

İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Tedavisinde Siklosporin'in Yeri

Dr. Kadir BAHAR, Dr. Murat PALABIYIKOĞLU, Dr. Selim KARAYALÇIN,
Dr. Hülya ÇETİNKAYA, Dr. Enver ÜNER, Dr. Ali ÖZDEN, Dr. Özden UZUNALİMOĞLU

Özet: Bugüne kadar etiopatogenezi tam olarak belirlenemeyen inflamatuvar barsak hastalığı (İBH)'nin tedavisinde kortikosteroid (KS) ve sulfasalazin (SZ) in yanı sıra, azothioprine, 6-merkaptopurine gibi immünosupresifler de kullanılmaktadır. Organ transplantasyonlarında rejeksiyonu önlemek için yararlanılan, yeni ve etkili bir immünosüpresif olan siklosporin'in, kombine tedavide sadece klasik tedaviye göre klinik remisyona girme süresi üzerinde etkili olup olamayacağını anlamak amacıyla bu çalışma planlandı. Klasik tedavi grubundaki 16 ve siklosporinle kombine tedavi grubundaki 11 hastanın karşılaştırılmasında, siklosporin grubunda klinik remisyona girme süresinin anlamlı derecede kısaldığı gözlemlendi.

Summary: CYCLOSPORINE IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Up to date, the ethiopathogenetic factors taking part in inflammatory bowel disease (IBD) could not have been defined briefly. Today, the cornerstones of the therapy are corticosteroids and sulfasalazine (or 5-ASA). Besides various immunosuppressive agents such as azothioprine, 6-mercaptopurine and methotrexate are being used in refractory cases. Cyclosporine, a new and effective immunosuppressive, seems to be successful in preventing graft rejections.

The aim of the study was to see whether cyclosporine in combination would be effective enough to shorten the time period needed for clinical remission in the active state of IBD when compared with the classical treatment alone.

The classical therapy group A consisted 16 patients with an average of 16.37 ± 10.61 days being needed in order to achieve clinical remission whereas group B of cyclosporine treatment with 11 individuals had an average of 13.73 ± 18.87 days. The statistical analyses showed a significant difference ($p < 0.05$).

Anahtar Kelimeler: İBH, tedavi, siklosporin.

Key Words: IBD, treatment, cyclosporine.

Colitis ülseroza (CU) ve Crohn Hastalığını (CH) içine alan inflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH)'nin etiopatogenezi tam olarak belirlenemediği ve tek bir ajan suçlanamadığından, bugün için tanı klinik, paraklinik, radyolojik, endoskopik ve histopatolojik karakterler üzerine oturtulmaktadır (1). Son yıllarda patogenetik çalışmalar özellikle immün mekanizmalar olmak üzere, bulaşabilen infeksiyöz ajanlar, intestinal

flora, diyet faktörleri, enzimatik değişiklikler ve genetik karakterlerle birlikte vasküler, nöromotor, allerjik ve psikolojik faktörler üzerinde yoğunlaşmıştır (1,6).

İBH'nın medikal tedavisindeki köşe taşları halen anti-inflamatuvar ve immünosüpresifler, kısacası sulfasalazine (SZ) ve kortikosteroidler (KS) dir. SZ ya da yavaş salınımlı 5-aminosalisilik asit (5-ASA) türevleri olan yeni salisilat grubu, SZ'ne göre daha iyi tolere edil-

Ankara Üni. Tıp Fak. Gastroenteroloji Bilim Dalı.

