

GASTROİNTESTİNAL

Aktif Ulseratif Kolitin Tedavisinde Pulse Metilprednisolon

PULSE METHYLPREDNISOLONE İN THE TREATMENT OF ACTIVE ULCERATIVE COLITIS

Dr.Rauf SEZER, Dr.Nurten EROL, Dr.Sabahattin KAYMAKOĞLU, Dr.Fatih BEŞİŞİK,
Dr.Güngör BOZTAŞ, Dr.Arif ACAR, Dr.Celal ULAŞOĞLU, Dr.Sadakat ÖZDİL,
Dr.Oktay YEĞİNSU, Dr.Yılmaz ÇAKALOĞLU

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji BD, İSTANBUL

ÖZET

Çalışmanın amacı, "pulse" metilprednisolonun aktif ulseratif kolit tedavisindeki etkinliğini araştırmaktır. Çalışmaya, ciddi derecede ulseratif kolit atağı olan 20 vaka (10 erkek, 10 kadın; yaş ort.: 36.7±11 yıl) katıldı. Hastalardan sekizi distal, beşi yaygın, yedisi de total ulseratif koliti idi. Tüm vakalara 15 gün arayla iki defa üç gün süreyle 1000 mg/gün intravenöz metilprednisolon, ayrıca oral sulfasalazin ve metronidazol verildi. Birinci haftada hastaların %65'inde, üçüncü haftada %85'inde klinik remisyon ve % 78'inde endoskopik remisyon elde edildi. Geriye kalanlarda da şikayet ve bulgulara belirgin gerileme gözlemlendi. Metilprednisolon infüzyonu sırasında meydana gelen ateş basması, terleme, yüzde kızarıklık ve çarpıntı hissi dışında bir yan etkiye rastlanmadı. Hiçbir hasta, acil cerrahi girişim gerektirmedi.

"Pulse" metilprednisolon tedavisinin ciddi ulseratif kolit ataklarında etkin ve emin bir rejim olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: "Pulse" metilprednisolon, Ulseratif kolit

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993, 4:2-5

Ulseratif kolit, remisyon ve alevlenmelerle birlikte seyreden kronik, inflamatuvar bir barsak hastalığıdır. Etiyolojisi kesin bilinmemekle beraber, immünolojik mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir (1). Ulseratif kolit ataklarının tedavisinde kullanılan temel ilaç, kortikosteroidlerdir. Yüksek doz intravenöz kortikosteroidler

Geliş Tarihi: 23.11.1992

Kabul Tarihi: 23.12.1992

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Rauf SEZER

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Gastroenterohepatoloji BD
34390 Çapa
İSTANBUL

SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the efficacy of pulse methylprednisolone for the treatment of active ulcerative colitis. Twenty patients (10 men, 10 women; mean age: 36.7±11 yr) with severe attacks of disease were included in the study. The localisation of colitis was distal in eight, extensive in five and total in seven of patients. All patients were given intravenously methylprednisolone 1 g/day for three days, in addition to oral sulphasalazine and metronidazole. Pulse methylprednisolone regimen was repeated 15 days later. The rates of clinical remission were 65%, 85% at the end of first and third weeks, respectively. Endoscopic remission at the end of the third week was obtained in 78% of cases. Symptoms and signs of disease were improved in the remaining patients. No side effect, except flushing, sweating and palpitation was observed. Urgent surgical intervention was not necessitated in any patient.

We conclude that pulse methylprednisolone therapy is a safe and effective regimen in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis.

Key Words: Pulse methylprednisolone, Ulcerative colitis

Turk J Gastroenterohepatol 1993, 4:2-5

ile ulseratif kolitin ciddi ataklarında %56-75 arasında bir remisyon sağlandığı bildirilmektedir (2,3,4). Bu başarı oranlarına rağmen hala bir kısım hastanın acil kolektomi gerektirmesi, araştırmacıları siklosporin (5) ve immünglobulinlerin de (6) kullanıldığı yeni tedavi yolları aramaya yöneltmiştir.

