

İnflamatuvar barsak hastalığı: tedavide yenilikler

Dr. Hülya UZUNİSMAIL

Bu bölüm, 2 gruba ayrılarak incelenebilir. İmmunomodulator tedavi başlığı altında uygulanan ilaçlar veya tedavi yöntemleri, inflamasyonda rol oynayan hücreler ve/veya sitokinler üzerine etkidirler ve bunların büyük bir bölümünü de immunosupressör ilaçlar oluşturmaktadır. İmmunomodulator tedavi, klasik tedavi ile yanıt alınamayan (steroid dirençli) veya devamlı yüksek doz steroid kullanımı gereken (steroid bağımlı) olgularda uygulanmaktadır. İkinci grupta ise, klasik tedaviye yardımcı olması veya yerini alması amacı ile kullanıma girmiş ilaçlar bulunmaktadır.

I. İMMÜNOMODULATOR TEDAVİ

İmmunosupressif ilaçlar

- Purin analogları (azathioprine -AZA, 6 mercaptopurine - 6 MP)
- Cyclosporine A (CsA)
- Methotrexate (MTX)
- FK 506 (Tacrolimus), Fusidic asit, Rapamycin

Alternatif immünomodulator tedavi

- T hücre aferezi ve lökosit aferezi
- İntravenöz IgG
- Interferon alfa 2a ve 2b
- anti TNF antikorları
- anti CD4 antikorları

Sitokinlere yönelik tedavi

II - DİĞER YENİ TEDAVİLER

- LTB4'ü azaltanlar
- Antioksidanlar
- Kısa zincirli yağ asitleri
- Hiperbarik oksijen
- Nikotin ve diğerleri
- AZA, 6MP

AZA ve 6MP, purin ribonükleotid sentezini, purin sentezinde rol oynayan enzimlerin yerini alarak inhibe ederler ve DNA sentezini etkilerler. T hücresi ve ona bağlı cevaplarda selektif etki gösterirler. Ön ilaç olan AZA vücutta 6MP'ye dönüşür, 6MP'nin purin antagonist olan metabolitleri 6-thioguanine nükleotidlerdir (1). İlk kez 1952'de lösemili hastaların tedavisi için kullanıma giren bu ilaçların immunosupressif etkileri daha sonra anlaşılmış ve ülseratif kolitisli (ÜK) 1 hastada 1962'de, Crohn hastalığında da (CH) 1969'da kullanılmışlardır.

1970'li yıllar bu ilacın yararlılığının tartışılmasıyla geçmiştir. O yıllarda yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde, bazılarında bu ilaçların etkili, bazılarında da etkisiz bulunduğu görülmektedir. Bu farklı sonuçların da aslında kullanım süresi ile ilgili olduğu, 1980'de Present'in çalışması ile ortaya çıkmıştır (2). Bu çalışmada ilacın optimal etki süresi 3.1 ay olarak bildirilmiştir. İlk çalışmalarda ilacı etkisiz bulanlar 2-4 ay arasında, etkili bulanlar ise en az 6 ay süre ile kullanılmışlardır. Bu grupta bulunan O'Donogh-

İnflamatuvar barsak hastalığında kortikosteroid ve 5-aminosalisilik asit tedavisi yanında yeni tedavi arayışları küratif tedavi bulununcaya dek sürecektir.

hue 1 yıl süre ile (2mg/kg/gün) AZA tedavisinde, aynı zamanda fistül kapanmasını da ilk kez göstermiştir (3).

Doz 6MP için 1-1.5 mg/kg/gün, AZA için 2-2.5 mg/kg/gündür. Aktif metabolitlerinin uzun yarılanma ömrü nedeniyle günde 1 kez (oral) verilirler. IV AZA uygulaması bir çalışmada yapılmıştır (1).

Bazı yazarlar tedavinin düşük doz ile başlanıp (50 mg/gün), giderek artırılmasını önermektedirler, ancak Sandborn ilk aylarda görülen yan etkilerin ilaç dozuna bağlı olmadıkları (allerjik) için düşük dozda da gelişebileceğini, böyle bir uygulamaya gerek olmadığını, düşük dozla başlamanın toksisiteyi önlemeyeceğini sadece geciktireceğini savunmaktadır. Tedavi sırasında ilacın yan etkilerinin saptanması ve doz ayarlaması için total kan sayımı, transaminazlar ve amilaz değerlerinin belirli aralarla tekrarlanması gerekir, bu aralar farklı yazarlara göre farklılık göstermektedir. Genelde önerilen kontrollerin, ilk 3 ay her 2 haftada 1, daha sonra 3 ayda bir yapılmasıdır. Sandborn ilk 4 hafta haftada 1, ikinci 4 hafta ayda 2, ardından da her 1-2 ayda total kan sayımının yapılmasını, transaminazların ise 3-4 ayda bir kontrol edilmesini önermektedir (1). Ancak ilk aylarda amilazın haftalık aralarla kontrol edilmesi uygun olur. Hedef organ kemik iliği olduğu için doz ayarlamasında hematolojik tolerans ön planda rol oynar. Genellikle ilk 1 ay içerisinde gelişen allerjik reaksiyon veya pankreatit yan etkisinde kesilen ilaca yeniden başlanmaz (4-6).

