

Azathioprin ilişkili akut pankreatit: Bir olgu sunumu

Azathioprine related acute pancreatitis: A case report

Şerif YILMAZ

Batman Özel Dünya Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Batman

Akut pankreatit önemli bir hastalıktır ve bir çok ilaç akut pankreatit nedeni olarak suçlanmıştır. Bu bildiri azathioprin ve budesonid kombinasyonu alan bir Crohn hastasında gelişen akut pankreatit sunulmaktadır. Otuz yaşında, bayan, aktif Crohn hastası mesalazine yanıtız olup bundan 10 gün önce hastaya bu kombinasyon tedavisi başlanmıştır. Akut pankreatit kendisini klinik bulgular ve yüksek amilaz düzeyi ile belli etti. Bilgisayarlı tomografi akut ödematöz pankreatiti doğruladı. Klinik ve biyokimyasal anormallikler kombinasyon tedavisi kesilmesinden sonra yatıştı ve yüksek Crohn hastalığı aktivitesi nedeniyle en kısa sürede budesonid yeniden başlandı. Üç aylık takip periyodunda yeni atak gelişmedi. Sonuç olarak, bu yan etki Crohn hastalığı tedavisi sırasında akıld tutulmalıdır. İlaç ilişkili akut pankreatit benign seyirli olmasına rağmen, azathioprin kullanım programı ve olası yan etkilerin takibi konusu düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Azathioprin, akut pankreatit

GİRİŞ

Crohn hastalığı T lenfositlerin katıldığı, intestinal bakteriyel enfeksiyona bozulmuş yanıt sonucu intestinal mukozal hasar ile karakterize idiyopatik inflamatuvar kronik bir tablodur. Hastalıkta Th1 sitokinler olan IL-2 ve TNF-alfa inflamatuvar yanıtı uyarmakta, nonspesifik inflamatuvar maddeler salınarak direkt intestinal hasar gelişmektedir. Bir immünmodülatör olan azathioprin (purin analogu) Crohn hastalığının tedavi ve akut alevlenmenin önlenmesinde kullanılan etkili bir ajandır. Ancak inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda bu ajan ile ilişkili yan etkiler %23'e kadar olguda ilaç kesilmesi zorunluluğu doğurabilmektedir. Azathioprin ilişkili yan etkiler arasında bulantı, kusma, diyare, gastroduodenal ülserasyon, intestinal nekroz, kanama, perforasyon, pankreatit, kemik iliği supresyonu ve bununla ilişkili sekonder enfeksiyonlar, neoplazi riski, cilt döküntüleri yer alabilmektedir. Azathioprin, ilaç-ilişkili akut pankreatit ile ilgili çalışmalarda kesin bir akut pankreatit nedeni olarak sunulmaktadır (1). Azathioprin maruziyetindeki hastalarda yaklaşık akut pankreatit riski %0.4-1.6'dır

Acute pancreatitis is an important disease. Several drugs have been reported among causes of acute pancreatitis. In this report, we present a case of Crohn disease who developed acute pancreatitis under treatment of azathioprine and budesonide combination. A 30-year-old woman with active Crohn disease was unresponsive to mesalazine and was given azathioprine and budesonide 10 days ago. Diagnosis of acute pancreatitis was established with clinical symptoms, elevated serum amylase level and computed tomography findings of acute edematous pancreatitis. Clinical and biochemical abnormalities resolved after discontinuation of this combination therapy. We restarted budesonide as soon as possible because of the high Crohn disease activity. No new attack occurred after a period of three months. This adverse effect should be kept in mind during the treatment of Crohn disease. Despite drug induced acute pancreatitis usually runs a benign course, one must follow the standardized azathioprine use instructions strictly and consider the possible side effects.

Key words: Azathioprine, acute pancreatitis

(2, 3). Literatürde bu ilaçla ilişkili akut pankreatit bildirimleri 1970'lere kadar uzanmaktadır (4). Miyelosupresyon gibi doz-ilişkili yan etkiler tiopurinometiltransferase kodlayan gen polimorfizmi nedeniyle oluşurken, bu mekanizma akut pankreatit gelişimindeki geçerli yol değildir ve mekanizma tam bilinmemektedir. Azathioprin ilişkili akut pankreatitte tablo genellikle kendini sınırlayan benign seyirli olup, ilaç kesilmesiyle hızla düzelmektedir.

Bu çalışmada amaç, Crohn hastalığı remisyon indüksiyonu amacı ile azathioprin ve budesonid kombinasyon tedavisi başlanan kadın hastada gelişen akut pankreatit olgusunu sunmak ve konuyla ilgili literatürü gözden geçirmek olmuştur.

