

20 ROMATOİD ARTRİT OLGUSUNDA D-PENİCİLLAMİNE'LE TEDAVİ VE SONUÇLARI

Dr. Siranuş KOKİNO ****
Dr. Naime YANLIOĞLU ****
Kim. Menent OGAN **
Dr. Sevim GÜNEY *

Ö Z E T

1977-1978 senelerinde Cerrahpaşa Fizik Tedavi Klinik ve Polikliniğinde klinik ve laboratuvar olarak romatoid artrit teşhisi konmuş olan 20 hasta 3 ve 6 ayı içeren sürelerde D-Penicillamine'le tedavi edildi. Yapılan klinik kontrol muayenelerinde hastalarda erişilen objektif ve sübjektif iyilik düzeyi ile birlikte eklemlere ait şikâyetlerin gerilemesiyle, laboratuvar bulgularında düzelmenin de paralel bir gelişme gösterdiği saptandı.

G İ R İ Ő :

D-Penicillamine (Dimetil Sisten) Penicillamine'nin bir metaboliti olarak tanımlanabilir. D-Penicillamine, Penicilline'nin asit hidrolisisi ile elde edilmektedir. 1962 senesinde JAFFE in vivo ve in vitro olarak ilacın Rheuma Factor disosiasyonuna yol açtığını saptaması, romatoid artrit ve konnektif doku hastalıklarında kullanılmaya başlanmasına neden olmuştur (1,2,3,4,7).

Bugüne kadar D-Penicillamine metabolizması, doku mayilerinde ve kandaki ilaç seviyesinin tayini için yeterli bir metod bulunamadığından henüz açıklık kazanamamıştır. Laboratuvar incelemelerinde ilacın primer etkisinin öncelikle serumdaki bakır ve benzeri metalleri bağlamak olduğu saptanınca, D-Penicillamine Wilson hastalığında başarılı bir şekilde kullanılmıştır (6). De SÈZE ve arkadaşları vaskülerle seyreden ağır romatoid artrit olgularında D-Penicillamine'le yararlı sonuçlar elde etmişlerdir (8).

**** Cerrahpaşa Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Poliklinik Şefi

**** Cerrahpaşa Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği Kürsü Profesörü

** Cerrahpaşa Cerrahi Laboratuvar Şefi

* Cerrahpaşa Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Klinik Asistanı

D-Penicillamine'nin R.F. üzerine
TOBIN, ALTMAN ve TORRIGIANI gibi müellifler, kesin bir açıklama
getirememekle beraber, bu etkinin muhtemelen immün globülin sen-
tezlerinin

YÖNTEM VE GEREÇLER :

Bu çalışma, Cerrahpaşa
tasyon Enstitü Kliniği ve Polikliniğine 1977-1978 seneleri arasında
müracaat eden ambülan klini
tanısı konmuş 20 denek üzerinde yapılmıştır. Olgular a
gösteren hastalar arasından seçilmiştir. Bu ayırımında 1 saatlik se-
dimantasyon hızı, lateks fiksasyon testi, C-reaktif protein değerle-
rinden yararlanıldı. Ayrıca tedavi öncesi ve bitiminde kan proteinleri
ile immün

D-Penicillamine uyguladığımız deneklerimiz 3 ve 6 aylık aralarla
laboratuvar kontrolünden geçirildi. Bu arada her iki
bcst sayımı ile idrarda proteinüri kontrollerine özen gösterildi.

Oral olarak verilen ilacın dozu her hastanın verdiği klinik cevaba
göre ayarlandı. Başlangıçta günlük 300 mg. lık dozla tedavi gören
hastalarımıza 15 günlük aralıklarla 150 mg. ilâve ederek verimli bir
klinik cevabın alınışına kadar doz arttırıldı. Her olguda, farklı doz-
larda görülmeye başlayan olumlu veri nedeniyle de, ilaç uygula-
masında optimum bir doz tayin
meler başladığında, erişilmiş olan doz i
ve dozun azaltılışı yine birer aylık süre
mülsüzlük hallerinde ise pozolojide değişiklikler yapıldı.

