

# Azathioprine'e Bağlı Karaciğer Toksisitesi

Şahin ÇOBAN, Kubilay ÇINAR, İrfan SOYKAN, Ali ÖZDEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

## GİRİŞ

Azathioprine (AZA), hem steroid bağımlı hem de steroide rezistan İnflamatuvar Barsak Hastalıkları'nda (İBH) remisyonu sağlamak ve idame tedavide geniş şekilde kullanılmaktadır. AZA, bir thioguanin derivativesidir. Gastrointestinal sistemden iyi absorbe edilir. AZA bir ön ilaçtır. Eritrositlerdeki glutatyon aktivitesi, esas metaboliti olan 6-Mercaptoprine (6-MP) oluşmasına neden olur (1). 6-MP ilk kez lösemide kullanılmak için 1951'de sentezlenmiştir. AZA ise 1957'de sentezlenmiştir ve başlangıçta renal greft survisini arttırmak için kullanılmıştır. 6-MP ile karşılaştırıldığında daha uzun serum yarı ömrüne ve daha az yan etkiye sahiptir. Bu ilacın İBH'da kullanımının ilk raporları, 1960'lara kadar uzanmaktadır (1). Remisyonu elde etmek için AZA alan hastalarda remisyonu koruyabilmek için steroid dozu azaltılabilir veya kesilebilir (2). Bu ilaçlarla kazanılan tecrübeye rağmen terapötik ajanlar olarak bunların rolü, etkilerinin yavaş başlamasından ve kemik iliği toksisitesi gibi ciddi yan etkilerinden dolayı tartışmalıdır (3). Bu ilacın güvenlik profili ve onunla ilişkili bileşiği 6-MP ile ilgili olarak kemik iliği toksisitesi ve hepatotoksisite nispeten iyi saptanmıştır (4, 5). Buna karşın her iki ilacın aktivasyonunun başlamasında gecikme olmasından dolayı akut kolitis durumunda kullanımı sınırlanmıştır. İBH'da AZA/6-MP'nin bütün plasebo kontrollü çalışmalarının bir meta analizinde sürekli klinik faydanın 17 haftada veya daha sonra olduğu gözlenmiştir (6). AZA ve 6-MP ile remisyon sağlanan İBH olan hastaların % 95'inde remisyonun korunmasında etkilidirler. AZA veya 6-MP dozunda azaltma yapmak, uzun dönem idame tedavide sıklıkla ba-

şanlı olarak yapılır. Bu, başlangıç terapötik cevabın ve remisyonun sağlanmasında oldukça etkili ancak uzun dönemde önemli yan etkileri olan steroidlerin aksine önemli bir özelliktir.

AZA ile yapılan çalışmalarda bu ilacın lökopeni, kusma, infeksiyonlar, allerjik reaksiyonlar ve hepatotoksisite gibi çeşitli toksik etkilerinin olduğu bildirilmiştir (7).

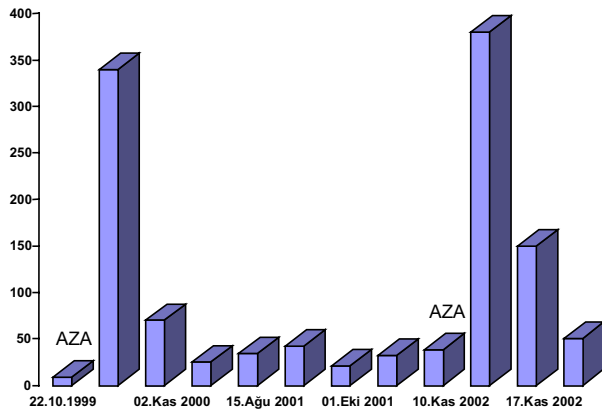
Serum transaminazlarında tedaviyi kesmeyi gerektirebilen reversibl artışlar, hem 6-MP hem de AZA kullanımında olabilir. Tedavi sırasında açıklanamayan hiperbilirubinemisi olan hastalarda tedavi kesilmelidir (8).

Biz, AZA tedavisi sonrası yan etki olarak hepatotoksisite gelişen Ülseratif Kolit'li bir olguyu bildiriyoruz.