Steroide dirençli veya bağımlı (ort 21 mg/gün) 97 CH'de, 24 ay, 1.5 mg/kg/gün 6MP tedavisi uygulayan Present'in sonuçlarına göre, steroidin kesilmesi (remisyonun

sağlanması) %55, steroid dozunun azaltılması %20 (ort 6 mg/gün), fistül kapanması %31, fistül kısmi iyileşmesi %24'tür (2). 78 olguyu kapsayan, 19 ay 1-1.5 mg/kg/gün AZA ile yapılan daha yeni bir çalışmada ise benzer sonuçlar alınmıştır (6). Her iki çalışmada da CH'de %15'den az oranda (97/700-%14 ve 78/600-%13) purin analoglarına gereksinim olmuştur. Purin analoglarının optimal etki süresi ortalama birinci çalışmada 3.1 (2 hafta - 9 ay), ikincide 3 ay olarak bildirilmektedir. Bu nedenle bu ilaçlar tedaviye eklendiğinde steroidin hemen kesilmemesi, ilacın optimal etkisinin oluşmasına zaman tanınması gerekmektedir.

Purin analogları ile remisyon sağlandıktan sonra ilaca devam edildiğinde relaps oranı düşmektedir (1).

İdame tedavisi olarak kullanım süresi ne olmalıdır sorusunun cevabı aslında henüz kesinlik kazanmamıştır. Bazılarına göre 2 yıl bazılarına göre devamlı kullanım olarak bildirilen bu sürenin değerlendirilmesine Bouhnik'in çalışması yardımcı olacak niteliktedir (7). Retrospektif olarak 6 aydan uzun purin analogu kullanan 157 hastayı, herhangi bir nedenle ilacı bırakanlar ve hala kullanmakta olanlar şeklinde ikiye ayırıp relapsları değerlendirmişlerdir. İlacı devamlı alanlarda relaps oranları 1. yılda %11,5. yılda %32 iken, kesenlerde %38 ve %75 bulunmuştur. İncelemelerinin ilginç sonucu ise ilacı 4 yıl kullanıp kesenlerle hala kullananlar karşılaştırıldığında relaps oranlarında anlamlı farklılık olmamasıdır. Bu durumda idame tedavisinin süresi 4 yıl olabilir.

Sonuç olarak steroide dirençli veya bağımlı veya fistül bulunan CH'de purin analogları kullanılır, bu ilaçlarla remisyona girmiş olgu-

larda da idame tedavisi olarak kullanılmalıdır.

Purin analogları ÜK'de de, kronik aktif, steroid bağımlı veya dirençli olgularda remisyona sağlama veya steroid dozunu azaltmada etkilidir. 87 olguyu içeren bir çalışmada %48 oranında remisyona, %13 oranında da steroid dozunda azalma bildirilmektedir (8).

Lobo'nun (9) çalışmasında ağır, tedaviye dirençli ve kolektomi planlanan 28 olguda %46 remisyona bildirilmesine rağmen uzun optimal etki süresi nedeniyle ağır atakta kullanılmazlar (1).

Bu ilaçlarla remisyona girmiş ÜK'li olgularda relapsı önlemede etkilidirler (5).

Yan etkilerin bir grubu, allerjik tip reaksiyonlardır (pankreatit, ateş, döküntü, artralji). Lökopeni ilacın kullanımı sırasında her zaman oluşabilen ve dozun azaltılması veya geçici kesilmesi (2-5 gün) ile düzelebilen bir yan etkidir. 60 aydan uzun süre, 396 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hospitalizasyon gerektirecek kadar ağır kemik iliği depresyonu %2 hastada gelişmiştir. İzole trombositopeni rastlanmamıştır. Bulantı, özellikle başlangıçta çok sık görülen bir yan etkidir, ama ilacın kesilmesini gerektirecek şiddette 1 olguda saptanmıştır. Aynı çalışmada, infeksiyon %7, pankreatit %3 olarak bildirilmektedir (4). Pankreatit veya diğer allerjik reaksiyonlar (%2) gelişenlerde ilaç kesildikten sonra tekrar başlanırsa semptomlar yeniden oluşmaktadır. Neoplazma riskinin artması korkulan bir yan etki olmasına rağmen hem yukardaki çalışmada, hem de 755 hastayı içeren bir başka çalışmada genel popülasyona göre farklılık bulunmamıştır (10).