BULGULAR :

Maksimum 65, minimum 27 yaşlarında, 15 kadın 5 erkek denek
tedavi grubumuzu oluşturdu. D-Penicillamine ile tedavi öncesi yapı-
ılan incelemelerde (Tablo: I-a) dan da izleneceği gibi, bir saatlik
sedimantasyon hızı ortalaması 54,38 mm., C-rea
te + + +, 8 denekte + +, 7 denekte
münde + idi. 3 ay sonra yapılan laboratuvar kont
sedimantasyon hızı ortalaması 52,45, C-reaktif protein 3 olgu-
da + + +, 4 olguda + +, 4 olguda +, 9 olguda —, olarak saptandı.
Latex fiksasyon testi bulguları, 2 olguda + + +, 3 olguda + +, 8 ol-
guda +, 7 olguda ise — gelmiştir.

TABLO : 1a — Aktif dönemdeki 20 Romatoid Artrit olgusunda seks, yaş dağılımı, hastalık yaşı ortalamaları ile D-penicillamine'le tedavi öncesi ve sonrası klinik ve Laboratuvar değerimleri.

Olgu	Adı	Seks	Yaş	Hastalık yaşı ay	Sedimantasyon			C-Reaktif Prot.			Latex Rheum. F.			
					T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
1	K.O	K	40	96	0	3 ay	6 ay	+	+	+	+	+	+	6 ay
2	N.G	K	47	36	60	48	33	++	—	—	—	+	+	—
3	F.S	K	65	96	12	90	100	+++	+	+	+	++	++	++
4	M.C	K	52	84	10	82	75	+++	+	+	+	+++	+++	+++
5	H.A	K	27	72	70	50	40	+++	+	+	+	+++	+++	+++
6	S.D	K	37	48	37	20	18	+	—	—	—	+	—	—
7	Y.T	E	43	84	28	19	19	+	—	—	—	—	—	—
8	P.C	K	52	156	38	25	23	+	—	—	—	—	—	—
9	F.B	K	51	108	46	40	21	+	—	—	—	+	—	—
10	Ş.B.	K	65	120	72	70	66	+++	+	+	+	+++	+++	+++
11	Y.E	E	40	12	47	50	42	++	+	+	+	++	++	++
12	B.G	K	48	48	80	85	60	++	+	+	+	++	++	++
13	H.S	K	65	5	30	25	24	++	+	+	+	++	++	++
14	S.K	K	50	120	55	38	27	++	+	+	+	++	++	++
15	A.M	E	60	168	24	19	13	+++	+	+	+	+++	+++	+++
16	S.B	K	49	72	18	115	100	+++	+	+	+	+++	+++	+++
17	Ş.K	E	46	84	46	37	30	++	+	+	+	++	++	++
18	Y.E	E	36	36	55	52	36	++	+	+	+	++	++	++
19	M.P	K	47	36	32	24	16	+	—	—	—	+	—	—
20	G.D	K	31	12	48	45	23	+	—	—	—	+	—	—
Ortalama değerler					98	110	104		+	+	+	+	+	+
					59.05	52.45	38.5		5+	3+	3+	2+	2+	2+
					7+	9-	2+		8+	4+	4+	12+	8+	4+
					4+	13-			7-			11-		

6 ay sonra yapılan kontrollerde, bir saatlik sedimantasyon hızı ortalaması ise 38,5 mm., C- reaktif da ++, 4 olguda +, 11 olguda ise — bulunmuştur. Lateks fiksasyon testi ise 2 olguda +++, 3 olguda ++, 4 olguda +, 11 olguda — olarak saptanmıştır. (Tablo : I-b) de ise D-Penicillamine'le tedavi 6 ay sonra albumin, B, alfa 1 globülin oranlarında artma, alfa 2 ve gama globülinlerde

TABLO : 1b — D-Penicillamine'le Tedavide Kan Proteinlerinde Tedaviden evvel ve sonra saptanan değerler.