## OLGU SUNUMU

38 yaşında, kadın hasta kanlı ishal, karın ağrısı ve halsizlik şikayetleri ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğine kabul edildi. Hastanın günde 5-6 defa kanlı defekasyonunun olduğu öğrenildi. Fizik muayenede kan basıncı: 100/50 mmHg; nabız: 110/dk, solunum sayısı: 16/dk, ateşi: 36,9 oC idi. Gastrointestinal muayenede sol alt kadranda hassasiyet vardı. Yapılan rutin tetkikler, kolonoskopi ve histopatoloji sonucunda hastaya Ülseratif Kolit tanısı konuldu. Metilprednisolon tb. 20 mg/gün ve Mesalazin tb. 4 g/gün tedavisi başlandı. Bu tedavi ile 45 gün remisyon sağlandı. Ancak daha sonra kanlı ishal şikayeti tekrar başladı. Günde 7-8 defa kanlı ishali olması nedeni ile tekrar hospitalize edildi. Tam kan değerleri; Hb: 4,9 g/dl.

Htc: % 17,5 WBC: 6700/mm<sup>3</sup>, Plt: 515 000/mm<sup>3</sup> idi. Biyokimyasal değerleri: Glu: 86, BUN: 18 meq/dL Cre: 0.7 mg/dL, T.Bil: 0,4 mg/dL D. Bil: 0,05 mg/dL AST: 8 IU/L, ALT: 9 IU/L, ALP 61 IU/L, GGT:11 IU/L, LDH:230 IU/L idi. Azathioprine 100 mg /gün, Mesalazin 2g/gün, Metil Prednisolon 30 mg/gün başlandı. Derin anemiden dolayı 4 Ü eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Azathioprine başlandıktan sonra AST 84 IU/L'e ALT: 340 IU/L'a GGT: 152 IU/L'e yükseldi. Hastada AZA'ye bağlı hepatotoksisite düşünüldü. AZA kesildi. 1 hafta sonra AST: 18 IU/L'e ALT: 50 IU/L'e kadar düştü (Şekil 1). Oral Prednol 40 mg/gün ve Mesalazin 4 g/gün ile remisyona girdi. Zaman zaman şikayetlerinde artış olan hasta steroid dozu modifiye edilerek izlendi. Bu arada bakılan ALT değerleri normal sınırlarda idi (Şekil 1). Hasta remisyonda izlenirken yaklaşık 3 yıl sonra tekrar kanlı ishal şikayeti ile kliniğimize başvurdu. 30 mg/gün Metil Prednisolon almasına rağmen günde 8 defaya varan kanlı ishal şikayeti olunca tedavisinin düzenlenmesi amacı ile hospitalize edildi. Metil Prednisolon 40 mg/gün, Mesalazin 4g/gün verilmesine rağmen şikayetlerinde gerileme olmamasından dolayı AZA 100 mg/gün başlandı. AZA tedavisi öncesi AST: 26 IU/L ALT 39 IU/L iken AZA başlandıktan sonra AST 90 IU/L'e ALT ise 380 IU/L'e çıktı. AZA'ya bağlı hepatotoksisite düşünülerek AZA kesildi. Transaminazlar tedrici olarak düştü. İlaç kesildikten 10 gün sonraki AST 28 IU/L, ALT 45 IU/L idi. Tedaviye ek olarak Budesonid tb 9 mg /gün ve Budesonid lavman 1x1 eklendi. Hastanın şikayetlerinde gerileme oldu. Remisyonda izlemine devam ediliyor.



Şekil 1. Tedavi başlangıcından itibaren ALT değerleri

## TARTIŞMA

AZA, İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları'nda remisyonun sağlanmasında ve idame tedavide geniş şekilde kullanılmaktadır. Hem steroid rezistan hem de steroid bağımlı İBH'da 1,5 mg/kg dozunda bile etkilidir. AZA ve 6-MP ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki bu iki ilaç steroid bağımlı ve steroid rezistan olan hastalarda hem etkili hem de güvenlidir ve bu ilaçlarla tam remisyon sağlanabilir (10, 11). Ülseratif kolit'te steroid bağımlı ve steroid rezistan hastalarda kolektomiye gidişten korunmada hem güvenli hem de etkilidir (12). Ardizzone ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir ki ülseratif kolitli hastalarda endoskopik ve klinik remisyon sağlanan hastaların % 70'inde steroid kesilebilmiştir. AZA'nın bu etkisi Crohn hastalığında da gösterilmiştir (12,13). AZA'nın genelde fayda görülen dozu 2-2,5 mg/kg'dur. Crohn hastalığında yapılan çalışmaların bir meta-analizinde Pearson ve arkadaşları efektif doz aralığını 2-3 mg/kg olarak hesaplamıştır (14).

