

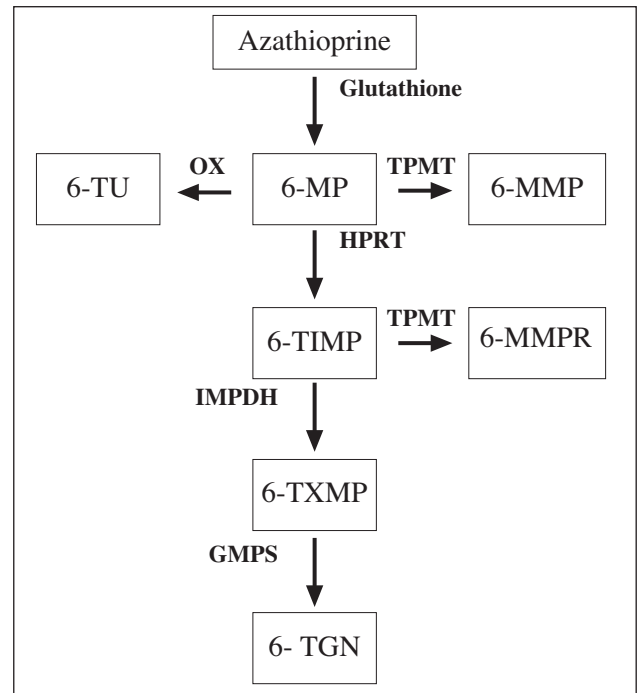
Azatioprin Tedavisinde Karşılaşılan Problemler

Nuran TÜRKÇAPAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı, Ankara

Azatioprin (AZA) 40 yılı aşkın süredir inflammatuar barsak hastalıkları (IBH), otoimmün hastalıklar ve organ nakli sonrası greftin devamı dahil bir çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bu kadar yaygın kullanılan AZA'nın metabolizmasının anlaşılması, toksisitesinin takibi, klinik endikasyon ve kontrendikasyonları iyi belirlenmelidir.

Ağız yoluyla alınan AZA'nın emilimi iyidir. Dolaşımdaki AZA'nın yaklaşık %30'u proteine bağlanır ve %2-10'u idrardan değişmeden atılır. Normal kişilerde AZA'nın yarılanma ömrü 3 saattir. AZA'nın kendisi aktif bileşik değildir, ancak glutatyonun nükleofilik etkisiyle karaciğer ve eritrositlerde aktif formu 6-mercaptopurine (6-MP)'e dönüşür. 6-MP'ün sitotoksik yapıda, 6-thioinosinic acid ve onun derivesi 6-thioguanilyic acid dahil birçok metabolitleri olduğundan, AZA'nın metabolizması önemlidir. Genetik farklılıklar AZA'nın metabolizmasında değişikliklere neden olur ve ilacın etkinliği kadar yan etkilerini de belirler. Hypoxanthine phosphoribosyl transferase, 6-MP'i 6-thioinosinic acid'e metabolize eder; bu da adenzin ve guanozinin salvage sentezinde birkaç basamakta sentezini inhibe ederek, pürinin de-nova biyosentezini baskılar. AZA ve 6MP sonunda xant-hine oxidase (XO) ile 6-thiouric acid'e metabolize olur (Şekil 1).



Şekil 1. Azatioprin ve pürin metabolik yolu

Allopurinol, XO'ı bloke ederek metabolitlerinin birikmesine neden olur. Allopurinol alan tüm hastalarda 6-MP'in metabolizması değişikliğe uğramazken, AZA'nın metabolizması değişeceğinden eğer erken dönemde tanınmazsa yaşamı tehdit edici boyutlara ulaşan toksisiteler gelişebilir. Bu nedenle AZA ve allopurinolün birlikte kullanımından kaçınılmalı, ge-

rekli olduğu zamanlarda ise, AZA normal günlük dozu %25–33 azaltılmalı ve toksisite açısından yakın takip edilmelidir.

Hepatik metabolizması önemli olmasına rağmen, karaciğer hastalıklarında AZA'in metabolizması üzerine etkilerini tahmin etmek güçtür. Karaciğer hastalığı bulunan bir kısım hastada AZA metabolizması normale yakınken, diğerlerinde özellikle kronik karaciğer hastalığı bulunanlarda hematolojik toksisite riski artabilir. AZA'in yarılanma ömrü renal yetmezlikte artabilir, ancak bu etki klinikte genellikle önemli değildir.

