



İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARI DERNEĞİ

ERİŞKİN İBH TANI VE TEDAVİ GÜNCELLEME UZMAN GÖRÜŞ RAPORU • 2026

İBH TANI VE TEDAVİ GÜNCELLEME UZMAN GÖRÜŞ RAPORU 2026

İBH
TANI VE TEDAVİ
GÜNCELLEME
UZMAN GÖRÜŞ
RAPORU
2026

ISBN 978-625-92904-8-5

Tasarım Uygulama ve Yayına Hazırlık

AdrH Pozitif Reklam ve İletişim Hizmetleri

Tel: 0212 213 11 56

e-posta: info@adrhpozitif.com

Görsel Yönetmen

Halis Çalışkan

Baskı

1. Baskı Haziran 2026

Telif Hakkı

İBH Tanı ve Tedavi Güncelleme Uzman Görüş Raporu 2026, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Derneği'nin yayınıdır. Tüm hakları saklıdır. Türkiye'deki dağıtım hakkı ve yetkisi sadece İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Derneği'ne aittir. Önceden İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Derneği'nin yazılı izni olmaksızın kopyalanamaz, çoğaltılamaz ve tanıtım amaçlı bile olsa alıntı yapılamaz.

Yayınevi

Kare Yayıncılık ve İletişim Hiz. Tic. Ltd. Şti.

Göztepe Mah. Fahrettin Kerim Gökay Cad. No: 200/2, Kadıköy, İstanbul

Tel: +90 216 550 61 11

e-posta: kare@karepb.com

© İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Derneği

Mustafa Kemal Mah. 2126. Sk. Kolbay İş Merkezi

No:6 C Blok D.9 Çankaya-Ankara

Tel: 0312 284 15 11/12 Fax: 0312 284 80 75

**Türk İnflamatuvar
Bağırsak Hastalıkları Derneği
Yönetim Kurulu**

8 KISALTMALAR

14 İBH PATOGENEZİ

Güner Kılıç, Mehmet Arhan

22 İBH'DA TANISAL YAKLAŞIM

Gizem Dağcı, Filiz Akyüz

32 İBH'DA AYIRICI TANI

Oğuz Bakkaloğlu, Aykut Ferhat Çelik

50 PEDIATRİDE ERKEN BAŞLANGIÇLI İBH

Ödül Eğritiş Gürkan

64 İBH'NIN KLİNİK - ENDOSKOPİK SINIFLAMASI VE AKTİVİTE İNDEKSLERİ

İdris Kurt, Ahmet Tezel

78 İBH'DA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SÜRECİNDE DEĞERLENDİRME

Tuğçe Eşkazan, İbrahim Hatemi

94 İBH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR: KONVANSİYONEL TEDAVİ

İpek Bilge Aslan, Nalan Gülşen Ünal

112 İBH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

ANTI-TNF ALFA TEDAVİSİ

İpek Bilge Aslan, Nalan Gülşen Ünal

126 İBH'DA ANTI-TNF DIŞI BİYOLOJİK MOLEKÜLLERİN KULLANIMI

Tarık Kani, Özlen Atuğ

134	İBH'DA KÜÇÜK MOLEKÜL TEDAVİ AJANLARI Ülkü Dağlı
144	İBH'DA YENİ TEDAVİLER Furkan Çakmak, Taylan Kav
152	ENFEKSİYON TARAMASI, AŞILAMA VE MALİGNİTE İsmail Hakkı Kalkan
156	ÜLSERATİF KOLİT TEDAVİSİ İsmail Hakkı Kalkan
172	ÜLSERATİF KOLİT TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR: TEDAVİ OPTİMİZASYONU, STEP-UP VE STEP-DOWN STRATEJİLERİ, TERAPÖTİK DOZ MONİTORİZASYONU VE İLAÇ KESİLMESİ İsmail Hakkı Kalkan
180	CROHN HASTALIĞINDA TEDAVİ (REMİSYON İNDÜKSİYONU, İDAME, REMİSYON DÖNEMİ YÖNETİMİ) Pelin Telli, Murat Törüner
192	PERİANAL CROHN TEDAVİSİ Oğuz Kağan Bakkaloğlu, Aykut Ferhat Çelik
212	İBH'DA EKSTRAİNTESTİNAL BULGULARIN TEDAVİYE ETKİSİ Pelin Telli, Murat Törüner
208	İBH'DA CERRAHİ Tuğçe Eşkazan, İbrahim Hatemi
238	POŞİT TEDAVİSİ Derya Kirman, Tarkan Karakan

248 İBH'DA ENDOSKOPIK SÜRVEYANS

Bilger Çavuş, Filiz Akyüz

260 YAŞLI VE YAŞLANAN HASTADA İBH YÖNETİMİ

Tarık Kani, Özlen Atuğ

**266 FERTİL DÖNEMDEKİ İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK
HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

İdris Kurt, Ahmet Tezel

284 ÖZEL HASTA GRUPLARINDA HASTA YÖNETİMİ

Yunus Emre Börü, Tarkan Karakan

**304 PEDIATRİK BAŞLANGIÇLI İBH'DA ERİŞKİN BAKIMA GEÇİŞ:
KLİNİK ÖNCELİKLER, KANITLAR VE UZMAN GÖRÜŞÜ**

Deniz Ertem

312 ERİŞKİN İBH'DA NÜTRİSYONUN YERİ

Süleyman Dolu, Hale Akpınar

336 İBH'DA İNTESTİNAL YETMEZLİK VE YÖNETİMİ

Gizem Dağcı, Filiz Akyüz

346 İBH'DA REPLASMAN VE PROFİLAKSİ TEDAVİLERİ

Taylan Kav

KISALTMALAR

5-ASA	: 5 aminosalisilik asit (mesalazin)
5-FU	: 5-fluorourasil
6-MMP	: 6-Metilmerkaptopürin
6-MP	: 6-Merkaptopürin
6-TGN	: 6-Tiyoguanin nükleotid
AD	: Otozomal dominant
ADA	: Adal
AGA	: Amerikan Gastroenteroloji Birliği
AIHA	: Otoimmün hemolitik anemi
AIHK	: Antibiyotik ilişkili hemorajik kolit
ANA	: Antinükleer antikorlar
ANCA	: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
Anti-TNF	: Anti tümör nekroz faktörü
AP	: Akut pankreatit
AR	: Otozomal resesif
ARB	: Acid-resistant bacteria aside dirençli basil
AS	: Ankilozan spondilit
ASCA	: Anti-Saccharomyces cerevisiae
AZA	: Azatiyoprin
BCG	: Bacillus Calmette Guerin / Tüberküloz Aşısı
BIA	: Biyoelektrik impedans analizi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
Budesonid MMX	: Kolonik salınımlı budesonid
CDAI	: Crohn hastalığı aktivite indeksi
CDEIS	: Crohn hastalığı endoskopik şiddet indeksi
CGD	: Kronik granülomatöz hastalık
CH	: Crohn hastalığı
CI	: Güven Aralığı
CMV	: Sitomegalovirüs
CNS	: Merkezi sinir sistemi (Central Nervous System)
CRP	: C-reaktif protein
CVID	: Common variable immunodeficiency
DaBT-IPA-Hib	: Difteri, Aseliler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Oral Aşısı, Hemofilus influenza
Tıp B	
DEXA	: Dual-enerji X-ray absorbsiyometri
DG	: Direkt grafi
DPC	: Diversiyon proktokoliti
EA	: Early Antijen
EBNA	: EB Nükleer Antijeni
EBV	: Epstein-Barr virüsü
EiM	: Ekstraintestinal manifestasyonlar
EMA	: Avrupa ilaç ajansı

KISALTMALAR

EN	: Enteral n�trisy�n
EN	: Eritema nodozum
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
ESPEN	: Avrupa Parenteral ve Enteral N�trisy�n Derneği
ESR	: Eritrosit sedimantasyon hızı
EZN	: Ehrlich-Ziehl-Neelsen
FDA	: Food and Drug Administration
FFMI	: Yağsız kitle indeksi
FK	: Fekal kalprotektin
GBH	: Global burden of disease study
Gi	: Gastrointestinal
GiS	: Gastrointestinal sistem
GOF	: Fonksiyon kazanımı
GVHD	: Graft versus host disease
HBI	: Harvey Bradshaw indeksi
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDL-c	: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol
Hf	: Hafta
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HLH	: Hemofagositik lenfositosis
HPV	: Human papilloma virüsü
HSV	: Herpes Simpleks Virüsü
HZ	: Herpes zoster
ICI	: İmmün kontrol noktası inhibitörü
IFX	: İnfliksimab
Ig	: İmmünoglobulin
IGRA	: İnterferon Gama release assay
IL	: İnterlökin
IL-23	: İnterlökin-23 (p19) inhibitörü
IM	: İntramusküler
IMM	: İmm�nomod�lator
INH	: İzoniazid
IoRN	: Göreceli ihtiya�c indikatörü
IUGR	: İntrauterin büyüme kısıtlaması
IV	: İntravenöz
İBH	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
İFX	: İnfliksimab
İM	: İntramusküler
İPAA	: İleal Poş Anal Anastomoz
İT	: İntestinal Transplantasyon
İTB	: İntestinal Tüberküloz

İV	: İntravenöz
İY	: İntestinal Yetersizlik
JAK	: Janus kinaz
JAK-1	: Janus kinase 1
KBS	: Kısa Bağırsak Sendromu
KİY	: Kronik İntestinal Yetersizlik
KS	: Kortikosteroid
KV	: Kardiyovasküler
LDL-c	: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol
LTBI	: Latent tüberküloz enfeksiyonu
MDP	: Muramil dipeptit
MES	: Mayo endoskopik skoru
MMF	: Mikofenolat mofetil
MMR	: Measles Mumps Rubella / Kızamık / Kızamıkçık / Kabakulak
MMX	: Multimatriks
MRI	: Magnetic resonance imaging
MUST	: Malnütrisyon Evrensel Tarama Aracı (Malnutrition Universal Screening Tool)
NK	: Doğal öldürücü hücre
NK	: Natural killer
NMSC	: Non-melanom deri kanseri
NRS-2002	: Nütrisyon Tarama Aracı (Nutrition Screening Tool-2002)
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
Nucleotide	: Binding oligomerization domain 2 (NOD2)
NUDT15	: Nudix hidrolaz 15
OR	: Odds Oranı
PA	: Posteroanterior
PAS	: Period-asit Schiff
PCAI	: Perianal Crohn hastalığı aktivite indeksi
PCP	: Pneumocystis jirovecii pnömonisi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PEG	: Perkütan Endoskopik Gastrostomi
PEM	: Protein-enerji malnütrisyonu
PG	: Piyoderma gangrenozum
PN	: Parenteral
PNL	: Polimorf nüveli lökosit
PPD	: Purified protein derivative
PRES	: Posterior Lökoensefalopati Sendromu
PROMs	: Patient-Reported Outcomes measures
PSC	: Primer sklerozan kolanjit
PSK	: Primer sklerozan kolanjit
R	: Reseptör
RKÇ	: Randomize kontrollü çalışma

KISALTMALAR

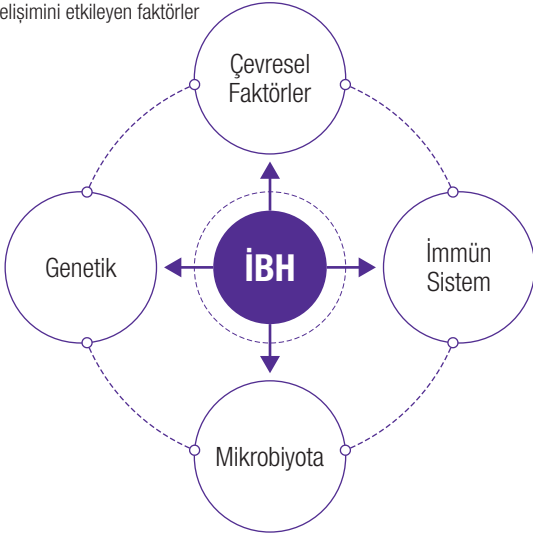
RR	: Rölatif Risk
S1P	: Sfingozin-1-fosfat reseptör modölatörü
SC	: Subkutan
SCCAI	: Basit klinik kolit aktivite indeksi
SDI	: Sosyodemografik indeks
SES-CD	: Crohn hastalığı basit endoskopik skoru
sIL-2R	: Çözünür IL-2 reseptörü
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SpA	: Spondiloartrit
SSS	: Santral sinir sistemi
TB	: Tüberküloz
TBC	: Tüberküloz
TDM	: Terapötik ilaç izlemi
TED	: Tedaglutide
TLR	: Toll-like receptor
TPMT	: Thiopurine S-metiltransferaz
TPMT	: Tiyopürin metiltransferaz
TPN	: Total parenteral nütrisyon
TREC	: T hücre reseptör eksizyon halkası
Treg	: T düzenleyici hücreler.
TUG test	: Zamanlı Kalk ve Git Testi
UCAI	: Ülseratif kolit aktivite indeksi
UCCEIS	: Ülseratif kolit kolonoskopik şiddet indeksi
UCEIS	: Ülseratif kolit endoskopik şiddet indeksi
UDCA	: Ursodeoksikolik Asit
UPA	: Upasitinib
USG	: Ultrasonografi
UST	: Ustekinumab
ÜK	: Ülseratif kolit
VCA	: Viral Kapsid Antijeni
VEDO	: Vedolizumab
VKE	: Video kapsül endoskopi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VTE	: Venöz tromboemboli
VZV	: Varisella zoster virüs
YLD	: Engellilikle geçen yıl

Güner Kılıç, Mehmet Arhan

Etlik Şehir Hastanesi, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif koliti (ÜK) kapsayan inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), genetik yatkınlık zemininde gelişen; bağışıklık sisteminin uygun-suz aktivasyonu, bağırsak mikrobiyotasındaki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ile çevresel maruziyetlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan, kronik ve heterojen seyirli hastalıklar grubudur. (Şekil 1) İBH patogenezi çok faktörlüdür ve hastalığın ortaya çıkışına yol açan mekanizmalar halen tam olarak tanımlanamamıştır.⁽¹⁾

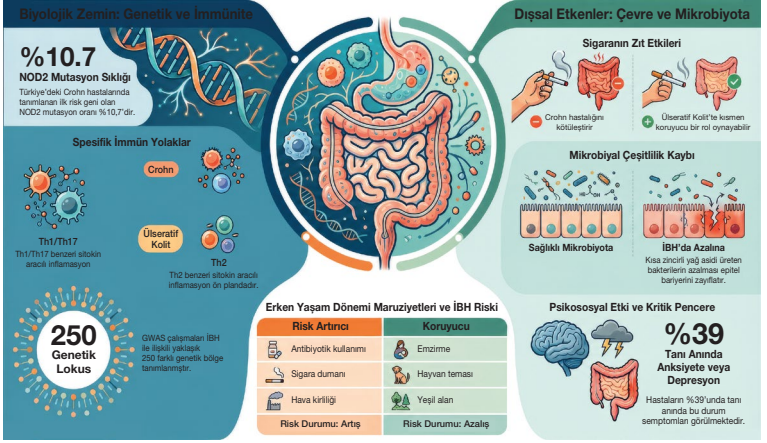
Şekil 1. İBH gelişimini etkileyen faktörler



İnflamatuvar bağırsak hastalığının patogenezinin temelini genetik yatkınlık zemininde gelişen ve bağırsak mikrobiyotasına karşı ortaya çıkan uygunsuz ve süregelen bir bağışıklık yanıtı oluşturmaktadır.

GENETİK

İnflamatuvar bağırsak hastalığının (İBH) başlangıcında genetik bir bileşenin varlığı güçlü biçimde ortaya konmuştur. Aile çalışmalarına bakıldığında Crohn hastalığının



da %1,5 ile %28 arasında ve Ülseratif kolitte %1,5 ile %24 arasında pozitif aile öyküsü rapor edilmiştir.⁽²⁻⁴⁾ Bugüne kadar gerçekleştirilen genom ilişkilendirme çalışmaları (genome-wide association studies [GWAS]) ise İBH ile ilişkili yaklaşık 250 genetik lokusu tanımlamıştır.⁽⁵⁾ Tarihsele olarak birçok genin İBH riskinin artmasıyla bağlantılı olduğu bilinmektedir. Nükleotid Bağlayıcı Oligomerizasyon Alanı İçeren 2 (NOD2) Crohn hastalığı için bir risk faktörü olarak tanımlanan ilk gendir. Crohn hastalığında NOD2 mutasyon sıklığı popülasyonlar arasında değişmekle birlikte Türkiye'de 2006 yılında yapılan bir çalışmada mutasyon sıklığı %10,7 bulunmuştur.⁽⁶⁾

Bugüne kadar çok sayıda genetik lokus tanımlanmış olup özellikle NOD2, IL23R ve ATG16L1 gibi genler doğuştan gelen bağışıklık ve epitel bariyer düzenlenmesinde rol oynar. Bu genetik varyantlar hastalığın biyolojisini anlamada önemli olsa da, tek başına tanısal kullanım için yeterince yaygın veya belirleyici değildir. Bazı varyantlar hastalık fenotipiyle ilişkilidir; örneğin NOD2 varyantları ileal tutulum, stenoza ve penetran seyir, erken başlangıç ve cerrahi gereksinimi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca genetik testler gelecekte hastalık davranışını, tedavi yanıtını ve ilaç yan etkilerini öngörmeye yararlı olabilir; ancak bugün için çoğu rutin klinik kullanım yerine araştırma aracı niteliğindedir.⁽⁷⁾

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

İnflamatuvar bağırsak hastalığının oluşumunda rol oynayan, açıkça tanımlanmış yatkınlık genleri mevcuttur. Bununla birlikte, genetik faktör hastalığın ortaya çıkışını tamamen açıklamamaktadır.

Sigara kullanımı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları açısından hastalık tipine özgü farklı etkiler göstermektedir. Sigara içmenin Crohn hastalığının gelişimini ve klinik seyrini olumsuz yönde etkileyen bir risk faktörü olduğu; buna karşılık ülseratif kolitin ortaya çıkışına karşı kısmen koruyucu bir rol oynadığı kabul edilmektedir.⁽⁸⁾

Fiziksel aktivite, Crohn hastalığı riskinde azalma ile ilişkili bulunmuş; ülseratif kolit için benzer bir ilişki gösterilememiştir.⁽⁹⁾

Diyetin İBH yönetimindeki rolü beslenme ihtiyaçlarına göre ayarlamının ötesine geçerek hastalık aktivitesini ve komplikasyonlarını etkilemek için bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır. Diyet müdahalelerine ilişkin kanıtların çoğu düşük kalitede olup, endoskopik, radyolojik veya biyokimyasal sonuç noktalarını veya yanıtın kalıcılığını ölçen az sayıda çalışma mevcuttur. Bu nedenle, diyet tedavilerini tedavi algoritmalarına yerleştirmek zordur. Diyet müdahalesini genellikle tıbbi tedavi ile birlikte değerlendirmek uygundur. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında diyet artık yalnızca beslenme desteği değil hastalık seyrini etkileyebilen terapötik bir araç olarak kabul edilmektedir. Özellikle ultra-işlenmiş gıdalar ve bazı katkı maddeleri bağırsak mikrobiyotası disbiyozisi ve epitel bariyer bozukluğu üzerinden İBH etyopatogenezine katkıda bulunabilir. Crohn hastalığında sürekli enteral beslenme ve Crohn dışlama diyeti ile kısmi enteral beslenme kombinasyonu hafif-orta hastalıkta remisyona indüksiyonu için etkili yaklaşımlar olarak öne çıkmaktadır. Ülseratif kolitte ise enteral diyetlerin indüksiyonda yeri yoktur; buna karşın Akdeniz tipi beslenme, medikal tedaviye ek olarak remisyona sürdürülmesinde faydalı olabilir. Birçok popüler diyet yaklaşımı (spesifik karbonhidrat diyeti, düşük FODMAP diyeti, gluten-siz diyet) için yeterli kanıt bulunmadığından rutin öneri yapılmamaktadır. Bu nedenle, diyet müdahalelerinin İBH konusunda deneyimli diyetisyen eşliğinde bireyselleştirilmiş ve kanıta dayalı şekilde uygulanması esastır.⁽¹⁰⁾

Antibiyotik kullanımı İBH ile ilişkilendirilse de bunun nedensel bir ilişki olup olmadığı belirsizdir. Yaklaşık 24.000 hastayı kapsayan bir olgu kontrol çalışmasında, antibiyotik kullanımı ile ÜK ve CH gelişimi arasında potansiyel sıklığa bağlı bir ilişki olduğu, antibiyotiklere, özellikle de geniş spektrumlu antibiyotiklere daha yüksek maruz kalmanın, artan İBH tanısı riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁽¹¹⁾

NSAİİ'ler, İBH etyopatogenezinde biyolojik olarak olası ancak kanıt düzeyi sınırlı bir risk faktörü olarak kabul edilmekte; özellikle gereksiz ve yoğun kullanımdan kaçınılması önerilmektedir.⁽¹²⁾

Oral kontraseptifler ve diğer hormonal ilaçlar, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan kadınlarda genel olarak kontrendike değildir ve çoğu hastada kontraseptif etkinliklerinin azaldığına dair güçlü kanıt bulunmamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda oral kontraseptif kullanımı ile İBH gelişimi arasında zayıf-orta düzeyde bir ilişki bildirilmiş olsa da, bu ilişkinin nedensel olmadığı ve sigara gibi karıştırıcı faktörlerden etkilendiği vurgulanmaktadır. Hormonal ilaçlar İBH etyopatogenezinde ikincil ve zayıf bir çevresel faktör olarak görülmekte; klinikte esas sorun, yanlış inanışlar nedeniyle ortaya çıkan gereksiz kontrasepsiyon kısıtlamalarıdır.⁽¹³⁾

Yeni tanı almış İBH hastalarında anksiyete ve/veya depresyon belirtilerinin tanı anında oldukça yaygın olduğu gösterilmiştir. Hastaların yaklaşık %39'u tanı sırasında klinik olarak anlamlı anksiyete veya depresyon semptomları bildirmiştir. Bu psikolojik belirtilerin varlığı, hastalık tipi, yaygınlığı veya fenotipi gibi hastalığa özgü inflamatuvar özelliklerden bağımsızdır. Ayrıca tanıdan önceki 12 ay içinde yaşanan stresli yaşam olayları ve semptomların uzun süre tanı almadan devam etmesi de risk artışı ile ilişkilidir. Bu bulgular psikolojik bozuklukların yalnızca hastalığın sonuçları olmadığını, tanı anından itibaren mevcut olan gerçek bağırsak-beyin eksenini etkilerini desteklediğini ve İBH'da psikososyal yaklaşımın önemini vurgulamaktadır.⁽¹⁴⁾

Erken yaşam döneminin (gebelikten erken çocukluğa kadar geçen süre) inflamatuvar bağırsak hastalığı riskini şekillendiren kritik bir pencere olduğunu vurgulamaktadır. Prenatal ve erken postnatal dönemdeki maruziyetlerin, özellikle bağırsak mikrobiyotasının yerleşimi, bağışıklık sisteminin olgunlaşması, epigenetik düzenle-

me ve metabolik etkiler yoluyla uzun dönemli etkiler oluşturduğu belirtilmektedir. İn utero ve erken çocuklukta antibiyotik kullanımı, sigara dumanı, çevresel kirleticiler ve hava kirliliği gibi faktörlerin İBH riskini artırdığına dair güçlü gözlemsel kanıtlar sunulmaktadır. Buna karşılık emzirme, erken ve çeşitli besin tanıtımı, yeşil alan ve hayvan teması gibi maruziyetlerin mikrobiyal çeşitliliği destekleyerek potansiyel koruyucu etki gösterebileceği ifade edilmektedir.⁽¹⁵⁾

MİKROBİYOTA

İnflamatuvar bağırsak hastalığının etyopatogenezinde bağırsak mikrobiyotası, genetik yatkınlık ve çevresel faktörler arasında merkezi bir arayüz olarak kabul edilmektedir. Güncel veriler İBH'da yalnızca belirli mikroorganizmaların varlığından ziyade, mikrobiyal çeşitliliğin azalması, fonksiyonel kapasitenin bozulması ve konak-mikrop etkileşimlerinin değişmesinin hastalığın gelişiminde belirleyici olduğunu göstermektedir. Özellikle kısa zincirli yağ asidi üreten bakterilerin kaybı epitel bariyer bütünlüğünün zayıflaması ve uygunsuz mukozal bağışıklık aktivasyonu ile ilişkilidir. Son yıllarda bakteri dışındaki mikrobiyal bileşenlerin (virom ve mikrobiyom) de İBH patogenezine katkı sağladığı, bunun mikrobiyota kavramının birden fazla biyolojik bileşeni içeren mikrobiyal ekosistem olarak ele alınması gerektiğini ortaya koymuştur. Ayrıca mikrobiyota kaynaklı metabolitlerin, konak bağışıklık yanıtını ve inflamatuvar yolları doğrudan modüle edebildiği gösterilmiş; bu durum mikrobiyotayı potansiyel bir biyobelirteç ve tedavi hedefi haline getirmiştir. Bununla birlikte, mikrobiyota değişikliklerinin neden mi sonuç mu olduğu halen net değildir ve mevcut bilgiler, klinik uygulamaya geçmeden önce nedensellik, standartizasyon ve uzun dönem etkiler açısından daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.⁽¹⁶⁾

İMMÜN SİSTEM

İnflamatuvar bağırsak hastalığının temelinde düzensiz ve süregelen bir immün yanıtın, bunun genetik yatkınlık, çevresel tetikleyiciler ve mikrobiyota değişiklikleriyle birlikte şekillendiği vurgulanmaktadır. Crohn hastalığında ağırlıklı olarak Th1/T-h17 aracılı, ülseratif kolitte ise daha çok Th2-benzeri immün yanıtların ön planda olduğu; tüm olgularda ortak noktanın sitokin aracılı inflamasyon olduğu belirtilmek-

tedir. TNF-alfa, interlökin-6, interlökin-12/23 ve interlökin-17 eksenleri hem hastalık aktivitesinin sürdürülmesinde hem de doku hasarında merkezi rol oynamaktadır. Kronik inflamasyonun yol açtığı oksidatif stres ve hücrel yaşlanma mukozal iyileşmeyi bozarak fibrozis ve kolit ilişkili kolorektal kanser riskini artıran ortak bir mekanizma olarak tanımlanmaktadır. Bu moleküler bilgiler doğrultusunda tedavi yaklaşımının, geniş immün baskılama yerine spesifik immün yolları hedefleyen biyolojik ve küçük moleküllere kaydığı gösterilmektedir. Ayrıca genomik, transkriptomik ve immün belirteçlere dayalı kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin hem tedavi yanıtını artırma hem de uzun dönem komplikasyonları azaltma potansiyeline sahip olduğu vurgulanmaktadır.⁽¹⁷⁾

Kaynaklar

1. Zhang, Yi-Zhen, and Yong-Yu Li. "Inflammatory bowel disease: pathogenesis." *World journal of gastroenterology*: WJG 20.1 (2014): 91.
2. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut*. 1988 Jul;29(7):990-6. doi: 10.1136/gut.29.7.990. PMID: 3396969; PMCID: PMC1433769
3. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006 Jun 21;12(23):3668-72. doi: 10.3748/wjg.v12.i23.3668. PMID: 16773682; PMCID: PMC4087458.
4. Santos MPC, Gomes C, Torres J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2018 Jan-Feb;31(1):14-23. doi: 10.20524/aog.2017.0208. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29333063; PMCID: PMC5759609.
5. Abdulla, Maheeba, and Nafeesa Mohammed. "A review on inflammatory bowel diseases: recent molecular pathophysiology advances." *Biologics: Targets and Therapy* (2022): 129-140.
6. Uyar FA, Over-Hamzaoglu H, Türe F, Gül A, Tözün N, Saruhan-Direskeneli G. Distribution of common CARD15 variants in patients with sporadic Crohn's disease: cases from Turkey. *Dig Dis Sci*. 2006 Apr;51(4):706-10. doi: 10.1007/s10620-006-3195-y. PMID: 16614992.
7. Lichtenstein, Gary R., et al. "ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults." *Official journal of the American College of Gastroenterology* ACG 120.6 (2025): 1225-1264.
8. Delmondes, Leda Maria, et al. "Clinical and sociodemographic aspects of inflammatory bowel disease patients." *Gastroenterology research* 8.3-4 (2015): 207.
9. Jones PD, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Sandler RS, Long MD. Exercise decreases risk of future active disease in patients with inflammatory bowel disease in remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 May;21(5):1063-71. doi: 10.1097/MIB.0000000000000333. PMID: 25723616; PMCID: PMC4402239.
10. Svolos, Vaios, et al. "European Crohn's and Colitis Organisation consensus on dietary management of inflammatory bowel disease." *Journal of Crohn's and Colitis* 19.9 (2025): jjaf122.
11. Nguyen LH, Örtqvist AK, Cao Y, Simon TG, Roelstraete B, Song M, Joshi AD, Staller K, Chan AT, Khalili H, Olén O, Ludvigsson JF. Antibiotic use and the development of inflammatory bowel disease: a national case-control study in Sweden. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;5(11):986-995. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30267-3. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32818437; PMCID: PMC8034612
12. Chhibba, Tarun, et al. "Environmental risk factors of inflammatory bowel disease: toward a strategy of preventative health." *Journal of Crohn's and Colitis* 19.4 (2025): jjaf042.
13. Le Cosquer, Guillaume, et al. "Contraception, fertility and inflammatory bowel disease (IBD): a survey of the perspectives of patients, gastroenterologists and women's healthcare providers." *BMJ Open Gastroenterology* 12.1 (2025).
14. Riggott, Christy, David J. Gracie, and Alexander C. Ford. "Prevalence and Predictors of Symptoms of Anxiety or Depression at Diagnosis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: An Inception Cohort." *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* (2025).

15. Ribeiro-Mourão, Francisco, et al. "Intervention (s) in the Early-Life Period to Modulate Inflammatory Bowel Disease Risk: What Could Be the Impact?." *Inflammatory Bowel Diseases* 31.Supplement_2 (2025): S27-S40.
16. Zhang, Jingwan, Joyce Wing Yan Mak, and Siew C. Ng. "Gut microbiome in IBD: past, present and the future." *Gut* 75.2 (2026): 398-410.
17. Lopetuso, Loris Riccardo, et al. "The Molecular Landscape of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Targets for Precision Medicine." *Biomedicines* 13.11 (2025): 2738.

Gizem Dağcı, Filiz Akyüz

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Klinik ve Biyokimyasal Tanı

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) tanısını tek başına koyabilecek semptom, bulgu ya da tanisal test yoktur. Tanı; klinik tablonun radyolojik, endoskopik, biyokimyasal ve patolojik bulgular ışığında bütüncül olarak değerlendirilmesiyle konulur. İlk değerlendirme anamnezi, fizik muayeneyi ve temel laboratuvar testlerini içerir. İkinci aşamada tanıyı netleştirmek ve hastalığı değerlendirmek için endoskopi ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır.

Anamnez ve Fizik Muayene

Tablo 1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Semptomlar ve Fizik Muayene

İBH'DA SEMPTOMLAR VE FİZİK MUAYENE	
Anamnez	• Seyahat öyküsü • İlaçlar (antibiyotikler ve NSAİİ) • Apendektomi öyküsü • Diyet • Cinsel tercih • Sigara • Yakın dönemde gastroenterit • Ailede İBH öyküsü • Cerrahi öyküsü - perianal girişim öyküsü • Gastrointestinal kanser • Semptom süresi (>4 hafta kanlı kolonik diyare ve akut faz yüksekliği ile komorbidite hikayesi büyük oranda İBH ile ilişkili koliti diğer kolitlerden (infektif, iskemik, AİHK, radyasyon) bu sürede spontan kaybolması ile ayrılır.)
Gastrointestinal Sorgulama	• Karın ağrısı, günlük dışkılama sayısı, nokturnal dışkılama ihtiyacı, konstipasyon, acil dışkılama ihtiyacı (urgency), kanlı dışkılama, tenesmus, fekal inkontinans, perianal akıntı, perianal fissür-fistül öyküsü
Sistem Sorgusu	• Kilo kaybı, ateş • Eklem, göz, ağız, cilt tutulumu
Fizik Muayene	• Perianal abse, komplike fistül gibi ekstraintestinal tutulumlar • Ateş (Hastalık veya süpüratif komplikasyonla ilişkili olabilir.) • Batın muayenesi (obstrüksiyon, hassasiyet, distansiyon ve kitle)

İBH'DA TANISAL YAKLAŞIM

Laboratuvar

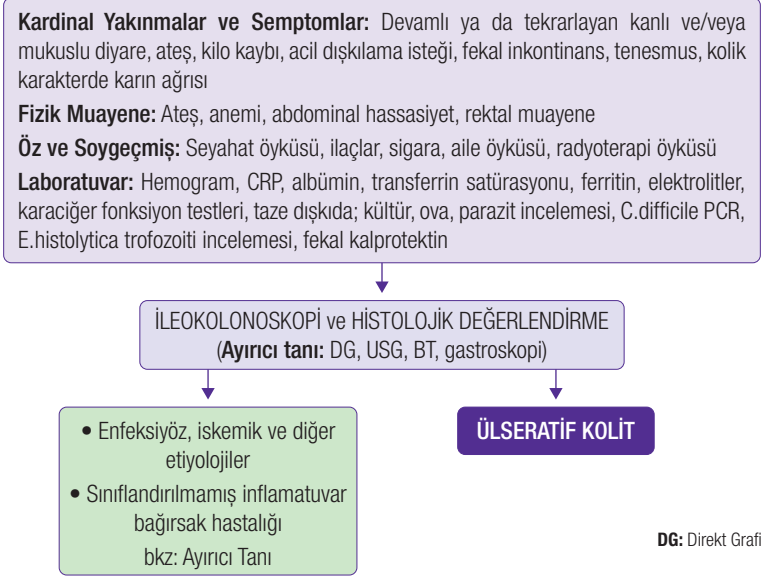
Her ne kadar laboratuvar testlerinin İBH'da tamamen normal olması beklenen bir bulgu değilse de normal saptanabilir.

Tablo 2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tanısında Laboratuvar Testleri

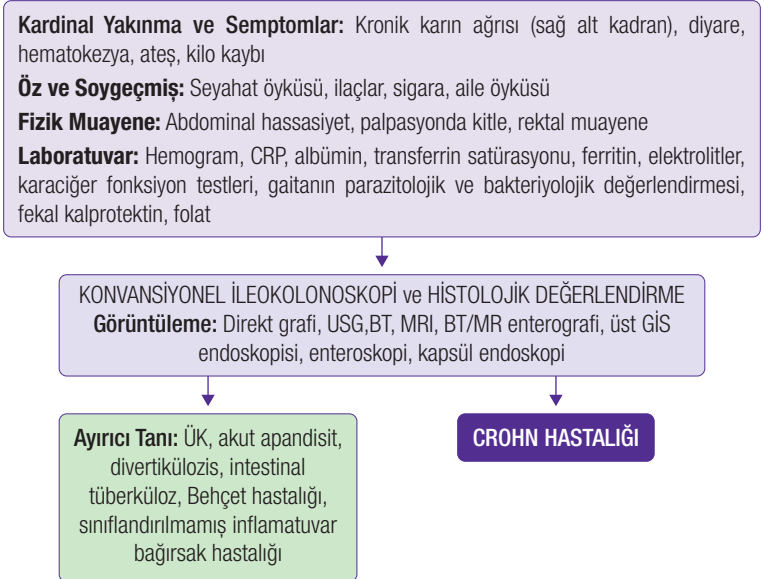
İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TANISINDA LABORATUVAR TESTLERİ	
Hemogram	Anemi: Demir, folat, B12 eksikliği, kronik hastalık anemisi Trombositoz: Reaktif Lökosit sayısı: Normal/artmış band formları piyoenik komplikasyona ya da aktif hastalığa işaret eder.
C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH):	Özgün olmayan semptomları olan hastalarda her ne kadar İBH için özgün olmasa da CRP ve ESH artışı ileri tetkik gerekliliğine işaret edebilir. İBH'da CH'ında veya şiddetli UK kliniğinde yüksek akut faz beklenir. Aftöz ileit veya hafif-orta şiddetli UK gibi mukozal inflamasyonun olduğu durumlarda CRP değerinde hafif yükseklikler görülebilir (1-3 mg/L)
Biyokimya	Karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, kreatinin, albümin, ferritin, transferrin saturasyonu, immünglobulin düzeyleri (özellikle genç hastalarda), anti doku transglutaminaz IgA
Gaita incelemesi	Akut kolit kliniğinde, kolonoskopi öncesinde ve taze dışkı örneğinde; kültür, ova ve parazit aranması (tercihen PCR), antibiyoterapi/ kemoterapi/ hastane yatışında C.difficile'nin toxin A/B yapan formunun gösterilmesi, Entamoeba histolytica trofozoiti açısından inceleme ise ancak risk içeren coğrafyalarda* veya kontaminasyon şüphesinde tercihen PCR ile aranmalıdır.
Serolojik testler⁽¹⁾ (ASCA ve ANCA)	Rutin tanı için kullanışlı değildir ve kolonik tutulumlu Crohn hastalığından ülseratif koliti ayıramazlar. ⁽²⁾
Fekal kalprotektin (FK)	Nötrofil granüllerinden salgılanan bir protein olan fekal kalprotektin [FK], İBH'da aktif mukozal inflamasyonu ortaya koymada ışık mikroskopisinden daha hassas bir laboratuvar belirteçtir. Hastalık aktivitesinin endoskopik indeksleri ile iyi korelasyon gösterir. Tanı, nüks ve tedaviye yanıt dahil olmak üzere birçok dinamik değişiklikte yönlendiricidir. Fakat İBH için spesifik değildir ve her tür intestinal inflamasyonda yüksek olması beklenebilir. İBH ile fonksiyonel bağırsak hastalıklarını birbirinden ayıran kesin bir değer olmasa da FK için 150 µg/g sınır değerinde potansiyel olarak iyi bir tanısal doğruluk elde edilebilir. ⁽³⁾ Güncel bir çalışmada; ülseratif Kolitte, FK için 60 µg/g değerinin Mayo Endoskopik Skoru (MES) 0'dan 1-3'ü ayırmada %97 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir. ⁽⁴⁾ Öte yandan sağ kolon ve ileo-çekal tutulumlu inflamatuvar aktiviteleri ortaya koymada rölatif daha az duyarlıdır. Kanlı diyarede FK düzeyleri yüksek saptanacağından istenmemelidir. ⁽⁵⁾ Aktif perianal akıntı varlığında bulaş nedeniyle FK'nın yüksek çıkabileceği unutulmamalıdır.

İBH'DA TANISAL YAKLAŞIM

Şekil 1. Ülseratif Kolit Tanı Algoritması⁽²⁾



Şekil 2. Crohn Hastalığı Tanı Algoritması⁽²⁾



ENDOSKOPIK TANI

Konvansiyonel İleokolonoskopi

İBH'nın tanisal değerlendirmesinde ileokolonoskopi ile hastalık morfolojisi ve şiddeti değerlendirilmelidir. Hiçbir endoskopik bulgu CH veya ÜK için spesifik değildir.⁽²⁾ Kolonoskopik inceleme patolojik mukozal alanlardan biyopsi alınması ve histolojik - gereğinde mikrobiyolojik inceleme avantajı da sağlar.

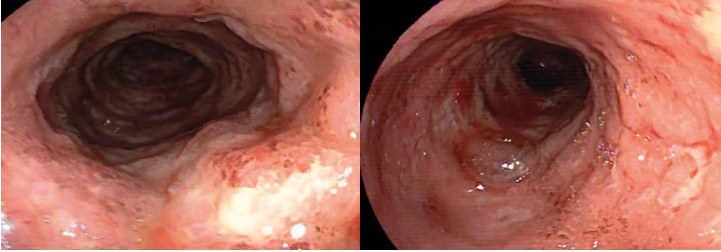
Ülseratif Kolitte Endoskopik Bulgular:

- Ülseratif kolitin deskriptif özelliği, anorektal bileşkeden başlayan ve tüm kolon boyunca devam eden simetrik ve devamlı inflamasyondur. Erken endoskopik bulgular; mukozal eritem ve ödem, normal vasküler paternin azalması veya kaybidir. İnflamasyon arttıkça, mukoza granüler ve kırılğan hale gelir; ülserasyonlarla ilişkili sarı-kahverengi mukopürülan eksudayla kaplı, spontan kanamalı olabilir.
- Sigmoidoskopi ile sınırlı inceleme özellikle akut şiddetli kolit durumunda veya tedavi yanıtının şüpheli olduğu durumlarda histolojik değerlendirmeye birlikte hastalık aktivitesini saptamak ve CMV enfeksiyonunu dışlamak için de fayda sağlar. CMV çoğu zaman ancak ciddi immunsupresif durumlarda (kemik iliği transplantasyonu gibi) patojen olarak bulunur. Sigmoidoskopiyle tanı konulan (akut ciddi kolit) hastalarda hastalık yaygınlığını değerlendirmek ve CH'yi dışlamak için aktif inflamasyon kontrol altına alındıktan sonra tam kolonoskopi yapılmalıdır.
- İleo-çekal valvin tanımlanması ve terminal ileum entübasyonu gereklidir ancak endoskopik olarak normal görünen terminal ileumdan biyopsi alınması önerilmez.
- Uzun süreli ülseratif kolitte görülebilen inflamatuvar psödopolipler en sık sigmoid kolonda görülür. Aktif hastalıkta ülserasyonların arasında inflame, rejenere olan epitelden gelişir ve tedaviyle gerilemez.

Crohn Hastalığında Endoskopik Bulgular:

- Devamlılık göstermeyen segmental tutulum, aftöz erozyonlar, stellat, linear ya da ayrı ülserler, mukozal ödem, kaldırım taşı görünümü ve lümende daralmadır.
- Üst gastrointestinal semptomları olanlarda ve eşlik eden çölyak hastalığı şüphesinde özofagogastroskopi yapılmalıdır.

Resim 1 ve 2. Ağır Ülseratif Kolitte Frajil, Spontan Kanamalı Mukoza. Ödem, Vaskülarite Kaybı, Subepitelyal Hemoraji (*İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Endoskopi Ünitesi arşivinden*)



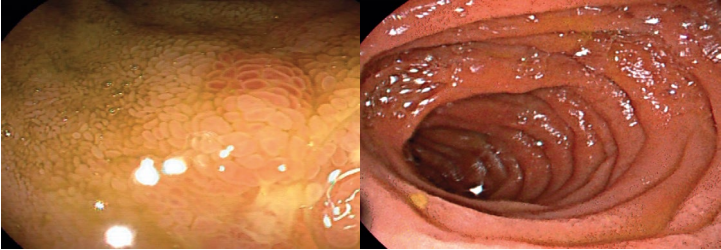
Tablo 3. Ülseratif Kolit Ve Crohn Hastalığında Endoskopik Bulgular

Endoskopik Bulgular	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı
Tanımlayıcı Özellik	Devamlı, simetrik inflamasyon	Devamlılık göstermeyen atlamalı tutulum aftöz erozyonlar, stellat ülserler, linear ülserler kaldırım taşı görünümü, lümende daralma
Erken Dönem	Mukozal eritem, ödem, vasküler paternin kaybı	Normal mukoza zemininde, dağınık, iyi sınırlı, küçük aftöz ülserler
Şiddetli İnflamasyon	Mukozal frajilite, ülserasyon, spontan kanama	Dağınık, büyük ülserler, geniş yayımlı küçük ülserler, kaldırım taşı görünümü, çoklu, geçişe izin veren inflame stenozlar, fistül
Kronik Dönem	İnflamatuvar psödopolipler, kas hipertrofisi, haustra ve kolonik arşitektür kaybı	Geniş ülserler, striktürler, fistüller

Enteroskopi

- Crohn hastalığından şüphelenildiğinde tanı anında tüm hastalarda ince barsağın değerlendirilmesi (intestinal ultrasonografi, oral-IV kontrastlı BT, MR enterografi ve/veya video kapsül endoskopi (VKE), enteroskopi) önerilmektedir.^(2,6) MR enterografide teknik çekim kalitesinin önemli olduğu unutulmamalıdır, tecrübenin kısıtlı olduğu merkezlerde kesitsel değerlendirme için oral-IV kontrastlı batin BT önerilir.
- Çift balon enteroskopi; ince bağırsak mukozasının direkt görüntülenmesine, biyopsi alınmasına ve terapötik işlemlere olanak sağlar. Deneyimli merkezlerde tanısal gücü %80'e kadar çıkmaktayken, komplikasyon oranı %1.2-1.6 oranında saptanmıştır. VKE veya çift balon enteroskopi ancak kolonoskopi ve gastroskopi ile açıklanamayan, jejunal -ileal anlarda lokalize bulgular varlığında tercih edilir. Kapsül enteroskopi öncesi herhangi bir obstrüksiyon olmadığı teyit edilmelidir.

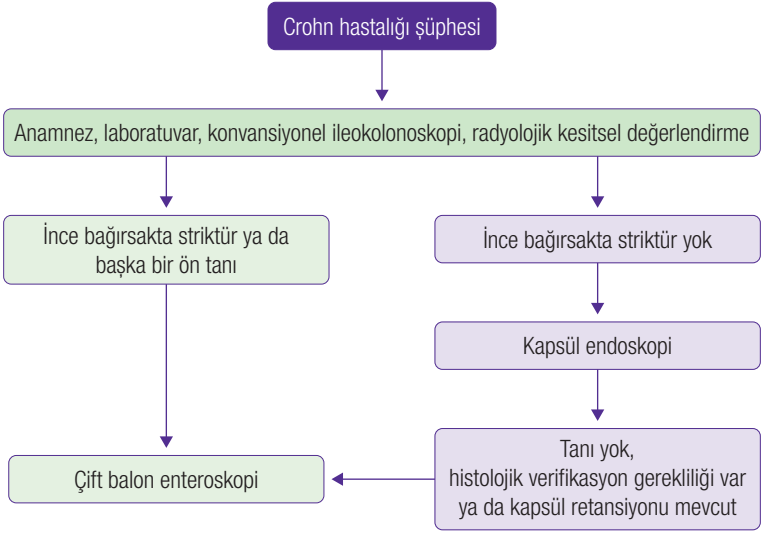
Resim 3 ve 4. İleumda Eritem, İnflamatuvar Değişiklikler ve Aftöz Ülser, Jejunumda Aftöz Ülser
(İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Endoskopi Ünitesi arşivinden)



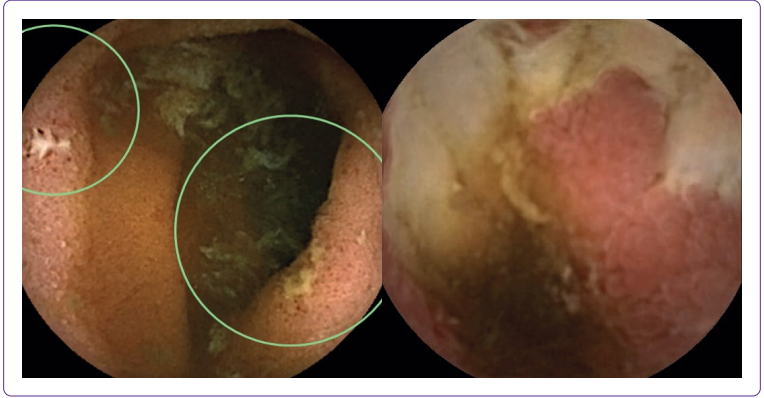
- VKE'de en az üç intestinal ülserin varlığı, hastanın testten önce en az 1 ay boyunca nonsteroid antiinflamatuvar ilaç [NSAİİ] kullanmamış olması koşuluyla, yüksek oranda CH tanısını düşündürür.
- VKE için kontrendikasyonlar gastrointestinal obstrüksiyon, striktürler ve yutma bozukluklarını içerir.

İBH'DA TANISAL YAKLAŞIM

Şekil 3. Crohn Hastalığı Şüphesinde Endoskopik Tanısal Algoritma



Resim 5. Kapsül Endoskopi ile İleal Ülserler. Akyuz F. Kapsül Enteroskopi Atlası 2018



Radyolojik Tanı Yöntemleri

Ayakta Direkt Grafi

- Hastalar, ciddi ülseratif kolitte düz batın grafisiyle toksik megakolon açısından değerlendirilmelidir. Düz grafi ayrıca perforasyona işaret eden serbest havayı saptayabilir ve özellikle yüksek doz glukokortikoid tedavisi altında perforasyon

bulgularının maskelenebileceği akut şiddetli ülseratif kolit hastalarının günlük izleminde yararlıdır.

Ultrasonografi (USG)

- Transabdominal ultrasonografi temel olarak karın ağrısının diğer sebeplerini (biliyer ya da jinekolojik patolojiler) dışlamak için kullanılsa da lüminal Crohn hastalığının aktivitesini değerlendirmek için de kullanılabilir.
- İntestinal USG aynı zamanda ülseratif kolit ve Crohn hastalığında takipte de önemlidir(7). Endoskopik / rektal / perineal ultrasonografinin, CH'yi, ülseratif kolitten ayırma için faydası ancak perianal hastalığın değerlendirilmesiyle sınırlıdır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

- CH'de, MRI ve BT enterografi, endoskopiye tamamlayıcıdır ve artan I.V kontrast tutulumuna dayanarak inflamasyonu, duvar kalınlığını, obstrüksiyonu ve fistülizan Crohn hastalığının derecesinin ve yayılımının incelenmesine olanak sağlar.
- Standart BT mukozal ayrıntıları göstermez ve genellikle hastalığın başlangıcında normal görünür. Oral - IV kontrastlı BT enterografiye, ekstraluminal özelliklerle birlikte mukozal kontrastlanma değişikliklerinin değerlendirilmesine olanak sağlar.
- Pelvik/anal MRI; şüpheli pelvik, perirektal ya da perianal abse değerlendirmesinde ve Crohn hastalığında fistülü saptamak için tercih edilen görüntüleme yöntemidir.
- BT enterografinin Crohn hastalığı tanısında duyarlılığı %82, spesifitesi %89'dur.⁽⁶⁾

PATOLOJİK TANI

- Enfeksiyöz etiyolojilerin ve akut patolojilerin İBH'dan ayrımı genellikle korunmuş kript mimarisi ve nötorfilik akut inflamasyon ile karakterize edilir, ancak çok

Tablo 4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Tanısında Görüntüleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması

	MR	BT	USG
Crohn	İntestinal mural kalınlaşma, submukozal ödem, vaza rekta belirginleşmesi ve lenfadenopati	Mural kalınlaşma, perienterik yağ dokusunun artması, mezenterde tarak bulgusu	Terminal ileum duvarında kalınlaşma, striktür, abse, fistül
Ülseratif Kolit	Kolonik mural kalınlaşma (>3 mm), ödem, haustra kaybı, vaza rekta engorjmanı, perikolonik lenf nodları	Mural kalınlaşma, artmış kontrastlanma, mural tabakalanma, perikolonik lenf nodları	Sigmoid ve inen kolonda yüksek, rektumda düşük duyarlılık Artmış doppler akımı, duvar kalınlaşması, bağırsak kompresibilitesinin kaybı
Avantaj	Radyasyon maruziyeti yok	Kolay erişilebilir	Kolay uygulanabilir, ucuz, hazırlık gerektirmez
Dezavantaj	Pahalı, zaman alıcı, hazırlık gerektirir, erişim zorluğu	Radyasyon maruziyeti	Rektumda ve hastalık yaygınlığını değerlendirmede düşük duyarlılık

erken inflamatuvar bağırsak hastalığında da kript yapısı korunmuş olabilir, akut alevlenme sırasında nötrofilik eozinofilik inflamasyon bulguları izlenebilir. Üç-dört hafta üzerindeki akut başlangıçlı her mukozal inflamasyon, artık lenfosit ağırlıklı bir lamina propria gösterirken, 8 hafta ve üzeri bir süreçte kript distorsiyonu gibi kript mimarisinde bozulma ortaya çıkacağı hatırlanmalı ve İBH hariç sıklıkla kanlı kolonik diyarenin arkasında yatabilecek tüm akut nedenlerin 3-4 hafta içerisinde kendiliğinden iyileşeceğinin hatırlanması yol göstericidir.

- İBH tanısının klinik, endoskopik bulguların birlikte değerlendirilmesiyle konulduğu ve patolojinin bunu destekleyici niteliğe sahip olduğu, tek bir tanı koydurucu patolojik özellik olmadığı unutulmamalıdır.

İBH'DA TANISAL YAKLAŞIM

Tablo 5. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığında Patoloji Bulguları⁽⁶⁾

Materyal	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı
Rezeksiyon dokusu	Geniş, yüzeysel, devamlı inflamasyon Eritemli, granüler, fragil mukoza	Derin, transmural inflamasyon, serozal abse, yamalı-atlamalı tutulum [Granülom yokluğunda CH'yi düşündüren en az üç histolojik özellik (segmental kript yapısı anormallikleri ve müsin deplesyonu, aktif bölgelerde müsin varlığı ve kript atrofisi olmaksızın fokal kronik inflamasyon)], granülom varsa + 1 özellik daha tanısıl
Biyopsi dokusu	Fokal veya yaygın bazal plazmositoz, yaygın mukozal veya kript mimari distorsiyonu, mukozal atrofi ve düzensiz veya villöz mukozal yüzey	Kompakt, iyi sınırlı granülomlar, aktif bölgelerde müsin, kalınlaşmış fibröz stroma
ORTAK BULGULAR Kronisite Bulguları: Kript distorsiyonu, kaybı, bazal lenfoid hiperplazi, metaplastik epitelyal değişiklikler		

Ana Noktalar

- İBH tanısı için; kronik semptomlar ile akut faz reaktanlarının artışı, radyolojik görüntülemelerde bağırsak duvarında inflamasyon varlığı yüksek şüphe uyandırır.
- Endoskopik incelemede ülseratif kolit ve Crohn hastalığı için tanımlanmış bulguların varlığı ve patolojide kronikleşme bulguları ile spesifik özelliklerin görülmesi tanıyı koymada yardımcıdır.
- Kapsül endoskopi ve enteroskopi gibi yöntemler gerekli görülen nadir vakalarda yapılmalıdır.

Oğuz Kağan Bakkaloğlu, Aykut Ferhat Çelik

Cerrahpaşa Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

İnflamasyonun GIS' deki tutulumu sıklıkla makroskobik olarak ve yeterince kronik ise histolojik seviyede de İBH benzeri özellikler göstermesi şaşırtıcı değildir. Bu nedenle etiyolojinin ortaya konması doğru ve zamanında yönetim için önemlidir.

İBH'nın tanısında klinik ve endoskopik bulgular temel teşkil etmesine rağmen ayırıcı tanıda histoloji, PCR - mikrobiyolojik inceleme, görüntüleme ve daha nadiren genetik testler gerekebilir.

Endoskopik morfoloji ve tutulum şekli özellikle önemli olup, tipik ileoçekal yerleşimli kaldırım taşı CH için, sol kolonda uzun (>5cm) uzunlamasına antimezenterik ülser iskemi için ne kadar özgünse, aftöz ülser çevresel kolit o kadar özgün değildir.

İBH ve ayırıcı tanısına giren GIS ilişkili kronik inflamatuvar tablolar morfolojik olarak, ağırlıklı olarak ileo-çekal bölgeyi tutan Crohn benzeri ülserler ve ülseratif kolit benzeri mukozayı ve sol kolonu tutan sıklıkla yaygın formlar şeklinde görülme eğilimindedir. Bu iki formun, aynı indetermine morfolojilerde olduğu gibi, ayırıcı tanı

Tablo 1. Endoskopik Morfolojide Ayırıcı Tanı

ÜK tipi morfoloji	İndetermine / örtüşen morfoloji	CH tipi morfoloji
Akut infektif kolit	Lenfoma	GI-Behçet hastalığı
Antibiyotik ilişkili hemorajik koliti	Pseudomembranöz enterokolit	İTB
Lenfoma	Vaskülit	İskemik kolit
Peri-divertiküler kolit	İskemik kolit	Vaskülit
Diversiyon koliti	GVHD enterit/ kolit	NSAİİs ilişkili enterokolit
Radyasyon koliti	Drug ilişkili enterit/ kolit	CVID ilişkili enterokolit
Vaskülit	Radyasyon enterit/ kolit	Lenfoma
	Eozinofilik enterit/ kolit	Amip koliti / Yersinia
		İlaç ilişkili (5-FU, Kolşisin, MMF)

spektrumuna giren patolojilerde de örtüşme gösterebileceğini unutmamalıyız. (Tablo 1)

Bu bölümde İBH ayırıcı tanısında ve alevlenmelerinde değerlendirmeye alınması gereken başlıca patolojileri incelemekteyiz.

ENFEKSİYÖZ PATOLOJİLER

Viral, bakteriyel, fungal, protozoan ve helmintik enfeksiyon gibi birçok akut inflamatuar süreç İBH alevlenmelerinde daha dikkat çekicidir.⁽⁹⁾ Bunlar içerisinde, intestinal tüberküloz [İTB], CH'nı düşündürebilecek kronik şikayetler (ishal, kilo kaybı ve karın ağrısı), benzer klinik tablo, intestinal yerleşim ve endoskopik morfoloji ile ciddi klinik problem yaratabilir.

Sitomegalovirüs [CMV] veya Clostridioides difficile gibi patojenler ileri derecede immunosupresyonu olan hastalarda sporadik olarak İBH ile tanı karışıklığı oluşturabilse de, daha çok İBH da alevlenmelerden sorumlu olabileceği tartışılır.⁽¹⁰⁾

İntestinal Tüberküloz

İTB CH'na benzer şekilde en çok ileoçekal bölgeyi tutar. CH'nin mukozal tutulumunun tipik özellikleri lümene paralel ve birleşmeye meyilli, bazen yıldız benzeri şekilli, farklı evrelerde ülserasyonlar ve daha nadir fakat özgün olarak kaldırım taşı (cobble stone) morfolojisidir.

İTB'de ise çoğunlukla çepeçevre, farklı evrelerde etrafı polipoid görünümlü ring ülserler ile başlayıp lümeni tıkayacak kadar proliferen bir ülser formuna dönebilir. İleri derecede deforme çekum lümende fibrotik daralma hatta psödötümör görünümü olabilir.⁽¹¹⁾

Kesin tanı dokuda aside dirençli basillerin, kültürde veya PCR'da M.tuberculosis'nin ortaya konmasına dayanır. Histolojide nekrotizan granülomlar veya kesitsel görüntülemelerde nekrotik lenf düğümleri tanı için oldukça destekleyicidir.⁽¹²⁾ Bununla birlikte, M. tuberculosis için altın standart testler, özellikle gastrointestinal sistemde düşük duyarlılığa sahiptir.

Tüberkülozun intestinal tutulumuna %50 den fazla oranda eşlik eden akciğer tutulumu ve milier yayılım tanı karmaşası olduğu dönemde sıklıkla bitirici ve tüketici bir hastalık profili oluşturur.

CH'da alışılagelen lineer ülser morfolojisi veya kaldırım taşı oluşturmayan her ülser ile hatırlanması gereken İTB, endoskopistin doku TBC-PCR, kültür ve histoloji ile desteklemesi ile objektif olarak ortaya konabilir. Bu tabloda hasta geriye doğru, Akciğer görüntüleme, IGRA testi, klinik semptomlar açısından değerlendirilmelidir.

Aile de veya yakın yaşayan bireyler arasında TBC geçirmiş olma, basil ile önceden karşılaşmış olma (pozitif PPD veya IGRA testleri) laboratuvar ve patolojik detaylar ile büyük oranda İTB tanısını figüre edecektir.

Histolojik olarak İTB genellikle CH'na benzer şekilde granülomatöz inflamasyon ile karakterizedir. Epiteloid histiyositlerle kaplı ülserler İTB'yi düşündürür.⁽¹³⁾ Fokal mikorgranülomlar daha çok CH'ye, birleşme eğiliminde büyük ve patoloğun arama-dan fark edebildiği sık granülomlar ise İTB'ye işaret eder. Kazeifikasyon nekrozu veya ARB gösterilmesi tanısaldır ancak nadiren bulunurlar.^(10, 14)

Diğer Nadir Bakteriyel Enfeksiyonlar

Nadir görülen ve sıklıkla atlanabilen çoğu zaman da spontan rezolüsyon ile tanısı konamayan *Yersinia enterocolitica* ve *Yersinia pseudotuberculosis*, esas olarak ileoçekal bölgeyi ve apendiksi etkiler ve mezenterik lenf adenit yapabilir.⁽¹⁵⁾ Aftöz veya düzensiz ülserler ve kalınlaşmış nodüler mukoza görülebilir.⁽¹⁶⁾ *Y.pseudotuberculosis*'de fissür şeklinde ülserler ve atlamalı tutulum CH ile karışabilir. Transmural lenfoid agregatlar, merkezi nekroze ve mikroabseler içeren granülomlar görülebilir.⁽¹⁷⁾

Actinomyces israelii, özellikle apendiksi ve daha az sıklıkla sağ kolonu tutan kolit yapabilir.⁽¹⁸⁾ Lenfoid hiperplazi, fissürler veya ülser izlenebilir. Yaygın inflamasyon belirgin fibrozis oluşturur ve CH'ye benzeyen nekrotizan olmayan epiteloid granülomlarla ilişkili olabilir. Gram veya gümüş boyasıyla, filamentöz bakteriyel kolonilerin gösterilmesi tanısaldır.

Chlamydia trachomatis ve Treponema pallidumun neden olduğu lenfogradüloma venereum veya sifiliz, özellikle anal ilişki neticesinde, proktit veya proktokolit tablosu ile birliktelik gösterebilir. Endoskopide ülser ve nadiren kitle benzeri lezyon görülebilir. Tanı moleküler veya immunohistokimyasal inceleme ile patojenin ortaya konmasına dayanır.⁽¹⁹⁾ Risk gruplarında ve/veya özellikle immunsupresyon ile giden hastalıkların birlikteliğinde düşünölmelidir.

Protozoa Enfeksiyonlar - Amibiazis

Amebiasis, Entamoeba histolytica'dan kaynaklanır ve sanitasyonun yeterli olmadığı gelişmekte olan ölkelerde görülür, ölkemizde su hijyeni ve içme suyunun şişelenmesi neticesinde oldukça nadir olup çok yüksek sıklıkta, ışık mikroskop ve dışkı antijen testleri üzerinden giden yalancı pozitiflik ve over-diagnoz söz konusudur.

Endemik yerlere seyahat ve/veya kırsal kesimde halen kontamine su kaynağı kullanmak risk faktörüdür. Bu risk faktörlerinin olmadığı hastalarda ölkemizde İBH semptomatolojisi ve kliniğı arkasında amip aranmasını önermiyoruz.