AZA'nın pozitif etkileri, yan etkileri ile dengede tutulmalıdır. En önemli yan etkisi kemik iliği toksisitesidir. AZA alan İBH'lı hastalarda lökopeni riski % 2-5 arasındadır. AZA toksisitesi Thiopurine methyltransferase (TPMT) aktivasyonu seviyesi ile ilişkilidir. Bu enzim, AZA metabolizmasında yer alır. TPMT aktivitesinin bireyler arasındaki varyasyonu, düşük veya yüksek aktivitesi için allelik polimorfizm ile tespit edilir. TPMT genotipinin prospektif analizi AZA'in ciddi toksisite riski için hastalarda tedavi öncesi belirlenebilir (15).

İBH'da AZA kullanımının yan etkilerinin irdelenmesini amaçlayan Khan ve arkadaşlarının yapmış olduğu 111 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada hastaların % 23,45'inde lökopeni, % 3,6'sında kusma, % 2,7'sinde infeksiyonlar, % 1,8'inde rash ve diğer allerjiler, % 2,7'sinde karın ağrısı olduğu tespit edilmiştir. Ancak hepatotoksisite rapor edilmemiştir (7). Mahadevan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada intravenöz AZA verilen 9 ülseratif kolitli hastanın 2'sinde geçici lökopeni, birinde de geçici hepatotoksisite geliştiği bildirilmiştir<sup>16</sup>. Schwab ve arkadaşları 93 İBH'lı hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada 14 hastada yan etki geliştiğini bunların da 3'ünde hepatotoksisite geliştiğini bildirmişlerdir. Aynı zamanda AZA'nın gastrointestinal yan etkilerinin TPMT enziminden bağımsız olduğunu öne sürmüşlerdir (17).

Klinikte İBH'lı hastalarda oldukça yoğun kullanılmakta olan AZA, bizim hastamızda da olduğu gibi

hepatotoksisiteye neden olabilmektedir. Bizim olgumuzda AZA iki defa verilmiş ikisinde de reversibl olarak ALT'de artışa yol açmıştır. AZA kullanılan hastalarda nadir görülen bir yan etki olmakla birlikte hepatotoksisite yönünden dikkatli olunmalı ilk ay haftalık, sonraki 3 ay boyunca iki haftada bir ALT takibi yapılmalıdır ve üç katına kadar yükselen transaminaz seviyeleri görüldüğü zaman AZA kesilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Bean RHD: The treatment of chronic ulcerative colitis with 6-mercaptopurine. *Med J Aust* 1962; 2: 592-593.
2. Lennard-Jones JE: Azathioprine and 6- Mercaptopurine have a role in the treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1981; 77: 364-368.
3. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard Jones JE: Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease. 27 years of experience.
4. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, et al. Long term neoplasia risk after AZA treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994; 343: 1249-1252.
5. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, et al. 6- Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: Short and long term toxicity. *Ann Intern Med* 1989; 111: 641-9.
6. Pearson DC, May GR, Fick GH, et al. AZA and 6-Mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132-42.
7. Khan ZH, Mayberry JF, Spiers N, Wicks AC. Retrospective Case Series Analysis of Patients with Inflammatory Bowel Disease on Azathioprine. *Digestion* 2000; 62: 249-254.
8. Shorey J, Schenker S, Suki WN, et al. Hepatotoxicity of mercaptopurine. *Arch Intern Med* 1968; 122: 54.
9. Mahadevan U, Tremaine W, Johnson T, et al. Intravenous Azathioprine in Severe Ulcerative Colitis: A Pilot Study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3463-68
10. Adler DJ, Korelitz BI: The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 717-722.
11. Bianchi Porro G, Petrillo M, Ardizzone S, et al. Azathioprine in the treatment of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 113-114
12. Ardizzone S, Molteni F, Imbesi V, et al. Azathioprine in steroid rezistan and steroid dependant ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 330-333.
13. O'Brien JJ, Bayless TM, Bayless JA: Use of azathioprine and 6-mercaptopurine in the initial treatment of Crohn disease. *Gastroenterology* 1991; 101: 39-46.
14. Pearson DC, MAY GR, Fick GH, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. *Ann Intern Med* 1995; 112: 132-142.
15. Kerstens PJ, Stolk JN, Hillbrands LB, et al. 5-Nucleotidase and azathioprine-related bone marrow toxicity (letter). *Lancet* 1993; 342: 1245-1246.
16. Mahadevan U, Tremaine WJ, Johnson T, et al. Intravenous Azathioprine in severe ulcerative colitis: A Pilot Study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3463-3468.
17. Schwab M, Schaffeler E, Marx C, et al. Azathioprine therapy and adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: impact of thiopurine S-methyltransferase polymorphism. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 429-436.