Bir başka yan etki, hayvan çalışmalarında gösterilmiş olan teratojenik etkidir. Yukardaki ilk çalışmada ve transplant popülasyonunda doğan bebeklerde anomali gözlenmiştir (4, 11).

Purin analoglarının topikal etkisinden yararlanmak amacı ile lavman şeklinde kullanımı bugüne kadar bildirilmemiştir. Aslında aşırı bulantı nedeni ile oral ilacı tolere edemiyen lösemili çocuklara rektal 6MP uygulamış ve

kan seviyeleri oral alımdan daha yüksek bulunmuştur. İnflamatuvar barsak hastalığında (İBH), distal tutulumlu olgularda amaç, ilacın kan seviyelerini fazla yükseltmeden, topikal etkisinden yararlanmaktır bu nedenle de 6MP uygun olamaz. Ancak AZA ile yapılan son bir çalışma, bu ilacın lavman şeklinde verilmesi ile kan seviyelerinin yükselmediğini göstermektedir (12). Klinik yararlılığını gösteren çalışma henüz yoktur.

CsA

Transplant rejeksiyonunu önleme amacı ile 1983'te ilk kez kullanılan CsA Norveç'te yetişen toprak mantarının (*Tolypocladium inflatum* gams) metabolik ürünlerindendir. Moleküler seviyede T hücre aktivasyonunda anahtar enzim kalsinörine bağlanıp etkisini inhibe eder. Antijene bağlı T hücre uyarılmasında ilk sinyallerin iletilmesi bu nedenle azalır, sonuçta interleukin 2 (IL-2) ve reseptörlerinin (IL-2R) gen yazılımı inhibe olur. Sadece IL-2 değil diğer sitokinler de (interferon- γ , IL-3, 4, 5, tumor necrosis factor α) azalır. Postreseptör seviyede de IL-2 etkisini azaltır. Bu ilacın ayrıca antijen sunan hücrelerden MHC ekspresyonunu ve IL-1 ve IL-1 R salınmasını azaltıcı etkileri de bulunmaktadır (1, 13, 14).

Suda çözünmez, ampulleri etanol/peglicol-5 oleate, oral preparatları zeytinyağı içerisinde çözündürülür. Oral kullanımda ince barsaktan emilir, lenf dolaşımına geçer, karaciğerde cytochrome p-450 enzimi ile metabolize edilir. Emilim için normal safra sekresyonuna gereksinim vardır, ancak yeni mikromilsiyon şekillerinin emilimi ortamda safra tuzu bulunmadan olabilmektedir. Kısalmış intestinal transit zamanı, emilimi azaltır (1, 14).

Oral alımdan sonra en yüksek kan seviyelerine 1-8 saatte ulaşır. Kanda %50 eritrositler, %5 lenfositler, kalanı yüksek ve düşük dansiteli lipoproteinler ve plazma lipoprotein fraksiyonları içerisinde bulunur. Toksik, yarılanma ömrü uzun ve pik değerleri çok farklı bir ilaç olması nedeni ile kan (tüm) seviye-

lerinin sık kontrolleri gerekir. CsA kan değerlerinin saptanması için farklı teknikler uygulanır (radioimmünoassay, RIA -monoklonal veya poliklonal- ve high performance liquid chromatography HPLC). Organ transplantasyonlarında 150-300 ng/mL, otoimmün hastalıklarında daha düşük 100-250 ng/ml kan seviyeleri sağlayacak dozlar kullanılır. 251-300 ng/ml veya üzerindeki kan CsA değerleri sağlandığında ilacın yüksek dozda kullanımı söz konusudur (1, 13, 14). IV 2-4 mg/kg/gün oral 8-16 mg/kg/gün'e eşdeğerdir (1).

CsA, tedaviye dirençli hastalara (CH ve ÜK), 1984'ten itibaren uygulanmaya başlanmış, ilk geniş hasta sayılı ve kontrollü çalışma ise 1989'da bildirilmiştir. Brynskov ve arkadaşları (15), 71 tedaviye dirençli kronik aktif CH'de, 5-7.5 mg/kg/gün oral CsA ile, ortalama 2 hafta içerisinde %59 iyileşme bildirmektedirler, 3. ayın sonunda bu oran %38'e düşmesine rağmen kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ancak aynı yazarların daha sonraki çalışmalarında ilacın kesilmesinden sonra iyileşmenin devam etmediğini bildirmektedirler (16). Daha düşük oral dozların (5 mg/kg/gün) kullanıldığı 3 çalışmada ise ilacın kronik aktif CH'de remisyonu sağlamada ve idamede anlamlı etkinliği gösterilememiştir (1). Bunlar arasında bulunan Feagan (17), 151 olguda (kontrol grubu 154) kan CsA seviyelerini 200 ng/mL'de tutmaya çalışmıştır ve bu değerler için bazı hastaların ilaç dozunu 15 mg/kg/gün'e yükseltmek gerekmiştir.

