

Evaluation of low doses of Azathioprine in reducing relapse and corticosteroid dependence in patients with Ulcerative Colitis

Maryam Rezaiee¹, Hasan Salman-Roghani², Meisam Sargazi³, Fatemeh Mahdizadeh¹

¹ Cardiovascular disease research center, Department of Internal Diseases, Birjand University of Medical Science, Birjand, Iran.

² **Corresponding author**; Department of Internal Diseases, Yazd University of Medical Science, Yazd, Iran.

Tel: +3536232525 Email: salmanroghani@hotmail.com

³ Medical Students Research's Center, Zahedan University of Medical Science, Zahedan, Iran



Citation Rezaiee M, Salman-Roghani H, Sargazi M, Mahdizadeh F. [Evaluation of low doses of Azathioprine in reducing relapse and corticosteroid dependence in patients with Ulcerative Colitis]. J Birjand Univ Med Sci. 2019; 26(2): 157-64. [Persian]

DOI <http://doi.org/10.32592/JBirjandUnivMedSci.2019.26.2.107>

Received: November 27, 2018

Accepted: April 6, 2019

ABSTRACT

Background and Aim: Ulcerative Colitis is an idiopathic inflammatory bowel disease that is common in adults. Although corticosteroids are the most effective preservative treatment for Ulcerative Colitis. However, due to the dependence of these drugs and their serious complications, the use of an immunosuppressive drug or surgery should be taken seriously. Thus the aim of the study was the evaluation of the efficiency of low doses of azathioprine (AZA) in reducing relapse and corticosteroid-dependence in Ulcerative colitis patients.

Materials and Methods: In this cross-sectional study, 96 patients with ulcerative colitis were followed for one year. Patients who indicated by corticosteroid therapy not able to reduce the dose of corticosteroid, at second relapse was treated with 1- 1.5 mg/kg of (AZA). Demographic characteristics, the severity of disease at the beginning of the study and response to treatment, recurrence of the disease, and drug side effects during the study. Data were analyzed using the Chi-square test in SPSS software.

Results: At the beginning of the study, over 50% of patients had high symptoms of the disease. In the patients under study, 40 (41.7%) patients had corticosteroid dependence, all of them being treated with (AZA). Of the 96 patients during the one-year follow-up 24 patients had relapses and 72 patients did not have relapses. 97.8% of corticosteroid patients with (AZA) prescription, Corticosteroid was discontinued and only one patient did not response to AZA and was underwent surgery.

Conclusion: Given the prevalence of use of corticosteroids, prescription of low doses of (AZA) can be considered as one of the effective therapies to reduce the rate of relapse of the disease and to avoid frequent use of corticosteroids.

Key Words: Ulcerative Colitis; Corticosteroid; Azathioprine; Relapse of the Disease

بررسی کارآیی آزاتیوپرین با دوزهای پایین در کاهش عود و وابستگی به کورتیکواستروئید در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو

مریم رضایی^۱، حسن سلمان روغنی^۲، میثم سرگزی^۳، فاطمه مهدی زاده^۱

چکیده

زمینه و هدف: کولیت اولسراتیو یک بیماری روده‌ای التهابی ایدیوپاتیک و شایع در بالغین است. اگرچه کورتیکواستروئیدها از مؤثرترین درمان‌های نگهدارنده برای کولیت اولسراتیو هستند، ولی به دلیل وابستگی بیماران به اینگونه داروها و بروز عوارض جدی ناشی از این داروها، بکارگیری داروی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی یا جراحی باید به‌طور جدی مورد توجه قرار گیرد. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثربخشی دوزهای کم داروی آزاتیوپرین در کاهش عود و وابستگی به کورتیکواستروئید در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو بود.