"Pulse" metilprednisolon, başta kollajen doku hastalıkları olmak üzere çeşitli hastalıklarda remisyonu sağlamak için son zamanlarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (7). Biz de, ulseratif kolitin ciddi ataklarının tedavisinde "pulse" metilprednisolonun etkinliğini araştırmak amacı ile bu çalışmayı planladık.

MATERYEL VE METOD

HASTALAR: Ocak 1990 Mayıs 1992 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı'na başvuran aktif ülseratif kolitli 20 hasta (10 erkek, 10 kadın; yaş ort: 36.7:11 yıl), çalışmaya dahil edildi. Ülseratif kolit tanısı, hastalıkla uyumlu anamnez; gaita, endoskopik (rektoskopi, kolonoskopi), radiolojik (kolon grafisi) ve biyopsi bulguları ile kondu. Hastalardan beşinde ülseratif kolitin ilk atağı, 15'inde ise 6 ay-4 yıldır devam eden kronik "relapsing" formu vardı. Tüm vakalarda şikayetlerin ortalama süresi 2.1±1.2 yıldır. Gaita örneklerinde Entamoeba histolytica, Clostridium difficile ve bakteriyel enterik patojenlerin saptandığı hastalar çalışma dışı tutuldu.

ÇALIŞMA VE TEDAVİ PLANI: Başlangıçta hastaların günlük dışkılama sayısı, gaitadaki kanın yoğunluğu, son bir ay içindeki kilo kaybı, nabız dakika sayısı, genel görünümü (toksik ?), ateş, hematokrit (hct), lökosit, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), albumin düzeyleri kaydedildi. Toksik megakolondan şüphe edilen vakalarda ayakta direkt batın grafisi çekildi. Dışkılama sayısı, ateş, nabız dakika sayısı her gün; gaita, ESH, hemogram ve biyokimik tetkikleri haftada bir tekrarlandı. Oniki hastada tedaviye başlamadan önce hemokültür alındı. Tüm vakalara, ilk başvurdıklarında rektoskopi yapıldı. Klinik remisyona giren iki hasta dışındaki 18 vakada tedavinin bitiminden bir hafta sonra (üçüncü haftada) rektoskopi tekrarlandı. Endoskopik inflamatuvar değişiklikler aşağıdaki gibi derecelendirildi: ciddi -multipl erozyonlar, ülserler, eksüda ve spontan hemoraji; orta -mukozal friabilité ve erozyonlar; hafif ödem ve normal vasküler paternin kaybı; inflamasyonun yokluğu -normal vasküler paternli sağlam mukoza (6). Hastalığın tutulum yeri sekiz vakada kolonoskopi. 12 vakada kolon grafisi ile belirlendi. İnflamasyon splenik fleksuranın proksimaline geçmiyorsa distal, tüm kolonu tutuyorsa total, ikisi arasında bir dağılım gösteriyorsa yaygın ülseratif kolit olarak kabul edildi (2). Ülseratif kolit ataklarının şiddeti Greenberger tarafından bildirilen kriterlere göre tayin

edildi (8). Çalışmaya katılan tüm hastalarda ülseratif kolit atakları, ciddi derecede idi.

Her hastaya, üç gün süreyle, 200 ml serum fizyolojik içinde 1000 mg/gün metilprednisolon iki saatte infüze edildi. Aynı tedavi 15 gün sonra tekrarlandı. Dekstroz ve elektrolit solüsyonlarından ibaret 2000-3000 ml/gün parenteral sıvı, gereken vakalarda da albumin, aminoasid solüsyonları ve kan verildi. Hastalar, ağızdan sıvı gıda almaya devam ettiler. Ayrıca oral sulfosalazin 3-4 g/gün, 10-15 gün süreyle 1500 mg/gün metronidazol verildi. Beş vakaya da 1000 mg/gün mesalamin supozituarları uygulandı.