Genetik değişikliklerin rolü: Caucasion'ların (Kafkas-Asya kökenli) küçük bir bölümünün (%0,3) eritrositlerinde thiopurine methyltransferase (TPMT) aktivitesi yok denecek kadar az veya yoktur ve %10'unda ise orta dereceli aktiviteye sahiptir. Bu iki grupta bulunan hastalar, homozigot yüksek aktiviteye sahip hastalar kadar AZA metabolitlerini etkili şekilde inaktivite edemezler. İlginç tarafı, aynı metabolitlerin artmış seviyeleri, inflamatuvar barsak hastalığının tedavisinde etkili bulunmuştur. Düşük enzim aktiviteli hastalarda, 6-Thio Guanine Nucleosid (TGN)'nin kan düzeyi artar ve buna paralel hematolojik yan etkiler gelişir. Homozigot TPMT eksikliği bulunan bir hastada ciddi pansitopeni bildirilmiştir. Yine düşük enzim aktiviteli hastalarda AZA, trimetoprim veya angiotensin-converting enzim inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında hematolojik toksisite riski de artmaktadır. Bu etkilerinden dolayı tedaviye uygun en iyi hastayı belirlemek için fenotipik ve genotipik testler geliştirilmiştir. Genetik test çok kullanışlı olmasa da enzim aktivitesi ölçülerek fenotipik özellik belirlenebilir. Genotipik testlerle fenotipik özellikler her zaman uyum göstermediği, enzim aktivitesinin fenotipik özelliği daha fazla yansıttığı ve maliyeti daha düşük olduğu için önerilmektedir. Ülkemizde ise bu testler yapılmamaktadır.

AZA'in öne sürülen etki mekanizması: Romatizmal hastalıkların tedavisinde, AZA'in etki mekanizması açık değildir, fakat sitotoksik ve immünsüpresif özellikleriyle olabilir. Lenfositler purin sentezinin salvage yoluna diğer hücrelerden daha bağımlıdır

ve bu nedenle AZA inhibisyonuna daha duyarlıdır. Buna ilaveten AZA, natürel killer hücre aktivasyonu, antikor üretimi, antikora bağımlı hücrel sitotoksite ve hücrel immün yanıt dahil birçok immünolojik fonksiyonu invitro olarak inhibe etmektedir. AZA, B hücrelerini T hücrelerinden daha fazla etkiler. AZA alan hastalarda immünolojik parametreler ve sitokin seviyeleri değişmez, buna karşılık dolaşan AZA, IL-6 ölçümünü engeller. AZA, lupusun hayvan modellerinde otoantikor üretimini baskıladığı ve romatoid artritli hastalarda RF seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir ancak bu etki devamlılık göstermez.

İlaçın takibi: AZA'in başlangıç dozu, 1mg/kg/gündür ve ciddi olgularda 3mg/kg/gün'e kadar çıkılabilir; ancak genellikle ortalama idame doz 2mg/g/gündür. Renal yetmezlikte doz azaltılmalı ve allopurinolle birlikte kullanılacaksa, hastanın yatırılarak takip edilmesi önerilir. Tedaviye başlamadan önce TPMT enzim aktivitesinin ölçülmesini öneren bazı yayınlar olsa da dünyada yaygın olarak kullanılan testlerden değildir ve halen ülkemizde de bakılan merkez bulunmamaktadır. Tam kan sayımı ve periferik yayma, başlangıçta ve stabil olana kadar her 2 haftada bir yapılmalı, daha sonra 1–3 ayda tekrarlanmalıdır. Serum transferaz seviyeleri ise başlangıçta ve daha sonra her 1–3 ay ara ile görülmelidir. Hepatit C virus enfeksiyonunda kullanımı ile yeterli veri bulunmamakla bu hastalarda AZA kullanımından mümkün olduğunca kaçınılması önerilmektedir. Crohn hastalığı gibi folat eksikliği bulunan bireylerde veya Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) gen polimorfizimli bireylerde AZA kullanımıyla TGN seviyelerinde artışa bağlı açıklanamayan lökopeni sıkça görülmektedir.

İlaç etkileşimleri: Benzoik asit deriveleri, TPMT'ı baskılamaktadır. İn-vitro çalışmalarda, rekombinant insan TPMT'in, mesalamin, sulphasalazine, olsalazine, ve balsalazide ile baskılandığı gösterilmiştir. Bu ilaçlarla kombine edildiğinde, TPMT enzim aktivitesi baskılandığından TGN'nin kan düzeyi artacak ve buna bağlı hematolojik yan etki de artacaktır. Bu nedenle AZA'in bu ilaçlarla birlikte kullanılmasından kaçınılmalı; kullanılması gerektiği durumlarda ise hastalar yakın takipte tutulmalıdır. Yine yukarıda be-

lirtildiği gibi allopurinol ile daha fazla olmak üzere, trimetoprim ve angiotensin-converting enzim inhibitörleri ile kullanırken dikkatli olunmalıdır.