روش تحقیق: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی از نوع مقطعی، تعداد ۹۶ بیمار مبتلا به کولیت اولسراتیو به مدت یک‌سال پیگیری شدند. بیمارانی که براساس اندیکاسیون، تحت درمان با داروی کورتیکواستروئید قرار می‌گرفتند، در صورت عدم توانایی در کاهش دوز کورتیکواستروئید، در عود دوم تحت درمان با آزاتیوپرین با دوز ۱-۱/۵ mg/kg قرار می‌گرفتند. مشخصات دموگرافیک، شدت بیماری در ابتدای مطالعه و پاسخ به درمان، عود بیماری و نیز عوارض دارویی در طی مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از آزمون Chi-square، در نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها: در شروع مطالعه، بیش از ۵۰ درصد بیماران دارای شدت بالای علائم بیماری بودند. در بیماران تحت مطالعه، ۴۰ نفر (۴۱/۷٪) وابستگی به کورتیکواستروئید داشتند که همه تحت درمان با داروی آزاتیوپرین قرار گرفتند. از ۹۶ بیمار مورد پیگیری طی یک‌سال، ۲۴ نفر عود بیماری داشته و ۷۲ نفر عود نداشتند. ۹۷/۸ درصد بیماران وابسته به کورتیکواستروئید با تجویز آزاتیوپرین، کورتیکواستروئید را قطع کردند و فقط یک بیمار به دلیل عدم پاسخ به آزاتیوپرین، تحت عمل جراحی قرار گرفت.

نتیجه‌گیری: با توجه به شیوع وابستگی به مصرف کورتیکواستروئیدها، تجویز دوزهای پایین آزاتیوپرین می‌تواند به عنوان یکی از درمان‌های مؤثر در کاهش میزان عود بیماری و نیز اجتناب از مصرف مکرر کورتیکواستروئید، مورد توجه بیشتر قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: کولیت اولسراتیو؛ کورتیکواستروئید؛ آزاتیوپرین؛ عود بیماری

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۹۸؛ ۲۶ (۲): ۱۵۷-۶۴.

دریافت: ۱۳۹۷/۰۹/۰۶ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۱/۱۷

^۱ مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق، گروه بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

^۲ نویسنده مسؤول؛ گروه بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی یزد، یزد، ایران

آدرس: یزد- دانشگاه علوم پزشکی یزد- گروه داخلی

تلفن: +۳۵۳۶۳۲۵۲۵ پست الکترونیکی: salmanroghani@hotmail.com

^۳ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

مقدمه

زندگی این افراد که جزء قشر فعال جامعه هستند، نیاز به انجام اینگونه مطالعات آشکار می‌شود. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثربخشی دوزهای کم آزاتیوپرین در کاهش عود و وابستگی به کورتیکواستروئید در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو بود.

روش تحقیق

در این مطالعه که به صورت توصیفی-تحلیلی از نوع مقطعی انجام شد، از ۱۵۰ بیمار کولیت اولسراتیو مراجعه کننده به کلینیک‌های گوارش استان یزد که بیماری آنها به وسیله علائم کلینیکی، آندوسکوپی و پاتولوژی تأیید شده بود، تعداد ۹۶ بیمار به مدت یک سال پیگیری شدند. بیماران مبتلا به کرون، کولیت نامشخص، دارای عفونت و بیمارانی که یک سال تمام پیگیری نشده بودند، از مطالعه خارج شدند. در تمام مدت مطالعه، بیماران تحت پیگیری بودند و پاسخ به درمان، عوارض دارویی، عود بیماری و یا مشکلات دیگر آن‌ها، مورد بررسی قرار می‌گرفت. اطلاعات بیماران شامل خصوصیات دموگرافیک و نتایج پیگیری‌ها در فرم اطلاعاتی تهیه شده بدین منظور، ثبت می‌شد.

در نهایت در پایان یکسال، وضعیت تمام بیماران و میزان پاسخ به درمان آنان مورد ارزیابی قرار گرفت. بیمارانی که براساس اندیکاسیون، تحت درمان کورتیکواستروئید قرار می‌گرفتند، اگر پس از کاهش دوز کورتیکواستروئید دچار عود می‌شدند، مجدد کورتیکواستروئید با دوز اولیه برای آنها تجویز می‌شد و سپس به تدریج کاهش می‌یافت. برای این بیماران آزاتیوپرین با دوز ۱-۱/۵ mg/kg شروع می‌شد (۷). بیمارانی که تحت درمان با آزاتیوپرین بودند، تحت پیگیری قرار گرفته و پاسخ به درمان و عوارض آن بررسی می‌گردید.

