

TİAPROFENİK ASİT VE İNDOMETAZİN KULLANAN HASTALARDA İDRARDA GLİKOZAMİNOGLİKAN ATILIMI

URINARY GLYCOSAMINOGLYCAN EXCRETION IN PATIENTS ADMINISTERED TIAPROFENIC ACID AND INDOMETHACIN

Dr.Fatma Atalay GENER, Dr.Nilüfer BALCI, Dr.Metin KARATAŞ, Dr.Nedret HİZEL*

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Biyokimya* Anabilim Dalları,
Ankara, Türkiye
Gazi Tıp Dergisi 2 : 185-188, 1991

ÖZET : İnflamatuvar ve dejeneratif romatizmal hastalıklarda idrarda glikozaminoglikanların atılımının, artiküler kartilaj yıkımının değerlendirilmesinde önemli bir bulgu olduğu düşünülmektedir. Bazı nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların da kartilaj üzerine olumsuz etkilerinden söz edilmektedir. Bu çalışmada romatoid artrit ve osteoartrozlu toplam 22 hastada indometazin ve tiaprofenik asit kullanılarak, tedavi öncesi ve sonrası idrarda glikozaminoglikan atılım değerleri araştırılmıştır. Sonuç olarak tiaprofenik asit kullanan hasta grubunda, tedavi sonrası idrarda atılan glikozaminoglikan değerleri belirgin azalma göstermiştir ($p < 0.001$). Bu sonuç tiaprofenik asitin kondroprotektif etkili olduğunu desteklemektedir. İndometazin alan hasta grubunda ise tedavi öncesi ve sonrası idrarda atılan glikozaminoglikan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Anahtar Kelimeler : Tiaprofenik Asit, İndometazin, Glikozaminoglikanlar, Kartilaj, Osteoartroz, Romatoid Artrit.

SUMMARY : Urine glycosaminoglycan excretion is thought to be an important feature to evaluate the deterioration of articular cartilage in inflammatory and degenerative rheumatic disease. Some of the NSAIDs are thought to have a negative effect on articular cartilage. In this study; urine glycosaminoglycan excretion values of 22 patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis who had been treated with tiaprofenic acid and indomethacin were evaluated before and after treatment. The Glycosaminoglycan excretion values of tiaprofenic acid grup were found to be significantly decreased ($p < 0.001$) following the treatment. These results support the previously mentioned chondroprotective effect of tiaprofenic acid. No statistically significant difference was found in the levels of glycosaminoglycan excretion in the indomethacin group following the treatment ($p > 0.05$).

Key Words : Tiaprofenic Acid, Indomethacin, Glycosaminoglycans, Cartilage, Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis.

GİRİŞ

İnflamatuvar ve dejeneratif romatizmal hastalıklarda eklem kıkırdağında yapısal değişiklikler meydana gelmektedir. Artiküler kartilajın yapısı kondrositler, kollajen ve proteoglikanlardan oluşmaktadır. Kondrositler tarafından koordine edilen matriks komponentlerinde dengeli ve sürekli bir dönüşüm söz konusudur (Kelly, 1989; Mc Carty, 1989). Hastalıkların erken dönemlerinde kartilajın proteoglikan içeriğinde azalma, histolojik olarak metakromazide azalma şeklinde gösterilmiştir (Saxne ve ark. 1986). Yıkım olayından temel olarak salınan enzimlerin özellikle de nötral proteinazların sorumlu olduğu düşünülmektedir (Hasty ve ark. 1990; Poole ve ark. 1990; Vignon ve ark. 1990). Yıkım ürünleri kana geçer ve idrarla ekskrete edilirler. Proteoglikanların yıkım ürünlerinden biri olan glikozaminoglikan (GAG) moleküllerinin araştırılması, patolojik olayın belirlenmesinde ve uygulanan tedavinin değerlendirilmesinde önemli bir kriter olarak düşünülebilir (Chuck ve ark. 1986; Krackova ve ark. 1988).

Bu çalışmada eklem kıkırdağında yapısal değişimlere neden olan osteoartroz (OA) ve romatoid artrit (RA) tanısı alan hastalarda, nonsteroid antiinflamatuvar (NSAI) ilaçlardan tiaprofenik asit (TA) ve indometazin (İM) kullanılarak, bu ilaçların idrarda GAG atılımı üzerine etkileri araştırılmıştır.

MATERYAL METOD

Bu araştırma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında yatırılarak tedavi edilen ondördü klasik RA ve sekizi OA tanısı konulan toplam 22 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların sekizi erkek, ondördü kadındı ve yaşları 16-65 arasında değişmekteydi. Klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri yapılan hastaların, özellikle böbrek fonksiyon testlerinin normal olmasına özen gösterildi. Aynı zamanda tedaviden önce bir hafta süreyle hastaların NSAI ilaçlar kullanmamalarına dikkat edildi. Hastalardan, onunda oral TA 400 mg / gün, onikisinde oral İM 75 mg / gün 10 gün süre ile kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası 24 saatlik idrarda GAG atılım değerlerine bakıldı.