Akut Devrede 20 Romatoid Tedaviden 6 ay sonra	D-Penicillamine'le tedaviden evvel		Total				8
	Alb.	Glob	Protein	% α_1	α_2	β	
	3,43	2,78	6,21	4,55	8,31	10,61	19,53
		% 42					
	3,84	2,56	6,45	4,78	7,22	13,68	17,42
		% 43					

D-Penicillamine tedavisi ile 6. ayın sonunda, klinik ve laboratuvar olarak sağlanan yararlar, (Tablo : II) de görülmektedir. Buna göre sedimantasyon hızı ortalama % 65, C-reaktif protein ortalama % 73,69, latex fiksasyon testi ortalama % 41,8 oranında düzelme göstermişlerdir.

TABLO : 2 — D-Penicillamine uygulama sonrası laboratuvar bulgularındaki iyilik oranlarının yüzdesi

Sedimantasyon %	C-Reaktif Protein %	Latex Rh.Fac. %
65	+++	60
	++	62
	+	99
	Tam Şifa	70
ORTALAMA		76,69
		0
		55
		56,6
		55
		41,8

Olguların ilaca karşı gösterdiği tahammülsüzlük ve yan etkiler (Tablo : III) de temine bağlı dispepsi ve gastralji semptomları ortaya çıkmış, 12 vakanın 2'si 300 mg.'lık dozda, 4'ü 600 mg.'lık dozda, 3'ü 1050 mg.'lık dozda yine 3'ü 1200 mg. D-Penicillamine dozunda meydana çıkmıştır.

Bu olgular antiasit droglarla desteklenmek suretiyle tedaviye devam edebilmişlerdir. Pruritis ve mg.'lık, diğeri ise 750 mg.'lık doza erişildiğinde görülmüştür. İkinci olguda 1000 mg. calcium eff. ve antihistaminik ana tedaviye ilâve edilerek devam edildi. Bununla beraber bu olguda klinik + cevap alındığından dozlar tedricen azaltılarak idame doğu olan 300 mg. ile 1 ay devam edildi. Buna karşın birinci olgudaki cilt reaksiyonları 300 mg. da başlamış olduğundan, tedaviden vazgeçildi. (Bu olguda antiallerjik droglarla 1 ay tedavi uygulanabildi.)

TABLO : 3 — D-Penicillamine uygulamalarında görülen yan etkiler

YAN ETKİLER	Olgu sayısı		Belirdiđi doz düzeyleri doz/gün							
	ve yüzde	oranı	300	450	600	750	900	1050	1200	
			mgr	mgr	mgr	mgr	mgr	mgr	mgr	
	O.S	%	gün	gün	gün	gün	gün	gün	gün	
Mide ağrısı,	12	60	2	—	4	—	—	3	3	
Pruritis	2	10	1	—	—	1	—	—	—	
Trombositopeni	8	10	—	—	—	—	3	2	3	
Proteinüri	2	10	—	—	—	—	—	—	—	

Bazı vakalarda trombositopeniye 900 mg. lık günlük dozun üzerine çıkıldığında sitopeninin gerilediği 15 gün aralıklı kontrollerle görülmüş oldu. 4. ayın sonlarına doğru proteinüri saptanan 2 vakamızda D-Penicillamine dozu altına inildiğinde proteinürinin reversible olduğunu gösterdi. Olgularımızda yukarıda anlatılan bu komplikasyonların dışında başkaca bir yan etkiye rastlanmadı.