OLGU

Yaklaşık iki yıllık Crohn hastalığı (ileo-kolonik tip) tanısı ile takip edilen 30 yaşındaki kadın hasta mesalazin tedavisi altında son 2 aydır artış gösteren karın ağrıları yanında is-

İletişim: Şerif YILMAZ

Batman Özel Dünya Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği,

Batman, Türkiye

E-mail: drserif71@gmail.com

Geliş Tarihi: 18.09.2012 • **Kabul Tarihi:** 23.09.2012

hal ataklarında sıklaşma tanımlamaktaydı. Hastanın alkol veya sigara alışkanlığı yoktu. Polikliniğimize başvuru anındaki Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi 236 idi. Hastaya remisyon indüksiyonu amaçlı Budesonid (3x3 mg) ve Azatioprin (2x50 mg) tedavisi başlandı. Tedavinin onuncu gününde şiddetlenen karın ağrısı ve kusma nedeniyle tekrar başvuran hastanın amilaz değeri 1236 IU/mL geldi. Glukoz 256 mg/dL, lökosit sayısı 17.200/mL, ALT:54 IU/mL, kan üre azotu 24 mg/dL, hematokrit değeri %34 idi. Bilirubin ve alkalin fosfataz değerleri normal sınırlardaydı. C-reaktif protein değeri gelişte 7 mg/dL idi. Takipte 53 mg/dL değerine kadar yükseldi. Yapılan ultrasonografi değerlendirmesinde pankreas baş ve gövde kısımlarında belirgin ödematöz kalınlaşma izlendi. Biliyer patolojiye rastlanmadı. Akciğer grafisinde özellik yoktu. Endoskopik incelemede reflü özofajit kriterleri mevcuttu. Geliş Ranson skoru 2 olarak belirlendi. 48. saat içindeki skor 3 oldu (hematokrit değeri %28, geliş değerine oranla >%10 düşüş). 48 saat sonra çekilen bilgisayarlı tomografisinde batin içerisinde mezenter planları heterojen dansitedeydi. Pankreas baş, gövde ve kuyruk kesimi boyutları diffüz artmış olup, parankimleri homojendi. Peripankreatik yağ planları heterojen olup, en büyüğü 17 mm boyutunda lenf nodu ile uyumlu olabilecek yumuşak doku yapılanmaları dikkati çekti (Resim-1). Hastanın geldiği anda oral alımı kesildi. Nazogastrik sonda takıldı. Azatioprin ve budesonid kesildi. Yeterli hidrasyon sağlanarak profilaktik antibiyotik ve pantoprazol başlandı. Astım tanısı da olan hastaya inhaler tedaviler ve oksijen verildi. Takipte olan hastanın amilaz ve CRP değerleri günler içinde düştü. Karın ağrıları azaldı. Tablo yatıştıktan hemen sonra 7. günde aktif Crohn hastalığı nedeniyle budesonid devam kararı



Resim 1. Akut pankreatitli hastada pankreas baş, gövde ve kuyruk kesimi boyutlarındaki diffüz artış, peripankreatik yağ planlarında heterojen görünüm ve lenf nodu ile uyumlu yumuşak doku yapılanmaları.

verildi. Üç aylık takipte pankreatit atak tekrarı görülmeyen ve ultrasonografide psödokist formasyonu gelişmeyen hasta aynı tedaviyle izlendi.

TARTIŞMA

Akut pankreatit bazen fatal sonuçlar doğuran ve etyolojisinde ağırlıklı olarak alkolizm ve biliyer patolojinin olduğu önemli bir sağlık sorunudur. İlaç-ilişkili akut pankreatitte ilk bildiriler kortizon (1955) ve thiazidler (1959) ile başlamış ve ardından yapılan olgu sunumları birikerek literatürde önemli bir etyolojik faktör olarak görülmüştür. Avrupa serilerinde ilaç-ilişkili pankreatit oranının %0.3-5.3 olduğu bildirilmiştir (5, 6). Netherlands Center for Monitoring of Adverse Reactions to Drugs and The Netherlands Pharmacovigilance Foundation LAREB'in 1977 ve 1998 yılları arası periyotta yaptığı çalışmada azatioprin, simetidin, interferon-alpha, metildopa, metronidazol, olsalazin ve oksifenbutazon kullanımının akut pankreatit ile kesin ilişkili olduğu bildirilmiştir (7). Almanya'dan 45 merkezin katıldığı 12 aylık bir çalışma periyodunda 1.613 hasta akut pankreatit ile değerlendirilmiş, bunlarda alkol kullanımı ve biliyer patoloji en sık etken olarak sunulmuştur. Bunlardan 22'sinde (%1.4) etken ilaç olmuş ve çoğunlukla benign seyir izlenmiştir. Fatal seyirlielerde altta yatan hastalığın ağırlığı öne çıkmıştır (8). Avusturalya'dan yapılan tek merkezli retrospektif 5 yıllık çalışmada 328 akut pankreatit hastası seçilmiş, çoğu orta yaş kadın olan 11 hastada (%0.03) ilaç (kodein, azatioprin, clorotiazid, valproik asid, oestradiol ve rosuvastatin) ilişkili akut pankreatit saptanmıştır (9). Ancak bunların yanı sıra, 50'den fazla ilacın bu yan etki potansiyeline sahip olabileceği sanılmaktadır. Azatioprin'in özellikle inflamatuvar barsak hastalığı ve transplantasyon sonrası kullanım alanlarında kesin akut pankreatit nedeni olarak bildirildiği başka çalışmalar da olmuştur (1, 10). Toplum bazlı çalışmalarda azatioprin kullanan hastalarda 8 kat artmış akut pankreatit riski olduğu bildirilmektedir (2). Azatioprin ilişkili pankreatitin genellikle hafif seyirli olup, idiyo-senkretik ve doz-bağımlı geliştiği öngörülmektedir (11).