اطلاعات بیماران با استفاده از نرم افزار SPSS و با کمک آزمون آماری Chi-square در سطح معنی داری $P \leq 0.05$ تجزیه و تحلیل شد. نتایج به صورت فراوانی مطلق و نسبی گزارش گردید. لازم به ذکر است مطالعه حاضر دارای کد

کولیت اولسراتیو یک بیماری روده‌ای التهابی ایدیوپاتیک و شایع در بالغین است که با شیوع متفاوت در جمعیت‌های مختلف رخ می‌دهد (۱). کورتیکواستروئیدها مؤثرترین درمان برای کولیت اولسراتیو هستند؛ ولی از مشکلات شایع درمان، وابستگی به کورتیکواستروئید است (۱) (نیاز به ۱۰ میلی گرم پردنیزولون در طول یک سال با حداقل ۲ بار تلاش برای قطع دارو). به دلیل عوارض زیاد کورتیکواستروئیدها (استئونکروز و هایپرکلسیمی و کاتاراکت و ...) در بیمارانی که روی درمان مزمن کورتیکواستروئیدها قرار دارند (۲)، به کار بردن یک داروی سرکوب کننده سیستم ایمنی یا جراحی باید به طور جدی مورد توجه قرار گیرد. هر چند جراحی در بیماران مؤثر است، ولی عوارض جراحی مانند: خونریزی، عفونت، سپسیس، آسیب‌های عصبی، بی‌اختیاری، ناباروری و نیز عفونت Pouch و ... باعث محدودیت استفاده از آن می‌شود (۱).

آزاتیوپرین، جزء آنالوگ‌های تیوپورین است که برای درمان بیماری‌های التهابی روده استفاده می‌شود (۱). بر اساس تعدادی از مطالعات، آزاتیوپرین می‌تواند برای قطع کورتیکواستروئید به کار رود (۲، ۱) و این مسئله برای افرادی که تمایلی به انجام عمل جراحی ندارند یا بیماری محدود با علائم مقاوم دارند؛ به خصوص خانم‌های جوان، برای جلوگیری از کولکتومی اهمیت دارد. در مورد اثر آزاتیوپرین در بیماران وابسته به کورتیکواستروئید، مطالعاتی انجام شده است که هر یک نتایج متفاوتی را گزارش کرده‌اند (۳-۵). در یک مطالعه کارآزمایی بالینی کنترل دار، بیماران وابسته به کورتیکواستروئید، طی یک دوره شش ماهه تحت درمان با آزاتیوپرین ۲mg/kg/day یا داروی ۵-آمینو سالیسیلات اسید قرار گرفتند. بیماران گروه آزاتیوپرین به طور مشخص نسبت به گروه دیگر پاسخ کلینیکی و آندوسکوپی بهتری داشته و توانستند مصرف استروئید خود را قطع کنند (۶).

به دلیل اینکه کولیت اولسراتیو معمولاً در جوانی شروع می‌شود (اوج سنی ۳۰-۱۵ سال) (۱)، برای بهبود کیفیت

اخلاق به شماره IR.ssu.REC.2535 از دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد می‌باشد.

یافته‌ها

از ۹۶ بیماری تحت پیگیری، ۵۶ نفر مرد (۵۸/۳٪) و ۴۰ نفر زن (۴۱/۷٪) بودند. متوسط سن بیماران $24/79 \pm 14/3$ سال، با محدود سنی ۱۶ تا ۸۵ سال بود. از نظر وضعیت بومی‌بودن، ۷۰ نفر بومی (۷۲/۹٪) و ۲۶ نفر غیربومی (۲۷/۱٪) بودند. از نظر سابقه ابتلا به بیماری، ۷ نفر (۷/۳٪) سابقه فامیلی مثبت کولیت اولسراتیو داشتند.

در ابتدای مطالعه، بیماران از نظر شدت علائم بر اساس علائم کلینیکی شامل: تعداد دفعات اجابت مزاج، دفع خون در مدفوع و اسهال شبانه، به سه دسته «شدید»، «متوسط» و «خفیف» تقسیم شدند؛ بر این اساس در گروه فاقد مداخله به‌ترتیب: ۴۴/۶، ۴۲/۹ و ۱۲/۵ درصد و در گروه تحت درمان

با آراتیوپرین به‌ترتیب: ۵۷/۵ و ۴۰ و ۲/۵ درصد افراد در طبقه‌های شدید، متوسط و خفیف قرار داشتند. بین شدت بیماری در ابتدای مطالعه و نوع درمان انتخابی، تفاوت معنی‌داری مشاهده نگردید ($P=0/16$) (جدول ۱).