Hastalardan 24 saatlik idrar numuneleri alınarak -20 °C de prezervatifsiz olarak saklandı. Saklanan numunelerde GAG içeriğinde değişiklik olmadığı bildirilmektedir (Mbuji ve ark. 1982). Whiteman tarafından geliştirilen GAG yöntemi modifiye edilmiştir (Whiteman, 1973).

Bu metoda göre, standart GAG solüsyonu (kondroitin - 4 - sülfat) veya santrifüje edilmiş idrar (200 µL) 4 ml yeni hazırlanmış % 0.05 w / v alcian blue 8 GX ve 50 mM sodyum asetat tamponu (pH : 5.8) ile karıştırıldı. Bu karışım 2 saat oda ısısında bekletildi. 20 dakika 2000 g de santrifüj edildikten sonra süpernatant atılmış çökelek, iki defa etanol ile yıkandı. Bundan sonra % 5 sodyum dodecyl sülfat konularak (4 ml) 1 cm mikroküvette 620 nm de okundu.

İstatistiksel değerlendirmede Student - t testinden yararlanıldı.

BULGULAR

TA ve İM kullanan RA ve OA'lu hastalarımızda tedavi öncesi ve sonrası 24 saatlik idrarda GAG düzeyleri karşılaştırıldı.

TA alan RA'li hasta grubunda tedaviden sonra idrar GAG atılımında belirgin olarak azalma görüldü. TA alan OA'lu hasta grubunda tedaviden sonra idrar GAG atılımında azalma, RA grubuna göre düşük değerlerde bulundu. Sonuç olarak TA kullanan her iki hastalık grubunda, tedaviden sonra idrar GAG atılım düzeylerinde azalma görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

İM kullanan RA ve OA'lu hastalarda ise tedavi öncesi ve sonrası idrarda atılan GAG düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Tedaviye alınan hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası idrarda GAG atılım düzeyleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, OA ve RA olgularında hem semptomatik açıdan hem de inflamasyonun baskılanması amacıyla sıklıkla kullanılan ajanlardır. Bu ilaçların kartilaj üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir (Calin, 1989). Son yayınlarda, osteoartroz vakalarında özellikle yüksek doz İM tedavisi sonrası hızla gelişen destrüktif artropati olgularının rapor edilmesi ile birlikte NSAI ilaçların güvenilirliği ve etkinliği konusunda şüpheler belirmeye başlamıştır (Huskisson, 1990; Vignon ve ark. 1990). Bu ilaçların kartilaj proteoglikanları ve kollajen sentez ve katabolizması üzerine değişik etkileri söz konusudur. Sulindak sülfid ve benoxaprofen'in proteoglikan sentezini stimüle ettiği bildirilmektedir (Malemud ve ark. 1990). Çeşitli araştırmacıların yayınlarında ise fenoprofen, ibuprofen, indometazin, fenilbutazon, salisilatlar, tolmetin grubunun proteoglikan

TEDAVİ GRUPLARI	TİAPROFENİK ASİT		İNDOMETAZİN	
	TEDAVİ ÖNCESİ GAG ATILIMI	TEDAVİ SONRASI GAG ATILIMI	TEDAVİ ÖNCESİ GAG ATILIMI	TEDAVİ SONRASI GAG ATILIMI
ROMATOİD ARTRİT	29.96 ± 0.86*	19.99 ± 0.99*	22.25 ± 0.85**	22.38 ± 1.32**
OSTEOARTRİT	23.59 ± 0.97***	20.00 ± 0.35***	21.73 ± 1.11****	19.39 ± 0.58****
TOTAL	26.78 ± 1.23*****	19.99 ± 0.50*****	22.12 ± 0.67*****	21.63 ± 1.06*****

*p= 0.0029

***p= 0.1175

**p= 0.9301

*****p= 0.0010

***p= 0.0423

*****p= 0.6592

Tablo - 1 : Tiaprofenik asit ve indometazin ile tedavi öncesi ve sonrası idrarda glikozaminoglikan (GAG) düzeyleri.