Günlük dışkılama sayısı üçün altına düşen ve gaitası makroskopik olarak kansız-mukussuz, mikroskopik incelemede de lökosit ve eritrosit yoğunluğu aşırı azalanlarda klinik remisyona; rektoskopik muayenede inflamasyonun en fazla hafif derecede tesbit edildiği vakalarda da endoskopik remisyona sağlandığı kabul edildi. Remisyona giren hastalar, idame tedavisi olarak sulfosalazin'e devam ettiler. Remisyona tam sağlanamadığı, ancak şikayet ve bulguların gerilediği vakalarda da, ağızdan ve lavman şeklinde Steroid ile birlikte, sulfosalazin yerine oral-rektal yolla 5-aminosalisilik asid preparatları verildi.

Sonuçlar uygunluk durumlarına göre "paired t" ve "ki kare" testleri ile karşılaştırıldı. p>0.05 değerler, istatistik olarak anlamsız kabul edildi.

BULGULAR

1. Tedaviden önce hastaların ortalama dışkılama sayısı 10.9±4.7 (6-20, tümü kanlı-mukuslu), ateşi 37.5±0.5 °C, ESH 53.9±29.4 mm/saat, hct. %33±5.8, lökosit 10367.5±2088.9 /mm³, albumin 3±0.4 g/dl, nabız dakika sayısı 105.2±7.5 idi (Tablo 1). Ortalama kilo kayıpları 4.5±1.2 kg bulundu, toksik görünümleri yoktu. Hemokültür yapılanlarda, bakteriyel üreme olmadı.

Rektoskopik muayene bulgularına göre hastalardan 13'ünde ciddi, yedisinde orta derecede inflamasyon vardı. Tutulum yerleri dikkate alındığında sekiz

Tablo 1. Ülseratif kolitli hastaların "pulse" metilprednisolon tedavisi sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları

	Başlangıç	I.kürden 1 hafta sonra		II.kürden 1 hafta sonra
	A	B	C	
Dışkılama sayısı (±SD/gün)	10.9±4.7	5.2±2.6a*		2.2±1.5b*,c*
Ateş (ıSD °C)	37.5±0.5	37±0.4a*		36.7±0.2b*,c"
Nabız dakika sayısı (±SD)	105.2±7.5	93.3±5.3a*		84.6±5.5b*,c*
Sedimentasyon (±SD mm/s)	53.9±29.4	36.3±23.7a*		28.5±15.4b*,c***
Hematokrit (±SD %)	33±5.8	33.5±3.4		37.2±4.2b*,c*
Lökosit (ıSD/mm ³)	10367±2088	8681±2240a"		7342±1643b*,c*
Albumin (±SD g/dl)	3-0.4	3.1±0.3		3.6±0.4b*,c*
istatistikler için:	A-B:a	p<0.001		
	A-C:b	P--0.01		
	B-C:c	p<0.05		

vaka distal, beş vaka yaygın, yedi vaka ise total ülseratif kolit idi.

2. Birinci "pulse" metilprednisolon tedavisinden bir hafta sonra (yedinci gün) dışkılama sayısı, ateş, nabız dakika sayısı, ESH ve lökosit değerlerinde anlamlı düşmeler meydana geldi (Tablo 1). Hastaların günlük dışkılama sayıları 2-8 arasında değişiyordu. Ortûç (%65) vakada klinik remisyona elde edildi (Tablo 2). Diğer hastalarda da şikayet ve bulgulara gerileme vardı. Remisyona tam sağlanamadığı vakalardan dördü (%57), total ülseratif kolit idi. Klinik tablosu daha da kötüleşen hasta yoktu.