Hastalar asemptomatik taşıyıcı olabildikleri gibi kanlı veya mukuslu ishal ile karakterize, kolik ağrı ve tenesmusun eşlik ettiğı amibik kolit tablosu da görülebilir.⁽²⁰⁾

Klinik olarak sol kolonda (özellikle çekum tutulumu ile çok nadir olan) kronik proliferasyon gösteren kitle benzeri morfoloji “ameboma” ve görece daha sık aftöz ülserler, büyük düzensiz veya serpijinöz ülserler ile giden yaygın kolonik tutulum gösterebilir.

Histolojide, period-asit Schiff [PAS]-pozitif trofozoitler, ülserlerin yüzeyinde tanımlanabilir, amip kistlerinin ise endemik bir durumun işareti olmak dışında bir önemi yoktur.⁽²¹⁾

Direkt taze dışkı değeriendirilmesi hareketli amip göstermediğı sürece çok yüksek sıklıkla tecrübesiz laboratuvar değeriendirmelerinde, doku makrofajları amip olarak, lökositler ise kist olarak değeriendirilir. Dışkı antijen testlerinin yalancı pozitiflikleri çok yüksek olup bu testler sıklıkla insan için patojen olmayan E. dispar'ı patojen olan E. histolytica dan ayıramaz.

Yüksek şüphe durumu yaratan kontamine su kullanımı veya endemik bölgelere seyahat var ise, tercih edilecek yöntem PCR (E.histolitica'ya yönelik) olmalıdır. PCR negatifliği E.histolitica yı dışlamak için çok değerli iken, pozitif olmasının yanlış pozitifliği yansıtabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle en az tanı karışıklığı için, endemik olmayan coğrafyalarda kontaminasyon şüphesi olmaksızın E.histolitica'nın varlığının araştırılmamasıdır.

Oportünistik Enfeksiyonlar

İmmün yetmezlikli hastalarda görülebilecek bazı enfeksiyonlarda İBH benzeri klinik bulgularla ilişkili olup ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır. M. avium hücre içi kompleksi bunlardan biridir. Çoğunlukla ince bağırsağı tutar, normal bir mukoza veya çok sayıda sarı-beyaz nodül izlenebilir. Lamina propriada, çok sayıda PAS diastaz veya asit dirençli mikroorganizma içeren soluk makrofaj tabakalarına neden olur.⁽²²⁾ CMV, EBV, HSV latent enfeksiyonlar olup noral kordda bulunur. Erişkin yaşata toplumun %80'inden fazlası bu patojenler ile karşılaşmış durumdadır. Primer CMV enfeksiyonun, transplant üniteleri gibi kemik iliğinin ileri derecede baskılandığı hastalardaki önemi ile uzun süreli immunosupresyon altında olan İBH'lı hastalardaki önemi birbirinden çok farklıdır.

İBH hastalarında özellikle steroid tedavisi altında proliferen olan CMV daha çok inflame kolonda litik etkileri ile ve doku biyopsilerinde İntranükleer 'baykuş gözü' inklüzyonları ile karakterizedir.⁽²³⁾ İmmunhistokimya bu formun tanınabilirliğini arttırsa da İBH'lı hastada inklüzyonların varlığı ve yoğunluğunun hastada kemik ilik baskılanma bulguları olmadıkça klinik önemi yoktur.

CMV enfeksiyonu, steroid kullanımı durumunda mevcut İBH tanısı olan hastalarda bazen kliniği komplike hale getirebilir. Bu hastalarda CMV'nin bystander mı patojen mi olduğu ayrımı her zaman kolay değildir. Bu yüzden toksik yan etkileri olabilecek anti-viral tedavi kararı verilirken CMV enfeksiyonun sistemik - kemik iliği tutulumlarının da dikkate alınması önerilir.

İBH tedavisinde, kemik iliği trasplantasyonuna kıyasla çok daha hafif bir immunosupresyon söz konusu olduğundan, sıklıkla bir rektivasyon olan CMV, kemik iliği baskılanma bulguları olmadığı sürece takip edilebilir.⁽²⁴⁾

VASKÜLER HASTALIKLAR

Vaskülitler

Sistemik vaskülitlerin yaklaşık üçte birinde GI tutulum görülür. Bunlar arasında en sık nedenler immünoglobulin A vaskülit, antinötrofil sitoplazmik otoantikor ile ilişkili vaskülit, poliarteritis nodosa, Takayasu arteriti ve Behçet hastalığıdır. Özellikle Takayasu hastalığının İBH ile birlikte görülebileceği unutulmamalıdır.

GI tutulumu olan vaskülitlerin klinikopatolojik özellikleri çoğunlukla özgün değildir ve semptomlar tutulan lokasyona, etkilenen damarların boyutuna bağlıdır.⁽²⁵⁾ Büyük damar ilişkili vaskülitler iskemi ön planda iken, daha küçük damar ilişkili vaskülitler ise İBH benzeri mukozal lezyonlara neden olabilir.

Nadir de olsa vaskülitlerin İBH ayırıcı tanısının akla gelmesi GI tutulumu olan olguların oldukça morbid ve mortal seyredebilmesi nedeniyle önemlidir. Kronik vaskülitin, intestinal ve sistemik tutulum varken teşhisi daha kolay olsa da, akut başlangıçlı GI semptomlara, böbrek, akciğer, deri eşlik etmediği sürece İBH'dan ayırmada ciddi zorluk yaratabilir.

Yüksek doz ve mümkün olduğu kadar erken pulse steroid ve/veya endoksan ve/veya anti-TNF başlanması ciddi GI tutulumu olan vaskülitlerin diğer sistem tutulumlarından bağımsız çok yüksek mortalite ve morbiditesini kontrol etmek için büyük önem taşır.

Perforasyon ve aşikar kanamanın ön planda olduğu, sistemik tutulumların eşlik ettiği atipik İBH klinik bulgularında özellikle vaskülitler değerlendirmeye alınmalıdır. Vaskülitlerin GI tutulumunda endoskopik bulgular özgün değildir ve erozyonlar, ülserasyon, peteşi, nodülarite, ödem, submukozal kanama, darlıklar ve şiddetli vakalarda iskemi düşündüren bulgular görülebilir.

Tanı koyabilecek damar içeriği genellikle submukozada veya daha derin katmanlarda bulunması ve rutin biyopsiler ile buraya nadiren ulaşılabilmesi nedeniyle punch biyopsi sıklıkla tanısal değildir.⁽²⁶⁾

Behçet hastalığı tekrarlayan oral ve genital ülserasyonlar ile karakterizedir.⁽²⁷⁾ Behçet tanısı bir kriter doldurma tanısıdır ve bu kriterlerin doldurulması zamana bağlı olabilir. Behçet tanısı olan bir hastada her türlü GI inflamatuvar süreci GI-Behçet kabul etmek özellikle klinik potansiyel komplikasyonları (gross kanama, perforasyon) göz önünde tutmak açısından yanlış olmaz. Sistemik Behçet tanısı ve GI-Behçet tanısı alan hastaların %15 kadarının ÜK benzeri bir tutulum ve inflamasyon morfolojisi gösterebileceği hatırlanmalıdır.

İleoçekal bölgenin sıklıkla tutulması nedeniyle GIS Behçeti CH ve İTB' den ayırt etmek zor olabilir, Ülserasyonun şekli ve tipi CH'dekilerden farklı olabilir ülserlerin daha oval yuvarlak şekilli, fokal dağılımı olması, daha çok GIS Behçeti düşündürür (Tablo 2).^(28,29)

Daha genel bir yaklaşım ise, tedavisi açısından İBH'dan fark göstermeyen GI-Behçet'in, İBH'nın bir komponenti gibi kabul edilip ayırıcı tanı sürecinden çok İBH benzeri tedavisi ne yönelmek olabilir.

GI-Behçet hastalığında 1/3 veya daha yüksek, perforasyon ve aşikar GI kanama potansiyeli özellikle ülser morfolojisinin derin volkan benzeri olduğu hastalarda yüksektir ve bu komplikasyonlar CH da %1 civarındadır. Bu potansiyel morditenin dikkate alınarak, benzer morfolojik ülserlerin yakın izlemi, hasta Behçet veya GI-Behçet tanısı almış olmasa da önemlidir.

Akut İskemik Kolit

Adı üstünde akut olan bu tablo büyük oranda 3-4 hafta içinde iyileşir, tekrarlama oranı oldukça düşük olup kronikleşmesinin nadir olduğu bir durumdur. Bu özellikleri ile kronik İBH ayırıcı tanısından ziyade akut başlangıçlı İBH da akla gelmelidir.

Akut iskemik kolit çoğunlukla tıkaçıcı olmayan iskemiden kaynaklanır ve karın ağrısı, rektal kanama ve kanlı ishal isteminin sık görülen ani başlangıçlı semptomlarıdır.

Endoskopik bulgular, submukozal kanamalar, ödemli, kıvrılgan mukoza, ile ÜK benzeri bir endoskopik morfolojiden, CH'na benzeyen lineer, genellikle tek antimezenterik uzunlamasına (>5cm) ülserasyon ve keskin sınırlı tutulumu kadar değişkendir.^(30,31)

İBH'DA AYIRICI TANI

	İntestinal Tbc	Behçet	İskemik kolit*	Crohn	Ülseratif kolit	NSAİİ
Klinik bulgular	- Hastalık süresi kısa (<6 ay) - Ateş - Gecce terlemeleri - Asit - Akciğer bulguları	- Tekrarlayan oral genital ülser - Üvelit - SSS tutulumu - Papulopüstüler lezyon - Pseudo folikülit	- Akut klinik ve rezölüsyon - Karın ağrısı - Hematokezi - Kanlı ishal - KV hastalık öyküsü	- Uzun hastalık süresi - Diare ön planda - Hematokezi görülebilir - Perianal hastalık	- Tenezim - Kanlı ishal - Hematokeziya	- Semptomsuz - İBH benzeri klinik - Karına - Perforasyon - Tıkanıklık
Tutulum yeri	- İleocekal - Rekto-sigmoid tutulum nadir	İleocekal	- Splenik fleksura - Rektosigmoid bölge	İleocekal	Rektum'dan proksimale yayılan hastalık	- Sıklıkla ileocekal - Tüm GIS tutulabilir
Endoskopi	- Transvers ülserler - Nodülasyon ve hipertrafi - Deforme açık ileocekal valy	- Yuvartak ülserler - Yaygın olmayan foka ülserler - Ülser komşuluğunda inflamasyon nadir	- Submukozal kanamalar - Tek taraflı (antimezenterik) longitudinal ülser (>5 cm) - Rektum tutulumu beklenmez	- Longitudinal ülser - Aftöz ülser - Kadım taşı görünümü - Striktür - Altıamalı tutulum	- Keşkin sınırlı inflamasyon - Yaygın ertem - Vaskülarizasyon kaybı	- Eritem - Erozyon - Aftöz ülser - İyi sınırlı ülserler - Darık
Patoloji	- Birleşen granülom - Kazeiyfe granülom - Büyük granülom - Çok sayıda granülom - Seröz tuberkül	- Vaskülit bulguları nadir ama tanısal - Granülom nadir	- Vasküler konjesyon - Mikrotrombus - Koagülasyon nekrozu	- Az sayıda birleşme eğiliminde olmayan küçük granülomalar - Altıamalı inflamasyon - Transmural tutulum	- Submukozaya sınırlı inflamasyon - Şiddetli vakalarda nadir granülom	özgün ve duyarlı olmayan değişiklikler
Görüntüleme	- Kısa segment tutulum - Nekrotik Lenf nodu - Akciğer tutulumu	- Duvar kalınlığı beklenmez - Perforasyon görülebilir	- BT anjiyografi bulgusu beklenmez - Konvansiyonel anjiyografide bulgu nadiren var	- Duvar ve katman kalınlık artışı - Mezenterik taraklanma - Mezenterik yağ hipertrofisi - Stenoz- fistül- abse sık	- Rektumdan proksimale uzanan duvar kalınlık artışı - Stenoz fistül abse beklenmez	Diagram hastalığı patognomik
Seroloji/LAB	- İnterferon-γ salınım testi pozitif - Doku PCR+ - Doku ARB+ - Doku kültür+	- Paterji pozitif - HLA-B51 + görülebilir (sistemik behçete göre daha nadir)		ASCA pozitifliği (düşük duyarlılık ve özgüllük)	ANCA pozitifliği (düşük duyarlılık ve özgüllük)	
İskemik kolit çoğunlukla akut iskemik süreçleri yansıtmaktadır, nadiren tekrarlar ve kronik bulgularla ilişkili değildir.						

İBH'DA AYIRICI TANI

Sol kolon rektosigmoid bileşke ve splenik dönüş en çok etkilenen bölgelerdir. Akut dönemde ÜK ile karışabilmektedir, rektum tutulumunun olması sıklıkla ÜK düşünürse de kanlanması iyi olan rektumun tutulumu nadir olarak inferior mezenterik arterin etkilendiği cerrahiler sonrasında da görülebilir.

Histolojik bulgular, vasküler konjesyon ve ödemden koagülasyon nekrozuna kadar uzanabilir, lamina propria hemodisiderin birikimi olabilir, buna mikrotrombüs de eşlik edebilir.⁽³²⁾

Hasta yaşı, hikaye, klinik, akut başlangıç, tutulum alanı, korunmuş rektum (geniş serilerde %3 rektum tutulumu bildirilmiştir), histolojik olarak nötrofilik burst ile akut inflamasyon bulguları ve 3 -4 hafta civarında spontan iyileşme ve nadir tekrar sıklıkla tanı koydurucudur. Uzun süreli iskemi, yoğun diffüz fibrozisle birlikte darlıklara ve skar oluşumuna neden olabilir.

İLAÇ ETKİLERİ

İlaçlar çeşitli mekanizmalarla İBH ayırıcı tanısı gerektirecek intestinal bulgular oluşturabilir.^(24,33,34) İlaça bağlı enterokolitin endoskopik bulguları çoğunlukla özgün değildir, eritem, ödem, erozyonlar ve bazen de ülserleri içerir. Histolojik bulgularda lenfositik kolit, kollajenöz kolit, iskemi, psödomembranöz kolit, eozinofilik kolit veya İBH'nin özellikleri olabilir.

NSAİİ İLAÇLAR

NSAİD hasarı İBH' ye benzeyebilir. Aynı zamanda NSAİD' ler İBH'yi ve divertiküloz gibi hastalıkların bulgularını şiddetlendirebilir, komplikasyonlarını taklit edebilir (perforasyon, kanama vb).⁽³⁵⁾

NSAİD ile ilişkili hasarların arasında eritem, erozyonlar, kanamalar, aftöz- iyi sınırlı ülserler hatta darlıklar yer alır.⁽²⁴⁾ Bulgular yaygındır ve sıklıkla ileoçekal bölgeyi etkiler. Çevresindeki mukozanın normal olduğu izole ülser, NSAİD'ler veya diğer

ilaç ilişkisini düşündürmelidir.⁽³⁶⁾ NSAİ ilişkili diyafram hastalığı, çoğunlukla jejunum ve ileum'u etkileyen, nadiren proksimal kolonu tutan ve yoğun NSAİ kullanımına işaret eden tek özgün durumdur.⁽³⁷⁾

Histolojide, yeterince tanısız olmayan hafif kript distorsiyonu, erozyonlar, ülserler, fibrozis, villöz atrofi ve daha çok kolşisin kullanımında görülebilen artmış apoptoz izlenebilir, granülomlar ise çok çok nadirdir (38). Şiddetli kript distorsiyonu, transmural tutulum, belirgin inflamasyon, veya granülomlar İBH'yi destekler.

İBH tanısı olan hastada NSAİD öyküsüne önem verilmeli ve özellikle İBH birlikteliği gösteren inflamatuvar aksiyel eklem tutulumunda sık kullanılan NSAİ'lerin yatkınlığı olan - hali hazırda intestinal histolojik inflamasyonu olan hastalarda aftöz ülserasyonu kolaylaştırabileceği akılda tutulmalı, ancak ilaç kesilmesine (> 3 ay) dirençli ülserler İBH olarak tedavi edilmelidir.

DİĞER İLAÇLAR

İmmun kontrol noktası inhibitörü (ICI) kaynaklı kolit, ÜK veya CH'yi taklit edebilir. ICI ilişkili enterokolite özgü hiçbir rutin biyobelirteç yoktur ve ayırıcı tanıda öykünün yanı sıra mevcut altın standart, endoskopi ile biyopsidir.⁽²⁴⁾

Mikofenolat mofetil (MMF) koliti İBH'yi taklit edebilir. Yaygın veya segmental eritem, erozyonlar ve tipik olarak rektumun korunduğu ülserler görülür. Klinikte ishal olmasına rağmen bazı hastalarda endoskopi normal olabilir.⁽³⁹⁾ Histolojik olarak MMF'ye bağlı kolitte İBH gibi yapısal bozulma görülebilir, ancak yoğun inflamasyon nadirdir. Artmış kript hücre apoptozu MMF kolitinde tipik olduğu söylenmişse de⁽⁴⁰⁾ aynı histolojik bulguların farklı nedenler için de telaffuz edilmiş olması, bu bulgunun özgünlüğünü ve tanı değerini sorgulamayı gerektirir.

Diğer GI semptomlarla ilişkili ve İBH ile ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken ilaçlar arasında secukinumab, kolşisin ve anakinra sayılabilir. Secukinumab (IL17a'ya karşı monoklonal antikor) ve anakinra (IL-1 reseptör antagonisti) kullanımı sonrası ortaya çıkan de novo İBH vakaları mevcuttur.⁽²⁴⁾ Bu ilaçları altta yatan

subklinik - histolojik inflamasyonu aşikâr hale getirerek ve / veya baskın inflamatuvar yolaktaki değişiklikler sonrasında İBH benzeri klinik oluşturdıkları düşünülmektedir. Genellikle linear CH morfolojisine benzemeyen şiddetli bir entero-kolit tablosu görülür.

Kolşisin ise bir mikrotübül inhibitördür ve mitotik arest yaparak mukozal rejenarasyonu bozar. İshal doz bağımlı önemli bir yan etkisidir. Kolşisin toksisitesinde ileal aftöz ülserler saptanabilir. İnce bağırsak, kolşisin toksisitesinden en ciddi etkilenen bölümdür. Histolojide çekirdeklerin düzensiz dizilimi, mitotik figürlerdeki artış (mitotik arest) ve çekirdeklerin hiperkromatizmi displaziyi taklit edebilir.⁽⁴¹⁾ NSAİ ile kombinasyon bulgulara artış ilişkili olabilir.

MONOGENİK HASTALIKLAR

Erken başlangıçlı İBH tipi belirtilere sahip bazı bireylerde monogenik İBH benzeri bozukluk ilişkili hastalıklar vardır.⁽⁴²⁾ Bunlar arasında primer immün yetmezlikler ve bağırsak epitelyal hücre defektleri bulunur. Bazı primer bağışıklık yetersizlikleri ileri çocukluk döneminde ve %10 vakada yetişkinlikte ortaya çıkabilir.

Erken yetişkinlikte ortaya çıkan bu monogenetik otoinflamatuvar hastalıklar daha dirençli klinik tablo oluşturlar ve genel olarak; dirençli periodik ateş, oral aft, genital ülser ile seyrederler. %50 kadarı, perianal tutulum dahil gastrointestinal tutulum gösterir. 1/3-1/2 si Behçet kriterlerini doldurduğu gözlenmiştir A20-Haplo, TRAPS: TNF reseptör associated periodic syndrome, CVID gibi monogenetic, sıklıkla immün yetmezlik birliktelikleride olabilen hastalıklar GI-Behçet ile özellikle benzer klinik ve tutulum morfolojileri açısından karıştırılabilirler⁽⁴³⁾ İnterlökin-10 [IL-10] eksikliği, genç yaşta yaygın perianal hastalık ve ciddi enterokolit ile ortaya çıkan bir primer immün yetersizliğidir.⁽⁴⁴⁾ Kronik granümatöz hastalık [CGD], bozulmuş fagositoz ile karakterizedir. CGD, hafif belirtilerden ciddi enfeksiyonlara ve monogenik İBH benzeri bozukluğa kadar değişen bulgulara neden olur.⁽⁴⁵⁾ İshal yaygındır, semptomların azlığı ile endoskopik uzun segment tutulum arasında sıklıkla tutarsızlık vardır.

İBH benzeri monogenik hastalıkları ile klasik İBH'nin histolojik bulguları arasında çok fazla örtüşme vardır. Epitelyal dökülme, florid epitelyal hücre apoptozu gibi özellikler monogenik bir bozukluk düşündürürse de, öykü ve klinik bulgulardan daha değerli, özgün veya duyarlı değildir.

Radyasyon Hasarı

Abdominal ve pelvik radyoterapi akut veya kronik intestinal hasara neden olabilir. Tutulum ışınlanan alana göre değişmekle birlikte rektal ve sigmoid tutulum en yaygın olanlardır.⁽⁴⁶⁾

Akut radyasyon hasarının bulguları ödem, eritem, fragilité ve ülserlerdir.⁽⁴⁷⁾ Kronik radyasyon koloproktitinde ise atrofi ve telanjiektaziler izlenir. Darlıklar, perforasyon ve fistüller daha nadir bulgulardır.⁽⁴⁸⁾ Enterik radyasyon hasarı sonrasında CH'nı taklit edebilen fibroz ağırlık uzun segment ince bağırsak tutulumu görülebilir. Distal kolorektal dağılım ve vasküler değişikliklerin varlığı ÜK'e benzeyebilir, ancak radyasyon ilişkili kolit tedaviye İBH'ya kıyasla oldukça dirençlidir.

Diversiyon Koliti

Diversiyon proktokoliti [DPC], kolonun bakiye segmentinde, dışkı akışının durmasıyla ilk yıl içinde ortaya çıkar. Herhangi bir nedenle yapılan operasyondan sonra ortaya çıkabilir ve bağırsak sürekliliğinin yeniden sağlanmasından sonra genellikle geriler.⁽⁴⁹⁾

Özgün olmayan inflamatuvar değişiklikler, mukozal eksüdasyon, nodülerite ve aftoid ülserler görülür. Önceden İBH tanısı olmayan hastalarda diversiyon varlığında kolonda yeni İBH tanısı konulması önerilmez.

Divertikül ilişkili Kolit

Divertikülozla ilişkili segmental kolit, divertiküller arasında veya yakınında bulunan inflamasyonu ifade eder. Endoskopide hafif - şiddetli inflamasyon, kırmızımsı yuvarlak lezyonlar, vasküler patern kaybı, ödem, erozyonlar ve ülserasyon görülebilir.⁽⁵⁰⁾ İnflamasyon divertikülleri etkilemez, interdivertiküler mukozada tipik tutulum vardır, ve rektum korunmuştur.⁽⁵¹⁾ Antibiyotik supresyonu verilerek klinik endoskopik ve radyolojik bulgularda gerileme sağlanmadığı durumlarda İBH'dan ayrımı kolay olmayabilir.

Ana Noktalar

- İBH'yi benzeri durumlar arasında başta Behçet hastalığı, intestinal TBC, NSAİİ ilişkili enterokolit, ilaç ilişkili intestinal patolojiler, divertiküler kolit, diversiyon proktokoliti, ve nadir olarak monogenik immün bozukluklar yer alır (sıklıkla erken çocukluk ve bebeklik döneminde teşhis edilse de, erişkin İBH polikliniklerinde %10 kadar hastayı oluşturabilir).
- Akut prezantasyon ile 3-4 haftada spontan iyileşen infektif, iskemik ve antibiyotik ilişkili kolitler klinisyenin yeterince sorgulamaması ve histopatolojinin inflamasyonun akut dönemine olan vurgusuna dikkat etmemesi nedeni ile İBH ile karışabilir.
- Nadir görülen, ileo-kolit yapma eğilimindeki infektif tablolar 3-6 ayı bulan iyileşme süreçleriyle CH ile ciddi ölçüde karışabilirler
- Düşünülen ayırıcı tanı/ların potansiyel tutulum alanı ve endoskopik ülser morfolojilerine göre yapılan sınıflaması (ÜK benzeri / CH benzeri) tanı için yol gösterici olabilir ve olası tanıları azaltır.
- CH'na benzer ileo-çekal tutulum ve ülser morfolojisi gösteren GI-TBC, GI-Behçet en sık ayırıcı tanı şüphesi oluşturan 3'lü ise de, tersiyer merkezlerde ileo-çekal tutulumun %0.5 ten daha azı TBC veya Behçet hastalığıdır.
- Aftöz ülserlerin ileum ve/veya kolon segmentlerinde olduğu durum ilaç ve özellikle NSAİİ kullanımını sorgulamayı gerektirir. Duvar kalınlığının olmadığı hastalar da ilacın en az 3 ay kesilmesi sonrası endoskopik görüntülemelerde normalleşme durumunda NSAİİ / ilaç ilişkisi gündeme gelebilir.
- NSAİİ ileal alan başta olmak üzere yaygın aftöz ülserlerden sorumlu tutulsa da bu özellikle AS tanılı hastalarda NSAİİ altında manifest olan (semtomatik / rastlantısal) hafif gidişli İBH'ya işaret edebilir.
- NSAİİ ilişkili olan tek özgün endoskopik veya radyolojik bulgu diyafragm tipi lezyon olup, sıklıkla yoğun ve uzun süreli NSAİİ altında oluşur.

- CMV, intestinal TBC, Clostridium Difficile enfeksiyonlarının, NSAİİ etkilerinin, klinik alevlenmelerde rolü olabileceği immunsupresif tedavi altındaki tanılı İBH hastalarda unutulmamalıdır.
 - Atipik endoskopik morfoloji ayırıcı tanısında özellikle Behçet hastalığı (vaskülitler), iTBC ve ilaç etkisi değerlendirmeye alınmalıdır. Atipik bir ülser ve/veya lokasyon görüldüğünde, GI Behçet, TBC, ve CH odaklı, doku TBC-PCR ve TBC kültürü, doku EZN, Akciğer taraması, Quantiferon, anamnez bulguları ve aile hikayesi detaylı olarak değerlendirilmelidir.
 - Diğer nadir görülen kolit, ileo-kolit yapan infektif tablolar (örn: amibiazis) için PCR'ın potansiyel ajanları kapsayacak şekilde geniş tutulması patolojileri saptamada etkili olabilir. Ancak özellikle Amibiazis in eliminasyonu PCR negatifken değeli iken, yanlış pozitiflikler nedeni ile PCR sonuçları değerlendirilirken dikkat edilmelidir. Endemik olmayan coğrafyalarda, şüphe olmadığı sürece varlığının araştırılması prensibi doğabilecek bir çok tanı karmaşası ve tedavi gecikmesinin önüne geçebilir.
-
- Çocukluk çağında, periodik ateş, oral aft, genital ülser ve gastrointestinal tutulumu monogenetik otoinflamatuvar hastalıklara işaret edebileceği ve özellikle GI-Behçet kriterlerinin bu hastalarda sıklıkla doldurulabildiğinin hatırlanması tanı karışıklıkları ve tedavi direncinin altındaki nedeni ortaya koyması açısından da önemlidir.
 - ÜK benzeri tutulumda, rektal inflamasyon durumu (var ise lokal tedavi etkisi sorgulanarak) ve hasta yaşı olası iskemik süreçler açısından dikkate alınmalıdır. İleri hasta yaşı, aterosklerotik risk faktörleri, akut ve atipik kolonik tutulum ve morfolojinin sub-mucosal kanama ile birlikteliği iskemik patolojiler açısından yönlendiricidir
 - İskemik olduğu düşünülen patolojilerde vaskülit olasılığı, sistemik (böbrek, akciğer, deri) tutulum birlikteliğinde ve/veya mide, duodenum ve ince bağırsak tutulumu olduğunda mutlaka araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Papp M, Norman GL, Altorjay I, Lakatos PL. Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: gadget or magic? *World J Gastroenterol.* 2007;13(14):2028-36.
2. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Matsuoka K, Kobayashi T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J Gastroenterol.* 2021;56(6):489-526.
3. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 2019;13(2):144-64.
4. Suttichaimongkol T, Coelho-Prabhu N, Bruining DH, Tariq R, Snyder MR, Loftus EV, Jr. Diagnostic Performance of a Fecal Calprotectin Assay as a Biomarker for Mayo Endoscopic Subscore in Ulcerative Colitis: Result From a Tertiary Referral Center. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;30(12):2347-55.
5. Vavricka SR, Heinrich H, Buetikofer S, Breitenmoser F, Burri E, Schneider-Yin X, et al. The Vampire Study: Significant elevation of faecal calprotectin in healthy volunteers after 300 ml blood ingestion mimicking upper gastrointestinal bleeding. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(7):1007-14.
6. Colombel JF, Solem CA, Sandborn WJ, Booya F, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, et al. Quantitative measurement and visual assessment of ileal Crohn's disease activity by computed tomography enterography: correlation with endoscopic severity and C reactive protein. *Gut.* 2006;55(11):1561-7.
7. Iivemark J, Hansen T, Goodsall TM, Seidelin JB, Al-Farhan H, Allocca M, et al. Defining Transabdominal Intestinal Ultrasound Treatment Response and Remission in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Expert Consensus Statement. *J Crohns Colitis.* 2022;16(4):554-80.
8. Villanacci V, Reggiani-Bonetti L, Salviato T, Leoncini G, Cadei M, Albarello L, et al. Histopathology of IBD Colitis. A practical approach from the pathologists of the Italian Group for the study of the gastrointestinal tract (GIPAD). *Pathologica.* 2021;113(1):39-53.
9. Chachu KA, Osterman MT. How to Diagnose and Treat IBD Mimics in the Refractory IBD Patient Who Does Not Have IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(5):1262-74.
10. Gece KB, Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(9):644-53.
11. Malikowski T, Mahmood M, Smyrk T, Raffals L, Nehra V. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and associated viscera. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2018;12:1-8.
12. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2017;64(2):111-5.
13. Limsrivilai J, Shreiner AB, Pongpaibul A, Laohapand C, Boonauwat R, Pausawasdi N, et al. Meta-Analytic Bayesian Model For Differentiating Intestinal Tuberculosis from Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(3):415-27.
14. Bae JH, Park SH, Ye BD, Kim SO, Cho YK, Youn EJ, et al. Development and Validation of a Novel Prediction Model for Differential Diagnosis Between Crohn's Disease and Intestinal Tuberculosis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(9):1614-23.

15. Lamps LW, Madhusudhan KT, Greenson JK, Pierce RH, Massoll NA, Chiles MC, et al. The role of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* in granulomatous appendicitis: a histologic and molecular study. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(4):508-15.
16. Triantafillidis JK, Thomaidis T, Papalois A. Terminal Ileitis due to *Yersinia* Infection: An Underdiagnosed Situation. *Biomed Res Int*. 2020;2020:1240626.
17. El-Maraghi NR, Mair NS. The histopathology of enteric infection with *Yersinia pseudotuberculosis*. *Am J Clin Pathol*. 1979;71(6):631-9.
18. Lamps LW. Infectious Diseases of the Lower Gastrointestinal Tract. *Surg Pathol Clin*. 2010;3(2):297-326.
19. McLeod DA, Thrall DE. The combination of surgery and radiation in the treatment of cancer. A review. *Vet Surg*. 1989;18(1):1-6.
20. Rotterdam H, Tsang P. Gastrointestinal disease in the immunocompromised patient. *Hum Pathol*. 1994;25(11):1123-40.
21. Singh R, Balekuduru A, Simon EG, Alexander M, Pulimood A. The differentiation of amebic colitis from inflammatory bowel disease on endoscopic mucosal biopsies. *Indian J Pathol Microbiol*. 2015;58(4):427-32.
22. Farhi DC, Mason UG, 3rd, Horsburgh CR, Jr. Pathologic findings in disseminated *Mycobacterium avium*-intracellulare infection. A report of 11 cases. *Am J Clin Pathol*. 1986;85(1):67-72.
23. Baniak N, Kanthan R. Cytomegalovirus Colitis: An Uncommon Mimicker of Common Colitides. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(8):854-8.
24. Feakins R, Torres J, Borralho-Nunes P, Burisch J, Curdia Goncalves T, De Ridder L, et al. ECCO Topical Review on Clinicopathological Spectrum and Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2022;16(3):343-68.
25. Felicetti M, Treppo E, Posarelli C, Ferro F, Bond M, Monti S, et al. One year in review 2020: vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 124(2):3-14.
26. Gong EJ, Kim do H, Chun JH, Ahn JY, Choi KS, Jung KW, et al. Endoscopic Findings of Upper Gastrointestinal Involvement in Primary Vasculitis. *Gut Liver*. 2016;10(4):542-8.
27. Chin AB, Kumar AS. Behcet colitis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2015;28(2):99-102.
28. Kim DH, Cheon JH. Intestinal Behcet's Disease: A True Inflammatory Bowel Disease or Merely an Intestinal Complication of Systemic Vasculitis? *Yonsei Med J*. 2016;57(1):22-32.
29. Hatemi I, Hatemi G, Celik AF. Gastrointestinal Involvement in Behcet Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(1):45-64.
30. Zou X, Cao J, Yao Y, Liu W, Chen L. Endoscopic findings and clinicopathologic characteristics of ischemic colitis: a report of 85 cases. *Dig Dis Sci*. 2009;54(9):2009-15.
31. Zuckerman GR, Prakash C, Merriman RB, Sawhney MS, DeSchryver-Kecskemeti K, Clouse RE. The colon single-stripe sign and its relationship to ischemic colitis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(9):2018-22.
32. Patil DT, Odze RD. Biopsy diagnosis of colitis: an algorithmic approach. *Virchows Arch*. 2018;472(1):67-80.
33. Cappell MS. Colonic toxicity of administered drugs and chemicals. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(6):1175-90.

34. Pittman ME, Jessurun J, Yantiss RK. Differentiating Posttransplant Inflammatory Bowel Disease and Other Colitides in Renal Transplant Patients. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(12):1666-74.
35. Katsinelos P, Christodoulou K, Pilpilidis I, Xiarchos P, Papagiannis A, Dimiropoulos S, et al. Colopathy associated with the systemic use of nonsteroidal antiinflammatory medications. An underestimated entity. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(44):345-8.
36. Price AB. Pathology of drug-associated gastrointestinal disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56(5):477-82.
37. Puspok A, Kiener HP, Oberhuber G. Clinical, endoscopic, and histologic spectrum of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced lesions in the colon. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(5):685-91.
38. Baert F, Hart J, Blackstone MO. A case of diclofenac-induced colitis with focal granulomatous change. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(10):1871-3.
39. Farooqi R, Kamal A, Burke C. Mycophenolate-induced Colitis: A Case Report with Focused Review of Literature. *Cureus*. 2020;12(1):e6774.
40. Liapis G, Boletis J, Skalioti C, Bamias G, Tsimaratou K, Patsouris E, et al. Histological spectrum of mycophenolate mofetil-related colitis: association with apoptosis. *Histopathology*. 2013;63(5):649-58.
41. De Petris G, Gattus Caldero S, Chen L, Xiao SY, Dhungel BM, Wendel Spizcka AJ, et al. Histopathological changes in the gastrointestinal tract due to drugs: an update for the surgical pathologist (part I of II). *Int J Surg Pathol*. 2014;22(2):120-8.
42. Crowley E, Warner N, Pan J, Khalouei S, Elkadri A, Fiedler K, et al. Prevalence and Clinical Features of Inflammatory Bowel Diseases Associated With Monogenic Variants, Identified by Whole-Exome Sequencing in 1000 Children at a Single Center. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2208-20.
43. A B. *Rheumatology*: Oxford; 2023.
44. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schaffer AA, Noyan F, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2033-45.
45. Angelino G, De Angelis P, Faraci S, Rea F, Romeo EF, Torroni F, et al. Inflammatory bowel disease in chronic granulomatous disease: An emerging problem over a twenty years' experience. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(8):801-9.
46. Galland RB, Spencer J. Natural history and surgical management of radiation enteritis. *Br J Surg*. 1987;74(8):742-7.
47. Tabaja L, Sidani SM. Management of Radiation Proctitis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(9):2180-8.
48. Hong JJ, Park W, Ehrenpreis ED. Review article: current therapeutic options for radiation proctopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(9):1253-62.
49. Kabir SI, Kabir SA, Richards R, Ahmed J, MacFie J. Pathophysiology, clinical presentation and management of diversion colitis: a review of current literature. *Int J Surg*. 2014;12(10):1088-92.
50. Tursi A, Elisei W, Brandimarte G, Giorgetti GM, Lecca PG, Di Cesare L, et al. The endoscopic spectrum of segmental colitis associated with diverticulosis. *Colorectal Dis*. 2010;12(5):464-70.
51. Lamps LW, Knapp WL. Diverticular disease-associated segmental colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):27-31.

Ödül Eğritaş Gürkan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı

Crohn hastalığı (CD) ve ülseratif kolitten (UC) oluşan inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), ilk olarak 1800'lerde tanımlanmıştır.⁽¹⁾ Başlangıçta batıya ait hastalık olarak tanımlanmasına rağmen, İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra, erken sanayileşmiş bölgelerde IBD insidansının hızlı artışı nedeni ile literatürdeki bu veri geçerliliğini kaybetmiştir. Bu artışın nedenleri tam olarak anlaşılamamış olsa da, kanıtlar toplumun Batılılaşmasıyla ilişkili çevresel faktörlerin (artan sigara kullanımı, batı tarzı beslenme ve gelişmiş hijyen), genetik olarak yatkın bireylerde bağırsak mikrobiyomu-na karşı, mukozal bağışıklık tepkilerini değiştirerek etki edebileceği gösterilmiştir.⁽²⁾

Geleneksel olarak Crohn hastalığı ve ülseratif kolit olarak sınıflandırılan inflamatuvar bağırsak hastalıkları, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen, gastrointestinal sistemin kronik, tekrarlayan ve iyileşen inflamatuvar durumlarıdır. IBD vakalarının çoğu erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar ve yaklaşık % 25'inde bu bozukluklar çocukluk döneminde görülür.⁽³⁾ Çok Erken Başlangıçlı İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (VEO-IBD) gelişimi nadirdir ve toplam IBD vakalarının %1-2'sini ve pediatrik IBD nin % 6-15'ini oluşturmaktadır.⁽⁴⁾ Daha ileri yaşta başlayan IBD'nin aksine, VEO-IBD'li hastalarda, sınıflandırılmamış inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD-U) oranı (%18-%33) yetişkin hastalara (%6) kıyasla daha yüksektir.^(5,6) Benzer şekilde yetişkin hastalarda aile öyküsü %5-%10 iken, pediatrik hastalarda bu oran %19-%41 arasında değişmektedir. Pediatrik yaş grubunun da ki bu artış genetik katkıyı desteklemektedir.^(7,8)

Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin, genetik olarak yatkın bireylerde çevresel değişikliklere ve mikrobiyal disbioza karşı düzensiz bağışıklık tepkilerinin bir sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir. Antibiyotiklere maruz kalma, işlenmiş gıdaların tüketimi ve yüksek yağ/şekerli diyetler, IBD riskini artıran faktörler olarak gösterilen tetikleyicilerden sadece bazılarıdır. Erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığında ise yukarıda belirtilen risk faktörlerinden çok, monogenik olma olasılığı çok daha yüksektir. Monogenik bozuklukları olan hastaların daha şiddetli bir fenotip sergilemesi, konvansiyonel tedavilere daha az yanıt vermesi ve altta yatan monoge-

netik tipine göre kemik iliği nakli şansı olması gibi yetişkin başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığından farklılıkları bulunmaktadır.⁽⁹⁾

Epidemiyolojik veriler, özellikle çocuk popülasyonunda, inflamatuvar bağırsak hastalığının görülme sıklığının arttığını göstermektedir.⁽¹⁰⁾ Şu anda, 3 milyon Amerikalının inflamatuvar bağırsak hastalığına sahip olduğu tahmin edilmektedir⁽¹¹⁾ ve bu hastaların yaklaşık %25'i çocukluk veya ergenlik döneminde hastalığa yakalanmaktadır.⁽¹²⁾ Benchimol El. ve arkadaşlarının yaptığı Kanada popülasyonun retrospektif incelemesinde, çocukluk çağında başlayan IBD insidansının 100.000 çocukta 9,68'e, prevalansının 100.000 çocukta 38,25'e ulaştığını belirlemiştir.⁽¹³⁾ Ne yazık ki ülkemizde pediatrik yaş grubunda IBD ile ilgili insidans ve prevalans verileri bulunmamaktadır.

Çocukluk yaş grubunda gözlenen inflamatuvar bağırsak hastalığında görülme yaşlarına göre bazı kategorilere ayrılmasının nedeni altta yatan monogenik bir etiyoloji veya primer immün yetmezlik olasılığının olması durumudur. Pediatrikde yaşa göre sınıflandırmalara bakıldığında; 10 yaş altı başlangıç gösteren Erken Başlangıçlı İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (EOIBD), 6 yaş altı başlangıç gösteren Çok Erken Başlangıçlı İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (VEOIBD), 2 yaş altı başlangıç gösteren İnfantil İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, yeni doğan döneminde başlangıç gösteren olgular ise Neonatal İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olarak adlandırılır. Pediatrik yaş grubunda kliniğine göre sınıflandırmaya bakıldığında ise Ülseratif Kolit (UC), Crohn Hastalığı (CD) ve sınıflandırılmayan (IBH-U) olmak üzere 3 tiptedir. VEO-IBD'li hastalarda, daha büyük yaşta başlayan IBD'na kıyasla IBH-U görülme sıklığı daha yüksektir. EOIBD gerek altta yatan monogenetik hastalığı gerek ekstra-intestinal bulgularının ve kliniğinin daha ağır seyretmesi nedeni ile mekanizmasının anlaşılması önem arz etmektedir.⁽¹⁴⁻¹⁸⁾

KLİNİK

EOIBD'nin klinik belirtileri, ishal, dışkıda kan ve mukus, karın ağrısı, yorgunluk ve kilo kaybı gibi yetişkin IBD'da görülen klinik bulgularla örtüşür. Bu klinik bulgulara ek olarak, yetişkinlerden farklı, hastalığın başlangıcından itibaren olan perianal

hastalık, kanamalı fissürler, akıntılı perianal fistüller veya apse oluşumuna bağlı perianal ağrı gibi belirtiler daha sık görülür. Bir yıl içinde sık veya olağandışı enfeksiyonları, dört veya daha fazla kulak enfeksiyonu, iki veya daha fazla sinüs enfeksiyonu, ayda birden fazla antibiyotik kullanımı, son 6 ayda iki veya daha fazla pnömoni, tekrarlayan deri veya organ apseleri, intravenöz antibiyotik ihtiyacı veya sepsisemi dâhil olmak üzere iki veya daha fazla sistemik enfeksiyonun varlığı, ailede immün yetmezlik veya IBD varlığı, çok erken yasta diyabet tanısı almış olmak, akrabalık öyküsü, monogenik EOİBD'den şüphelenmesi gereken durumlardır.⁽¹⁹⁾

FİZİK MUAYENE

EOİBD şüphesi olan hastaların değerlendirilmesi, büyüme hızı ile başlar. Kilo alınımında ve boy uzamasındaki duraksamalar ya da kilo kayıpları bağırsak kökenli patolojileri akla getirmelidir. Muayenemizin ikinci sırasında cilt ve saçlı deri bulunmaktadır. Tırnak yataklarında ki bozukluklar, eritema nodosum, piyoderma gangrenozum, perianal bölgede yer alan, fistül, abse, cilt katlantıları (Resim 1), oral aftlar ve lokoplaki dikkat çekici olabilir. Bunlara ek olarak EOİBD 'de monogenetik hastalığı işaret eden bazı fizik muayene bulguları mevcuttur. Bunlar arasında dismorfik yüz görünümü, hepatosplenomegali, atopik dermatit, hiperkeratozis, albinizm, epidermolizis bülloza fizik muayenede EOİBD hastalarında alta yatan monogenetik hastalığın ayırt edilmesinde, yardımcı fizik muayene bulguları arasında yer alır. Kolonoskopik görünümleri diğer grup hasta ile karşılaştırıldığında daha ağır seyretmesinin dışında,

Resim 1. İnfantil İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Olan Hastanın Perianal Bölgedesindeki Yaygın Cilt Katlantıları



Tablo 1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Immuno-genetik İnceleme Önerilen Durumlar

• Çok ciddi Fenotip
• EOİBD
• Ciddi Perianal Hastalık
• Rekürrent ya da Atipik İnfeksiyonlar
• Aile Hikâyesi olanlar/ Akraba evliliği
• Konvansiyonel Medikal Tedaviye başarısız olunması
• Erken dönemde cerrahi tedaviye ihtiyaç olunması
• Atipik Histopatoloji (eosinofil ve apoptozis)
• Hemofagositik lenfositosis
• Erken dönemde tümör gelişimi (özellikle kemik)

histopatolojilerinde apoptozis gösterilmesi yine EOİBD 'de altta yatan immün yetmezliği işaret eden bulgulardandır.^(9,16,20) IBD tanılı hastalarda yaştan bağımsız olarak immünojenetik incelemeler önerilen hastalar tablo 1 'de özetlenmiştir.

EOİBD'NİN BİLİNER MONOGENETİK NEDENLERİ VE MEKANİZMALARI

Bugüne kadar tanımlanan EOİBD'nin monogenik etiyolojileri 6 ana kategoriye ayrılabilir:⁽²¹⁾

- Epitel bariyer disfonksiyonu
- T ve B hücre kusurları,
- Fagositoz kusurları,
- Hiper- ve oto-inflamatuvar durumlar,
- İmmün disregülasyon ve
- diğer durumlar.

a) Epitel Disfonksiyonu; Sindirim sisteminin epiteli, besin ve bakteri antijenlerine karşı sıkı bir şekilde düzenlenmiş bir bariyerdir. Fonksiyonel olmayan epitel aktivitesi, VEOİBD'nin çeşitli monogenik nedenlerinde gösterilmiştir ve bu mutasyon kategorisi, altta yatan epitel disfonksiyonu nedeniyle genellikle hematopoetik kök hücre nakline (HSCT) yanıt vermez. *TTC7A* eksikliği, epitel disfonksiyonu kategorisinde en yaygın olanıdır.

b) **T ve B Hücre Kusurları**; Özellikle B hücrelerindeki kusurlar, B hücrelerinin ve antikor üretiminin yokluğuna yol açabilir ve bu durum EOİBD fenotipiyle ilişkilendirilmiştir. Adaptif bağışıklık kusurları genellikle bağırsak iltihaplanmasına yol açarken aynı zamanda disbiyozis oluşturmaya ile bu kısır döngünün devamına neden olmaktadır.

c) **Fagositoz Kusurları**; Bu grubun tipik örneği Kronik Granülomatöz Hastalık (CGD) olup NADPH oksidaz kompleksinin bir ürünü olan süperoksit üretiminde sorun olması neticesinde, mikroorganizmaların fagositozunda yetersizliğin ortaya çıktığı bir durumdur. CGD, vakaların yaklaşık %40'ında bağırsak dokusunda granülomların varlığı Crohn hastalığı ile karıştırılmasına neden olmaktadır.

d) **Hiper-otoinflamatuvar Durumlar**; Bu kategori, monogenik bir mutasyondan kaynaklanabilen ancak bağışıklık sisteminin birden fazla kolunu etkileyen inflamatuvar süreçleri kapsamaktadır. Ayrıca bu kategori, diğer inflamatuvar bağırsak hastalıklarında tipik olarak kullanılmayan bazı ilaçlara daha güçlü bir yanıt verdiği için diğer İBH sahip hastalardan farklılık arz etmektedir. En tipik örneği X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom olarak bilinen XIAP'dır. Bu bozukluk tipik olarak X'e bağlı apoptoz inhibitör proteininde (XIAP) fonksiyon kaybından kaynaklanmaktadır. Ancak hastaların %20'sinde IBD kliniği ortaya çıkarmaktadır.

e) **İmmün Disregülasyon**: Primer immün yetmezliklerde (PID), immün yanıtların düzenlenmesinde ve immünolojik toleransta kritik rol oynayan genlerdeki mutasyona bağlı olarak "immün disregülasyon hastalıkları" adı verilen spesifik bir primer immün yetmezlik alt grubu tanımlanmıştır. Bu grupta, genetik mutasyonların bir sonucu olarak otoimmün ve lenfoproliferatif bozuklukların geliştiği gözlemlenmiştir. Bu gruptaki en tipik mutasyonlar LRBA, CTLA4, NFKB2, PIK3CD'dir.

EOİBD hastalarında altta yatan monogenetik mutasyon, klinik, eşlik eden inflamatuvar bağırsak hastalığı tipi ve histopatolojisine göre gruplar tablo 2'de özetlenmiştir.⁽⁹⁾

Tablo 2. EOİBD'de Etiyolojide Monogenetik Nedenler ⁽⁹⁾

Grup	Sandrom/Hastalık	Gen	Kalıtım	İBD Fenotipi	Başlıca Laboratuvar Bulguları	Diğer Önemli Klinik Bulgular	Histoloji	Referans
IL-10 Sinyali Bozuklukları	IL-10R	IL-10RA	OR	Crohn	IL-10'a yanı olarak STAT3 transforilasyonunda kusur	Perianal fistül; Artrit; Ezgama; Folikülit; Pyoderma; B hücreli lenfoma	İltihaplı infiltrasyon; Mukozanın derin ülserasyonu; Kript apsesi	16,22-28
	IL-10R	IL-10RB	OR	Crohn	IL-10'a yanı olarak STAT3 transforilasyonunda kusur	Perianal fistül; Artrit; Ezgama; Oligomün hemolitik anemi; B hücreli lenfoma	İltihaplı infiltrasyon; Mukozanın derin ülserasyonu; Kript apsesi; +/- Granülom	
	IL-10	IL-10	OR	Crohn	IL-10'da fonksiyonel azalma	Perianal fistül	İltihaplı infiltrasyon; Mukozanın derin ülserasyonu; Kript apsesi	
İmmün regülasyon	IPEX	FOXP3	X'e bağlı geçiş	Enterokolit	Yüksek serum tGE seviyesi; Treg sayısında azalma; Foxp3 ekspresyonunda azalma	Atopik dermatit; Artrit; Özkuşu; Tip 1 diyabetes mellitus; Nefropati; Hepatit; Oligomün hemolitik anemi; Hashimoto tirodit; Neoplazi	Yağın vilöz atrofi; Yağın öküş ve eozinofil infiltrasyonu	29,30
	IPEX benzeri	IL-2RA/CD25	OR	Enterokolit	CD25 ekspresyonunun yetersizliği	Oligomün endokrinopati; Ezgama; Ksa boy; İnteristiyel enflamasyon; Akpesi universalis; Bulöz peritiguit; CMV/EBV	Vilöz atrofi; Kronik inflamatuvar infiltrasyon; İnküzyon cisimcikli CMV kolitine yakınlık	31
	IPEX benzeri	STAT1 GOF	OD	Enterokolit	Normal Treg hücre sayısı ve FOXP3 ekspresyonu; STAT1 transforilasyon çalışmadığında anomali (artmış ve azalmış)	Oligomün endokrinopati; Kronik mukokutanöz kandidiyazis; Ezgama, tükürük salgı salgımları enterokonyonlar (RSV bronşiyoliti sık görülür); Bronşektazi	Vilöz künleşme; Lenfositik ve eozinofilik infiltrasyon	32
	MALT1 eksikliği (IPEX benzeri)	MALT1	OR	Enterokolit	Yüksek tGE; Düşük tGM; Normal IgG/IgA; Eozinofil; Azalmış FOXP3 ekspresyonu ile birlikte artmış T hücre sayısı	Yüz şekli bozukluğu; Ezgama benzeri dermatit; Şiddetli bakteriyel/viral/mantar enfeksiyonları	Kısmi vilöz atrofi; Duodenal bölgede yoğun T hücreli lenfositik infiltrasyon	33
	STAT3	STAT3 GOF	OD	Enterokolit	Hipogammaglobulinemi; Sınıf değiştirilmiş bellek B hücrelerinde azalma; Eozinofil; NK ve Treg hücrelerinde azalma; CD4-CD8 - T hücrelerinde artış	Oligomünite; Boy kısalığı; Lenfoproliferasyon; Geç başlangıçlı mikobakteriyel hastalık	Vilöz künleşme; Lenfositik ve eozinofilik infiltrasyon	34
	JAK1	JAK1 GOF	OD	Enterokolit	Armsı CD56high/CD16; Düşük NK hücreleri; Artmış STAT1/STAT3 transforilasyonu	Membranöz nefropati; Kronik dermatit; Ksa boy	Belirgin eozinofilik infiltrasyon.	35
T ve B hücre kusurları	LRBA eksikliği	LRBA	OR	Crohn benzeri enterokolit	Hipogammaglobulinemi; Sınıf değiştirilmiş bellek B hücrelerinde azalma; Kıslı Treg popülasyonu; CTLA4 ün vaziküler transmembran bozukluğu; Treg'lerde daha düşük CD25 seviyeleri; Abartılı T foliküller yardımcı hücre yanı	Eritema nodosum; Oligomün hemolitik anemi; Tip 1 diyabetes mellitus; Burkitt lenfoma; Ekzokrin pankreas yetersizliği; İnteristiyel akciğer hastalığı; Splenomegali; Hepatit; İga eksikliği; Üret	Vilöz atrofi; Kript hiperplazisi; Kronik/akut enterokolit	36-42
	CTLA4 eksikliği	CTLA4	OD	Crohn	Hipogammaglobulinemi; Sınıf değiştirilmiş hafız B hücrelerinde azalma	Tip 1 diyabetes mellitus; Oligomün hipodiroldizm; Derinleniz eneslelepat; Fibrozis; İnteristiyel akciğer hastalığı; Kronik sinüzit; PSC; Hipogammaglobulinemi; Oligomün stopenler; Mide adenokarsinomu	Şiddetli kronik inflamasyon; Bağışık yetersizliği; İnteristiyel lenfosit; Vilöz atrofi; İnteristiyel lenfosit	43,44

PEDİATRİDE ERKEN BAŞLANGIÇLI İBH

Grup	Sindrom/Hastalık	Gen	Kalıtım	İBD Fenotipi	Başlıca Laboratuvar Bulguları	Diğer Önemli Klinik Bulgular	Histoloji	Referans
T ve B hücre kusurları	IL-21 eksikliği (CVID benzeri)	IL-21	OR	Crchin benzeri enterokolit	Snif değişmiş B hücrelerinde azalma; IgE'de yükselme; IgG'de azalma	Tekrarlayan kriptosporidyal enfeksiyonlar; Tekrarlayan şinoplmoner enfeksiyonlar; Kronik kolanjit; Aftöz stomatit	Eozinofilik ve nötrofilik infiltrasyon; Odaklanmış kriptit; Granülomlar	45-47
	Wiskott-Aldrich Sendromu	OLDU	X'e bağlı geçiş	Ülseratif kolit benzeri kolit	Mikrotrombositopeni; Değişken lenfopeni; Snif değişmiş hatza B hücrelerinin yokluğu; Yüksek IgE; Düşük IgG, IgA ve IgM	Trombositopeni; Atopik dermatit; Olabımın hemolitik anemisi; Artrit; Bakteriyel/viral enfeksiyonlar; Lenforetiküler malignite	Kriptit; Aktif/kronik kolit	48,49
	Hiperimmünoglobulinemi	CD40LG	X'e bağlı geçiş	Ağız tutulumu ve kolit	Yüksek/normal IgM; Nötropeni, snif değişmiş hatza B hücrelerinin yokluğu	Şinoplmoner enfeksiyonlar; Cryptosporidium enfeksiyonlar; Sclarozan kolanjit; Olabımın hemolitik anemisi; Nötropeniy bağlı aftöz stomatit; Perianal ülserler/fistüller; Nörolojik problemler	Balgrın lenfoid hiperplazi	50
		ALCDA	OR	Crchin benzeri ağız tutulumu ve enterokolit	Yüksek/Normal IgM; Düşük IgG ve IgA	Şinoplmoner enfeksiyonlar; Nötropeniy bağlı aftöz stomatit; Perianal ülserler/fistüller; Olabımın hemolitik anemisi; Ölt lezyonları	Balgrın lenfoid hiperplazi	51
	Bruton agamaglobulinemisi	BTk	X'e bağlı geçiş	Crchin benzeri kolit	Şiddetli hipogammaglobulinemi; B hücrelerinin yokluğu; snif değişmiş hatza B hücrelerinde azalma	Tekrarlayan enfeksiyonlar; Lenforetiküler maligniteler; Olabımın hemolitik anemisi	Plazma hücrelerinin yokluğu	52,53
	Artemis eksikliği kantine immün yemezlili	DCLRE1C/ARTEMIS	OR	Crchin benzeri enterokolit	Şiddetli lenfopeni; İmmünoglobulinlerinde değişken değişiklikler; Değişken spoistik antikor yanıtı	Olabımın hemolitik anemisi; Nötropeni; Trombositopeni; Tekrarlayan şinoplmoner enfeksiyonlar; Kandiyazis; Hepatosplenomegali	Lenfoid kümeler üzerinde aftöz lezyonlar; Nadir mikroganülomlar; Florid kriptit	54,55
	Pi3K Aktivasyon Sendromu	PIK3R1	OR	Kolit	İmmünoglobulinlerinde değişken değişiklikler; Snif değişmiş hatza B hücrelerinde azalma	Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları; Lenfoproliferasyon; Sistemik lupus eritematozus (SLE) benzeri sistemik olabımlar; Eritema nodosum	-	56
	Pi3K Aktivasyon Sendromu	PIK3CD	OD	Kolit	İmmünoglobulinlerinde değişiklikler; Snif değişmiş hatza B hücrelerinde azalma	Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları; Lenfoproliferasyon; Sistemik lupus eritematozus (SLE) benzeri sistemik olabımlar; Eritema nodosum	Intraepitelial lenfositlerde artış; orta derecede villus körelmesi	57
	SCID	ZAP70	OR	Kolit	CD8 hücreleri eksik; CD4 T hücrelerinde kusur; IgE seviyesi yüksaklığı ve eozinofili	Tekrarlayan enfeksiyonlarla seyreden şiddetli bağışıklık yemezlili; Erken başlangıçlı olabımın Romatoid artrit	-	58,59
	Leaky SCID	RAG2	OR	Kolit	Eozinofilik T hücre lenfopenisi; NK hücreleri mevcut	Tekrarlayan enfeksiyonlarla seyreden şiddetli immün yemezlilik; Eritodermi; Hepatosplenomegali; Lenfadenopati; Olabımın hemolitik anemisi	Eozinofilik, monositler ve lenfositlerle balgrın infiltrasyon.	60,61
	SCID/Ornam	IL-2RG	X'e bağlı geçiş	Kolit	Eozinofilik T hücre lenfopenisi; Nadir T hücrelerinde azalma	Tekrarlayan enfeksiyonlarla seyreden şiddetli bağışıklık yemezlili; Karında enfeksiyonları	-	62

PEDİATRİDE ERKEN BAŞLANGIÇLI İBH

Grup	Sindrom/Hastalık	Gen	Kalıtım	İBD Fenotipi	Başlıca Laboratuvar Bulguları	Diğer Önemli Klinik Bulgular	Histoloji	Referans
T ve B hücre kusurları	Leaky SCID	UG4	OR	Koilt	Değişken lenfopeni	Lösemiyi yataklık; Önemli sendromu; Aftöz stomatt	-	63,64
	SCID	ADA	OR	Koilt	T, B ve NK hücreleri bulunmaması	Tekrarlayan enfeksiyonlara seyr eden şiddetli bağışıklık yemeziği; Eritrodermi; Hepatosplenomegali; Lenfadenopati	Bildirilmedi	65
	SCID	CD3-γ	OR	Enterokolit; Perianal hastalık.	CD4/CD8 pozitif lenfositlerde kusurlu TCR/CD3 ekspresyonu; Değişken lenfopeni ve hipogammaglobulinemi	Tekrarlayan şingopulmoner enfeksiyonlarla seyreden şiddetli immün yemeziği; Çoklu doğumun hastalıkları: Troidit; AHA; vitiligo; Nefrotik sendrom;	Lamina propria da mononükleer hücre infiltrasyonu; Kript apseleri	66
	ICOS eksikliği	ICOS	OR	Enterokolit	Sınırlı değişimle hatıra B hücrelerinin azlığı veya yokluğu; Kemik iliği plazma hücrelerinin kaybi; Asya karşı bozulmuş yanıt	Tekrarlayan şingopulmoner enfeksiyonlar; CMV enfeksiyonları; Atriti; Seder hastalığı	Kronik, aktif enterit.	67,68,69
	Hoyeraal-Heridaisson Sendromu	DKC1	X'e bağlı geçiş	Ürasyon ve darlık kıran enterokolit	B ve T hücre lenfopenisi (+/- NK hücre azalması) Dışık gı, lgl, ıglı; Anjiyone karsı bozulmuş proliferasyon	Çilt pigmentasyonu; Tımarık distrofisi; Saçların ince, seyrekle ve renkiz olması; Di ve dış etiminde öksüz; Apatik anemi; Bağışıklık yemeziği; Motor gelişim geriliği; Sarabeller hipoplazi; Büyüme geriliği; Mikrosafal	Atrofik mukoz; Seyrek bezler; Lamina propria da anims mononükleer hücreler; Apoptik hücre ölümü	20,70,71
	Hoyeraal-Heridaisson Sendromu	RTEL1	OR	Koilt/enteropati	Son derece kısa telomerler	Intrauterin büyüme geriliği (IUGR); Dışık B, T ve NK hücreleri; Hipogammaglobulinemi (lgA, lgl, ıglı); Tımarık displazi; Sarabeller hipoplazi; Lösemi riskinde artış	Apoptik şiddetli koilt	72,73
	Loys-Diaz Sendromu	TGFBR1	OD	Koilt	Anemi; Hpergammaglobulinemi	Hipertelorizm; Mavi sklera; Çift uçlu uvula; Arakondaktik; Eklem hiperpleksitesi; Pes valgus; Aort kökü genişlemesi; Ateş	Kronik koilt; Lamina propria da orta derecede lenfosit ve plazma hücreli infiltrasyonu.	74,75
	Loys-Diaz Sendromu	TGFBR2	OD	Koilt	Anemi; Hpergammaglobulinemi	Hipertelorizm; Proptozis; Mavi sklera; Eklem hipermobilitesi; Aorttan hafif dilatasyonu	Lamina propria da orta derecede lenfositik makrofol infiltrasyonu; Paneth hücre metaplazisi ile kronik koilt.	75
	İmmün yemeziğ, sentromerik instabilite, yüz anomalleri (ICF) sendromu	ZBTB24	OR	Koilt	Hipogammaglobulinemi; B hücreleri ve NK hücrelerinde azalma; Asya zayıf yanıt; Sentromer instabilitesi; Yüz anomalleri	Hipertelorizm; Epikantal kıvrımlar; Dışık yerleşimli kulekdar; Gelişimsel gecikme; Perianal fistül	Kronik koilt ve yapısal bozulma ile birlikte koton üsleri	76
	RPK1 eksikliği	RPK1	OR	Parkoilt; Üsler; Ağız lezyonları; Perianal hastalık	T ve B hücrelerinin kusurlı farklılaşması; Lenfositopeni; Artmış inflamasyon aktivitesi; TNF1 aracı hücre ölümüne karşı bozulmuş yanıt	Hepatosplenomegali; Makrofolapiler; dikenti; Tekrarlayan ateş; Yenidoğan enfeksiyonları	Apoptik cisimlerin artışı; Gendimlar; Lamina propria plazma hücrelerinin azalması	77

