



İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda immünmodülatör tedaviler güvenli mi? 23 yıllık tek merkez deneyimi

Are immunomodulatory therapies safe in patients with inflammatory bowel disease?
23 years of single center experience

Ali ATAY¹, Yasemin ÖZDERİN ÖZİN¹, Dilara TURAN GÖKÇE¹,
Müge BÜYÜKAKSOY², Gamze DEMİREL², Meral AKDOĞAN KAYHAN¹,
Zeki Mesut Yalın KILIÇ¹, Emin ALTIPARMAK¹

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, ²İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

Giriş ve Amaç: İmmünmodülatör ajanlar inflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisinde önemli köşe taşlarından olup pürin sentezini inhibe eden azatioprin ve metotreksat başlıca kullanılmakta olan ajanlardır. Bu ajanların yanıtızlık veya yan etki profilleri nedeni ile her zaman efektif dozda kullanılmalrı mümkün olmayabilir. Çalışmamızda immünmodülatör ajanların güvenlik profilinin değerlendirilmesi amacı ile tedavi kesilmesini gerektirecek yan etkilerin derlendiği 23 yıllık deneyimin sunulması amaçlandı. **Gereç ve Yöntem:** 1999-2022 yılları arasında inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı ile takipli olan, halihazırda anti-tümör nekrozis faktör tedavisi almakta olup tedavi dozunda azatioprin veya metotreksat kullanım geçmişi olan hastalarda tedavi kesilmesini gerektirecek yan etkiler geriye dönük olarak incelendi. İmmünmodülatör ajanları tedavi dozunda almamış olan hastalar ile tedavi kesilmesini gerektirmeyecek durumların gözleendiği hastalar dışlandı. **Bulgular:** Çalışma grubu 310 Crohn hastalığı ve 100 ülseratif koliti olan hasta olmak üzere 410 hastadan oluşuyordu. 325 hastada azatioprin, 85 hastada metotreksat kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaların ortalama yaşı 42.6 ± 13.4 yıl olup 257'si erkek (%62.6) idi. Azatioprin kullanım süresi Crohn hastalarında 4.2 ± 3.5 yıl, ülseratif kolit olan hastalarda 3.0 ± 2.6 yıl idi. Azatioprin kullanmış olan hastaların 18'inde (%5.5), metotreksat kullanmış olan hastaların 6'sında (%7) kesilmesini gerektirecek yan etkiler geliştiği tespit edildi ve yan etkilerin tamamı 2. derece yan etkilerden oluşmaktaydı. İmmünmodülatör ajanların tedavi bırakmayı gerektiren yan etki sıklığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p: 0.59$). Her iki tedavi grubunda da takip süresince tedavi ilişkili hematolojik veya solid organ malignitesi saptanmadı. **Sonuç:** İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı ile takipli hastalarda azatioprin ve metotreksat yan etki profili göz önüne alındığında iki grup arasında anlamlı fark olmayıp tedavi süresince yakın takip ile güvenli kullanılabilecek ajanlardır.