3. İkinci "pulse" metilprednisolon tedavisinden bir hafta sonra (21. gün) ortalama dışkılama sayısı, ateş, nabız dakika sayısı, ESH ve lökosit değerlerinde hem başlangıç, hem de yedinci güne göre anlamlı düşmeler; hct. ve albuminde ise anlamlı yükselmeler tesbit edildi (Tablo 1). Onyedinci vakanın günlük dışkılama sayısı 1-3 arasında, kansız mukussuz idi. Bunlardan 12'sinde (%71) gaitanın mikroskopik incelemesinde lökosit ve eritrosit yoktu, beşinde ise seyrek olarak lökosit ve eritrosit saptandı. Karın ağrısı ve diğer şikayetleri düzeldi, kendilerini çok iyi hissediyorlardı, ikisi total, biri distal ülseratif kolitli üç vakada ise günde 4-6 arasında dışkılama ile birlikte gaitalarında az miktarda makroskopik kan mevcuttu. Klinik remisyona girmeyen bu hastalarda karın ağrısı, tenezm ve halsizlik şikayetleri hafifleyerek devam etti.

Kontrol restoskopik muayenede, klinik remisyondaki 15 vakanın dördünde (%22) mukozanın normal, 10'unda (%56) hafif derecede inflamasyon olduğu tesbit edildi. Endoskopik remisyona sağlandığı vakaların oranı, %78'e ulaştı (Tablo 2). Klinik remisyondaki bir vaka ile remisyona girmeyen üç vakada orta derecede inflamasyon saptandı,

4. "Pulse" metilprednisolon tedavisi sırasında hastaların 15'inde (%75) birkaç saat devanı @den ateş basması, terleme; 12'sinde (%60) yüzde kızarıklık; sekizinde (%40) çarpıntı hissi şikayetleri oldu. Hiçbir vaka-

da tedavinin kesilmesini gerektirecek ciddiyette başka bir yan etki görülmedi,

TARTIŞMA

Ülseratif kolit, hastaların üçte ikisinde "intermittant" ataklarla seyrederek. Geriye kalanlarda ise ya bir atağı uzun süre devam eden remisyona dönemi izler, ya da remisyona girmeden semptomlar süreklilik gösterir (9). İlk atağı takiben, idame tedavisine rağmen bir yılda meydana gelen nüks oranları tüm kolonun tutulduğu vakalarda %45, sol kolon tutulumu olanlarda %40 civarındadır (10). Ülseratif kolite bağlı ölümlerin çoğu da, bu alevlenme dönemlerinde meydana gelir (11). Sık ortaya çıkması ve mortalite ihtimali taşıması nedeniyle, atakların tedavisi çok önemlidir.

Ülseratif kolit ataklarının rutin tedavisi yatak istirahati, sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması ve kortikosteroidlerin verilmesidir, infeksiyöz, iskemik, neoplazik sebeplere veya ilaçlara bağlı olarak semptomlarda alevlenmenin meydana geldiği durumlarda ise remisyona, ancak bunlara yönelik tedavi ile sağlanabilir (12). Total parenteral beslenme (13) ve intravenöz antibiyotiklerin (14) tedaviye eklenmesi, ek bir fayda sağlamamaktadır. Ciddi ataklarda, damar içi yoldan 40-60 mg/gün Prednisolon ya da eşdeğeri metilprednisolon, hidrokortizon, beş gün veya daha uzun süre verilir (15). Kortikosteroidler, aktif ülseratif kolitin tedavisinde antiinflamatuvar etkilerinin yanında, distal kolonda sodyum ve su absorpsiyonunu artırarak faydalı olurlar (16). Yoğun intravenöz tedaviye rağmen, ciddi ataklarda adi cerrahi girişim ihtiyacı %18-21 (2,3) oranındadır. Act! şartlarda yapıları kolektominin mortalites! ise, elektif vakalara göre daha yüksektir (17). Kortikosteroidlere cevap alınmayan vakalarda siklosporin'in %73'e varan oranda remisyona sağladığı bildirilmiştir (5). Ancak siklosporin'in, birçok yan etkisi vardır.