PEDİATRİDE ERKEN BAŞLANGIÇLI İBH

Grup	Sindrom/Hastalık	Gen	Kalıtım	İBD Fenotipi	Başlıca Laboratuvar Bulguları	Diğer Önemli Klinik Bulgular	Histoloji	Referans
T ve B hücre kusurları	Kaspaz-8 eksikliği	CASP8	OR	Crohn benzeri pankolit; Darıklar; Fistüller; Perianal hastalık	T hücrelerinin dağılımında değişiklik; T hücreleri çoğalmaması ve aktivasyonunda azalma; B hücreleri olgunlaşmasında bozulma; IL-18 seviyesinde artış ve inflamasyon aktivitesinde değişiklik.	Viral ve bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık	Artmış epitel yenilenmesi	78
Fagosit defektleri	CGD	CYBB	X'e bağlı geçiş	Crohn benzeri kolit	Azalmış nötrofil oksidatif patlama çalışması; Yüksek İGG	Katalaz pozitif organizmaları neden olduğu tekrarlayan enfeksiyonlar; Perianal fistül; Mide gıcsı tıkanıklık; Egzama; Koryoreinit	Kronik/akut kolit/enfeksi; İltihaplanmamış zeminde %50 oranında granülomlar; pigment yüklü makrodajlar	79-83
		CYBA	OR					
		NCF1	OR					
		NCF2	OR					
		NCF4	OR					
	Glikojen Depo Hastalığı tip 1 b	SLC37A4	OR	Ülseri Crohn benzeri kolit; Darıklar; Perianal fistül	Nötropeni ve/veya enfeksiyonlara yatkınlıkla birlikte nötrofil distraksiyonu; Hipogliseremi; Hiperürisemi; Hiperlipidemi	Hepatosplenomegali; Nefrolizinoz; Folikülit	Özgül olmayan kronik inflamasyon	84-86
	Korjenital nötropeni	GPRC3	OR	Crohn hastalığı benzeri daralmalar; ağır ve genital atöz ülseler	Siddetli nötropeni; T hücre lenfopenisi; Yüksek İGG seviyesi	Deri ve damar anomalileri; Kalp anomalileri; Urogenital gelişim kusurları; Kanama eğilimi	İltihaplı infiltrasyon; Kript ve villus bozulması; Paneth hücre metaplazisi	87-90
	Lökosit adezyon eksikliği 1	ITGB2	OR	Crohn hastalığına benzer; stenoz/daralma fenotipi gösteren; duodak ülseleri	Lökositler, CD11/CD18 kompleks ekspresyonunun yokluğu	Nötrofil, Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar; Göbek kordonunun geç ayırılması; Yara iyileşmesinde gecikme; Folikülit; Ölt ülseleri; Peridontitis; Diş eti iltihapları	Pazma hücre infiltrasyonu ile birlikte transmurall inflamasyon ve ülerasyon; Nötrofil yokluğu.	91-92
	Niemann-Pick tip C	NPC1	OR	Crohn hastalığı	Anormal bakteri işleme	Hepatosplenomegali; Kolestaz; Portal hipertansiyon; Motor veya bilşsel gerilik; Nöbeller; Beyaz madde anomalilikleri; Perianal deri çöküntüleri; Anal fissürler; Aritmi	İltihaplı infiltrasyon; Granülomlar, köpük hücreli makrofajlar (anormal lipid depolanmasından kaynaklı)	93-95
Hiperinflamatuvar ve oto-inflamatuvar	X'e bağlı lenfoproliferatif sindrom 2 (XLP2)	XAP	X'e bağlı geçiş	Crohn hastalığı, granülomatöz kolite benzer.	Yüksek IL-18 seviyesi; aksitometrisi ile XAP protein ekspresyonunda azalma; MDP uyarımına vant olarak IL-8 ve MCP-1 ekspresyonunun düşük olması.	Perianal fistül; HLH; Splenomegali; Kolanji; Deri adefleri; Aritmi; EBV ve CMV enfeksiyonları; Hipogammaglobulinemi	Kronik kolit; Transmurall inflamasyon; Ülerasyon; Granülomlar	96-101
	Herman-sky-Pudlak sendromu	HPS1	OR	Crohn hastalığına benzer enterokolit; perianal fistül/apse	CD107a degranülasyonunda azalma	Kemik albinizm; Kanama eğilimi; Tekrarlayan enfeksiyonlar; Nistagmus; Akciğer fibrozisi; Bağışaksız periferasyonu	Granülomatöz kolit	102-107

PEDİATRİDE ERKEN BAŞLANGIÇLI İBH

Grup	Sindrom/Hastalık	Gen	Kalıtım	IBD Fenotipi	Başlıca Laboratuvar Bulguları	Diğer Önemli Klinik Bulgular	Histoloji	Referans
	Distrofik epidermalizis bulloza	COL7A1	OR	Enterokolit, gastrointestinal darlıklar	Eozinofili	Genellikle uzuvlarda (dizler, dirsekler, ayaklar ve eller) görülen, kabarcık oluşumları	Lamina propria da eozinofilik baskınlık ve lokal nötrofilik infiltrasyon ile birlikte atırmış inflamatuvar infiltrasyon; kolonda kayınehedik hücresel kalınlar; kahverengi pigment içeren makroglar	127
	Kinder sendromu	FERMT1 (AKA, Kindlin-1)	OR	Üsereatif kolit	Orta derecede yüksek IgE; Normal B ve T hücre alt grupları; Akut inflamatuvar yanıtın yokluğunda deride T hücre infiltrasyonu	Kabarıklı cilt; Fotosensitivite; İlerleyici poliklosterma; Yağın kutanöz atrofi	Kronik inflamasyon; Mukozal atrofi; Kolon epleyayumunun fokal atınması	127,128
	ADAM-17 eksikliği	ADAM17	OR	Bebeklikten başlayan enterokolit	Hiponatremi; Hipokalemi; Hipomagnezemi; Hipokalsemi; Besin eksiklikleri	Yeniden doğum döneminde başlayan ilthaplı deri hastalıkları (yüzde pulamı, sıvıca ve kızamık); Kısa ve kırık saplar; Şişmiş distal faaneksler; Patonisi ile birlikte anormal tırnaklar	Gastrit; Plazma hücreli duodenit; Eozinofili; Mononükleer hücre infiltrasyonu; Villüs körhmesi; Uzamış kırklar	129
	Familiyal diyare	GUVC2C	OD	Enterokolit (doğuştan)	Dışkıda yüksek sodyum; İrarıda düşük sodyum	Darlıklar; Özüglajit	Değişken: normalden iskemik ülserele; Gastroduodenit	130,131
	Konjenital diyare	SLC9A3	OR	Doğuştan sodyum ishal (nömotik veya sekretuar), vakalamin yakasıp %25 inde daha sonra inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) gelişmesine yol açar; Tekrarlayan ince bağırsak tıkanıklıkları gelişebilir; Kanlı ishal görülebilir.	Yüksek karaciğer enzimleri ve kolestaz	Değişken: Kronik inflamasyon; Villöz kurtışma, +/- granülomlar; Eozinofillerde artış; İleum ve kolon ülsereasyonları	132	
Dİğer	Trichohepatocentrik sendrom	SKIV2L	OR	Enterokolit yaşamın ilk haftalarında ortaya çıkar.	Düşük IgG seviyeleri veya hipogammaglobulinemi; Antijenle uyandıran lenfosit proliferasyonunda azalma	Rahim içi büyüme geriliği; Yünlü, kuru, kolayca dökülen ve pigmentasyonu zayıf saçlar; Geniş alın; Çift anomallikleri; Hafif zihinsel gerilik; Bronşektazi; Kalp anomallileri	Değişkenler: villöz atrofi, ince bağırsak ve tüm kolonda kronik inflamasyon; Apoptik aktivite; Epitel hücre düzensizliği	74,115,133,134
	Trichohepatocentrik sendrom	TTC37	OR	Bebeklik döneminde başlayan ishal	Yüksek karaciğer enzimleri; Düşük IgG; Zayıf aşı yanıtı; Antijenle uyandıran lenfosit çoğalmasında azalma.	Yüz şekli bozukluğu; Saç anomalleri; Düşük doğum ağırlığı; Kalp anomallileri; stroz	Kolit; Kript absesi; Kısıtlıms villuslar; İltihaplı infiltratlar içeren uzamış kırklar	133-135
		ARPC1B	OR	Kolit	Mikrotrnöbositopeni; Eozinofili; Yüksek IgA, IgG, TREC, ANA ve ANCA düzeyleri	Kronik enfeksiyonlar; Egzama; Vaskülit	Tanımlanmamış	136
	CHAPLE sendromu	CD55	OR	Terminal İleumda ülsereif enterokolit	Arteriyollerde terminal kompleman aktivasyonu, Atırmış TNF; Azamış IL-10	Erken başlangıçlı protein kaybına yol açan enteropati; Primer bağırsak tıkanıklığı; Ödem; Matasüpsiyon; Tekrarlayan enfeksiyonlar; Antijyopatik tromboemboli	Bağırsak duvarındaki lenfoid kümeler; Bağırsak lenfektazisi	137

Crohn benzeri hastalık, derin ülsereasyonlar, sürüşek iltihaplanma, darlıklar ve fistüller de dahil olmak üzere Crohn hastalığının özelliklerini taşıyan bir hastalığı ifade eder. Unluğ ve ark. dan genişletilmiştir.^{1,2,3}

TEDAVİ

EOİBD nadir hastalar topluluğu olduğu için tedavi seçimleri hakkında randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. İlaç seçimleri yetişkin inflamatuvar bağırsak hastalığında kullanılan tedavilerden seçimler yapılmaktadır. Çocukluk çağı İBD'nin tedavi seçimlerinde ECCO ve ESPGHAN klavuzların yararlanılmaktadır. EOİBD hastalarında da benzer bir tutum sergilenmesine rağmen bu özel grup için bilinmesi gereken tek nokta; alta yatan monogenetik hastalığa bağlı olarak hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) tedavi şekli olabileceği ve bu tedavi yöntemi ile kür sağlanabileceği akılda tutulmalıdır. HSCT'den fayda gören monogenetik tanılar tablo 3'de belirtilmiştir.⁽⁹⁾

Tablo 3. EOİBD Olgularında HSCT'nin Yeri ⁽⁹⁾

Durum	HSCT'den Yarar Görebilen İntestinal Tutulumlu Monogenetik Hastalıklar	HSCT'den Fayda Görmeyen İntestinal Tutulumlu Monogenetik Hastalıklar
	• IL-10RA,IL-10RB, IL-10 eksikliği	• TTC7A
	• IPEX	• STXBP2
	• WAS	• IKBKG (NEMO)
	• SCID	
	• CD40L	
	• XIAP	
	• CGD	
	• LRBA	
	• CTLA4	
	• DOCK8	

Kaynaklar

1. Papp M, Norman GL, Altorjay I, Lakatos PL. Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: gadget or magic? *World J Gastroenterol.* 2007;13(14):2028-36.
2. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Matsuoka K, Kobayashi T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J Gastroenterol.* 2021;56(6):489-526.
3. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 2019;13(2):144-64.
4. Suttichaimongkol T, Coelho-Prabhu N, Bruining DH, Tariq R, Snyder MR, Loftus EV, Jr. Diagnostic Performance of a Fecal Calprotectin Assay as a Biomarker for Mayo Endoscopic Subscore in Ulcerative Colitis: Result From a Tertiary Referral Center. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;30(12):2347-55.
5. Vavricka SR, Heinrich H, Buetikofer S, Breitenmoser F, Burri E, Schneider-Yin X, et al. The Vampire Study: Significant elevation of faecal calprotectin in healthy volunteers after 300 ml blood ingestion mimicking upper gastrointestinal bleeding. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(7):1007-14.
6. Colombel JF, Solem CA, Sandborn WJ, Booya F, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, et al. Quantitative measurement and visual assessment of ileal Crohn's disease activity by computed tomography enterography: correlation with endoscopic severity and C reactive protein. *Gut.* 2006;55(11):1561-7.
7. Iivemark J, Hansen T, Goodsall TM, Seidelin JB, Al-Farhan H, Allocca M, et al. Defining Transabdominal Intestinal Ultrasound Treatment Response and Remission in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Expert Consensus Statement. *J Crohns Colitis.* 2022;16(4):554-80.
8. Villanacci V, Reggiani-Bonetti L, Salviato T, Leoncini G, Cadei M, Albarello L, et al. Histopathology of IBD Colitis. A practical approach from the pathologists of the Italian Group for the study of the gastrointestinal tract (GIPAD). *Pathologica.* 2021;113(1):39-53.
9. Chachu KA, Osterman MT. How to Diagnose and Treat IBD Mimics in the Refractory IBD Patient Who Does Not Have IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(5):1262-74.
10. Gece KB, Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(9):644-53.
11. Malikowski T, Mahmood M, Smyrk T, Raffals L, Nehra V. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and associated viscera. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2018;12:1-8.
12. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2017;64(2):111-5.
13. Limsrivilai J, Shreiner AB, Pongpaibul A, Laohapand C, Boonanuwat R, Pausawasdi N, et al. Meta-Analytic Bayesian Model For Differentiating Intestinal Tuberculosis from Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(3):415-27.
14. Bae JH, Park SH, Ye BD, Kim SO, Cho YK, Youn EJ, et al. Development and Validation of a Novel Prediction Model for Differential Diagnosis Between Crohn's Disease and Intestinal Tuberculosis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(9):1614-23.

15. Lamps LW, Madhusudhan KT, Greenson JK, Pierce RH, Massoll NA, Chiles MC, et al. The role of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* in granulomatous appendicitis: a histologic and molecular study. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(4):508-15.
16. Triantafyllidis JK, Thomaidis T, Papalois A. Terminal Ileitis due to *Yersinia* Infection: An Underdiagnosed Situation. *Biomed Res Int*. 2020;2020:1240626.
17. El-Maraghi NR, Mair NS. The histopathology of enteric infection with *Yersinia pseudotuberculosis*. *Am J Clin Pathol*. 1979;71(6):631-9.
18. Lamps LW. Infectious Diseases of the Lower Gastrointestinal Tract. *Surg Pathol Clin*. 2010;3(2):297-326.
19. McLeod DA, Thrall DE. The combination of surgery and radiation in the treatment of cancer. A review. *Vet Surg*. 1989;18(1):1-6.
20. Rotterdam H, Tsang P. Gastrointestinal disease in the immunocompromised patient. *Hum Pathol*. 1994;25(11):1123-40.
21. Singh R, Balekuduru A, Simon EG, Alexander M, Pulimood A. The differentiation of amebic colitis from inflammatory bowel disease on endoscopic mucosal biopsies. *Indian J Pathol Microbiol*. 2015;58(4):427-32.
22. Farhi DC, Mason UG, 3rd, Horsburgh CR, Jr. Pathologic findings in disseminated *Mycobacterium avium*-intracellulare infection. A report of 11 cases. *Am J Clin Pathol*. 1986;85(1):67-72.
23. Baniak N, Kanthan R. Cytomegalovirus Colitis: An Uncommon Mimicker of Common Colitides. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(8):854-8.
24. Feakins R, Torres J, Borralho-Nunes P, Burisch J, Curdia Goncalves T, De Ridder L, et al. ECCO Topical Review on Clinicopathological Spectrum and Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2022;16(3):343-68.
25. Felicetti M, Treppo E, Posarelli C, Ferro F, Bond M, Monti S, et al. One year in review 2020: vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 124(2):3-14.
26. Gong EJ, Kim do H, Chun JH, Ahn JY, Choi KS, Jung KW, et al. Endoscopic Findings of Upper Gastrointestinal Involvement in Primary Vasculitis. *Gut Liver*. 2016;10(4):542-8.
27. Chin AB, Kumar AS. Behcet colitis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2015;28(2):99-102.
28. Kim DH, Cheon JH. Intestinal Behcet's Disease: A True Inflammatory Bowel Disease or Merely an Intestinal Complication of Systemic Vasculitis? *Yonsei Med J*. 2016;57(1):22-32.
29. Hatemi I, Hatemi G, Celik AF. Gastrointestinal Involvement in Behcet Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(1):45-64.
30. Zou X, Cao J, Yao Y, Liu W, Chen L. Endoscopic findings and clinicopathologic characteristics of ischemic colitis: a report of 85 cases. *Dig Dis Sci*. 2009;54(9):2009-15.
31. Zuckerman GR, Prakash C, Merriman RB, Sawhney MS, DeSchryver-Kecskemeti K, Clouse RE. The colon single-stripe sign and its relationship to ischemic colitis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(9):2018-22.
32. Patil DT, Odze RD. Biopsy diagnosis of colitis: an algorithmic approach. *Virchows Arch*. 2018;472(1):67-80.
33. Cappell MS. Colonic toxicity of administered drugs and chemicals. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(6):1175-90.

34. Pittman ME, Jessurun J, Yantiss RK. Differentiating Posttransplant Inflammatory Bowel Disease and Other Colitides in Renal Transplant Patients. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(12):1666-74.
35. Katsinelos P, Christodoulou K, Pilpilidis I, Xiarchos P, Papagiannis A, Dimiropoulos S, et al. Colopathy associated with the systemic use of nonsteroidal antiinflammatory medications. An underestimated entity. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(44):345-8.
36. Price AB. Pathology of drug-associated gastrointestinal disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56(5):477-82.
37. Puspok A, Kiener HP, Oberhuber G. Clinical, endoscopic, and histologic spectrum of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced lesions in the colon. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(5):685-91.
38. Baert F, Hart J, Blackstone MO. A case of diclofenac-induced colitis with focal granulomatous change. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(10):1871-3.
39. Farooqi R, Kamal A, Burke C. Mycophenolate-induced Colitis: A Case Report with Focused Review of Literature. *Cureus*. 2020;12(1):e6774.
40. Liapis G, Boletis J, Skalioti C, Bamias G, Tsimaratou K, Patsouris E, et al. Histological spectrum of mycophenolate mofetil-related colitis: association with apoptosis. *Histopathology*. 2013;63(5):649-58.
41. De Petris G, Gattus Caldero S, Chen L, Xiao SY, Dhungel BM, Wendel Spizcka AJ, et al. Histopathological changes in the gastrointestinal tract due to drugs: an update for the surgical pathologist (part I of II). *Int J Surg Pathol*. 2014;22(2):120-8.
42. Crowley E, Warner N, Pan J, Khalouei S, Elkadri A, Fiedler K, et al. Prevalence and Clinical Features of Inflammatory Bowel Diseases Associated With Monogenic Variants, Identified by Whole-Exome Sequencing in 1000 Children at a Single Center. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2208-20.
43. A B. *Rheumatology*: Oxford; 2023.
44. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schaffer AA, Noyan F, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2033-45.
45. Angelino G, De Angelis P, Faraci S, Rea F, Romeo EF, Torroni F, et al. Inflammatory bowel disease in chronic granulomatous disease: An emerging problem over a twenty years' experience. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(8):801-9.
46. Galland RB, Spencer J. Natural history and surgical management of radiation enteritis. *Br J Surg*. 1987;74(8):742-7.
47. Tabaja L, Sidani SM. Management of Radiation Proctitis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(9):2180-8.
48. Hong JJ, Park W, Ehrenpreis ED. Review article: current therapeutic options for radiation proctopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(9):1253-62.
49. Kabir SI, Kabir SA, Richards R, Ahmed J, MacFie J. Pathophysiology, clinical presentation and management of diversion colitis: a review of current literature. *Int J Surg*. 2014;12(10):1088-92.
50. Tursi A, Elisei W, Brandimarte G, Giorgetti GM, Lecca PG, Di Cesare L, et al. The endoscopic spectrum of segmental colitis associated with diverticulosis. *Colorectal Dis*. 2010;12(5):464-70.
51. Lamps LW, Knapp WL. Diverticular disease-associated segmental colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):27-31.

İBH’NİN KLİNİK - ENDOSKOPIK SINIFLAMASI VE AKTİVİTE İNDEKSLERİ

İdris Kurt, Ahmet Tezel

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi GAstroenteorloji BD, Edirne

Giriş

İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH) olgularında; hastalığın davranışı, inflamatuvar aktivitesi ve intestinal sisteme yansımalarının sağlıklı olarak değerlendirilmesi için objektif parametreleri içeren sınıflandırmalara gereksinim vardır. Klinikte ideal sınıflandırmaların ve aktivite indekslerinin; basit (hantal olmayan, hasta başında hesaplanabilir, optimal parametre içeren vb), objektif (gözlemci farkı olmayan vb), tekrarlanabilir ve dinamik olması gerekmektedir.

İBH’nin Güncel Sınıflaması

İBH yönetiminin ilk aşamasında; ÜK için anatomik yerleşim ve aktivite şiddetini, CH için ise başlangıç yaşı, hastalık davranışı ve anatomik yerleşimi dikkate alan erişkinlerde Montreal ve pediatrik hasta gurubu için geliştirilmiş olan Paris sınıflaması yaygın olarak kullanılmaktadır.^(1,2)

Tablo 1. Ülseratif Kolit Olgularında İnflamasyonun Yerleşimine ve Şiddetine Göre Montreal ve Paris Sınıflaması⁽¹⁾

	Montreal sınıflaması	Paris sınıflaması
Anatomik uzanım (E)	E1 Ülseratif proktit E2 Sol tip E3 Ekstensif / pankolit	E1 Ülseratif proktit E2 Sol tip E3 Ekstensif E4. Pankolit
Şiddet (S)	S0 Klinik remisyonda S1. Hafif aktivite S2. Orta aktivite S3. Ağır aktivite	S0 Hiç aktivite yok S1. Devamlı aktif

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Güncel Pratikte

En Sık Kullanılan Aktivite İndeksleri

İBH’ında inflamatuvar aktivite indeksleri; inflamasyonun şiddetini objektif olarak değerlendirerek, tedavi planlaması yapmak, tedavi hedeflerine ulaşip ulaşılamadığı saptamak amacıyla geliştirilip, güncellenmektedir.

İBH'NİN KLİNİK - ENDOSKOPIK SINIFLAMASI VE AKTİVİTE İNDEKSLERİ

Tablo 2. Crohn Hastalığında Başlangıç Yaşı, Lokalizasyon, Hastalık Davranışı, Büyüme/Gelişmeye Göre Hastalık Sınıflaması ⁽¹⁾

	Montreal sınıflaması	Paris sınıflaması
Başlangıç yaşı (A)	A1 < 17 A2. 17-40 A2. > 40	A1a < 10 A1b. 10-17 A2. 17-40 A3 > 40
Lokalizasyon (L)	L1 Terminal ileal + sınırlı çekal L2. Kolonik L3. İleo-kolonik L4. İzole üst GiS tutulumu	L1 Distal 1/3 ileum + sınırlı çekal L2. Kolonik L3. İleo-kolonik L4a Treitz bağının proksimalinde yerleşim L4b Treitz bağının distalinden 1/3 distal ileuma kadar olan bölgedeki tutulum.
Davranış (B)	B1 Darlık ve fistülün olmadığı hastalık B2. Darlıklarla giden hastalık B3. Fistüllü hastalık	B1 Darlık ve fistülün olmadığı hastalık B2. Darlıklarla giden hastalık B3. Fistüllü hastalık B2B3. Aynı anda veya farklı zamanlarda hem fistüllü hem de darlıklarla giden hastalık P. Perianal hastalık
Büyüme/gelişme (G)		G0 Büyüme gecikmesi ile ilgili kanıt yok G1 Büyümede gecikme

Ülseratif Kolit Olgularında Kullanılan İndeksler

ÜK olgularında inflamatuvar aktiviteyi değerlendirmek için kullanılan indeksler; klinik bulgular ve basit laboratuvar parametrelerine dayanan **kllinik indeksler** [ör. Truelove Witts, Basit klinik kolit aktivite indeksi (SCCAI) vb], kolonoskopik bulgulara dayanan **endoskopik indeksler** [Baron indeksi, Rachmilewitz indeksi, Ülseratif kolit endoskopik şiddet indeksi (UCEIS), Ülseratif kolit kolonoskopik şiddet indeks

İBH’NİN KLİNİK - ENDOSKOPİK SINIFLAMASI VE AKTİVİTE İNDEKSLERİ

(UCCEIS) vb] ya da hem klinik hem de endoskopik bulguları içeren **kombine indeksler** [MAYO indeksi, Ülseratif kolit aktivite indeksi (UCAI) vb] olarak 3 guruba ayrılabilir.

Klinik İndeksler

- Klinik indeksler içinde en eski ve hala yaygın olarak hasta başında kullanılan indeks **Truelove Witts indeksi**dir.⁽³⁾ Bu indekse göre hastalık şiddeti hafif, orta ve ağır olarak 3’e ayrılmaktadır. Oldukça kaba, yeterli ölçüde dinamik olmayan, kantitatif olarak değerlendirme yapılamayan bir indekstir.
- Klinik remisyon; günde 1-2 kez kansız dışkılama, ateş, taşikardi olmaması, Hb ve ESR’nin normal ya da normale dönmekte olması, kilo kazanımı olarak tanımlanmıştır.
- Klinik yanıtsızlık ve kötüleşme bireysel açıklamaya bırakılmıştır. Tüm ara olgular düzelme olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 3. Truelove Witts indeksi⁽³⁾

	Hafif	Orta	Ağır
Günlük dışkılama	< 4	≥ 4	> 6
Nabız	< 90 /dk	≤ 90 /dk	> 90 / dk
Ateş	< 37.5 °C	≤ 37.8 °C	> 37.8 °C
Hb	> 11.5 g/dL	≥10.5 g/dL	< 10.5 g/dL
Sedimentasyon hızı	< 20 mm/saat	≤ 30 mm/saat	> 30 mm/saat

- Walmsley ve arkadaşları (4) Powel - Tuck indeksinden modifiye ederek hastaların daha çok yaşam kalitesini dikkate alan parametrelerin yoğunlukta olduğu **“Basit Klinik Kolit Aktivite İndeksi (SCCAI)”**ini önermişlerdir. SCCAI semptomların ağırlığının toplamda 0-19 arasında sayısal bir değer mevcut olup, <2 puan remisyon, tedavide total değerde >2 puan azalma cevap olarak kabul edilmektedir.

İBH’NİN KLİNİK - ENDOSKOPİK SINIFLAMASI VE AKTİVİTE İNDEKSLERİ

Tablo 4. Basit Klinik Kolit Aktivite İndeksi (SCCAI) ⁽⁴⁾

Semptom	Skor
Dışkılama sıklığı	
1-3	0
4-6	1
7-9	2
> 9	3
Gece dışkılama	
1-3	1
4-6	2
Dışkılama esnasında urgency	
sıkışarak	1
hemen	2
inkontinans	3
Dışkıda kan	
eser	1
arada sırada	2
genellikle belirgin	3
Genel iyilik hali	
çok iyi	0
ortalamanın hafif altı	1
kötü	2
çok kötü	3
korkunç	4
Ekstrakolonik bulgular	Her bir ekstraintestinal manifestasyona 1 puan

Endoskopik İndeksler

- Ülseratif kolit tedavisinde son hedef mukozal remisyon olduğu için mukozanın endoskopik değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.
- **Ülseratif Kolit Endoskopik Şiddet İndeksi (UCEIS);** Rachmilewitz indeksine benzer, ancak valide edilmiş, inflamatuvar aktiviteyi başarılı olarak değerlendiren, gözlemci farkı minimal olan bir indekstir. Bu indekste vasküler yapılar, kanama, erozyon ve ülserler değerlendirmeye alınan parametreler olup total skor 0-8 arasında değişmektedir, < 1 remisyon olarak kabul edilir Tablo - 5.⁽⁵⁾

İBH'NİN KLİNİK - ENDOSKOPİK SINIFLAMASI VE AKTİVİTE İNDEKSLERİ

Tablo 5. Ülseratif Kolit Endoskopik Şiddet İndeksi (UCEIS) ⁽⁵⁾

Parametre (en şiddetli lezyon)	Açıklama
Vasküler patern	0 Normal, net bir şekilde izlenen vasküler yapılar 1 Vasküler yapıların yamalı olarak kaybı 2 Vasküler yapıların tamamen kaybı
Kanama	0 Görünen kan yok 1 Mukoza yüzeyinde yıkanabilen pıhtılaşmış kan lekeleri veya çizgileri 2 Lümeninde bir miktar serbest sıvı kan 3 Lümeninde açık kan veya yıkama sonrasında mukozadan gözle görülür sızıntı veya hemorajik mukozadan gözle görülür sızıntı
Erozyon ve ülser	0 Normal mukozadan gözle görünür ülser veya erozyon yok 1 Mukozada < 5 mm'den küçük, beyaz veya sarı düz kenarlı defektler 2 Erozyonlarla kıyaslandığında yüzeysel olmasına rağmen daha büyük (> 5 mm), üzeri fibrin kaplı mukozal defektler 3 Kenarları hafifçe kalkık mukozada daha derin defektler.

Kombine İndeksler

- Kombine indeksler tek başına klinik bulguların veya endoskopik bulguların aktiviteyi değerlendirmede yetersiz kalacağı düşüncesiyle her iki indekste yer alan parametrelerin birlikte kullanılmasıyla geliştirilmiştir.
- **MAYO İndeksi:** Total MAYO indeksi, MAYO klinik subskoru ve MAYO endoskopik subskorundan (MES) oluşmaktadır.
- Bu subskorlar ayrı ayrı da kullanabilirse de, güncel pratikte MES daha yaygın olarak kullanılmaktadır. MES; dışkılama sıklığı, rektal kanama, klinisyenin genel değerlendirmesi parametrelerinden oluşmakta, 0-9 puan arasında değişmektedir. 1 puan ve altı inaktif hastalık, 2-4 hafif aktivite, 5-6 orta aktivite, 7-9 ağır aktivite olarak kabul edilmektedir. MES 0-3 puan arasında değişmekte, 0-1 puan remisyon, 0 puan endoskopik mukozal iyileşme olarak kabul edilmektedir.

İBH'NİN KLİNİK - ENDOSKOPIK SINIFLAMASI VE AKTİVİTE İNDEKSLERİ

- Total MAYO indeksi ise 0-12 puan arasında değişmekte; 3-5 hafif, 6-10 orta, 11-12 puan ağır hastalık olarak değerlendirilmektedir.⁽⁶⁾ Bazal MAYO skorunda > 3 puan veya mutlak rektal kanama skorunun 0-1 olduğu, ya da rektal kanama skorunda 1 puanlık düşme ile birlikte total skorda %30 azalma klinik cevap, hiç bir parametrenin 1 puanın üzerinde olmadığı, totalde < 2 puan remisyon olarak kabul edilmektedir.⁽⁷⁾ MAYO indeksinin zayıf yanı valide edilmemesi, klinisyenin genel değerlendirmesinde subjektivite olasılığının yüksek olmasıdır.

Tablo 6. Ülseratif Kolit Olgularında Total MAYO İndeksi⁽⁶⁾

Mayo indeksi	0	1	2	3
Dışkılama sıklığı	Normal	1-2/gün>normal	3-4/gün>normal	5/gün>normal
Rektal kanama	Yok	Çizgi şeklinde	Belirgin	Yoğun
Mukoza	Normal	Hafif fragilite	Orta derecede fragilite	Spontal kanama
Klinisyenin genel değerlendirmesi	Normal	Hafif	Orta	Ağır

- Total proktokolektomi + ileal poş anal anastomoz operasyonlarından sonra %50 olguda oluşturulan pošta inflamasyon gelişmektedir. Bu inflamasyonun değer-

Tablo 7. Poşit Hastalık Aktivite İndeksi⁽⁸⁾

Değişken	Skor
Klinik	
Günlük dışkı sıklığı	0= postop dışkı sıklığı kadar 1= postop dışkı sıklığından 1-2 fazla 2= postop dışkı sıklığından 3 fazla
Rektal kanama	0= yok / nadir, 1= her gün
Urgency/karında kramplar	0= yok, 1= arasıra, 2= genellikle
Ateş (37.8°C / 100.5°F)	0= yok, 1= var.
Endoskopik inflamasyon	Ödem, granülarite, fragilite, vasküler patern kaybı, mukus eksuda, ülserasyon. Her biri için 1 puan verilecektir.
Histolojik	
PNL infiltrasyonu	1= hafif, 2= orta+ kript apsesi, 3= ağır+kript apsesi
Her küçük büyütmede ortalama ülser	1= < %25, 2= %25-50, 3= > % 50 ülserasyon

İBH'NİN KLİNİK - ENDOSKOPİK SINIFLAMASI VE AKTİVİTE İNDEKSLERİ

lendirilmesi amacıyla klinik, endoskopik ve histolojik parametreleri içeren Poşit hastalık Aktivite indeksi geliştirilmiştir (Tablo 10). Bu skorumaya sistemine göre total puan > 7 aktif hastalık, endoskopik subskor < 1 ve total skor < 2 remisyon olarak kabul edilmektedir.⁽⁸⁾

Crohn Hastalığında Kullanılan İndeksler

Crohn hastalığında en sık kullanılan klinik indeksler; Harvey Bradshaw (HB), Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI), Perianal Crohn hastalığı aktivite indeksi (PCAI), endoskopik indeksler; Crohn hastalığı endoskopik şiddet indeksi (CDEIS), Crohn hastalığı basit endoskopik skoru (SES-CD) ve rezeksiyonel cerrahiden sonra rekürrensini değerlendirilmesi için Rutgeerts skorudur.

Klinik İndeksler

- **Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI):** 7 günlük bir zaman dilimini kapsayan günlük sıvı ya da şekilsiz gaita sayısı, günlük karın ağrısının şiddet derecesi, hastanın subjektif olarak genel iyilik halinin değerlendirilmesi, komplikasyon varlığı, antidiyareik kullanımı, abdominal kitle, Htc düşüşü, kilo kaybı gibi parametreleri içermekte ve bulunan değerler bir katsayı ile çarpılmaktadır. Total skor 0 - 600 arasında değişmektedir. Hastalık aktivitesi CDAI < 150 ise remisyon, 150 - 220 hafif aktivite, 220 - 450 orta, > 450 şiddetli olarak kabul edilmektedir.
- **Harvey Bradshaw İndeksi (HBI):** hasta başı değerlendirmeye daha uygun, basit, kolay hesaplanabilen, CDAI ile korelasyon gösteren bir indekstir. Ancak perianal Crohn hastalığı, fibrostenozan ve fistülizan fenotipleri değerlendirme için yetersiz

Tablo 8. Harvey Bradshaw İndeksi⁽⁹⁾

1. Genel iyilik hali (0= Çok iyi, 1= Ortalamanın biraz altında, 2= Kötü, 3= Çok kötü, 4= Berbat)
2. Karın ağrısı (0= Yok, 1= Hafif, 2= Orta, 3= Ciddi)
3. Günlük dışkılama sayısı (Her bir dışkılama 1 puan)
4. Abdominal kitle (0= Yok, 1= Şüpheli, 2= Kesin, 3= Belirgin)
5. Komplikasyonların her biri için 1 puan (Artralji, üveit, e.nodozum, aftöz ülser, p.gangrenozum, anal fissür, yeni fistül, apse)

İBH'NİN KLİNİK - ENDOSKOPIK SINIFLAMASI VE AKTİVİTE İNDEKSLERİ

kalmaktadır. Harvey Bradshaw indeksi CH ile fonksiyonel barsak hastalığı birlikteliği olan tablolarda hastalık aktivitesini olduğundan fazla hesaplanmasına yol açabilir.⁽⁹⁾ HBI < 3 ise hasta remisyonda, > 8 - 9 ise şiddetli hastalık olarak kabul edilir.

- **Perianal Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (PDAI):** CDAI ve HBI perianal hastalık ve fistüller için yetersiz kaldığı için PDAI geliştirilmiştir. Bu skorlama sisteminde; fistülden akıntı, ağrı / aktivitelerde kısıtlaması, cinsel aktivitelerde kısıtlama, perianal hastalık tipi, endüryasyon derecesi başlıca değişkenlerdir. Her bir parametre 0-4 arasında puanlanmaktadır. Toplam puan 0-20 arasında değişir. Yüksek puan daha şiddetli hastalığa işaret eder Tablo 9.⁽¹⁰⁾

Tablo 9. Perianal Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (PDAI)⁽¹⁰⁾

Skor ve açıklama	
Akıntı	0 Akıntı yok 1 Minimal mukus akıntısı 2 Orta derecede mukus ya da pürülan akıntı 3 Önemli miktarda akıntı / boşalma 4 Büyük miktarda dışkı içeren akıntı
Ağrı/aktivitelerde kısıtlama	0 Aktivitede kısıtlama yok 1 Hafif rahatsızlık, kısıtlama yok 2 Orta şiddette rahatsızlık, aktivitede kısmi kısıtlama 3 Belirgin rahatsızlık, belirgin kısıtlama 4 Şiddetli ağrı, şiddetli kısıtlama
Cinsel aktivitelerde kısıtlama	0 Cinsel aktivitede kısıtlama yok 1 Cinsel aktivitede minimal kısıtlama 2 Cinsel aktivitede orta derecede kısıtlama 3 Cinsel aktivitede belirgin kısıtlama 4 Cinsel aktivitede bulunamama
Perianal hastalık tipi	0 Perianal hastalık yok 1 Anal fissür / mukozal yırtık 2 < 3 perianal fistül 3 > 3 perianal fistül 4 Anal sfinkterde ülserasyon ya da fistül
Endüryasyon derecesi	0 Endüryasyon yok 1 Minimal endüryasyon 2 Orta derecede endüryasyon 3 Ciddi endüryasyon 4 Aşkar fluktuasyon / apse

İBH’NİN KLİNİK - ENDOSKOPİK SINIFLAMASI VE AKTİVİTE İNDEKSLERİ

Endoskopik İndeksler

Crohn hastalığında endoskopik indeksler hastalık şiddetinin saptanması yanında, rezeksiyon yapılan olgularda hastalığın rekürrensini tahmin edilmesi amacıyla oluşturulmuştur. İnflamatuvar aktiviteyi değerlendirmek için CDEIS ve SES-CD kullanılırken, postoperatuvar tekrarlamayı öngörmek için Rutgeerts indeksi kullanılmaktadır.

- **Crohn Hastalığı Basit Endoskopik Skoru (SES-CD):** CDEIS göre daha basit ve onunla korelasyon gösteren bir sistemdir. CDEIS’e benzer şekilde beş anatomik bölgeyi daha iyi tanımlanmış ülser büyüklüğü, alanı, etkilenen anatomik alanı ve darlığa ait özellikleri içerir Tablo 10.⁽¹¹⁾ Toplam puan 0-60 arasında değişmektedir. İnaktif hastalık (remisyon) 0-3, hafif aktivite 4-10, orta aktivite 11-19, şiddetli aktivite > 20 olarak kabul edilmektedir. SES-CD valide edilmiş olmasına rağmen mukozal iyileşmeyi tanımlamamıştır.

Tablo 10. Crohn Hastalığı Basit Endoskopik Skoru (SES-CD) ⁽¹¹⁾

Değişkenler	Skor			
	0	1	2	3
Ülser varlığı ve büyüklüğü	Yok	Aftöz ülser (< 0.5 cm)	Büyük ülser (0.5-2 cm)	Çok büyük ülser (> 2 cm)
Ülser yüzeyinin genişliği	Yok	< % 10	% 10-30	>% 30
Etkilenen yüzeyin genişliği	Yok	< % 50	% 50-75	>%75
Darlık ve tipi	Yok	Tek geçilebilir	Multipl geçilebilir	Geçilemeyen

Değişkenler	İleum	Sağ kolon	Transvers kolon	Sol kolon	Rektum	Toplam
Ülser varlığı ve büyüklüğü (0-3)	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-15
Ülser yüzeyinin genişliği (0-3)	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-15
Etkilenen yüzeyin genişliği (0-3)	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-15
Darlık ve tipi (0-3)	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-15
Değişkenlerin toplamı = 0-60						
Etkilenen segment sayısı n						
Toplam-1.4 x n = SES-CD						

İBH’NİN KLİNİK - ENDOSKOPİK SINIFLAMASI VE AKTİVİTE İNDEKSLERİ

- **Rutgeerts Skoru:** rezeksiyonel cerrahi geçiren hastalarda anastomozun ileal tarafındaki değişikliklerin endoskopik olarak değerlendirilerek postoperatuvar rekürrens olasılığı tahmin etmek için kullanılmaktadır Tablo 11.⁽¹²⁾ Rutgeerts indeksi bir aktivite indeksi olarak kullanılmamalıdır. Rutgeerts > i2 olgularda postoperatuvar rekürrens olasılığı anlamlı olarak yüksek olduğu için, profilaktik tedavi endikasyonu mevcuttur.

Tablo 11. Rutgeerts Skoru⁽¹²⁾

Skor	Lezyon
i0	Lezyon yok
i1	< 5 aftöz lezyon
i2	Aralarında normal mukozanın olduğu atlamalı > 5 aftöz lezyon ya da ileo-kolonik anastomoz hattında > 1 cm’lik lezyonlar
i3	Diffüz aftöz ileit, diffüz inflame mukoza
i4	Diffüz inflamasyon, büyük ülserler, nodüller ve/veya darlık

Hasta Bildirimlerini Dikkate Alan İndeksler

İBH’ı hastanın yaşam kalitesini ileri derecede etkileyen kronik inflamatuvar patolojilerdir. İBH olgularında inflamasyonun şiddeti ile orantısız, belirgin bir hastalık aktivitesi olamadan bile hasta yakınmaları devam edebilir. Bu nedenle hasta yakınmaları merkezli değerlendirme indeksleri “Patient-Reported Outcomes measures (PROMs)” geliştirilmiştir. PROMs tanım olarak; direkt olarak hastanın sağlık durum hakkında verdiği, klinisyen veya başka birisinin yorum yapmadığı, laboratuvar bulgularının olmadığı, bilgilerdir.⁽¹³⁾ PROMs, hasta gözünden tedavinin başarısı ve yaşam kalitesindeki değişiklikleri yansıtır. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı için hastalık aktivitesini değerlendirmek için 2 parametrelili PRO geliştirilmiştir. UC-PRO2; dışkı sıklığı ve kanlı dışkılama, CD-PRO2 ise karın ağrısı ve dışkı sıklığını dikkate almaktadır. PRO3’de ise yukarıdaki parametrelere genel iyilik hali eklenmiştir.⁽¹⁴⁾

İBH’nın tedavisinde diğer bir amaç da; bireyin eğitim, kariyer, iş, aile ve sosyal yaşamında en az etkilenecek normal yaşamına dönmesini sağlamaktır. 2017 yılında Ghosh ve arkadaşları⁽¹⁵⁾ hastanın fiziksel ve psikolojik olarak genel iyilik halini, üreticiliğini, mental durumunun, günlük yaşamla ilgili aktivitelerini daha öne çıkaran bir disabilite indeksi (IBD - DISK) oluşturmuşlardır. 10 parametrelili 0 -10’a kadar

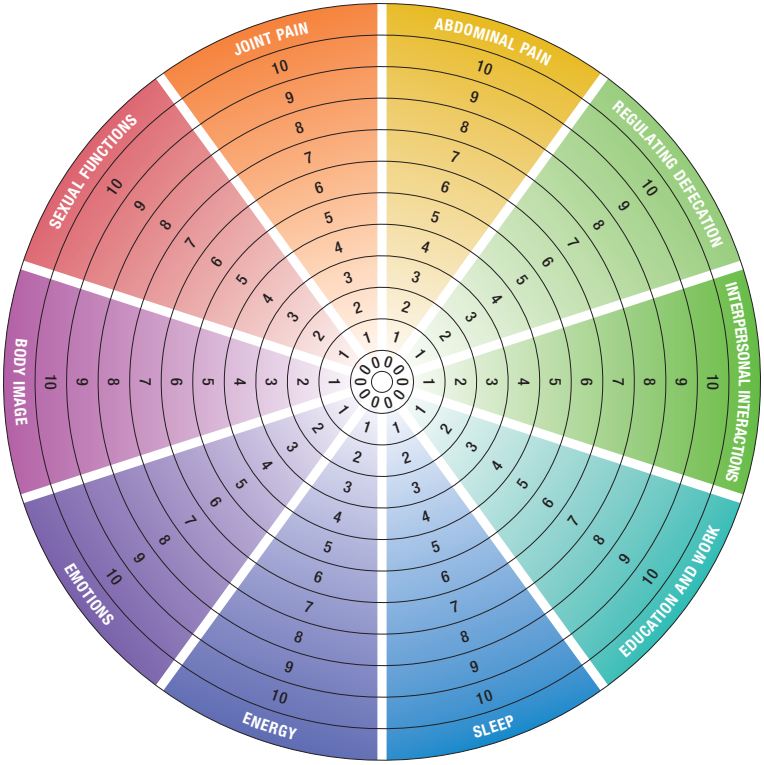
İBH’NİN KLİNİK - ENDOSKOPIK SINIFLAMASI VE AKTİVİTE İNDEKSLERİ

puanlaması olan bu indeks tablo 12’de ve şekil 1’de gösterilmiştir. Her parametre disk üzerine işaretlenir. Disk çember alanı genişledikçe hastalık yükünün arttığı kabul edilir.

Tablo 12. IBD - DISK ⁽¹⁵⁾

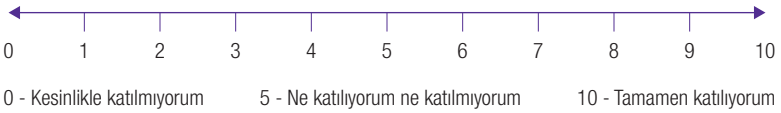
	Açıklama
Karın ağrısı	Midemde veya karın bölgemde ağrı hissettim
Enerji	Gün içinde dinlenmiş ve yenilenmiş hissetmedim, yorgundun ve enerjim düşüktü
Dışkı düzeni	Dışkılama sürecimi düzenleme ve yönetme konusunda zorlandım. (dışkılama için uygun bir yer bulamama ve sonrasında kendimi temizleme açısından sorun yaşama)
Duygular	Kendimi mutsuz, keyifsiz ya da depresif ve/veya endişeli ya da gergin hissettim
Kişiler arası etkileşim	Kişisel ilişkiler ve/veya toplum içine girme konusunda zorluk yaşadım
Eğitim ve iş	Okul veya ders çalışma faaliyetlerinde ve/veya iş ya da ev işleri sırasında zorluk yaşadım
Uyku	Uykuya dalma, gece sık sık uyanma veya sabahları çok erken uyanmak gibi uyku bozukluğu yaşamaktayım
Vücut imajı	Vücudumu veya vücudumun belli bölümlerinin görünüşünü sevmedim
Eklem ağrısı	Eklemlerimde ağrılar oldu
Cinsel fonksiyonlar	Cinsel ilişki konusunda zihinsel ve/veya fiziksel zorluklar yaşadım

İBH'NİN KLİNİK - ENDOSKOPİK SINIFLAMASI VE AKTİVİTE İNDEKSLERİ



Aşağıda yer alan on ifadenin her birine ne kadar katıldığınızı göstermek için 0 ila 10 arasında bir puan verin.

Crohn hastalığım veya ülseratif kolitim nedeniyle geçtiğimiz hafta



Sonuç olarak

- İBH aktivite indeksleri; basit (hasta başında hesaplanabilir, optimal parametre içeren vb), objektif (gözlemci farkı olmayan vb), tekrarlanabilir ve dinamik olmalıdır.
- Ülseratif kolit için; hasta başı indeks olarak UC - PRO2, endoskopik değerlendirme için Ülseratif kolit endoskopik şiddet indeksi (UCEIS), global değerlendirme için kombine indeks olarak total MAYO indeksi kullanılabilir.
- Poşitli hastaların aktivite değerlendirilmesi için; Poşit hastalık Aktivite indeksi kullanılabilir.
- Crohn hastalığı için; hasta başı indeks olarak CD-PRO2, Harvey Bradshaw indeksi, endoskopik indeks olarak Crohn Hastalığı Basit Endoskopik Skoru (SES -CD) kullanılabilir.
- Crohn hastalığı postoperatuvar rekürrens olasılığını değerlendirmek için Rutgeerts indeksi kullanılabilir.
- Hastanın genel iyilik hali, mental durum, günlük yaşamdaki fizik aktivite ve üreticiliğini değerlendirmek için IBD - DISK pratik olarak kullanılabilir.

İBH'NİN KLİNİK - ENDOSKOPİK SINIFLAMASI VE AKTİVİTE İNDEKSLERİ

Kaynaklar

1. J Satsangi, M S Silverberg, S Vermeire, J-F Colombel The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006; 55:749 - 53.
2. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. Inflamm Bowel Dis 2011;17:1314-21.
3. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in Ulcerative Colitis. British Medical Journal. 1955; 4947: 1041 - 8.
4. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, et al. A Simple Clinical Colitis Activity Index. Gut 1998;43:29-32.
5. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). Gut 2012;61:535-42.
6. Walsh AJ, Bryant RV, Travis S. Current best practice for disease activity assessment in IBD. Nature Rev Gastroenterol Hepatol 2016; 13: 567 - 79.
7. Lamb C, Kennedy N, Raine T. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults Gut 2019;0:1-106. doi:10.1136/gutjnl-2019-318484.
8. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. Mayo Clin Proc 1994;69:409-15.
9. Sturm A, Maaser C, Calabrese E. et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. Journal of Crohn's and Colitis, 2018, 1-18 doi:10.1093/ecco-jcc/jjy114.
10. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. J Clin Gastroenterol 1995;20:27-32.
11. Deparno M, D'haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD Gastrointest Endosc 2004; 60: 505-12.
12. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease Gastroenterology 1990; 99: 956-63.
13. Burke LB, Kennedy DL, Miskala PH, et al. The use of patient-reported outcome measures in the evaluation of medical products for regulatory approval. Clin Pharmacol Ther 2008; 84:281-283.
14. Cohen ER, Melmed G. Making a Case for Patient-Reported Outcomes in Clinical Inflammatory Bowel Disease Practice. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2018;16:603-607.
15. Ghosh S, Louis E, Beaugerie L et al. Development of the IBD Disk: A Visual Self-administered Tool for Assessing Disability in Inflammatory Bowel Diseases. Inflamm Bowel Dis. 2017; 23(3): 333 - 40.

Tuğçe Eşkazan, İbrahim Hatemi

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

İBH HASTASINDA TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

A. Tanı ve Sınıflama

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) tanısında ileokolonoskopi ve histopatolojik inceleme halen en önemli tanı aracıdır. İBH tanısı düşünülen bir hasta için ECCO 2025 rehberinde ileokolonoskopi ve biyopsi incelemesinin yanında radyolojik görüntüleme (intestinal ultrasonografi, MR enterografi ya da her ikisi birden) yapılması önerilmektedir.⁽¹⁾

Tanı ve endoskopik sınıflamalar bu rehberin ilgili bölümlerinde anlatılmıştır. Ülkemiz şartlarında İBH şüphesi olan her hastada MR enterografi (MRE) yapılması mümkün değildir. İntestinal ultrasonografi (İUS) MRE'ye nazaran kolay ulaşılabilecek, hazırlık gerektirmeden gerçekleştirilebilecek, poliklinik şartlarında kolaylıkla uygulanabilecek, zararsız bir tanı ve takip yöntemidir.

İUS'un dezavantajları obezitesi olan bireylerde etkinliğinin azalması, proksimal ince bağırsak değerlendirmesindeki etkinliğin kolon segmentleri ve terminal ileuma nazaran daha az olmasıdır. İUS'un transperineal yöntemle gerçekleştirilmediği sürece rektum değerlendirmesinde de etkinliği kısıtlıdır. Her iki yöntemle (MRE/İUS) ulaşmanın da mümkün olmadığı durumlarda ya da acil patolojilerin değerlendirilmesinde BT ve BT enterografi kullanılabilir. Elektif şartlarda Crohn hastalığının (CH) tanısı sırasında, ince bağırsak (İB) tutulumu taraması açısından MRE ince bağırsak tutulumunu değerlendirmede yüksek doğruluk oranı ile ilk tercih edilmesi gereken yöntemdir.^(2,3)

İUS'un cerrahi ve endoskopi ile karşılaştırıldığı çalışmaların metaanalizinde ince bağırsak tutulumunda sensitivitesi %54-93, spesifitesi %97-100 olarak bulunmuştur.⁽⁴⁾ İUS'un MRE ile karşılaştırıldığı METRIC çalışmasında CH'da ince bağırsak tutulumunda hastalık varlığını göstermede MRE için sensitivite %97, spesifite %96; İUS için sensitivite %92, spesifite %84 olarak raporlanmıştır.⁽³⁾ Hastalığın tutulum uzunluğu ve yaygınlığını göstermede MRE için sensitivite %80, spesifite %95; İUS için sensitivite %70, spesifite %81 olarak bulunmuştur.⁽³⁾

İBH'DA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SÜRECİNDE DEĞERLENDİRME

Dolayısıyla koşullar elveriyorsa proksimal ince bağırsak görüntülemesi ve ince bağırsak hastalık yaygınlığının değerlendirilmesinde ilk tanı sırasında MRE incelemesi yapılması önerilebilir.

ECCO tanı ve takip rehberinde tanı konulmuş CH olgularında üst gastrointestinal sistemin de endoskopik incelemesinin yapılması önerilmektedir.⁽¹⁾ Şikayeti olmayan bir hastada tarama amaçlı üst GİS endoskopisi yapılması kararı, sağlık kurumunun randevu şartlarının uygunluğuna göre hasta bazında alınmalıdır. İzole perianal CH'da luminal hastalık taraması için tanı anında ileokolonoskopi ve ince bağırsağa yönelik radyolojik inceleme yapılmalıdır.

CH tanı sırasında fenotip ve tutulum alanı açısından sınıflanır. Tanı anında hastalığın Montreal sınıflamasına göre tanımlanması (yaş [A], tutulum yeri [L], davranış [B] ve perianal hastalık [p]); hem hastalığın doğal seyrini öngörmeye hem de tedavi planlamasında yol göstericidir.⁽⁵⁾ Zaman içinde gelişen penetran ve stenozaan komplikasyonlar fenotip değişikliği olarak adlandırılrsa da, bu durum muhtemelen hastalığın doğal gidişi ile ilişkilidir.

Genç yaş, üst GİS tutulumu, perianal hastalık ve derin ülserler agresif seyirle ilişkilendirilen risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Ülseratif kolitte (ÜK) tutulum alanının belirlenmesi topikal mesalazin kullanımı kararı açısından önemlidir.

Karaciğer testlerindeki anormallik primer sklerozan kolanjit (PSK) açısından görüntüleme (MR kolanjiyografi) yapılmasını gerektirir. PSK İBH hastalarının yaklaşık %2-7'sinde görülmekte olup özellikle ÜK ile ilişkilidir ve bu hastalarda kolorektal kanser riski belirgin biçimde artmıştır.

ÜK ve CH ayırımının yapılamadığı durumlarda "sınıflanamayan İBH" terimi kullanılması uygundur.⁽⁶⁾ İndetermine kolit terimi kolektomi materyalinin histopatolojik incelenmesi sonrasında tanısı CH veya ÜK olarak belirlenemeyen hasta grubu için kullanılmalıdır.⁽¹⁾ Sınıflanamayan kolit terimi bir İBH alt grubu olarak değerlendirilmemelidir; bu durum genellikle geçici bir adlandırmadır ve birçok hastada takip sürecinde ÜK veya CH ana gruplarına dahil olmaktadır.⁽⁶⁾ Sınıflanamayan kolitte immünolojik belirteç ve otoantikor (ASCA, p-ANCA) kullanımının tanıya katkısı sınırlıdır.⁽⁷⁾

B. Tanı Esnasında Genel Değerlendirme

Hastanın ayrıntılı anamnezi alınmalı ve fizik muayenesi yapılmalıdır. Hastaların anemi, demir ve vitamin eksiklikleri, beslenme durumları, inflamasyon belirteçleri ve aşılama durumları tedavi öncesi değerlendirilmelidir. Beslenme durumunun değerlendirilmesi ve replasman tedavileri bu rehberde ayrı bölümlerde anlatılmıştır.

Tanı sırasında istenmesi önerilen rutin laboratuvar testleri arasında tam kan sayımı, C reaktif protein (CRP), sedimantasyon, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, total protein-albumin, elektrolitler, ferritin, transferrin saturasyonu, B12 vitamini, folat ve 25-OH vitamin D3 düzeyleri yer almalıdır.⁽¹⁾ Tiroid fonksiyon testleri, beslenmesi bozuk hastalarda eklenebilir. Demir eksikliği anemisi İBH'da en sık görülen sistemik komplikasyondur ve aktif hastalıkta ferritin $<100 \mu\text{g/L}$, remisyondaki hastada ferritin $<30 \mu\text{g/L}$ demir eksikliğini düşündürmelidir.⁽⁸⁾ ECCO İBH'da demir eksikliği rehberinde aktif inflamasyon varlığında ferritin değerlerinin akut faz yanıtına bağlı olarak yanıltıcı yüksek seyredebileceği vurgulanmaktadır; bu durumda transferrin saturasyonu ($<20\%$) demir eksikliğinin saptanmasında daha güvenilirdir.⁽⁹⁾

Hastanın viral hepatit serolojisi (Anti-HBc IgG, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV) istenmelidir. Azathioprine verilecek hastalarda EBV IgG tetkiki tedavi öncesi istenmiş olmalıdır. Azathioprine altında akut EBV enfeksiyonu geçirmek özellikle genç erkeklerde lenfoma riskini artırmaktadır.⁽⁸⁾

Azathioprine metabolizmasında etkili olan tiyopürin metiltransferaz (TPMT) enzim aktivitesinin değerlendirilmesi lökopeni gelişme riski olan hastaların önceden belirlenmesini sağlayarak bu kişilerde azathioprine kullanılmaması yönünde karar verilmesini sağlayabilir. Azathioprine altında düşük de olsa lenfoma ve non-melanom cilt kanseri gelişme riski mevcuttur. Bu nedenle azathioprine kullanan bireylerde yıllık dermatoloji muayenesi önerilebilir.⁽⁸⁾

Tiyopürin başlanan hastalarda ilk 4 hafta haftalık, sonrasında 2-3 ayda bir tam kan sayımı ve karaciğer enzimlerinin takibi yapılmalıdır.⁽⁸⁾ NUDT15 polimorfizmi de tiyopürin ilişkili mielosupresyonun bir başka önemli göstergesi olup özellikle Asya kökenli hastalarda taranması önerilmektedir.^(1,8)

İBH'DA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SÜRECİNDE DEĞERLENDİRME

Ülkemizde İBH hastalarına biyolojik tedavi öncesi rutin olarak tüberküloz (TBC) taraması yapılmaktadır. Bu hastalara tanı sırasında PA akciğer grafisi çekilmesi ve IGRA testi yapılması birçok İBH polikliniğinde rutindir. Hastalar geçmişte tüberküloz tanısı/tedavisi, aile fertlerinde ve yakın çevrede tüberküloz tanısı ve tedavisi açısından sorgulanmalıdır. IGRA testine ulaşmada sorun olduğunda tüberkülin deri testi (PPD) kullanılabilir. PPD testi sonucuna göre INH profilaksisi verilmesi IGRA testlerine göre %30 daha fazla hastaya tedavi başlanmasına neden olabilir.⁽¹⁰⁾

Ülkemizde anti-TNF kullanmakta olan İBH grubunda %50 gibi yüksek bir latent TB ve %1.7 aktif TB saptandığı bildirilmiştir. INH profilaksisinin latent tüberküloza karşı yaptığı ve geçmişte INH almış olsa bile hastanın yeni TB enfeksiyonuna açık olduğu her zaman hatırlanmalıdır.⁽¹¹⁾

İdeal olarak biyolojik tedavi başlanmadan önce IGRA pozitif veya PA akciğer grafisinde geçirilmiş TB sekel bulgusu olan hastalarda 9 ay süreyle INH profilaksisi başlanmalı; biyolojik tedavi en erken 1 ay sonra eklenmelidir. JAK inhibitörleri başlanmadan önce de aynı tarama prensipleri geçerlidir. Yüksek riskli temas öyküsü veya endemik bölgeye seyahat varlığında tarama testleri tedavi sürecinde tekrarlanmalıdır.

ECCO rehberinde viral hepatit serolojisi (HAV, HBV, HCV) dışında diğer viral serolojik testlerin (HIV, HPV, CMV, EBV, varicella zoster, kızamık, kabakulak, rubella) yapılması da önerilir.⁽¹²⁾

Aşılama Durumunun Değerlendirilmesi

İBH tanısı konulan ve özellikle immünsupresif tedavi başlanması planlanan her hastada aşılama durumu sistematik olarak gözden geçirilmelidir. Mümkünse canlı aşılar immünsupresif tedavi başlanmadan en az 4 hafta önce uygulanmalıdır.⁽¹²⁾

Pratik yaklaşımda tanı sırasında istenmesi önerilen serolojik testler şunlardır:

- Hepatit B: HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc IgG (Anti-HBs <10 IU/L olan hastalar aşılanmalı, hedef ≥ 100 IU/L)
- Hepatit A: Anti-HAV IgG
- Varicella-zoster: VZV IgG (negatif ise canlı aşı immünsupresif tedavi öncesi yapılmalı)

İBH'DA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SÜRECİNDE DEĞERLENDİRME

- Kızamık-kabakulak-kızamıkçık: MMR IgG (negatif olgularda canlı aşı tedavi öncesi yapılmalı)

Cansız (inaktif) aşılar (mevsimsel grip, pnömokok [PCV13/15 ve PPSV23], Tdap, HPV, rekombinan zoster) immünsupresif tedavi altındaki hastalara güvenle uygulanabilir; ancak aşı yanıtı azalmış olabilir. Anti-TNF ve azathioprine kombinasyon tedavisi alan hastalarda influenza aşısına yanıt belirgin biçimde düşüktür.⁽¹²⁾ HPV aşısı 9-26 yaş arası tüm bireylerde önerilmekte olup 27-45 yaş aralığında bireysel risk değerlendirmesi ile uygulanabilir; bu özellikle servikal patolojiye yatkınlığı artmış İBH'lı kadın hastalarda önem kazanmaktadır.

Rekombinan herpes zoster aşısı (Shingrix), 50 yaş üstü ve immünsupresif tedavi alan İBH hastalarında zoster reaktivasyonu riskinin artması nedeniyle önerilmektedir; JAK inhibitörü (tofositinib, upadasitinib) başlanacak hastalarda yaş gözetilmeksizin aşılama düşünülmelidir.

İmmünsupresif tedavi alan kadın hastalarda servikal kanser tarama programlarına uyum sağlanmalı; immünomodülatör veya biyolojik tedavi alanlarda yıllık servikal sitoloji ve HPV testi önerilebilir. Tiypürin kullananlarda non-melanom cilt kanseri ve anti-TNF + tiypürin kombinasyonu alanlarda melanom riski artışı bildirildiğinden, hastalara güneşten korunma önerileri verilmeli ve yıllık dermatolojik muayene önerilmelidir.