İlaç yan etkileri: AZA başlanan hastaların %19-32'si yan etki gelişimi nedeniyle tedaviyi bırakmaktadır. Hafif toksik durumlarda doz azaltılmasıyla bu yan etkiler hızla geri döndüğünden sıklıkla tedaviye devam edebilir. Yüksek dozlarda yan etki daha fazla olabilir. Retrospektif bir çalışmada metotreksat hariç diğer hastalığı modifiye eden romatizmaya karşı ilaçlarla (DMARDs) etkinliği ve tolarebilitesi iyi bulunmuştur. Daha yeni DMARDs'larla ve biyolojik ajanlarla kullanımları hakkında ise yeterli veri bulunmamaktadır.

Hematolojik: Hematolojik toksisite, AZA'in sık görülen bir yan etkisidir. Lökopeni, trombositopeni, anemi, saf eritrosit aplazisi, ve pansitopeni bildirilmiştir. Şiddetli lökopeni, ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. Pürin metabolizmasının enzimlerinin düşük aktiviteleri, artmış tosisite ile birliktedir. Ancak bunların ölçümü oldukça karışıktır. Belli romatizmal hastalık grupları, nadir enzim aktivitelerine sahip olabilir. Örneğin SLE hastaları, daha sıklıkla düşük TMPT aktivitesi gösterirler. Genetik markerleri kullanarak ciddi komplikasyonlar için risk grubu belirlenebilir. İlginç olarak bu hastalarda ortalama eritrosit volümünde hızlı artış olur. Yine invivo 6-TGN seviyeleri de, tedaviye başladıktan hemen sonra kullanılacak basit bir markerdir. TPMT aktivitesinin ölçülmesinin, IBH'li hastalarda yapılan bir çalışmada, genotip tayinine göre myelosüpresyonu tahmin etmede daha üstün olduğu gösterilmiştir.

Gastrointestinal: Bulantı-kusma, epigastrik ağrı, bazen ateşin eşlik ettiği yakınmalar, AZA verilen hastalarda sıktır. Bulgular, genellikle tedavinin ilk haftasında ortaya çıkar ve saatler içinde görülebilir. Daha az sıklıkla stomatit, gastrointestinal hemoraji, gastrik ülser ve diyare gelişir. Pankreatit, daha çok inflamatuvar barsak hastalığı ve böbrek nakli sırasında kullanan hastalarda bildirilmiştir.

Hepatik: AZA ile karaciğer toksisitesi nadirdir. Aminotransferazların hafif yüksekliği en yaygın bildirilen karaciğer yan etkisidir. Ancak, ilerleyici, ölüm-

cül karaciğer yetmezliği ve siroz da bildirilmiştir. Homozigot düşük TPMT aktiviteli hastalar, hepatik toksisite için yüksek riskli olabilir. Esas hepatik toksitenin, TGN'e bağlı olduğu düşünülmektedir. Bazı olgularda AZA'nin kesilmesi ile karaciğer enzimleri ve hepatit tablosu tamamen normale döner. Bazı fibrozisli olgularda ise AZA'ye devam edilmesine rağmen seri biyopsilerde patolojinin ilerlemediği gösterilmiştir. Bildirilen diğer hepatik komplikasyonlar, kolestaz, hipersensitivite hepatiti ve özellikle RA'lı bir hastada gelişen hepatik veno-oklüziv hastalıktır.

Akciğer: AZA ile tedavi sırasında pulmoner hastalık çok nadir olmasına rağmen interstisyel pneumonitis, diffüz alveoler hemoraji ve respiratuar yetmezlik bildirilmiştir. Enterasan şekilde, organize pnömoni bronşiolitis obliterans (BOOP)'lu olgular, AZA ile başarılı şekilde tedavi edilmektedir.

Dermatolojik: Makülopapüler döküntü ve daha az sıklıkta jeneralize ürtikeriyal reaksiyonlar gözlenebilir de nadiren ciddi olur. Psöriatik artrit nedeniyle AZA kullanan hastalarda psöriatik döküntülerde artma görülebilir.