بیماران بر اساس کولونوسکوپی از نظر درگیری کولون در ۳ دسته قرار داشتند: ۸ بیمار (۸/۳٪) فقط درگیری رکتوم (پروکتیت) داشتند، ۴۴ نفر (۴۵/۸٪) درگیری سمت چپ (درگیری تا خم طحالی) و ۴۴ بیمار (۴۵/۸٪) پان‌کولیت داشتند. دو گروه از نظر درگیری مناطق مختلف روده، همگن بودند ($P=0/55$) (جدول ۲).

در بیماران وابسته به کورتیکواستروئید که همگی تحت درمان با آراتیوپرین قرار گرفتند، ۴ نفر دچار عارضه شدند (۲ نفر پانکراتیت و ۲ نفر هپاتیت) که منجر به قطع آراتیوپرین گردید (جدول ۳). هیچ بیماری دچار پان‌سیتوپتی نشد.

جدول ۱- ارتباط بین شدت بیماری و دریافت تجویز آراتیوپرین در افراد تحت مطالعه

شدت بیماری	دریافت دارو		عدم دریافت دارو		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
شدید	۲۳	۵۷/۵	۲۵	۴۴/۶	۴۸	۵۰
متوسط	۱۶	۴۰	۲۴	۴۲/۹	۴۰	۴۱/۷
خفیف	۱	۲/۵	۷	۱۲/۵	۸	۸/۳
کل	۴۰	۱۰۰	۵۶	۱۰۰	۹۶	۱۰۰
نتیجه آزمون کای‌دو $X^2=3/61, df=2, P=0/16$						

جدول ۲- ارتباط بین میزان درگیری کولون و دریافت تجویز آراتیوپرین در افراد تحت مطالعه

مکان درگیری کولون	دریافت دارو		عدم دریافت دارو		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
رکتوم	۲	۵	۶	۱۰/۷	۸	۸/۳
سمت چپ	۱۸	۴۵	۲۶	۴۶/۴	۴۴	۴۵/۸
تمام کولون	۲۰	۵۰	۲۴	۴۲/۹	۴۴	۴۵/۸
کل	۴۰	۱۰۰	۵۶	۱۰۰	۹۶	۱۰۰
نتیجه آزمون کای‌دو $X^2=1/18, df=2, P=0/55$						

جدول ۳- توزیع فراوانی مطلق و نسبی بروز عوارض دارویی در افراد تحت درمان با آزاتیوپرین

عوارض مصرف آزاتیوپرین	تعداد	درصد
دارد	۳	۷/۹
ندارد	۳۷	۹۲/۱
کل	۴۰	۱۰۰

جدول ۴- مقایسه توزیع فراوانی مطلق و نسبی موارد عود بیماری در مدت یک سال در گروه‌های مورد مطالعه

عود بیماری	دریافت دارو		عدم دریافت دارو		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
دارد	۶*	۱۵	۱۸	۳۲	۲۴	۲۵
ندارد	۳۴	۸۵	۳۸	۶۸	۷۲	۷۵
کل	۴۰	۱۰۰	۵۶	۱۰۰	۹۶	۱۰۰
نتیجه آزمون کای دو						$X^2=3/65, df=1, P=0/45$

*: در گروه تحت درمان با آزاتیوپرین، در مجموع ۱۶ نوبت عود بیماری مشاهده گردید.

از ۹۶ بیمار تحت مطالعه در مجموع تعداد ۲۴ نفر عود بیماری داشتند (جدول ۴). در گروه تحت درمان با آزاتیوپرین در مجموع ۱۶ نوبت عود بیماری مشاهده گردید که ۶ نوبت آن فقط در یک بیمار و ۱۰ مورد دیگر در ۵ بیمار یعنی در مجموع در ۶ نفر اتفاق افتاد (جدول ۴). از این ۶ نفر فقط یک بیمار در نهایت تحت عمل جراحی قرار گرفت.

بحث

در این مطالعه یک ساله، از بین ۹۶ بیمار تحت مطالعه ۴۰ نفر که وابسته به کورتون محسوب می‌شدند، تحت درمان با دوز پایین آزاتیوپرین قرار گرفتند. در این گروه، فقط ۸ درصد افراد عوارض دارویی را از خود بروز دادند و نیز حدود ۱۵ درصد عود بیماری داشتند که قابل عمل می‌باشد. بر طبق برخی از مطالعات انجام‌شده، اگر چه بیماران کولیت اولسراتیو در ابتدا به کورتیکواستروئید پاسخ می‌دهند، ولی بعد از یک سال تا ۴۳ درصد به کورتیکواستروئید وابستگی پیدا می‌کنند و یا نیاز به جراحی دارند (۸). در مطالعه Faubion، ۲۲ درصد بیماران وابستگی به کورتیکواستروئید