Fistüllü hastalarda ilacın 4 mg/kg/gün IV, devamlı perfüzyon şeklinde kullanımı ile kısa sürede (10 günden az) %80 civarında fistül kapanması saptanmış ancak ardından oral uygulamaya geçildiğinde kapanan fistüllerin çoğunun tekrar açıldığı görülmüştür (18).

Bu durumda CsA, kısa sürede gelişen pozitif etkisi nedeni ile CH'de ağır ve steroide dirençli olgularda kullanılabilir. Fistüllü hastalarda kısa sürede fistülün kapanmasını sağlar ama bunun geçici olduğu da bilinmelidir. İdame tedavisinde etkili değildir.

CsA ÜK'de ağır, steroide dirençli olgularda

kullanılır. ÜK'li hastaların yaklaşık %15'i ağır ÜK atağı ile hospitalize edilirler ve bunların %60'ı yüksek doz IV kortikosteroid tedaviye cevap verirler, kalan grup için kolektomi uygulanır. İşte CsA, bu grup için yeni bir tedavi şansı sağlamaktadır. İlacın bu hastalara etkinliğini gösteren, aynı yazarlar tarafından yapılmış 2 çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda 4 mg/kg/gün CsA, IV ve devamlı perfüzyon şeklinde uygulanmıştır. Birinci çalışmada 10 gün ikincisinde 7 gün, 300 mg/gün IV hidrokortizon tedavisine cevap vermeyen ve kolektomi planlanan hastalar tedaviye alınmışlardır. Steroid tedavisine aynı şekilde devam edilirken yukardaki dozda CsA eklenmiştir ve hastaların kan CsA seviyeleri 400-600 ng/mL arasında seyretmiştir. Devamlı perfüzyon şeklindeki uygulama ile 10 kat daha yüksek kolon CsA konsantrasyonlarının elde edildiği bildirilmektedir. Pozitif klinik cevap 4-12 gün içerisinde, olguların %73 ve %81'inde alınmış, daha sonra 6-8 mg/kg/gün oral preparatlarla tedaviye devam edilmiştir. 6. ayın sonunda olguların %45'inde iyiliğin devam ettiği gözlenmiştir. Çalışmacılar olguların pankolitli olmasına, megakolon bulunmamasına, birlikte amib, dışkıda C difficile toksini, aktif fungal, viral enfeksiyon ve sepsisemi olmamasına özen göstermişlerdir. ALT, AST değerleri normalin 3 katından, bilirubin değerleri 2 katından, kreatinin değerleri normalin %33'ünden fazla olanlar tedaviye alınmamışlardır. Tedavi sırasında kan CsA değerleri, BUN, kreatinin, elektrolitler ve ALT, AST günlük takip edilmiştir. Kreatinin bazal değerinin %30'unun (veya üre kreatinin klirensi %20'den fazla azaldığında), ALT, AST bazaldeğerinin %50'sinin üzerine çıktığında veya Ca kanal blokerlerine rağmen TA 2 gün üst üste 160/90 mm Hg'nin üzerinde olduğunda ilacın dozunu %50 azaltmışlardır (19,20).

Kronik aktif steroide bağımlı ÜK'de, steroide dirençli hafif, orta aktif ÜK'de ve idame tedavisinde CsA kullanılmaz.

Yan etkiler; renal yetmezlik (%6), hipertansiyon (%11), fırsatçı enfeksiyonlar (%3), şuur bulanıklığı (%1), parestezi (%26), tremor

(%7), başağrısı (%5), jinja hiperplazisi (%2), hirsutismdir. En korkulan yan etki renal yetersizliktir. Renal yetersizlik gelişmeyen olguların da %15'inin, böbrek biyopsilerinde band şeklinde interstisyel fibroz, tübüler atrofi ve arterioller değişiklikler gösterilmiştir. Sonuçta hastalar çok yakından izlenip, doz ayarlaması yapılmış bile olsa %21 oranında (%6 renal yet +%15 histolojik değişiklikler) CsA'ya bağlı irreversibl nefropati riski altındadırlar. Ayrıca bu tedavi altındaki hastaların glomerul filtrasyon oranlarında, afferant arteriollerindeki vazokonstriksiyon sonucu %20 azalma saptanmaktadır ve ilacın kesilmesinden sonra 2 hafta sonra bu etki ortadan kalkmaktadır (fonksiyonel renal toksisite) (1,14). Parestezi ve tremor serum kolesterol ve Mg seviyeleri düşük olanlarda görülmektedir(14). Malinite görülme sıklığı (özellikle lenfoma, kaposi sarkomu ve solid tümörler) ilacın uzun süre kullanımında genel popülasyona göre daha fazladır, ancak IBH grubunda bildirilmemiştir (1).