Başlangıç Fekal Kalprotektin Düzeyi

Fekal kalprotektin (FK) endoskopik aktivite ile korelasyon gösteren bir inflamasyon belirteçidir. FK testi olarak kantitatif ELISA testleri tercih edilmelidir. FK takipte kullanılacaksa seri ölçüm yapılarak takibi önerilir.⁽¹⁾

Tedavi öncesi bazal FK düzeyinin kayıt altına alınması; hem tedavi yanıtının izleminde referans olarak kullanılması, hem de yanıt değerlendirmesinde göreceli düşüşün yorumlanması açısından önemlidir.

AGA rehberi, semptomatik Crohn hastalarında FK >150 µg/g ve/veya CRP >5 mg/L değerlerinin endoskopik aktivasyonu öngörmede yararlı olduğunu vurgula-

İBH'DA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SÜRECİNDE DEĞERLENDİRME

maktadır.⁽¹³⁾ FK'nin laboratuvarlar arası ve hatta aynı laboratuvar içinde gün-içi varyasyonu olabileceğinden, takip ölçümlerinin mümkünse aynı laboratuvar ve aynı yöntemle yapılması büyük önem taşır.

Bazal İntestinal Ultrason Değerlendirmesi

Tanı anında uygulanan İUS değerlendirmesinde aşağıdaki temel parametrelerin kayıt altına alınması, hem tutulum alanının belgelenmesi hem de tedavi yanıtının izleminde referans oluşturmaya açısından önerilir:

- **Bağırsak Duvar Kalınlığı (BWT):** Tüm kolon segmentlerinde ve ince bağırsakta > 3 mm patolojik kabul edilir.
- **Renkli Doppler Sinyali (CDS):** Limberg skorlamasına göre normalde doppler sinyali alınmaz, pozitif bulunması bağırsak duvarındaki inflamasyonun yarattığı hiperemiye işaret eder.
- Bağırsak duvar katmanlamasının incelenmesi ile muskularis propria, submukoza ve mukoza katlarının ayırt edilebilirliği değerlendirilir. Bu tabakalar ayırt edilemiyorsa stratifikasyon kaybının mevcut olduğu söylenir.
- İnflamatuvar mezenterik yağ (i-fat) varlığı bağırsak çevresindeki mezenterdeki inflamasyona işaret eder.
- Mezenterik lenfadenopati
- **Komplikasyonların Değerlendirilmesi:** stenoz (lümen darlığı, prestenotik dilatasyon), fistül, abse, flegmon

ECCO-ESGAR-ESP-IBUS 2025 rehberi, İBH tanısının yeni konulduğu olgularda bazal İUS değerlendirmesinin standardize edilmiş parametrelerle (özellikle BWT ve CDS) yapılmasını ve raporlanmasını önermektedir. Bu standardizasyon, takipteki gözlemci varyasyonlarını azaltmak ve değerlendirmenin güvenilirliğini artırmak için elzemdir.⁽¹⁾

TEDAVİ ALTINDAKİ İBH HASTASINDA DEĞERLENDİRME

A. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Günümüzde İBH yönetiminde “treat-to-target” (hedefe yönelik tedavi) yaklaşımı standart kabul edilmektedir. STRIDE-II uzlaşısı belgesinde kısa dönem hedefler olarak

klirik yanıt ve klinik remisyon ile biyobelirteç (CRP, FK) normalizasyonu; uzun dönem hedefler olarak ise endoskopik iyileşme, normal yaşam kalitesi, normal büyüme (çocuklarda) ve sakatlıktan korunma tanımlanmıştır. Histolojik iyileşme ve transmural iyileşme ise gelişmekte olan ek hedefler olarak konulanmaktadır.⁽¹⁴⁾

CALM çalışması, CH'de FK ve CRP düzeylerine dayalı sıkı kontrol ("tight control") algoritmasının semptom-temelli klinik yönetime kıyasla 48. haftada anlamlı biçimde daha yüksek mukozal iyileşme oranları sağladığını göstermiştir (mukozal iyileşme: %46 vs. %30; $p=0,010$); bu çalışma günümüz "treat-to-target" yaklaşımının temelini oluşturmuştur.⁽¹⁵⁾

Ülseratif Kolitte Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

ÜK için önerilen yanıt değerlendirmesi ≤ 12 hafta içinde yapılabilir. Klinik yanıt dışkıda kan ve dışkılama sayısı gibi semptomlarla değerlendirilebilir. Biyokimyasal yanıt için FK ve CRP gibi belirteçler kullanılır. Endoskopik ve ultrasonografik yanıt iyileşmeyi objektif olarak doğrulayabilir.⁽¹⁾

Ülseratif kolit hastasında rektal kanamanın olmaması ve dışkılama sayısının azalması basit ama önemli takip parametreleridir. Partial Mayo Skoru veya Patient Reported Outcome-2 (PRO-2; rektal kanama + dışkılama sayısı) klinik yanıt değerlendirmesinde pratik araçlardır. CRP gibi akut faz testleri atak sırasında yüksekse tedavi ile düşmesi önemlidir. Aynı durum FK için de geçerlidir.

FK güvenilir ve aynı laboratuarda, aynı yöntemle çalışıldığında yol gösterici olabilir: FK $<50 \mu\text{g/g}$ ise klinik remisyona giren hastaların yaklaşık %50'sinde endoskopi gereksiz olabilir; bu durumda yanlış negatif oranı $<\%5$ 'tir. FK $>250 \mu\text{g/g}$ ve semptomatik hastalarda yine endoskopi gereksiz olabilir; bu durumda da yanlış pozitif oranı $<\%5$ 'tir.⁽¹⁶⁾ Ancak günlük pratikte arada kalan sonuçlar oldukça fazladır. Ara değerler (50-250 $\mu\text{g/g}$) için ek bir objektif değerlendirme yöntemine - özellikle İUS - başvurulması önerilir. Bu sayede gereksiz endoskopi yükü azaltılırken hastalık kontrolü hakkında güvenilir bilgi elde edilebilir.

Klinik remisyonunda olan bir hastada mukozal remisyon kontrolü yapılması planlanacaksa burada bir sınır olarak 3 ay seçilebilir. Kolonoskopi için randevu sırası

İBH'DA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SÜRECİNDE DEĞERLENDİRME

beklemek ve hazırlık yapmak çoğu zaman hastaya zor gelmektedir. İÜS incelemesi endoskopik remisyonu öngörmeye kullanılabilecek, etkinliği kanıtlanmış bir yöntemdir.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

ÜK hastasında İÜS'ta endoskopik remisyon öngörüsü için pratik kriterler:

- Bağırsak duvar kalınlığı ≤ 3 mm (Mayo Endoscopic Score ≤ 1 ile uyumlu)
- Renkli Doppler sinyali Limberg 0-1
- Bağırsak duvar tabakalanmasının korunmuş olması
- Haustrayon yapısının görülebilir olması

De Voogd ve ark.'nın çalışmasında, BWT < 3 mm değeri endoskopik remisyon (Mayo 0-1) için %85 sensitivite ve %92 spesifite ile öngörü sağlamıştır.⁽¹⁸⁾ TRUST&UC çalışması ise tedavi başlangıcının 2. haftasında saptanan İÜS yanıtının (BWT azalması) sonraki klinik ve endoskopik yanıtı erkenden öngörebildiğini göstermiştir; bu erken belirteç özelliği İÜS'u tedavi yanıt-yetersizliği değerlendirmesinde özellikle değerli kılmaktadır.⁽¹⁷⁾

Crohn Hastalığında Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Crohn hastalığında tedavi yanıtı 3 ay içinde laboratuvar ve kesitsel görüntüleme ile incelenebilir. Eğer yanıt alındığı düşünülüyorsa endoskopik kontrol daha ileri zamanlarda gerçekleştirilebilir. İÜS, duvar iyileşmesinin gösterilmesinde yardımcı olabilir.^(1,17,20) Duvar kalınlığının normal sınırın altına inmesi ve doppler aktivitesinin olmaması “transmural iyileşme” olarak adlandırılır.⁽²¹⁾

Transmural iyileşmenin yalnızca endoskopik mukozal iyileşmeye kıyasla daha düşük relaps, hastane yatışı ve cerrahi gereksinimi ile ilişkili olduğu birden fazla çalışmada gösterilmiştir; bu nedenle CH'de yeni nesil tedavi hedefi olarak öne çıkmaktadır.

STRIDE-II rehberinde tedaviye yanıt değerlendirme zaman dilimleri ilaca göre farklılık gösterir: kortikosteroid, eksklüzif enteral beslenme, anti-TNF, JAK inhibitörü ve IL-12/23 inhibitörleri 2-3 ay içinde, vedolizumab ve metotreksat ise 3-6 ay içinde değerlendirilebilir.⁽²²⁾

İBH'DA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SÜRECİNDE DEĞERLENDİRME

CH'de tedavi izleminde önerilebilecek pratik bir algoritma:⁽²¹⁾

- Tedavi başlangıcı sonrası 2-4. haftada İUS ile erken yanıt değerlendirmesi
- 3. ayda klinik değerlendirme + FK + CRP + İUS
- 6-12. ayda endoskopik değerlendirme (yanıt yoksa daha erken)

B. Tedavi Altında Gelişen Aktivasyonun Değerlendirilmesi

Tedavi altında klinik olarak aktif olan ÜK hastasının daha önce tedavi yanıtı değerlendirilmesi yapılmadıysa (FK ve/veya İUS), atak sırasındaki durumun kronik süreç mi yoksa akut hecme mi olduğu kesin olarak söylenemez. Yine de dışkı testleri, akut faz yanıtı, FK ve İUS incelemesi yol gösterici olabilir. Enfeksiyonların da benzer bir tablo yaratabileceği hatırlanmalıdır. İUS'ta duvar kalınlık artışı ve doppler aktivitesi pozitifliği endoskopik aktivite olacağını öngörebilir (sensitivite %85, spesifisite %94, AUC 0.90).⁽²³⁾

Yatan hastalarda ve yoğun immünsupresyon alan hastalarda CMV enfeksiyonunu unutmamak ve buna yönelik tetkikleri istemek gereklidir.

İBH atağında özellikle ileri yaşı, son 3 ay içinde antibiyotik kullanan veya hastane yatışı olan hastalarda C. difficile toksin/PCR testi rutin yapılmalıdır. Steroid refrakter ÜK olgularında ise sigmoidoskopi sırasında alınan biyopsilerden CMV immünohistokimyasal incelemesi ve dokuda CMV PCR önerilmektedir; sadece serum CMV IgM pozitifliği veya kantitatif PCR doku invazyonunu yansıtmayabilir.

Orta ila şiddetli semptomlar gösteren Crohn hastalarında, yüksek fekal kalprotektin (>150 mg/g) veya serum CRP (>5 mg/L) değerleri aktif endoskopik inflamasyonu işaret eder.⁽¹³⁾

Sekonder Yanıt Kaybı Değerlendirmesi

Biyolojik tedavi altında sekonder yanıt kaybı gelişen hastalarda, klinik aktivasyon teyit edildikten ve enfeksiyöz nedenler dışlandıktan sonra terapötik ilaç düzey takibi (TDM) ve anti-ilacı antikor (ADA) ölçümü yapılması önerilmektedir. AGA TDM rehberinde anti-TNF tedavi altındaki aktif hastalıkta reaktif TDM önerilmekte; hedef ilaç düzeyleri infliximab için $\geq 5 \mu\text{g/mL}$, adalimumab için $\geq 7.5 \mu\text{g/mL}$ ve sertolizumab pegol için $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ olarak belirtilmektedir.⁽²⁴⁾

İBH'DA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SÜRECİNDE DEĞERLENDİRME

Pratik yaklaşımda yanıt kaybı senaryolarında dört olası klinik tablo söz konusudur:

1. Yetersiz ilaç düzeyi + ADA negatif → Doz artışı veya doz aralığını kısaltma
2. Yetersiz ilaç düzeyi + Düşük titrede ADA pozitif → İmmünomodülatör eklemek veya doz optimizasyonu
3. Yetersiz ilaç düzeyi + Yüksek titrede ADA pozitif → Aynı sınıfta başka ilaca veya farklı sınıfa geçiş
4. Yeterli ilaç düzeyi + Aktivasyon: Farkodinamik (mekanistik) yetmezlik → Farklı etki mekanizmalı ajana geçiş

Proaktif TDM'nin (asemptomatik hastada rutin ilaç düzey ölçümü) klinik sonlanım üzerindeki avantajı reaktif TDM'ye kıyasla daha az kanıtla desteklenmektedir; ancak indüksiyon sonrası özellikle infliksimab için "post-induction" düzey ölçümü prognostik bilgi sağlayabilmektedir.

Postoperatif Crohn Hastalığında Takip

İleoçekal rezeksiyon geçirmiş Crohn hastalarında postoperatif endoskopik rekürrens ilk 12 ayda %65-90, 3 yılda %80-100'e ulaşabilmektedir. Altın standart Rutgeerts skorlamasına göre ileokolonoskopi 6-12. ayda yapılması önerilse de invazivlik nedeniyle hasta uyumu sınırlıdır.⁽²⁵⁾

Postoperatif takipte İUS giderek artan bir öneme sahiptir. BWT >3 mm, mezenterik lenfadenopati varlığı ve i-fat hipertrofisi postop nüksün bağımsız öngörücüleridir. BWT ≥5.5 mm, ciddi endoskopik nüks (Rutgeerts ≥i3) için %84 sensitivite ve %98 spesifite sağlamaktadır.⁽²⁶⁾ FK ile İUS kombinasyonu nüksü öngörmekte yüksek pozitif öngörü değeri (PPV) sağlar ve rutin endoskopi gereksinimini azaltabilir.⁽²⁷⁾

Pratik bir postoperatif izlem şeması:

- 3. ayda FK + CRP + İUS
- 6-12. ayda ileokolonoskopi (Rutgeerts skorlaması) + İUS;
- Sonrasında risk profiline göre 6-12 ayda bir İUS ve yıllık FK takibi.

Yüksek riskli hastalarda (genç yaş, sigara kullanımı, fistülle komplike hasta, perianal hastalık, önceden rezeksiyon öyküsü) 8-12. haftada profilaktik anti-TNF başlanması önerilmektedir.⁽²⁸⁾

İBH'DA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SÜRECİNDE DEĞERLENDİRME

Remisyondaki Hastada Relaps Öngörüsü

Klinik remisyondaki İBH hastalarında relaps öngörüsü için hem FK hem de İUS değerli bilgiler sağlar. Maeda ve ark.'nın Milan Ultrasound Criteria (MUC) çalışmasında, remisyondaki ÜK hastalarında MUC skoru >6.2 olması 12 ay içinde relapsı %85 sensitivite ve %94 spesifite ile öngörmüştür.⁽²³⁾ Benzer biçimde, remisyondaki hastalarda ardışık iki ölçümde FK >250 $\mu\text{g/g}$ olmasının yaklaşan klinik relapsı 2-3 ay öncesinden öngörebildiği gösterilmiştir.

Remisyondaki hastalarda izlem önerileri:

- ÜK ve CH'de ilk yıl 3 ayda bir, sonrasında 6 ayda bir FK ölçümü
- Semptom değişikliği veya FK artışı durumunda İUS ile değerlendirme
- FK kalıcı yüksek seyrediyorsa endoskopik değerlendirme.
- Bu yaklaşım gereksiz endoskopi yükünü azaltırken proaktif tedavi ayarlamasına olanak tanır.

Özet

- İBH tanısında altın standart ileokolonoskopi ve biyopsidir; tamamlayıcı olarak İUS ve/veya MRE önerilir.
- MRE ince bağırsak değerlendirmesinde ilk tercihtir.
- Crohn hastalığında tanı anında üst GiS endoskopisi; izole perianal hastalıkta ileokolonoskopi ile birlikte ince bağırsağa yönelik radyolojik inceleme yapılmalıdır.
- Karaciğer testlerinde anormallik primer sklerozan kolanjit açısından MR kolanjiografi ile değerlendirilmelidir.
- Tanıda tam kan, CRP, sedimantasyon, KCFT/BFT, albumin, ferritin, transferrin satürasyonu, B12, folat ve 25-OH vitamin D3 düzeyleri istenmelidir.
- Aktif inflamasyonda ferritin yanıltıcı olabileceğinden transferrin satürasyonu ($<\%20$) demir eksikliğinde daha güvenilirdir.
- Azathioprine başlanmadan önce EBV IgG bakılmalıdır. Başlangıçtan sonra hastalar ilk 4 hafta haftalık, sonrasında 2-3 ayda bir hemogram ve karaciğer enzimleri ile takip edilmelidir.

İBH'DA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SÜRECİNDE DEĞERLENDİRME

- Biyolojik tedavi ve JAK inhibitörü öncesi PA akciğer grafisi ile IGRA (veya PPD) ile tüberküloz taraması zorunludur; pozitif olgularda 9 ay İNH profilaksisi başlanmalı, biyolojik tedavi en erken 1 ay sonra eklenmelidir.
- Aşılama durumu sistematik gözden geçirilmeli; canlı aşılar (VZV, MMR) immüsupresif tedaviden en az 4 hafta önce uygulanmalıdır.
- Cansız aşılar (grip, pnömokok, Tdap, HPV, rekombinan zoster) tedavi altında güvenle uygulanabilir; rekombinan zoster aşısı 50 yaş üstünde ve JAK inhibitörü başlanacak hastalarda yaş gözetilmeksizin önerilir.
- Tedavi öncesi bazal FK düzeyi ve bazal İUS parametreleri (BWT, Doppler-Limberg, stratifikasyon, i-fat, lenfadenopati, komplikasyonlar) kayıt altına alınmalıdır.
- Ülseratif kolitte tedavi yanıtı 12 hafta içinde; FK $<50 \mu\text{g/g}$ remisyon, $>250 \mu\text{g/g}$ + semptom aktivasyon lehinedir, ara değerlerde İUS yol göstericidir.
- Crohn hastalığında yanıt 3 ay içinde laboratuvar ve görüntülemeyle değerlendirilir; transmural iyileşme (BWT $<3 \text{ mm}$, Limberg 0-1, normal tabakalanma) yeni nesil hedef olarak öne çıkmaktadır.
- Steroid refrakter ülseratif kolitte doku CMV immünohistokimya ve PCR ile değerlendirilmelidir.
- Anti-TNF altında sekonder yanıt kaybında terapötik ilaç düzeyi ve anti-ilac antikorlu ölçümüne göre dört senaryolu algoritma uygulanır; hedef düzeyler infliximab için ≥ 5 , adalimumab için $\geq 7,5$ ve sertolizumab pegol için $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ 'dir.
- Postoperatif Crohn takibinde 6-12. ayda Rutgeerts skorlaması ile ileokolonoskopi yapılmalı; İUS'ta BWT $\geq 5,5 \text{ mm}$ ciddi nüksü yüksek doğrulukla öngörür.
- Remisyonadaki hastalarda ardışık iki ölçümde FK $>250 \mu\text{g/g}$ klinik relapsı 2-3 ay öncesinden öngörebilir; izlemde ilk yıl 3 ayda bir, sonrasında 6 ayda bir FK ölçümü ve gerektiğinde İUS önerilir.

Kaynaklar

1. Kucharzik T, Taylor S, Allocca M, Burisch J, Ellul P, Iacucci M, Maaser C, et al. ECCO-ESGAR-ESP-IBUS Guideline on Diagnostics and Monitoring of Patients with Inflammatory Bowel Disease: Part 1. *J Crohns Colitis*. 2025 Jul 3;19(7):jjaf106. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaf106. PMID: 40741688.
2. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(6):879-913. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab052. PMID: 33730753.
3. Taylor SA, Mallett S, Bhatnagar G, Baldwin-Cleland R, Bloom S, Gupta A, et al; METRIC study investigators. Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease (METRIC): a multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug;3(8):548-558. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30161-4. PMID: 29914843.
4. Bollegala N, Griller N, Bannerman H, Habal M, Nguyen GC. Ultrasound vs Endoscopy, Surgery, or Pathology for the Diagnosis of Small Bowel Crohn's Disease and its Complications. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Jul 17;25(8):1313-1338. doi: 10.1093/ibd/izy392. PMID: 30883639
5. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-753. doi: 10.1136/gut.2005.082909.
6. Burisch J, Zammit SC, Ellul P, et al.; Epi-IBD group. Disease course of inflammatory bowel disease unclassified in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34:996-1003.
7. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2410-2422.
8. Lichtenstein GR, Loftus EV, Afzali A, Long MD, Barnes EL, Isaacs KL, Ha CY. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2025 Jun 3;120(6):1225-1264. doi: 10.14309/ajg.0000000000003465. PMID: 40701562.
9. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3):211-22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
10. Hacıoglu A, Borekci S, Melikoglu M, et al. Screening for latent tuberculosis before starting TNF-alpha inhibitors in a population with high BCG vaccination rates. *Rheumatol Int*. 2022;42(8):1443-1451.
11. Dashdamirova S, Eskazan T, Erzin YZ, Celik AF, Hatemi G, Hatemi AI. Prevalence of Latent and Active Tuberculosis Infection in Inflammatory Bowel Disease Patients Who Received Biological Treatment. *Turk J Gastroenterol*. 2026 Feb 13. doi: 10.5152/tjg.2026.25072. PMID: 41846472.
12. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2021;15(6):879-913.
13. Ananthakrishnan AN, Adler J, Chachu KA, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Role of

- Biomarkers for the Management of Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2023;165(6):1367-1399. doi:10.1053/j.gastro.2023.09.029
14. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-1583. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.031
 15. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10114):2779-2789. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32641-7.
 16. Dulai PS, Feagan BG, Sands BE, Chen J, Lasch K, Lirio RA. Prognostic Value of Fecal Calprotectin to Inform Treat-to-Target Monitoring in Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(2):456-466.e7. doi:10.1016/j.cgh.2022.07.027
 17. Maaser C, Petersen F, Helwig U, et al. Intestinal ultrasound for monitoring therapeutic response in patients with ulcerative colitis: results from the TRUST&UC study. *Gut*. 2020;69(9):1629-1636. doi:10.1136/gutjnl-2019-319451
 18. de Voogd F, van Wassenae EA, Mookhoek A, et al. Intestinal Ultrasound Is Accurate to Determine Endoscopic Response and Remission in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Longitudinal Prospective Cohort Study. *Gastroenterology*. 2022;163(6):1569-1581. doi:10.1053/j.gastro.2022.08.038
 19. Iivemark JFKF, Hansen T, Goodsall TM, et al. Defining Transabdominal Intestinal Ultrasound Treatment Response and Remission in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Expert Consensus Statement. *J Crohns Colitis*. 2022;16(4):554-580. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab173
 20. Kucharzik T, Wittig BM, Helwig U, et al. Use of Intestinal Ultrasound to Monitor Crohn's Disease Activity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(4):535-542.e2. doi:10.1016/j.cgh.2016.10.040
 21. Innocenti T, Curto A, Bagnoli S, Galli A, Dragoni G. Redefining remission targets in inflammatory bowel disease: The rise of ultrasound remission. *Curr Opin Pharmacol*. 2026 Feb;86:102584. doi: 10.1016/j.coph.2025.102584. PMID: 41344165.
 22. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-1583. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.031
 23. Maeda M, Sagami S, Tashima M, et al. Milan Ultrasound Criteria Predict Relapse of Ulcerative Colitis in Remission. *Inflamm Intest Dis*. 2023;8(3):95-104. Published 2023 Jul 26. doi:10.1159/000532052
 24. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;153(3):827-834. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.032
 25. Bertin L, Semprucci G, Cavagna C, Zanonato M, Scarpa M, Ruffolo C, Angriman I, Buda A, Riguccio G, Zingone F, Barberio B, Savarino EV. Postoperative Recurrence in Crohn's Disease: Pathophysiology, Risk Stratification, and Management Strategies. *J Clin Med*. 2025 Dec 28;15(1):243. doi:

10.3390/jcm15010243. PMID: 41517490; PMCID: PMC12786823.

26. Calabrese E, Rispo A, Zorzi F, et al. Ultrasonography Tight Control and Monitoring in Crohn's Disease During Different Biological Therapies: A Multicenter Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(4):e711-e722. doi:10.1016/j.cgh.2021.03.030.
27. Furfaro F, D'Amico F, Zilli A, et al. Noninvasive Assessment of Postoperative Disease Recurrence in Crohn's Disease: A Multicenter, Prospective Cohort Study on Behalf of the Italian Group for Inflammatory Bowel Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(12):3143-3151. doi:10.1016/j.cgh.2022.11.039
28. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. Lancet. 2015;385(9976):1406-1417. doi:10.1016/S0140-6736(14)61908-5

İBH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR: KONVANSİYONEL TEDAVİ

İpek Bilge Aslan, Nalan Gülşen Ünal

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Namık Kemal Menteş Gastroenteroloji Kliniği, İzmir

GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının (İBH) tedavisi, 20. yüzyılın başlarında uygulanan yatak istirahati, diyet gibi konservatif tedavilerden, hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasına paralel olarak daha hedefe yönelik ve kişiselleştirilmiş yaklaşımlara doğru ilerlemektedir. İBH tedavisinde önemli dönüm noktaları arasında sülfasalazin'in İBH'da kullanımı (1940'lar), kortikosteroidlerin piyasaya sürülmesi (1950'ler), immünoşüpresanların bulunması (1960'lar-80'ler) ve 1990'larda biyolojik ilaçlardan ilk anti-TNF olan infliksimabın keşfi sayılabilir.⁽¹⁾ İBH tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen hem Crohn hastalığı (CH) hem de ülseratif kolitte (ÜK) konvansiyonel tedavi, remisyonun indüksiyonu ve idame tedavisinde hala yerini korumaktadır.

KONVANSİYONEL TEDAVİ

İBH'da konvansiyonel tedavinin temelini 5-aminosalisilatlar (5-ASA, mesalazin, mesalamin), kortikosteroidler (KS) ve immünmodülatör (İM) tedaviler oluşturmaktadır.

5-AMİNOSALİSİLATLAR

Özellikle ÜK tedavisinde kullanılan bu ilaçlar hafif ve orta şiddetteki hastalığın yönetilmesinde oldukça etkilidirler.

5-ASA Etki Mekanizması

5-ASA etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da klinikte en belirleyici nokta, bu etkilerin çoğunun sistemik değil temel olarak bağırsak mukozasında lokal etki ile gerçekleştiğidir. Bu lokal çok faktörlü anti inflamatuvar etki ve kolorektal kanser için potansiyel kemopreventif etki yolları şunlardır;^(2,3)

- **Prostaglandin ve Lökotrien Sentezinin İnhibisyonu:** Siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarında inhibisyon ile prostaglandin ve lökotrien sentezini azaltır. Bu durum inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu ve vasküler permeabiliteyi düşürür.

İBH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR: KONVANSİYONEL TEDAVİ

- **NF-κB Yolunun Baskılanması:** NF-κB, inflamatuvar gen ekspresyonunun merkezi düzenleyicisidir. Mesalazin, NF-κB yolağında inhibisyonla TNF-α, IL-1β ve IL-6 gibi sitokinlerin üretimini azaltır.
- **Peroxisom Proliferatör Aktive Reseptör Gama (PPAR-γ) Aktivasyonu:** 5-ASA, bağırsakta seçici bir PPAR γ agonisti gibi davranarak inflamatuvar yanıtı baskılar.
- **Antioksidan Etki:** Serbest oksijen radikallerini temizleyerek oksidatif stresi ve epitel hasarını azaltır.⁽⁴⁾
- **Anti-Kanser/Kemopreventif Etki:** İnflamasyonu baskılayıp mukozal iyileşmeyi sağlamanın yanısıra, oksidatif DNA hasarını azaltıp, hücre döngüsünü yavaşlatarak ve kolorektal karsinogeneizde anahtar konumda olan Wnt/β katenin yolunu inhibe ederek bu etkiyi gösterdiği düşünülmektedir.⁽³⁾

5-ASA Formülasyonları

Ağızdan alınan yalın 5-ASA molekülü ince bağırsakta hızla emilir. Karaciğerde ve bağırsak mukozasında N-asetil-5-ASA adı verilen inaktif bir metabolite dönüştürülür, idrar ve dışkı yoluyla atılır.

5-ASA etkinliği yalnızca etken maddenin kendisine değil, ilacın proksimal ince bağırsakta emilmeden hedef bölgeye (terminal ileum ve kolon) ulaşmasına bağlıdır. Bu nedenle aktif maddeyi hedeflenen bölgeye taşıyan özel formülasyonlar kullanılır.⁽²⁾

- **Zaman-Bağımlı Sistemler:** Etilselüloz mikrogranüller pH eşiğine daha az bağımlıdır; barsak boyunca erken başlayıp sürekli salınım yapar. Bu, kolona özgü seçiciliği azaltır ama tüm barsak boyunca yaygın temas sağlar.
- **pH-Bağımlı Sistemler:** Eudragit L ve S, gastrik sıvıya dayanıklı ve midede çözünmeyen akrilik polimerlerdir, ancak temel farkları çözündükleri pH seviyeleri ve hedef bölgeleridir.^(2,5) Eudragit L, pH 6.0 civarında (ince bağırsak) çözünerek ilacı burada serbest bırakırken, Eudragit S daha yüksek olan pH 7.0 civarında (kolon/-kalın bağırsak) çözünür.⁽⁵⁾
- **Multimatriks (MMX) Sistemler:** MMX, kolona ulaştıktan sonra tek noktada boşalan bir sistem değil, matriks içinde daha uzamış yaygın kolonik dağılım sağlayan bir tasarımdır. Klinik olarak en önemli avantajı çoğu hasta için günde tek doz ve uyum kolaylığıdır.⁽⁵⁾

İBH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR: KONVANSİYONEL TEDAVİ

- **Rektal (Topikal) Formlar:** Rektal yolla uygulanan formlardır. Proktitte supozituar, proktosigmoiditte enema veya köpük 5-ASA formları, daha yaygın hastalıkta ise oral ve rektal kombinasyonlar kullanılmalıdır.⁽⁵⁾

Tüm 5-ASA formülasyonları ve özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. 5-ASA Formülasyonları ve Özellikleri

Formülasyon	Kaplama teknolojsi	Açılma koşulu	Etki bölgesi	Pratik klinik yaklaşım
Kapsül/granül	Etilselüloz kaplı mikrogranüller zaman bağımlı uzatılmış salınım	Su difüzyonu ile kademeli salınım	Duodenumdan başlayıp ince bağırsak ve kolon boyunca	Üstten alta daha yaygın bağırsak dağılımı istendiğinde
Gecikmeli salınımlı tablet	Eudragit S enterik kaplama	pH ≥7	Terminal ileum ve sonrası, özellikle kolon	Kolona daha seçici hedefleme istendiğinde
Granül/tablet	Eudragit L kaplama + granül matrisi ile uzamış salınım	pH ≥6	Terminal ileuma yakın başlayıp kolon boyunca	Kolona erken girişte açılım istenen olgular; granül formu uyum açısından bazı hastalarda avantajlı olabilir
Multimatrix	Dışta metakrilik asit-metil metakrilat kopomer; içte multimatrix hidrofilik-lipofilik sistem	pH 7	Kolonda gecikmeli/uzamış/homojen salınım	Günde tek doz, uyum avantajı
Suppozituar/enema/köpük	Lokal rektal uygulama; kaplama mantığından çok doğrudan bölgesel temas	Direkt lokal etki	Supp:rektum Enema/köpük: distal- sol kolona dek	Supp:proktitte ilk tercih Enema/köpük:proktosigmoidit/distal/sol kolit
5-ASA prodrugları	Azo bağı ile bağlı prodrug; kolonik bakteriyel azoredüktazla ayrışır	Kolonik bakteriler ile parçalanma	Esas olarak kolon	5-ASA’nın kolona taşınması için eski ama etkili bir yaklaşım

İBH Tedavisinde 5-ASA Kullanımı

İBH tedavisinde 5-ASA, ÜK'da özellikle hafif-orta şiddetli hastalıkta hem remisyonun indüksiyonu hem de idame tedavisinde birinci basamakta kritik bir öneme sahipken, CH'da 5-ASA etkinliğini gösteren tutarlı bir kanıt bulunmadığı için uzaklaşmıştır.^(6,7)

Hafif-orta şiddetli ÜK yönetiminde; remisyonun indüksiyonu için aktif proktitte 1 gr/gün rektal mesalazin, aktif distal kolitte remisyonun indüksiyonu için ≥ 1 g/gün dozda rektal 5-ASA (topikal steroid kullanımına tercih edilmeli) kullanılmalı ve remisyon sağlananlarda topikal 5-ASA ile idame edilmelidir.^(5,8) Bu uygulama, özellikle sistemik ilaç maruziyetini azaltmak isteyen hastalar için avantajlıdır.

Aktif sol kolitte ise yine rektal 5-ASA (en az 1 gr/gün) önerilir ve rektal steroidlere tercih edilir. En etkili yaklaşım, rektal ve oral 5-ASA (en az 2 gr/gün) kombine edilmesidir.^(5,9) En az rektosigmoid yaygınlıkta aktif ÜK hastalarında, sadece oral tedavi yerine oral (≥ 2 g/gün) ve rektal 5-ASA'nın birlikte kullanılması oral monoterapiye kıyasla remisyonu sağlamada daha etkilidir.⁽⁹⁾

Hafif-orta aktif ÜK hastalarında remisyon indüksiyonu için ≥ 2 g/gün dozunda oral 5-ASA kullanılmalıdır.⁽⁹⁾ ASCEND çalışmasında orta şiddette hastalık aktivitesi olan, daha önce KS, ÜK için çoklu ilaç deneyim öyküsü olanlarda pH bağımlı polimer kaplı oral 5-ASA formunun yüksek dozda (4,8 g/gün) kullanımı düşük doz (2,4 g/gün) kullanımına göre daha etkili bulunmuştur.^(4,9) Öte yandan MMX formülü 5-ASA preparatlarında 4.8 g ve 2.4 g dozları arasında fark gözlemlenmemiştir.^(2,4)

Yüksek doz oral 5-ASA ile klinik remisyona giren hastalarda, yüksek dozda en az 6 ay devam edilmesi remisyonun idamesinde etkili bulunmuştur.^(9,10)

Günde tek doz kullanımın, bölünmüş doz rejimleriyle benzer etkinlikte olduğu ve hasta uyumunu artırabileceği belirtilmektedir.^(3,9)

5-ASA ile semptomatik düzelme erken dönemde (2. hafta) başlasa da klinik tam yanıt değerlendirilmesi en erken 6-8. haftalarda yapılmalıdır.^(9,10) Bir oral 5-ASA formülasyonu uygun dozda kullanılmasına rağmen yanıt vermediyse, başka bir oral 5-ASA formülasyonuna geçmenin remisyon sağlama olasılığı düşüktür.⁽²⁾ Standart

İBH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR: KONVANSİYONEL TEDAVİ

5-ASA'ya yanıt alınamadığında ilk adım tedaviyi rektal formlarla kombine etmek veya dozu optimize etmektir.⁽⁵⁾

Yan Etki ve İzlem

5-ASA tedavisi öncesi tam kan sayımı ve serum üre, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testlerini içeren biyokimyasal testlerle değerlendirme yapılmalıdır.^(4,5) Stabil hastada takip sıklığı 3. ayda ve sonrasında yıllık kontrol şeklinde olabilir ancak böbrek hastalığı, ileri yaş, eşzamanlı nefrotoksik ilaç kullanımı veya önceki renal risk faktörleri varsa daha sık izlem gerekir. 5-ASA'lar genellikle iyi tolere edilen güvenli ajanlardır ve yan etki nedeniyle tedaviyi bırakma oranları plasebo ile benzerdir.^(4,8,9) Hastalarda görülen bazı yan etkiler şunlardır;

- Yaygın yan etkiler arasında; ateş, baş ağrısı, deri döküntüsü, kusma, paradoksal ishal, kas ağrısı ve karın ağrısı varken, nadir ve ciddi yan etkiler arasında ise pankreatit, interstisyel nefrit, hepatotoksisite, perikardit, plörit ve miyokardit sayılabilir.^(3,4)
- Yan etkiler genellikle tedavinin ilk 1 - 4. haftası içinde ortaya çıkar ve ilaç kesildiğinde hızla düzelir.

KORTİKOSTEROİDLER

KS, İBH'nın akut alevlenmelerinde dramatik bir iyileşme sağlayan güçlü farmakolojik araçlardır. Etkilerini esas olarak hücre içi glukokortikoid reseptörüne bağlanarak gösterir. Bir yandan anti-inflamatuar genlerin ekspresyonunu artırarak; diğer yandan TNF, IL-1 ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini azaltarak etki gösterirler.^(11,12)

Birinci nesil sistemik steroidler, şiddetli ve yaygın inflamasyonu olan hastalar için "hayat kurtarıcı" bir rol oynamaya devam etmektedir. Öte yandan, 2. Nesil steroidler (özellikle budezonid kapsül ve budezonid MMX), yüksek reseptör afinitesi ve düşük sistemik maruziyet sayesinde hafif-orta vakalarda güvenli bir alternatif sunmaktadır.^(11,13)

Klinik başarının anahtarı; doğru hastada doğru steroid türünü seçmek, doz eşdeğerliğine dikkat ederek geçişleri yönetmek ve hastayı en kısa sürede steroidsiz bir idame rejimine geçirmektir. "Steroidsiz remisyon" hedefi, hastanın yaşam

İBH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR: KONVANSİYONEL TEDAVİ

kalitesini artırmak ve uzun vadeli iyatrojenik komplikasyonları önlemek adına öncelikli hedeftir.^(1,4) Klinik pratikte İBH tedavisinde iki ana grup KS kullanılmaktadır;

Standart Sistemik Steroidler (1. Nesil):

Yüksek biyoyararlanıma (%80-100) sahiptir ve tüm vücutta sistemik etki gösterirler. Hızla yanıt almanın beklendiği aktif orta-ağır İBH tedavisinde ön planda kullanılmaktadır. Klinik pratikte klasikleşmiş indüksiyon dozları prednizolon ve metilprednizolon için 40-60 mg/gün, hidrokortizon için 300-400 mg/gün şeklindedir. Bu tedavilerin başlangıç yanıtına göre çoğunlukla 8-12 hafta içinde kademeli azaltılarak kesilmesi önerilir.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

Endikasyon ve Doz Stratejisi

Sistemik steroidler orta-ağır ÜK, akut şiddetli ÜK ve orta-ağır CH'da indüksiyon için kullanılır. Ayaktan tedavide klasik yaklaşım prednizolon/metilprednizolon 40-60 mg/gün ile başlayıp klinik yanıtı göre kademeli azaltmaktır. Hastanede yatan akut şiddetli ÜK hastasında intravenöz metilprednizolon ya da hidrokortizon standart indüksiyon yaklaşımıdır. CH'da sistemik steroidler, yaygın ve/veya şiddetli hastalıkta kısa süreli köprü tedavisidir.^(6,7,15,16) Sistemik yan etki yükü nedeniyle 8-12 haftadan uzun süre devam etmesi veya idame tedavide kullanılması uygun değildir.

Özellikle hastaneye yatış gerektiren akut şiddetli ÜK kliniğinde intravenöz KS ile indüksiyon tedavisi başladıktan sonra 3.-5. gün klinik yanıtına göre anti-TNF kurtarma tedavisi veya cerrahi tedavi açısından değerlendirilmelidir. Tedavinin 3.gününde sistemik KS yanıtını değerlendirmek için günlük dışkılama sayısı ve CRP düzeyini içeren Oxford kriterlerini kullanılmalıdır. Günde >8 defa dışkılama olması veya günde 3-8 dışkılamayla birlikte CRP> 45 mg/L olması durumunda sistemik KS tedavisi yanıtsız olarak değerlendirilebilir.^(13,14,16)

Yan Etkiler

Kısa dönemde hiperglisemi, hipertansiyon, uykusuzluk, ruh hali değişiklikleri, sıvı retansiyonu, akne, dispepsi gibi sorunlar ortaya çıkabilir. Daha uzun kullanımda veya tekrarlayan kürlerde osteoporoz, adrenal supresyon, enfeksiyon riski artışı, katarakt, miyopati, aseptik nekroz, metabolik bozulma, psikiyatrik yan etkiler önem kazanır. Bu nedenle steroid bağımlılığı yalnızca semptomatik bir sorun değil, doğru-

dan tedavi stratejisi hatası veya yetersizliği olarak görülmelidir.^(11,12) KS yan etkileri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Yanıtsızlık Değerlendirme

KS’e yanıtsızlık, bağımlılık veya sık KS ihtiyacı olduğunda aynı ilacı yinelemek yerine strateji değişmelidir. İlk kontrol noktaları şunlardır: tanı doğru mu, enfeksiyon dışlandı mı, ilaç dozu yeterli mi, uygun sürede ve uygun dozda kullanıldı mı, komplikasyon gelişti mi? ÜK’de steroid bağımlı tabloda tiyopürinle idame veya hastalık şiddetine göre ileri tedaviye geçiş gündeme gelir. CH’da da tekrarlayan KS ihtiyacında, budezonid/sistemik steroid döngüsünü sürdürmek yerine immünmodülatör ve/veya biyolojik tedaviye geçmek için uyarı işareti kabul edilmelidir.

Budezonid (2. Nesil)

Formülasyon ve Etki Mekanizması

İkinci nesil steroid olan budezonid, çok düşük sistemik biyoyararlanıma (%10 civarı) ve karaciğerde yüksek oranda (>%90) “ilk geçiş etkisine” sahiptir; bu da sistemik yan etkileri minimize ederken bağırsakta güçlü lokal etki sağlar. Bu özelliği nedeniyle standart steroidlere kıyasla daha “lokal etkili” kabul edilir.^(11,12)

Konvansiyonel pratikte üç ana form önemlidir:

- Kontrollü ileal salımlı budezonid
- Budezonid MMX
- Rektal budezonid

Budezonid, glukokortikoid reseptörüne yüksek afinite gösteren sentetik bir glukokortikoiddir; yüksek ilk-geçiş karaciğer metabolizması nedeniyle sistemik biyoyararlanımı düşüktür.

Hafif aktiviteli CH’da 9 mg/gün budezonid ile 40 mg/gün prednizonun (ilk 2 hafta) karşılaştırıldığı bir çalışmada, budezonidin benzer etkinlikte olduğu ve sistemik yan etki oranının daha düşük olduğu (budezonid %33, konvansiyonel steroid %55) bulunmuştur. Budezonidin kemik mineral yoğunluğu veya adrenal yetmezlik üzerinde doğrudan olumsuz etki yaptığına dair net bir kanıt bulunmamaktadır; ancak bireysel duyarlılığa göre değişkenlik olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca şiddetli

İBH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR: KONVANSİYONEL TEDAVİ

Tablo 2. Kortikosteroidlerin Yan Etkileri

Sistem	Mekanizma	Yan Etkiler	Klinik Not
Metabolik	Glukoneogenez ↑, insülin direnci ↑	Hiperglisemi, kilo artışı, santral obezite, kas kaybı	Diyabet hastalarında dikkat
Kas-İskelet	Osteoblast ↓, osteoklast ↑	Osteoporoz, vertebra kırıkları, aseptik nekroz, miyopati	★ En önemli uzun dönem yan etki
İmmün Sistem	T hücre baskılanması, sitokin ↓	Fırsatçı enfeksiyonlar (TB, CMV, fungal), enfeksiyon maskelenmesi	Profilaksi gerekebilir
Kardiyovasküler	Na+/su retansiyonu	Hipertansiyon, ödem	Uzun kullanımda KV risk ↑
Endokrin	HPA aks supresyonu	Adrenal yetmezlik, Cushingoid görünüm	▲ Ani kesilmemeli
Nöropsikiyatrik	CNS etkileri	Uykusuzluk, ajitasyon, depresyon, psikoz	Doz bağımlı
Oküler	Lens ve aköz humor etkisi	Katarakt, glokom	Uzun kullanımda izlem
Hematolojik/-Vasküler	Koagülasyon değişiklikleri	VTE riski ↑, lökositoz	İBH'da risk daha da artar
Gastrointestinal	Mukozal savunma ↓	Peptik ülser, GİS kanama	NSAİİ ile risk ↑
Dermatolojik	Kollajen sentezi ↓	Cilt incilmesi, stria, ekimoz, akne, hirsutizm	Kozmetik etkiler sık

TB: Tüberküloz; KV: Kardiyovasküler; CNS: Merkezi sinir sistemi (Central Nervous System); VTE: Venöz tromboemboli; İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı

hastalıkta budesonidin prednizolona göre remisyon sağlamada daha az etkili olabileceği akılda tutulmalıdır.^(12,13,15)

Budesonid Formülasyonları: “Hangi Formül Nerede, Nasıl Etki Eder?”

Budesonid için klinik pratikte kritik fark, ilaç salımının hangi bağırsak segmentinde gerçekleştiğidir:

- **pH-Bağımlı Kapsüller:** Salımı distal ileum ve çıkan kolona sınırlar; bu nedenle özellikle ileum/çıkan kolon tutulumlu hafif ve orta şiddetli CH'da endikedir.
- **MMX Formülasyon:** Tüm kolonda salınım sağlayacak şekilde tasarlanmıştır. Budesonid MMX kapsül/tablet çekirdeği lipofilik ve hidrofilik bölgelerden oluşur ve dışta gastro-rezistan pH-bağımlı bir kaplama bulunur. Kaplama, tabletin

pH>7 ortamına ulaşmasını bekleyerek (terminal ileum düzeyi) erken salınımı engeller; böylece etkin madde kolonik mukozada daha homojen dağılır ve distal segmentlere kadar ulaşması hedeflenir. Bu nedenle hafif ve orta şiddette ÜK'da kullanımı daha uygundur.^(12,14)

Endikasyon ve Doz Stratejisi

ÜK'da budezonid MMX'in 9 mg/gün dozda klinik remisyona katkı sağlayabilir. MMX özelinde, 8 haftalık randomize çalışmalarda klinik ve endoskopik remisyon oranları plaseboya göre daha yüksektir ve genel tolerabilite daha iyi bulunmuştur. Ayrıca Budezonid MMX tedavisi 8 hafta sonunda doz azaltma yapılmadan sonlandırılabilir.^(5,12,13)

Hafif-orta ileal ve/veya ileoçekal CH'da kontrollü ileal salınımlı budezonid için tipik doz stratejisi 9 mg/gün (tek doz veya 3x3mg/gün) tedavisi 8-12 hafta ve ardından 2 haftalık doz azaltma veya kesme şeklinde uygulanabilir.^(6,7,12,13)

Budezonid MMX, daha çok hafif-orta ÜK'de, özellikle optimize 5-ASA'ya rağmen tam yanıt alınamadığında veya sistemik steroidten kaçınma hedefinde kullanılır.^(12,13,15)

Yan Etki Profili

Budezonid ve benzeri düşük biyoyararlanımlı steroidlerde sistemik yan etkiler genellikle daha az görülse de tamamen yok değildir. Cushingoid özellikler, adrenal baskılanma, glukoz bozukluğu, ruh hali etkileri ve kemik sağlığına etkiler özellikle uzamış kullanımda yine klinik önem taşır. Avantajları, bu etkilerin standart steroidlere kıyasla genellikle daha sınırlı olmasıdır; dezavantajları ise yalnızca belirli fenotiplerde yeterli etki göstermeleri ve idame ilacı olmamalarıdır.^(11,12)

Yanıtsızlık Değerlendirmesi

Budezonid başarısızlığında ilk soru "doğru fenotipte mi kullandım?" olmalıdır. Örneğin ileoçekal CH dışında yaygın CH varlığında budezonidten güçlü yanıt beklemek gerçekçi değildir; bu durumda sistemik KS veya üst tedavi gerekir. Budezonid MMX ile yanıt alınmayan ÜK'de de 5-ASA optimizasyonu, rektal tedavi eklenmesi, enfeksiyon dışlanması ve gerektiğinde sistemik KS veya biyolojik ajan

İBH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR: KONVANSİYONEL TEDAVİ

gerekliliği değerlendirilmelidir. Uzun süreli budesonid kullanımı, sistemik KS kadar belirgin olmasa da steroid bağımlılığı sorununun bir çeşidi olarak görülmelidir.^(14,15)

Steroid Koruyucu Strateji

İBH'da "steroid bağımlılığı veya aşırı steroid maruziyeti" klinik pratikte sıkça karşımıza çıkan bir problemdir. Bu durum hem hastalık kontrolü hem de yan etkiler nedeniyle "steroid koruyucu" stratejileri gündeme getirir.⁽¹¹⁻¹³⁾

Literatürde konvansiyonel tedavilerle ilgili güncellemelerde; başlangıçta yanıt alıp kesme/azaltma sonrası relaps yaşayan steroid-bağımlı veya steroid-refrakter hastalarda, uzun süreli uygunsuz steroid maruziyetini azaltmak için İM veya biyolojik ajanların düşünülmesi gerektiği açıkça belirtilmiştir. KS ile indüksiyon tedavisi başlanan hastalarda; azatiyoprin gibi ilaçlarla eş zamanlı kullanımın, ilerleyen dönemde steroid ihtiyacını azaltmaya ve idameyi başka ajanlarla sürdürmeye yardımcı olabilir.^(11,12)

İMMÜNMODÜLATÖRLER

İM ajanlar, 5-ASA yanıtı/ intoleran, KS'e bağımlı/yanıtı/ intoleran vakalarda ve anti-TNF ajanlarla kombinasyonda immünojenisiteyi azaltmak amacıyla kullanılır. Konvansiyonel tedavideki ana rolleri hızlı indüksiyon değil steroidsiz idamenin sağlanmasıdır. Azatiyoprin (AZA) ve 6-merkaptopürin (6-MP) hem ÜK hem CH tedavisinde idame tedavisinde yer alırken, metotreksat (MTX) CH için indüksiyon ve idamede kullanılabilir. Siklosporin ise akut şiddetli ÜK kurtarma tedavisinde etkilidir.^(6,7,15,17)

Tiyopürinler: Azatiyoprin ve 6-Merkaptopürin

Formülasyon ve Etki Mekanizması

AZA ve 6-MP, İBH tedavisinde kullanılan başlıca tiyopürin formülasyonlarıdır. AZA, oral yoldan uygulanan ve vücutta enzimatik olarak 6-MP'ye dönüşen bir ön ilaçtır (prodrug). 6-MP'nin metabolize olması sonucunda oluşan 6-tiyoguanin nükleotidler (6-TGN), temel aktif metabolitler olup antiproliferatif, anti-inflamatuvar ve immün-modülatör etkilerden sorumludur. Tiyopürin metabolizmasında önemli rol oynayan TPMT (tiyopürin metiltransferaz) enzimi, 6-MP'nin metillenmiş metaboliti olan 6-metilmerkaptopürin'e (6-MMP) dönüşümünde görev alır. Düşük TPMT aktivite-

sinde artmış 6-TGN birikimi miyelotoksisite ve kemik iliği baskılanması riskini artırırken, yüksek 6-MMP düzeyleri ($>5700 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ RBC}$) özellikle hepatotoksisite ile ilişkilidir.^(18,19)

Endikasyon ve Doz Stratejisi

Tiopürinlerin klinik etkinliğinin tam ortaya çıkması genellikle 3-6 ay sürdüğünden, bu ajanlar hızlı indüksiyon tedavisinde değil, ÜK ve CH'da idame tedavisinde kullanılmaktadır. AZA klasik dozu $1.5\text{-}2,5 \text{ mg/kg/gün}$ ve 6-MP dozu ise $1\text{-}1,5 \text{ mg/kg/gün}$ şeklinde kullanılmalıdır. Etkisinin geç başlaması nedeniyle akut alevlenmede çoğu zaman steroid köprüsü gerekir.^(6,7,13,18)

Güncel kılavuzlarda AZA tedavisi öncesinde TPMT genotip/fenotip bakılması güçlü bir şekilde önerilmektedir. Özellikle Asya popülasyonlarında yaygın olan NUDT15 varyantlarının da analiz edilmesi risk yönetiminde önemlidir. TPMT ve NUDT15 heterozigotlarda “normal dozun %30-80’i” ile başlama veya “düşük doz ile tedaviye başla ve titre et” önerileri yer almaktadır. Bu testlerin yapılamadığı durumda erken dönemde yakın biyokimya-hemogram kontrolü pratikte güvenlik için “zorunlu” bileşenlerdir.^(5-7,13,17,18)

Klinik uygulamada tedavinin “ne kadar süre?” devam edeceği sorusu için sabit bir üst sınırdan çok yarar-risk dengesine göre uzun dönem devam şeklindedir. Özellikle >65 yaşta güvenlik kaygılarının belirgin olması nedeniyle bu yaş grubunda tiopürin kullanımı daha sık sonlandırılmaktadır.⁽¹³⁾

Yan Etki Profili

Tiopürinlerin iki farklı yan etki profili mevcuttur:

- **İdiyosenkratik Reaksiyonlar (Dozdan Bağımsız):** Tiopürinlerin dozdan bağımsız gelişen idiyosenkratik yan etkileri arasında bulantı, yorgunluk, ateş, artralji, grip benzeri sendrom ve yaklaşık %3-5 oranında görülen akut pankreatit yer alır. Tiopürin ilişkili pankreatit genellikle tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkan, çoğunlukla hafif seyirli ve ilaç kesildikten sonra klinik olarak geri dönüşümlü bir reaksiyondur. Ancak mekanizmanın idiyosenkratik olması ve yeniden ilaç maruziyetinde pankreatit rekürrens riskinin yüksek bulunması nedeniyle AZA veya 6-MP tedavisi kalıcı olarak sonlandırılmalı, yeniden başlanmamalıdır.^(12,13,17)

- **Doza Bağlı Toksisite:** Tiyopürinlere bağlı doza bağımlı toksisiteler arasında lökopeni, trombositopeni ve hepatotoksisite en sık görülen yan etkilerdendir. Bu toksisite-ler çoğunlukla aktif metabolit düzeyleriyle ilişkilidir ve hafif olgularda doz azaltımıyla gerileyebilse de, ciddi miyelosüpresyon veya belirgin karaciğer toksisitesi geliştiğinde tedavinin kesilmesi gerekebilir. Uzun süreli tiyopürin kullanımında ise fırsatçı enfeksiyonlar, non-melanom deri kanseri ve özellikle genç erkek hastalarda EBV ilişkili hepatosplenik T hücreli lenfoma gibi lenfoproliferatif hastalık riskinde artış bildirilmektedir. Bu nedenle tiyopürin tedavisi sırasında düzenli hemogram ve karaciğer fonksiyon testleriyle yakın laboratuvar izlemi yapılmalı; hastalar uzun dönem enfeksiyon ve malignite riskleri açısından da takip edilmelidir.^(12,13,18)

Tedavi öncesi temel laboratuvar incelemeleri (hemogram, karaciğer enzimleri, viral seroloji gibi) yapılmalıdır. TPMT enzim aktivitesi tiyopürin başlangıç dozunun belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Düşük TPMT aktivitesinde 6-TGN düzeyleri artarak ciddi miyelosüpresyon ve kemik iliği toksisitesi riskini yaratmaktadır. Popülasyonda TPMT aktivitesi yaklaşık olarak %89 oranında normal, %11 oranında orta düzeyde ve %0,3 oranında ciddi düşük/eksik aktivite şeklinde bildirilmektedir. Çoğu klinik uygulamada yapılamadığı üzere, TPMT aktivitesi değerlendirilemediğinde AZA tedavisine düşük dozda (yaklaşık 0,5 mg/kg/gün) başlanarak kademeli doz titrasyonu ile hedef idame dozuna (yaklaşık 2-2,5 mg/kg/gün) ulaşılabilir. Tedavi sırasında özellikle erken dönemde yakın laboratuvar monitörizasyonu önerilmekte; ilk 4 haftada haftalık, ardından aylık ve stabil dönemde yaklaşık 3 ay aralıklarla hemogram ve karaciğer fonksiyon testleri ile izlem yapılmaktadır.^(13,17,18)

Yanıtsızlık Değerlendirmesi

AZA ile yetersiz yanıt, intolerans veya toksik etki geliştiğinde, doz azaltma, metabolit temelli optimizasyon, 6-MP'ye geçiş, allopürinol eşliğinde düşük doz stratejileri veya başka sınıfa geçiş düşünülmelidir. AZA'dan 6-MP'ye geçişte "AZA'nın yarı dozu" ile geçişin benzer etkinlik ve tolerabilite sağlayabildiğine dair veriler mevcuttur.^(12,13) Tiyopürin tedavisi sırasında yetersiz yanıt veya toksisite geliştiğinde MTX, biyolojik ajanlar veya diğer ileri hedefe yönelik tedavi seçenekleri yeniden değerlendirilmelidir. Uzun dönem tiyopürin kullanımında enfeksiyon ve malignite riskindeki artış nedeniyle, özellikle ileri yaş hastalarda veya malignite açısından yüksek riskli bireylerde tedavinin sürdürülmesi yarar-risk dengesi temelinde dikkatle değerlendirilmelidir.^(13,19,20)

Metotreksat

Formülasyon ve Etki Mekanizması

MTX, oral ve parenteral formülasyonları bulunan bir folat antagonistidir; İBH tedavisinde özellikle subkutan uygulama daha stabil biyoyararlanım sağlaması nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. MTX, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek folat metabolizmasını bozar. Bu etkiyle pürin ve pirimidin sentezi engellenerek hızlı proliferen olan immün hücreler (özellikle aktive T hücreleri) baskılanır. Bunun yanı sıra adenozin salınımını artırarak güçlü anti-inflamatuar etkiler sergilemektedir.^(12,19,20)

Endikasyon ve Doz Stratejisi

Güncel kılavuzlarda MTX'in, Crohn hastalığında özellikle steroid-bağımlı veya steroid-yanıtlı orta-ağır olgularda ve tiyopürin intoleransı ya da yetersizliği durumunda indüksiyon ve idame tedavisi amacıyla önerilmektedir. MTX'in özellikle parenteral (İM/SC) formda kullanıldığında etkili olduğu, buna karşılık düşük doz oral MTX'in klinik olarak anlamlı etkinlik göstermediği bilinmelidir. Crohn hastalığında haftalık 25 mg parenteral MTX ile yaklaşık 16 haftalık indüksiyon ve ardından 15 mg/hafta ile idame tedavisine ilişkin kanıtlar en güçlü verileri oluşturmaktadır. Tedavi sırasında eş zamanlı folik asit desteği önerilmektedir.^{6,20} ÜK'da genel olarak MTX etkisi zayıftır ve önerilmemektedir.^(5,15,20)

Yan Etki Profili

Metotreksatın başlıca toksisiteleri arasında bulantı, kusma, halsizlik, hepatotoksisite, sitopeni ve nadiren pulmoner toksisite yer almaktadır. Uzun dönem kullanımda kronik hepatotoksisite ve karaciğer fibrozisi riski göz önünde bulundurulmalıdır. Eş zamanlı folik asit desteği (genellikle ≥ 5 mg/hafta), özellikle gastrointestinal yan etkileri azaltarak tedavi uyumunu artırabilmektedir.^(20,21)

MTX ile ilgili en kritik nokta gebelikteki teratojenik etkisidir. Hem kadın hem erkek hastalar açısından üreme planlamasında dikkat gerektirir. Teratojenik etki nedeniyle gebelik planlayan kadınlarda kullanılmaması ve gebelik öncesi 3-6 ay önce kesilmesi gerekir.^(20,21)

İmmünmodölatör ajanların yan etki profili ve klinik ipuçları Tablo 3'te özetlenmiştir.

İBH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR: KONVANSİYONEL TEDAVİ

Tablo 3. İmmünomodülatör Ajanların Yan Etkileri ve Klinik İpuçları

İlaç	Sık Yan Etkiler	Ciddi / Nadir Yan Etkiler	Klinik İpucu
Azatiyoprin ve 6-Merkaptopürin	Bulantı, kusma, hepatotoksisite, lökopeni	Pankreatit (%3-5), lenfoma, non-melanom deri kanseri, fırsatçı enfeksiyon	Pankreatit geri dönüşsüz: AZA kesilmeli, 6-MP'ye geçilmemelidir. TPMT düşüğe doz azalt; yoksa febril nötropeni riski artar
Metotreksat	Bulantı, yorgunluk, mukozit, transaminaz yüksekliliği	Pulmoner toksisite (MTX pnömonisi), hepatik fibrozis, kemik iliği baskılanması, teratojenisite	Folik asit 5 mg/hafta önerilir. Gebelikte kesin kontrendike; etkin kontrasepsiyon zorunlu
Siklosporin	Hipertansiyon, tremor, baş ağrısı, hirsutizm, diş eti hiperplazisi	Nefrotoksisite, nörotoksisite (nöbet), fırsatçı enfeksiyon (PCP), Posterior Lökensefalopati Sendromu (PRES)	Terapötik ilaç izlemi şart (hedef CO: 150-300 ng/mL). Mg düşüklüğü nöbet riskini artırır → Mg replasmanı yap

NMSC: Non-melanom deri kanseri; PCP: *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi; PRES: Posterior Lökensefalopati Sendromu

Yanıt Kaybında Değerlendirme

MTX tedavisine yetersiz yanıt durumunda ilaç formülasyonu (oral/parenteral), doz yeterliliği, tedavi uyumu ve hastalık fenotipi yeniden değerlendirilmelidir. Ülseratif kolitte MTX'e ilişkin etkinlik verileri sınırlı olduğundan, yanıt yetersizliği çoğu zaman yalnızca doz optimizasyonu ile açıklanamaz. Buna karşılık Crohn hastalığında parenteral forma geçiş, doz optimizasyonu ve yakın toksisite izlemi ile tedavi etkinliği artırılabilir. Belirgin yan etki veya gebelik planı durumunda tedavi kesilmeli; uygun hastalarda tiyopürinler, biyolojik ajanlar veya diğer ileri hedefe yönelik tedaviler değerlendirilmelidir.^(12,19,20)

Siklosporin

Formülasyon ve Etki Mekanizması

Siklosporin, T hücre aktivasyonunu baskılayan bir kalsinörin inhibitörüdür. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında kullanım alanı sınırlı olmakla birlikte, özellikle steroid yanıtız akut şiddetli ülseratif kolitte seçilmiş bazı vakalarda etkili bir kurtarma tedavisi seçeneği olarak önerilmektedir.^(5,13)

Endikasyon ve Doz Stratejisi

Akut şiddetli ülseratif kolitte intravenöz kortikosteroidlere yeterli yanıt alınamayan

İBH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR: KONVANSİYONEL TEDAVİ

hastalarda siklosporin önemli bir kurtarma tedavisi seçeneğidir ve özellikle tiyopürin-naif olgularda kullanılabilir. Ancak terapötik ilaç düzeyi izlemi gerektirmesi ve nefrotoksisite, nörotoksisite ile enfeksiyon riski gibi potansiyel yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlanabilmektedir. Hem tiyopürin-naif hem de daha önce tiyopürin kullanmış hastalarda infliksimab diğer önemli kurtarma tedavisi seçeneklerinden biridir.^(13,16)

Siklosporin intravenöz olarak genellikle 2 mg/kg/gün dozunda, kan düzeyi takibi ile (hedef düzey kanda 150-250 ng/mL) başlanır, yanıt klinik olarak 4-7 gün içinde değerlendirilir; olumlu yanıt varsa aynı dozun iki katı oral dozla (hedef 100-200 ng/mL) devam edilir.⁽¹³⁾

Tablo 4. İmmünmodülatör Tedavilerin Karşılaştırması

Özellik	Azatiyoprin	6-Merkaptopürin	Metotreksat
Sınıf	Tiyopürin (prodrug)	Tiyopürin (aktif bileşen)	Antimetabolit (folat antagonisti)
İndüksiyon tedavisi	✗ Kullanılmaz	✗ Kullanılmaz	✓ CH (parenteral)
İdame tedavisi	✓ ÜK + CH	✓ ÜK + CH	✓ CH / ✗ ÜK
Ülseratif kolit etkinliği	✓	✓	✗ Zayıf
Crohn etkinliği	✓	✓	✓
Doz	1.5-2.5 mg/kg/gün	0.75-1.5 mg/kg/gün	25 mg/hafta (indüksiyon); 15 mg/hafta (idame)
Uygulama yolu	Oral	Oral	SC / IM / oral (oral daha az etkili)
Farmakogenetik önemi	✓ TPMT + NUDT15	✓ TPMT + NUDT15	✗ Yok
TDM (Metabolit izlemi)	✓ (6-TGN / 6-MMP)	✓	✗ Rutin değil
En önemli yan etki	Miyelosupresyon	Miyelosupresyon	Hepatotoksisite
Diğer yan etkiler	Pankreatit, enfeksiyon, malignite	AZA ile benzer	Bulantı, sitopeni, akciğer toksisitesi

ÜK: Ülseratif kolit; CH: Crohn Hastalığı; SC: Subkutan; IM: İntramusküler; TPMT: Tiyopürin metiltransferaz; NUDT15: Nudix hidrolaz 15; TDM: Terapötik ilaç izlemi; 6-TGN: 6-Tioguanin nükleotid; 6-MMP: 6-Metilmerkaptopürin.