Gebelik: Gebeliği sırasında AZA ile tedavi gören hastalarda başarılı gebelik rapor edilmesine rağmen, sexual aktif premenopozal kadınlarda yeterli kontrasepsiyon uygulaması gerekir. AZA ve metabolitleri plasentaya geçer. Ancak gebeliği boyunca AZA verilen hastaların hiçbirinde belirgin neonatal komplikasyon ve kromozomal hasar izlenmemiştir. Gebeliği boyunca AZA tedavisi alan 9 SLE'li hastanın 3'ünde zamanında doğan sağlıklı doğum, 2'sinde zamanında ancak daha küçük, 3'ünde erken doğum ve 1'inde düşük gelişmiştir. Bu sonuçlar immünsüpresif tedavi almayan SLE'li gebe hastalardaki sonuçlar ile benzer bulunmuştur. AZA muhtemelen anne sütüne geçmemektedir ancak, anne sütü yoluyla kazanılan immün direnci olumsuz yönde etkilemektedir. Transplant grubundaki daha geniş çalışmalarda ve IBD'li hastaların gebeliklerinde, AZA çoğunda iyi tolere edilmiş, fakat intrauterin gelişme geriliği ve erken doğum daha sık bildirilmiştir.

Kanser: Uzun süre AZA tedavisi alanlarda karyotipik anomaliler (DNA hasarı) gelişmektedir ve kanser gelişimi bu tedaviyi alan romatoid artritli (RA) hastalarda bildirilmiştir. Ancak RA'lı hastalarda artmış malignite riskini diğer kullanılan antiromatizmal ilaçlardan veya tek başına RA'ya bağlı artmış malignite riskinden soyutlayarak ortaya koymak güçtür. Eğer AZA ile artmış bir risk varsa da bu minimaldir. Kortikosteroid ve AZA alan renal transplant hastalarında kanser sıklığı özellikle squamous cell cilt kanseri artmıştır. Bu kanserlerin bazıları immünsüpresif tedaviden bağımsız da gelişmiş olabilir. Nitekim inflamatuvar barsak hastalığına bağlı AZA kullanan hastalarda lenfoproliferatif kanserlerin insidansında normal populasyona göre artmış risk geliştiğini gösteren çalışmalar kadar, artmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

Diğer: Enfeksiyonlar, özellikle herpes zoster AZA verilen hastalarda artabilir. Proteinüri, periferik nöropati, hızlanmış nodül gelişimi (romatoid nodül), AZA verilen RA'lı hastalarda gözlenmiştir. Psöriazisin tedavisinde atriyal fibrilasyon bildirilmiştir. Ateş, interstisyel nefrit ve hepatitle karakterize hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir.

Klinik Kullanımları

Romatoid artrit: RA tedavisi için kullanılan AZA dozu 1-4.8mg/kg/gün arasında değişse de genellikle 1.25-2.5mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. Klinik araştırmalarla AZA'nin etkinliği, hastalığı modifiye edici etkileri, kemik erazyonlarının progresyonunda yavaşlama bildirilmiştir. AZA'nin D-penicillamin, altın tuzları, cyclophosphamide, chloroquine, levamisole, ve cyclosporine ile karşılaştırıldığı bir çalışmada etkileri benzer bulunmuştur. Metotreksat ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda etkileri benzer veya metotreksatın AZA'den daha üstün olduğu yolundadır. Özellikle vaskülitik semptomların ağır bastığı RA'lı olgularda, metotreksat yerine AZA tercih edilebilir.

Sistemik lupus eritematoz: AZA, lupus nefriti, cilt lupusu ve SLE'nin diğer tutulumlarında kullanılmaktadır. National Institutes of Health (NIH)'in yaptığı uzun dönem lupus nefritinin takip çalışmaların-

da, AZA'in tek başına steroid kullanımına göre daha etkili olduğu, siklofosfamide göre ise orta dereceli etkinliktedir. Yine lupus nefritinin idame tedavisinde de en çok tercih edilen ajanlardandır. Steroid dozunu azaltıcı etkisi nedeniyle vaskülit ve artrit tedavisinde de kullanılsalar da daha az tercih edilmektedir.

Otoimmün hepatit: AZA otoimmün hepatit tedavisinde, kontrollü ve kontrolsüz çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir. Özellikle steroide bağlı yan etkileri azaltmak amacıyla (steroid dozunu azaltmada) ve uzun dönem hastalığı kontrol etmek için başarıyla kullanılmaktadır.