Lavman şeklinde kullanımda kan CsA seviyeleri oral alıma göre düşük bulunmuş ve distal tutulumlu, tedaviye dirençli ÜK'de kullanılmıştır. İlk çalışmalarda 250 mg/gün, 2 haftalık tedavi ile klinik ve histolojik iyileşme bildirilmiş, 350 mg/gün ile yapılan bir başka çalışmada ise etkisiz bulunmuştur (21,22).

MTX

Bir anti metabolit olan MTX, folik asid metabolizmasındaki pek çok enzim üzerinde etkilidir ve özellikle DNA sentezinde önemli rolü olan dihydrofolate reductase inhibitörüdür. Bu nedenle hücre proliferasyonu, antikör oluşumunu engeller. Moleküler yapısı IL-1'e çok benzediği için onun inflamasyondaki etkisini azaltır. Adenozin sentezini artırıcı etkisi ile de kuvvetli antiinflamatuvar özelliği bulunur. Son 10 yıldan beri psöriasisli hastalarda ve romatolojide düşük dozlarda kullanılmakta olan MTX 1989'dan itibaren IBH'li olgularda kullanılmaya başlanmıştır. Uygulama oral veya IM (haftada 1 kez -h) yapılır ancak hangi yolun daha etkili olduğu açıklığa kavuşmamıştır (1,13). MTX ile tedavi edi-

len hastalarda klinik cevap 2-8 hafta arasında alınır (1).

Bu konuda yapılan ilk çalışmada tedaviye dirençli CH (14) ve ÜK'li (7) hastaya 25 mg/h IM 12 haftalık uygulama sonuçlarında tam remisyon 4 ve 1, steroid dozunda belirgin azalma da 6 ve 4 olguda gözlenmiştir (23). CH'de oral (haftada 3 kez 5 mg ile, 1 yıl) tedavi sonuçlarında ise pozitif cevap %54'tür, bu şekilde uygulama ile yan etkiler biraz daha fazla oranda bildirilmiştir (24). 141 CH'yi kapsayan, kontrollü bir başka çalışmada (IM) remisyon %39, kontrol grubunda ise %19 bulunmuştur (25).

ÜK'de oral 12.5 mg/h MTX ile yapılan çok merkezli bir çalışmanın sonuçlarına göre remisyonu sağlamada ve relapsı önlemede etkili bulunmamıştır (26).

MTX'in en önemli yan etkisi kemik iliği supresyonudur (%10-24). Bu nedenle kansayımının sık aralarla takibi, geçici ilaç kesimi ve ardından doz azaltılmasını gerektirir. Transaminazlarda yükselme (%5) alkol alanlarda ve obezlerde daha sık görülür. Uzun süre kullanımda hepatik fibroz/siroz (toplam doz 1500 mg'nin üstünde) psöriasis tedavisinde %0-29 oranlarında, romatoid artritde %1 olarak bildirilmektedir. Bulantı, kusma ve stomatite neden olur. Nadir ama önemli bir yan etki de hipersensitivite pnomonisidir (1, 13).

FK-506 (tacrolimus), rapamicine, fusidic asid de klinik çalışmaların başlatıldığı diğer yeni immünosüpresif ajanlardır.

ALTERNATİF İMMUNOMODULATÖR TEDAVİ

Bu gruptaki tedaviler arasında bulunan T hücre aferezi IBD'de ilk kez Bicks (27) tarafından uygulanmıştır. 54 kronik aktif steroid bağımlı CH'yi içeren seride, steroid ve total parenteral beslenmeye eklenen bu tedavi ile %89 oranında remisyon sağlandığı bildirilmektedir. Farklı filtrelerle yapılan bir uygulamada da lökosit aferezi denenmiş, çok iyi veya orta derecede pozitif cevap %84 olguda alınmıştır (28).

IV IgG, endotoksinlerin uzaklaştırılması ve immünoregülasyon amacı ile uygulanmıştır. 2-5 gün süren ilk kür ve ardından 2 haftada bir yapılan tedavide, olguların hepsinde kısa sürede klinik düzelme olduğu ve %50'sinde de bu durumun devam ettiği bildirilmektedir (29).