İBH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR: KONVANSİYONEL TEDAVİ

Yan Etki Profili

Tedavinin erken döneminde hipertansiyon, nefrotoksisite, nörotoksisite (tremor, huzursuzluk) ve elektrolit bozuklukları açısından yakın izlem gerekli olup; kan basıncı, böbrek fonksiyonları, magnezyum düzeyi ve diğer biyokimyasal parametreler düzenli takip edilmelidir.⁽¹³⁾ İM tedaviler ve özellikleri Tablo 4'te, İBH'da İM kullanımıyla ilgili önemli ipuçları ve yaklaşım Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. İmmünmodülatör Tedavide Önemli İpuçları ve Yaklaşım

Konu	Yaklaşım
AZA - pankreatit	AZA'ya bağlı pankreatit geri dönüşüzdür. 6-MP'ye geçiş yapılmalıdır, her iki ilaç da pankreatit yapma riskini taşır.
Tedavi öncesi TPMT testi	TPMT genotipi/fenotipi bakılabiliyorsa; düşük aktivitede %50-75 doz azaltımı, sıfır aktivitede ilaç verilmemesi gerekir. Ancak normal TPMT, toksisiteye karşı tam güvence sağlamaz.
Tedavide 6-TGN/6-MMP izlemi	6-TGN < 230 pmol yetersiz doz veya uyumsuzluk, 6-MMP > 5700 hepatotoksisite riskini işaret eder.
MTX - akciğer toksisitesi	MTX pnömonisi ani dispne, öksürük, ateş ile prezante olabilir; radyolojik görünüm enfeksiyöz pnömoniye benzer. Klinik şüphede MTX derhal kesilmelidir.
Allopürinol optimizasyonu	AZA yanıtızlığında 6-MMP > 5700 ise düşük doz AZA (%25-50) + allopürinol 100 mg/gün kombinasyonu 6-TGN düzeyini artırarak etkinliği artırır ve hepatotoksisiteyi azaltır.
Gebelik ve tiyopürin	AZA ve 6-MP FDA kategori D olmakla birlikte klinik kanı gebelikte devamı yönündedir, hasta bazında karar alınmalıdır. MTX gebelikte kesinlikle kontrendikedir.
Deri kanseri taraması	Non-melanom deri kanseri riskinde artış nedeniyle tiyopürin kullanan hastalar güneşten korunma konusunda uyarılmalı ve yıllık dermatolojik tarama planlanmalıdır.

AZA: Azatiyoprin; 6-MP: 6-merkaptopürin; TPMT: tiyopürin metiltransferaz; 6-TGN: 6-tiyoguanin nükleotid; 6-MMP: 6-metilmerkaptopürin

Kaynaklar

1. Actis GC, Pellicano R, Fagoonee S, et al. History of inflammatory bowel diseases. *J Clin Med*. 2019;8(11):1970. Published November 14, 2019. doi:10.3390/jcm8111970
2. Ye B, van Langenberg DR. Mesalazine preparations for the treatment of ulcerative colitis: Are all created equal? *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015;6(4):137-144. doi:10.4292/wjgpt.v6.i4.137
3. Lyakhovich A, Gasche C. Systematic review: molecular chemoprevention of colorectal malignancy by mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;31. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04195.x
4. Ham M, Moss AC. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012;5(2):113-123. doi:10.1586/ecp.12.2
5. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab178
6. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2024;18(10):1531-1555. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae091.
7. Lichtenstein GR, Loftus EV Jr, Afzali A, et al. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2025;120(6):1225-1264. doi:10.14309/ajg.0000000000003465
8. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(11):CD004118. doi:10.1002/14651858.CD004118.-pub2.
9. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD000543. doi:10.1002/14651858.CD000543.pub5.
10. Paridaens K, Freddi MJ, Travis SPL. The continuing value of mesalazine as first-line therapy for patients with moderately active ulcerative colitis. *Front Gastroenterol (Lausanne)*. 2024;3:1335380. Published June 3, 2024. doi:10.3389/fgstr.2024.1335380
11. Bruscoli S, Pucillo CE, Riccardi C, et al. Glucocorticoid therapy in inflammatory bowel disease: mechanisms and clinical practice. *Front Immunol*. 2021;12:691480. doi:10.3389/fimmu.2021.691480.
12. Park J, Cheon JH. Updates on conventional therapies for inflammatory bowel diseases: 5-aminosalicylates, corticosteroids, immunomodulators, and anti-TNF- α . *Korean J Intern Med*. 2022;37(5):895-905. doi:10.3904/kjim.2022.132.
13. Moran GW, Lamb CA, Hart AL, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: 2025. *Gut*. 2025;74(suppl 1):s1-s101. doi:10.1136/gutjnl-2024-334395.
14. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769-784. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx009.
15. Singh S, Loftus EV Jr, Limketkai BN, et al. AGA living clinical practice guideline on pharmacological management of moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2024;167(7):1307-1343. doi:10.1053/j.gastro.2024.10.001
16. Rosiou K, Selinger CP. Acute severe ulcerative colitis: management advice for internal medicine and emergency physicians. *Intern Emerg Med*. 2021;16(6):1433-1442.

doi:10.1007/s11739-021-02704-0

17. Damião AOMC, de Azevedo MFC, Carlos AS, et al. Conventional therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: A systematic literature review. *World J Gastroenterol.* 2019;25(9):1142-1157. doi:10.3748/wjg.v25.i9.1142.
18. Dewit O, Starkel P, Roblin X. Thiopurine metabolism monitoring: implications in inflammatory bowel diseases. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(11):1037-1047. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02346.x.
19. AlAmeel T, Al Sulais E, Raine T. Methotrexate in inflammatory bowel disease: A primer for gastroenterologists. *Saudi J Gastroenterol.* 2022;28(4):250-260. doi:10.4103/sjg.sjg_496_21
20. Sequier L, Caron B, Loeuille D, et al. Systematic review: Methotrexate—A poorly understood and underused medication in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024;60(6):686-700. doi:10.1111/apt.18194
21. Scott FI, Ananthakrishnan AN, Click B, et al. AGA living clinical practice guideline on the pharmacologic management of moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2025;169(7):1397-1448. doi:10.1053/j.gastro.2025.09.038.

İpek Bilge Aslan, Nalan Gülşen Ünal

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Namık Kemal Mentşe Gastroenteroloji Kliniği, İzmir

GİRİŞ

Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), İBH patofizyolojisinde merkezi bir rol üstlenen pro-inflamatuvar bir sitokindir. İntestinal mukozada aşırı eksprese edilen TNF- α ; nötrofil ve makrofaj aktivasyonunu, bağırsak epitel bariyer bozukluğunu, granülom oluşumunu ve T hücre yaşam süresinin uzamasını tetikler. Anti-TNF ajanları, bu hedefe yönelik geliştirilmiş biyolojik tedavilerin ilk ve en geniş klinik deneyime sahip sınıfını oluşturmaktadır.

1998 yılında infliksimabın (IFX) CH'da onaylanmasıyla başlayan dönem, İBH tedavisinde gerçek anlamda bir paradigma değişiminin habercisi olmuştur. İBH tedavisinde onaylı başlıca anti-TNF ajanlar şunlardır: infliksimab (IFX), adalimumab (ADA), golimumab (GOL) ve sertolizumab pegol (CZP). Bu ajanlar, steroid bağımlı/dirençli orta-ağır İBH'da ve fistülizan CH'da hem mukozal iyileşme hem de uzun dönem remisyon sağlamada standart biyolojik tedavinin temel direğini oluşturmaktadır.⁽¹⁻⁴⁾

Etki Mekanizması

Anti-TNF ajanlar hem çözünür hem de transmembran TNF- α 'ya bağlanarak bu sitokin ile TNF reseptörleri (TNFR1 ve TNFR2) arasındaki etkileşimi bloke eder. Etki mekanizması çok boyutludur. Bunlar;

- **TNF- α nötralizasyonu:** Dolaşımdaki ve dokudaki TNF- α 'nın etkisini inhibe eder; böylece NF- κ B aktivasyonu, pro-inflamatuvar sitokin kaskadı (IL-1, IL-6, IL-8) ve adezyon molekülü ekspresyonu azalır.
- **Transmembran TNF'ye bağlanma:** Kompleman bağımlı ve antikora bağımlı hücrel sitotoksitite aracılığıyla aktive T hücrelerinin ve makrofajların apoptozunu indükler. Bu etki, IFX, ADA ve GOL'de (Fc parçaları sayesinde) daha belirgindir; CZP'de Fc yoktur.^(5,6)
- **Regülatuar T hücre indüksiyonu:** Anti-TNF ajanlar regülatör T hücre popülasyonunu artırarak immün homeostazı yeniden sağlar.
- **Bariyer fonksiyonu koruması:** TNF- α 'nın tight junction proteinlerini bozan etkisini tersine çevirir; mukozal bariyer bütünlüğü restore edilir.

İBH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

ANTI-TNF ALFA TEDAVİSİ

CZP'nin farklı mekanizması şu noktada kritik öneme sahiptir: Pegile Fab fragmanı yapısı nedeniyle plasentayı minimal oranda geçer ve Fc-aracılı sitotoksisteden yoksundur; bu özelliği gebelikte ve Fc-bağımlı etkilere kaçınılmak istendiğinde avantaj sağlar.⁽³⁾

Formülasyonlar ve Doz

Anti-TNF ajanların formülasyon ve doz bilgileri Tablo 1'de özetlenmiştir. 1,2 Tüm ajanlar protein yapısında monoklonal antikorlar olup ısı ve ışığa duyarlıdır; soğuk zincirde saklanmalı (2-8°C) ve dondurulmamalıdır. İFX intravenöz infüzyonla, diğerleri subkutan enjeksiyonla uygulanır.⁽¹⁻⁴⁾

Tablo 1. Onaylı Anti-TNF Ajanların Formülasyon, Endikasyon ve Doz Özellikleri ⁽¹⁻⁶⁾

İlaç	Yapı	Endikasyon	İndüksiyon Dozu	İdame Dozu	Uygulama
İnfliksımab İV	Kimerik (insan/fare) IgG1 Mab	CH ve ÜK	5 mg/kg İV 0,2, ve 6. haftalar	5 mg/kg/İV/8 haftada bir (Doz artışı:10 mg/kg veya interval kısaltma)	İV
İnfliksımab SC	Kimerik IgG1 monoklonal antikor; CT-P13 biyobenzerinin SC formülasyonu	CH ve ÜK	İV (5 mg/kg, 0,2 ve 6. haftalar) ardından SC'ye geçiş	120 mg SC/2 haftada bir (Doz artışı:240 mg/2 hafta)	SC
Adalimumab	Tam insan IgG1 Mab	CH ve ÜK	160 mg SC 0. hafta, sonra 80 mg 2. haftada	40 mg SC/2 haftada bir (Doz artışı:40 mg/hafta)	SC
Golimumab	Tam insan IgG1 Mab	Sadece ÜK	200 mg SC 0. hafta, 100 mg 2. haftada	50 mg SC/4 haftada bir (>80 kg: 100 mg/4 hafta)	SC
Sertolizumab pegol	Pegile Fab fragman (Fc yok)	Sadece CH	400 mg SC 0,2 ve 4. hafta	400 mg SC/4 haftada bir	SC

CH: Crohn hastalığı; ÜK: Ülseratif kolit; İV: İntravenöz; SC: Subkutan

Farmakokinetik Prensipler ve Terapötik İlaç İzlemi

Anti-TNF ajanların serum düzeyleri; inflamasyon yükü, albumin düzeyi, vücut ağırlığı, immünojenisite ve eş zamanlı İM kullanımından etkilenir. Dip serum ilaç düzeyi ölçümü ve anti-ilâç antikor testi terapötik ilaç izleminin (TDM) temelini oluşturur.⁽⁶⁾

Endikasyonlar

Anti-TNF tedavi CH'da; konvansiyonel tedaviye yanıtızsızlık, yan etki veya intolerans gelişen orta-ağır aktif CH, fistülizan CH, hastalık başlangıcında kötü prognoz belirteçleri varlığında: erken top-down stratejide (genç yaş, derin ülserler, steroid bağımlılığı, penetran/strik-türan hastalık, üst GİS tutulumu) ve postoperatif profilaksiste yüksek riskli hastalarda cerrahi sonrası nüksü önlemede hem indüksiyonda hem idamede endikedir.^(1,3)

ÜK'de konvansiyonel tedaviye yanıtızsızlık, yan etki veya intolerans gelişen orta-ağır aktif kolitli hastalarda, akut şiddetli kolitte İV steroide tedavisine yanıtızsızlık durumunda kurtarma tedavisi olarak hem indüksiyon hem idamede anti-TNF tedavisi endikedir.^(2,4)

Ayrıca hem ÜK hem de CH'da;

- Ekstraintestinal manifestasyonlarda (aktif artropati, piyoderma gangrenozum, eritema nodozum, üveit gibi) anti-TNF tedavisi endikedir.⁽¹⁻³⁾
- Pediatrik İBH'da İFX ve ADA hem CH hemde ÜK için onaylıdır.
- Hamilelikte CZP, Fc yokluğu nedeniyle düşük plasental geçiş oranlarına sahiptir. İFX ve ADA üçüncü trimestere kadar devam ettirilir.^(1,2,5)

Anti-TNF Tedavisinde Klinik Kanıtlar ve Yönetim

Anti-TNF tedavilerin gelişim sürecinde gerçekleştirilen temel klinik çalışmalar, bugünkü tedavi yaklaşımının kanıt temelini oluşturmaktadır. Tablo 2'de bu çalışmaların tasarımı ve klinik önemi özetlenmiştir.⁽⁷⁻²¹⁾

Tablo 2. Onaylı Anti-TNF Ajanların Formülasyon, Endikasyon ve Doz Özellikleri⁽¹⁻⁶⁾

Çalışma	Yıl	Hasta grubu	Ana Bulgular / Klinik Önemi
ACCENT I (Hanauer et al.)	2002	Orta-ağır aktif CH; İFX idame (8 haftada bir) vs. plasebo	54. haftada İFX idamede %39 klinik remisyon vs. plasebo %21 (p<0.001). İFX'nin CH'da idamede etkinliğini gösterdi.
ACCENT II (Sands et al.)	2004	Fistülizan CH; İFX 5 mg/kg/8 haftada bir vs. plasebo	54. haftada fistül kapanması: İFX %36 vs. plasebo %19 (p=0.009). Anti-TNF'nin fistülizan CH'da uzun dönem etkinliğini gösteren ilk çalışma
ACT 1 ve 2 (Rutgeerts et al.)	2005	Orta-ağır ÜK; İFX 5-10 mg/kg	ACT-1'de 54. haftada klinik remisyon: İFX 5 mg/kg %34 vs plasebo %16 (p<0.001). ACT çalışmaları, İFX'nin ÜK'de klinik remisyon ve mukozal iyileşme etkinliğini göstererek ilk anti-TNF ÜK endikasyonu-nun temelini oluşturdu.

İBH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

ANTI-TNF ALFA TEDAVİSİ

Çalışma	Yıl	Hasta grubu	Ana Bulgular / Klinik Önemi
SONIC (Colombel et al.)	2010	Biyolojik naif orta-ağır CH; İFX+AZA vs. İFX monoterapi vs. AZA monoterapi	26. haftada steroidsiz remisyon: Kombinasyon %57 vs. İFX %44 vs. AZA %30. Kombinasyon tedavisinin üstünlüğünü destekleyen çalışma. CLASSIC-I: 160/80 mg dozu en iyi remisyon (%36).
CLASSIC I ve II (Hanauer et al.)	2006	ADA indüksiyon ve idame (Biyolojik naif CH)	CLASSIC-II: indüksiyon sonrası remisyonunda olanlarda 56. haftada remisyon idamesi %79. ADA'nın biyolojik naif CH'daki standart dozunu belirledi.
CHARM (Colombel et al.)	2007	Aktif CH; ADA 40 mg/2 haftada vs. ADA 40 mg/haftada vs. plasebo	56. haftada remisyon: ADA %36 vs. plasebo %12 (p<0.001). Fistül kapanması: ADA %33 vs. plasebo %13.
PURSUIT-SC (Sandborn et al.)	2014	Orta-ağır ÜK; GOL indüksiyon	ADA idame rejiminin onaylanmasını sağladı. 6. haftada klinik yanıt: GOL 200/100 mg %55 vs. plasebo %30 (p<0.0001). GOL'in ÜK'de endikasyonunu sağlayan temel çalışma.
PRECISE 1 ve 2 (Schreiber et al.)	2007	Orta-ağır aktif CH; CZP 400 mg SC	PRECISE-2: 26. haftada yanıt %63 vs. plasebo %36. CZP'nin CH'da indüksiyon yanıtı olanlarda idame etkinliğini gösterdi.
REACT (Khanna et al.)	2015	CH; Erken kombine tedavi (anti-TNF ± İM) vs. konvansiyonel step-up yaklaşım	24. ayda majör advers klinik sonuçları (cerrahi, hospitalizasyon, ciddi komplikasyonlar) anlamlı azaldı. Yüksek riskli hastalarda erken agresif tedavi stratejisinin önemini gösteren pragmatik çalışma
SERENE-CD (D'Haens et al.)	2022	Standart doz ADA vs. yüksek doz ADA ile indüksiyon karşılaştırma. İdamede TDM vs. klinik karar dayalı doz optimizasyonu	12. haftada endoskopik yanıt yüksek dozda %43, standart kolda %39 olarak bulunmuştur (p=0,462); fark anlamlı değildir. Proaktif TDM klinik kararlar doz ayarlamasına üstünlük göstermedi.
PANTS Kohortu (Kennedy et al.)	2019	Biyolojik naif aktif lüminal	Düşük anti-TNF ilaç düzeyi ve immünojenisite, primer yanıtsızlık ve non-remisyon ile ilişkili bulundu. İmmünojenisite İFX'da ADA'ya kıyasla daha sık gözlemlendi. TDM'in klinik kararlarda önemini vurgulayan kritik kohort verisi.
CT-P13 SC 1.6 (Schreiber et al.)	2021	CH; İFX veya ADA CH ve ÜK; CT-P13 SC İFX biyobenzer vs. CT-P13 İV İFX biyobenzer	SC İFX için 22. haftada İV İFX'a karşı farmakokinetik non-inferiority gösterildi. SC İFX'da ilaç düzeyleri sürekli ve yüksek seyretti. Benzer etkinlik, güvenlik ve immünojenisite profili. EMA onayının farmakokinetik dayanağı oldu. LIBERTY-CH 54. hafta: Klinik remisyon SC İFX %62 vs. plasebo %32 (p<0.0001); Endoskopik yanıt %51 vs. %18 (p<0.0001).
LIBERTY-CH LIBERTY-UC (Hanauer et al.)	2024	Orta-ağır CH ve ÜK; İV İFX indüksiyon sonrası SC İFX 120 mg/2 haftada vs. plasebo	LIBERTY-UC 54. hafta: Klinik remisyon SC İFX %43 vs. plasebo %21 (p<0.0001). Yeni güvenlik sinyali yok. SC İFX faz 3 etkinlik ve güvenlik verilerini sağlayan pivotal çalışmalar.
PROFILE (Noor et al.)	2024	Yeni tanı aktif CH; Top-down (İFX+İM) vs. akselere step-up	Top-down strateji daha yüksek steroidsiz ve derin remisyon oranları ile ilişkili bulundu. Yeni tanı CH'da erken biyolojik kullanımının potansiyel faydasını destekleyen önemli çalışma.

CH: Crohn hastalığı; ÜK: Ülseratif kolit; İFX: infliximab; ADA: adalimumab; GOL: golimumab; CZP: sertolizumab pegol; TDM: Terapötik ilaç izlemi; SC: Subkutan; İV: İntravenöz; İM: İmmünomodülatör; CT-P13 SC: Infliximab subkutan biyobenzeri

Yan Etkiler

Anti-TNF ajanlarla ilişkili sık ve nadir görülen yan etkiler aşağıda belirtilmiştir.^(1,2,22-30)

Sık görülen yan etkiler;

- **İnfüzyon ve Enjeksiyon Bölgesi Reaksiyonları:** İnfüzyon reaksiyonları, en sık bildirilen yan etki kategorisi arasındadır. Genellikle infüzyon sırasında veya hemen ardından baş ağrısı, titreme, ateş, bulantı ve nadiren hipotansiyon şeklinde ortaya çıkar. SC uygulamalarda lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (kızarıklık, şişlik, ağrı) görece yaygındır ve bir haftaya kadar sürebilir. Anti-ilâç antikorları infüzyon reaksiyonlarının başlıca tetikleyicisidir; bu reaksiyonların büyük çoğunluğu antihistaminikler ve kortikosteroidlerle önlenabilmektedir. Yönetimde hafif reaksiyonlarda infüzyon hızının düşürülmesi ve antihistaminik premedikasyonu yeterlidir; ciddi veya anafilaktik reaksiyonlarda ise infüzyon durdurularak ajan değişikliği gündeme gelir.
- **Enfeksiyonlar:** Anti-TNF tedavileri; tüberküloz, atipik mikobakteri, listeria gibi bakteriyel ve histoplazmoz, kandida, aspergilloz, pnömosistoz gibi fungal fırsatçı enfeksiyonlarla ilişkilendirilmektedir.⁽²²⁾ Ciddi enfeksiyon riskinin en yüksek olduğu durum, anti-TNF ile tiyopürin veya MTX gibi İM birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavileridir. ECCO kılavuzları, fırsatçı enfeksiyon genel riskinin değerlendirilmesi ve latent enfeksiyonların tedavi edilmesi gerektiğini; bu taramanın riski tamamen ortadan kaldırmasa da zorunlu olduğunu vurgulamaktadır.^(1,2,22) Yönetimde, tedavi başlamadan önce tüm İBH hastalarına tüberküloz (TB) taraması (PPD ve/veya IGRA), hepatit B/C serolojisi ve HIV taraması yapılmalıdır; aşı durumu gözden geçirilerek influenza, pnömokok ve diğer ölü aşılar uygulanmalıdır.
- **Dermatolojik Yan Etkiler:** Anti-TNF tedavisi başlangıçta psöriyazis tedavisinde de endike olmasına karşın, paradoksal biçimde İBH hastalarında psöriyaform döküntü ve egzematöz lezyonlara yol açabilmektedir. İnsidansı %1,6-2,3 olup kadın cinsiyet, genç yaşta tedavi başlangıcı, sigara kullanımı ve ileokolonik CH bağımsız olası risk faktörleri arasında yer almaktadır.⁽²³⁾ Yönetimde, hafif-orta dereceli olgularda topikal kortikosteroid ve dermatoloji konsültasyonu yeterli olabilirken, tedaviyi kesmeyi gerektiren ağır tablolarda alternatif biyolojik ajana geçiş (özellikle vedolizumab veya ustekimumab) tercih edilmelidir.

- **İmmünojenisite ve Tedaviye Yanıt Kaybı:** Anti-TNF tedavilerinin etkinliğini sınırlayan en önemli farmakolojik sorun immünojenisitedir. İBH hastalarında yaklaşık %30'a varan anti-TNF tedavisine başlangıçta yanıtızsızlık (primer yanıtızsızlık) oluşabilir. Primer yanıtızsızlık büyük ölçüde farmakodinamik yetersizlikle yani yeterli ilaç düzeyine karşın biyolojik yanıt alınamamasıyla açıklanmakta olup bu durumda doz sıklaştırmasından fayda beklenmez. CH'da anti-TNF'ye primer yanıt verenlerde yıllık tedavi etkinlik kaybı (sekonder yanıtızsızlık) oranı %21 hasta-yılı olarak hesaplanmıştır; 1 yıllık izlemde doz intensifikasyonu gerektiren hasta oranı ise %34 olarak bulunmuştur.⁽²⁴⁾

ÜK'da yıllık sekonder yanıt kaybı oranı İFX için %10, ADA için %13,6 olarak hesaplanmıştır; ilk yıl izlemiyle sınırlı çalışmalarda bu oranların daha yüksek seyrettiği de ayrıca bildirilmektedir.⁽²⁵⁾

Tüm anti-TNF naif İBH hastalarında 12 ayda doz intensifikasyonu gerektiren hasta oranı %28, 36 ayda ise %35 olarak bulunmuştur; yani sekonder yanıt kaybının (immünojenisite) dörtte biri ilk yılda, üçte biri ise üç yılda kümülatif olarak gerçekleşmektedir.^(6,26) PANTS kohort çalışması, İFX ve ADA'nın 1 yıllık izlem sürecinde yanıt kaybı gelişimini, anti-ilâç antikor düzeyleri ve ilâç konsantrasyonları eşliğinde prospektif olarak ortaya koymuştur.⁽¹⁸⁾ Yönetimde TDM önemli rol oynamaktadır: düşük ilâç konsantrasyonu ve anti-ilâç antikor negatifliğinde doz artışı önerilirken, doz optimizasyonuna yanıtızsız olgularda aynı sınıf içinde ya da farklı etki mekanizmalı bir ajana geçiş değerlendirilmelidir. Bir diğer etkin strateji ise anti-TNF tedaviye İM eklenmesidir. Sekonder yanıt kaybı geliştiren hastalarda İM eklenmesi anti-ilâç antikor düzeylerini baskılayarak remisyonun yeniden sağlanmasına katkı sağlayabilir.

Nadir görülen yan etkiler;

- **Latent Tüberküloz Reaktivasyonu:** İBH'da anti-TNF kullanımına bağlı TB reaktivasyon riski artmaktadır. Tüm hastalarda tedavi öncesi tarama zorunludur. Kapsamlı tarama yapılmasına rağmen anti-TNF kullanan hastalarda TB reaktivasyonu %0,05 oranında görülmektedir. Aktif TB'de anti-TNF tedavi kesinlikle kontrendikedir. Latent TB'de profilaktik tedavi başlanmalı, anti-TNF en erken 4 hafta sonra başlanmalıdır. Profilakside genel olarak izoniazid için 9 ay, rifampisin için 4 ay rejimleri önerilmektedir.^(1,2,22)

- **Hepatit B Virüs Reaktivasyonu:** HBV reaktivasyonu açısından HBsAg(+) hastalarda tedavi öncesi anti-viral tedavi başlanmalı; anti-TNF tedavisi süresince ve bitiminden 12 ay sonrasına kadar profilaksi sürdürülmelidir. Anti-HBc(+)/HBsAg(-) hastalarda da reaktivasyon riski nedeniyle profilaksi veya yakın izlem önerilmektedir.^(1,2,22)
- **Lenfoma ve Solid Organ Maligniteleri:** ECCO 2023 malignite kılavuzu, İBH'da anti-TNF monoterapisinin genel kanser veya solid organ malignitesi riskini artırdığına dair güçlü ve tutarlı kanıt bulunmadığını belirtmektedir.⁽²⁷⁾ Bununla birlikte lenfoma ve melanom riskinin artmış olabileceği vurgulanmaktadır. Özellikle tiyopürinle kombinasyon tedavisinde lenfoma riskinde artış söz konusudur. CH olan, 2 yıldan uzun süre kombinasyon tedavisi alan genç erkeklerde, nadir fakat ölümcül olabilen hepatosplenik T hücreli lenfoma riski bulunmaktadır. Tiyopürin tedavisine başlamadan önce genç erkeklerde EBV serolojisinin kontrol edilmesi düşünülmelidir. Yönetimde, özellikle 35 yaş altı erkek İBH hastalarında uzun süreli kombine İM tedaviden mümkün olduğunca kaçınılması önerilmektedir.⁽²⁷⁾ Hem tiyopürin hem de anti-TNF kullanan hastaların düzenli cilt kanseri taramasından geçmesi ve güneşten korunma önlemleri alması önerilir. İmmünsüpresif tedavi alan kadın hastaların genel popülasyona yönelik servikal tarama programlarına katılması teşvik edilmelidir.
- **Demyelinizan Nörolojik Olaylar:** Optik nörit, multipl skleroz benzeri tablo ve Guillain-Barré sendromu gibi demiyelinizan reaksiyonlar İBH'da de bildirilmekle birlikte nadir görülmektedir.⁽²⁸⁾ Semptomlar genellikle tedavinin ilk yılı içinde ortaya çıkmaktadır. Yönetimde, demiyelinizan hastalık ya da multipl skleroz öyküsü bulunan hastalar için anti-TNF ajanlardan kaçınılmalıdır; tedavi süresince nörolojik semptom gelişmesi halinde ajan derhal kesilmelidir.
- **Gebelikte Güvenlilik:** 2023 yılında yayımlanan ECCO Cinsellik, Fertilite, Gebelik ve Laktasyon Kılavuzu, anti-TNF antikorlarının gebelikte düşük riskli olarak kabul edildiğini belirtmektedir.²⁹ Emzirme döneminde anne sütüne geçen İFX miktarı kan düzeyinin yaklaşık 1/200'i kadardır; bu miktar mide ve bağırsakta proteolize uğrayacağından bebekte sistemik immünsüpresyon oluşturması beklenmemektedir. Bu gerekçeyle ECCO dahil uluslararası kılavuzların büyük çoğunluğu anti-TNF tedavisinin emzirmele uyumlu olduğu sonucuna varmaktadır.⁽²⁹⁾ Ancak üçüncü trimesterde İFX ve ADA'nın plasentadan bebeğe aktarıldığı hatırlanmalı

İBH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

ANTI-TNF ALFA TEDAVİSİ

ve doğum sonrası ilk 6 ay bebekte canlı aşılamadan kaçınılmalıdır.

Bu yan etkilerin bütünü değerlendirildiğinde, tedavi başlangıcında standart tarama protokollerinin uygulanması, periyodik terapötik ilaç izlemi ile klinik takip ve yan etki eğitimi, İBH'da anti-TNF güvenliğinin temel taşlarını oluşturmaktadır. Anti-TNF tedavi yönetiminde dikkat edilmesi gereken konular ve yaklaşımların özeti Tablo 3'te derlenmiştir.

Tablo 3. Anti-TNF Tedavi Yönetiminde Dikkat Edilmesi Gereken Konular ve Yaklaşım ^(1,2,22-29)

Konu	Yaklaşım
Tarama: Tüberküloz	Anti-TNF öncesi hem IGRA ve/veya PPD bakılmalıdır; başışikliği baskılanmış hastalarda PPD yanlış negatif verebilir. Akciğer grafisi yapılmalı; şüpheli durumlarda toraks BT değerlendirilmelidir. Latent TB: anti-TNF öncesi en az 4 hafta anti-TB profilaksi. Aktif TB'de anti-TNF KONTRENDİKE.
Tarama: Hepatit B	HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HBc her hastada kontrol edilmeli. HBsAg(+) hastada antiviral profilaksisi başlanmalı, Anti-HBc(+)/HBsAg(-) olgularda yakın izlem veya risk bazlı profilaksi önerilir.
Primer yanıtızsızlık Sekonder yanıtızsızlık	Primer yanıtızsızlık: İndüksiyon sonrası yeterli yanıt YOK; genellikle farmakodinamik yetersizlik veya alternatif mekanizma düşünülmeli → sınıf dışı ajan geç. Sekonder yanıt kaybı: İlaç düzeyi ve antikor ölç. • Düşük ilaç düzeyi/antikor yok a doz artır. • Düşük ilaç düzeyi/antikor var → immünomodülatör ekle veya sınıf dışı geç. • Yeterli ilaç düzeyi/antikor yok → farmakodinamik yetersizlik → sınıf dışı geç.
Hedef serum düzeyleri	İnfliksımab: İdame için $\geq 5 \mu\text{g/mL}$ (mukozal iyileşme için $\geq 7-10 \mu\text{g/mL}$ önerilir). Adalimumab: $\geq 7.5 \mu\text{g/mL}$.
İmmünojenisite ve kombinasyon stratejisi	Anti-TNF monoterapisinde antikor gelişimi +. İmmünomodülatör eklenmesi antikor gelişimini azaltır ve ilaç düzeyini artırır. Kılavuzlar, anti-TNF başlanırken kombinasyon tedavisini desteklemektedir (özellikle İFX için).
Paradoksal psöriazis	Anti-TNF kullanan hastalarda yeni başlayan psöriazis (özellikle palmoplantar ve püstüler tip) paradoksal reaksiyon olarak görülebilir. Dermatoloji konsültasyonu ve topikal tedavi ilk basamak. Ciddi/dirençli anti-TNF kesilmeli ve diğer biyolojik tedavilere geçilmeli.
Gebelik ve emzirme	IgG1 antikorları (İFX, ADA, GOL) plasentayı geçer; 3. trimesterde fetal kanda yüksek düzeye ulaşabilir. Genel kural: gebelik süresince hastalık kontrolünde fayda riskten büyük. CZP: Fc parçası yok → plasentadan minimal geçiş → gebelikte tercih edilebilir. Emzirme: tüm anti-TNF'ler anne sütüne minimal geçer, genellikle güvenli kabul edilir.
Biyobenzer kullanımı	Referans ürünlere biyoeşdeğer etkinlik ve güvenlik onaylanmıştır. Aktif hastalık yokken referanstan biyobenzer geçiş klinik açıdan güvenli kabul edilmektedir. Hastalara geçiş öncesi bilgi verilmelidir.

IGRA: İnterferon gamma salınım testi; PPD: Tüberkülin deri testi; TB: Tüberküloz; HBV: Hepatit B virüsü; ADA: Adalimumab; TDM: Terapötik ilaç izlemi; CZP: Certolizumab pegol.

İBH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

ANTI-TNF ALFA TEDAVİSİ

Anti-TNF tedavi ve immünsüpresyonla ilgili yan etkiler göz önüne alındığında anti-TNF tedavi öncesi değerlendirme, tedavi sonrası yaklaşım ve doz optimizasyonu Şekil 1’de özetlenmiştir.

Şekil 1. Anti-TNF Tedavisinde Klinik Karar Yönetimi (1,2,6,22-30)

ANTI-TNF BAŞLANMASI: Hasta Seçimi ve Başlangıç Değerlendirmesi
Endikasyon doğrultusunda: Orta-ağır İBH + steroid bağımlılık/direnç/yan etki veya fistülizan CH
Mutlak/rölatif kontrendikasyonları değerlendir: Aktif TB veya ciddi enfeksiyon NYHA III-IV KKY Aktif/yakın tarihli malignite (<5 yıl/ bireysel risk-yarar kararı) Demiyelinizan hastalık Hepatit B
Tedavi öncesi tarama: İGRA/PPD/akciğer grafisi (latent TB) Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri kreatinin viral seroloji Gebelik testi (gerekirse)
Ajan seçimi: CH: İFX, ADA veya CZP (fistülizan CH’da İFX tercih edilebilir) ÜK: İFX, ADA veya GOL Maliyet açısından biyobenzer seçeneği değerlendir → İFX seçildiyse: IV mi, SC mi? IV: Standart indüksiyon + idame SC: IV indüksiyon sonrası SC idameye geçiş - infüzyon ünitesi erişim sorunu, hasta tercihi
Kombinasyon kararı: İmmünomodülatör (AZA/MTX) eklenmesi önerilir (Özellikle İFX tedavisine) → antikor gelişimini azaltır, ilaç düzeyini artırır
▼ İNDÜKSİYON SONRASI DEĞERLENDİRME (12-14. Hafta)
Klinik yanıt + CRP/fekal kalprotektin kontrolü → Hedef: semptomatik remisyon + belirgin biyobelirteç düşüşü Endoskopik değerlendirme: 6-12 ay içinde mukozal iyileşme hedeflenmeli
▼ SEKONDER YANIT KAYBI YÖNETİMİ
Serum ilaç düzeyi + Anti-ilac antikorlu ölç • Düşük ilaç düzeyi + Anti-ilac antikorlu (-): Farmakokinetik kayıp → Doz artır veya interval kısalt • Düşük ilaç düzeyi + Anti-ilac antikorlu (+): İmmünojenik kayıp → İmmünomodülatör ekle veya sınıf değiştir • Yeterli ilaç düzeyi + Anti-ilac antikorlu (-): Farmakodinamik yetersizlik → Sınıf değiştir (VDZ, UST, JAKi)
Remisyon sağlandıktan sonra de-eskalasyon tartışması → SPARE kanıtları: Biyoloji tedavi devam + immunomodülatör kesilmesi güvenli olabilir → Karar hasta bazında alınmalı

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları; CH: Crohn Hastalığı; TB: Tüberküloz; NYHA: New York Heart Association;
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği; HBV: Hepatit B virüsü; İGRA: İnterferon gamma salınım testi; PPD: Tüberküloz deri testi;
İFX: İnfliksımab; ADA: Adalimumab; CZP: Certolizumab; ÜK: Ülseratif kolit; GOL: Golimumab; IV: İntravenöz; SC: Subkutan;
AZA: Azatiyoprin; MTX: Metotreksat; VDZ: Vedolizumab; UST: Ustekinumab; JAKi: JAK inhibitörü

Anti-TNF Biyobenzerleri

Anti-TNF biyobenzerleri, referans ürünlerle karşılaştırılabilir etkinlik, güvenlik ve immünojenisite profiline sahip onaylı biyolojik ilaçlardır. Türkiye dahil pek çok ülkede İFX ve ADA'nın birden fazla biyobenzeri kullanıma girmiştir. İBH'da biyobenzerlerin referans ürünlerin yerini alabileceği kabul edilmekte ve aktif hastalık bulunmayan stabil hastalarda geçişin güvenli olduğu vurgulanmaktadır.^(5,31) Ayrıca güncel olarak İFX SC biyobenzer molekülü (CT-P13 SC) geliştirilmiş olup, İFX İV biyobenzeri (CT-P13 İV) ile aynı aktif maddeyi içerir, ancak subkutan uygulamaya uyarlanmış formülasyondur. İBH endikasyonunda EMA onayını 2020'de, FDA onayı 2023'te almıştır. LIBERTY-CH ve LIBERTY-UC faz 3 çalışmalarında, CT-P13 İV indüksiyonu sonrası CT-P13 SC ile idame tedavisinin hem CH hem ÜK klinik remisyon ve endoskopik yanıt açısından plaseboya üstün olduğu gösterilmiş ve yeni bir güvenlik sinyali saptanmamıştır.⁽²⁰⁾ SC formülasyonun en önemli avantajlarından biri, iki haftada bir düzenli uygulamayla CT-P13 İV göre daha stabil ve sürekli serum ilaç düzeyleri sağlamasıdır.⁽¹⁹⁾ Bununla birlikte CT-P13 SC için hedef serum ilaç düzeylerinin CT-P13 İV ile tamamen aynı kabul edilmemesi gerektiği, bu konuda prospektif TDM çalışmalarına ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır.⁽³²⁾ Mevcut veriler, remisyonda stabil seyreden ve CT-P13 İV kullanan hastalarda CT-P13 SC formülasyona geçişin hem standart hem yoğunlaştırılmış İV rejimlerden sonra güvenli ve etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca LIBERTY uzatma analizlerinde, 120 mg/2 hafta tedavisi sırasında yanıt kaybı gelişen hastalarda 240 mg/2 hafta doz artışı ile olgularda yeniden klinik yanıt veya remisyon elde edildiği bildirilmiştir.⁽³²⁾ Bu bulgular, CT-P13 SC'nin CT-P13 İV doz artırımı veya doz sıkılaştırma stratejilerine benzer şekilde optimize edilebileceğini düşündürmektedir.

CT-P13 SC formülasyon özellikle infüzyon merkezine erişim güçlüğü yaşayan, evde tedavi bağımsızlığı isteyen veya İV idame tedavisinde stabil remisyonda olup geçiş planlanan hastalarda önemli bir seçenek olarak değerlendirilebilir.⁽³²⁾

Maliyet etkinlik açısından biyobenzerler, daha fazla hastanın biyolojik tedaviye erişimini sağlamada, özellikle top-down stratejinin daha geniş uygulanmasında önemli bir rol üstlenmektedir.^(5,31)

Anti-TNF Tedavide De-eskalasyon ve Tedavi Döngüsü

Son yıllarda kombinasyon tedavisinde de-eskalasyon stratejileri, özellikle uzun dönem remisyon sağlanan CH'da önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. SPARE çalışmasında, İFX ve İM kombinasyonu altında stabil remisyonunda olan hastalarda İFX kesilmesi, kombinasyon tedavisinin sürdürülmesine kıyasla daha yüksek relaps oranları ile ilişkili bulunurken; İM kesilmesi daha düşük relaps riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, uygun hastalarda biyolojik ajan yerine eşlik eden İM tedavisinin kesilmesinin daha güvenli bir de-eskalasyon yaklaşımı olabileceğini düşündürmektedir.⁽³⁰⁾

Anti-TNF tedavinin elektif olarak kesilmesi ise rutin olarak hastalara önerilmemelidir; ancak derin klinik, biyokimyasal ve endoskopik remisyonunda olan seçilmiş düşük riskli hastalarda bireyselleştirilmiş olarak değerlendirilebilir. Anti-TNF tedavisinin kesilmesi sonrası relaps riski yaklaşık 1 yılda %40, 2 yılda ise %50 civarındadır; buna karşın relaps gelişen hastaların büyük bölümünde aynı anti-TNF ajanıyla yeniden tedavi sonrası remisyon tekrar sağlanabilmektedir. ECCO, özellikle rezidüel inflamasyon bulgusu olmayan, CRP ve fekal kalprotektin düzeyleri normal seyreden, perianal/fistülizan hastalığı bulunmayan ve sigara içmeyen hastalarda biyolojik tedavi döngüsü ("biocycling") yaklaşımının düşünülebileceğini belirtmektedir. Bununla birlikte tedavi kesilmesi sonrası özellikle ilk yıl yakın biyobelirteç izlemi önerilmekte; karar sürecinin relaps riski, hastalık fenotipi, güvenlik, maliyet ve hasta tercihi göz önünde bulundurularak ortak hekim-hasta kararı şeklinde yürütülmesi gerekir.⁽³³⁾

Kaynaklar

1. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2024;18(10):1531-1555. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae0912.
2. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab178
3. Lichtenstein GR, Loftus E V, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2018;113(4):481-517. doi:10.1038/ajg.2018.27
4. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1450-1461. doi:10.1053/j.gastro.2020.01.006
5. Danese S, Fiorino G, Raine T, et al. ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease—An Update. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):26-34. doi:10.1093/ecco-jc-c/jjw198
6. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(9):1655-1668.e3. doi:10.1016/j.cgh.2019.03.037
7. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541-1549. doi:10.1016/S0140-6736(02)08512-4.
8. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350(9):876-885. doi:10.1056/NEJMoa030815.
9. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-2476. doi:10.1056/NEJMoa050516.
10. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-1395. doi:10.1056/NEJMoa0904492.
11. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323-333. doi:10.1053/j.gastro.2005.11.030.
12. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56(9):1232-1239. doi:10.1136/gut.2006.106781.
13. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52-65. doi:10.1053/j.gastro.2006.11.041.
14. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):85-95. doi:10.1053/j.gastro.2013.05.048.

15. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007;357(3):239-250. doi:10.1056/NEJMoa062897.
16. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt L, Greenberg GR, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10006):1825-1834. doi:10.1016/S0140-6736(15)00068-9.
17. D'Haens GR, Sandborn WJ, Loftus EV Jr, et al. Higher vs Standard Adalimumab Induction Dosing Regimens and Two Maintenance Strategies: Randomized SERENE CD Trial Results. *Gastroenterology.* 2022;162(7):1876-1890. doi:10.1053/j.gastro. 2022.01.044
18. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(5):341-353. doi:10.1016/S2468-1253(19)30012-3.
19. Schreiber S, Ben-Horin S, Leszczyszyn J, et al. Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2021;160(7):2340-2353. doi:10.1053/j.gastro.2021.02.068
20. Hanauer SB, Sands BE, Schreiber S, et al. Subcutaneous Infliximab (CT-P13 SC) as Maintenance Therapy for Inflammatory Bowel Disease: Two Randomized Phase 3 Trials (LIBERTY). *Gastroenterology.* 2024;167(5):919-933. doi:10.1053/j.gastro.2024.05.006
21. Noor NM, Lee JC, Bond S, et al. A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn's disease (PROFILE): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024;9(5):415-427. doi:10.1016/S2468-1253(24)00034-7
22. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2021;15(6):879-913. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab052
23. Xie W, Xiao S, Huang H, Zhang Z. Incidence of and Risk Factors for Paradoxical Psoriasis or Psoriasiform Lesions in Inflammatory Bowel Disease Patients Receiving Anti-TNF Therapy: Systematic Review With Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2022;13:847160. Published 2022 Mar 1. doi:10.3389/fimmu.2022.847160
24. Churlaud G ve ark. Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of anti-TNF α dose intensification in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(10):1333-1344. doi:10.1111/apt.14031
25. Savelkoul EHJ ve ark. Systematic Review and Meta-analysis: Loss of Response and Need for Dose Escalation of Infliximab and Adalimumab in Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2023;29(10):1633-1647. doi:10.1093/ibd/izac200
26. Guberna L ve ark. Frequency and Effectiveness of Empirical Anti-TNF Dose Intensification in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review with Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021;10(10):2132. doi:10.3390/jcm10102132
27. Gordon H, Biancone L, Fiorino G, et al. ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis.* 2023;17(6):827-854. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac187

28. Zhang, W., Xie, W., Sun, Y., Xiao, S., & Zhu, N. (2024). Risk of Inflammatory Central Nervous System Diseases After Tumor Necrosis Factor-Inhibitor Treatment for Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Neurology*, 81(12), 1284-1294. <https://doi.org/10.1001/jama-neurol.2024.3524>
29. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J Crohns Colitis*. 2023;17(1):1-27. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac115
30. Louis E, Resche-Rigon M, Laharie D, et al. Withdrawal of infliximab or concomitant immunosuppressant therapy in patients with Crohn's disease on combination therapy (SPARE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(3):215-227. doi:10.1016/S2468-1253(22)00385-5
31. Meade S, Squirell E, Hoang TT, Chow J, Rosenfeld G. An Update on Anti-TNF Biosimilar Switching—Real-World Clinical Effectiveness and Safety. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2024;7(1):30-45. doi:10.1093/jcag/gwad027
32. Schreiber S, Panaccione R, Lindsay JO, Danese S, Sands BE, Reinisch W, et al. Exposure-response relationship and immunogenicity of subcutaneous infliximab CT-P13 in inflammatory bowel disease: post hoc analyses of the LIBERTY studies. *J Crohns Colitis*. 2024;18(6):1021-1032. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad212
33. Noor NM, Sousa P, Bettenworth D, et al. ECCO Topical Review on Biological Treatment Cycles in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2023;17(7):1031-1045. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad001

Tarık Kani, Özlen Atuğ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Namık Kemal Mentşe Gastroenteroloji Kliniğı, İzmir

VEDOLİZUMAB

Giriş

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), başlıca ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığını (CH) kapsayan, kronik, relaps-remisyon seyirli immün aracılı gastrointestinal hastalıklardır. Son yirmi yılda biyolojik ajanların kullanıma girmesiyle birlikte İBH tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş, özellikle anti-tümör nekroz faktörü (anti-TNF) ajanlar hastalık kontrolünde paradigma değişikliğine yol açmıştır. Bununla birlikte anti-TNF tedavilere primer yanıtızsızlık, sekonder yanıt kaybı, immünojenisite ve enfeksiyon riski gibi sorunlar yeni hedefe yönelik tedavilere olan ihtiyacı artırmıştır.⁽¹⁾

Vedolizumab, bağırsak-selektif etki mekanizmasına sahip ilk biyolojik ajan olup $\alpha 4\beta 7$ integrinini hedefleyen humanize monoklonal antikordur. Bağırsak mukozasına lenfosit göçünü inhibe ederek etki gösterir ve sistemik immünsüpresyonun sınırlı olması nedeniyle özellikle güvenlik açısından önemli avantajlar sunar. Vedolizumab orta-ağır aktif ÜK ve CH tedavisinde kullanım onayı almış, daha sonra poşit tedavisinde de etkinliğı gösterilmiştir.⁽²⁾

Bu bölümde vedolizumabın etki mekanizması, farmakolojisi, klinik etkinliğı, güvenlik verileri, özel hasta gruplarındaki kullanımı ve güncel tedavi stratejilerindeki yeri ele alınacaktır.

Etki Mekanizması

İBH patogeneğinde bağırsak mukozasına aktive T-lenfosit göçü temel olaylardan biridir. Lenfositlerin damar endoteline adezyonu ve inflamasyon bölgesine migrasyonu integrinler aracılığıyla gerçekleşir. $\alpha 4\beta 7$ integrini bağırsak-homing özelliğı taşıyan lenfositler üzerinde bulunur ve mukozal vasküler adresin hücre adezyon molekülü-1 (MAdCAM-1) ile etkileşime girer.⁽³⁾

Vedolizumab, $\alpha 4\beta 7$ integrinine selektif olarak bağlanarak bu etkileşimi inhibe eder ve lenfositlerin intestinal mukozaya geçişini engeller. Böylece bağırsakta inflamatuvar yanıt baskılanır. Natalizumab gibi diğer anti-integrin ajanlardan farklı olarak $\alpha 4\beta 1$ integrinini inhibe etmez; bu nedenle santral sinir sistemine lenfosit geçişi korunur ve progresif multifokal lökoensefalopati riski belirgin şekilde düşüktür.^(4,5)

Bağırsak-selektif etki mekanizması vedolizumabın en önemli avantajıdır. Sistemik sitokin baskılanmasının minimal olması enfeksiyon ve malignite riskinin daha düşük olabileceğini düşündürmektedir.

Farmakoloji ve Uygulama

Vedolizumab intravenöz formda 300 mg dozunda uygulanır. Standart indüksiyon şeması 0, 2 ve 6. haftalarda infüzyon şeklindedir. İdame tedavisi her 8 haftada bir sürdürülür.

İlacın serum yarı ömrü yaklaşık 26 gündür. Vedolizumab düşük immünojenisiteye sahiptir ve anti-ilac antikor gelişimi nadirdir.⁽⁶⁾

Bazı hastalarda özellikle sekonder yanıt kaybı geliştiğinde doz yoğunlaştırması uygulanabilir. Klinik pratikte 8 haftalık uygulama aralığının 4 haftaya düşürülmesi de gerektiğinde uygulanabilir bir seçenektir.

Ülseratif Kolitte Etkinlik

Vedolizumabın ÜK'deki etkinliği ilk olarak GEMINI 1 çalışmasında gösterilmiştir. Orta-ağır aktif ÜK hastalarında vedolizumab, plaseboya göre anlamlı derecede daha yüksek klinik yanıt, klinik remisyon ve mukozal iyileşme oranları sağlamıştır. 52. haftada klinik remisyon oranı vedolizumab grubunda yaklaşık %42-45 iken plasebo grubunda %16 olarak bildirilmiştir.^(7,8)

Daha sonra gerçekleştirilen VARSITY çalışması vedolizumabı adalimumab ile doğrudan karşılaştıran ilk faz 3b çalışmasıdır. Bu çalışmada vedolizumab klinik remisyon ve endoskopik iyileşme açısından adalimumabdan üstün bulunmuştur. Ayrıca enfeksiyon oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir.^(9,10)

Gerçek yaşam verileri de vedolizumabın ÜK'de etkili olduğunu desteklemektedir. Gözlemsel çalışmalarda idame döneminde klinik remisyon oranları yaklaşık %45 civarında bildirilmektedir.⁽¹¹⁾

Crohn Hastalığında Etkinlik

Crohn hastalığında vedolizumabın etkinliği GEMINI 2 ve GEMINI 3 çalışmaları ile gösterilmiştir. GEMINI 2 çalışmasında 52. haftada klinik remisyon oranları vedolizumab alan hastalarda %36-39 iken plasebo grubunda %22 olarak saptanmıştır.^(12,13)

Gerçek yaşam meta-analizlerinde Crohn hastalarında indüksiyon döneminde klinik remisyon oranı yaklaşık %36, idame döneminde ise %39 olarak bildirilmektedir.⁽¹¹⁾

Anti-TNF-naif hastalarda tedavi başarısı daha yüksektir. Bu durum vedolizumabın erken biyolojik kullanım stratejilerinde önem kazanmasına yol açmıştır.

Mukozal İyileşme ve Derin Remisyon

Modern İBH tedavisinde hedef yalnızca semptom kontrolü değil, aynı zamanda endoskopik iyileşme ve transmural inflamasyonun baskılanmasıdır. Vedolizumab ile mukozal iyileşme oranlarının özellikle ÜK'de belirgin olduğu gösterilmiştir.

VERSIFY çalışmasında Crohn hastalarında 26. haftada endoskopik yanıt %25, 52. haftada ise %54 olarak bildirilmiştir.⁽¹⁴⁾

Histolojik iyileşme üzerine etkileri konusunda veriler giderek artmaktadır. Özellikle ÜK'de histolojik remisyonun uzun dönem prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir.

Güvenlik Profili

Vedolizumabın en önemli avantajlarından biri güvenlilik profilidir. Klinik çalışmalar ve gerçek yaşam verileri ilacın uzun dönem kullanımında ciddi güvenlilik sinyali göstermemiştir.⁽²⁾

Vedolizumab sistemik immünsüpresyonun sınırlı olması nedeniyle ciddi enfeksiyon açısından avantajlı görünmektedir. GEMINI çalışmalarında ciddi enfeksiyon oranları plaseboya benzer bulunmuştur.

VARSITY çalışmasında vedolizumab grubunda enfeksiyon oranları adalimumab grubuna göre daha düşük saptanmıştır.

Tüberküloz reaktivasyonu ile güçlü bir ilişki gösterilmemiş olsa da klinik pratikte çoğu merkez tedavi öncesi latent tüberküloz taraması yapmaktadır.

Uzun dönem veriler vedolizumabın malignite riskini artırmadığını düşündürmektedir. Özellikle önceki malignite öyküsü olan hastalarda güvenlik verileri görece olumludur.

İnfüzyon reaksiyonları nadirdir ve genellikle hafif düzeydedir.

Tedavi Sıralamasında Vedolizumabın Yeri

Vedolizumab yaşlı hastalarda, malignite öyküsü olan bireylerde, anti-TNF intoleransı gelişen hastalarda avantaj sağlayabilir. Günümüzde tedavi seçimi kişiselleştirilmiş yaklaşım temelinde yapılmalıdır. Hastalık fenotipi, inflamasyon yükü, komorbiditeler, enfeksiyon riski ve hasta tercihleri dikkate alınmalıdır.

Sonuç

Vedolizumab, bağırsak-selektif etki mekanizması sayesinde İBH tedavisinde önemli bir yere sahip biyolojik ajandır. Hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığında etkinliği randomize kontrollü çalışmalar ve gerçek yaşam verileriyle gösterilmiştir. Özellikle güvenlik profilinin güçlü olması, enfeksiyon ve malignite riskinin görece düşük olması nedeniyle yaşlı hastalar, komorbiditesi bulunan bireyler ve malignite öyküsü olan hastalarda önemli avantaj sağlar.

Klinik uygulamada vedolizumabın yeri giderek genişlemekte; özellikle kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri ve kombinasyon tedavileri bağlamında gelecekte daha da önemli hale gelmesi beklenmektedir.

USTEKINUMAB

Giriş

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), başlıca Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere, gastrointestinal sistemin kronik, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, immün aracılı inflamatuvar hastalıklardır. Hastalıkların etiyopatogenezinde genetik yatkınlık, çevresel faktörler, intestinal mikrobiyota ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimler rol oynamaktadır. Konvansiyonel tedaviler birçok hastada yetersiz kalmakta veya uzun dönemde yan etkilerle sınırlanmaktadır.^(15,16)

Biyolojik ajanların kullanıma girmesiyle birlikte tedavi hedefleri semptom kontrolünden endoskopik iyileşme ve derin remisyona kaymıştır. Bu çerçevede IL 12 ve IL 23 yolaklarının hedeflenmesi, İBH tedavisinde önemli bir dönüm noktası oluşturmuştur.⁽¹⁵⁾

Etki Mekanizması

Ustekinumab, insan kaynaklı IgG1 kappa monoklonal antikor olup IL 12 ve IL 23 sitokinlerinin ortak p40 alt birimini hedefler. Bu etki sonucunda sitokinlerin reseptörlerine bağlanması engellenir, IL 12 inhibisyonu ile Th1 hücre aktivasyonu ve IFN γ üretimi azalır, IL 23 inhibisyonu ile Th17 hücre yanıtı ve IL 17/IL 22 üretimi baskılanır. Bu mekanizma sayesinde intestinal mukozadaki kronik inflamasyon kontrol altına alınır.^(15,17)

Farmakoloji ve Uygulama

Ustekinumabın uzun yarılanma ömrü ve düşük immünojenisitesi, seyrek dozlama ile uzun süreli kullanım imkânı sağlar.⁽¹⁷⁾ İndüksiyon tedavisi intravenöz 6 mg/kg tek doz, idame tedavisi ise subkutan 90mg 8 haftada bir olarak uygulanmaktadır. Sekonder yanıt kaybı gelişen hastalarda doz aralığının 4 haftaya kısaltılması, klinik yanıtı artırabilmektedir.^(17,18)

Ülseratif Kolitte Etkinlik

Ustekinumabın ülseratif kolitte etkinliği UNIFI çalışması ile gösterilmiştir. Orta şiddetli ÜK hastalarında ustekinumab klinik remisyon oranlarını artırmış, steroidsiz remisyon sağlamış, endoskopik aktivitede anlamlı azalma göstermiştir.^(15,16)

Gerçek yaşam verilerinde de ustekinumabın etkili ve sürdürülebilir bir seçenek olduğu göstermektedir.⁽¹⁸⁾

Crohn Hastalığında Etkinlik

Crohn hastalığında ustekinumab etkinliği UNITI 1, UNITI 2 ve IM UNITI faz III çalışmalarında gösterilmiştir. Bu çalışmalarda anti TNF yanıtı hastalarda klinik yanıt, uzun dönem idame tedavisinde remisyonunun sürdürülmesi, iyi tolere edilen bir güvenlik profili bildirilmiştir.^(15,18) Gerçek yaşam çalışmaları, çoklu biyolojik tedavi başarısızlığı olan hastalar da dahil olmak üzere ustekinumabın etkili olduğu gösterilmiştir.^(18,19)

Mukozal İyileşme ve Derin Remisyon

Modern İBH tedavisinin temel hedeflerinden biri mukozal iyileşme ve derin remisyonudur. Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda endoskopik aktivitede gerileme, CRP ve fekal kalprotektin gibi biyokimyasal belirteçlerde iyileşme gösterilmiştir.^(17,19)

Güvenlik Profili

Ustekinumab, sürdürülebilir bir güvenlik profiline sahiptir. Klinik çalışmalarda ve uzun dönem izlemde düşük ciddi enfeksiyon oranları, düşük immünojenisite oranı bildirilmiş ve malignite riskinde anlamlı artış saptanmamıştır.^(15,17,19) İleri yaş ve komorbid hastalığı olan bireylerde de güvenle kullanılabilir.

Tedavi Sıralamasında Ustekinumabın Yeri

Güncel kılavuzlar ve gerçek yaşam verilerine göre ustekinumab, anti TNF başarısızlığı sonrası ikinci veya üçüncü basamakta etkili olarak izlenmiştir.^(16,19) Yine vedolizumab gibi, kişiselleştirilmiş yaklaşım yapılmalıdır. Hastalık fenotipi, inflamasyon yükü, komorbiditeler, enfeksiyon riski ve hasta tercihleri dikkate alınmalıdır.

Sonuç

Ustekinumab, IL 12/23 yolaklarını hedefleyen özgün etki mekanizması ile Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte etkili, güvenli ve sürdürülebilir bir biyolojik ajan olarak modern İBH tedavi algoritmalarında güçlü bir konuma sahiptir. Klinik remisyonun ötesinde mukozal iyileşme ve derin remisyonla olan katkısı, hastalık seyrinin uzun dönemde iyileştirilmesine olanak sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. Crooks, B., T. Barnes, and J.K. Limdi, Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms. *Drugs Context*, 2020. 9.
2. Honap, S., et al., An update on the safety of long-term vedolizumab use in inflammatory bowel disease. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2023. 22(9): p. 767-776.
3. Thomas, S. and D.C. Baumgart, Targeting leukocyte migration and adhesion in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammopharmacology*, 2012. 20(1): p. 1-18.
4. Feagan Brian, G., et al., Treatment of Ulcerative Colitis with a Humanized Antibody to the $\alpha 4\beta 7$ Integrin. *New England Journal of Medicine*. 352(24): p. 2499-2507.
5. Feagan, B.G., et al., Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the $\alpha 4\beta 7$ integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008. 6(12): p. 1370-7.
6. Vermeire, S., et al., Efficacy and Safety of Subcutaneous Vedolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the VISIBLE 2 Randomised Trial. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2022. 16(1): p. 27-38.
7. Feagan, B.G., et al., Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*, 2013. 369(8): p. 699-710.
8. Mosli, M.H., et al., Vedolizumab for Induction and Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2015. 21(5): p. 1151-1159.
9. Sands, B.E., et al., Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*, 2019. 381(13): p. 1215-1226.
10. Farrell, R.J., Biologics beyond Anti-TNF Agents for Ulcerative Colitis — Efficacy, Safety, and Cost? *New England Journal of Medicine*, 2019. 381(13): p. 1279-1281.
11. Macaluso, F.S., M. Ventimiglia, and A. Orlando, Effectiveness and Safety of Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Meta-analysis of Observational Studies. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2023. 17(8): p. 1217-1227.
12. Sandborn, W.J., et al., Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*, 2013. 369(8): p. 711-721.
13. Sands, B.E., et al., Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology*, 2014. 147(3): p. 618-627.e3.
14. Danese, S., et al., Endoscopic, Radiologic, and Histologic Healing With Vedolizumab in Patients With Active Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 2019. 157(4): p. 1007-1018.e7.
15. Feagan, B.G., et al., Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*, 2016. 375(20): p. 1946-1960.
16. Sands, B.E., et al., Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*, 2019. 381(13): p. 1201-1214.
17. Hanauer, S.B., et al., IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*, 2020. 14(1): p. 23-32.
18. Amiot, A., et al., Effectiveness and safety of ustekinumab induction therapy for 103 patients with ulcerative colitis: a GETAID multicentre real-world cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020.