TABLO : 4 — İmmünglobülin değerlerinin D-penicillamine uygulama sürelerine göre gösterdiği değişimler

Değişen zaman Değişen globü- lin değerleri	zaman : 0			zaman : 3 ay			zaman : 6 ay		
	Artan	Normal	Azalan	Artan	Normal	Azalan	Artan	Normal	Azalan
İg. M.	4	16	—	2	15	3	0	14	6
İg.G.	1	19	—	1	19	—	1	18	1
İg. M.	6	14	—	4	14	2	3	12	5

Tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında Mancini metoduna göre değerlendirdiğimiz immün globülinlerin değişimleri (Tablo : IV) de görülmektedir. İmmün globülin değerleri ilk başlarda 4 olguda İgA, 1 olguda İgG, 6 olguda da İgM yüksek bulundu. 3 ay sonraki kontrolda ise, 2 olguda İgA artmış olarak devam ettiği, 15 kişide eski

çeğerlerini koruduğu, 3 hastada ise azalma gösterdiği dikkatimizi çetti; İgG değerlerinde dikkate değer bir değişim saptanmadı. Halbuki İgM değerleri 4 olguda artmış, 2 olguda azalmış, 14 olguda ise sabit kalmıştı.

TABLO : 5 — İmmüoglobülin değerlerinin D-penicillamine uygulama sürelerine göre gösterdiği değişimlerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

İg G.	1450 ± 490	1480 ± 525	1400 ± 460	0.50 < P < 0.9
Zaman	Z : 0	3 ay	6 ay	P değeri
İg A.	350 ± 175	325 ± 176	269 ± 140	P < 0.15
İg M.	140 ± 54	128 ± 44	108 ± 31	P < 0.02

6 ay sonraki kontrollerde İgA 6 olguda azalmış, 14 olguda ise sabit değerde kaldığı görülmüştür. İgG 1 olguda azalma gösterirken, İgM'nin 3 olguda artmış, 5 olguda azalmış, 12 olguda ise sabit kaldığı

immün globülin değerleriyle, 6 ay sonra elde edilen değerler arasında İgA ve İgM değerleri yönünden değerlerdeki azalmalar dikkatimizi çetti. Ancak

ku azalma, İgA için P/0,15 yani çok daha az anlamlı, İgG için ise tamamen anlamsız sonuçlar elde ettik.

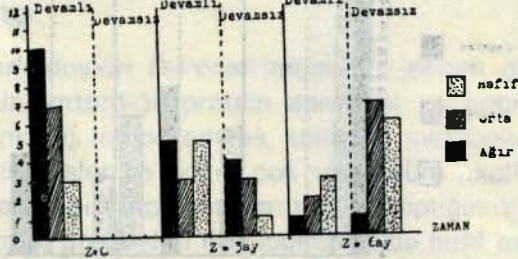
(Tablo : VI) ve (Grafik 1a, 1b, 1c, 1d) de ise D-Penicillamine uygulama öncesi ile 3 ve 6 aylık dönemler sonunda klinik sübjektif şikâyetlerde, özellikle eklemlerdeki yerel ısı artışı ile, sabah sertliklerinde daha belirgin

kazanmasında, basınçla ortaya çıkarılan ve spontan tipteki eklem hassasiyetinde tesbite dilen gerilemeler dikkatimizi

TABLO : 6 — D-Penicillamine uygulamaları sonunda sübjektif ve klinik semptomlarda görülen farklar

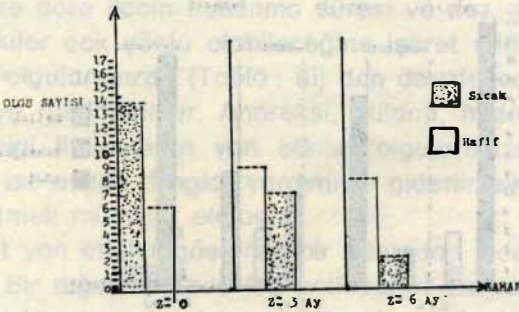
		Başlangıç dönemi		3 ay sonra		6 ay sonra	
		Devamlı	Devamsız	Devamlı	Devamsız	Devamlı	Devamsız
Sabah sertliği	Yok	—	—	—	—	—	—
	Hafif	3	—	5	4	1	6
	Orta	7	—	3	3	3	7
	Ağır	10	—	5	—	2	1
Ağrı niteliği	Künt	14	1	10	5	6	12
	Kozaljik	—	2	—	2	—	1
	Batıcı	3	—	—	3	—	1
Eklem hassasiyeti	Tazyikle	20	—	9	11	6	12
	Spontan	20	—	—	13	—	8
	Yok	—	—	—	—	—	4
Eklem ısı	Yok	—	—	—	—	—	—
	Hafif	6	—	9	—	8	—
	Sıcak	14	—	7	—	2	—