Anahtar kelimeler: İmmünmodülatör tedavi, Crohn hastalığı, ülseratif kolit

Background and Aims: Immunomodulatory therapies are important cornerstones in the treatment of inflammatory bowel disease, and azathioprine and methotrexate are the agents that are mainly use, which inhibit purine synthesis. It may not always be possible to use these agents in effective doses due to their unresponsiveness or side-effect profiles. In our study, it was aimed to present a 23-year experience compiling side effects requiring treatment discontinuation in order to evaluate the safety profile of immunomodulatory agents. **Materials and Method:** Adverse effects that necessitate discontinuation of treatment in patients who were followed up with the diagnosis of inflammatory bowel disease between 1999-2022, were currently receiving anti-tumor necrosis factor therapy, and had a history of using azathioprine or methotrexate at the treatment dose were retrospectively evaluated. Patients who did not receive immunomodulatory agents at the therapeutic dose and patients who had conditions that did not require discontinuation of treatment were excluded. **Results:** The study group consisted of 410 patients, 310 patients with Crohn's disease and 100 patients with ulcerative colitis. Azathioprine was used in 325 patients and methotrexate was used in 85 patients. The mean age of the patients was 42.6 ± 13.4 years, and 257 of them were male (62.6%). Azathioprine treatment duration was 4.2 ± 3.5 years in patients with Crohn's disease and 3.0 ± 2.6 years in patients with ulcerative colitis. Side effects that required discontinuation were determined that 18 (5.5%) patients who used azathioprine and 6 (7%) patients who used methotrexate, and all of side effects consisted of grade 2 side effects. There was no significant difference between the two groups in the frequency of side effects ($p: 0.59$). Treatment-related hematologic or solid organ malignancy were not detected in either treatment group during the follow-up period. **Conclusion:** Considering the side-effect profile of azathioprine and methotrexate in patients followed up with the diagnosis of inflammatory bowel disease, there is no significant difference between the two groups, and these agents can be used safely with closely follow-up during the treatment.

Key words: Immunomodulatory therapy, Crohn's disease, ulcerative colitis

GİRİŞ

Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) dünya çapında prevalansı giderek artan, yaşam boyu süren inflamatuvar bağırsak hastalıklarıdır (İBH) (1). İBH'nın tedavisi hastalığın süresi, yaygınlığı, şiddeti, tedavi geçmişi gibi birçok faktörden etkilenmesi nedeni ile oldukça karmaşıktır ve bireyselleştirilmesi gerekmektedir (2). Tedavi seçenekleri arasında aminosalisilatlar, kortikosteroidler ve immünmodülatörleri içeren konvansiyonel tedaviler, anti-tümör nekrozis faktör (TNF) ajanlar ile anti-integrin tedavi yer alır. İmmünmodülatör ajanlar 6-merkaptopürin ve azatioprini (AZA) içeren tiyopürinleri ve metotreksatı (MTK) temsil edip steroide bağımlı veya dirençli orta ve şiddetli İBH'sı olan hastaların tedavisinde önemli ajanlardır. 50 yıldan uzun zamandır kullanılan immünmodülatör ajanlar hastaların bir kısmında yan etkiler nedeniyle tolere edilememektedir (3-5).

İmmünmodülatör ilaçlardan olan AZA toksisitesi; idiyosenkratik (halsizlik, gastrointestinal yakınmalar, hepatotoksisite, enfeksiyon, pankreatit, cilt toksisitesi ve artralji), doz bağımlı (hepatotoksisite, kemik iliği toksisitesi), immünsüpresyon ilişkili (bakteriyel, parazitik ve viral enfeksiyonlar) ve kanserler olarak sınıflandırılabilir (6). Bir diğer sıklıkla kullanılan immünmodülatör ajan olan MTK'nın yan etkileri arasında hepatotoksisite, karaciğer fibrozisi, gastrointestinal sistem ve kemik iliği toksisitesi yer almaktadır (7,8). Literatürdeki randomize çalışmalardan edinilen geniş yan etki profilleri, İBH tedavisinin dayanak noktası olan immünmodülatör tedavilerin klinisyenler tarafından yeterince etkili dozda ve sürede kullanımından kaçınılmasına sebep olabilmektedir.

Çalışmamızda üçüncü basamak referans merkez olan kliniğimizde ÜK ve CH tanısı ile takipli hastalarda sıklıkla kullanılan immünmodülatör ajanlardan olan AZA ve MTK'ın tedavi kesilmesini gerektirecek yan etkilerinin değerlendirilmesi ile