داشتند (۹) که در مطالعه حاضر این میزان ۴۱/۷ درصد به دست آمد. آزاتیوپرین می‌تواند وابستگی به کورتیکواستروئید را کم کند (۱۱، ۱۰، ۱). با توجه به نقش مؤثر آزاتیوپرین در جلوگیری از عود و قطع وابستگی به کورتون، به نظر می‌رسد داروی آزاتیوپرین باید هر چه سریع‌تر در بیماران وابسته به کورتیکواستروئید شروع شود. در مطالعه حاضر ۹۷/۵ درصد افراد وابسته به کورتیکواستروئید، به آزاتیوپرین پاسخ مناسب دادند و آزاتیوپرین در مطالعه حاضر روی موارد عود بیماری تأثیر داشت و تنها ۱۶ مورد از موارد عود، در بیماران تحت درمان با آزاتیوپرین گزارش گردید.

به نظر می‌رسد شروع هر چه سریع‌تر داروی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، باعث بهبود پیش‌آگهی بیماری می‌شود (۳)؛ بنابراین مشخص نمودن اینکه کدام بیمار در نهایت وابسته به کورتیکواستروئید می‌شود، بااهمیت است. در مطالعه حاضر هیچ ارتباطی بین سن و جنس، وسعت گرفتاری و مدت بیماری در ابتدا با وابستگی به کورتون پیدا نشد. در مطالعه‌ای یک ساله، پاسخ به آزاتیوپرین چشمگیر بود (۶۴٪ در مقابل ۴۱٪ مصرف‌کنندگان پلاسیبو) (۱۲)؛ به‌طوری

بیان شده است. با توجه به شیوع کولیت اولسراتیو در دهه دوم و سوم عمر و برای بهبود کیفیت زندگی این افراد که جزء قشر فعال جامعه هستند، نیاز به انجام اینگونه تحقیقات آشکار می‌گردد.

گزارش شده است که طول مدت درمان با آزاتیوپرین تأثیری بر روی میزان عود بیماری بعد از توقف درمان ندارد؛ همچنین کارآمدی درمان با این دارو طی مدت ۵ سال خوشبختانه ثابت می‌ماند (۱۶). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۴ مشخص گردید که اگر WBC^۱ بیماران در زمان قطع دارو بالا باشد، یک فاکتور پیش‌گویی‌کننده برای عود بیماری در طی یکسال تلقی می‌شود. قطع تیوپرین‌ها در بیماران دارای بهبودی پایدار، سبب عود به نسبت شدیدی طی یکسال در ۱۲ درصد بیماران کولیت اولسراتیو گردید (۱۷).

در مطالعه‌ای که از دوز میانگین آزاتیوپرین ۱/۳ mg/kg استفاده شد، میزان عود تجمعی بیماران طی ۲۴، ۱۲ و ۳۶ ماه در گروه تحت درمان با دوز استاندارد به ترتیب: ۷۱/۲، ۵۲/۸، ۴۵/۳ درصد و نیز در گروه مصرف‌کننده دوز پایین دارو به ترتیب: ۷۱/۸، ۵۵/۳ و ۴۶/۲ درصد بود (۱۸). میزان عود در طی یکسال در بیمارانی که مصرف دارو را قطع کرده بودند به نسبت افرادی که روی درمان نگهدارنده آزاتیوپرین بودند، بالاتر بود (۵۲/۶ در مقایسه با ۲۹/۴). متوسط حجم گلبول‌های قرمز (MCV)^۲ هم در هر دو گروه افزایش یافته بود؛ لکوپنی هم در ۲۱/۱ درصد بیماران اتفاق افتاد. بیمارانی که تحت درمان استاندارد قرار داشتند به نسبت افراد گیرنده دوز کم، دارای خطر بالاتری برای ابتلا به لکوپنی بودند (۱۸). لازم به ذکر است که ارتباط بین سطح آنزیم تیوپورین متیل ترانسفراز سرم (TPMT)^۳ و سایر متابولیت‌های تیوپرین با عوارض آزاتیوپرین می‌تواند برای تصمیم‌گیری بالینی برای تجویز مطمئن‌تر آزاتیوپرین‌ها مورد استفاده قرار گیرد (۱۶).