Klasik, yoğun kortikosteroid tedavi, ilacın verilme süresi uzadıkça başta adrenal aks süpresyonu olmak üzere aydede yüzü, obezite, mental bozukluk, elektrolit dengesizliği ve osteoporoz gibi çeşitli yan etkilere sahiptir (17,18). İstenmeyen yan etkilerden kaçınmak amacıyla, hızla metabolize olan yeni steroidler (budesonide, beclomethasone, tixocortol pivate) geliştirilmişse de, topikal etkili bu ajanlar ancak distal tutulumlu vakalarda faydalı olabilirler (19). Üstelik, sistemik verilen kortikosteroidler, genellikle topikal uygulamadan daha etkilidir.

"Pulse" metilprednisolon tedavisi, hem steroidlerin etkinliğini arttırmak hem de yan etkilerini azaltmak için geliştirilmiştir (20). Çeşitli organ transplantasyonlarında rejeksiyonların tedavisinde; romatoid artrit, dermatomyozit, sistemik lupus eritematozus, "rapidly progressive" glomerulonefrit, lupus nefriti gibi hastalıklarda da remisyona sağlamak için "pulse" metilprednisolon kullanılmaktadır (21, 22, 23, 24, 25). Ülseratif kolit ataklarında "pulse" metilprednisolon tedavisi, ilk defa Rosenberg ve ark. (26) tarafından uygulanmıştır. Ciddi dere-

Tablo 2. Ülseratif kolitli 20 hastanın iki kür "pulse" metilprednisolon tedavisine klinik ve endoskopik cevapları

Sonuç	i.kürden 1 hafta sonra (%)	ii.kürden 1 hafta sonra (%)
Klinik		
Remisyon	13(65)	17(85)
Şikayetlerde azalma	7(35)	3(15)
Alevlenme	—	—
Endoskopik*		
Remisyon		14(78)
Bulgularda gerileme		4(22)
Alevlenme		

*: 18 vaka değerlendirildi.

cede atağı olan 20 ülseratif kolitli vakada üç gün süreyle 1000 mg/gün metilprednisolon verilerek %60 oranında remisyon elde edilmiş, geriye kalan sekiz hastada da cerrahi tedavinin uygulanması gerekli olmuştur. Çalışmamızda ise, ilk kür "pulse" metilprednisolon ile vakaların %65'inde klinik remisyon sağlanmış, diğerlerinde de semptom ve bulgularda aşikar gerileme gözlenmiştir. Bu nedenle, tıbbi tedaviye devam edilmesi planlanarak, birincisinden 15 gün sonra ikinci kür "pulse" metilprednisolon uygulanmıştır. Bu şekilde klinik remisyon oranı, %85'e yükselmiştir. Endoskopik remisyonun, klinik remisyondan daha geç dönemde meydana geldiği; kolonun tümünün tutulduğu vakalarda da remisyon oranının daha düşük olduğu bildirilmektedir (2). Nitekim, klinik remisyondaki bir vakamızın rektoskopik muayenesinde, orta derecede endoskopik inflamasyonun sürdüğü tesbit edilmiştir. Klinik remisyona girmeyen üç hastadan ikisinin de, total ülseratif kolitli olduğu dikkati çekmiştir.

"Pulse" metilprednisolon tedavisi sırasında en çok yüzde kızarıklık, daha seyrek olarak kan basıncında değişiklikler, taşikardi, çarpıntı, göğüs ağrısı, dispepsi, geçici glikoz intoleransı, nöropsikiyatrik şikayetler gibi yan etkiler görülebilir (7). Hastalarımızda da en sık görülen yan etkiler geçici ateş basması ve yüzde kızarıklıktır.