güvenlik profilinin 23 yıllık deneyim olarak sunulması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 1999 yılından Şubat 2019'a kadar Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve bu hastanenin Şubat 2019'da Ankara Şehir Hastanesi bünyesine katılması nedeniyle Şubat 2019'dan Aralık 2022'ye kadar Ankara Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği İBH polikliniğinde takipli halihazırda anti-tümör nekrozis faktör ajanlar veya anti-integrin ajan ile tedavi edilmekte olup geçmişinde immünmodülatör tedavi almış olan hastalar değerlendirildi. Hastalardan tedavi dozunda AZA (50 mg/gün ile başlanılmasını takiben haftalık takip ile doz artırılarak tedavi dozunda 2-2.5 mg/kg/gün, oral) ve MTK (12 hafta süre ile 25 mg/hafta, subkütan, indüksiyon dozlaması sonrası 15 mg/hafta, subkütan, idame tedavisi) almış olanlar çalışmaya dahil edilip immünojenisiteyi azaltmak için 50 mg/gün, oral, dozunda AZA veya indüksiyon dozlaması olmaksızın 10 mg/hafta, subkütan, dozunda MTK kullanan hastalar çalışmadan dışlandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri tıbbi kayıt dosyasından geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı alma yaşı, tanı sonrası takip süresi, AZA kullanmış olan hastaların tedavi kullanım süresi ve tedavi kesilmesini gerektirecek yan etkiler kayıt altına alındı. Myelotoksisite değerlendirilmesinde ardışık iki tam kan sayımında sitopeni olması ve immünmodülatör tedavi doz azaltımına rağmen normalin alt sınırının üzerine çıkmayan sitopeni varlığı 'tedavi kesilmesini gerektiren myelotoksisite' kabul edilerek kayıt altına alındı. Toksik hepatit değerlendirilmesinde tedavi başlangıcında normal sınırlarda karaciğer enzimleri [alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gamma-glutamil transpeptidaz (GGT)] ve direkt (kon-

juge) bilirubin (DB) seviyesine sahip olup takiplerinde başka bir nedenle izah edilemeyen normalin üst sınırının (NÜS) 2 katından yüksek seviyelerde karaciğer enzimleri ve DB seviyesi olması nedeniyle immünmodülatör tedavisi kesilen hastalar 'ilaç ilişkili toksik hepatit' kabul edilerek kayıt altına alındı (9). İlaç ilişkili pankreatit tanısında 2012 yılında revize edilmiş olan Atlanta kriterleri kullanıldı (10). Akut böbrek yetmezliği tanısında 2012 yılında yayınlanmış olan böbrek hastalığını geliştiren küresel kılavuzların (KDIGO) kriterleri kullanıldı (11).

Başka bir nedene bağlanabilen veya normalin 2 katından az seviyede karaciğer enzim ve DB yüksekliği olan hastalar, amilaz ve lipaz yüksekliği olup revize Atlanta kriterlerini karşılamayan hastalar, başka bir nedenle akut böbrek yetmezliği gelişmiş olup etiyojiye yönelik tedavi ile böbrek yetmezliği düzelmiş olan hastalar ile başka bir nedenle açıklanabilen gastrointestinal semptomları veya alerjik reaksiyonları olan hastalar kayıt altına alınmadı. İmmünmodülatör tedavi öncesi bilinen malign veya pre-malign lezyonları olan hastalar ile yakın aile öyküsünde malignite öyküsü olan hastalar çalışmadan dışlandı.

İlaç ilişkili yan etki şiddet sınıflamasında asemptomatik veya hafif semptomları olup yalnızca gözlem yapılan durumlar 1. derece, günlük yaşam aktivitelerinde minimal sınırlanma olup lokal veya non-invaziv müdahale gerekli olan durumlar 2. derece, yaşamı tehdit etmeyen ancak hastane yatışı gerektiren veya yatış süresinin uzamasını gerektiren durumlar 3. derece, hayatı tehdit edici durumlar nedeniyle acil müdahale gerektiren durumlar 4. derece ve yan etki ilişkili ölüm 5. derece olarak sınıflandırıldı (12).