51(11): p. 1039-1046.

19. Honap, S., et al., Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci, 2022. 67(3): p. 1018-1035.

Ülkü Dağılı

Başkent Üniversitesi, Ankara Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

İnflamatuvar barsak hastalıklarında (İBH) “küçük molekül” başlığı altında, güncel pratikte esas olarak Janus (JAK) kinaz inhibitörleri ve sfingozin-1-fosfat (S1P) reseptör modülatörleri yer almaktadır. Bu ajanlar; **oral kullanım, hızlı etki başlangıcı, immünojenisite olmaması** ve kısa/orta yarı ömürleri nedeniyle özellikle **orta-ağır aktif** ülseratif kolit (ÜK) ve seçilmiş hastalarda Crohn hastalığında (CH) tedavi algoritmalarına girmiştir.⁽¹⁻⁴⁾

JAK inhibitörleri için kılavuzlar: ≥ 65 yaş, kardiyovasküler risk, malignite öyküsü ve/veya uzun süreli sigara kullanımı gibi risk profillerinde mümkünse alternatif tedavilerin tercih edilmesini, kullanımda ise en düşük etkili doz yaklaşımını vurgular.⁽¹⁻⁵⁾

ETKİ MEKANİZMASI

JAK İnhibitörleri (Tofasitinib, Upadasitinib, Filgotinib)

JAK inhibitörleri, sitokin reseptör sinyal iletiminde rol alan JAK-STAT yollarını baskılayarak inflamasyonu azaltır. İBH’da klinik kullanımda tofasitinib (fonksiyonel olarak pan-JAK), upadacitinib (JAK1-selektif) ve bazı bölgelerde filgotinib (JAK1-seçici) bulunur. JAK’lar, tip I ve tip II sitokin reseptörlerinin sitoplazmik alanlarına yapısal olarak bağlı reseptör olmayan tirozin kinaz proteinleridir. Dört JAK izoformu, interlökinler, interferonlar, hormonlar ve koloni uyarıcı faktörler de dahil çok sayıda faktör için sinyal dönüştürür ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) yoluyla sinyal iletimini düzenler. JAK fosforilasyonunun ve ardından STAT aktivasyonunun inhibisyonu, bağırsak homeostazı ve inflamasyon için hayati önem taşıyan yollar da dahil olmak üzere sitokin sinyallemede geniş bir bozulmaya yol açar.⁽¹⁻³⁾

S1P Reseptör Modülatörleri (Ozanimod, Etrasimod)

S1P (sphingosine-1-phosphate) reseptörleri, lenfositlerin lenf nodlarından periferik dolaşıma çıkışını düzenleyen ana sinyal eksenidir. S1P modülatörleri, fonksiyonel olarak S1P1 reseptöründe internalizasyona yol açarak lenfosit çıkışını azaltır;

böylece periferik kanda dolaşan lenfosit sayısı düşer, barsak mukozasına immün hücre göçü azalır ve inflamasyon baskılanır. ÜK'de ozanimod ve etrasimod başlıca örneklerdir.⁽¹⁻³⁾

ENDİKASYONLAR VE KANIT ÖZETİ

Ülseratif Kolit (ÜK) - Endikasyon

Güncel kılavuzlar (ECCO 2022, AGA 2024, BSG 2025), erişkin orta-ağır aktif ÜK'de, konvansiyonel tedaviler ve/veya biyolojik ajanlara yetersiz yanıt, yanıt kaybı veya intolerans durumunda JAK inhibitörleri ve S1P modülatörlerini ileri tedavi seçenekleri arasında konumlandırır.⁽¹⁻⁵⁾

1. AGA 2024, orta-ağır ÜK'de tofasitinib ve upadasitinib gibi JAK inhibitörleri ile ozanimod/etrasimod gibi S1P modülatörlerini farmakolojik seçenekler arasına almıştır.⁽³⁾
2. BSG 2025, küçük molekülün risk-yarar profiline göre hasta seçimini vurgular ve gebelik planlaması gibi özel durumlarda kesme/kaçınma önerileri içerir.⁽⁵⁾

ÜK Kanıt Özeti

- **Tofasitinib (OCTAVE):** Oral “pan-JAK” inhibitörüdür (JAK1 ve JAK3, JAK2 üzerinde daha az etki). İndüksiyon ve idame kollarında plaseboya göre daha yüksek klinik remisyon ve mukozal iyileşme/yanıt; steroidsiz remisyon analizleri de raporlanmıştır.⁽⁶⁾
- **Upadasitinib (U-ACHIEVE/U-ACCOMPLISH):** JAK1 üzerinde daha seçici inhibitör etkiye sahip, oral küçük moleküldür. 45 mg indüksiyon ile 8.haftada klinik remisyon; idamede 15 mg ve 30 mg kollarında plaseboya üstünlüğü (remisyon ve endoskopik çıktılar dahil) gösterilmiştir.^(7,8)
- **Filgotinib (SELECTION):** Filgotinib, günde tek doz kullanılan, JAK1'e seçici inhibitördür. 200 mg (ve bazı kollarda 100 mg) ile indüksiyon ve idamede klinik remisyon oranları plaseboya göre daha yüksektir.⁽⁹⁾
- **Ozanimod (True North):** Oral S1P reseptör (S1P1 ve S1P5) modülatörüdür. Periferik sekestrasyon oluşturarak aktive lenfositlerin bağırsaklara göçünü azaltır. İndüksiyon ve idamede klinik remisyon ve endoskopik yanıt oranlarında plaseboya üstünlük gösterilmiştir.⁽¹⁰⁾

İBH'DA KÜÇÜK MOLEKÜL TEDAVİ AJANLARI

- **Etrasimod (ELEVATE UC 12/52):** S1P1/4/5 alt tiplerini hedefleyen S1P reseptör modülatörüdür. 12. ve 52. haftada klinik remisyon ve diğer ana sonuçlanımlarda plaseboya üstünlük gösterilmiştir.⁽¹¹⁾

Tablo 1. ÜK'de Seçilmiş Öncü Çalışmalar (Özet)

İlaç	Çalışma	Tasarım	Ana mesaj (özet)
Tofasitinib	OCTAVE "Induction/Sustain"	Faz 3 RCT (indüksiyon ve idame)	Klinik remisyon ve mukozal iyileşme; oral hızlı seçenek ⁽⁸⁾
Ozanimod	True North	Faz 3 RCT	İndüksiyon ve idamede plaseboya üstün; titrasyon gerektirir ⁽¹⁰⁾
Etrasimod	ELEVATE UC 12 / UC 52	Faz 3 RCT	12. ve 52. haftada klinik remisyon/iyileşme üstün; günlük tek doz ⁽¹¹⁾
Upadacitinib	U-ACHIEVE / U-ACCOMPLISH	Faz 3 RCT	İndüksiyon ve idamede klinik remisyon ve endoskopik yanıt plaseboya üstün ⁽⁸⁾
Filgotinib	SELECTION	Faz 2b/3 RCT	200 mg ile indüksiyon ve idamede etkinlik; bölgesel endikasyon ⁽⁹⁾

Not: Tablo 1'deki çalışmaların ayrıntıları için ilgili yayınlara bakınız.⁽⁸⁻¹¹⁾

Crohn Hastalığı (CH) - Endikasyon Konumlandırması

Güncel kanıt ve kılavuzlar çerçevesinde bu sınıflar içinde CH için güçlü faz 3 RCT kanıtı ile öne çıkan küçük molekül ajan "upadacitinib"tir.

CH Kanıt Özeti (kısa)

- **Upadacitinib (U-EXCEL, U-EXCEED, U-ENDURE):** 45 mg indüksiyon kollarında (12 hafta) klinik remisyon ve endoskopik yanıtın plaseboya göre anlamlı artışı; idamede 15 mg ve 30 mg ile remisyon/yanıt oranlarının sürdürülmesi.⁽⁸⁾

HANGİ HASTALARDA KULLANMAMALIYIZ?

Aşağıdaki başlıklar, kılavuzların risk yönetimi vurgular (Tablo 2).⁽¹⁻⁵⁾

Ortak "Başlamama/Ertelemeye" Neden Olan Durumlar (JAK + S1P)

- **Aktif ciddi enfeksiyon** veya kontrolsüz kronik enfeksiyon şüphesi (ör. aktif TB) varlığında başlanmamalı; önce enfeksiyon yönetimi yapılmalıdır.⁽¹⁻³⁾

İBH'DA KÜÇÜK MOLEKÜL TEDAVİ AJANLARI

- **Gebelik** veya gebelik planı olanlarda seçenekleri genel olarak kaçınılması gereken ajanlar arasında değerlendirilir; özellikle gebelik öncesi kesme aralıkları ve risk yönetimi BSG 2025'te vurgulanır.⁽⁵⁾

JAK İnhibitörleri İçin “Kaçınma/Çok Dikkatli Seçme” Grupları

JAK inhibitörleri için hasta seçiminde kardiyovasküler ve tromboembolik risk profili özellikle dikkate alınmalıdır.⁽¹⁻⁵⁾ Pratikte aşağıdaki gruplarda alternatif ileri tedavi seçenekleri önceliklendirilmelidir:

- ≥ 65 yaş ve ek kardiyovasküler risk faktörü olanlar.
- Daha önce VTE öyküsü veya belirgin VTE riski olanlar (immobilizasyon, trombofili, aktif malignite vb.).
- Malignite öyküsü olanlar (özellikle yakın dönem veya yüksek riskli).
- Tekrarlayan herpes zoster / ciddi fırsatçı enfeksiyon öyküsü olanlar (aşılama ve risk azaltma yapılmadan).

S1P Modülatörleri İçin “Kaçınma/Çok Dikkatli Seçme” Grupları

S1PR modülatörleri ile bradikardi/iletim bozukluğu, lenfopeni, karaciğer enzim yüksekliği, maküler ödem ve S1PR sınıfına özgü ek güvenlik başlıkları açısından değerlendirme ve izlem önerilir.^(10,11)

- **Belirgin bradikardi**, bilinen iletim bozukluğu / aritmi öyküsü olanlar (başlangıç değerlendirmesi ve izlem gerektirebilir).
- **Göz tutulumu öyküsü (örn. üveit)** veya diyabet gibi maküler ödem riskini artırabilecek durumlarda yakın izlem gerekir.
- **Sık tekrarlayan enfeksiyon** veya belirgin lenfopeni riski olanlarda dikkatli olunmalıdır.

KİME, NASIL BAŞLANACAK?

Başlama Öncesi Değerlendirme (Tüm hastalar)

1. **Hastalık Şiddeti ve Hedef:** Mayo / pMayo (ÜK) veya CDAI/Harvey-Bradshaw (CH), CRP, fekal kalprotektin; önceki tedaviler (anti-TNF, vedolizumab, ustekinumab vb.) ve yanıt kaybı.⁽¹⁻⁵⁾

İBH'DA KÜÇÜK MOLEKÜL TEDAVİ AJANLARI

- 2. Enfeksiyon Taraması:** TB taraması (IGRA/TST + gerekli görüntüleme), HBV/HCV değerlendirilmeli; aktif enfeksiyon varsa tedavi ertelenmelidir.⁽¹⁻⁵⁾
- 3. Aşı Planı:** Özellikle zoster riski açısından aşı durumu sorgulanmalı; canlı aşı gereksinimi varsa zamanlama planı yapılmalıdır.⁽¹⁻⁵⁾
- 4. Laboratuvar Bazal:** Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, CRP; JAK düşünülen hastada lipid takibi planı.⁽¹⁻⁵⁾
- 5. Gebelik/Kontrasepsiyon Danışmanlığı:** Gebelik planı varsa küçük moleküllerden kaçınılmalıdır.⁽¹⁻⁵⁾
- 6. S1P Düşünülyorsa Ek Değerlendirmeler:** Bazal nabız/kan basıncı, EKG (iletim bozukluğu açısından) ve risk varsa göz muayenesi planı yapılmalıdır.^(10,11)

Tablo 2. İzlem Takvimi (Pratik Öneri)⁽¹⁻⁵⁾

Zaman noktası	JAK inhibitörleri - temel izlem	S1P modülatörleri - temel izlem
Başlangıç (0. gün)	Hemogram, KCFT, CRP; lipid profili planla; TB/HBV taraması ve aşı planı	Hemogram, KCFT, CRP; nabız/KB; EKG; göz muayenesi (risk varsa); TB/HBV taraması ve aşı planı
İndüksiyon erken dönem (4-8. hafta)	Hemogram, KCFT; klinik yanıt + CRP/kalprotektin	Hemogram, KCFT; nabız/KB; klinik yanıt + CRP/kalprotektin
İndüksiyon sonu (8-12. hafta)	Klinik yanıt, biyobelirteçler; gerektiğinde endoskopik planlama; lipid profili	Klinik yanıt, biyobelirteçler; gerektiğinde endoskopik planlama; oküler semptom sorgulama
İdame dönemi (3 ayda bir)	Hemogram, KCFT; enfeksiyon ve tromboemboli semptom sorgulama; doz en düşük etkili olacak şekilde	Hemogram, KCFT; enfeksiyon ve kardiyak semptom sorgulama; gerekliyorsa göz değerlendirmesi

Tedavi Seçimi: Klinik “Konumlandırma”

- Hızlı etki ihtiyacı, oral tercih, biyolojik başarısızlığı** olan ÜK hastasında JAK inhibitörleri sık tercih edilen seçenek olabilir (risk profili uygunsa).^(1,3,5)
- Kardiyovasküler/VTE/malignite riski** yüksek ÜK hastasında, aynı endikasyon havuzunda **S1P modülatörü** veya biyolojik alternatifler daha uygun olabilir.^(1,3,5,10,11)
- Orta-ağır CH'de** küçük molekül tercih edilecekse, kanıt gücü nedeniyle **upadacitinib** başlıca seçenek olarak öne çıkar.^(2,5,8)

Hasta Seçimi İçin Pratik Karar (Özet)

- Orta-ağır aktif ÜK/CH tanısını ve aktiviteyi doğrula; tedavi hedeflerini (klinik + biyobelirteç + uygun zamanda endoskopi) belirle.⁽¹⁻⁵⁾

İBH'DA KÜÇÜK MOLEKÜL TEDAVİ AJANLARI

2. Önceki tedavilere yanıt/yanıt kaybı ve komorbidite profilini değerlendir (özellikle yaş, KV risk, VTE, malignite, enfeksiyon yüküsü).⁽¹⁻⁵⁾
3. Hızlı etki ve oral tedavi önceliği varsa ve JAK risk profili düşükse: JAK inhibitörü düşün (en düşük etkili doz stratejisi).⁽¹⁻⁵⁾
4. **JAK İçin Yüksek Risk Profili Varsa:** S1P modülatörü veya biyolojik alternatifleri önceliklendir.⁽¹⁻⁵⁾
5. **S1P Düşünülmüyorsa:** iletim bozukluğu/aritmi ve bradikardi açısından EKG ile değerlendir; maküler ödem riskinde göz izlemi planla.^(10,11)
6. **CH'de Küçük Molekül Tercih Edilecekse:** kanıt gücü nedeniyle upadasitinib'i önceliklendir; yanıtı klinik + endoskopik hedeflerle izlemle.^(2,8)

İndüksiyon Sonrası “Yanıt Değerlendirme” ve Karar

- ÜK'de indüksiyon penceresi genellikle **8-12 hafta**; klinik yanıt ve CRP/kalprotektin düşüşü hedeflenir, uygun zamanda endoskopik değerlendirme planlanır.^(1,3,5)

Tablo 3. Yan Etki Yönetimi - Pratik Özet ⁽¹⁻⁵⁾

Başlık	JAK inhibitörleri	S1P modülatörleri
Enfeksiyon	Ciddi enfeksiyonda tedaviye ara ver; iyileşme sonrası yeniden değerlendir. Zoster açısından aşılamaı planla.	Ciddi enfeksiyonda tedaviye ara ver; lenfopeni/tekrarlayan enfeksiyonda yakın izlem.
Hemogram değişiklikleri	İndüksiyon sonrası hemogramı izle; anlamlı sitopenide neden araştır, doz/ara verme değerlendir.	Lenfopeni açısından izle; belirgin düşüşte ara verme/alternatif düşün.
KCFT yüksekliği	KCFT izle; belirgin yükselişte ara verme ve etiyoloji araştır.	KCFT izle; belirgin yükselişte ara verme ve etiyoloji araştır.
Lipid profili	İndüksiyon sonrası lipid profilini kontrol et; anormallik varsa kardiyometabolik risk yönetimi yap.	Rutin lipid izlemi JAK kadar belirgin değildir; genel risk yönetimi sürdür.
Tromboemboli/ KV risk	VTE/MACE açısından yüksek riskte kaçın; semptom gelişirse acil değerlendirme.	Bu risk kümesi JAK kadar ön planda değildir; genel risk yönetimi sürdür.
Bradikardi/iletim bozukluğu	Sınıf etkisi beklenmez.	Başlangıçta EKG ve nabız izlemi (risk varsa); bradikardi/iletim sorununda ara ver ve kardiyoloji ile değerlendir.
Maküler ödem	Sınıf etkisi beklenmez.	Riskli hastada başlangıç/izlemde göz değerlendirmesi; görme semptomunda acil göz onkültasyonu.

İBH'DA KÜÇÜK MOLEKÜL TEDAVİ AJANLARI

Şekil 1. JAK İnhibisyonunun Potansiyel Yan Etkilerinin Yönetimi ⁽¹¹⁾

ENDİKASYON		
Orta-ağır ülseratif kolit veya Crohn hastalığı		
Tedaviye Başlamadan Önce	Tedavi Sırasında	Kaçınılması Gereken Durumlar
✓ Başlangıç hemogram, böbrek fonksiyonu, KCFT ve lipid profili ✓ İmmünsüpresyon öncesi tarama ✓ Aşıların (zona dahil) güncel olması ✓ Doğurganlık çağındaki kadınlara kontrasepsiyon önerin	✓ Tedavi yanıtını izleyin ✓ Yanıt suboptimal ise uzatılmış indüksiyonu düşünün ✓ Remisyonu sürdürmek için en düşük JAK inhibitörü dozunu kullanın ✓ İndüksiyon sonrası hemogram ve KCFT'lerini izleyin ve sonrasında 3 ayda bir takip edin ✓ İndüksiyon sonrası lipid profilini izleyin ve anormalse yönlendirin ✓ Enfeksiyon açısından izleyin, JAK inhibitörüne ara verin ve enfeksiyon düzeldikten sonra yeniden başlayın	✗ Aktif enfeksiyon ✗ >65 yaş* ✗ Kanser veya MACE risk faktörleri* ✗ Aktif sigara içicisi veya belirgin sigara öyküsü* ✗ VTE risk faktörleri- dikkatle kullanın ✗ Gebelik veya emzirme ✗ Gebe kalmak isteyen kadınlar ✗ İleri karaciğer hastalığı (Child-Pugh C) ✗ CYP3A4'ü inhibe eden veya indükleyen ilaçlarla birlikte (tofasitinib + upadacitinib için ilgili)

- CH'de upadacitinib ile 12. haftada; klinik remisyon ve endoskopik yanıt birlikte hedeflenir. ^(2,5,8)

DOZ (RCT'LERDE KULLANILAN REJİM)

Aşağıdaki dozlar, RCT'lerde kullanılan şemalara göre özetlenmiştir. ^(6,11)

Akut Şiddetli ÜK (ASUC) Bağlamında Küçük Moleküller “Nerede Duruyor?”

Kılavuz Uyumlu Ana Çerçeve: ASUC'de birinci basamak yaklaşım hastanede yatırılarak IV kortikosteroid ve erken yanıt değerlendirmesidir; yanıtızsızlık durumunda kurtarma tedavisi olarak infliksimab veya siklosporin kılavuzlarda öncelikli seçeneklerdir. ^(1,4,5)

Küçük Moleküllerin Konumu (Pratik Sonuç):

- JAK inhibitörleri ve S1P modülatörleri, ASUC'de standart kurtarma tedavisi

İBH'DA KÜÇÜK MOLEKÜL TEDAVİ AJANLARI

Tablo 4. ÜK Doz Şeması

İlaç	İndüksiyon (ÜK)	Adame (ÜK)	Dayanak RCT
Tofasitinib	10 mg günde 2 kez	5 mg veya 10 mg günde 2 kez	OCTAVE
Upadasitinib	45 mg günde 1 kez	15 mg veya 30 mg günde 1 kez	U-ACHIEVE / U-ACCOMPLISH
Filgotinib	200 mg günde 1 kez (bazı kollarda 100 mg)	200 mg günde 1 kez	SELECTION
Ozanimod	İndüksiyon + idame tek program (True North)	Çalışmada sabit hedef doza geçiş ile devam	True North
Etrasimod	2 mg günde 1 kez	2 mg günde 1 kez	ELEVATE UC 12/5211

Tablo 5. CH - RCT Doz Şeması

İlaç	İndüksiyon (CH)	Adame (CH)	Dayanak RCT
Upadasitinib	45 mg günde 1 kez	15 mg veya 30 mg günde 1 kez	U-EXCEL / U-EXCEED / U-ENDURE

olarak kılavuzlarda birincil seçenek değildir; bu bağlamda kanıt tabanı, infliksi-mab/siklosporin kadar yerleşik değildir.⁽¹⁾

- Buna karşın, küçük moleküllerin hızlı etki potansiyeli nedeniyle seçilmiş olgularda “kurtarma” veya köprüleme yaklaşımları literatürde tartışılmakla birlikte, kılavuz-temelli rutin strateji olarak önerilmez; multidisipliner karar ve mümkünse klinik çalışma çerçevesi gerekir.^(12,13,14)

Kaynaklar

1. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17.
2. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2024;18(10):1531-1555.
3. Singh S, Abreu MT, Rubin DT, et al. AGA Living Clinical Practice Guideline on Pharmacological Management of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2024;167(7):1307-1343.
4. Rubin DT, et al. ACG Clinical Guideline Update: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2025;120(6).
5. Moran GW, Gordon M, Sinopoulou V, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: 2025. *Gut*. 2025;74(Suppl 2):s1-s101.
6. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723-1736.
7. Danese S, Sands BE, Sandborn WJ, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022;399(10341):2113-2128.
8. Loftus EV Jr, Feagan BG, Panaccione R, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(21):1966-1980.
9. Feagan BG, Colombel JF, Panés J, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10292):2372-2384.
10. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1280-1291.
11. Danese S, Sandborn WJ, Loftus EV Jr, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis (ELEVATE UC 52 and ELEVATE UC 12): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *Lancet*. 2023;401(10383):1159-1171.
12. Honap S, Agorogianni A, Colwill MJ, et al. JAK inhibitors for inflammatory bowel disease: recent advances. *Frontline Gastroenterology* 2024;15:59-69.
13. Singh A, Goyal MK, Midha V, et al. Tofacitinib in Acute Severe Ulcerative Colitis (TACOS): A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2024;119: 1365-1372.
14. Dalal RS, Winter RW, Gupta S. Clinical Outcomes at 8-16 Weeks After Upadacitinib Initiation for Acute Severe Ulcerative Colitis: A Case Series in the United States. *Inflamm Bowel Dis* 2024 Jun3;30(6):1042-1043.

Furkan Çakmak, Taylan Kav

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Mevcut kanıtlar, “**birden fazla immün mekanizmayı ve yeni moleküler hedefleri kapsayan bireyselleştirilmiş tedavilerin gelecekte klinik pratiği yeniden şekillendirebileceğini**” göstermektedir.

HEDEFE YÖNELİK KÜÇÜK MOLEKÜLLER

Sfingozin-1-Fosfat (S1P) Reseptör Modülatörleri

Biyolojik bariyer bütünlüğünün düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan sfingozin-1-fosfat (S1P) sinyal yolağını etkiler. T ve B lenfositlerin timus, lenf nodu ve peyer plaklarından göçünü inhibe ederek periferik kanda lenfopeniye yol açmakta ve böylece lenfosit dolaşımının baskılanması immünosupresyon sağlamaktadır. Adaptif immün yanıtta görev alan hücrelerde belirgin bir azalma olurken, doğal (innate) bağışıklık hücreleri üzerindeki etkisi minimal düzeydedir.

Ozanimod

Ozanimod, sfingozin-1-fosfat (S1P) 1 ve 5 reseptörlerine yüksek afiniteyle bağlanan oral kullanılan küçük moleküler modülatördür, orta-ağır aktif ülseratif kolitli hastalarda remisyon indüksiyon ve idamede kullanılmaktadır. Buna karşılık S1P2, S1P3 ve S1P4 reseptörleri üzerinde minimal ya da hiç aktivitesi yoktur.

Ozanimod, yarı ömrünün 19 saat olması sebebiyle **günde tek doz** olacak şekilde ve **yemekle birlikte veya yemekten bağımsız** olarak uygulanır. S1P1 reseptör aracılı **bradikardi** yan etkisi sebebiyle **tedaviye başlanırken** 1. günden 7. güne kadar kademeli doz artırımı **yapılması gereklidir**. Bu doz artırımı sürecinde 1-4. günler arasında günde 0,23 mg, 5-7. günler arasında günde 0,46 mg ozanimod kullanılır. 8. günden itibaren önerilen idame dozu günde bir kez 0,92 mg olacak şekilde tedaviye devam edilir.

- Oral küçük moleküller, uygulama kolaylığı (intravenöz ve subkutan uygulaması olan diğer ileri tedavilere kıyasla) ve anti-ilac antikorlu gelişimi riskinin düşük olması nedeniyle monoklonal antikorlara göre avantajlı olsa da, daha az selektif

olmaları sebebiyle hedef dışı etkiler ve advers olaylar açısından dikkatli bir risk-fayda değerlendirmesini gerekli kılmaktadır.

S1P reseptör modülasyonu ile ortaya çıkan advers olaylar arasında bradikardi, kalp ileti bozuklukları (ikinci-üçüncü derece atriyoventriküler bloklar), maküler ödem, malignite, ciddi veya fırsatçı enfeksiyonlar(herpes zoster vb.), lenfopeni, artralji ile pulmoner ve hepatik etkiler(aminotransferaz yüksekliği) yer almaktadır.⁽¹⁵⁾

- Ozanimod, yakın zamanda miyokard enfarktüsü geçirmiş, instabil anjinası veya kalp yetmezliği bulunan hastalarda kullanılmamalıdır. **Aritmi ve atriyoventriküler blok varlığını dışlamak amacıyla tedavi öncesinde bazal elektrokardi-yografi ile göz muayenesi, cilt muayenesi, herpes zoster aşılması** gibi değerlendirmeler yapılması gereklidir.

Etrasimod

Etrasimod, sfingozin-1-fosfat (S1P) reseptör modülatörü olup S1P1, S1P4 ve S1P5 reseptörlerine bağlanır, S1P2 reseptörü üzerinde ise aktivitesi yoktur.

Orta-ağır aktif ülseratif kolit hastalığında kullanılır.

- Önerilen doz, etrasimodun **günde bir kez oral yoldan 2 mg** olarak alınmasıdır. Klinik çalışmalarda bölünerek kullanım değerlendirilmediği için ilaç içeren tablet bölünmeden ve bir miktar su ile bütün olarak yutulmalıdır. Tedavi başlangıcına bağlı gelişebilecek geçici kalp hızı düşüşünü azaltmak amacıyla, etrasimodun **ilk 3 gün boyunca yemekle birlikte** alınması önerilir; bu süreden sonra ilaç yemekle birlikte veya yemekten bağımsız olarak kullanılabilir.

Bir dozun unutulması durumunda, bir sonraki planlanan zamanda reçete edilen doz alınmalı, kaçırılan dozu telafi etmek amacıyla **çift doz alınmamalıdır**. Tedaviye 7 gün veya daha uzun süre ara verilmesi halinde ise, etrasimod yeniden başlandırıldığında ilk 3 dozun yemekle birlikte alınması önerilir.

İlaç kullanımına bağlı bradikardi, atriyoventriküler blok (birinci derece veya ikinci derece Mobitz tip I), hipertansiyon ve karaciğer enzimlerinde artışıdır.

Tedavi kesildiğinde lenfosit düzeylerinin hızlı toparlanmasına olanak tanınması, özellikle tedavi planlamasında ve güvenlik açısından klinik avantaj sağlamaktadır.

JAK(Janus Kinaz) İnhibitörleri

Filgotinib

Filgotinib, orta-ağır aktif ülseratif kolit tedavisinde kullanılan, günde tek doz oral, JAK1'e selektif bir inhibitördür; 200 mg dozunun indüksiyon ve idamede etkinlik sağladığı ve 100 mg ile 200 mg dozlarında, plaseboya benzer sıklıkta ciddi advers olaylarla, iyi tolere edildiği gösterilmiştir.

Filgotinib, JAK1 selektif inhibisyonu ile inflamasyonu baskılayarak klinik, endoskopik ve histolojik iyileşme sağlar. Klinik çalışmalarda iyi tolere edilmiş ve plaseboya göre anlamlı remisyon oranları göstermiştir.

INTERLÖKİN 23 İNHİBİTÖRLERİ

IL-23, Th17 hücrelerinin aktivasyonu ve sürdürülmesi yoluyla TNF- α , IL-17, IL-6 ve IL-22 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak immün aracılı inflamatuvar hastalıkların patogenezinde temel bir rol oynar.

Guselkumab

Guselkumab, interlökin-23 (IL-23) proteinine yüksek özgüllük ve afiniteyle seçici olarak bağlanan, insan IgG1 λ monoklonal antikorudur.

Guselkumabın konvansiyonel veya biyolojik terapiye yanıtızsız veya intoleransı olan orta-şiddetli aktif crohn hastalığı ile ülseratif kolitte indüksiyon ve idame tedavisi olarak etkisi ve etkinliği ortaya konmuştur. Önerilen indüksiyon dozu, 0., 4. ve 8. haftalarda uygulanmak üzere en az 1 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde 200 mg ya da subkutan enjeksiyon yoluyla 400 mg (her biri 200 mg olacak şekilde ardışık iki enjeksiyon) olarak verilebilir.

Guselkumab **tedavisi sırasında immünmodülatörler ve/veya kortikosteroidler birlikte kullanılmaya devam edilebilir.**

Risankizumab

Risankizumab, IL-23'ün p19 alt birimine selektif olarak geçici bağlanan ve bu sitokinin IL-23 reseptör kompleksiyle etkileşimini inhibe eden insanlaştırılmış bir immunglobulin G1(IgG1) monoklonal antikordur; inflamatuvar barsak hastalığı tedavisinde kullanılmasının yanı sıra plak tip psöriyazis ve psöriatik artrit tedavisinde de onayı bulunmaktadır.

Orta ve şiddetli aktif crohn hastalığında risankizumab için önerilen tedavi rejimi, 0., 4. ve 8. haftalarda en az 1 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde 600 mg-1200mg indüksiyon uygulanmasını takiben, 12. haftada ve sonrasında her 8 haftada bir subkutan yoldan 360 mg idame tedavisini içermektedir.

Yirmi dördüncü haftaya kadar klinik ve/veya endoskopik anlamlı bir terapötik fayda gösterilemeyen hastalarda tedavinin kesilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Orta-ağır aktif ülseratif kolitli hastalarda hem indüksiyon hem de idame tedavisinde etkindir. **0., 4. ve 8. haftalarda** en az 2 saatlik IV infüzyonla 1200 mg **indüksiyon sonrası**, 12. haftadan itibaren her 8 haftada bir **hastanın klinik yanıtına göre SC 180 mg (yeterli yanıt) veya SC 360 mg (yetersiz yanıt) şeklinde idame edilir**; 24. haftaya kadar anlamlı terapötik fayda sağlanamayan hastalarda tedavinin kesilmesi değerlendirilmelidir.

Ciddi yan etki oranı %2.3 olup sıklıkla anemi, artralji, baş ağrısı ve nazofarenjit görülmektedir. Hipersensitivite(kaşıntı, döküntü, egzema) yaygın olarak görülürken, nadiren anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir.

Mirikizumab

Mirikizumab, ülseratif kolit ve psöriatik artrit tedavisi için onaylı interlökin-23 p19 alt birimini hedefleyen, humanize IgG4-varyant bir monoklonal antikordur.

Orta-ağır aktif Crohn hastalığında, ileri tedavilere naif hastalarda mirikizumab daha yüksek etkinliğe sahip tedavi seçenekleri arasında yer alırken; daha önce ileri tedavilere, özellikle TNF antagonistlerine maruz kalmış hastalarda orta düzey etkinliğe sahip bulunmuş. Orta-ağır aktif ülseratif kolitte ise ileri tedavilere naiv ve

maruz kalmış erişkin hastalarda mirikizumab orta düzey etkinliğe sahip bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir.

Yapılan çalışmalarda **ülseratif kolit** için doz olarak **indüksiyon döneminde 12 hafta boyunca her 4 haftada bir intravenöz yoldan 300 mg, idame döneminde ise 40 hafta boyunca her 4 haftada bir subkutan yoldan 200 mg** olarak uygulanmaktadır.

Crohn hastalığında ise 0., 4. ve 8. haftalarda 900 mg intravenöz olarak uygulanmış; ardından **12. haftadan 52. haftaya kadar her 4 haftada bir 300 mg subkutan yoldan** verilmiştir.

Depresyon, artralji, nazofarenjit, baş ağrısı, anemi, diyare, enjeksiyon yeri reaksiyonları, hipersensitivite ve herpes zoster enfeksiyonu, plasebo ile karşılaştırıldığında mirikizumab tedavi grubunda daha sık bildirilen yan etkiler arasında yer almakta olup idame tedavi verilme sürecinde ortaya çıkmıştır.

HUMANİZE MONOKLONAL TL1A ANTİKORLARI

Tümör nekroz faktörü (TNF) benzeri protein 1A (TL1A), TNF süper ailesinin bir parçası olup özellikle mukozal T hücrelerinde Th17 yanıtlarını güçlendirerek IL-17, IL-9 ve IL-22 üretimini farklı yollarla düzenlemekte ve Crohn hastalığı dâhil TH17 aracılı kronik inflamatuvar hastalıklarda potansiyel bir terapötik hedef olarak öne çıkmaktadır.

Tulisokibart

Tulisokibart anti-TL1A monoklonal antikorudur.

Tulisokibart, TL1A'yı hedefleyerek Crohn ve ülseratif kolitte klinik ve endoskopik yanıt sağlamış yeni bir ajandır. Güvenlik profili kabul edilebilir olmakla birlikte daha geniş faz 3 çalışmalara ihtiyaç vardır.

Duvakitug

TL1A'nın DR3'e bağlanmasını inhibe eden ve inflamasyon ile fibrozisin temel sürücülerini hedefleyen insan IgG1- λ 2 monoklonal antikorudur.

İBH'DA YENİ TEDAVİLER

Duvakitug için uygulanan doz rejimi, 2250 mg subkutan yükleme dozunu takiben her 2 haftada bir subkutan yoldan 450 mg veya 900 mg idame dozlarının verilmesi şeklindedir.

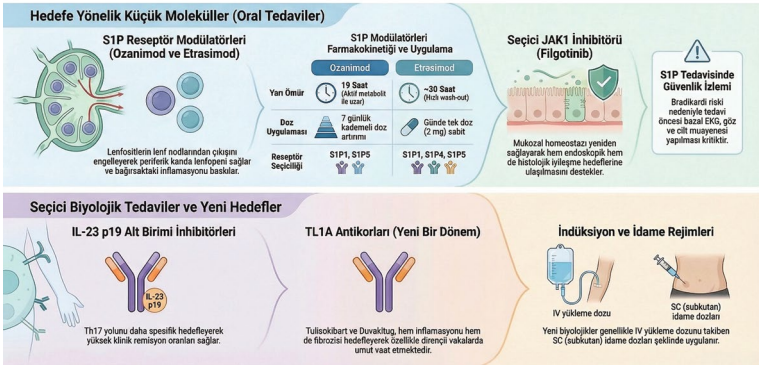
Duvakitug, TL1A-DR3 etkileşimini inhibe ederek inflamasyon ve fibrozisi hedefler ve hem UC hem Crohn'da yüksek klinik remisyon oranları göstermiştir. Klinik çalışmalarda iyi tolere edilmiş ve plaseboya benzer güvenlik profili sergilemiştir.

Çoklu Hedefli Yeni Nesil Tedavi Yaklaşımları

İnflamatuvar barsak hastalıklarında daha etkili ve sürdürülebilir remisyonlara ulaşma gereksinimi, farklı immün yolları eşzamanlı hedefleyen tedavi stratejilerine ilgiyi artırmıştır. Bu kapsamda, kombine tedavilerin(biyolojik ajan ve küçük moleküler ajan birlikteliği) yanı sıra birden fazla inflamatuvar mediyatörü (IL12,IL23, α 4 β 7 integrin,TNF) tek bir ajanla bloke edebilen bispesifik antikorlar, mevcut monoterapilerin etkinlik sınırlarını aşabilecek yenilikçi bir ileri kombinasyon yaklaşımı olarak değerlendirilmektedir. Ancak güncel veriler kısıtlı bir hasta grubunda kullanılabileceğini göstermektedir.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında (İBH) Yeni Nesil Tedavi Yaklaşımları

İBH tedavisinde biyolojik ajanlara rağmen görülen primer yanıtızlık ve yanıt kaybı, daha seçici moleküllere olan ihtiyacı artırmıştır. Yeni yaklaşımlar; hedefe yönelik küçük moleküller (oral) ve yeni nesil sitokin inhibitörleri (IV/SC) aracılığıyla bireyselleştirilmiş tedavi seçenekleri sunmaktadır.



İBH'DA YENİ TEDAVİLER

İlaç Adı	İlaç Sınıfı	Etki Mekanizması	Endikasyon (Hastalık)	Kullanım ve Dozaj	Klinik Etkinlik ve Yanıt	Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar
Ozanimod	S1P Reseptör Modülatörü	S1P 1 ve 5 reseptörlerine yüksek afiniteyle bağlanır; lenfosit göçünü inhibe ederek lenfopeni sağlar.	Orta-ağır aktif ülseratif kolit	Oral, günde tek doz. 1-4. günler 0,23 mg; 5-7. günler 0,46 mg; 8. günden itibaren 0,92 mg idame dozu.	52. haftada klinik yanıt alanların %95,6'sı yanıt sürdürür; semptomatik klinik remisyon oranı %84,4 (açık etiket çalışmaları).	Bradikardi, AV blok, maküler ödem, lenfopeni, karaciğer enzimlerinde artış. Miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliğinde kontrendikedir.
Etrasimod	S1P Reseptör Modülatörü	S1P 1, 4 ve 5 reseptörlerine bağlanır; S1P1 üzerindeki dengeli G-protein ve beta-arrestin agonistidir.	Orta-ağır aktif ülseratif kolit	Oral, günde tek doz 2 mg. İlk 3 gün yemekle birlikte alınması önerilir.	12. haftada klinik remisyon %27 (plasebo %7); 52. haftada %32 (plasebo %7). İdame sonunda ozanimoda göre daha iyi sonuçlar.	Bradikardi, AV blok, hipertansiyon, karaciğer enzim artışı, lenfopeni, maküler ödem, üst solunum yolu enfeksiyonları.
Filgotinib	JAK (Janus Kinaz) İnhibitörü	JAK1'e selektif inhibisyon; doza bağımlı transkripsiyonel etki ile mukozal homeostaz sağlar.	Orta-ağır aktif ülseratif kolit	Oral, günde tek doz 200 mg (indüksiyon ve idame).	58. haftada klinik remisyon %37,2 (plasebo %11,2). Endoskopik ve histolojik iyileşme sağlar.	Plaseboya benzer sıklıkta ciddi advers olaylar; iyi tolere edilir.
Guselkumab	İnterlökin 23 (IL-23) İnhibitörü	IL-23 p19 alt birimine seçici bağlanarak IL-23 sinyalini nötralize eden insan IgG1 monoklonal antikor.	Crohn hastalığı ve Ülseratif kolit	İndüksiyon: 0, 4 ve 8. haftalarda IV 200 mg veya SC 400 mg. İdame: 8 haftada bir SC 100 mg veya 4 haftada bir SC 200 mg.	Crohn: Klinik remisyon %47,1 (plasebo %15,3).	Üst solunum yolu enfeksiyonları, COVID-19, artralji, baş ağrısı, Crohn alevlenmesi.
Risankizumab	İnterlökin 23 (IL-23) İnhibitörü	IL-23 p19 alt birimine selektif bağlanarak IL-23 reseptör kompleksini inhibe eden insanlaştırılmış IgG1 antikor.	Crohn hastalığı, Ülseratif kolit, Plak tipi psöriyazis	Crohn: 0, 4 ve 8. haftalarda IV 600-1200 mg; sonra 8 haftada bir SC 360 mg. UK: 0, 4 ve 8. haftalarda IV 1200 mg; sonra 8 haftada bir SC 180 mg veya 360 mg.	ÜK: 12. haftada klinik yanıt %61,4 (plasebo %27,6). Crohn: Klinik remisyon %42-45 (plasebo %20-25). UK: Mayo skoru ile değerlendirilen klinik remisyonunda anlamlı artış.	Anemi, artralji, baş ağrısı, nazofarenjit, hipersensitivite (kaşıntı, döküntü), nadiren anafilaksi.
Mirikizumab	İnterlökin 23 (IL-23) İnhibitörü	IL-23 p19 alt birimini hedefleyen humanize IgG4-varyant monoklonal antikor.	Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı	ÜK: İndüksiyonda 4 haftada bir IV 300 mg; idamede 4 haftada bir SC 200 mg. Crohn: 0, 4 ve 8. haftalarda IV 900 mg; idamede 4 haftada bir SC 300 mg.	ÜK: 12. haftada klinik remisyon %24,2 (plasebo %13,3). Crohn: Klinik remisyon %45,4 (plasebo %19,6).	Nazofarenjit, artralji, baş ağrısı, depresyon, enjeksiyon yeri reaksiyonları, herpes zoster.
Tulisokibat	Anti-TL1A Monoklonal Antikor	TL1A'yı (TNF benzeri protein 1A) bloke ederek Th17 yanıtını ve sitokin üretimini düzenler.	Orta-ağır aktif Crohn hastalığı ve Ülseratif kolit	Crohn: 1. gün IV 1000 mg; 2, 6 ve 10. haftalarda IV 500 mg.	Crohn: 12. haftada endoskopik yanıt %26. ÜK: Klinik remisyon %32 (plasebo %11).	Üriner sistem enfeksiyonu, COVID-19, Crohn alevlenmesi, anemi. Çoğu hafif-orta şiddette.
Duvakitug	Anti-TL1A Monoklonal Antikor	TL1A'nın DR3 reseptörüne bağlanmasını inhibe ederek inflamasyon ve fibrozis sürücülerini hedefler (insan IgG1-2).	Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı	SC 2250 mg yükleme dozu; ardından 2 haftada bir SC 450 mg veya 900 mg idame.	14. haftada klinik remisyon UK'de %48 (900 mg), Crohn'da %48 (900 mg).	İyi tolere edilir, advers olay sıklığı plaseboya benzer veya daha düşüktür.

İsmail Hakkı Kalkan

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Enfeksiyon Riski ve Tarama

- İBH tedavi rejimleri ciddi ve fırsatçı enfeksiyon riski açısından heterojen profillere sahiptir. Kombinasyon tedavisi (anti-TNF + tiopürin), her iki ajanın monoterapisinden daha yüksek risk taşır; anti-TNF kullanımı bakteriyel ve mikobakteriyel fırsatçı enfeksiyon riskini artırır.^(1-3,7)
- Anti-TNF α ajanlar (ve daha az ölçüde non-anti-TNF biyolojikler) latent tüberküloz (LTBI) olan kişilerde reaktivasyon için risk oluşturduğundan, biyolojik öncesi LTBI taraması ve aktif TB'nin dışlanması zorunludur.⁽⁴⁾ Tarama protokolü bu raporun tedavi öncesi değerlendirme bölümünde ayrıntılı bir biçimde irdelenmiştir.
- Tiopürinler primer CMV, VZV ve özellikle primer EBV enfeksiyonu ile ilişkili olup hemofagositik lenfositosisiye yol açabilir; bu risk cinsiyet ve yaştan bağımsızdır.^(1,5,6)
- Vedolizumab ile klinik çalışmalarda enfeksiyon riskinde artış gösterilmemiştir; yakın zamanlı bir meta-analizde ÜK'te vedolizumab anti-TNF'lere göre daha düşük ciddi enfeksiyon riski ile ilişkili bulunmuştur.^(8,9)
- Ustekinumab ile de fırsatçı enfeksiyon riskinde artış gözlenmemiştir; çok sayıda RCT'de enfeksiyon riskinde artış tespit edilmemiş, yukarıda bahsedilen meta-analizde CH'de hem anti-TNF hem vedolizumaba göre daha düşük ciddi enfeksiyon riski saptanmıştır.⁽⁹⁻¹³⁾
- JAK inhibitörleri, özellikle herpes zoster (HZ) için risk artışı ile ilişkilidir; OCTAVE programında tofasitinib ile HZ riskinde doz bağımlı artış gösterilmiştir.⁽¹⁴⁾
- Biyolojik veya küçük molekül başlanacak olgularda tedavi öncesi enfeksiyöz tarama testleri: HBsAg, anti-HBc IgG, anti-HBs (gerekirse HBV-DNA); anti-HCV (pozitifse HCV RNA); anti-HIV 1/2; LTBI için IGRA veya PPD ve PA akciğer grafisi; HPV için pap smear/HPV testi bakılmalıdır. Tiopürin öncesi ek olarak EBV profili de (anti-VCA, anti-EBNA, anti-EA IgM/IgG) bakılmalıdır.

Aşılamaya

- İdeal olarak aşılarda tanı anında ya da en azından immünomodülatör tedaviye başlanmadan tamamlanmalıdır. Canlı aşılarda (MMR, polio, BCG, VZV/herpes zoster) immünsupresif veya anti-TNF tedavi sırasında kontrendikedir; bu ilaçlar-

dan en az 3 ay önce veya kesildikten en az 3 ay sonra uygulanmalıdır. Vedolizumab, ustekinumab ve JAK inhibitörleri sırasında canlı aşı kullanımına ilişkin veri yetersizdir.^(15,16)

Malignite

- İBH'de GİS dışında özellikle cilt kanseri ve hematolojik malignite riskinde artış bildirilmiştir. Anti-TNF monoterapisi ile hematolojik malignite veya solid tümör sıklığında mutlak risk artışı saptanmamıştır.⁽¹⁷⁾
- Vedolizumab ve ustekinumab ile ilgili uzun dönem verilerini içeren iki ayrı retrospektif çalışmada her iki ilaç da insident kanser ile ilişkilendirilmemiştir.⁽¹⁸⁻²⁴⁾
- Bir network meta-analizde JAK inhibitörleri malignite açısından plasebodan farksız bulunsa da, anti-TNF ile karşılaştırıldığında (analiz edilemeyen hematolojik maligniteler dışında) tüm kanserlerde daha yüksek risk saptanmıştır.⁽²⁵⁾
- 65 yaş üstü erkeklerde EBV ilişkili lenfoma ve idrar yolu kanseri riski nedeniyle uzun süreli tiopürinden kaçınılmalı; EBV-seronegatif genç erkeklerde alternatif tedaviler düşünülmelidir. Remisyondaki genç erkeklerde tiopürin + anti-TNF kombinasyonunun 2 yıl ile sınırlanması hepatosplenik T-hücreli lenfoma riskini azaltabilir.
- Tüm İBH hastalarına güneşten korunma ve düzenli cilt muayenesi; tiopürin alacak kadınlara öncesinde serviks kanseri taraması ve düzenli kontrol önerilir. HPV aşısının yaygınlaşması serviks kanseri insidansını azaltabilir.⁽⁸⁾

Ana Noktalar

- Biyolojik tedavi öncesi latent tüberküloz ve viral enfeksiyonlar (HBV, HCV, HIV, HPV) için tarama yapılmalıdır.
- Tiopürin başlanacak olgularda EBV profili taranmalıdır.
- Canlı aşılar immünsupresif tedaviden en az 3 ay önce uygulanmalıdır.
- 65 yaş üstü ve EBV-seronegatif genç erkeklerde alternatif varsa tiopürin monoterapisinden kaçınılmalıdır.
- Risk gruplarında tiopürin/anti-TNF öncesi ayrıntılı cilt muayenesi, tiopürin alacak kadınlarda pap smear yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Kirchesner J, Lemaitre M, Carrat F, et al. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2018;155(2):337-346.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.012.
2. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al; BSRBR. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-TNF therapy. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2368-76. doi: 10.1002/art.21978.
3. Curtis JR, Patkar N, Xie A, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to TNF alpha antagonists. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1125-33. doi: 10.1002/art.22504.
4. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al. *Autoimmun Rev*. 2015;14(6):503-9. doi: 10.1016/j.aut-rev.2015.01.011.
5. Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN, et al. Infliximab Is Not Associated With Increased Risk of Malignancy or Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients With IBD. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1901-1914.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.004.
6. de Francisco R, Castaño-García A, Martínez-González S, et al. Impact of Epstein-Barr virus serological status on clinical outcomes in adult patients with IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(7):723-730. doi: 10.1111/apt.14933.
7. Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, et al. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of RCTs. *Ann Med*. 2014;46(7):547-54. doi: 10.3109/07853890.2014.941919.
8. Beaugerie L, Rahier JF, Kirchesner J. Predicting, Preventing, and Managing Treatment-Related Complications in Patients With IBD. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(6):1324-1335.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.02.009.
9. Solitano V, Facciorusso A, Jess T, et al. Comparative Risk of Serious Infections With Biologic Agents and Oral Small Molecules in IBD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(4):907-921.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2022.07.032.
10. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: CLEAR study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):60-69.e9. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.008.
11. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al; PSUMMIT 1 Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in active psoriatic arthritis: PSUMMIT 1. *Lancet*. 2013;382(9894):780-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2.
12. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al; PSUMMIT 2 Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in active psoriatic arthritis: PSUMMIT 2. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):990-9. doi: 10.1136/an-rheumdis-2013-204655.
13. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al; UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946-1960. doi: 10.1056/NEJMoa1602773.
14. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al; OCTAVE Investigators. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723-1736. doi: 10.1056/NEJMoa-

a1606910.

15. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1157-60. doi: 10.1093/rheumatology/kem076.
16. Chebli JM, Gaburri PD, Chebli LA, et al. A guide to prepare patients with IBD for anti-TNF- α therapy. *Med Sci Monit*. 2014;20:487-98. doi: 10.12659/MSM.890331.
17. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, et al. Association between TNF- α antagonists and risk of cancer in patients with IBD. *JAMA*. 2014;311(23):2406-13. doi: 10.1001/jama.2014.5613.
18. Loftus EV Jr, Feagan BG, Panaccione R, et al. Long-term safety of vedolizumab for IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1353-1365. doi: 10.1111/apt.16060.
19. Sandborn WJ, Rebuck R, Wang Y, et al. Five-Year Efficacy and Safety of Ustekinumab in Crohn's Disease: IM-UNITI. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):578-590.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2021.02.025.
20. Hasan B, Tandon KS, Miret R, et al. Ustekinumab does not increase risk of new or recurrent cancer in IBD patients with prior malignancy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(6):1016-1021. doi: 10.1111/jgh.15806.
21. Poullenot F, Amiot A, Nachury M, et al. Comparative Risk of Incident Cancer in IBD with Prior Non-digestive Malignancy According to Immunomodulator. *J Crohns Colitis*. 2022;16(10):1523-1530. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac061.
22. Axelrad J, Bernheim O, Colombel JF, et al. Risk of New or Recurrent Cancer in Patients With IBD and Previous Cancer Exposed to Immunosuppressive and Anti-TNF Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):58-64. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.037.
23. Poullenot F, Seksik P, Beaugerie L, et al; GETAID. Risk of Incident Cancer in IBD Patients Starting Anti-TNF Therapy While Having Recent Malignancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(6):1362-9. doi: 10.1097/MIB.0000000000000741.
24. Hong SJ, Zenger C, Pecoriello J, et al. Ustekinumab and Vedolizumab Are Not Associated With Subsequent Cancer in IBD Patients with Prior Malignancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(12):1826-1832. doi: 10.1093/ibd/izac035.
25. Russell MD, Stovin C, Alvey E, et al. JAK inhibitors and the risk of malignancy: a meta-analysis across disease indications. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(8):1059-1067. doi: 10.1136/ard-2023-224049.

İsmail Hakkı Kalkan

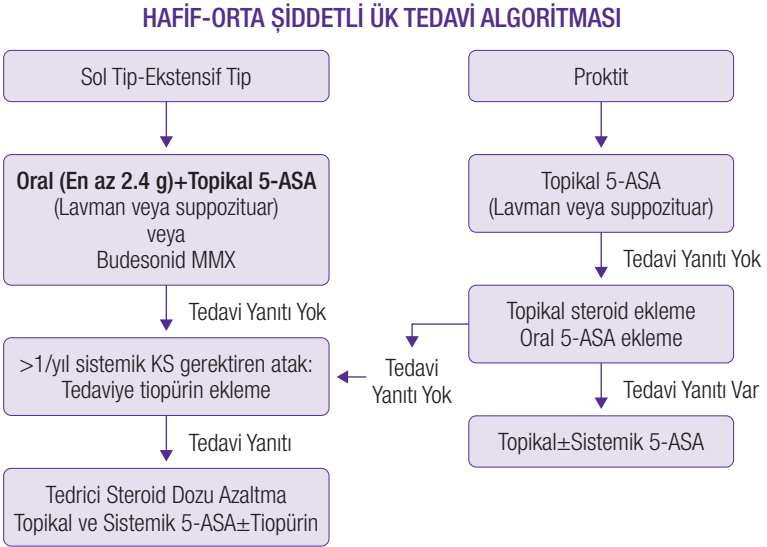
TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Ülseratif kolitte tedavi seçiminde tutulum yeri (proktit, sol tip, ekstensif) ve hastalık aktivitesi belirleyicidir. Tedavide klinik remisyon indüksiyonunu remisyon idamesi izler. İlk yanıt genellikle 2-4 haftada, optimal yanıt 12-16 haftada değerlendirilir. Temel amaç klinik, endoskopik ve histolojik remisyonu sağlamak ve idame ettirmektir.⁽¹⁾

Hafif-Orta Şiddetli ÜK: Remisyon İndüksiyonu

Hafif-orta şiddetli ÜK'te indüksiyon ve idame tedavisine ilişkin basamaklı yaklaşım Şekil 1'de özetlenmiştir.

Şekil 1. Hafif-Orta Şiddetli Ülseratif Kolit Tedavi Algoritması



- *Oral mesalazin*: Hafif-orta ÜK'te hem klinik remisyon hem klinik yanıtta plaseboya üstündür; 11 RCT'lik meta-analizde 4-12 haftalık indüksiyonda remisyon ve endoskopik yanıt anlamlı daha iyi, ciddi advers olay oranı plaseboyla benzerdir.⁽²⁾
- 2020 tarihli bir Cochrane meta-analizinde tek doz veya bölünmüş doz ile farklı 5-ASA formülasyonları arasında yanıt farkı, ayrıca yüksek doz ile standart doz

arasında etkinlik açısından fark gösterilememiştir.⁽³⁾ ASCEND subgrup analizinde pH-bağımlı salınımlı mesalazinde 4,8 g/gün, 2,4 g/gün'e üstün olabilirken,⁽⁴⁾ MMX preparatında yüksek ve standart doz arasında fark saptanmamıştır.⁽⁵⁾

- *Topikal mesalazin/topikal steroid*: Aktif distal ÜK'te ≥ 1 g/gün topikal 5-ASA (suppozituar/enema) remisyon indüksiyonunda topikal steroidlere üstünken; klinik ve endoskopik yanıtta fark yoktur.⁽²⁾ Genellikle tek topikal ajan kullanılırken; topikal 5-ASA'ya yanıtız proktitte rektal 5-ASA + kortikosteroid kombinasyonu yararlı olabilir.⁽⁶⁾
- Oral + topikal mesalazin kombinasyonu, 2022 ECCO ÜK kılavuzunda zayıf kanıt/zayıf öneri ile oral monoterapiye tercih edilebilir bulunmuştur.⁽²⁾
- *Budesonid MMX 9 mg/gün*: Üç ayrı çalışmanın irdelendiği bir derlemede (n=542) 8. haftada klinik remisyon, klinik yanıt ve endoskopik yanıtta plaseboya üstünken advers olay sıklığı plasebo ile benzer bulunmuştur.^(2,7-9)
- *Sistemik steroid*: Hafif-orta şiddetli ÜK tedavisinde sistemik steroid mesalazine yanıtız olgularda ikinci basamakta kullanılır (Sulfasalazin ile karşılaştırmada remisyon oranları; %76 vs.%58).⁽¹⁰⁾
- *Tiopürinler*: İndüksiyonda azatiopürin ile ilgili yalnızca 2 RCT bulunur ve bu çalışmalarda plaseboya üstünlük gösterilememiştir; etkisi yavaş başladığından aktif hastalıkta tek başına indüksiyon ajanı olarak önerilmez, ancak etkili bir indüksiyon ajanı ile birlikte düşünülebilir.^(2,11,12)

Ana Noktalar - Hafif-Orta ÜK'te Remisyon İndüksiyonu

- Oral mesalazin ($\geq 2,4$ g/gün) ve kolon-açılımlı budesonid MMX ilk basamakta etkili ilaçlardır.
- Oral + topikal mesalazin kombinasyonu oral monoterapiden daha etkilidir.
- Topikal mesalazine yanıtız proktitte topikal steroid eklenebilir.
- Sistemik kortikosteroidler ikinci basamakta tercih edilebilir.
- Tiopürinler yavaş etkileri nedeniyle indüksiyonda tercih edilmez.

Hafif-Orta Şiddetli ÜK: Remisyon İdamesi

- *Oral mesalazin*: İki ayrı RCT'de (n=306) ≥ 2 g/gün dozda, 48-52 haftalık tedaviler sonunda klinik remisyonda plaseboya üstün bulunmuşken endoskopik remisyonda anlamlıya yakın üstünlük [RR 1,20; %95 GA 1,00-1,44] gösterilmiştir.^(2,13,14) Remisyonadaki tedavi uyumlu olgularda formülasyon değişiminin relaps riskini ~3,5 kat arttırabileceği gösterilmiştir..⁽¹⁵⁾

- *Topikal mesalazin:* Distal kolit/proktit idamesinde 4 plasebo kontrollü çalışmada haftada 3×1 g ile günlük 1 g suppozituar/enema tedavilerinin, 12-24 aylık tedaviler sonunda remisyonun sürdürülmesinde plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. 1 g enemanın ise endoskopik remisyon idamesinde 1. yıl sonunda plaseboya üstün olduğu dökümanite edilmiştir.^(2,16-21)
- *Tiopürinler:* Dört ayrı plasebo kontrollü çalışmada steroid bağımlı veya 5-ASA intoleransı olan ÜK'li olgularda azatiyoprin tedavisi 1. yıl sonunda klinik remisyon idamesinde plasebodan etkili iken; kohort ve gerçek yaşam verileri de tiopürinlerin idame tedavisinde etkili olduğunu ve düşük kolektomi oranlarını sağladığını desteklemektedir.^(2,11,12,22-25)

Ana Noktalar - Hafif-Orta ÜK İdamesi

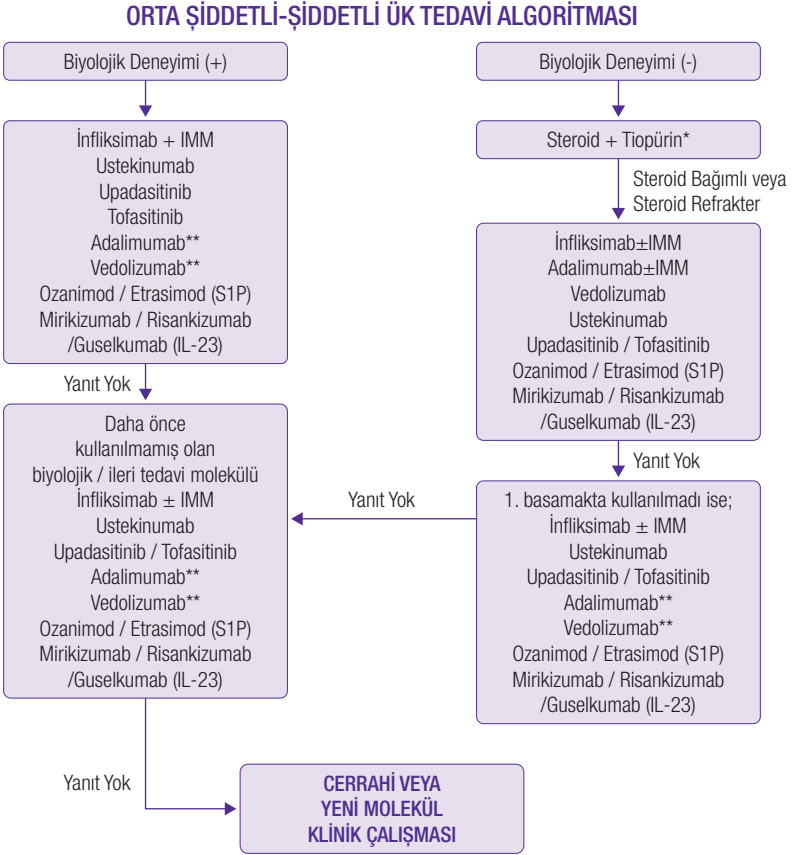
- Proktitte topikal 5-ASA 1 g/gün veya haftada 3 gün, 12-24 ay önerilir.
- Mesalazin intoleranslı veya steroid bağımlı olgularda tiopürin kullanılabilir.
- Relaps riskini azaltmak için aynı mesalazin formülasyonu ile devam edilmelidir.

Orta-Şiddetli ÜK: Remisyon İndüksiyonu

Orta-şiddetli ve şiddetli ÜK'te biyolojik/ileri tedavi deneyimine göre basamaklı tedavi yaklaşımı Şekil 2'de özetlenmiştir.