Hastamız uzun süredir mesalazin tedavisi altında olup tedaviye yanıtız bir Crohn hastalığı geçmişine sahipti. Değerlendirmeler sonrası azatioprine/budesonid tedavisine karar verildi. Tedavinin onuncu gününde akut pankreatit saptandı. Her ne kadar budesonid prospektüs bilgisinde pankreatit yan etkisi bildirilse de literatür taramalarında tabloya azatioprin'in egemen olduğu görülecektir. Aktivitesi yüksek Crohn hastalığı nedeniyle akut pankreatit tablosu yatışır yatışmaz budesonid indüksiyonuna devam edilmiş, takiplerde atak tekrarına rastlanmamıştır. Etiyolojik faktör tayini açısından re-challenge denilen ilacın tek-

rar denenmesi konusu etik nedenlerle sakıncalıydı. Hastamızda diğer olası faktörler (alkol, biliyer patoloji v.s.) titizlikle ekarte edilmiştir. Bazı olgularda psödokist ile komplike nekrotizan ağır seyir görülmekle birlikte (12), azatioprin-ilişkili akut pankreatit olgumuz literatürle paralel olarak benign bir seyir göstermiş, takiplerde psödokist formasyonu gelişmemiştir (11). Azatioprin başlanmasından genellikle 3-6 hafta sonra pankreatit geliştiği (13) bil-

dirilmekte iken, olgumuzda 10 gün gibi daha kısa bir sürede aşikar tablo görülmüştür. Böyle bir yan etki geliştiğinde azatioprin kullanımı kontrendike sayılmaktadır (14). Sonuç olarak azatioprin kullanımı sırasında önemli bir yan etki olarak akut pankreatit beklentisi unutulmamalıdır. Bu bağlamda azatioprin-ilişkili yan etkilerin göz önüne alınacağı reçeteleme ve takip standart protokolü geliştirilmesi zorunluluğu hatırlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Herrlinger KR, Stange EF. The pancreas and inflammatory bowel diseases. *Int J Pancreatol* 2000; 27:171-9.
2. Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL, et al. Risk of acute pancreatitis in users of azathioprine: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1305-8.
3. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000545.
4. Nogueira JR, Freedman MA. Acute pancreatitis as a complication of Imuran therapy in regional enteritis. *Gastroenterology* 1972;62:1040-1.
5. Andersen V, Sonne J, Andersen M. Spontaneous reports on drug-induced pancreatitis in Denmark from 1968 to 1999. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:517-21.
6. Vinklerová I, Procházka M, Procházka V, Urbánek K. Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2010;55:2977-81.
7. Eland IA, van Puijenbroek EP, Sturkenboom MJ, et al. Drug-associated acute pancreatitis: twenty-one years of spontaneous reporting in The Netherlands. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2417-22.
8. Lankisch PG, Dröge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut* 1995;37:565-7.
9. Barreto SG, Tiong L, Williams R. Drug-induced acute pancreatitis in a cohort of 328 patients. A single-centre experience from Australia. *JOP* 2011;12:581-5.
10. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomized multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet* 2000;356:194-202.
11. Haber CJ, Meltzer SJ, Present DH, Korelitz BI. Nature and course of pancreatitis caused by 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1986;91:982-6.
12. Venkatesh PG, Navaneethan U. Azathioprine induced pancreatitis in a patient with co-existing autoimmune pancreatitis and hepatitis. *JOP* 2011;12:250-4.
13. Mallory A, Kern F Jr. Drug induced pancreatitis: A critical review. *Gastroenterology* 1980;78:813-20.
14. Sturdevant RA, Singleton JW, Deren JL, et al. Azathioprine-related pancreatitis in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979;77:883-6.