Etik Kurul

Bu çalışma 16.08.2023 tarihinde Ankara Şehir Hastanesi Yerel Etik Kurulu'nun E1-21-3893 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Araştırma protokolün-

de Helsinki Deklarasyon protokolüne uyulmuştur. Çalışmamızda Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uyulmuştur.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri dağılımın şekline göre ortalama \pm standart sapma veya medyan (min-maks) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak ifade edildi. İki grup arasındaki sonuçların karşılaştırmalı değerlendirilmesi için ki-kare testi kullanıldı ve $p < .05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler için SPSS 21 kullanıldı (IBM Corp. Release 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

BULGULAR

Çalışmaya 410 İBH tanılı hasta (310 CH ve 100 ÜK) dahil edildi. Hastaların 325'inin (238 CH ve 87 ÜK) geçmişinde AZA, 85'inin (72 CH ve 13 ÜK) geçmişinde MTK yer aldığı tespit edildi. Hastaların ortalama yaşı 42.6 ± 13.4 yıl olup 257'si (%62.6) erkekti.

Azatioprin kullanım geçmişi olan CH olan hastaların ortalama tanı yaşı 31.8 ± 10.7 yıl, takip süresi 9.6 ± 6.9 yıl olup ortalama tedavi kullanım süresi 4.2 ± 3.5 yıl idi; ÜK hastalarının ortalama tanı yaşı 32.5 ± 13.1 yıl, takip süresi 8.9 ± 5.1 yıl olup ortalama tedavi kullanım süresi 3.0 ± 2.6 yıl idi. AZA kullanan İBH hastalarının 18'inde (%5.5) tedavi kesilmesini gerektirecek yan etkiler gözlemlendi. Tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki gözlenen hastaların 6'sında (%1.8) lökopeni, 4'ünde (%1.2) alerjiye bağlı bulgular, 3'ünde (%0.9) toksik hepatit, 2'sinde (%0.6) akut pankreatit, 2'sinde (%0.6) bulantı-kusma ve 1'inde (%0.3) akut böbrek yetmezliği saptandı (Tablo 1). Tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki gözlenen hastaların tamamı tedavi dozunda AZA kullanıyordu ve ortalama tedavi süresi 9.2 ± 8.9 ay idi.

Tablo 1 Azatioprin kullanan hastaların demografik verileri ve tedavi kesilmesini gerektiren durumlar

	Azatioprin (n: 325)	
	Crohn Hastalığı (n: 238)	Ülseratif Kolit (n: 87)
Cinsiyet erkek, n (%)	155 (65)	48 (55)
Yaş (yıl)	41.6 ± 12.2	42.3 ± 14.1
Tanı yaşı (yıl)	31.8 ± 10.7	32.5 ± 13.1
Tedavi süresi (yıl)	4.2 ± 3.5	3.0 ± 2.6
Takip süresi (yıl)	9.6 ± 6.9	8.9 ± 5.1
Tedavi kesilmesini gerektiren durumlar, n (%)	18 (5.5)	
Lököpeni, n (%)	6 (1.8)	
Alerji, n (%)	4 (1.2)	
Toksik hepatit, n (%)	3 (0.9)	
Akut pankreatit, n (%)	2 (0.6)	
Bulantı-kusma, n (%)	2 (0.6)	
Akut böbrek yetmezliği, n (%)	1 (0.3)	

Sonuçlar ortalama ± standart sapma ve/veya frekans (%) olarak ifade edilmiştir.

Tablo 2 Metotreksat kullanan hastaların demografik verileri ve tedavi kesilmesini gerektiren durumlar

	Metotreksat (n: 85)	
	Crohn Hastalığı (n: 72)	Ülseratif Kolit (n: 13)
Cinsiyet erkek, n (%)	45 (63)	9 (69)
Yaş (yıl)	42.3 ± 11.6	43.7 ± 11.6
Tanı yaşı (yıl)	32.4 ± 9.5	33.0 ± 12.5
Takip süresi (yıl)	11.2 ± 7.3	8.2 ± 4.2
Tedavi kesilmesini gerektiren durumlar, n (%)	6 (7)	
Toksik hepatit, n (%)	3 (4)	
Lököpeni, n (%)	2 (2.4)	
Bulantı-kusma, n (%)	1 (1.1)	

Sonuçlar ortalama ± standart sapma ve/veya frekans (%) olarak ifade edilmiştir.