diğinden, son yıllarda sıkça tercih edilir olmuştur (1,2,3). Azathioprine (AZA) ve 6-merkaptopürin (6-MP) gibi immünoşüpresif ajanlar, KS gereksinimini azaltmakta ve refrakter olgularda etkili olabilmektedir. Ancak, etkileri birkaç ay sonra görülmektedir. Uzun süreli ve yüksek doz KS tedavisine göre daha az görülen yan etkileri nedeniyle de gündeme gelen immünoşüpresiflerden methotroxate (MTX) ve siklosporin (CYS), bu grubun umut veren ajanlarından (1,4). Metronidazol, perineal hastalıkta faydalı olmaktadır. Anti-mycobakteriel ilaçlar, sodyum cromoglycate, lidokain, klonidin ve sukralfat'ın etkinliği ile ilgili bilgiler, bugün için küçük seriler ve iyimser olgu sunuları ile sınırlıdır. Omega-3 yağ asitlerinden zengin bir diyet, artmış leukotriene sentezini modifiye etmekte, ancak klinik etkinliği zayıf kalmaktadır. İlk anti-leukotriene ilaç olan zileuton, leukotriene sentezinde önemli bir rolü bulunan 5-lipoksigenaz (5-LO)'ın selektif inhibitörüdür (1,5). 5-LO inhibitörleri arasında antioksidanlar ve aralarında hidroksumik asitlerin de bulunduğu ajanlar sayılabilir. Bismuth bileşikleri, nikotin türevleri ve balık yağı henüz deneme aşamasında olup, aktif İBH'nda arttığı bilinen reaktif oksijen metabolitleri (ROM) ne karşı anti-oksidanların etkinliği hakkında karar verebilmek için, kontrollü klinik çalışmaların sonuçlarını beklemek gerekmektedir (6).

Son yıllarda organ transplantasyonlarında rejeksiyonu önlemek amacıyla kullanılan, yeni, kısa sürede etkili bir immünoşüpresif olan CYS'nin aktif evredeki İBH'nda remisyon sağlamaya yönelik etkisini belirlemek amacıyla bu çalışma planlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Daha önce çeşitli tanı yöntemleri ile İBH tanısı almış ve AÜTF Gastroenteroloji BD'na başvurarak hospitalize edilmiş hastalar randomize olarak ikiye ayrıldı. Her iki grubun gerekli laboratuvar tetkikleri ile endoskopik muayeneleri yapıldı. Yakın takip ile günlük defekasyon sayıları, varsa kanama ve miktarı saptandı. Endikasyon hallerinde destekleyici tedavi uygulandı. Yazılı onayları alındıktan sonra medikal tedavilerine başlanan hastalar, sayıları az olduğu için CU ve CH tedavi grupları şeklinde ayrıma

tabi tutulmadı. Klinik ve endoskopik olarak izlenen olgularda, gaitada kanın makroskopik ve mikroskopik olarak kaybolması, gaitanın şekillenmesi ve defekasyon adedinin 3'ün altına inmesi klinik remisyon şeklinde kabul edildi. Bu aşamada endoskopik kontroller de yapılarak endoskopik remisyona girme süreleri belirlenmeğe çalışıldı.

A grubundaki (klasik tedavi grubu) 16 hastanın 6'sı kadın 10'u erkek; yaş dağılımı 17-59; yaş ortalaması ise 38.4 idi. Bu grupta 13 hasta CU, 3 hasta da CH tanısı almıştı. Olgulardan 5'ine sadece KS (oral ve lavman) (60→20 mg/gün), 11'ine ise KS (60→20 mg/gün) + SZ (veya 5-ASA) (3 gr/gün) uygulandı.

B grubundaki (CYS grubu) 11 hastanın 5'i kadın, 6'sı erkek; yaş dağılımı 19-60; yaş ortalaması ise 37.9 idi. 9'u CU, 2'si de CH tanısı almış olguların hepsi 300 mg/gün oral CYS-A alırken, 5'ine CYS-A+KS, 6'sına da CYS-A+KS+SZ kombine tedavileri uygulandı. Sonuçlar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

TARTIŞMA

Aktif evrede İBH bulunan hastaların A grubundaki başlangıç günlük defekasyon ortalaması 7.4, B grubunda ise 9.3'tü. Klinik remisyona girme süresi A grubunda ortalama 16.37±10.61 gün olarak bulunurken, B grubunda bu süre 13.73±18.87 gün olarak gerçekleşti ve arada anlamlı fark mevcuttu (p<0.05).

