

Bölüm Editörü: Yücel ÜSTÜNDAĞ

Steroid bağımlı inflamatuvar barsak hastalığında, sigara içilmesi ve tiyopurinlere yanıt

Smoking status and response to thiopurines in steroid-dependent inflammatory bowel disease.

Domènech E, Carrión S, Garcia-Planella E, Mañosa M, Gordillo J, Concepción M, Guarner C, Cabré E. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:971-5.

Inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) olgularında sigaranın tedavi üzerine etkilerini araştıran birkaç çalışma sadece infliximab etkinliği ile ilişkilidir. Bu çalışmalarda da çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Domenech ve arkadaşlarınınca yapılan bu çalışmada, steroid bağımlı ve tiyopurin ile tedavi edilen İBH olgularında sigara içilmesinin ilaç tedavisi üzerine etkileri retrospektif olarak data analizi ile araştırılmıştır.

12 ay boyunca takipte olunan ve Lennard-Jones kriterlerine tanı konmuş 60 ülseratif kolit (ÜK)/103 Crohn hastalığı (CH) olgusunun verilerine ulaşılmış. Aktif sigara tüketimi haftada 7 adetden fazla sigara içilmesi olarak kabul edilmiş, azathiopurin 2-2.5 mg/kg olarak, AZA intoleransı (bulantı kusma, karın ağrısı, flu benzeri tablo, hafif hepatotoksosite) olan olgularda merkaptopurin ise 1-1.5 mg/kg dozunda verilmiş. Steroid bağımlılığı 6 ayda 2 kez steroid kullanım ihtiyacı olması veya steroid doz azaltımı sırasında hastalığın aktive olması olarak tariflenmiş. Tiyopurin yanıtı ise 12 aylık tedavi ile steroid ihtiyacının tamamen (en az 6 ay süre ile) ortadan kaldırılması olarak ifade edilmiş. Yanıt oranı 12 ay içinde İBH olgularında %57 oranında (hem ÜK hem de CH için+) bulunmuş. Tiyopurin yan etki sıklığı CH olgularında %18 iken, ÜK olgularında %7 oranındaymış. CH olgularının %62'si, ÜK olgularının %33'ü sigara içmekteymiş. Hem CH hem de ÜK olgularında tiyopurin yanıtı açısından sigara içilmesinin bir etkisi olmadığı görülmüş. Tedaviye yanıt veren CH olgularının 1/3 ünün yeniden steroid ihtiyacı olmuş ve yaklaşık 1/5'i kurtarıcı diğer tedavilere ihtiyaç gerektirmiş. Sigara içen olgularda yeniden steroid ihtiyacı daha fazla imiş (%53'e karşılık %23) ($p<0.05$). %15 olguda yan etkiler nedeni ile tedavileri sonlandırılmış. Univaryans analizinde ilaç yan etkileri daha çok kolonik tutulumun yokluğunda, CH olgularında, aktif ve yoğun sigara içen bireylerde (haftada 10 dan fazla sigara içilmesi) saptanmış. Multivaryans analizde ise sadece aktif sigara tüketilmesi tiyopurin yan etkileri nedeniyle ilacın kesilmesi için bir risk faktörü olarak ortaya konmuş (OR:0.36).

YORUM

Aslında, tiyopurin ilaçların etkinliğini belirleyen faktörler oldukça kısıtlı olmakla beraber, ÜK varlığı, ileri yaş, daha iyi azatiopurin etkisine neden olurken, yüksek TPMT aktivitesi ile ksantin aldehid oksidaz tek nukleotid polimorfizmi düşük azatiopurin başarısı ile sonuçlanabilmektedir (Smith MA, et al. *Alim Pharmacol Ther* 2009). Bu faktörlerin dışında İBH olgularında tedavi yanıtını etkileyebilecek potansiyelde en önemli ajanlardan birinin sigara olabileceği hipotezi mantıklı görünmektedir. Bu düşünceyi destekleyici birçok neden vardır. Örneğin, sigara içenlerde daha çok CH gelişmekte, daha agresif hastalık seyri olmakta, penetran intestinal komplikasyonlar daha çok görülmekte, immunomodülatör ve cerrahi tedaviler daha çok gündeme gelmektedir (Bruce E Sands and Corya A Siegel. In *Sleinger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease*. Ninth Ed, Saunders - Philadelphia 2010, 1941-73). Aktif sigara içilmesinin özellikle kadınlarda ve yoğun sigara tüketenlerde CH'nın seyri üzerinde olumsuz etkileri daha fazla olmaktadır. Geniş bir hasta grubunda yapılan bir çalışmada da, intestinal rezeksiyon sonrası nüks için preop dönemde azatiopurin kullanımı ve sigara içimi bağımsız birer risk faktörü olarak ortaya konmuştur (Papay P, et al. *Am J Gastro* 2010). Yani sigara içen olgularda cerrahi sonrası nüksler daha çok olmaktadır. Sigara tüketilmesi ve daha ciddi CH ilişkisinin patofizyolojisinde sigaranın intestinal sitokin üretimi ile barsak geçirgenliğinde artışa neden olması, mikrovasküler alanda pıhtılaşmayı arttırması sayılabilir. Önemli bir çalışmada ise karbon monoksidin oksijenaz 1'in neden olduğu immüno-supressif etkileri arttırdığı ortaya konmuştur (Hegazi RA, et al. *J Exp Med* 2005).

Domènech E ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bu çalışmada en önemli sorun, tiyopurin ilaç kullanımının varlığını doğrulayacak şekilde olgularda tiyopurin metabolitlerinin rutin olarak ölçülmesi olmamasıdır. Yani aslında hastaların bu ilacı gerçekten alıp almadığı bilinmemektedir. Diğer nokta ise bu çalışma grubunda sigara içmeyen CH

İletişim: Yücel ÜSTÜNDAĞ

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye • Tel: + 90 372 261 01 69
Faks: + 90 372 261 01 55 • E-mail: yucl_u@yahoo.com

Geliş Tarihi: 21.08.2011 • **Kabul Tarihi:** 21.08.2011

olguları ile sigara içen ÜK olgularında tiyopurin yanıtı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, daha yüksek olarak ortaya konmuştur. ÜK sayı grubunun az olmasının (retrospektif çalışma şekli nedeni ile) önemli bir faktör olduğu görülmektedir. Diğer önemli hususlardan biri, aktif sigara içilmesinin tiyopurinlere başlangıç yanıtının oluşmasında önemli olmaması, ancak sigaraya içmeye devam edenlerde nökslerin daha çok görüldüğünün saptanmasıdır. Ayrıca bu çalışmada sigara içen CH grubunda tiyopurin yan etki sıklığı nedeniyle ilaç kullanımının kesilmesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Başka bir çalışmada da

özellikle hepatotoksisite ve akut pankreatit görülme sıklığının tiyopurin kullanan CH olgularında, ÜK olgularına göre daha fazla olduğu raporlanmıştır.

Sonuç olarak aktif sigara kullanımı tiyopurin kullanımında başlangıç tedavi sonuçlarını etkilemez iken, uzun dönemde ilaç yan etki görülme sıklığı nedeniyle ilaç kesilmesi söz konusu olabilmekte ve sigara içen CH olguları daha çok nökslere maruz kalabilmektedirler. Bu yönde hem hekimlerin hem de hastaların yeteri kadar bilgilendirilmeleri gerektiği düşüncesindeyiz.

Yücel ÜSTÜNDAĞ¹, Erkan PARLAK²

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, ²Gastroenteroloji Kliniği, Ankara