- *Sistemik steroid:* Orta-şiddetli ÜK indüksiyonunda geniş deneyim vardır; sınırlı süreli kullanımda yararı zararından fazladır ve budesonid/budesonid MMX'e üstündür.^(26,27)
- *Anti-TNF (infliksimab, adalimumab, golimumab):* ECCO meta-analizinde (9 RCT) Anti-TNFlar klinik remisyon, klinik yanıt ve mukozal iyileşmede plaseboya üstünken güvenlik profili plaseboya benzerdir.^(2,28-38) Network meta-analizlerde infliksimab klinik yanıt ve endoskopik iyileşmede diğer iki anti-TNF'e üstündür.^(39,40) İnfliksimab sonrası adalimumab etkinliği düşüktür (%0-50 remisyon).^(35,41)
- *İndüksiyonda anti-TNF'e immünmodülatör eklenmesi etkinliği artırır:* İnfliksimab + azatiyopürin kombinasyonu monoterapiye üstün bulunmuştur.⁽⁴²⁾ Benzer etki adalimumab için de gösterilmiş olup⁽⁴³⁾ ilaç antikorlu gelişen olguda immünmodülatör eklemek anti-TNF değişiminden üstün bulunmuştur.⁽⁴⁴⁾
- *Vedolizumab:* İki RCT (n=620) ve bir meta-analizde remisyon indüksiyonunda plaseboya üstünken ciddi advers olaylar plaseboya benzerdir. GEMINI I'de 6. hafta

Şekil 2. Orta Şiddetli-Şiddetli Ülseratif Kolit Tedavi Algoritması



Üçüncü ayın sonunda hastalık nüksü olmadan steroid dozu 10 mg/gün prednizolon eşdeğerinin altına indirilemiyorsa veya steroid tedavisi kesildikten sonra 3 ay içerisinde nüksü oluyorsa: Steroid bağımlı hastalık

* Yılda 1'den fazla steroid ihtiyacı durumunda eklenmelidir. ** Orta şiddetli aktif ÜK

endoskopik remisyon oranları plasebo ile karşılaştırıldığında %40,9'a %24,8 olarak tespit edilmiştir ($p=0,001$). Anti-TNF naif olgularda etkinlik daha yüksektir.⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾

- **Ustekinumab:** Biyolojik/konvansiyonel yanıtız veya steroid bağımlı orta-şiddetli ÜK'te 6 mg/kg Ustekinumab tedavisi klinik remisyon, klinik yanıt ve endoskopik iyileşmede plaseboya üstünken advers olay oranları benzerdir.⁽⁴⁹⁾ Orta ve şiddetli ÜK'li olgularda birinci ve ikinci basamak biyolojik ajanların karşılaştırıldığı bir network meta-analizde anti-TNF deneyimli olgularda adalimumab ve vedolizumaba üstün bulunmuştur.⁽⁴⁰⁾

- *JAK inhibitörleri (tofasitinib, upadasitinib)*: Tofasitinib iki RCT'in incelendiği bir meta-analizde (n=1220) klinik remisyona sağlamada hem anti-TNF naif hem de deneyimli olgularda plasebaya üstün bulunmuştur.^(2,50-52) Upadasitinib 45 mg klinik remisyona ve endoskopik iyileşmede plasebaya üstün,⁽⁵³⁾ network meta-analizlerde infliksimab dahil tüm ajanlardan üstün ve en hızlı etkili bulunmuştur.^(54,55)
- *S1P reseptör modölatörleri (ozanimod, etrasimod)*: Oral küçük moleküllerdir; mekanizma ve farmakoloji ilgili bölümde anlatılmıştır. Ozanimod (True North, faz 3) 10. haftada klinik remisyona (%18,4'e %6,0) klinik yanıtta ve endoskopik/mukozal iyileşmede plasebaya üstündür.⁽⁶³⁾ Etrasimod 2 mg (ELEVATE UC 52/12) hem 12. haftada hem de 52. haftada klinik remisyona sağlamada plasebaya üstün (%27'ye %7 ve %32'e %7) bulunmuştur. Benzer şekilde hem 12. hem de 52. haftada sekonder sonlanım noktaları olan endoskopik iyileşme, semptomatik remisyona, mukozal iyileşme/EIHR, klinik yanıt oranları Etrasimod grubunda plasebaya göre anlamlı şekilde fazla idi.⁽⁶⁴⁾
- S1P modölatörleri biyolojik/JAK naif olgularda daha yüksek etkinlik gösterir; AGA 2024 network meta-analizinde biyolojik naif olgularda tedavi tercihinde en üst sıralarda yer almıştır.⁽⁶⁵⁾ En sık advers olaylar lenfopeni, anemi, nazofarenjit, baş ağrısı ve transaminaz yüksekliğidir; bradikardi ve makula ödemi nadir/doza bağlıdır. Başlangıçta kardiyak (EKG), oftalmolojik değerlendirme, KCFT ve VZV IgG kontrolü gerekir.^(63,64)
- *IL-23 (p19) inhibitörleri (mirikizumab, risankizumab, guselkumab)*: Ustekinumabdan farklı olarak selektif p19 inhibisyonu yaparlar. On ikinci haftada klinik remisyona oranları, mirikizumab (LUCENT-1, n=1281) ile %24,2'ye karşı %13,3; risankizumab (INSPIRE, n=975) ile %20,3'e karşı %6,2 ve intravenöz guselkumab (QUASAR, n=701) ile %22,6'ya karşı %7,9 olacak şekilde plasebaya üstün bulunmuştur.⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾ Subkütan guselkumab (ASTRO, n=418) ise 12. haftada %28'e karşı %6 remisyona sağlamıştır.⁽⁷¹⁾
- IL-23 inhibitörleri, yedi RCT ve 4203 hastayı kapsayan 2025 meta-analizinde, klinik remisyona indüksiyonunda (RR 1,52) ve histo-endoskopik mukozal iyileşme açısından plasebaya üstün bulunmuştur.⁽⁷⁰⁾ AGA 2024 kılavuzunda; ileri tedaviye naif hastalarda risankizumab ve guselkumab "yüksek etkinlik", mirikizumab ise "orta etkinlik" grubunda konumlandırılmıştır.⁽⁶⁵⁾ Bu grup, biyolojik/JAK deneyimli zorlu olgularda da etkilidir; erken (2-4. hafta) klinik yanıt avantajına sahiptir ve düşük ciddi enfeksiyon riski taşır. En sık görülen advers olaylar nazofarenjit, baş ağrısı ve artraljidir.^(66-68,70)

Ana Noktalar - Orta-Şiddetli ÜK İndüksiyonu

- Birinci basamakta oral prednizolon, anti-TNF (infliksimab, adalimumab, golimumab), vedolizumab, ustekinumab, JAK inhibitörleri, S1P modülatörleri (ozanimod, etrasimod) ve IL-23 inhibitörleri (mirikizumab, risankizumab, guselkumab) kullanılabilir.
- İmmünojenisiteyi azaltmak için anti-TNF'e immünmodülatör eklenmesi tedavi başarısını artırır.
- Biyolojik deneyimli olgularda daha önce kullanılmadıysa infliksimab, adalimumab*, vedolizumab*, ustekinumab, JAK inhibitörleri, S1P modülatörleri ve IL-23 inhibitörleri tercih edilmelidir. (*şiddetli aktif ÜK hariç)
- JAK inhibitörü tedavisi risk grubu (>65 yaş ve ≥ 1 kardiyovasküler risk) göz önünde bulundurularak uygun popülasyonda verilmelidir.

Orta-Şiddetli ÜK: Remisyon İdamesi

- *Anti-TNF*: 10 plasebo kontrollü RCT'lik meta-analizde klinik remisyon, steroidsiz remisyon, yaşam kalitesi ve remisyonun sürdürülmesinde plaseboya üstün bulunmuştur. Güvenlik verileri ise benzerdir.^(2,28-36,56)
- *Vedolizumab*: ECCO 2022 (3 RCT) verisinde 52-60 hafta sonunda klinik remisyon idamesinde plaseboya üstün bulunmuşken güvenlik sinyalleri plasebo ile benzerdir.^(2,45,46,57,58) Macaluso ve arkadaşlarının gözlemsel çalışmaları havuzlayan 2023 meta-analizinde vedolizumab ile remisyon indüksiyon oranı yaklaşık %40, remisyon idame oranı ise yaklaşık %45 olarak bildirilmiştir. Biyolojik tedaviye naif olgularda remisyon idame şansı daha yüksek bulunmuştur (OR 1,47).⁽⁵⁹⁾
- *Ustekinumab*: İki RCT'de 8 veya 12 haftada bir 90 mg subkutan, Ustekinumab tedavisi alan olgularda 44. haftada klinik ve steroidsiz remisyon oranları plaseboya üstün bulunmuştur.^(2,49) UNIFI uzun dönem uzatma çalışmasında 152. haftada steroidsiz remisyon %51,2 (q12w) ve %55,1 (q8w); biyolojik deneyimsiz olgularda daha yüksektir.⁽⁶⁰⁾
- *JAK inhibitörleri*: Tofasitinib (5/10 mg x 2), klinik remisyon ile sürekli ve steroidsiz remisyon sağlamada plaseboya üstün bulunmuştur. Bununla birlikte, tofasitinib tedavisiyle enfeksiyon riskinde plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.⁽⁵¹⁾ U-ACHIEVE idame çalışmasında upadasitinib (15/30 mg), 52. haftada tüm sonlanımlarda plaseboya üstün bulunmuş; ciddi advers olay riskinde ise artış tespit edilmemiştir.⁽⁵³⁾

- Tofasitinibin tamamlanmış global klinik programından elde edilen ~4,4 yıllık entegre güvenlik analizinde, ciddi enfeksiyon (IR 2,0/100 hasta-yılı) ve herpes zoster (IR 4,1/100 hasta-yılı) dışında anlamlı bir risk artışı gösterilememiş; herpes zoster için ise doz bağımlı bir ilişki saptanmıştır.⁽⁶¹⁾ Romatoid artritte ≥ 50 yaş ve ≥ 1 KV riskli olgularda günde 2×10 mg tofasitinib ile anti-TNF'e göre VTE riski artmış; bunun üzerine EMA en düşük etkili dozun kullanılmasını ve 2×10 mg/gün kullanımından kaçınılmasını önermiştir.⁽⁶²⁾ Oral kullanım, immünojenisite olmaması ve hızlı etki JAK inhibitörlerinin avantajlarıdır.
- *S1P modülatörleri*: Ozanimod (True North idame) 52. hafta sonunda klinik remisyona idamesini sağlamada plaseboya üstün (%37,0'ye %18,5) bulunmuştur. Açık etiketli uzatma çalışmasında ise 46. ve 94. haftada remisyona ozanimod ile %72,2 ve %69,1 remisyona oranları tespit edilmiştir.^(63,69) Etrasimod (ELEVATE UC 52, treat-through) 52. haftada remisyona oranlarında plaseboya üstün idi (%32 vs. %7). Sekonder sonlanım noktalarına ulaşmada da etrasimod yine plaseboya göre anlamlı düzeyde üstün bulunmuştur.⁽⁶⁴⁾ Uzun dönem advers olaylar lenfopeni, baş ağrısı, transaminaz yüksekliliği ve nazofarenjitken ciddi enfeksiyon/KV olay/malignite oranları düşüktür ancak kardiyak iletim, makula ödemi ve HZ açısından dikkatli olmak gerekir.^(63,64,69)
- *IL-23 inhibitörleri*: IL-23 inhibitörleri, orta-ağır aktif ÜK'te idame tedavide tutarlı bir üstünlük göstermiştir.^(66-68,70,72,73) Selektif bir IL-23 p19 inhibitörü olan mirikizumab, LUCENT-2 idame çalışmasında 40. haftada klinik remisyona oranını plaseboya kıyasla anlamlı şekilde artırmıştır (%49,9'a karşı %25,1).^(66,72) Benzer şekilde risankizumab, COMMAND idame çalışmasında 52. haftada değerlendirilen her iki dozda da (180 mg ve 360 mg, 8 haftada bir subkütan) klinik remisyonda plaseboya üstünlük sağlamıştır (sırasıyla %40,2 ve %37,6'ya karşı %25,1).⁽⁶⁷⁾ Guselkumab ise QUASAR idame çalışmasında 44. haftada her iki dozda da (200 mg her 4 haftada bir ve 100 mg her 8 haftada bir, subkütan) klinik remisyona oranlarını plaseboya kıyasla anlamlı biçimde yükseltmiştir (%50,0/%45,2'ye karşı %18,9).⁽⁶⁸⁾
- Bu sınıf etkinliği, kümülatif kanıtlarla da desteklenmektedir. Yedi randomize kontrollü çalışmayı ve toplam 4.203 hastayı kapsayan 2025 tarihli bir sistematik derleme ve meta-analizde, IL-23 inhibitörleri idame tedavide hem klinik remisyona (RR 1,62) hem de histolojik-endoskopik mukozal iyileşme (RR 1,81) açısından plaseboya anlamlı üstünlük göstermiş; bu fayda ciddi advers olaylarda herhangi bir artış olmaksızın elde edilmiştir.⁽⁷⁰⁾

ÜLSERATİF KOLİT TEDAVİSİ

Tablo 1. Ülseratif Kolit Tedavisinde Kullanılan Biyolojik İlaçların / Küçük Moleküllerin İndüksiyon / İdame Tedavi Uygulama Yolu ve Pozolojisi

Biyolojik İlaç veya Küçük Molekül	Uygulama Yolu	İndüksiyon Dozu	İdame Dozu
ANTİ-TNF			
İnfliksımab	İntravenöz	0.-2.-6. haftalarda 5 mg/kg	5 mg/kg, 8 haftada bir (yanıt kaybında 10 mg/kg'a veya 4 haftaya çıkılabilir)
Adalimumab	Subkutan	0. hafta 160 mg 2. hafta 80 mg 4. hafta 40 mg	40 mg, 2 haftada bir
Golimumab	Subkutan	0. hafta 200 mg 2. hafta 100 mg	100 mg, 4 haftada bir
ANTİ-İNGERİN			
Vedolizumab	İntravenöz	0.-2.-6. haftalarda 300 mg	300 mg, 8 haftada bir (SC idame: 108 mg, 2 haftada bir)
IL-12/23 HEDEFLİ TEDAVİ			
Ustekinumab	İndüksiyon: İntravenöz İdame: Subkutan	Ağırlığa göre tek doz IV: ≤55 kg: 260 mg 56-85 kg: 390 mg >85 kg: 520 mg	90 mg SC, 8 haftada bir (gerekirse 12 haftada bir)
IL-23 (p19) İNHİBİTÖRLERİ			
Mirikizumab	İndüksiyon: İntravenöz İdame: Subkutan	300 mg IV 0.-4.-8. haftalarda	200 mg SC, 4 haftada bir
Risankizumab	İndüksiyon: İntravenöz İdame: Subkutan	1200 mg IV 0.-4.-8. haftalarda	180 veya 360 mg SC, 12. haftadan itibaren 8 haftada bir
Guselkumab	İndüksiyon: IV veya SC İdame: Subkutan	200 mg IV (0.-4.-8. hf) veya 400 mg SC (0.-4.-8. hf)	100 mg SC, 8 haftada bir veya 200 mg SC, 4 haftada bir
S1P RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ			
Ozanimod	Oral	7 günlük titrasyon: 0,23 mg (1.-4. gün), 0,46 mg (5.-7. gün), sonra 0,92 mg 1x1	0,92 mg, günde 1x1
Etrasimod	Oral	2 mg, günde 1x1	2 mg, günde 1x1
JANUS KİNAZ (JAK) İNHİBİTÖRLERİ			
Tofasitinib	Oral	10 mg, 2x1, 8 hafta	5 mg, 2x1 (gerekirse 10 mg, 2x1)
Upadasitinib	Oral	45 mg, 1x1, 8 hafta	15 mg veya 30 mg, 1x1

Dozlar erişkin orta-şiddetli/şiddetli ÜK için onaylı rejimleri yansıtır; ülke onayları ve güncel ürün bilgisine göre değişebilir.

Ustekinumab, mirikizumab, risankizumab ve guselkumab IV indüksiyon sonrası SC idameye geçer; guselkumab tam subkutan rejim (SC indüksiyon) olarak da uygulanabilir.

Ana Noktalar - Orta-Şiddetli ÜK İdamesi

- Sistemik kortikosteroid hariç, remisyon hangi ilaçla sağlandıysa onunla devam edilmelidir.

- Anti-TNF, vedolizumab, ustekinumab, JAK inhibitörleri, S1P modülatörleri ve IL-23 inhibitörleri remisyon idamesinde etkilidir.

ÜK tedavisinde kullanılan biyolojik ilaçların ve küçük moleküllerin indüksiyon/idame uygulama yolu ile pozolojileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Şiddetli Aktif Kolit Tedavisi

- İlk tercih sistemik kortikosteroiddir: Hidrokortizon 100 mg IV 4×1 veya metilprednizolon 60 mg IV (multipl enjeksiyon veya 24 saatlik infüzyon). Yanıt indekslerle değerlendirilir; yanıtız olgularda IV siklosporin (2-4 mg/kg, 7 gün; yanıt varsa 3-4 ay oral form ve daha uzun idame için tiopürin eklenmesi) veya standart doz infliksimab kullanılır.⁽⁷⁴⁾
- Siklosporinin optimal tiopürin idamesi alanlarda veya yakın infliksimab öyküsü olanlarda immünsupresyonu artıracığı; renal yetmezlik, aktif enfeksiyon ve anafilaksi riski taşıdığı unutulmamalıdır.⁽⁷⁵⁾
- İnfliksizimab, AŞÜK'te en güçlü randomize kanıt birikimine sahip kurtarma tedavisidir. Steroide yanıtız olguları kapsayan çift kör, plasebo kontrollü randomize çalışmada, tek doz infliksizimab (5 mg/kg) randomizasyondan sonraki 3 ay içinde kolektomi oranını plaseboya kıyasla anlamlı şekilde azaltmıştır (%29'a karşı %67; OR 4,9); hiçbir hastada ölüm görölmemiş ve ciddi yan etki bildirilmemiştir.⁽⁷⁶⁾ Sistematik derleme ve meta-analizler, infliksizimab ile siklosporinin kurtarma tedavisi olarak benzer etkinlik gösterdiğini ortaya koymaktadır.⁽⁷⁷⁾ İnfliksizimab 0-2-6. haftalarda 5 mg/kg, sonrasında 8 haftada bir 5 mg/kg uygulanır. AŞÜK'teki yüksek inflamatuvar yük, hipoalbüminemi ve dışkıyla ilaç kaybına bağılı hızlanmış klirens standart dozları yetersiz kılabilceğinden yoğunlaştırılmış indüksiyon rejimleri önerilmişse de, ilk randomize çalışma olan PREDICT-UC'de ilk doz olarak 10 mg/kg'ın 5 mg/kg'a kıyasla 7. günde klinik yanıtta üstün olmadığı; yoğunlaştırılmış, hızlandırılmış ve standart rejimler arasında 14. günde yanıt veya 3. ayda remisyon/kolektomi açısından anlamlı fark bulunmadığı gösterilmiştir.⁽⁷⁸⁾ Dolayısıyla yüksek doz veya sık aralığın standart doza rutin üstünlüğü yoktur; fayda yüksek klirensli seçilmiş alt grupla sınırlı olabilir.
- Medikal tedavi yetersizliğinde olgular referans merkeze yönlendirilmelidir. Hastaneye yatan biyolojik deneyimli şiddetli ÜK'te steroid/anti-TNF dirençli olgularda siklosporin indüksiyonu + vedolizumab idamesi ve siklosporin + ustekinumab

kombinasyonu umut verici bulunmuştur.⁽⁷⁴⁾

- JAK inhibitörlerinin hızlı etki başlangıcı, AŞÜK'te kurtarma tedavisi olarak ilgi çekmektedir. Bu sınıfta en geniş kanıt birikimi tofasitinib içindir. Steroid-refrakter ve biyolojik tedavi deneyimli, AŞÜK nedeniyle hastaneye yatırılan olguları kapsayan retrospektif bir vaka-kontrol çalışmasında, yüksek doz tofasitinib (10 mg günde 3 kez) indüksiyonu 1:3 eşleştirilmiş kontrollere kıyasla 90 günde kolektomi riskini azaltmış; yalnızca yüksek günlük dozun kolektomiden korunmada etkili olduğu öne sürülmüştür.⁽⁷⁹⁾ Bu sınıfa ait ilk prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma olan TACOS'ta, AŞÜK ile yatırılan hastalarda intravenöz steroide tofasitinib (10 mg günde 3 kez) eklenmesi 7. günde tedavi yanıtını plaseboya kıyasla anlamlı şekilde artırmış (%83,0'a karşı %58,8; OR 3,42; %95 GA 1,37-8,48; p=0,007); kurtarma tedavisi gereksinimi tofasitinib kolunda belirgin biçimde düşük bulunmuştur (%13'e karşı %38).⁽⁸⁰⁾ Upadasitinib (45 mg/gün) ise, çoğunluğu önceden anti-TNF'e maruz kalmış steroid-refrakter olgulardan oluşan gerçek yaşam serilerinde hızlı klinik ve biyokimyasal yanıt (ortalama ~3-4 gün) sağlamış; hastanede yatış süresini kısaltmış ve indeks yatışta kolektomi oranı düşük (~%9) bulunmuştur.^(81,82) Bununla birlikte mevcut kanıtlar küçük retrospektif seriler ve olgu sunumlarıyla sınırlıdır; AŞÜK'te upadasitinibin yeri, devam eden kontrollü çalışmaların sonuçlarıyla netleşecektir. Bu nedenle şu an için seçilmiş, dirençli olgularda alternatif kurtarma seçeneği olarak, deneyimli merkezlerde ve enfeksiyon/tromboembolizm açısından dikkatli değerlendirme ile düşünülmelidir.^(81,82)

Ana Noktalar - Şiddetli Aktif Kolit

- Hidrokortizon 100 mg IV 4×1 veya metilprednizolon 60 mg IV verilir.
- Steroid yanıtı olmayan olgularda infliksimab (standart doz) veya IV siklosporin (7 günlük 2-4 mg/kg indüksiyon, yanıt varsa 3-4 ay oral form azatiopürin ile kombine) kullanılabilir.
- Seçilmiş dirençli olgularda JAK inhibitörleri (tofasitinib, upadasitinib) hızlı etkili bir alternatif kurtarma seçeneği olabilir; ancak bu endikasyonda kanıtlar henüz sınırlıdır ve deneyimli merkezlerde değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. IOIBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-1583. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.
2. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178.
3. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD000543. doi: 10.1002/14651858.CD000543.
4. Lichtenstein GR, Ramsey D, Rubin DT. Delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day vs. 2.4 g/day in endoscopic mucosal healing-ASCEND I and II combined analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(6):672-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04575.x.
5. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(1):66-75. doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.011.
6. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, et al. Beclomethasone dipropionate vs 5-ASA vs the combination as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(6):549-53. doi: 10.1097/00042737-199606000-00010.
7. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX extended-release tablets induce remission in mild to moderate ulcerative colitis: CORE I. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1218-1226.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.08.003.
8. Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: CORE II. *Gut*. 2014;63(3):433-41. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304258.
9. Therapeutic Goods Administration. Clinical Evaluation Report for Budesonide. Accessed 27 October 2021.
10. Truelove SC, Watkinson G, Draper G. Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *Br Med J*. 1962;2(5321):1708-11. doi: 10.1136/bmj.2.5321.1708.
11. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J*. 1974;4(5945):627-30. doi: 10.1136/bmj.4.5945.627.
12. Sood A, Midha V, Sood N, Kaushal V. Role of azathioprine in severe ulcerative colitis: one-year, placebo-controlled, randomized trial. *Indian J Gastroenterol*. 2000;19(1):14-6.
13. Miner P, Hanauer S, Robinson M, et al. Safety and efficacy of controlled-release mesalamine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 1995;40(2):296-304. doi: 10.1007/BF02065413.
14. Qiu X, Ma J, Wang K, Zhang H. Chemopreventive effects of 5-aminosalicylic acid on IBD-associated colorectal cancer and dysplasia: a systematic review with meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(1):1031-1045. doi: 10.18632/oncotarget.13715.
15. Robinson A, Hankins M, Wiseman G, Jones M. Maintaining stable symptom control in IBD: adherence, medication switches and the risk of relapse. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(5):531-8. doi: 10.1111/apt.12396.
16. d'Albasio G, Paoluzi P, Campieri M, et al. Maintenance treatment of ulcerative proctitis with mesalazine suppositories. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(5):799-803. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.228_a.x.

17. D'Arienzo A, Panarese A, D'Armiento FP, et al. 5-Aminosalicylic acid suppositories in the maintenance of remission in idiopathic proctitis or proctosigmoiditis. *Am J Gastroenterol.* 1990;85(9):1079-82.
18. Hanauer S, Good LI, Goodman MW, et al. Long-term use of mesalamine (Rowasa) suppositories in remission maintenance of ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(7):1749-54. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02185.x.
19. Marteau P, Crand J, Foucault M, Rambaud JC. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis. *Gut.* 1998;42(2):195-9. doi: 10.1136/gut.42.2.195.
20. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD004118. doi: 10.1002/14651858.CD004118.pub2.
21. Biddle WL, Greenberger NJ, Swan JT, et al. 5-Aminosalicylic acid enemas: effective agent in maintaining remission in left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1988;94(4):1075-9. doi: 10.1016/0016-5085(88)90569-0.
22. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ.* 1992;305(6844):20-2. doi: 10.1136/bmj.305.6844.20.
23. Sood A, Kaushal V, Midha V, et al. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* 2002;37(4):270-4. doi: 10.1007/s005350200034.
24. Stournaras E, Qian W, Pappas A, et al; UK IBD BioResource. Thiopurine monotherapy is effective in ulcerative colitis but significantly less so in Crohn's disease. *Gut.* 2021;70(4):677-686. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320185.
25. Matsumoto S, Mashima H. Real-World Long-Term Remission Maintenance for 10 Years With Thiopurines in Ulcerative Colitis. *Crohn's Colitis* 360. 2021;3(1):otab003. doi: 10.1093/crocol/otab003.
26. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011. doi: 10.1038/ajg.2011.70.
27. D'Haens G. Systematic review: second-generation vs. conventional corticosteroids for induction of remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(10):1018-1029. doi: 10.1111/apt.13803.
28. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2462-76. doi: 10.1056/NEJMoa050516.
29. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al; PURSUIT-SC. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(1):85-95. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.048.
30. Hibi T, Imai Y, Senoo A, et al. Efficacy and safety of golimumab 52-week maintenance therapy in Japanese patients with moderate to severely active ulcerative colitis: PURSUIT-J. *J Gastroenterol.* 2017;52(10):1101-1111. doi: 10.1007/s00535-017-1326-1.
31. Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, et al. First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* 2016;51(3):241-51. doi: 10.1007/s00535-015-1102-z.

32. Jiang XL, Cui HF, Gao J, Fan H. Low-dose Infliximab for Induction and Maintenance Treatment in Chinese Patients With Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(7):582-8. doi: 10.1097/MCG.0000000000000319.
33. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60(6):780-7. doi: 10.1136/gut.2010.221127.
34. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al; PURSUIT-Maintenance. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):96-109.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.010.
35. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65.e1-3. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.032.
36. Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 2014;49(2):283-94. doi: 10.1007/s00535-013-0922-y.
37. Kirchgessner J, Lemaitre M, Carrat F, et al. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of IBD. *Gastroenterology*. 2018;155(2):337-346.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.012.
38. Kirchgessner J, Desai RJ, Beaugerie L, et al. Risk of Serious Infections With Vedolizumab Versus TNF Antagonists in Patients With IBD. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(2):314-324.e16. doi: 10.1016/j.cgh.2020.12.030.
39. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, et al. Editorial: tofacitinib and biologics for moderate-to-severe ulcerative colitis—what is best in class? Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(4):540-541. doi: 10.1111/apt.14486.
40. Singh S, Murad MH, Fumery M, et al. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2179-2191.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2020.01.008.
41. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with IBD whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(7):613-23. doi: 10.1111/apt.13083.
42. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(2):392-400.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.052.
43. Targownik LE, Benchimol EI, Bernstein CN, et al. Combined Biologic and Immunomodulatory Therapy is Superior to Monotherapy for Decreasing the Risk of IBD-Related Complications. *J Crohns Colitis*. 2020;14(10):1354-1363. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa050.
44. Roblin X, Williet N, Boschetti G, et al. Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomised trial. *Gut*. 2020;69(7):1206-1212. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319758.
45. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al; GEMINI 1. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710. doi: 10.1056/NEJMoa1215734.

46. Motoya S, Watanabe K, Ogata H, et al. Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: A Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212989. doi: 10.1371/journal.pone.0212989.
47. Qiu B, Liang JX, Li C. Efficacy and safety of vedolizumab for inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(40):e30590. doi: 10.1097/MD.00000000000030590.
48. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2499-507. doi: 10.1056/NEJMoa042982.
49. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al; UNIFI. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-1214. doi: 10.1056/NEJMoa1900750.
50. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al; Study A3921063 Investigators. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012;367(7):616-24. doi: 10.1056/NEJMoa1112168.
51. Sandborn WJ, Su C, Panes J. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):496-7. doi: 10.1056/NEJMc1707500.
52. Paschos P, Katsoula A, Giouleme O, et al. Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(5):572-582. doi: 10.20524/aog.2018.0276.
53. Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3 trials. *Lancet*. 2022;399(10341):2113-2128. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00581-5.
54. Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(2):161-170. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00377-0.
55. Ahuja D, Murad MH, Ma C, et al. Comparative Speed of Early Symptomatic Remission With Advanced Therapies for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(9):1618-1625. doi: 10.14309/ajg.0000000000002263.
56. Janssen Research & Development. Clinical Study Report Synopsis [Protocol REMICADEUC03001; Phase 3]. Xi'an Janssen Pharmaceutical Ltd; 2014.
57. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(3):562-572.e12. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.027.
58. Feagan BG, Patel H, Colombel JF, et al. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: GEMINI 1. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2):264-275. doi: 10.1111/apt.13852.
59. Macaluso FS, Ventimiglia M, Orlando A. Effectiveness and Safety of Vedolizumab in IBD: A Comprehensive Meta-analysis of Observational Studies. *J Crohns Colitis*. 2023;17(8):1217-1227. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad043.

60. Abreu MT, Rowbotham DS, Danese S, et al. Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *J Crohns Colitis*. 2022;16(8):1222-1234. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac030.
61. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR, et al. Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1541-1550. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.035.
62. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). EMA/631064/2019. European Medicines Agency; 2019.
63. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al; True North Study Group. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1280-1291. doi: 10.1056/NEJMoa2033617.
64. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 studies. *Lancet*. 2023;401(10383):1159-1171. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00061-2.
65. Singh S, Ananthakrishnan AN, Nguyen NH, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Pharmacological Management of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2024;167(7):1307-1343. doi: 10.1053/j.gastro.2024.10.001.
66. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, et al; LUCENT Study Group. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2023;388(26):2444-2455. doi: 10.1056/NEJMoa2207940.
67. Louis E, Schreiber S, Panaccione R, et al. Risankizumab for Ulcerative Colitis: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2024;332(11):881-897. doi: 10.1001/jama.2024.12414.
68. Peyrin-Biroulet L, Allegretti JR, Rubin DT, et al. Guselkumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (QUASAR): phase 3 double-blind, randomised, placebo-controlled induction and maintenance studies. *Lancet*. 2025;405(10472):33-49. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01927-5.
69. Danese S, Panaccione R, Abreu MT, et al. Efficacy and Safety of Approximately 3 Years of Continuous Ozanimod in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Interim Analysis of the True North Open-label Extension. *J Crohns Colitis*. 2024;18(2):264-274. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad146.
70. Asghar A, Mahmood S, Khan M, et al. Safety and efficacy of IL-23 inhibitors in patients with moderate to severe ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Int J Colorectal Dis*. 2025;40(1):189. doi: 10.1007/s00384-025-05014-5.
71. Hibi T, Loftus EV Jr, Allegretti JR, et al. Efficacy and safety of subcutaneous guselkumab induction therapy in participants with moderately to severely active ulcerative colitis (ASTRO): a double-blind, treat-through, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2026;11(2):137-150. doi: 10.1016/S2468-1253(25)00322-X.
72. Dubinsky MC, Irving PM, Panaccione R, et al. Efficacy and Safety of Mirikizumab as Maintenance Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: LUCENT-2. *Gastroenterology*. 2022;162(7):S-1393-S-1394.
73. Sands BE, Feagan BG, Hunter Gibble T, et al. Mirikizumab Improves Quality of Life in Patients With Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis: LUCENT-1 and LUCENT-2. *Crohns Colitis* 360. 2023;5(4):otad070. doi: 10.1093/crocol/otad070.

74. Gisbert JP, García MJ, Chaparro M. Rescue Therapies for Steroid-refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Review. *J Crohns Colitis*. 2023;17(6):972-994. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijad004.
75. Molnár T, Farkas K, Szepes Z, et al. Long-term outcome of cyclosporin rescue therapy in acute, steroid-refractory severe ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J*. 2014;2(2):108-112. doi: 10.1177/2050640614520865.
76. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1805-1811. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.003.
77. Narula N, Marshall JK, Colombel JF, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Infliximab or Cyclosporine as Rescue Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroids. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(4):477-491. doi: 10.1038/ajg.2016.7.
78. Choy MC, Li Wai Suen CFD, Con D, et al. Intensified versus standard dose infliximab induction therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis (PREDICT-UC): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(11):981-996. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00200-0.
79. Berinstein JA, Sheehan JL, Dias M, et al. Tofacitinib for Biologic-Experienced Hospitalized Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis: A Retrospective Case-Control Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(10):2112-2120.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2021.05.038.
80. Singh A, Goyal MK, Midha V, et al. Tofacitinib in Acute Severe Ulcerative Colitis (TACOS): A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(7):1365-1372. doi: 10.14309/ajg.0000000000002635.
81. Damianos JA, Osikoya O, Brennan G. Upadacitinib for Acute Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis*. 2025;31(4):1145-1149. doi: 10.1093/ibd/izae191.
82. Dalal RS, Winter RW, Gupta S, Sasson GF, Hamilton MJ, Allegretti JR. Clinical Outcomes at 8-16 Weeks After Upadacitinib Initiation for Acute Severe Ulcerative Colitis: A Case Series in the United States. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30(6):1042-1043. doi: 10.1093/ibd/izae038.

İsmail Hakkı Kalkan

TOBB Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı

GİRİŞ

Ülseratif kolit (ÜK), kolon mukozasını tutan, remisyon ve alevlenme dönemleri ile seyreden kronik immün aracılı bir inflamatuvar barsak hastalığıdır. Son yirmi yılda biyolojik ajanlar ve küçük moleküllerin tedaviye dahil olmasıyla birlikte, ÜK tedavisinin hedefi sadece klinik remisyon sağlamaktan çıkmış; endoskopik ve histolojik iyileşme, steroidsiz remisyon, hastaneye yatış ve kolektomi oranlarında azalma ile yaşam kalitesinin iyileştirilmesini kapsayan çok boyutlu bir yaklaşıma dönüşmüştür.^(1,2) Bu hedeflere ulaşmada tedavi optimizasyonu, tedavi sıralamasının seçimi, terapötik ilaç düzeyi izlemi (TDM) ve uzun süreli remisyonunda olan hastalarda ilaç kesilmesi gibi konular güncelliğini korumaktadır. Bu derlemede, ÜK'te tedavi optimizasyonu, step-up ve step-down yaklaşımlarının karşılaştırılması, biyolojik ajanlarda TDM uygulamaları ile remisyondaki hastalarda ilaç kesilmesi stratejileri güncel literatür ışığında tartışılmaktadır.

ÜLSERATİF KOLİT TEDAVİ OPTİMİZASYONU

Tedavi optimizasyonu; hastanın risk profiline göre doğru ilacın, doğru zamanda, doğru dozda ve yeterli süre ile uygulanmasını kapsar. Amerikan Gastroenteroloji Derneği'nin (AGA) 2024 yılında yayımladığı orta-şiddetli ÜK kılavuzunda, 12 farklı ileri tedavi etkinliklerine göre sınıflandırılmış ve yüksek etkinlikli ajanların (infliksimab, vedolizumab, ustekinumab, IL-23 inhibitörleri, S1PR modülatörleri, upadasitinib gibi) yüksek riskli hastalarda erken dönemde kullanılması önerilmiştir.⁽³⁾ Kılavuz, klasik "tiyopürin üzerinden basamaklı step-up" yaklaşımından uzaklaşmayı ve steroid bağımlılığının önlenmesi için erken biyolojik başlangıcı vurgulamaktadır.^(3,4) Hafif-orta ÜK'te 5-aminosalisilatlar (5-ASA) hâlâ temel tedavi seçeneğidir; ancak optimal doz, oral-topikal kombinasyon, kıvam ve aderans yeterince değerlendirilmeden tedaviyi yetersiz kabul etmek yaygın bir hata olarak bildirilmektedir.⁽⁵⁾ Optimizasyonun bir diğer boyutu, tedavi hedeflerinin objektif olarak izlenmesidir. STRIDE-II uzlaşısı doğrultusunda klinik remisyon kısa vadeli, endoskopik iyileşme

ÜLSERATİF KOLİT TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR: TEDAVİ OPTİMİZASYONU, STEP-UP VE STEP-DOWN STRATEJİLERİ, TERAPÖTİK DOZ MONİTORİZASYONU VE İLAÇ KESİLMESİ

ve fekal kalprotektin normalizasyonu ise orta-uzun vadeli hedefler olarak konumlandırılmakta; bu hedeflere ulaşamadığında tedavinin yoğunlaştırılması önerilmektedir.^(1,5) Ayrıca intestinal ultrasonografi ve ev tabanlı kalprotektin testleri gibi noninvaziv izlem araçları, tedaviye yanıtın erken değerlendirilmesi ve doz ayarlamasına olanak sağlamaktadır.⁽⁵⁾

Ana Noktalar

- Tedavi optimizasyonu; doğru hastaya, doğru ilacı, doğru zamanda, doğru dozda ve yeterli süre ile uygulamayı kapsar.
- Yüksek riskli orta-şiddetli ÜK'li olgularda yüksek etkinlikli ajanların ((infliksimab, vedolizumab, ustekinumab, IL-23 inhibitörleri, S1PR modülatörleri, upadasitinib) erken dönemde kullanılması uygundur
- Hafif-orta ÜK'de tedavi yetersiz kabul edilmeden önce optimal mesalazin dozu, oral-topikal kombinasyon ve hasta uyumu mutlaka değerlendirilmelidir.
- Tedavi optimizasyonunda tedavi yanıtını değerlendirmede klinik remisyon kısa vadeli; endoskopik iyileşme ve fekal kalprotektin normalizasyonu orta-uzun vadeli hedeflerdir.
- İntestinal ultrasonografi ve ev tabanlı fekal kalprotektin testleri gibi noninvaziv izlem araçları, tedaviye erken yanıtın değerlendirilmesinde ve doz ayarlamasında kullanılabilir.
- Hedeflere ulaşamadığında tedavinin yoğunlaştırılması (doz/sıklaştırma veya ajan değişimi) düşünülmelidir.

STEP-UP VE STEP-DOWN YAKLAŞIMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Geleneksel step-up stratejisi; 5-ASA ile başlayıp yanıt alınamadığında kortikosteroidler, ardından tiyopürinler ve son olarak biyolojik ajanlar/küçük moleküllere geçiş öngören, daha az toksik ilaçlarla kademeli ilerlemeyi esas alan bir modeldir.^(2,6) Bu yaklaşımın en önemli avantajı, hafif-orta hastalarda gereksiz güçlü immünsupresyonu önlemesidir. Öte yandan, yüksek riskli hastalarda etkili tedaviye geç ulaşma, kümülatif steroid yükü, progresif mukozal hasar ve kolektomi riskinde artış başlıca dezavantajlardır.^(2,6)

ÜLSERATİF KOLİT TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR: TEDAVİ OPTİMİZASYONU, STEP-UP VE STEP-DOWN STRATEJİLERİ, TERAPÖTİK DOZ MONİTORİZASYONU VE İLAÇ KESİLMESİ

Step-down (veya “top-down”) yaklaşım ise yüksek riskli hastalarda tedaviye doğrudan ileri düzey ilaçlarla başlamayı, remisyon sağlandıktan sonra tedaviyi daha az yoğun rejime indirmeyi hedefler.^(2,7) Crohn hastalığında top-down stratejinin üstünlüğü daha erken gösterilmiş olsa da, ÜK’te de benzer bir paradigma değişimi yaşanmaktadır. Özellikle akut şiddetli ÜK (ASÜK) hastalarında hızlandırılmış step-up veya doğrudan kurtarma tedavisi (infliksimab, siklosporin veya JAK inhibitörleri) ile erken agresif yaklaşımın kolektomi oranlarını azaltma potansiyeli vurgulanmaktadır.^(7,8) AGA 2024 kılavuzu, orta-şiddetli ÜK’te yüksek etkinlikli ajanların erken kullanımını ve gereksiz basamakların atlanmasını öneren “accelerated step-up” yaklaşımını resmi olarak benimsemiştir.⁽³⁾ Sonuç olarak, güncel eğilim dikotomik bir seçim yerine hastanın klinik, endoskopik, biyobelirteç ve bireysel risk profili üzerinden şekillenen bireyselleştirilmiş bir tedavi stratejisidir.^(2,3)

Ana Noktalar

- Klasik step-up yaklaşımı (5-ASA → steroid → tiyopürin → biyolojik) hafif-orta olgularda gereksiz immünsupresyonu engellemekle birlikte, yüksek riskli hastalarda etkili tedaviye geç ulaşma ve kolektomi riskinde artışla ilişkilidir.
- Step-down (top-down) yaklaşım, yüksek riskli olgularda doğrudan ileri düzey ajanlarla tedaviye başlayıp remisyon sonrası tedaviyi daha az yoğun rejime indirmeyi hedefler.
- Akut şiddetli ÜK’de hızlandırılmış step-up veya doğrudan kurtarma tedavisi (infliksimab, siklosporin, JAK inhibitörleri) kolektomi oranını azaltabilir.
- Güncel eğilim, step-up ve step-down arasında bir seçim yapmak yerine hastanın klinik, endoskopik, biyobelirteç ve bireysel risk profiline göre şekillenen bireyselleştirilmiş tedavi stratejisidir.

ÜLSERATİF KOLİT TEDAVİSİNDE TERAPÖTİK DOZ MONİTORİZASYONU

Terapötik doz monitorizasyonu (TDM); serum ilaç düzeyinin ve anti-ilac antikorlarının ölçülerek doz/rejim ayarlamasının yapılmasıdır. Reaktif TDM, primer yanıtızsızlık veya sekonder yanıt kaybı durumunda; proaktif TDM ise klinik remisyonda olan hastalarda hedef düzeylerin korunması amacıyla uygulanır.^(9,10) ÜK’te en güçlü kanıt infliksimab ve adalimumab gibi anti-TNF ajanlar içindir; yeterli trough (çukur) düzey

ÜLSERATİF KOLİT TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR: TEDAVİ OPTİMİZASYONU, STEP-UP VE STEP-DOWN STRATEJİLERİ, TERAPÖTİK DOZ MONİTORİZASYONU VE İLAÇ KESİLMESİ

(infliksimab için genellikle ≥ 5 $\mu\text{g/mL}$ idame döneminde, ASÜK'te daha yüksek değerler) remisyon ve endoskopik iyileşme ile ilişkilendirilmiştir.^(9,11) Farmakokinetik yetersizlik (düşük düzey, antikor negatif) saptandığında doz artırımı veya sıklaştırma; immünojenite (düşük düzey, antikor pozitif) durumunda ise ajan değişikliği veya immünomodülatör eklenmesi önerilmektedir.^(10,11)

ASÜK'te yüksek inflamatuvar yük, albümin kaybı ve hızlanmış ilaç klirensi nedeniyle standart infliksimab dozları yetersiz kalabilmektedir; bu hastalarda TDM'ye dayalı hızlandırılmış/yoğunlaştırılmış doz rejimleri gündemdedir.⁽¹¹⁾ Ancak randomize verilerde yoğunlaştırılmış infliksimab dozlamasının her hastada kolektomi oranını azaltmadığı, yalnızca yüksek klirens gösteren alt grupta fayda sağladığı gösterilmiştir.^(8,11) Anti-TNF dışı ajanlarda veriler daha sınırlıdır: vedolizumab için hem reaktif hem proaktif TDM sonuçları çelişkili, üstekinumab için orta düzeyde, risankizumab için ise küçük serilere dayanan destekleyici veriler bulunmaktadır; golimumabda belirgin klinik fayda gösterilememiştir.^(9,12) Güncel kılavuzlar, anti-TNF ajanlarda reaktif TDM'yi güçlü şekilde önermekte; proaktif TDM'nin rutin uygulanması konusunda ise hâlâ tartışma sürmektedir.^(9,10,12)

Ana Noktalar

- Reaktif TDM, primer yanıtızlık veya sekonder yanıt kaybında; proaktif TDM ise klinik remisyonunda olan hastalarda hedef düzeyleri korumak amacıyla uygulanır.
- ÜK'de en güçlü TDM kanıtı anti-TNF ajanlarda (infliksimab, adalimumab) bulunmaktadır; idame döneminde infliksimab için ≥ 5 $\mu\text{g/mL}$ çukur düzey remisyon ve endoskopik iyileşme ile ilişkilidir.
- Düşük düzey ve antikor negatifliğinde doz artırımı/sıklaştırma; düşük düzey ve antikor pozitifliğinde ajan değişimi veya immünomodülatör eklenmesi önerilir.
- Akut şiddetli ÜK'de hızlanmış ilaç klirensi nedeniyle standart infliksimab dozları yetersiz kalabilir; TDM'ye dayalı yoğunlaştırılmış doz rejimleri yalnızca yüksek klirensli alt grupta fayda sağlar.
- Anti-TNF dışı ajanlarda TDM verileri sınırlıdır
- Anti-TNF ajanlarda reaktif TDM tedavi optimizasyonu için uygundur, proaktif TDM'nin rutin uygulaması önerilmemektedir

ÜLSERATİF KOLİTTE İLAÇ KESİLMESİ (DE-ESKALASYON VE TEDAVİ SONLANDIRMA)

Uzun süreli remisyonda olan hastalarda tedavi yan etkileri (infeksiyon, malignite riski), maliyet, hasta tercihi ve gebelik gibi faktörler nedeniyle ilaç kesilmesi sıkça gündeme gelmektedir. Ancak her major ilaç sınıfının (5-ASA, immünomodülatör, biyolojik ajan) kesilmesi nüks riskini artırmaktadır.⁽¹³⁾ Azatiyoprin ile idame tedavisinde remisyonda olan ÜK hastalarında ilaç kesilmesi sonrası yüksek nüks oranı bildirilmiş; ekstansif tutulum, idame sırasında sürdürülebilir remisyon olmaması ve kısa tedavi süresi başlıca risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.⁽¹⁴⁾ Anti-TNF ajanların kesilmesi konusundaki HAYABUSA çalışması ve sonraki çok uluslu kohortlar, ÜK'te infliksimab kesilmesi sonrası 1. yılda yaklaşık %40-50, daha uzun izlemde ise %50'nin üzerinde nüks oranı bildirmiştir.^(15,16) Buna karşılık tek merkezli bir çalışmada STOP-kriterlerine göre kesim yapılan grupta 12. ayda %29, 36. ayda %47 nüks gözlenirken, tedaviye devam edilen grupta bu oranlar sırasıyla %10 ve %18 olarak bulunmuştur.⁽¹⁷⁾

Vedolizumab ve üstekinumab kesilmesine ilişkin REVEUS ve VEDUST-EXIT çalışmalarında, biyolojiksiz remisyon oranı 12 ayda %80 iken 48 ayda %48'e kadar düşmüş; ÜK hastalarında Crohn hastalarına kıyasla daha yüksek ve daha erken nüks saptanmıştır.^(18,19) Önemli bir pratik bulgu, nüks geliştiğinde aynı ajanla yeniden indüksiyonun hastaların yaklaşık %75-85'inde remisyonu yeniden sağlayabildiğidir.^(17,18) Uzun vadeli izlemde, endoskopik remisyonda anti-TNF kesilmiş ÜK hastalarının yaklaşık %60'ında hastalığın daha hafif seyirli bir fenotipe dönüşebildiği; mukozal TNF mRNA düşük olan hastalarda biyolojiksiz uzun süreli remisyon olasılığının anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir.⁽²⁰⁾ Avrupa Crohn ve Kolit Örgütü'nün (ECCO) "Exit Strategies" başlıklı uzlaşısı; en az 1-2 yıl derin remisyon (klinik, biyokimyasal ve endoskopik), düşük fekal kalprotektin, kombine tedavide yeterli ilaç düzeyi ve hasta ile ortak karar alma gibi kriterleri kesim öncesi aramaktadır.^(13,21) Sonuç olarak ÜK'te ilaç kesilmesi bireyselleştirilmeli, kesim sonrası yakın klinik ve biyobelirteç izlemi yapılmalı; nüks halinde hızlı yeniden indüksiyon planlanmalıdır.

Ana Noktalar

- Tedavi yan etkileri, maliyet, hasta tercihi ve gebelik gibi nedenlerle ilaç kesilmesi gündeme gelse de her major ilaç sınıfının (5-ASA, immünomodülatör, biyolojik ajan) kesilmesi nüks riskini artırmaktadır.
- Nüks gelişen olguların yaklaşık %75-85'inde aynı ajanla yeniden indüksiyon ile remisyon yeniden sağlanabilmektedir.
- İlaç kesilmesi düşünülüyorsa en az 1-2 yıllık derin remisyon (klinik, biyokimyasal, endoskopik), düşük fekal kalprotektin, yeterli ilaç düzeyi ve hasta ile ortak karar alma kriterleri aranmalıdır
- ÜK'de ilaç kesilmesi bireyselleştirilmeli; kesim sonrası yakın klinik ve biyobelirteç izlemi yapılmalı, nüks halinde hızlı yeniden indüksiyon planlanmalıdır.

SONUÇ

Ülseratif kolit tedavisinde klasik basamaklı yaklaşım yerini, hastalık şiddeti, progresyon riski ve biyobelirteçlere göre şekillenen bireyselleştirilmiş ve erken yoğun tedavi stratejilerine bırakmaktadır. Tedavi optimizasyonunda objektif hedeflerin izlenmesi, anti-TNF tedavilerde reaktif (ve seçili hastalarda proaktif) TDM uygulaması ve ilaç kesilmesi kararlarında risk-yarar analizi güncel klinik pratiğin temel taşlarıdır. Gelecekte farmakogenomik, intestinal ultrason ve kişiye özgü biyobelirteç panelleri ile desteklenen daha hassas bir tedavi algoritmasının bu alanda belirleyici olacağı öngörülmektedir.

Kaynaklar

1. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD). *Gastroenterology* 2021;160(5):1570-1583.
2. Wilk A, Pawłowski M, Balcerczak E, et al. Advances in the Treatment of Ulcerative Colitis—From Conventional Therapies to Targeted Biologics and Small Molecules. *Int J Mol Sci* 2026;27(3):1534.
3. Singh S, Loftus EV Jr, Limketkai BN, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Pharmacological Management of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2024;167(7):1307-1343.
4. American Gastroenterological Association. First AGA living guideline for moderate-to-severe ulcerative colitis. Bethesda, MD; November 19, 2024.
5. D'Amico F, Fasulo E, Jairath V, et al. Management and treatment optimization of patients with mild to moderate ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2024;20(3):277-290.
6. Le Berre C, Ananthakrishnan AN, Danese S, Singh S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Have Similar Burden and Goals for Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(1):14-23.
7. Raine T, Verstockt B, Kopylov U, et al. Comprehensive care of ulcerative colitis: new treatment strategies. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2025;19(10):1033-1049.
8. Lee JS, Kim ES, Moon W. Managing Acute Severe Ulcerative Colitis in 2025 and Beyond. *Curr Gastroenterol Rep* 2025;27(1):15.
9. Roblin X, Little RD, Mathieu N, et al. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: recent developments. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2024;18(10):575-586.
10. Lim SZ, Ng SH, Lim WC, et al. Therapeutic Drug Monitoring for Biologic and Small-Molecule Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Medicina (Kaunas)* 2024;60(2):250.
11. Gordon BL, Battat R. Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Acute Severe Ulcerative Colitis. *J Clin Med* 2023;12(10):3378.
12. Sparrow MP, Papamichael K, Ward MG, et al. Therapeutic Drug Monitoring in Special Circumstances in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2025;19(1):jjae180.
13. Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ('Exit Strategies') in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2018;12(1):17-31.
14. Cassinotti A, Actis GC, Duca P, et al. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2009;104(11):2760-2767.
15. Kobayashi T, Motoya S, Nakamura S, et al. Discontinuation of infliximab in patients with ulcerative colitis in remission (HAYABUSA): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6(6):429-437.
16. Fiorino G, Cortes PN, Ellul P, et al. Discontinuation of infliximab in patients with ulcerative colitis is associated with increased risk of relapse: a multinational retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(10):1426-1432.
17. Mahmoud R, Schultheiss HP, Louwers JM, et al. Relapse rates after withdrawal versus maintaining biologic therapy in IBD patients with prolonged remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol*

2023;35(2):167-174.

18. Macaluso FS, Ventimiglia M, Orlando A. Relapse Rates and Predictors for Relapse in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients After Discontinuation of Vedolizumab or Ustekinumab: The REVEUS Study. J Clin Med 2025;14(6):1793.
19. Ben-Horin S, Ungar B, Kopylov U, et al. Relapse rate following withdrawal of vedolizumab and ustekinumab in patients with inflammatory bowel disease - The VEDUST-EXIT Study. Dig Liver Dis 2025;57(12):1675-1683.
20. Olsen T, Rismo R, Cui G, et al. Prediction of long-term remission in patients following discontinuation of anti-TNF therapy in ulcerative colitis: a 10 year follow up study. BMC Gastroenterol 2022;22(1):464.
21. Torres J, Boyapati RK, Kennedy NA, et al. Systematic Review of Effects of Withdrawal of Immunomodulators or Biologic Agents From Patients With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 2015;149(7):1716-1730.

CROHN HASTALIĞINDA TEDAVİ

(REMİSYON İNDÜKSİYONU, İDAME, REMİSYON DÖNEMİ YÖNETİMİ)

Pelin Telli, Murat Törüner

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı
Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

GENEL PRENSİPLER

Crohn hastalığında tedavi tercihinde hastalığın tutulum yeri (ileokolonik, kolonik, ileal, üst gastrointestinal sistem), hastalık fenotipi (inflamatuar, penetran, obstrüktif), hastalık şiddeti (hafif, orta, ağır), komplikasyonların varlığı (striktür, fistül, abse) ve hastanın risk profili önem taşımaktadır.⁽¹⁾ Bu parametrelerin bütüncül değerlendirilmesi, doğru ajan seçimini ve uygun tedavi sırasının belirlenmesini sağlamaktadır.

Tedavide klinik remisyonun indüksiyonundan sonra remisyonun idamesiyle devam edilmektedir. Tedaviye ilk yanıt ortalama 2-4 haftada gözlenirken, optimal yanıt değerlendirme süresi ortalama 12-16 haftadır. Bu süreler dikkate alınmadan yapılan erken tedavi değişiklikleri etkin olabilecek bir ajanın yeterince değerlendirememesine yol açabilir.

Tedavinin temel amacı remisyonu (klinik, endoskopik, histolojik) sağlamak ve idame ettirmek; nihai hedef ise mukozal iyileşme ve transmural iyileşmenin sağlanmasıdır. Mukozal ve transmural iyileşme uzun dönemde komplikasyon ve cerrahi gereksinimini azaltmakta, hastalığın doğal seyrini olumlu yönde değiştirmektedir.

HAFİF-ORTA AKTİF, DÜŞÜK RİSKLİ CROHN

5-ASA Bileşikleri

Mesalamin (5-ASA) intestinal lümende etkili topikal anti-inflamatuar bir ajandır. Crohn hastalığında remisyon indüksiyonu ve mukozal iyileşme sağlamada oral mesalaminin plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir.⁽²⁾

Sülfasalazin (sülfapiridin + 5-ASA) kolonik veya ileokolonik tutulumda 3-6 g/gün dozunda semptomların tedavisinde etkilidir; ancak izole ileal hastalıkta etkili değildir. Mukozal iyileşme sağlamada plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir.⁽²⁾

CROHN HASTALIĞINDA TEDAVİ

(REMİSYON İNDÜKSİYONU, İDAME, REMİSYON DÖNEMİ YÖNETİMİ)

Rektal mesalamin preparatları (suppozituar/enema) klinikte yaygın olarak kullanılmakla birlikte Crohn hastalığındaki faydası sınırlıdır.

Kortikosteroidler

Konvansiyonel sistemik kortikosteroidlerin temel kullanım amacı akut atak tedavisidir. Semptomatik iyileşme ve remisyon indüksiyonunda etkili olup; immunmodülatör ve/veya biyolojik ajanlar etkili oluncaya kadar semptom kontrolü sağlayarak “köprü” görevi görmektedir. Hafif-orta aktif hastalıkta oral preparatlar tercih edilirken, orta-ciddi aktif hastalıkta intravenöz preparatlar tercih edilmelidir.⁽²⁾

Budesonid ileoçekal hastalıkta remisyon indüksiyonunda en fazla 9-12 hafta süreyle kısa dönem kullanılabilir. Başlangıç dozu 9 mg/gün olup, 8 hafta sonra 6 mg/gün dozuna indirilerek bu dozda 2 hafta devam edilmesinin ardından, 3 mg/gün dozuna düşürülüp 2 hafta sonra kesilmesi önerilmektedir. Düşük sistemik biyoyararlanım ve yüksek lokal etkiye sahiptir. Kesitsel görüntülemelerde duvar kalınlık artışı ve intestinal ultrasonografide doppler aktivitesi olmayan ileal aftöz hastalıkta CRP ve fekal kalprotektin seviyeleri de düşükse, lokal etkili mesalamin tek başına veya kısa süreli budesonid ile kombinasyon tedavisi uygulanabilir.

Antimikrobiyal Tedavi

Aktif luminal hastalıkta remisyon indüksiyonunda metronidazol ve siprofloksasinin plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir; ancak geniş spektrumlu antibiyotiklerin Crohn hastalığının piyojenik komplikasyonlarının kontrolünde yeri vardır.⁽³⁾

Metronidazol Crohn hastalığının postoperatif lüminal hastalık rekürensini önlemede yardımcıdır; ancak metronidazol kesildiğinde hastalık nüksünü önleyememektedir.

Rifaksimin hafif-orta aktif hastalıkta faydalı olabilir.⁽⁴⁾

Antimikobakteriyel tedavinin faydası gösterilememiştir.⁽⁵⁾

ORTA-ŞİDDETLİ AKTİF, ORTA-YÜKSEK RİSKLİ CROHN

Kortikosteroidler

Oral ve daha ciddi hastalıkta intravenöz kortikosteroidler atak sırasında kısa dönem semptomatik rahatlama için kullanılabilir. Mukozal iyileşme için sistemik kortikosteroid tedavisinin kullanımı sürdürülebilir olmayıp dikkatle kullanılmalıdır. Kısa dönem kullanımda bile ciddi istenmeyen etkiler (kemik kitlesi kaybı, hipertansiyon, kan şekeri yükseliği, glokom, uyku bozuklukları, depresyon, hipoadrenalizm, kilo alımı) görülebilir.⁽⁶⁾ Semptomatik rahatlama tarif eden Crohn hastalarında bile steroidin mukozal iyileştirici etkisi güvenilir değildir. Kortikosteroidler penetran hastalık riskini ve bu fenotipte görülen komplikasyonların riskini arttırdığından bu fenotipte kontrendikedir.

Sistemik kortikosteroidlerin idame tedavide yeri yoktur. Topikal kortikosteroidler yaygın kullanılmasına rağmen yararı sınırlıdır.

Aktif hastalıkta önerilen prednizon eşdeğer dozu 40-60 mg/gündür. Prednizon 40-60 mg/gün ve eşdeğer dozunda 1-2 haftalık tedavinin ardından 20 mg/gün dozuna kadar haftalık 5 mg doz azaltımı, sonrasında haftalık 2,5-5 mg doz azaltımıyla en fazla 3 ayda steroid tedavisinin tamamlanması hedeflenmelidir.

Steroid refrakter hastalık, 0,75 mg/kg/gün prednizolon ve eşdeğeri ile oral tedaviye rağmen 4 hafta içinde hastalığın aktivitesinde bir gerileme olmaması olarak tarif edilmektedir (yaklaşık %20 hasta). Steroid bağımlı hastalık ise, steroid başladıktan sonraki 3 ay içinde prednizolon dozunun 10 mg/gün'ün altına indirilememesi veya steroid kesildikten sonraki 3 ay içinde nüks gelişmesi olarak tarif edilmektedir (yaklaşık %33 hasta).

İmmünmodülatörler (IMM)

Thiopurinler (Azatiyoprin 1,5-2,5 mg/kg/gün ve 6-merkaptopürin 0,75-1,5 mg/kg/gün) remisyon indüksiyonunda değil, idamede kullanılmalıdır. Azatiyoprin etki başlangıcı yavaştır (12 hafta ile 6-9 ay arasında). Thiopurin metiltransferaz (TPMT) aktivitesi tedavi başlangıcında istenmeyen etki riski olan hastaları belirleme amacıyla bakılabilir.⁽⁷⁾ İstenmeyen etki olarak kemik iliği supresyonu, pankreatit, diyare,

CROHN HASTALIĞINDA TEDAVİ

(REMİSYON İNDÜKSİYONU, İDAME, REMİSYON DÖNEMİ YÖNETİMİ)

abdominal ağrı, kusma, hipersensitivite reaksiyonları, hepatotoksisite, infeksiyonlar ve malignite (melanom dışı cilt kanserleri ve lenfoma) görülebilmektedir.^(8,9)

Metotreksat (15-25 mg/hafta IM veya IV) remisyon idamesinde ve steroid bağımlı hastalarda kullanılabilir. Teratojeniktir. İstenmeyen etki olarak bulantı, kusma, hepatotoksisite, pulmoner toksisite, kemik iliği supresyonu ve malignite görülebilmektedir.^(8,9)

Thiopurinler ve metotreksat biyolojik tedaviye karşı immünojenisiteyi azaltmada yardımcı olarak kullanılabilir.⁽¹⁰⁾ Etki başlangıçları yavaştır (8-12 hafta). Kullanımları sırasında hemogram ve karaciğer enzimleri rutin olarak kontrol edilmelidir.