İnflamatuvar kas hastalığı: Tek başına steroid kullanılan inflamatuvar myopati hastalarda steroidle birlikte AZA kullanımı daha etkili bulunmuştur. Yine dirençli polimiyozit olgularında metotreksatla AZA kombinasyonu da tek başına AZA veya metotreksat kullananlara göre daha etkili bulunmuştur. 'Inclusion body myositis'li olgularda etkinliği ise sınırlıdır.

İnflamatuvar barsak hastalıkları: AZA, inflamatuvar hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle steroid dozunun azaltılması ve idame tedavide tercih edilmektedir. Ancak salazoprin ve methotreksatla birlikte daha sıklıkla kombine kullanıldığında IBH bulunan hastalarda diğer hastalık gruplarına göre daha sık karaciğer enzimlerinde yükselme bildirilmiş, ancak ilacın kesilmesi ile geri dönmektedir.

Diğer: Wegener granülamatozu, Churg-Strauss sendromu ve poliarteritis nodosa gibi vaskülitlerin tedavisinde birinci basamakta kullanılan siklofosfamid ve prednizolanla yapılan indüksiyon tedavisinden sonra idame tedavide AZA, başarıyla kullanılmaktadır. Bir anlamda siklofosfamidden koruyucu amaçlı kullanılmaktadır. Dev hücreli artrit, Takayasu arteriti gibi diğer nekrotizan vaskülitlerde de etkili olduğu bildirilse de bu konuda yeterli kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Psöriatik artritli hastaların küçük bir kısmında, tedavide etkinliği gösterilmiştir. Reiter sendromlu bazı olgularda, AZA ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Behçet hastalığında konvansiyonel tedaviye dirençli oral ve genital ülserlerin tedavisinde, vasküler tutulumlu, intestinal tutulumlu ve

nörolojik tutulumlu olguların tedavisinde de steroidle birlikte, tek başına veya siklofosamid tedavisini takiben idame tedavide başarıyla kullanılmaktadır.

6-TU: 6-Thiourasil, XO: Xanthine oxidase, 6-MP: 6-mercaptopurine, TPMT: Thiopurine methyltransferase, 6-MMP: 6-Methylmercaptopurine, 6-TIMP:

6-Thioinosine monophosphate, 6-MMPR: 6-Methylmercaptopurine residue, IMPDH: Inosine monophosphate dehydrogenase, 6-TXMP: 6-Thioxanthine monophosphate, GMPS: Guanin monophosphate synthase, 6-TGN: 6-Thioguanine nucleotides.

KAYNAKLAR

1. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, et al. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 443-6.
2. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, et al. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994; 343: 1249-52.
3. Connell WR. Safety of drug therapy for inflammatory bowel disease in pregnant and nursing women. *Inflamm Bowel Dis* 1996; 2: 33-47.
4. Coulthard S, Hogarth L. The thiopurines: an update. *Invest New Drugs*. 2005; 23: 523-32.
5. Dayan A, Rubin P, Chapman M, et al. 6-Mercaptopurine (6MP) use in inflammatory bowel disease (IBD) in patients of child-bearing age: an increase in congenital anomalies-a case-controlled study [Abstract]. *Gastroenterology* 1991; 100: A824.
6. Duley AJ, Florin THJ. Thiopurine Therapies. *Ther Drug Monit*. 2005; 27: 647-54.
7. Geary RB, Barclay ML. Azathioprine and 6-mercaptopurine pharmacogenetics and metabolite monitoring in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 20: 1149-57.
8. Gilissen LP, Derijks LJ, Driessen A, et al. Toxicity of 6-thioguanine: no hepatotoxicity in a series of IBD patients treated with long-term, low dose 6-thioguanine. Some evidence for dose or metabolite level dependent effects? *Dig Liver Dis*. 2007; 39: 156-9.
9. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. Thiopurine-Induced Liver Injury in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol*. 2007 Mar 27; [Epub ahead of print]
10. Masunaga Y, Ohno K, Ogawa R, et al. Meta-analysis of risk of malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. *Ann Pharmacother*. 2007; 41: 21-8.
11. Masunaga Y, Ohno K, Ogawa R, et al. Meta-analysis of risk of malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. *Ann Pharmacother*. 2007; 41: 21-8.
12. Teml A, Schaeffeler E, Herrlinger KR, et al. Thiopurine treatment in inflammatory bowel disease: clinical pharmacology and implication of pharmacogenetically guided dosing. *Clin Pharmacokinet*. 2007; 46: 187-208.
13. Winter JW, Gaffney D, Shapiro D, et al. Assessment of thiopurine methyltransferase enzyme activity is superior to genotype in predicting myelosuppression following azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 May 1; 25(9): 1069-77.