Aktif ülseratif kolitli hastalarda acil cerrahi girişim ihtiyacını ortadan kaldıran tıbbi tedavi yöntemleri, başarılı kabul edilmelidir. Sonuç olarak; ciddi derecedeki ülseratif kolit ataklarında "pulse" metilprednisolon tedavisinin etkili olduğu ve önemli bir sakınca taşımadığı, ikinci bir kür uygulanmasının çok daha fazla yarar sağlayacağı kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

- Jewell DP, Patel C. Immunology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1985; 114:119-20.
- Jarnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertaen H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985; 89:1005-13.
- Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974; 1:1067-70.
- Truelove SC, Wiloughby SC, Lee EG, and Kettlewell MG. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1978; 2:1086-88.
- Uchtiger S, Present DH. Preliminary report: cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis. *Lancet* 1990; 1:16-9.
- Levine DS, Fischer SH, Christe DL, Hoggan RC, Ochs HD. Intravenous immunoglobulin therapy for active, extensive, and medically refractory idiopathic ulcerative or Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:91-100.
- Danao T, Segal AM. Pulsed suppressive treatment in rheumatoid arthritis: intravenous methylprednisolone and nitrogen mustard. *J Rheumatol* 1990; 17:893-99.
- Greenberger NJ. *Gastrointestinal disorders. A Pathophysiologic Approach* 3rd ed. Year Book: Chicago, 1986: 210-20.
- Sezer R, Eron N, Yıldır C, et al. Kronik kolitis ülseroza vakalarında klinik, radyolojik ve histopatolojik değerlendirme. V. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi. Serbest Bildiri Özetleri, Bursa, 1983 17-19 Ekim; 65 (Özet).
- Bove A, Balzano A, Rocco VP. Relapses in ulcerative colitis (abstract) *Ital J Gastroenterol* 1991; 23:602.
- Morowitz DA, Kirsner JB. Mortality in ulcerative colitis: 1930 to 1966. *Gastroenterology* 1969; 57:481-90.
- Hermens DJ, Miner PB. Exacerbation of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 101:254-62.
- Dickinson RJ, Ashton MG, Axon ATR, et al. Controlled trial of intravenous hyperalimentation and total bowel rest as an adjunct to the routine therapy of acute colitis. *Gastroenterology* 1980; 9:1199-204.
- Chapman RW, Salby WS, Jewell DP. Role of metronidazole in the management of severe ulcerative colitis (abstract). *Gut* 1985; 26:A566.
- Campleri M, Brignola C, Miglioni M, Barbara L. Medical management of inflammatory bowel disease. *Current Op Gastroenterol* 1991; 7:607-16.
- Scandle GI, Hayslett JP, Binder HJ. Effect of glucocorticoids on rectal transport in normal subjects and patients with ulcerative colitis. *Gut* 1986; 27:309-12.
- Golligher JC, de Dombal FT, Watts J McK, Watkinson G. *Ulcerative colitis*. London: Bailliere, Tindall-Cassell, 1968.
- Cook DM. Safe use of glucocorticoids. How to monitor patients taking these potent agents. *Postgrad Med* 1992; 91:145-55.
- Hawkey CJ, Hawthorne AB. Medical treatment of ulcerative colitis: scoring the advances. *Gut* 1988; 29:1298-303.
- Engel T, Dirksen A, Frolund L, et al. Methylprednisolone pulse therapy in acute severe asthma. A randomized, double-blind study. *Allergy* 1990; 45:224-30.
- Adams DH, Neuberger JM. Treatment of acute rejection. *Sem Liver Dis* 1992; 12:80-8.
- Heublein B, Wahlers T, Havertch A. Pulsed steroids for treatment of cardiac rejection after transplantation. What dosage is necessary. *Circulation* 1989; 80(Suppl 311):97-9.
- Neumann VC, Hopkins R, Dixon JS, Bird HA, Wright V. Pulse methylprednisolone in rheumatoid arthritis. Alone or in combination. *Br J Rheumatol* 1984; 23:118-19.
- Bolton WK, Sturgill BC. Methylprednisolone therapy for acute crescentic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 1989; 9:368-75.
- Cathcart ES, Idelson BA, Scheinberg MA, Conso WG. Beneficial effects of methylprednisolone pulse therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *Lancet* 1976; 1:163-6.
- Rosenberg W, Ireland A, Jewell D. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:40-1.