نتایج مطالعه حاضر و سایر مطالعات مشابه در این زمینه

که در مطالعه بیان‌شده طی ۳ سال پیگیری، پاسخ به آزاتیوپرین ۵۸ درصد در مقابل ۲۶ درصد مصرف‌کنندگان پلاسیبو نشان داده شد (۶). در مطالعه حاضر ۹۷/۸ درصد بیماران به آزاتیوپرین پاسخ دادند که این اختلاف می‌تواند به این دلیل باشد که در مطالعه قبل، پاسخ به درمان شامل پاسخ بالینی، قطع کورتیکواستروئید و همینطور آندوسکوپی بود، در حالی که در مطالعه حاضر پاسخ به آندوسکوپی لحاظ نشده بود.

گزارش‌ها حاکی از آن است که با وجود اثرات خوب آزاتیوپرین، کمتر از ۱۰ درصد بیماران به دلیل عوارض آن مجبور به قطع دارو می‌شوند (۱۳). در مطالعه حاضر نیز ۷/۸ درصد بیماران مصرف داروی خود را قطع کردند. در مطالعه Timer و همکاران، ۲/۳ درصد (۳ نفر) افراد پانکراتیت و ۳/۹ درصد (۵ نفر) دچار سرکوب مغز استخوان شدند (۱۴). در مطالعه Mantzaris ۳ درصد بیماران تحت درمان به لکوپنی، ۳ درصد پانکراتیت و ۳ درصد به افزایش آنزیم‌های کبدی دچار شدند (۱۵). در مطالعه حاضر از ۴۰ بیماری که آزاتیوپرین گرفتند، ۵ درصد به پانکراتیت و ۲/۵ درصد به هپاتیت دچار شده و مجبور به قطع دارو شدند.

در مطالعه حاضر در بین بیمارانی که به مدت یک‌سال تمام تحت پیگیری بودند (۹۶ نفر)، ۸۴ نوبت بیماری (عود بیماری عبارت است از دفعات اجابت مزاج بیشتر از ۲ تا ۳ نوبت در روز همراه خون موکوس و چرک) مشاهده شد (۴۰/۵٪)؛ ۳۴ نوبت به دلیل قطع دارو توسط بیمار و ۵۰ نوبت به علت خود بیماری بود. ۱۶ نوبت عود هم پس از مصرف آزاتیوپرین صورت گرفت که ۶ نوبت آن در بیماری بود که به درمان طبی جوابی نداد و تحت کولکتومی قرار گرفت. تعداد زیاد موارد عود ناشی از قطع دارو می‌تواند به دلیل پذیرش پایین بیماران حاضر برای ادامه درمان باشد. همین‌طور تعداد زیاد داروها و درمان طولانی‌مدت، نداشتن اطلاعات کافی بیماران در مورد ماهیت بیماری خود، نبود پزشک خانواده و فقدان حمایت اجتماعی قوی، از علل توجیه‌کننده مشکل

¹ White Blood Cell

² Mean Cell Volume

³ Thiopurine Methyl transferase Enzyme

نگرفته بود که بتوان از روش‌های اندازه‌گیری مکرر استفاده نمود و بیماران تنها از نظر عود بیماری و نه از نظر شدت بیماری با هم مقایسه شدند.

نتیجه‌گیری

بیماران دارای کولیت اولسراتیو شرکت کننده در این مطالعه از شدت بیماری نسبتاً بالایی برخوردار بوده که متأسفانه مصرف کورتیکواستروئیدها در میان آن‌ها شیوع بالایی دارد. با توجه به عوارض جانبی مصرف دارویی آزاتیوپرین به ویژه در دوزهای پایین به کار رفته در این مطالعه و نیز کاهش عود بیماری قابل قبول از دیدگاه بالینی در گروه مداخله می‌توان گفت که آزاتیوپرین داروی مناسبی در پیشگیری از شیوع وابستگی به کورتیکواستروئیدها در این بیماران می‌باشد.

تقدیر و تشکر

از معاونت تحقیقات و فناوری و دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی یزد بابت حمایت مالی تقدیر می‌شود.

تعارض منافع:

نویسندگان اعلام می‌دارند هیچ‌گونه تعارض منافی در این مطالعه نداشتند.

