Yapar Ö. Psoriasis Tedavisinde Sulfasalazin. Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi 1992; 26(4):229-33.
20. Chalmers IM, Sitar DS, Hunter T. A one year, open, prospective study of sulfasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1990; 17:764-70.
21. Keisu M, Ekman E. Sulfasalazine associated agranulocytosis in Sweden 1972-1989. Eur J Clin Pharmacol 1992; 43:215-8.