OLGU SAYISI



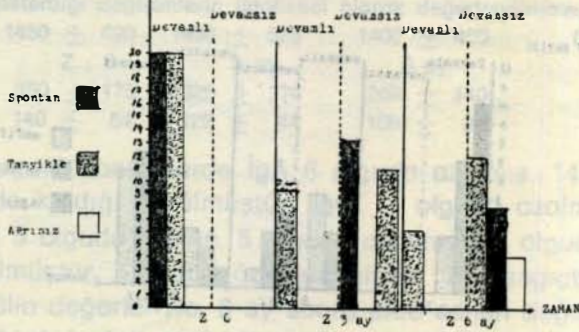
Sertliğinde saptanan gelişmeler

Grafik 1 a : D-penicillamine uygulamaları sonunda sabah sertliğinde saptanan gelişmeler



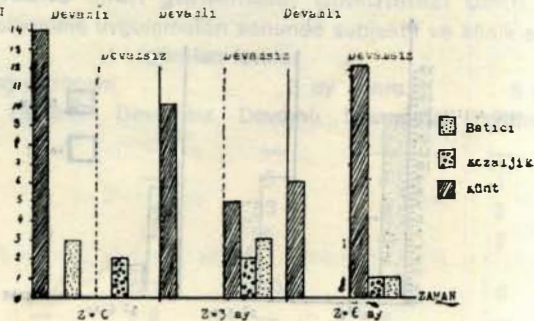
Grafik 1 b : D-penicillamine uygulamaları sonunda ağrı niteliğinde saptanan gelişmeler

OLGU SAYISI



Grafik 1 c : D-penicilamine uygulamaları sonunda terdği değişimler

OLGU SAYISI



Grafik 1 d : D-Penicilamine uygulamaları sonunda eklem ısısının gsterdiği değişimler.

TARTIŞMA :

Romatoid artrit olgularında son 15 yıldan bugüne dek birçok araştırmacı D-Penicillamine'i tedavi amacıyla denediler. Araştırmacılar ilacın memekle beraber, ortak kanı, ilacın immun supresif olduğu, lizozomları stabilize ederek, sülfidril disülfid değişimini bloke ettiği yönündeydi (1,2,3,4,5,9,10).

SHORN ve arkadaşları D-Penicillamine'ni serum globülinlerini azalttığı, albüminini arttırdığı, protein sentezini ve çapraz bağlanmalarını (cross linking) inhibe ederek kollagen metabolizmasını değiştirdiğini ileri sürmüşler ve ilacın çok uzun osteoporoza yol açtığını vurgulamışlardır (9). Yaptığımız çalışmanın sonuçları serum total proteinleri ile albüminemide hafif artma, alfa 2 ve gama globülinlerde hafif azalma göstererek bulgularımızın SHORN ve arkadaşlarının paralelinde olduğunu göstermiştir.

Araştırmamızda akut dönemi oluşturan akut dönemdeki romatoid artrit olgularında D-Penicillamine'le izlendiği üzere eklem ısısı, objektiflikle sabah sertliğinde ilacın oldukça etkin olduğu görülmüş, genel durumda düzelme, sedimantasyon hızında düşme, C-reaktif protein pozitivitesindeki kullanım süresinin uzunluğu ile orantılı olarak tatmin edici sonuçlar vermektedir (Tablo : Ia, Ib, Ic, Id), ve (Tablo : II) de dökümü görülen bulgularımız böylece literatüre de uymaktadır (2,4,7,8,9,11).