حاکمی از آن است که وابستگی به کورتیکواستروئید یکی از مشکلات شایع در درمان نگهدارنده بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو بوده و آزاتیوپرین یکی از درمان‌های مؤثر در برطرف کردن وابستگی به کورتیکواستروئید و کاهش میزان عود بیماری است. اگر این طرح در مدت زمان طولانی‌تری ادامه یابد، نتایج کامل‌تر و بهتری به دست خواهد آمد؛ به‌عنوان مثال، می‌توان بیمارانی که تحت درمان با آزاتیوپرین هستند را در یک مدت زمان بیشتری پیگیری کرد و پاسخ به درمان و میزان کولکتومی را در طولانی‌مدت در این بیماران مورد بررسی قرار داد. پیشنهاد می‌شود طی یک طرح تحقیقاتی، فعالیت آنزیم TPMT قبل از شروع درمان با آزاتیوپرین اندازه‌گیری شود تا راهنمایی برای دوز مناسب و پیش‌بینی عوارض احتمالی به‌دست آید.

لازم به‌ذکر است که تغذیه اثر چندانی بر وضعیت این بیماری نداشته؛ در حالی که عفونت (که البته در این مطالعه تحت کنترل بود) و به‌ویژه استرس بر شدت بیماری مؤثر هستند. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان گفت که با وجود پایش فصلی تمام این بیماران، به‌علت عدم نگهداری دقیق داده‌ها، امکان آنالیز اطلاعات تک‌تک بیماران وجود نداشت؛ بنابراین مطالعه از یک مطالعه کوهورت به یک مطالعه توصیفی-تحلیلی تغییر یافت. همچنین در طول مطالعه از نظر فاکتورهای مورد نظر، اندازه‌گیری صورت

منابع:

- 1- D'haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007; 132(2): 763-86. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.12.038
- 2- Bianchi Porro G, Cassinotti A, Ferrara E, Maconi G, Ardizzone S. Review article: The management of steroid dependency in ulcerative colitis. *Aliment Pharm Ther*. 2007; 26(6): 779-94. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03334.x
- 3- Wang Y, Ouyang Q; APDW 2004 Chinese IBD working group. Ulcerative colitis in China: Retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22(9): 1450-5. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04873.x
- 4- Velayos F, Mahadevan U. Management of steroid-dependent ulcerative colitis: Immunomodulatory agents, biologics, or surgery? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5(6): 668-71.
- 5- Rodríguez-Moranta F, Soriano-Izquierdo A, Guardiola J. [Current status of treatment of inflammatory bowel disease]. *Cir Esp*. 2007; 82(5): 254-9. [Spanish]

- 6- Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut*. 2006; 55(1): 47-53. DOI: 10.1136/gut.2005.068809
- 7-McDonnell MJ, Dhar A. Azathioprine use in inflammatory bowel disease in South Durham – an insight into clinical practice. *J R Coll Physicians Edinb*. 2009; 39(2): 100-6.
- 8- Sood A, Midha V, Sood N, Avasthi G. Azathioprine versus sulfasalazine in maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol*. 2003; 22(3): 79-81.
- 9- Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001; 121(2): 255-60.
- 10- Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004; 126(6): 1504-17.
- 11- Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5(12): 1424-9. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.07.012
- 12- Dart RJ, Irving PM. Optimising use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13(9): 877-88. doi: 10.1080/1744666X.2017.1351298.
- 13- Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel-disease. *Lancet*. 1994; 343(8908): 1249-52.
- 14- Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (5): CD000478. doi: 10.1002/14651858.CD000478.pub4.
- 15- Mantzaris GJ, Sfakianakis M, Archavlis E, Petraki K, Christidou A, Karagiannidis A, et al. A prospective randomized observer-blind 2-year trial of azathioprine monotherapy versus azathioprine and olsalazine for the maintenance of remission of steroid-dependent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(6): 1122-8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.11481.x
- 16- Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut*. 2002; 50(4): 485-9.
- 17- Kennedy NA, Kalla R, Warner B, Gambles CJ, Musy R, Reynolds S, et al. Thiopurine withdrawal during sustained clinical remission in inflammatory bowel disease: relapse and recapture rates, with predictive factors in 237 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40(11-12): 1313-23. doi: 10.1111/apt.12980. Epub 2014 Oct 6.
- 18- Shi HY, Chan FK, Leung WK, Li MK, Leung CM, Sze SF, et al. Low-dose azathioprine is effective in maintaining remission in steroid-dependent ulcerative colitis: results from a territory-wide Chinese population-based IBD registry. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016; 9(4): 449-56. doi: 10.1177/1756283X16643509