Metotreksat kullanım geçmişi olan CH olan hastaların ortalama tanı yaşı 32.4 ± 9.5 yıl olup takip süresi 11.2 ± 7.3 yıl idi; ÜK hastalarının ortalama tanı yaşı 33.0 ± 12.5 yıl olup takip süresi 8.2 ± 4.2 yıl idi. MTK kullanan İBH hastalarının 6'sında (%7) tedavi kesilmesini gerektirecek yan etkiler geliştiği tespit edildi. Tedavi kesilmesini gerektire-

cek yan etki gözlenen hastaların 3'ünde (%4) toksik hepatit, 2'sinde (%2.4) lököpeni ve 1'inde (%1.1) bulantı-kusma saptandı (Tablo 2).

İmmünmodülatör tedavi ilişkili olup tedavi bırakmayı gerektirir yan etkilerin tamamı 2. derece yan etkilerden oluşmakta olup hiçbiri 3. derece veya daha fazla değildi. Her iki tedavi grubunda da ta-

kip süresince tedavi ilişkili hematolojik veya solid organ malignitesi saptanmadı. İmmünmodülatör ajanların tedavi bırakmayı gerektiren yan etki sıklığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p: 0.59). Yan etkilerden miliyer tüberküloz dışındaki tamamının tedavi kesilmesi ile geri dönüşlü olduğu tespit edildi.

TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları tedavisinde köşe taşlarından olan ve kortikosteroidsiz remisyon sağlama amacıyla kullanılan immünmodülatör tedavilerin güvenlik profili ile ilgili literatürde yeterli uzun dönem gerçek yaşam verileri bulunmamakla birlikte çoğunlukla kısa dönem veya prospektif kohort çalışmaları sonuçları bildirilmiştir. Çalışmamızda AZA kullanım geçmişi olan İBH hastalarının %5.5'inde ve MTK kullanım geçmişi olan hastaların %7'sinde olmak üzere totalde hastaların %5.8'inde immünmodülatör tedavinin kesilmesini gerektiren durumlar gözlemlendiği tespit edilmiştir ve bu sonuç immünmodülatör ajanların İBH tedavisinde güvenli olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Toksisite yüksek fayda görme olasılığı olan immünmodülatör ajanların kullanımında önemli kısıtlayıcı faktörlerdendir. Bradford ve ark. tarafından yayınlanan gözden geçirme raporunda bildirildiği üzere; AZA etkinliğinden 6-tioguanin (6-TG) nükleotidinin, toksisitesinden ise 6-metilmerkaptopürinin (6-MMP) sorumlu olması nedeniyle bu metabolitlerin seviyesi etkinlik ve toksisite ile yakın ilişkili olduğu düşünülmekle birlikte AZA kullanan hastaların %10'unda tedavi kesilmesini gerektiren yan etkiler ile karşılaştığı bildirilmiştir (13). Freitas ve ark. tarafından AZA kullanmış olan 442 hastanın %7.5'inde pankreatit gözlenmiştir ve bu hastalarda ortalama kullanılan doz 88 mg/gündür. Ancak hastaların bir kısmında sigara, budesonid veya diğer ek risk faktörleri mevcuttur (14). Eskazan ve ark. AZA kullan-