Interferon alfa (2a ve 2b) ve gamma ile yapılan çalışmalar daha çok CH'li olgulara uygulanmıştır. Hasta sayıları az olan bu çalışmaların bazılarında aktivite indekslerinde değişme olmadığı bazılarında da klinik düzelmeye karşın endoskopik düzelme olmadığı bildirilmektedir (13). ÜK'li 28 hastayı içeren bir çalışmada ise pozitif cevabın 15 gün içerisinde alındığı ve olguların %93'ünün 2 yıl sonunda da klinik ve histolojik remisyonda olduğu bildirilmektedir (30).

İnflamasyonda etkili proinflamatuvar stokin TNF-a'ya karşı antikorlarla ilk kez 10 yaşında tedaviye yanıtız CH'li bir çocukta sonuç alınmış, ardından 10 CH'yi içeren bir seride %80 olguda hastalık indeksinde belirgin azalma gözlenmiştir (31).

T hücresinde bulunan CD4 molekülüne karşı geliştirilmiş antikorlar T hücresinin antijeni tanımasını ve ona karşı gelişen cevabı azaltırlar. Romatoid artritte bu antikorlarla kısa süreli pozitif sonuçlar bildirilmektedir. Bu tedavi İBH'li olgularda da denenmiştir, bunlar arasında en fazla hasta sayısı olan çalışmada, 7 günlük birinci kürden sonra pozitif cevap oranı yüksek bulunmuş, ancak daha sonra 2 kür uygulanmasına karşın 15. ayda remisyondan devam etmediği gözlenmiştir (32). Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için kürlerin araları ve doz konusunda karşılaştırmalı çalışmalara gerek vardır.

Sitokinlerden IL-1, antijene bağlı cevabın başlaması ve inflamasyon hücrelerinin dokuya toplanmasında etkili önemli bir proinflamatuvar sitokindir. IL-1'in etkisini azaltma amacı ile çeşitli uygulamalar bulunmaktadır. IL-1'in makrofajlardan salınmasını azaltacak ICE (interleukin -b converting enzime) inhibitörleri sentez edilmiştir, ancak henüz deneysel safhadadır. Salındıktan sonra etkisini azaltma amacı ile solubl IL-1 reseptörleri (R)

de rekombinan olarak sentez edilmiştir, ilk sonuçlar beklenen düzeyde başarılı bulunmamıştır. Aynı etkiyi gösteren anti IL-1 antikorlar klinikte kullanılmaya başlamıştır. Reseptör seviyesinde etkisini azaltma amacı ile anti IL-1R antikorları klinik çalışma devresindedir. Rekombinan IL-1R antagonistleri sentez edilmiştir, ilk uygulamalar şokta yapılmış, pozitif sonuçlar alınmıştır. Yarılanma ömrü kısadır, 20-30 mg/mL'nin yan etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (33).

IL-2 ve IL-2R antikorları da deneysel ve klinik çalışma devresindedir (13).

LÖKOTRIEN B4'Ü AZALTAN TEDAVİLER

Araşidonik asid (AA), diyetle alınır veya linoleik asidin modifikasyonu ile vücutta yapılır. Poliansatüre yağ asididir ve hücre membranlarında fosfolipidlere esterifiye edilir. AA'nın enzimatik yıkımı ancak bu membran fosfolipidlerinden, fosfolipazın etkisi ile serbest kalmasından sonra başlar. AA'nın, 5 lipoksijenaz + FLAP (five- lipoxygenase activating protein) enzim sistemi ile oluşan metaboliti lökotrien B4'tür (LTB4). LTB4 inflamasyonda, nötrofil kemotaksisi, adezyonu ve degranülasyonunu sağlayan önemli bir mediatördür ve İBH'de hasta dokuda ve rektal dializatlarında artar. Bu nedenle İBH tedavisinde LTB4'ü azaltma amaçlı olanlar da geniş bir bölüm oluştururlar (34).

Bu gruptaki tedavilerin bir bölümü membran fosfolipidlerinin yapısını değiştirip, AA'nın yerini eicosapentanoik asidin (EPA) almasını sağlamayı amaçlamaktadır. Balık yağı EPA ve docosahexaenoic asid içermektedir. EPA'nın lipoksijenaz enzim sistemi ile oluşan metaboliti LTB5'tir nötrofil kemotaksisi üzerine etkisi LTB4'e göre belirgin azdır (34). Balık yağı ile yapılan karşılaştırmalı çalışmaların çoğunda, doku LTB4 seviyelerinde çok belirgin olmayan düşüş ve orta derecede klinik yararlılık bildirilmektedirler (13).