A grubundaki CU'lu hastalarda tutulum 3 hastada (%23) sol kolon, 10 hastada (%77) rektosigmoid tipte iken, B grubunda 4'ü (%44.4) sol kolon, 3'ü (%33.3) rektosigmoid ve geri kalan 2'si (%22.3) ise diffüz tipte idi (Bkz. Tablo I).

B grubunda CH bulunan bir hastada klinik remisyon izlenmesine rağmen, endoskopik ve radyolojik remisyon saptanamadı. Diğer hastalar genellikle klinik remisyonu takiben endoskopik remisyona girdiler. Ancak, klinik remisyon sonrasındaki endoskopik tetkikler çeşitli nedenlerle her hastaya farklı süreler içinde uygulanabildiğinden, bir hataya yol açmamak için değerlendirmeye alınmadı.

Sigara konusunda uygulanan anket sonucunda, A grubunda CH bulunan 2 hastanın yarım ile 1

Tablo 1: İBH olgularının özellikleri.

	A Grubu	B Grubu
CU		
Rektosigmoid tipi.....	10 (%77).....	3 (%33,3)
Sol kolon tipi.....	3 (%23).....	4 (%44,4)
Diffüz tipi.....	(-).....	2 (%22,3)
Total.....	13.....	9
CH		
Ileo-colitis.....	(-).....	1
Kolonun crohn hastalığı.....	3.....	1
Total.....	3.....	2

paket, B grubunda da yine CH bulunan 1 hastanın yarım paket/gün sigara kullandığı, diğer hastaların ise hiç sigara kullanmadıkları gözlemlendi.

TARTIŞMA

KS ile kontrol edilemeyen, cerrahiye aday olmayan ya da KS ile kontrol altına alınmış ancak ciddi yan etkiler ortaya çıkmış İBH olgularında kullanılmaları önerilen immünoşüpressiflerin CU'ya göre CH'da daha etkili oldukları öne sürülmektedir (7).

Transplante graft rejeksiyonunu interleukin-2 (IL-2) sentezi ve salınımını inhibe ederek yapan CYS, helper T-hücre fonksiyonlarını azaltmaktadır. Günümüze kadar yapılmış klinik çalışmalar, CYS'in İBH tedavisindeki rolünü açıklayabilmekten uzak kalmaktadır (8,9,10,11). Potansiyel toksisitesi ve optimal kan seviyesi belirlenmesindeki varyasyonlar, klinik kullanım ve optimal doz konularındaki netleşmeğe engel olmaktadır. Buna rağmen, ön sonuçlar CYS'in KS'lerle sinerjist olarak hareket edebileceğini ve klasik immünoşüpressiflerden daha çabuk bir cevap oluşturabileceğini düşündürmektedir. FK-506 gibi yeni immün-modülatörler ise halen deneme aşamasındadır.

Çalışmamızda, CYS-A'nın, aktif evredeki İBH'nda remisyona sağlamaya yönelik anlamlı bir fark oluşturduğu izlenmektedir. Kronik CH'nda yapılan çift kör bir çalışmada, 3 aylık oral uygulama sonrasında tedavi hedefleri açısından plaseboya üstün, CAH aktivite indeksi yönünden ise plasebo ile aynı bulunmuştur (12). Bir başka çalışmada ise, steroide cevap vermeyen 15 akut CU olgusunun 11'inde klinik düzelme sağlanmıştır (13).