mış olan 780 hastanın %3.3'ünde ilaç ilişkili akut pankreatit geliştiğini ve sigaranın tek öngörülebilir ek risk faktörü olduğunu bildirmiştir (15). Koller ve ark. tarafından yayınlanan 251 İBH hastasında ilaç ilişkili karaciğer hasarı değerlendirme sonuçlarına göre NÜS'nın 2 katından daha fazla karaciğer enzim ve DB seviyesi saptanan hastalar %3.2 olarak bildirilmiştir, ancak bu hastaların bir kısmında hepatosteatoz gibi ek risk faktörleri olması muhtemeldir (16). Bizim verilerimiz 3. Basamak referans merkezde İBH takip ve tedavisinde yetkin bir ekip tarafından düzenlenmiş olan tıbbi kayıt ve takip dosyasından elde edilmiştir. Çalışmamız neticesinde AZA tedavisinin kesilmesini gerektiren durumların büyük kısmını daha önce bildirilen yayınlara benzer olarak lökopeni, alerjik durumlar, ilaç ilişkili karaciğer hasarı ve akut pankreatitin oluşturduğunu bildiriyoruz. Hastalarımızda tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki sıklığının daha önce bildirilen bazı çalışma sonuçlarına göre nispeten düşük olmasının (%5.5) nedeni olarak çalışmamızda ilaç ilişkili toksik hepatit, akut pankreatit ve akut böbrek yetmezliği tanısı ile diğer yan etkilerin değerlendirilmesinde muhtemel diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilip yalnızca AZA'ya atfedilebilecek yan etkilerin gözlenmiş olduğu, çalışmamıza karaciğer enzim seviyesinin ve DB seviyesinin NÜS'ın iki katından daha yüksek seviyelerde olduğu hastaların dahil edilip düşük seviyelerde olanların dışlanmasına ek olarak ilaç ilişkili akut pankreatit tanısında yalnızca pankreas enzim yüksekliği yeterli görülmeyip revize Atlanta kriterlerine göre pankreatit tanısını karşılayan hastaların dahil edilmiş olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Açıkcası bu faktörlerin de çalışmamızın güçlü yönlerini oluşturduğunu düşünüyoruz. AZA tedavisi kesildikten sonra lökopeni, alerji, toksik hepatit, akut pankreatit, gastrointestinal semptomlar ve akut böbrek yetmezliğinin düzeldiği tespit edildi. Tedavi kesilmesinden sonra yan etkilerin geri dönüşlü oluşu-

nun tedaviye yönelik endişeleri azaltan bir diğer faktör olduğunu düşünüyoruz.

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında kullanılan AZA'nın malign durumlar ile ilişkisi tedavi seçiminde ve hasta takibinde endişe uyandıran önemli bir faktördür. Pasternak ve ark.nın bildirdiği, 11 yıldan uzun sürede 45 000'den fazla hastanın verilerinin değerlendirilmesinde ortalama 1.9 yıl AZA kullanım geçmişi olan hastalar ortalama 2.9 yıl takip edilmiş olup üriner sistem kanserleri ile lenfoid doku kanserlerinde artmış risk bildirilip diğer kanserler ile arasında ilişki bulunamadığı ve genel kanser riskinin ise %40 arttığı bildirilmiştir (17). Bu veri Fransa'dan bildirilen CESAME çalışması ile uyumluydu ancak CESAME çalışmasında ilave olarak non-melanom cilt kanseri riskinin de arttığı bildirilmiştir (18). İngiltere'den bildirilen dikkate değer bir çalışmada ise tüm kanser riskinde önemli bir artışın olmadığı sunulmuştur (19). Bir başka çalışmada Ebs-tein-Barr virüsünün (EBV) AZA kullanımı ilişkili lenfoid doku kanseri riskinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (20). 6-TG ve 6-MMP seviyelerini en fazla etkileyen faktör şüphesiz kullanılan AZA dozlaması olması nedeniyle, çalışmamızda toksisite riski daha düşük olması muhtemel anti-TNF direncini ya da yanıt kaybını önlemek için düşük doz (50-100 mg/gün) AZA kullanım geçmişi olan hastaları dahil etmeyip, tedavi dozlamasında (2-2.5 mg/kg/gün) AZA kullanmış olan 325 hastayı dahil ettik ve hastalarımızın hiçbirinde AZA'ya atfedilebilecek malignite tespit etmediğimizi bildiriyoruz. Hastalarımızda AZA kullanım süresi ve takip süresi daha önce bildirilen sürelerden oldukça yüksek olması çalışmamızın güçlü yönünü oluşturmaktaydı. Bu sonucun AZA tedavisi öncesi bilinen malign veya pre-malign lezyonu olan hastalar ile yakın aile öyküsünde malignite öyküsü olan hastaları çalışmamıza dahil etmemiş olmamızdan, takibimizde olan hastalara maligniteye yakınlık oluşturabilecek düzeltilebilir ek risk faktörlerine

(sigara bırakılması, düzenli güneş koruyucu krem kullanımı, yıllık jinekolojik muayene vs) yönelik koruyucu önlemleri almış olmamızdan ve lenfoid doku kanseri riskinin artmış olduğu bilinen özellikle 35 yaşın altındaki hastalarda olmak üzere tüm hastalarımızda AZA tedavisini başlamadan önce EBV'e yönelik immünglobulin G antikor seviyesi ölçümü yapılarak tedavi planlamamızı yapmış olmamızdan kaynaklı olabileceğini düşünüyoruz.