Oral aktif 5 lipoksijenaz inhibitörü zileutonla Collawn, 28 gün 800 mg/g dozunda klinik, sigmoidoskopik ve histolojik düzelme bildirilmektedir (35). Bir başka çalışmada ise orta aktif ÜK'de 2400 mg/g ile remisyona giren

olgu oranı %25'tir (36).

5-lipoksijenaz, ortamda Ca++ varlığında aktif bir enzim olduğu için tedavide Ca kanal blokeri (verapamil) denenmiş ama başarılı olmamıştır. Yeni sentez edilen FLAP inhibitörü (MK-886) ile rektal dializatlarda 20-24 saat süren LTB4 azalması gösterilmiştir (37).

Antioksidanlar: Doku hasarı ve inflamasyonun artırılmasından sorumlu reaktif oksijen radikallerini uzaklaştırmak amacı ile antioksidanlar da tedavide kullanılmışlardır. Karşılaştırmalı ve 136 hasta ile yapılan bir çalışmada kontrol grubu 5ASA alırken iki ayrı gruba 5ASA+ allopurinol veya 5ASA+dimetilsülfoksid verilmiştir. Remisyon %51, %84, %84 bulunmuştur (38).

Kısa zincirli yağ asitleri: Kolon epitelinin enerji kaynağı olan kısa zincirli yağ asitlerinin, ÜK'li mukozada utilizasyonunun azaldığı gösterilmiş ve bunların lavman şeklinde verilmesi ile iyileşmenin hızlanacağı düşünülmüştür. Bu amaçla kısa zincirli yağ asitlerini içeren (asetat, propionat ve butirat) veya sadece butirat içeren lavmanlar kullanılmıştır. Çalışmaların büyük çoğunluğunda klinik, endoskopik ve histolojik skorlarda

düzelme gösterilmiştir (13).

Hiperbarik oksijen tedavisi: CD'de sık gözlenen perianal lezyonlarda sekonder aneorob bakteri infeksiyonu ve iskemi varlığından yola çıkılarak yapılan bu uygulamada sonuçlar benzer olup Lavy (39) daha önce uygulanan tedavilere yanıtız olgularında %50 tam iyileşme bildirmektedir.

Nikotin: ÜK'nin sigara içenlerde az sıklıkta görülmesi, transdermal veya nikotin sakızı şeklinde uygulamalara yol açmıştır. Transdermal nikotinle yapılan karşılaştırmalı çalışmada nikotin grubunda remisyon daha yüksek oranda bulunmuştur (40).

Bu grupta kullanılan diğer ilaçlar arasında heparin, ketotifen, vitamin E, chloroquine, omeprazole, bizmut sitrat lavmanları sayılabilir (13).

Sonuç olarak, günümüzde inflamasyon kaskadında rol oynayan hücreler, sitokinler ve diğer mediatörler açıklık kazanmıştır ve bunlara yönelik spesifik tedaviler geliştirilmektedir. Yakın bir gelecekte belki de yan etkisi çok daha az, ama etkili tedavi şekilleri oluşturulacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sandborn WJ. A review of immun modifier therapy for inflammatory Bowel disease: Azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. Am J Gastroenterol 91:423-33, 1996.
2. Present DH, Krelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar D B, Pasternack BS. Treatment of Crohn disease with 6-mercaptopurine. A long term, randomized, double blind study. N Engl J Med 302:981-7, 1980.
3. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powel-Tuck J, Brown RL, Lennard-Jones JE. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. Lancet 2:955-7, 1978.
4. Present DH, Meltz SJ, Krumholz MP. 6-mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: Short -and long-term toxicity. Ann Intern Med 111:641-9, 1989.
5. Hawthorne AB, Logan RFA, Hawkey CJ, Foster PN, Axon ATR, Swabrick ET, Scott BB, Lennard-Jones JE. Randomized controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. BMJ 305:20-2, 1992.
6. O'Brien JJ, Bayless TM, Bayless JA. Use of azathioprine or 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. Gastroenterology 101:39-46, 1991.
7. Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY, Scemama G, Matuchansky C, Moligiani R, Rambaud JC. Long-term follow-up of patients with azathioprine or 6-mercaptopurine. Lancet 347:215-9, 1996.
8. Adler DJ, Korelitz BI. The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 85:717-22, 1990.
9. Lobo AJ, Foster PN, Burke DA, Johnston D, Axon AT. The role of azathioprine in management of ulcerative colitis. Dis Colon Rectum 33:374-77, 1990.
10. Connel WR, Kamm MA, Dickson M. Long term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. Lancet 343:1249-52, 1994.
11. Hou S. Pregnancy in organ transplant recipients. Med Clin North Am 73:670-81, 1989.
12. Van Os EC, Zins BJ, Sandborn WJ, Mays DC, Tremaine WJ, Mahoney DW, Zinsmeister AR, Lipsky JJ. Azathioprine pharmacokinetics after intravenous, oral, delayed release oral and rectal foam administration. Gut 39:63-8, 1996.
13. Hanauer SB, Schulman MI. New therapeutic approaches (Inflammatory bowel disease). Gastroenterol Clin North Am 24:523-40, 1995.
14. Purdum PP, Sanyal AJ. Cyclosporine: indications and use in gastrointestinal disease. Gastroenterologist 3:168-75, 1995.
15. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN. Placebo-controlled double-blind randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. N Engl J Med 321:845-50, 1989.

16. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN. Final report on a placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporin treatment in active chronic Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 26:689-95, 1991.
17. Feagan BG, Mc Donalld JWD, Rochon J, Laupacis A, Fedorak RN, Kinnear D. Low dose cyclosporine for treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 330:1846-51, 1994.
18. Present DH, Lichtiger S. Efficacy of cyclosporine in treatment of fistula in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 39:374-80, 1994.
19. Lichtiger S, Present DH. Preliminary report. Cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis. *Lancet* 336:16-9, 1990.
20. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *New Engl J Med* 330:1841-5, 1994.
21. Brynskov J, Freund L, Thomsen OO, Andersen C B. Treatment of refractory ulcerative colitis with cyclosporine enemas. *Lancet* 1:721-2, 1989.
22. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Schroeder WW. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cyclosporine enemas for mildly to moderately active left sided ulcerative colitis (abs). *Gastroenterology* 104:A775, 1993.
23. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patient with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 110:353-6, 1989.
24. Arora S, Katov WN, Cooley J. A double-blind randomized placebo-controlled trial of methotrexate in Crohn's disease. *Gastroenterology* 102:A591, 1992.
25. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 332:292-7, 1995.
26. Oren R, Adner N, Odes S, Mohkowitz M, Keter D, Pomeranz I, Ron Y, Reisfeld I. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: A double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 110:1416-21, 1996.
27. Bicks RO, Groshart KD. The current status of T-lymphocyte apheresis treatment of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 11:136-9, 1989.
28. Sawada K, Ohnishi K, Fukui S, Yamada K, Yamamura M, Amano K, Wada M. Leucocytapheresis therapy, performed with leucocyte removal filter, for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 30:322-9, 1995.
29. Levine DS, Fischer SH, Christie DL. Intravenous immunoglobulin therapy for active extensive and medically refractory idiopathic ulcerative colitis or Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 14:285-8, 1992.
30. Sumer N, Palabiyınoğlu M. Induction of remission by interferon- α in patients with chronic active ulcerative colitis. *Eup J Gastroenterol Hepatol* 7:597-602, 1995.
31. Van Dulleman HM, Van Deventer SJH, Hommes DW, Bul HA, Gudio JJ, Tytgat NJ, Woody J. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 109:129-35, 1995.
32. Deusch K, Mauthe B, Reiter C, Reitmüller G, Classen M. CD4-antibody treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 104:A 691, 1993.
33. Dinarello CA, Wolf SM. The role of Interleukin-1 in disease. *N Engl J Med* 14:106-13, 1993.
34. Ebehart CE, Dubois RN. Eicosanoids and the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 109:285-301, 1995.
35. Collawn C, Rubin P, Perez N, Bobadilla J, Cabrera G, Reyers E, Borovoy J, Kershenovich D. Phase II study of the safety and efficacy of a 5-lipoxygenase inhibitor in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 87:342-6, 1992.
36. Peppercorn M, DAS K, ELSON C. Zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in the treatment of active ulcerative colitis: A double blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 106:A751, 1994.
37. Depre M, Friedman B, Tanaka W. Biochemical activity, pharmacokinetics and tolerability of MK-886, a leukotriene biosynthesis inhibitor, in humans. *Clin Pharmacol Ther* 53:602-7, 1993.
38. Salim AS. Role of oxygen-derived free radical scavengers in the management of recurrent attacks of ulcerative colitis: a new approach. *J Lab Clin Med* 119:710-7, 1994.
39. Lavy A, Weisz G, Adir Y, Ramon Y, Melamed Y, Eidelman S. Hyperbaric oxygen for perianal Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 19:202-5, 1994.
40. Pullan PD, Rhodes J, Ganesh S. Transdermal nifedipine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 30:811-5, 1994.

"Dünyanın en yoksul insanı paradan başka hiçbir şeyi olmayandır"