Gruplarda dikkati çeken bir başka özellik de, CU'lı hiç bir hastanın sigara içmediği, buna karşılık 3 CH'lı olgunun ise değişik miktar ve sürelerde sigara kullandığıdır. Kontrollü çalışmalar, sigaranın direkt ya da indirekt yolla CU'ya karşı koruyucu etki yaptığını ve CH olgularında sigara içme oranının kontrollere göre anlamlı ölçüde yüksek olduğunu göstermektedir (14,15). Çeşitli gruplar, CU gelişme riskinin sigara içmeyenler ya da içip bırakanlarda, halen kullananlara göre yükseldiğine işaret etmişlerdir (16,17). Sigaraya son verilmesinin CH'nda, sigaraya başlanmasının ise CU'da klinik tabloya olumlu etki edip etmeyeceği sorusu incelenmeğe muhtaçtır.

İBH'nda CYS kullanımının etkinliğini gösteren yayınların yanısıra, aksini iddia edenler de bulunmaktadır. Bu çalışmada, olgu sayısı sınırlı olmakla birlikte, klinik remisyona girme süresi istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, CYS'le kombine tedavinin klasik tedaviden daha etkili olduğu görülmektedir. Olgu adedinin çeşitli serilerde artışı ile bu konuda daha kesin sonuçlara ulaşma olasılığı artacaktır. Etiopatogenez ve tedavi konusunda yeni arayışların devam ettiği günümüzde, CYS'in gelecek için umut veren ajanların ön sıralarında yer alacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Madsen JR, Laursen LS, Lauritsen K: Chronic inflammatory bowel disease. *Nord Med*, 1992; 107 (10): 254-60.
2. Van Gossum A: Therapeutic efficacy of 5-ASA molecules in idiopathic intestinal inflammatory diseases-critical review. *Acta Gastroenterol Belg Sep-Dec 1992*; 55 (5-6): 462-71.
3. Mulder CJ, Tytgat GN: Topical corticosteroids in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. Apr 1993; 7 (2): 125-30.
4. Kozarek RA: Immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* Apr 1993; 7 (2): 117-23.
5. Rask Madsen J, Bukhave K, Laursen LS, Lauritsen K: 5-Lipoxygenase inhibitors for the treatment of inflammatory bowel disease. *Agents Action* 1992: 837-46.
6. Simmonds NJ, Rampton DS: Inflammatory bowel disease-a radical view. *Gut* July 1993; 34(7): 865-68.
7. Stenson WF, Mac Dermott RP: Inflammatory bowel disease. In: Yamada T, Alpen DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE, Editors. *Textbook of Gastroenterology*. Volume two. J.B. Lippincott Company, 1991: 1631.
8. Hanauer SB: Inflammatory bowel disease revisited-newer drugs. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25 (Supp. 175): 97-106.
9. Allison MC, Pounder RE: Cyclosporine for Crohn's disease (Letter). *Lancet* 1984; 1: 902-903.
10. Bianchi PA, Modelli M, Quarta di Palo F, Ranzi T: Cyclosporine for Crohn's disease (Letter). *Lancet* 1984; 2: 1242.
11. Lichtiger S, Present DH: Cyclosporine-A in the treatment of severe, refractory ulcerative colitis (Abstract). *Gastroenterology* 1989; 96: A-301.
12. Bryskow J, Freund L, Rasmussen SN, et al: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Chron's disease. *N Eng. J Med* 1989; 321: 845.
13. Lichtiger S, Present DH: Cyclosporine in the treatment of severe ulcerative colitis. *Lancet* 1990; 336: 16.
14. Logan RF, Edwards M, Somerville RW, Langman MJ: Smoking and ulcerative colitis. *Br. Med. J* 1984; 288: 751-53.
15. Somerville RW, Logan RF, Edwards M, Lanman MJ: Smoking and Crohn's disease. *Br. Med J* 1984; 289: 954-56.
16. Harries Ad, Baird A, Rhodes J: Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J* 1982; 284: 706.
17. Calkins B: Smoking factors in ulcerative colitis and Crohn's disease in Baltimore. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 498.