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları tedavisinde kullanılan bir diğer immünmodülatör ajan olan MTK etkinlik ve güvenlik verileri González-Lama ve ark. tarafından sunulan çok merkezli bir çalışmada hastaların %5'inde kemik iliği toksisitesi, %13'ünde gastrointestinal semptomlar olduğu gözlenip hastaların %5'inde tedavi bırakmayı gerektirir yan etkiler gözlemlendiği bildirilmiştir (7). Yan etkiler esas olarak MTK'ın kümülatif dozunun 4 g'a ulaşması ile ilişkili olduğu ve çoğu İBH hastasında yanıt kaybı nedeniyle toksik doza ulaşacak doz ve sürede kullanımın sıklıkla mümkün olmadığı vurgulanmıştır (21). Khan ve ark.'larının bildirdiği gözden geçirme raporunda 373 MTK kullanım geçmişi olan hastaların bulunduğu 13 çalışmadan oluşan sonuçlara göre MTK'ın tedavi bırakmayı gerektirir yan etki sıklığı 100 hasta ayı başına 0.8 idi ve MTK ile birlikte kullanılan ilaçların özellikle hepatotoksisite açısından ek risk faktörü olduğu bildirilmiştir (22). Chande ve ark. ÜK'da MTK'ın remisyon indüksiyonunda (23), Wang ve ark. ise remisyon idamesinde etkinliğinin net olmadığını bildirmiştir (24). Carbonnel ve ark. MTK'ın ÜK'deki etkinliğini inceleyen literatürde bir ilk olan randomize, kontrollü, çift kör ve çok merkezli çalışma olan METEOR çalışmasının sonuçlarını sundular (25). Bu çalışmaya göre MTK'ın ÜK tedavisinde plaseboya göre üstün olmadığı vurgulanmıştır. Klinikimizde ÜK tedavisinde MTK'ı METEOR çalışmasının yayınlanmış olduğu 2016 yılına kadar kullandık ve MTK'ın plaseboya üstünlüğünün olmadığını bildirilmesi gerekçesiyle

2016 yılı sonrasında ÜK tanısı ile izlenen hastalarımızda MTK'ı tercih etmedik. Bu sebepten MTK kullanan ÜK tanısı ile takipli hasta sayımız azdı. MTK tedavisi kullanım geçmişi olan İBH tanısı ile takipli hastalarımızın %7'sinde tedavi bırakmayı gerektiren yan etkiler olduğunu saptadık ve bu oran literatürde bildirilmiş sonuçlar ile uyumluydu ancak hem literatürdeki çalışmalarda hem de çalışmamızdaki hasta sayısının yeterli olduğunu düşünmüyoruz. İBH hastalarında MTK tedavisinin güvenlik profilini değerlendiren daha geniş hasta grubunu içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızın bir diğer zayıf yönü MTK kullanım süresini hastalarımızın bir kısmında tespit edemememiz nedeni değerlendirmeye almamış olmamızdır. MTK'ın İBH tedavisinde kullanımı ve malignite ilişkisini inceleyen literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda MTK kullanım geçmişi olan 85 İBH hastasının hiçbirinde takip süresince MTK ile ilişkilendirilmiş malignite saptamadık.