Literatüre göre ilacın kullanma süresi ve doz arttırıldığında beliren yan etkiler çok yönlü olabileceğine işaret edilmiş olmakla beraber, bizim olgularımızda (Tablo : III) den de izleneceği üzere 4 türde yan etkiye rastlanmıştır. Anoreksi, bulantı, mide ağrısı gibi sindirim sistemini ilgilendiren yan etkiler olgularımızda uygun rejim, semptomlar ise uygun droglar yardımıyla giderilmeye çalışılarak ilaca devam etmek mümkün olmuştur.

Cilde ait yan etkiler gösteren bir hastada tedavi durdurulması gerekmiştir. Bir diğer hastada ise antiallerjik droglarla ve doz azaltılmak suretiyle semptomları gerileterek tedaviye devam etmek mümkün olmuştur. Lökosit ve trombosit sayımları her 15 günde bir tekrarlanmak suretiyle kontrol altında tutulabilmiştir. 8 olguda belirme eğilimi gösteren trombositopeniyi ilacın dozu giderek azaltılmak suretiyle (5 olguda), ilaç rilmek suretiyle 3 olguda trombosit sayısının 100.000 in altına inmesi engellenebilmiştir. Proteinürinin ise yine reversibl olduğu yine ilaç

dozunun azaltılmasıyla görülmüştür. Böylece bütün bulgularımızın taradığımız literatür bilgilerine uygun olduğu anlaşılmıştır.

SONUÇ :.....

1 — D-Penicillamine romatoid artrit tedavisinde hem klinik hem laboratuvar düzeltilmeler sa

2 — Muhtemel yan etkileri nedeniyle kullanım süresi içinde sık sık kan sayımı, proteinüri ve trombosit sayımları lıdır.

3 — Tüm laboratuvar bulgularda, sağlanan düzeltilmelerin yanı sıra, immun globülinlerden İgM>İgA'nın değerlerini anlamlı düzeyde düşürmektedir.

S U M M A R Y

Treatment Of 20 Cases Of Rheumatoid Arthritis With D-Penicillamine

20 patients with definite Rheumatoid Arthritis were treated for 3 and 6 months with D-Penicillamine.

Study of the clinical and laboratory results indicates the favourable effect of this drug. D-Penicillamine produced objective and subjective improvement which was associated with reduction in clinical symptoms.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — BLUESTONE, R. and coll. : Treatment of systemic sclerosis with D-Penicillamine. Ann. Rheum. Dis, 29, 153-158, 1970.
- 2 — CAMUS, J. P. and coll. : Penicillamine et polyarthrite Rheumatoid. Ann. Med. int., 121, 237-247, 1970.
- 3 — CROUZET, J.; GUILLIEN, P.; BOULANGER, C.; CAMUS, J. P. : Etude de certains paramètres de L'immunité de la polyarthrite rheumatoidé par la D-Penicillamine: Rev. Rheum. 39 601-607, 1972.
- 4 — JAFFE, I. A. : The effect of penicillamine on the laboratory parameters in rheumatoid arthritis. 8, 1064-1079. 1965.
- 5 — JAFFE, I. A. : The technique of penicillamine administration in rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism vol 18 No 5.
- 6 — LANGE, J. : Experiences in long term treatment of wilson's disease with penicillamine. P. 267-272 Oxford 1961.
- 7 — MC. CARTY, D. J. : Penicillamine treatment in Rheumatoid arthritis. P 368-373. Lea and Febiger. Philadelphia. 1979.
- 8 — SÈZE, S. DE ET COLL. : Polyarthrites Rheumatoides malignes avec vascularites. Étude de 5 cas. Rev. Rheum. 35, 406-415, 1968.
- 9 — SCHORN, D.; MOVAT, A. G. : Penicillamine in rheumatoid arthritis wound healing skin thickness and osteoporosis. Rheumatology and Rehabilitation, 16, 223-229, 1977.
- 10 — TORRIGIANI, G. and Coll. : Elevated İgG antiglobulin in patients with sero negative Rheumatoid arthritis. Lancet, 114-16, 1970.
- 11 — ZUCKNER and coll. : D-Penicillamine in Rheumatoid Arthritis, ARthr. and Rheum. 13. 61-168, 1970.