sentezinde supresyon yaptığı bildirilmektedir. Piroksikam ve TA'in proteoglikan sentezini artırabileceği veya etkisiz kalabileceği de rapor edilmiştir (Maleud ve ark. 1990). Enzimatik degradasyonu inhibe eden ve matriks biosentezinde inhibitör etki göstermeyen ajanlar kondroprotektif etkili olarak değerlendirilmektedir (Vignon ve ark. 1990). Bu etki kartilaj metabolizması ve enzimatik aktiviteyi etkileyerek olabileceği gibi indirekt olarak sinovial hücrelerde hyaluronik asit sentezini stimüle ederek subkondral kemik dolaşımını artırarak da olabilir (Ghosh ve ark. 1990). TA'in kondroprotektif etkiye sahip olduğunu destekleyen çalışmalar yayınlanmıştır (Ghosh ve ark. 1990; Huskisson ve ark. 1990; Maleud ve ark. 1990; Sorkin ve ark. 1985; Vignon ve ark. 1990). Mekanizması açık olmamakla birlikte RA ve OA olgularından gerçekleştirilen fibroblast kültürlerinde TA'in hyaluronik asit ve DNA sentezini % 60-80 arttırdığı gösterilmiştir (Ghosh ve ark. 1990). İnvivo olarak proteoglikan degradasyonunda fonksiyon gösteren önemli enzimlerden biri olan stromelysin aktivitesinin TA kullanımı ile % 40 azaldığı gösterilmiştir (Hasty ve ark. 1990; Vignon ve ark. 1990). Gerek hayvan deneylerinde gerek insan osteoartrozunda TA'ın proteoglikan yıkımını inhibe ettiğini, ancak kollajenaz aktivitesini etkilemediğini gösteren yayınlarda mevcuttur (Sarkin ve ark. 1985).

Bizim araştırmamızın sonuçlarına göre; TA kullanan RA ve OA'lu hastalarda tedaviden sonra idrar GAG atılımında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmektedir. Bu sonuçlar TA'ın potansiyel bir kondroprotektif etkisi olduğunu desteklemektedir. IM kullanan grupta ise tedaviden sonra idrar GAG ekskresyonunda azalma görülme-yip, aksine artan düzeyler tespit edilmiştir. Bu da bu ilacın kondroprotektif etkisi olmadığı görüşünü desteklemekte ve literatür bulgularıyla uyum göstermektedir. Romatizmal hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullandığımız NSAİ ilaçların, eklem kartilajı üzerine etkilerine tam olarak açıklık getirecek

daha çok sayıda araştırmalar yapılması gerektiği kanısındayız.

Yazışma Adresi :

Dr.Fatma A.GENER
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı
Beşevler
06510 ANKARA - TÜRKİYE
Tel : 4 - 212 65 65 / 485

KAYNAKLAR

1. Calin A : Clinical aspects of the effect of NSAID on Cartilage. J Rheumatol 16 : 43-44, 1989
2. Chuck E, Murphy J, Weiss JB, Grennan DM : Comparison of urinary glycosaminoglycan excretion in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, myocardial infarction and controls. Ann Rheum Dis 45 : 162-166, 1986
3. Ghosh P, Wells C, Smith M, Hutndilok N: Chondroprotection, Myth or reality : An experimental approach. Seminars in Arthritis and Rheumatism 19 : 3-9, 1990
4. Hasty KA, Reife RA, Kang AH, Stuart JM : The role of stromelysin in the cartilage destruction that accompanies inflammatory arthritis. Arth Rheum 33 (3) : 388-396, 1990
5. Huskisson EC : Clinical aspects of chondroprotection. Seminars in Arthritis and Rheumatism 19 (4) : 30-32, 1990
6. Kelley W : Textbook of Rheumatology 1989, pp. 42
7. Krajickova J, Macek J : Urinary proteoglycan degradation product excretion in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Ann Rheum Dis 47 : 468-471, 1988

8. Malesud JC, Papay RS, Kammer GM : cAMP - dependent Protein kinase in chondrocyte cultures. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 19 : 10-15, 1990
9. Mbuyi J, Dequcker J, Teblich M, Merlevede M : Relevance of urinary excretion of alcian-blue-glycosaminoglycans complex and hydroxyprolin to disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 9 : 579-583, 1982
10. Mc Carty D : *Arthritis and allied conditions*. 1989, pp. 240
11. Poole AR, Witter J, Roberts N, Piccolo F, Brandt R, Paquin J, Baron M : Inflammation and cartilage metabolism in rheumatoid arthritis. *Arth Rheum* 33 (6) : 790-799, 1990
12. Saxne T, Heinegard D, Wollheim F : Therapeutic effects on cartilage metabolism in arthritis as measured by release of proteoglycan structures into the synovial fluid. *Ann Rheum Dis* 45 : 491-497, 1986
13. Shinmei M, Okado Y, Masuda K, Naramatsu M, Kikuchi T, Harigai M, Shimomura Y : The mechanism of cartilage degradation in osteoarthritic joints. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 19 (4) : 16-20, 1990
14. Sorkin EM, Brogden RN : Tiaprofenic acid. *Drugs* 29 : 208-235, 1985
15. Vignon E, Mathieu P, Broquet P, Loisot P, Richard M : Cartilage degradative enzymes in human osteoarthritis : Effect of a nonsteroidal antiinflammatory drug administered orally. *Seminars in Arth Rheum* 19 (4) : 26-29, 1990
16. Whiteman P : The quantitative determination of glycosaminoglycans in urine with alcian blue 8 GX. *Biochem J* 131 : 351-357, 1973