Sonuç olarak MTK veya AZA kullanım geçmişi olan 410 İBH tanılı hastamızın %5.8'inde (%5.5 AZA ve %7 MTK) ilaç ilişkili yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmesi gerekti ve iki grup arasında tedavi bırakmayı gerektiren yan etki değerlendirilmesinde anlamlı fark saptanmadı. İBH tedavisinde önemli yeri olan immünmodülatör ajanların güvenlik profili inceleme sonuçlarına dayanarak yakın takip ile güvenle kullanılacaklarını düşünüyoruz.

Etik Kurul: Bu çalışma 16.08.2023 tarihinde Ankara Şehir Hastanesi Yerel Etik Kurulu'nun E1-21-3893 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklarasyon protokolüne uyulmuştur. Çalışmamızda Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uyulmuştur.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finans Beyanı: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54.e42; quiz e30.
2. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1324-38.
3. Bryant R V, Brain O, Travis SPL. Conventional drug therapy for inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:90-112.
4. Nielsen OH, Coskun M, Steenholdt C, Rogler G. The role and advances of immunomodulator therapy for inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9:177-89.
5. Sharara AI. When to Start Immunomodulators in Inflammatory Bowel Disease? *Dig Dis* 2016;34:125-31.
6. Bär F, Sina C, Fellermann K. Thiopurines in inflammatory bowel disease revisited. *World J Gastroenterol* 2013;19:1699-706.
7. González-Lama Y, Taxonera C, López-Sanromán A, et al; Madrid Group for Study of Inflammatory Bowel Diseases (ENIC-MAD). Methotrexate in inflammatory bowel disease: a multicenter retrospective study focused on long-term efficacy and safety. The Madrid experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1086-91.
8. AlAmeel T, Al Sulais E, Raine T. Methotrexate in inflammatory bowel disease: A primer for gastroenterologists. *Saudi J Gastroenterol* 2022;28:250-60.
9. Shamberg L, Vaziri H. Hepatotoxicity of Inflammatory Bowel Disease Medications. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:674-84.
10. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-11.
11. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:c179-84.
12. Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr* 2021;112:90-2.

13. Bradford K, Shih DQ. Optimizing 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2011;17:4166-73.
14. Freitas M, Lima Capela T, Macedo Silva V, et al. Finding Predictors of Azathioprine-Induced Pancreatitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Pancreas* 2022;51:288-94.
15. Eskazan T, Bozcan S, Atay K, et al. Frequency, Predisposing Factors, and Clinical Outcome of Azathioprine-Induced Pancreatitis Among Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results From a Tertiary Referral Center. *Pancreas* 2021;50:1274-80.
16. Koller T, Galambosova M, Filakovska S, et al. Drug-induced liver injury in inflammatory bowel disease: 1-year prospective observational study. *World J Gastroenterol* 2017;23:4102-11.
17. Pasternak B, Svanström H, Schmiegelow K, Jess T, Hviid A. Use of azathioprine and the risk of cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Epidemiol* 2013;177:1296-305.
18. Armstrong RG, West J, Card TR. Risk of cancer in inflammatory bowel disease treated with azathioprine: a UK population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1604-9.
19. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet (London, England)* 2009;374:1617-25.
20. Smeltzer JP, Viswanatha DS, Habermann TM, Patnaik MM. Secondary Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorder developing in a patient with angioimmunoblastic T cell lymphoma on vorinostat. *Am J Hematol* 2012;87:927-8.
21. Thomas JA, Aithal GP. Monitoring liver function during methotrexate therapy for psoriasis: are routine biopsies really necessary? *Am J Clin Dermatol* 2005;6:357-63.
22. Khan N, Abbas AM, Whang N, Balart LA, Bazzano LA, Kelly TN. Incidence of liver toxicity in inflammatory bowel disease patients treated with methotrexate: a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:359-67.
23. Chande N, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database Syst Rev* 2014;2014:CD006618.
24. Wang Y, MacDonald JK, Vandermeer B, Griffiths AM, El-Matary W. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database Syst Rev* 2015;2015:CD007560.
25. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, et al; European Crohn's and Colitis Organisation; Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Methotrexate Is Not Superior to Placebo for Inducing Steroid-Free Remission, but Induces Steroid-Free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2016;150:380-8.e4.