BİYOLOJİK TEDAVİLER

Anti-TNF Ajanlar (İnfliksimab, Adalimumab, Sertolizumab Pegol)

Anti-TNF ajanlar; kortikosteroid, thiopurinler ve metotreksata yetersiz yanıt, steroide refrakterlik veya steroid bağımlılığı durumunda tek başına veya kombinasyonda seçilecek ajanlardır. Etki başlangıçları hızlıdır (yaklaşık 2 hafta). Remisyon indüksiyonu, idame, steroidsiz remisyon ve komplet/parsiyel mukozal iyileşmede etkilidirler.⁽²⁾

İnfliksimabın IMM tedavilerle kombinasyonu, her iki ajanın ayrı ayrı verilmesine göre daha etkilidir (sinerjistik etki). İnfliksimab monoterapisi IMM ajanlar kontrendike olmadığı sürece tercih edilmemeli ve IMM düşük dozda dahi olsa kombinasyon tedavisinde yer almalıdır. Adalimumab ve sertolizumabın ise IMM tedavilerle kombinasyon verileri yetersizdir.⁽²⁾

IMM ilaçlar tedavi sırasında anti-TNF'lere karşı antikor gelişimini azaltır. Anti-TNF tedavi eğer IMM tedavi başarısızlığı ardından başlanacaksa, IMM tedavinin devamına ilişkin kanıtlar yetersizdir; kullanılacak endikasyon ve seçilecek anti-TNF ajana göre karar verilmelidir.

Eğer infliksimab seçilecekse IMM ile kombinasyon yapılması önerilirken, adalimumab seçilecekse monoterapi verilebileceği önerilmektedir. Ancak son yıllarda

CROHN HASTALIĞINDA TEDAVİ (REMİSYON İNDÜKSİYONU, İDAME, REMİSYON DÖNEMİ YÖNETİMİ)

yayınlanan bazı uluslararası kılavuzlarda adalimumabın da IMM ile kombinasyon şeklinde uygulanması önerilmektedir.⁽¹¹⁾ Tercih edilmesi önerilmemekle beraber, infliksimab ardından adalimumab seçilecekse IMM ile kombinasyon yapılmalıdır.⁽¹²⁾

Remisyon indüksiyonu ve idamesi için infliksimab ve adalimumabın kanıt düzeyi sertolizumab pegole göre daha yüksektir.⁽²⁾

Gelişmekte olan ülkelerde (“newly industrialized countries”) anti-TNF yanıtı suboptimal olabilmektedir. Bunun sebepleri arasında lokal uygulamadaki farklılıklar ve bölgesel olarak anti-TNF reçetelendirilmesi/geri ödeme koşulları bulunmaktadır.⁽¹²⁾

Crohn hastalığında bazı endikasyonlarda (penetran hastalık vb.) ilk sıra biyolojik kullanımında infliksimab adalimumaba göre daha etkin görünse de genel olarak infliksimab ve adalimumab arasında etkinlik ve sürdürülebilirlik açısından bir fark bulunamamıştır.^(13,14)

Anti-TNF ajanların yapısal özellikleri, uygulama şekilleri, başlangıç ve idame dozları ile ülkemizde mevcut preparatları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Anti-TNF Ajanlar

Özellik	Infliksimab*	Adalimumab	Sertolizumab pegol
Yapısı	Kimerik fare-insan IgG1	İnsan IgG1	TNF- α 'ya karşı pegile Fab fragmanı
Uygulama şekli	IV infüzyon**	Subkütan	Subkütan
Başlangıç dozu	5 mg/kg (0, 2, 6. haftalarda)	160 mg (0. günde) 80 mg (15. günde)	400 mg (0, 2, 4. haftalarda)
İdame dozu	5 mg/kg (8 haftada 1)**	40 mg (2 haftada bir, 29. günden başlayarak)	400 mg (4 haftada 1)
Piyasada mevcut preparatlar	Remicade® (100 mg toz içeren flakon) Remsima® (100 mg toz içeren flakon) Ixifi® (100 mg toz içeren flakon)	Humira® (20 mg-40 mg enjektör ve 40 mg kalem) Amgevita® (20 mg-40 mg enjektör ve 40 mg kalem) Hyrimoz® (20 mg-40 mg enjektör ve 40 mg kalem)	Cimzia® (200 mg/mL enjektör)

* Yanıt kaybı yaşayan hastada infliksimab dozu 8 haftada bir 10 mg/kg'a yükseltilebilir. Eğer 14. haftaya kadar yanıt yoksa tedavi kesilmesi düşünülmelidir.

** Remsima subkütan formülasyonunun yakın zamanda Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanması beklenmekte olup önerilen kullanım şekli infliksimab 5 mg/kg dozunda 0 ve 2. haftalarda indüksiyon sonrası 6. haftadan başlayarak her 2 haftada bir 120 mg subkütan uygulamadır. Eğer intravenöz infliksimab infüzyonu idamesi altındayken subkütan tedaviye geçiş yapılacaksa, son infüzyondan 8 hafta sonra başlanıp her 2 haftada bir 120 mg subkütan olarak uygulanması önerilir.

CROHN HASTALIĞINDA TEDAVİ

(REMİSYON İNDÜKSİYONU, İDAME, REMİSYON DÖNEMİ YÖNETİMİ)

Anti-integrinler (Vedolizumab)

Vedolizumab selektif $\alpha 4\beta 7$ integrin inhibitörüdür. İntestinal alana lökosit göçünü spesifik olarak engeller.

Anti-TNF veya IMM tedaviye intolerans, yetersiz yanıt veya yanıt kaybında, kortikosteroidlere yetersiz yanıt, intolerans veya bağımlılık durumunda kullanılabileceği gibi; bu ajanlarla tedavi başarısızlığı şartı aranmayıp tedavide diğer ajanlardan önce de konumlandırılabilir.⁽²⁾

Etki başlangıcı anti-TNF ajanlara göre yavaş, özellikle anti-TNF deneyimli hastalarda naif hastalara göre daha yavaştır (sırasıyla 10 haftaya karşılık 6 hafta).

İmmunmodülatör tedaviyle kombinasyon, anti-vedolizumab antikor gelişim oranını azaltmaktadır. Çalışmalarda Crohn hastalığında kombinasyon tedavisi vedolizumab monoterapisine kıyasla tedavi başarısızlık oranlarını düşürürken, ülseratif kolitte aynı etki görülmemiştir.⁽¹⁵⁾

Remisyon indüksiyonu ve idamede adalimumab veya infliksimab + azatiyoprin kombinasyonunun vedolizumabdan daha etkili olduğunu gösteren meta-analizler mevcuttur.^(7,16)

IL-12/23 Hedefli Tedaviler (Ustekinumab)

Ustekinumab, anti-TNF naif hastalarda veya kortikosteroid, thiopurin, metotreksat ya da anti-TNF ajan başarısızlığında monoterapi olarak tercih edilebilir.⁽¹⁷⁾ Faz-3 çalışmalarda serum ilaç düzeyinin immünmodülatörlerden etkilenmediği rapor edilmiş olup, ilaca karşı antikor gelişimi nadirdir.

İdame tedavisinde yanıt kaybı gelişen hastalarda doz aralığı sıklaştırılabilir.

Güvenlik profili yüksektir; ciddi infeksiyon veya malignite risk artışı rapor edilmiştir.⁽¹⁷⁾

Selektif JAK1 İnhibitörü (Upadasitinib)

Upadasitinib Mayıs 2023'te FDA, Şubat 2024'te ise Türkiye Sağlık Bakanlığı tarafından Crohn hastalığında onaylanmıştır.

Tamamlanan faz-3 çalışmalarda konvansiyonel tedavi başarısızlığında biyolojik deneyimli hastalarda 12. haftada klinik ve endoskopik remisyon oranları plaseboya göre daha yüksek; idamede klinik remisyon oranları doz bağımlı ve perianal hastalığı olan grupta endoskopik iyileşme oranı plaseboya göre daha yüksek saptanmıştır.⁽¹⁸⁾

Biyolojik tedavilere yetersiz yanıt veren veya intoleran hastalarda endikedir. Etkisi günler içinde başlar (hızlı etkili) ve bu nedenle steroid refrakter vakalarda değerli bir seçenektir.

Antikor gelişim riski olmadığından immunmodülatör kombinasyonu gerektirmez. İstenmeyen etki gelişim riskini arttıracığı için, eğer azatiyoprin veya 6-merkaptopürin kullanılıyorsa upadasitinib başlandığında bu IMM ilaçların kesilmesi gerekmektedir.

JAK inhibitörleri zona zoster riskini arttırdığından, tedavi öncesi rekombinan zoster aşısı önerilir.

Yüksek dozlarda derin ven trombozu veya pulmoner emboli gibi tromboembolik olay riski artabilir. Koagülopati, obezite ve sigara kullanımı olan hastalarda yarar-zarar dengesi dikkate alınmalıdır. Geçirilmiş kardiyovasküler olay hikâyesi mevcut ise olumlu ve olumsuz yönleri tartışılıp gerekli konsültasyonlar yapıldıktan sonra medikal tedaviye başlanması uygundur.

Teratojenik potansiyeli nedeniyle gebelikte kesin kontrendikedir. Konsepsiyondan 3 ay öncesinde kesilmesi önerilir.

Anti-TNF dışı biyolojik tedaviler ve küçük moleküllere ait yapısal özellikler, uygulama şekilleri, başlangıç ve idame dozları ile ülkemizde mevcut preparatları Tablo 2’de özetlenmiştir.

Biyolojik Tedavilere ve Küçük Moleküllere Genel Yaklaşım

Biyolojik naif hastalarda remisyon indüksiyonunda infliksimab, adalimumab, ustekinumab ve vedolizumabın sertolizumab pegole göre kanıt düzeyi daha yüksektir.⁽¹⁰⁾ Anti-TNF ajanlara primer yanıtız vakalarda remisyon indüksiyonunda ustekinu-

CROHN HASTALIĞINDA TEDAVİ (REMİSYON İNDÜKSİYONU, İDAME, REMİSYON DÖNEMİ YÖNETİMİ)

Tablo 2. Anti-TNF Dışı Biyolojik Tedaviler ve Küçük Moleküller

Vedolizumab*	Vedolizumab*	Ustekinumab**	Upadasitinib***
Yapısı	Selektif $\alpha 4\beta 7$ integrin inhibitörü	IL-12/23 hedefli	Selektif JAK1 inhibitörü
Uygulama şekli	IV infüzyon	IV infüzyon (indüksiyon) Subkütan (idame)	Oral
Başlangıç dozu	300 mg (0, 2, 6. haftalarda)	≤ 55 kg: 260 mg IV >55-85 kg: 390 mg IV >85 kg: 520 mg IV	45 mg (günde tek doz, 12 hafta boyunca)
İdame dozu	300 mg (8 haftada bir)	90 mg SC (8 haftada bir, 8. haftadan başlayarak)	15 mg veya 30 mg (günde tek doz)
Piyasada mevcut preparatlar	Entyvio® (300 mg toz içeren flakon)	Stelara® (45 mg-90 mg enjektör ve 130 mg konsantre flakon)	Rinvoq® (15 mg, 30 mg ve 45 mg tablet)

* Vedolizumab için Sağlık Bakanlığı geri ödeme şartı: fistülide, şiddetli veya aktif luminal Crohn hastalığında, en az bir anti-TNF tedavisine rağmen hastalığı kontrol edilemeyen hastalarda.

** Yetişkinlerde; fistülide, şiddetli veya aktif luminal Crohn hastalığında, en az bir anti-TNF ajanı 3 ay süreyle kullanmış olmasına rağmen hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmadığı hastalarda.

*** Yetişkinlerde, orta veya şiddetli aktif Crohn hastalığında, en az bir anti-TNF ajanı 3 ay süreyle kullanmış olmasına rağmen hastalık aktivitesi kontrol altına alınamayan hastalarda endikedir. İdamede hastalık yükü fazla, tutulum alanı geniş olan veya önceki biyolojik yanıtı zayıf bulunan hastalarda 30 mg/gün dozu önerilmektedir.

mab, upadasitinib veya vedolizumab önerilmektedir.⁽¹⁰⁾ Bu üç ajan içinde vedolizumab için kanıt düzeyi daha düşüktür.⁽¹¹⁾

İnfliksimaba sekonder yanıtı zayıf vakalarda remisyon indüksiyonunda öncelikle sınıf dışı başka bir ilaç (ustekinumab, upadasitinib veya vedolizumab) önerilmekle beraber, hekimin tercihiyle bağli olarak adalimumab da kullanılabilir.⁽¹⁰⁾

Eğer adalimumab ilk sıra tedavi olarak kullanıldıysa yanıt kaybı durumunda hekimin tercihiyle göre infliksimab ikinci sıra tedavi olarak tercih edilebilir.⁽¹⁰⁾ Yüksek riskli hastalıkta biyolojik tedavilerin (monoterapi veya IMM ile kombine) konvansiyonel tedavi başarısızlığını beklemeden erken dönemde başlanması önerilmektedir.⁽¹⁰⁾

Crohn hastalığı tedavisinde 2. basamak biyolojik olarak kullanıldıklarında ustekinumab, upadasitinib ve vedolizumabı karşılaştıran prospektif kontrollü bir çalışma yoktur. Ancak yayınlanan gerçek yaşam verilerinde ve meta-analizlerde upadasitinib ve ustekinumabın daha etkili olabileceği görüşü ağır bassa da bazı çalışmalarda eşit etkinlik ortaya konmuştur.^(13,19-21)

YENİ TEDAVİLER

Anti-TNF naif hastaların yaklaşık üçte biri anti-TNF primer yanıtıdır. Başlangıçta anti-TNF'ye yanıtı hastaların üçte biri ise tedavi sırasında yanıt kaybı veya intolerans geliştirmektedir (sekonder yanıtı).

Sekonder yanıtı hastalarda mevcut tedavinin doz artırımı, farklı bir anti-TNF'ye geçiş, farklı sınıftan biyolojik ajana geçiş (anti-integrin, anti-IL-12/23, selektif JAK1 inhibitörü) veya yeni tedavilere geçiş düşünülebilir.

Risankizumab (Anti-IL-23)

Risankizumab FDA tarafından Crohn hastalığında 2022 yılında endikasyon almıştır; ancak ülkemizde henüz bu endikasyonda onaylı değildir.

Tamamlanmış faz-3 çalışmalarda konvansiyonel tedavi başarısızlığında biyolojik deneyimli hastalarda 12. ve 52. haftalarda klinik ve endoskopik remisyon oranları plaseboya göre daha yüksek görülmektedir.^(22,23)

Ayrıca yapılmış olan bir klinik çalışmada ustekinumab ile karşılaştırıldığında klinik ve endoskopik olarak etkisinin daha az olmadığı, hatta bazı sonlanım noktalarında ustekinumaba göre daha başarılı olduğu tespit edilmiştir.⁽²⁴⁾

Guselkumab (Anti-IL-23)

Guselkumab FDA tarafından Crohn hastalığında 2025 yılında endikasyon almıştır; ancak ülkemizde henüz bu endikasyonda onaylı değildir.

Tamamlanmış faz-3 çalışmalarda konvansiyonel tedavi başarısızlığında biyolojik deneyimli hastalarda 12. ve 52. haftalarda klinik ve endoskopik remisyon oranları plaseboya göre daha yüksek görülmektedir.^(25,26)

Yine aynı çalışmalarda kontrol kollarından birinde tedavi olarak kullanılan ustekinumab ile karşılaştırıldığında, guselkumabın tedavinin birinci yılında klinik remisyon, endoskopik yanıt ve endoskopik remisyon oranlarında ustekinumaba oranla daha başarılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

CROHN HASTALIĞINDA TEDAVİ

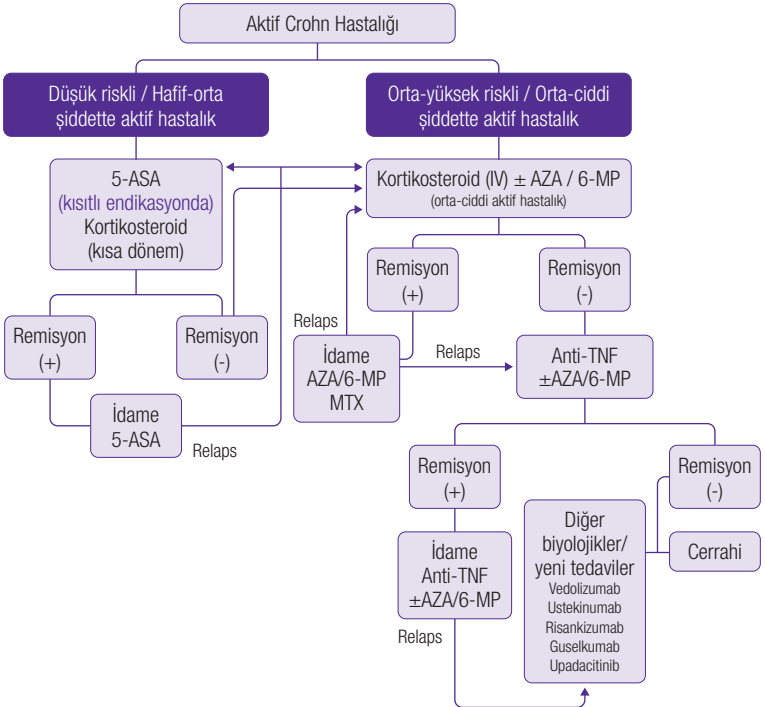
(REMİSYON İNDÜKSİYONU, İDAME, REMİSYON DÖNEMİ YÖNETİMİ)

ŞİDDETLİ LÜMİNAL/İNFLAMATUVAR HASTALIK

Parenteral metilprednizolon 40-60 mg/gün, şiddetli veya fulminan hastalık için indüksiyon tedavisinde kullanılabilir.⁽²⁷⁾ Şiddetli aktif hastalık tedavisinde ilk basamak biyolojik ajan olarak anti-TNF ajanlar (infliksimab, adalimumab, sertolizumab pegol) kullanılabilir 10. Bu hastalarda biyolojik tedaviye erken geçiş, hastalığın kontrolü ve komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

CROHN HASTALIĞINDA TEDAVİ ALGORİTMASI

Aktif Crohn hastalığında düşük riskli/hafif-orta şiddette ile orta-yüksek riskli/orta-ciddi şiddette aktif hastalığa göre farklılaşan tedavi yaklaşımı, kortikosteroid ardından IMM ve biyolojik tedaviye geçişin basamaklı yönetimi ve yeni tedavilerin konumlandırılması Diyagram 1’de özetlenmiştir.



CROHN HASTALIĞINDA TEDAVİ (REMİSYON İNDÜKSİYONU, İDAME, REMİSYON DÖNEMİ YÖNETİMİ)

Kaynaklar

1. Törüner M, Akpınar H, Akyüz F, et al. 2019 Expert opinion on biological treatment use in inflammatory bowel disease management. The Turkish Journal of Gastroenterology 2019;30(Suppl 4):S913.
2. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. Official journal of the American College of Gastroenterology / ACG 2018;113(4):481-517.
3. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Official journal of the American College of Gastroenterology / ACG 2011;106(4):661-673.
4. Prantera C, Lochs H, Grimaldi M, et al. Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. Gastroenterology 2012;142(3):473-481.e4.
5. Borgaonkar MR, MacIntosh DG, Fardy JM. A meta-analysis of antimycobacterial therapy for Crohn's disease. The American Journal of Gastroenterology 2000;95(3):725-729.
6. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008(2).
7. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. Gastroenterology 2015;148(2):344-354.e5.
8. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2014;12(2):265-273.e1.
9. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2015;13(5):847-858.e4.
10. Feuerstein JD, Ho EY, Schmidt E, et al. AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. Gastroenterology 2021;160(7):2496-2508.
11. Moran GW, Gordon M, Sinopoulou V, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: 2025. Gut 2025;74(Suppl 2):s1-s101.
12. Yamamoto-Furusho JK, Al Harbi O, Armuzzi A, et al. Incidence of suboptimal response to tumor necrosis factor antagonist therapy in inflammatory bowel disease in newly industrialised countries: the EXPLORE study. Digestive and Liver Disease 2020;52(8):869-877.
13. Eroglu Z, Yilmaz V, Guvenir T, Er R, Toruner M. P703 Comparison of infliximab and adalimumab therapies persistence in patients with ulcerative colitis: results from a single tertiary Turkish IBD center cohort. Journal of Crohn's and Colitis 2024;18(Supplement_1):i1328-i1328.
14. Erdoğan Ç, Durak M, Alkan A, et al. Comparison of infliximab with adalimumab in biologic-naïve patients with Crohn's disease: a single-center 13-year experience. European Review for Medical & Pharmacological Sciences 2023;27(12).
15. Toruner M, Guvenir T, Er R, Soykan I. P401 Concomitant azathioprine treatment effects vedolizumab treatment persistence in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. Journal of Crohn's and Colitis 2023;17(Supplement_1):i531-i532.

CROHN HASTALIĞINDA TEDAVİ (REMİSYON İNDÜKSİYONU, İDAME, REMİSYON DÖNEMİ YÖNETİMİ)

Kaynaklar

1. Törüner M, Akpınar H, Akyüz F, et al. 2019 Expert opinion on biological treatment use in inflammatory bowel disease management. The Turkish Journal of Gastroenterology 2019;30(Suppl 4):S913.
2. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. Official journal of the American College of Gastroenterology / ACG 2018;113(4):481-517.
3. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Official journal of the American College of Gastroenterology / ACG 2011;106(4):661-673.
4. Prantera C, Lochs H, Grimaldi M, et al. Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. Gastroenterology 2012;142(3):473-481.e4.
5. Borgaonkar MR, MacIntosh DG, Fardy JM. A meta-analysis of antimycobacterial therapy for Crohn's disease. The American Journal of Gastroenterology 2000;95(3):725-729.
6. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008(2).
7. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. Gastroenterology 2015;148(2):344-354.e5.
8. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2014;12(2):265-273.e1.
9. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2015;13(5):847-858.e4.
10. Feuerstein JD, Ho EY, Schmidt E, et al. AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. Gastroenterology 2021;160(7):2496-2508.
11. Moran GW, Gordon M, Sinopoulou V, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: 2025. Gut 2025;74(Suppl 2):s1-s101.
12. Yamamoto-Furusho JK, Al Harbi O, Armuzzi A, et al. Incidence of suboptimal response to tumor necrosis factor antagonist therapy in inflammatory bowel disease in newly industrialised countries: the EXPLORE study. Digestive and Liver Disease 2020;52(8):869-877.
13. Eroglu Z, Yilmaz V, Guvenir T, Er R, Toruner M. P703 Comparison of infliximab and adalimumab therapies persistence in patients with ulcerative colitis: results from a single tertiary Turkish IBD center cohort. Journal of Crohn's and Colitis 2024;18(Supplement_1):i1328-i1328.
14. Erdoğan Ç, Durak M, Alkan A, et al. Comparison of infliximab with adalimumab in biologic-naïve patients with Crohn's disease: a single-center 13-year experience. European Review for Medical & Pharmacological Sciences 2023;27(12).
15. Toruner M, Guvenir T, Er R, Soykan I. P401 Concomitant azathioprine treatment effects vedolizumab treatment persistence in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. Journal of Crohn's and Colitis 2023;17(Supplement_1):i531-i532.

Oğuz Kağan Bakkaloğlu, Aykut Ferhat Çelik

Cerrahpaşa Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

PERİANAL FİSTÜL

Epidemiyoloji

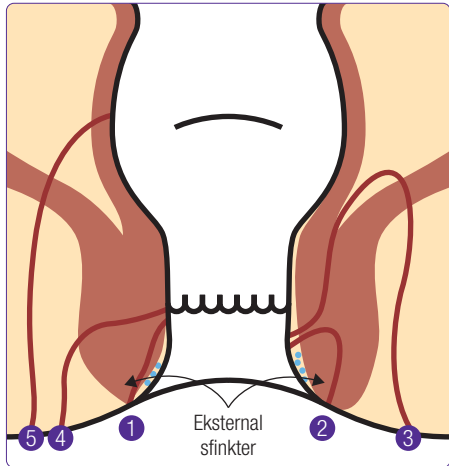
Crohn hastalarının %4-10'a kadarında ilk tanı anında perianal hastalık mevcuttur ve hastalık süresi arttıkça kümülatif risk de artmaktadır. Üçüncü basamak kliniklerde perianal fistül ile takipli hasta oranı %30'u geçebilmektedir. İzole perianal hastalık, yüksek fistül birlikteliği ile gider, daha küçük bir yüzde teşkil eder ve bazı hastalarda lüminal satellit tutulumla birlikteliği başlangıçta fark edilmemiş olabilir.

Sık kullanılan anatomik bir sınıflandırma olan Parks fistülleri eksternal anal sfinkterle olan ilişkisine göre intersfinkterik, transsfinkterik, suprasfinkterik ve ekstrasfinkterik olarak tanımlamaktadır.⁽¹⁾ Diğer bir sınıflama ise basit ve kompleks fistüldür. Basit fistüller alçak transsfinkterik veya intersfinkterik olarak tanımlanırlar ve eksternal anal sfinkterin distal 1/3' ünden azını tutar ve dentat line altındadır. Kompleks fistüller ise yüksek transsfinkterik, suprasfinkterik, ekstrasfinkterik fistüller ve at nalı fistülleri içerir, birden fazla perianal açıklığı olan ve abse -koleksiyon, anal darlık ilişkili fistüllerdir.⁽²⁾

Şekil. Eksternal Sfinkter

Perianal Fistül Parks Sınıflaması

1. Süperfisyal fistül
2. İntersfinkterik fistül
3. Suprasfinkterik fistül
4. Transsfinkterik fistül
5. Ekstrasfinkterik fistül



Fistül Tedavi Başarısı İlişkili Faktörler

Perianal fistül tedavisinin, potansiyel komplikasyonlarının ciddi sonuçları olması nedeni ile, en erken sürede başlanması gereken kombine bir hücum tedavisi olduğu hatırlanmalıdır.

Fistül tipi, anal kanalda darlık, dışkı inkontinansı, perianal maserasyon, abse gibi komplikasyonların olup olmaması fistül tedavisini yönlendirecektir. Proktit varlığı fistül tedavi yanıtının kötü olması ile nüks riskinin bağımsız bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Sigara alışkanlığı, striktürler, luminal satellit tutulum da kötü tedavi yanıtı ile ilişkili diğer faktörlerdendir.⁽³⁾

Kompleks yapıda fistüller, uzun - daha yüksek volümlü fistüllerin inflamatuvar yükünün daha fazla ve iyileşmenin daha zor ve uzun süreli olabileceği söylenebilir.⁽⁴⁾

Komplikasyon gelişmeden erken dönemde başlanan kombine tedavi sonuçlara olumlu yönde etki ederek bazı hastalarda kaçınılmaz olabilen kalıcı stomaya gidişi engelleyebilir.

Fistül Tedavi Hedefi - Remisyon Tanımları

Yaşlanan fistüldeki fibrotik değişikliklerin ve/veya endotelizasyonun tedavi (anti-TNF) etkisinde azalmaya neden olabileceği ve tam fistül kapanmasını zorlaştıracığı öne sürülebilir. Bu nedenle step-up yaklaşımından ziyade erken biyolojik tedavi perianal fistül için uygundur.

Fistül tedavisinde hedef fistülün en erken ve sorun oluşturmada kapanması ise de özellikle komplike olmuş fistüllerde uzun soluklu bir tedavi sürecinin olacağı ve yakın takip gerektireceği unutulmamalıdır.

Perianal fistülün ilk tedaviye olan cevabı uzun süreli davranışı hakkında fikir verici olabilir. Bu nedenle anti-TNF indüksiyon dönemi ile idame arasında olan süre (12-16 hafta) içinde başta antibiyotik olmak üzere kısa sürede eklenen anti-TNF+Azatiyopurin (AZA) kombinasyon cevabını değerlendirmek önemlidir.

Başta anti-TNF olmak üzere, kombine tedavinin her birleşeni (antibiyotik, anti-TNF, immunomodulator) için doz ve süre optimizasyonu ve tedavi cevabının ve yan etkilerin yakın kontrolü, tedaviyi başarısız ilan etmeden önce değerlendirilmesi mutlak gereken basamaklardır.

Bazı hastalarda semptom kontrolü, hayat kalitesinin sağlanması, komplikasyonların engellenmesi, kontinansın sağlanması-korunması yalnızca stoma ile sağlanabileceği en başından hasta ile paylaşılmalıdır.

Stomayı kabul etmeyen hastalarda, mevcut komplikasyonları, geçiciyi reddederken kalıcı stomanın kaçınılmaz olabilmesi, morbidite ve hatta nadir de olsa mortalite potansiyelini hastaya anlatmak klinisyenin öncelikli görevi olup, hastaya yaklaşımın ve iletişimin fark getireceği unutulmamalıdır

Önceleri fistülün %50 akıntısında azalma klinik cevap olarak kabul edilirken bu gün radyolojik kapanmayı telaffuz ediyor olmamız beklentilerimizin ne kadar değişip rasyonelleştiğini gösterirken başarı aynı oranda arttırabilmiş değiliz.

Perianal fistül için klinik yanıt tanımı fistüllerin %50'sinde kapanma olması, klinik remisyona ise tüm fistüllerde klinik kapanmanın olması olarak tanımlanmakta ise de bu tanımlama kesitsel ve anlık bir değerlendirme olup, fistül davranışının dalgalı seyrini dikkate almayan bir ölçümlemidir. Bu nedenle perianal fistül başta olmak üzere, klinik fistül remisyonunun > 3 ay üzerinde, minimal iç çamaşır kirlenmesi dahil, hiçbir akıntı olmaması ve kompresyon akıntı oluşmaması şeklinde tanımını daha doğru buluyoruz. Bununla birlikte 3 aylık sürede akıntı sürecinin klinik değerlendirmesi (mevcut en sık İBH takip ziyaret aralığı ile rastlantısal süresel birliktelik) içinde, hastalar PAF akıntısı için rutin sorgulandığında, çok minimal olduğu için önemsemeyip belirtmeyi ihmal etmeleri veya hekimin bunu önemsiz görmesi olasıdır. Bu nedenle önerdiğimiz 3 aylık bir sürenin akıntısız geçmiş olmasını KR için kriter olarak alsak bile, bu tanıma şüphe ile yaklaşarak PAF tedavi değerlendirmesini objektif radyolojik remisyona üzerinde kurulumamız, bize kesin ve açık bir tedavi hedefi verir.

Perianal fistülide klinik cevap (KC), hastayı takip eden klinisyenin öngörüsü ile şekillenen, birden çok parametrelili ve daha az objektif bir değerlendirmedir. Bu değerlendir-

meve somut destek olabilecek CRP ise ancak görece > 50% bir düşme eşlik ediyor ise kısmen destekleyici olabilir. CRP düşmesi, PAF dışı luminal hastalık cevabı ile ilişkili olsa da, inflamatuvar yükte genel bir azalma, en azından komplikasyon olmaksızın olumlu ilerleme olarak düşünülebilir.

Klinik olarak fistül ağzı kapansa da MR'da fistül yolunun açık olabildiği gösterilmiştir⁽⁵⁾ ve klinik pratikte rutin karar verdirici olarak kullanılması çok önemlidir. Radyolojik olarak fistül kapanması luminal hastalığın endoskopik remisyonu ile eşdeğer tutulması yanlış olmaz ve uzun dönem remisyon ilişkili olabileceğinden tedavi hedefi haline gelmesi oldukça uygundur.⁽⁶⁾ Klinik remisyon sonrası eğer radyolojik fistül kapanma sağlanabilirse aradaki sürenin sıklıkla en az 6 ay, çoğunlukla da 1 yıl veya daha uzun olabileceğini vurgulamak gerekir.

Medikal Tedavi

Perianal fistül spektrumu basit fistül ile kompleks yüksek debili perianal bölgenin ileri masere olduğu komplikasyonlu form arasında dağılır.

Medikal tedavi spektrumu; kısa süreli tek antibiyotik ile başlayıp kombine çift antibiyotik, + maksimum doz anti-TNF ve AZA 2-2.5 mg/kg ile uzun süreli kombinasyon + sapırtıcı stoma birlikteliği arasında değişir. Erken anti-TNF tedavisinin perianal hastalık için olumlu olabileceğini düşündüren bulgular^(7,8) ve fistülide hastalıkta, hastalık süresi ile IFX'e yanıt oranı arasında negatif ilişki erken ve anti-TNF içeren bir tedavi rejimini destekler.⁽⁹⁾

Perianal Crohn hastalığını tedavi ederken, immünsüpresif tedaviye başlamadan önce varsa altta yatan abse veya enfeksiyonun ortaya konması ve kontrol altına alınması önemlidir

Tek başına anti-TNF indüksiyon tedavisine kıyasla AZA ile kombinasyon antibiyotik kullanılması, klinik yanıt ve remisyon açısından üstündür.⁽¹⁰⁾ Intravenöz uygulama ve gerektiğinde doz artışı yapılan IFX bu nedenle daha yüksek klinik başarı gösterebileceği düşünülebilirse de bizim karşılaştırmamız i.v ve s.c Infiximab uygulamanın PAF tedavi etkinliği arasında bir fark göstermeyip s.c uygulamanın daha kararlı anti-TNF seviyesi sağladığı yönündedir.⁽¹¹⁾

Klinik olarak aktif bir perianal fistül saptandığında, tedavi antibiyotik ile başlamak ve 2-4 hafta içinde AZA + anti-TNF kombinasyonu eklenerek tedaviye devam edilmesi önerilir.

Bu yaklaşım hemen hepsi belli oranlarda hepatotoksik olan, özellikle ikili antibiyotik, tedavi ajanlarının (anti-TNF, AZA, antibiyotik) toksite potansiyellerini değerlendirilebileceği gibi fistülde potansiyel infeksiyon birlikteliğini de göz ardı etmemiş ve izole antibiyotik altında fistülün nasıl davrandığının gözlemlememizi sağlar.

Tedavide Antibiyotikler

Antibiyotikler, özellikle metranidazol ve ciprofloksacin, anaerop spektrumu ve doku penetrasyonu çok iyi olan iki ajanın kombinasyonu, aktif perianal fistüllerin ve abse komplikasyonunun tedavisinde ilk basamak olarak önemli bir yer tutmaktadır.

Basit fistüllerin veya CH ilişkisiz fistüllerin tedavisinde antibiyotik monoterapisi uygun olabilir, fistülün kompleks ve/veya yüksek debili olması antibiyotik uygulamanın 2 ajan ile başlanması için uyarı olarak kabul edilmesi zaman ve efektif tedavi açısından göz önünde tutulması önerilir.

Kompleks fistüller için immunsupresif tedavi olmadan mono - antibiyoterapi yeterli değildir ve akıntı kesilse bile antibiyotik sonlandırıldıktan sonra nüks sıktır.⁽¹²⁾

Sıklıkla gözlenebilen metranidazol ilişkili intolerans düzeyinde gastrointestinal yan etkiler söz konusu olduğunda, anaerobik spektrumu olan bir antibiyotik, (amoksisilin+ clavulonik asit) ile değişimi veya ciprofloksasin in moksifloksasin ile değişimi önerilebilir.

Remisyon indüksiyonunda antibiyotik + biyolojik + AZA kombinasyonu özellikle debisi yüksek kompleks fistüllerde önemlidir.

Prezantasyonda klinik remisyon gösteren (< 3 ay hiç akıntı oluşturmayan) ve apse kliniği olmayan kişilerde antibiyotik önermiyoruz. Klinik ve biyokimyasal bulgu olmadan, MR-fistülografinin apse varlığına işaret etmesi durumunda, bunun < 1 cm apse veya genişlemiş bir fistül traktı olup olmadığının tekrar değerlendirilmesini öneriyoruz.

Tam klinik remisyon göstermese de, anti-TNF + AZA kombinasyonu ile indüksiyon dönemini ve idame geçişinde (12-16 hafta) klinik cevabı (akıntı ve debi kontrolünde belirgin azalma olan + CRP de belirgin düşme) olan ve/veya aralıklı akıntı oluşturan fistüllerde, klinik remisyon sağlamak için takipte, 2-4 hafta antibiyotik eklenerek klinik sonuca katkısının yakın gözlenmesini tedavinin etkinliğine katkıda bulunabilir.

Antibiyotik eklenen her hastada yeterince süre ve kombine antibiyotik kullanımı antibiyotiğin etkinliği konusunda bir fikir vereceği gibi, özellikle indüksiyon döneminde anti-TNF ve AZA kombinasyonunu potansiyalize edecektir.

Antibiyotik tedavisinin süresi konusunda bile fikir birliği olmaması, hastalar arasındaki çok değişken cevap ve tedaviye uyumsuzluk ile tekrar akıntı başlaması şaşırtıcı değildir ve hasta bazında değerlendirilmelidir. Ancak kısa süreli ve/veya kombine olmayan antibiyoterapi fistül davranışı konusunda fikir sahibi olmamızı engelleyebileceği gibi, istikrarsız ve sık tekrarlanan daha uzun süreli antibiyotik maruziyetine neden olabilir.

Önerimiz, yukarıdaki şartlarda eğer başlanır ise yüksek debili, eski, pürülan akıntılı fistüllerde tedavinin başlangıç döneminde 4-6 hafta ikili antibiyoterapi olup, antibiyoterapiye cevap verenlerde takip eden 4-6 hafta tek ajan ile devam etmenin uygun olabileceğidir. Bu süre bu özellikte olmayan, rölatif yeni, düşük debili, veya pürülan olmayan perianal fistüllerde 2-4 hafta olarak hedeflenebilir. Antibiyotik yanıtı olan ve antibiyotik kesildikten sonra akıntının nüks ettiği hastalarda, yan etki açısından takip edilerek daha uzun dönem tek / çift antibiyotik ve/veya yarım doz kullanım akıntı ve inflamasyon kontrolü açısından katkı sağlayabilir. Burada önerilen şartlı antibiyotik kullanımı, fistül davranışını değerlendirme diye adlandırdığımız, 2-4 haftalık süre dışında, mutlak anti-TNF + AZA kombinasyonu ile birlikte olması tedavi başarısı açısından göz önünde tutulmalıdır.

Cevabın kombinasyon antibiyotik ile daha umut verici olması durumunda (hastanın kendi tarifi ile akıntı ve debi kontrolünde belirgin azalma + CRP de belirgin düşme) klinik remisyon yok ise, anti-TNF, AZA dozlarının modifikasyonundan bağımsız, yakın kontrol ile ikili antibiyotik süresi uzatılması klinisyenin kararı olmalıdır. Antibiyotik yanıtına göre mevcut dozun yarıya düşürülmesi düşünülebilir.

Stoplanan antibiyotikler sonrası kombine tedavi devam ederken klinik cevapta dalgalanmanın araya tekrar antibiyotik ile girme ile stabilizasyonu, klinik pratikte çok sık karşılaşılan bir durum olup, antibiyotik cevaplı hastalarda yakın klinik kontrol ile uygulanabilir.

İnflamasyon tedavisinde kullanılan tüm ilaçların hepatotoksisite potansiyellerinin, özellikle kombine fistül tedavisi altında potansiyelize olabileceği unutulmamalı ve özellikle ikili antibiyoterapi alan hastalarda toksite açısından yakın takip sağlanmalıdır.

Kronik böbrek yetmezliği durumunda ve kemik gelişiminin tam olmadığı genç hastalarda ve kardiyak aritmi potansiyeli olan hastalarda (uzun QT) ciprofloksacin doz azaltımı veya kullanılmaması klinisyenin dikkatinde olmalıdır.

Yaşlı, komorbiditeleri olan, sık yatış ihtiyacı gösteren hastaların immunosupresif tedavi altında daha kırılgan olmaları gerçeği, antibiyotik ilişkili *Cl.difficile* diyaresi ve nadir olsa da psodo-membranöz enterekolit açısından yakın takiplerini gerektirir.

Tedavide İmmünomodülatör

İmmunomodülatör ilaçlardan tiyopurinler (AZA 6-merkaptopürin(6-MP) semptomlarda iyileşme sağlasa da fistül kapanma oranları düşük ve nöks sıktır. Perianal fistül tedavisinde kısmen etkin oldukları söylenebilirse de⁽¹³⁾ asıl beklenti kombine tedavideki sinerjik etkileri ile ilgilidir.

Metotreksat için perianal fistül tedavisi ile ilgili tecrübe AZA ya kıyasla daha kısıtlıdır, bu amaçla kullanımından ziyade luminal hastalık tedavisinde veya anti TNF etkinliği amacıyla kullanılabilir.⁽¹⁴⁾

İzole anti-TNF'e kıyasla immunomodulatörler + anti-TNF kombinasyon tedavisinin avantajı olmadığını söyleyen çalışmalar olsa da yüksek klinik yanıtla ilişkili olduğunu vurgulayan gözlemsel çalışmalar mevcuttur.^(15,16) Bu çalışmalarda anti-TNF düzeyleri ile ilgili veri olmaması nedeniyle immunomodülatörlerin katkısının anti-TNF immünojenitesi ve düzeyleri üzerinden mi olduğu belirsizdir.

Dirençli ve komplikasyona açık hastalık olması nedeniyle CH ilişkili perianal fistül tedavisinde İmmunomodulatorlerin anti-TNF ile kombine olarak kullanımı ve doz optimizasyonları daha iyi alternatifler ortaya çıkana kadar potansiyeli olduğunu düşündüğümüz en iyi tedavidir.

Kombinasyon tedavisinin en zayıf halkası olduğu düşünülse de, toksite olmadığı sürece, AZA'nın kombinasyon tedavisine dirençli fistüllerde 12 ay dan önce, cevaplı olanlarda radyolojik kapanma olmadan önce kesilmesini veya doz azaltımını önermiyoruz.

Tedavide Anti TNF

Mevcut biyolojiklerin, Crohn ilişkili faz çalışmalarının sub-grup analizleri üzerinden yapılan fistül tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesi, birçok yönü ile bias içeren perianal fistül remisyon tanımları üzerinden yapılan ve gerçek klinik pratik ile paralellik göstermeyen sonuçlardır.

Anti-TNF'ler perianal fistül tedavisinde ana tedavi ajanı olarak görülmesi 25 yılı aşan gerçek hayat verileri ile ilişkili olarak ortaya çıkmıştır. Anti-TNF ajanlar içerisinde i.v uygulama ve doz artışının kiloya göre olma avantajı ile ön plana çıkan IFX'dır. Bu çıkarımın yanında IFX indüksiyon tedavisi akıntıda azalma ve klinik yanıt ile ilişkili olup⁽¹⁷⁾ remisyonun idamesinin remisyonun devamlılığıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.⁽¹⁶⁾

Tedavinin farklı zamanlarında (indüksiyon sonrası/idame sırasında) farklı IFX serum düzeyleri (6-15 µg/ml) fistül yanıtı ile ilişkilendirilmiştir.^(18,19)

Yanıt için bildirilen IFX düzeyleri çoğunlukla lüminal tedavi başarısı için bildirilenlerden yüksek düzeylerde dir. Bu nedenle cevaplı veya klinik remisyon gösteren hastalarda henüz sup-raterpötik sayılan bir üst sınır yoktur ve anti-TNF doz artırımı klinik cevaba göre verilip uygulama aralığı sonunda ön görülen minimum değerin üstünde olmayı hedeflemelidir.

Klinik remisyonun veya radyolojik remisyonun sağlandığı zamanki serum anti-TNF düzeylerinin, inflamatuvar yükün yüksek olduğu aktif hastalık durumunda inflamasyonun baskılanarak remisyonun sağlanması için gereken anti-TNF düzeylerinden düşük olabileceği unutulmamalıdır.

Perianal fistül tedavisinde, her dozun klinik değerlendirmesi indüksiyonu takiben en az 3 uygulama sonrası (8 hafta ara uygulamada 6 ay, 4 hafta ara uygulamada 3 ay) olmasını öneriyoruz.

Anti-TNF tedavinin 3-6. ayında klinik ve radyolojik değerlendirme, anti-TNF doz artımı veya kombine tedavi unsurlarını yönetmek için yardımcı olabilirse de MR-fistülografinin komplikasyon oluşması dışında, en azından klinik remisyonun olmadığı hastalarda klinik kararlara etkisi çok kısıtlı olacaktır. Klinik remisyon söz konusu ise, radyolojik iyileşme veya remisyon MR-fistülografi ile doğrulanması önemlidir. Klinik remisyonda inflamasyon bulguları gerilese de MR'da tam iyileşmenin 12 ay veya daha sonraya kadar uzayabildiği unutulmamalıdır.

Klinik yanıtı göre anti-TNF dozunda artış ve/veya aralığında düşme daha pratik ve tedavi hedefi odaklı ise de, yeterli idame anti-TNF (IFX 10 mg/kg/ 8 hafta en az 3 doz) altında cevabı olan ancak henüz klinik remisyon göstermeyen hastada ilaç seviyesinin terapötik aralıkta olup olmadığının kontrolünü öneriyoruz.

Cevabın minimal veya hiç olmadığı hastada, kombine tedavi unsurlarını optimize edip, gerekiyor ise antibiyotik kullanımı veya devamı altında önce 3 doz 10 mg/kg/ 4 hafta uygulama ve takibinde klinik cevaptan bağımsız seviye ölçümü öneriyoruz.

Yüksek doz IFX (10 mg/kg/ 4 hafta) tedavisi altında kısmi fistül yanıtı olan, tedavi dönemi yaklaştığında klinik bulgu ve akıntı şikayetleri artan hastalarda düşük anti-TNF düzeyleri ile birlikte anti ilaç antikor saptanmadığı durumlarda, hasta özelinde değerlendirilerek daha yüksek doz anti-TNF tedavisi değerlendirilebilir.

Fistül için ön görülen terapötik seviye altında düzey geri ödeme sisteminden yüksek doz talebi düşündürmeli ancak anti-TNF ye olan antikor pozitifliği birlikteliği var ise, özellikle klinik cevabın yeterli olmadığı hastalarda, anti-TNF değişikliği daha olumlu klinik sonuçlar getirebilir.

Anti-TNF tedavi ilişkili, tedaviyi takiben gelişen simetrik küçük eklem tutulumlu poliartali şikayeti anti ilaç antikor varlığı için uyarıcı olabilir.

PERİANAL CROHN TEDAVİSİ

Pek çok anti ilaç antikor ölçümü tekniğinin ilaç düzeyinden etkilendiği için, ancak (terapötik seviye sağladığı düşünülen uygulama aralığında) çok düşük ilaç seviyesi (IFX için $<3 \mu\text{g/ml}$) varlığında antikor araştırılmasını öneriyoruz.

Anti-TNF tedavi kesilmesi açısından değerlendirme yapılacaksa, ancak radyolojik remisyon varlığında ve luminal hastalığın (mevcut ise) endoskopik remisyonda olması durumunda söz konusu edilmelidir. Klinik remisyon sonrası tedavi kesilmesi ile yüksek oranda nüks riski olduğunun hatırlanması gerekir.

Klinik remisyonun tam radyolojik iyileşme anlamına gelmediği, 1-2 yıl gecikme ile radyolojik kapanmanın sağlanabildiği, hatta bazı hastalarda sadece klinik remisyonun elde edilebildiği unutulmamalıdır.

Bu nedenlerden dolayı klinik remisyon sonrası radyolojik remisyon sağlanmadan anti-TNF tedavinin kesilmesini bir kontraendikasyon yoksa önermiyoruz.

Radyolojik remisyon sağlandığı takdirde, en az 6 ay sonra başka bir MR-fistülografi ile bu remisyonu teyit ettikten sonra, kesilmesi zorunlu durumlar haricinde, anti-TNF tedavinin tekrar gözden geçirilmesini öneriyoruz. Böyle bir durumda anti-TNF kan seviyesini halen öngörülen terapötik aralıkta tutacak bir doz azaltımı ile takip önerilmeli, kesme zorunluluğunda nüks açısından yakın takibin gerekli olduğu vurgulanmalıdır.

DİĞER BİYOLOJİK TEDAVİLER

Vedolizumab'ın (VEDO) perianal fistül tedavisindeki yeri IFX ve ADA kadar fazla değildir. Çalışmalarda çoğunlukla tedavi naiv olmayan hastalar değerlendirilmiş olsa da yine de anti-TNF başarısızlığı sonrası VEDO'nun perianal Crohn hastalığında yaygın kullanımını önermek için yeterli veri yoktur.

CH tedavisinde kullanılan diğer görece yeni bir biyolojik ajan ise Ustekinumabdır (UST). UST için perianal fistül tedavisindeki tecrübe kısıtlıdır. Her ne kadar akıntıda azalma veya objektif olmayan düşük kapanma oranları yayınlanmış olsa ve tedavi

optimizasyonu ile anti-TNF cevapsız hastalarda, UST'nin perianal fistül hastalarında faydalı olabileceğini düşündürse de, bu etkinin boyutu ve gerçek etkinliği şimdilik umut vaat etmemektedir.

Upadacitinib (UPA), hem UC hem de CH tedavisinde yakın dönemde klinik kullanım yeri bulan selektif bir JAK1 inhibitörüdür. Faz çalışmalarının alt grup analizlerinde elde edilen fistül ilişkili sonuçların değerlendirilme parametreleri, klinisyeni ikna edecek düzeyde olmayıp uzun süreli takip sonuçları olarak da anlamlı sonuçlar içermemektedir (12. haftada fistülde klinik remisyon elde edilen ve fistül drenajında $\geq$ %50 azalma elde edilen hastaların oranı, UPA ile plaseboya kıyasla daha yüksek).

IL-23 blokörlerinin yeni kullanımları ve halen devam eden PAF ilişkili faz çalışmaları nedeniyle, kombine ve çok unsurlu olması gereken PAF tedavisindeki rolü henüz net değildir.

Cerrahi Tedavi

Biyolojikleri içeren medikal tedaviye rağmen perianal fistül hastalarının %60 kadarında peri-anal girişim gerekmektedir; multidisipliner yaklaşım ve cerrahi teknikler önemli bir tutmaktır.⁽²⁰⁾

Kompleks fistüllerin büyük kısmı fistülektomi, fistülotomi ile dışkı inkontinansı ile sonuçlanacağı bir yerleşim ve dağılım gösterirler. Bu nedenle cerrahi prosedürün seçimi hastalığın karmaşıklığına, konumuna ve sfinkter hasarı riskinin en aza indirilmesine dayanmaktadır.

Mevcut komplikasyon potansiyelleri özellikle perianal bölge söz konusu olduğunda öncelikle tecrübeli bir İBH cerrahının olup olmadığı cerrahi tedavi olasılığının ön şartı ve belirleyicisi olacaktır.

Medikal tedavinin fistül klinik ve radyolojik remisyonundaki kısıtlı başarısı göz önünde tutularak, her hastada bu tedavi hedeflerine ulaşabilmek için, tecrübeli bir radyolog eşliğinde MR-fistülografi değerlendirmesi ve remisyon odaklı cerrahi girişimler için bu konuda tecrübeli bir cerrah görüşü alınmasını öneriyoruz.

Seton

Fistüllerin yaklaşık %80'i perianal apselerle ilişkili olduğundan, insizyon ve drenaj en yaygın ilk cerrahi müdahaledir.⁽²¹⁾ Drenajın yanı sıra, tekrarlayan apse oluşumunu ve yeni fistül yollarının gelişimini azaltmak için kesici olmayan setonlar kullanılır.⁽²²⁾ Fakat tek başına seton kullanılması tedavi edici değildir ve yeniden müdahale gerektirir. Bu nedenle eş zamanlı medikal tedavi önemlidir.⁽²³⁾

Setonun çıkarılması için uygun zamana hastaya özelinde karar vermek gerekir. Bu bazen setonun gereksiz uzun kalması ve kapanmayı geciktirebileceği kaygısı yaratabilirse de birçok hastada ise tekrarlayan apse gelişimi için kaçınılmazdır. Bu nedenle tekrarlayan apse öyküsü olmayan, ilk drenajı yapılan veya spontan drene olan hastalarda seton koymamak apsenin ve fistülün kısa süredeki davranış şeklini ve tedavi etkinliğini erken değerlendirme ve takip sürecindeki beklentileri şekillendirme fırsatı sunar.

Bu şartlarda seton takılmış hastada, enfeksiyon komplikasyonu, inflamasyon ve akıntı kontrol altına alındığında (düşük debi, gün aşırı veya daha az) ve en önemlisi hasta idame tedavisi altında iken seton çekilmesi düşünülebilir.

Bizim önerdiğimiz yukarıdaki ön şartlar ile takılmış bir seton, antibiyotik tekrar başlanması gerekmeden fistül akıntısı kontrol altında ise (düşük debi, akıntı gün aşırı veya daha az) çekilebileceği yönündedir.

Seton çekilmesi konusunda fikir birliği olmaması, perianal fistülün çok değişkenli anatomik ve klinik davranış göstermesi ile ilgilidir. Emin olamama durumunda gevşek setonun spontan düşmeye bırakılması hastaların çoğunda görülür ve tercih edilebilir.

At nalı ve/veya dallanma ile birden fazla eksternal orifis gösteren, çoklu seton olan hastalarda en belirgin klinik gösteren traktın seton çekilme zamanlaması için rehber olması en uygun davranış olabilir. Çoklu trakt ve seton içeren fistüllerde, her trakt bireysel olarak yukarıdaki prensipler ile değerlendirilmelidir. Bu tür hastalarda setonların klinik sonuçlarını değerlendirmeye yetecek zaman aralıkları ile kontrollü olarak tek tek çekilmesi önerilir.

Setonun/ların bir grup tedaviye cevapsız ve sık apse kliniği gösteren hastada uzun süre veya hayat boyu kalıcı olarak tek tedavi şansı olabileceği unutulmamalıdır.

Fistülotomi

Fistülotomi, fistülün uzunluğu boyunca açılması ve epitelize traktın yok edilmesi işlemidir. Superfisyal, alçak intersfinkterik ve sfinkterin %33'ünden daha azını içeren alçak transsfinkterik fistüllerin tedavisinde oldukça etkilidir.⁽²⁴⁾ Yüksek iyileşme oranları (%80) bildirilse de nüks oranlarının da %15'e kadar çıkabildiği rapor edilmiştir.

Kısa anal kanal durumunda, belirgin eksternal sfinkter tutulumunda veya süregelen ishali olan hastalarda inkontinans riskine dikkat edilmelidir.⁽²⁵⁾

Diğer Yaklaşımlar

Kompleks PAF tedavisinde, daha konservatif, sfinkter fonksiyonunu koruyan, LIFT, iç ağzın bağlanması, flap çevirme gibi girişimler, sıklıkla ön şart gerektiren, tek veya az sayılı seçilmiş fistüllerde uygulanıp kısıtlı başarılar gösterse de, bahsi geçen cerrahi süreçler ile medikal tedavinin birlikteliğinin yalnız medikal tedaviye oranla daha yüksek başarı şansı öngördüğü literatürde gösterilmiştir.

İntersfinkterik fistül traktının ligasyonu: transsfinkterik fistüllerin ve intersfinkterik alandan geçen bazı karmaşık fistüllerin tedavisi için başka bir cerrahi seçenektir. İntersfinkterik olukta bir kesi yapılır ve fistül yolunun iç ve dış uçları belirlenip bağlanır.⁽²⁶⁾ Kompleks fistüller sıklıkla bu profilde aday olmazlar. Seçili komplike fistül hastalarında radyoloji ve cerrahi görüşü alınarak fistül traktlarının bu girişimin uygunluğu açısından değerlendirilmesini öneriyoruz. Bu yaklaşım hem klinik remisyon sağlanması hem de inflamatuvar yükün azaltılarak medikal tedavi etkinliği açısından önemli olabilir.

Endorektal fleb ise kütanöz yara oluşturmamayan ve sfinkter kompleksini koruma avantajına sahip bir cerrahi seçenektir. Prosedür, traktın kürtajını ve üstünün dikilmesini, ardından fistülün iç açıklığı kapatmak için bir flep yapılmasını içerir. Böylece fistülün dış açıklığının kendi kendine boşalmasına ve iyileşmesine izin verilir.⁽²⁴⁾

PERİANAL CROHN TEDAVİSİ

Vakaların %60'ına varan oranda başarı elde edilse de, özellikle kalın flepler kullanıldığında inkontinans riski bulunmaktadır.

Flep her hasta için uygun olmayıp, flep kaldırılabilirlik sağlıklı mukazanın olduğu sıklıkla tek trakt ve orifisin dikkate alındığı, medikal tedavi ile akıntısı ve inflamasyonun kısmen kontrol altında olduğu hastalarda, bireysel olarak karar verilmelidir.

Lokal Perianal Tedaviler

Lokal kök hücre tedavisi (Darvadstrocel) sonuçları itibar ile seçilmiş hastalarda fistülün iç ağzının kapatıldığı bir kondisyon altında, plasebo cevabın yüksek bulunması nedeni ile cerrahi uygulanabilecek hastalarda oluşabilecek başarının üzerinde etkili olamayacağını düşündürmektedir. (104 haftada klini,k remisyon 40 vs %56)(27)

Diversiyon ve Proktektomi

Perianal fistülde tam iyileşmeyi elde etmek her zaman mümkün değildir ve bu nedenle diversiyon ve daha ciddi dirençli vakalarda proktektomi tedavi seçenekleri olmaya devam etmektedir.

Maksimize edilmiş kombine medikal tedaviye yeterli cevabı olmayan hastada stoma açmak perianal fistülün klinik ve radyolojik kapanma oranlarını arttıracaktır.

Şiddetli hastalık durumunda, diversiyon, proktektomiyi önlemek için zaman kazandırır. Bu dönem infeksiyöz komplikasyonların yönetilmesi ve medikal tedavinin optimizasyonu fırsatı sunar.

Perianal fistülü olan ve satellit tutulum için zorunlu intestinal rezeksiyonu olan hastalarda stomayı gündeme getirmek özellikle primer anostomozun neden olacağı debi artışı ile fistül akıntısının kontrolünde önemli olacaktır.

Yine ilişkili olarak diversiyon sonrasında erken dönemde yüksek oranda yanıt elde edilse de fistülün radyolojik kapanması sağlanamadığı takdirde kolon devamlılığı sağlandığında perianal fistülde nüks nadir değildir.⁽²⁸⁾

Sık perianal apse gösteren hastalarda hastanın stomaya erken ikna edilmesi anal

fibroza gidişi azaltacağı gibi fistülün radyolojik kapanma şansını artırır.

Perianal fistülün klinik kapanması değil radyolojik olarak kapanması ve MR fistülografi de aktivite göstermemiş olması ancak stomanın kapanması için hareket noktası olmalıdır. Bu süre sıklıkla 6 ay-1 yıl veya daha fazla olabilir.

Radyolojik olarak fistülü kapanan hastalarda mevcut tedavinin kesilmeden devamı önerilir.

Anti-TNF dozu yanıtı göre azaltılabilirse de kesilmesi önerilmez. Perianal fistül radyolojik kapanmasını takip eden ilk 6 ay 1 yıl sonra sonrasında MR ile radyolojik kapalı olduğunun teyidini ve takiben yakın klinik takip ile izlenmesini öneriyoruz.

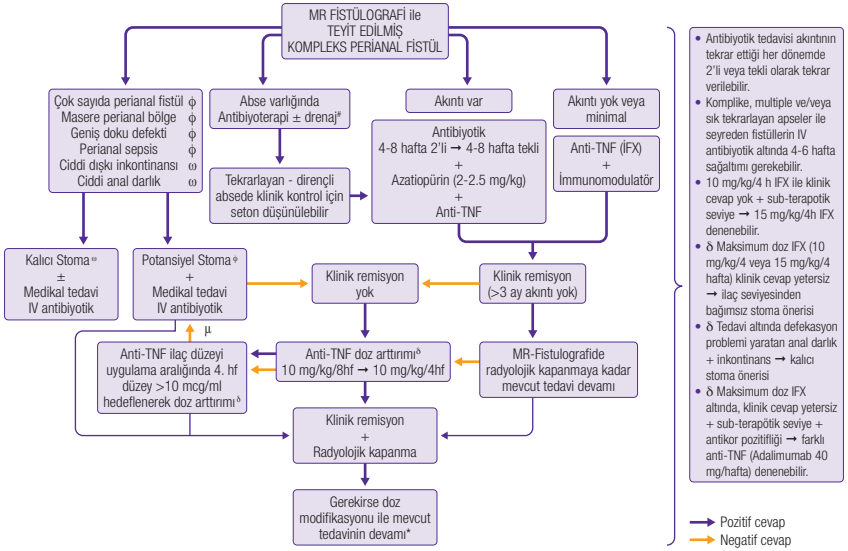
Perianal bölgenin maserasyon, apse ve/veya multiple fistül traktları ile komplikasyona çok açık olduğu komplike durumda, stomayı birinci basmak yapıp i.v. antibiyotik +lokal antifungal, anti-iflamatuar (oksid-zinc), vac tedavileri ile yukarıda belirlediğimiz kombine medikal tedavinin kullanılması hastayı stabilize edecek tek tedavi olabilir.

Stoma ve maksimum medikal tedaviye rağmen dirençli hastalarda anal kanal ile birlikte proktektomi ve kalıcı stoma kaçınılmaz olabilir. Ancak stoma bir cerrahi tedavi olmaktan çok, sifinktere direkt müdahalenin olmadığı, optimize edilmiş medikal tedavinin başarısını arttırabilecek ek bir modalite olarak algılanmalıdır. Literatür iki yönde değerlendirmeler olsa da, optimize edilmiş medikal tedaviye ek yapılan stomanın kompleks PAF başarısına katkısından söz edebiliriz.⁽²⁹⁾

Stoma reddi olan hastada hastane yatışı yapılarak; seton, 4-6 haftalık i.v kombine antibiyotik, lokal tedavi ile kombine medikal tedavi denenebilirse de başarısızlık ve komplikasyon oluşmasının, erken stoma açılan hastalara kıyasla daha fazla olması beklenmelidir.

Miles operasyonu (abdominoperineal rezeksiyon) yapılmış, perianal bölgenin çok masere olup yağlı planlarda inflamasyonun olduğu hastalarda, post-op perianal komplikasyonları önlemek, rezidü kalmış veya post-op gelişebilecek fistüllerin oluşumunu engellemek ve yara iyileştirmesini kolaylaştırmak için operasyonu

PERİANAL CROHN TEDAVİSİ



ω Kalıcı stoma, ciddi inkontinans ve/veya anal darlık ile ilişki, ciddi ve tedavisiz semptomlar ile hastanın kontrolsüz kaldığı durumlarda hastanın ikna edilmesi ile sağlanmalıdır.
 φ Potansiyel stoma medikal tedavi sonunda kapatılıp kapatılamayacağı tedavi cevabına ve sıklıkla komplikasyon oluşturmuş radyolojik iyileşmeye göre karar verilecek olan stoma
 # 2 cm'den küçük abselerin önemli bir kısmı drene edilmeden antibiyoterapi ile tedavi edilebilir.
 δ Doz artırımının klinik cevaba göre olması önerilirse de 10 mg/kg 4 hafta ara ile uygulama cevapsız kalır ise, anti-TNF düzeyi ve antikor ile seviyeyi > 10 mcg/ml de tutacak geri ödeme alınmalıdır.
 μ Stoma anti-TNF maksimum doz + kombine medikal tedavi + stoma ile; klinik cevap yok veya minimal ve hasta günlük yaşamına devam da sorun yaşıyor ise Vedolizumab, Ustekinumab denenebilir.
 Klinik cevap var remisyona sağlanamamış ancak hasta günlük yaşamına devam edebiliyor ise, mevcut tedavi var ise stoma devamı önerilir.

takip eden dönemde tercihen anti-TNF başta olmak üzere biyolojik temelli sistemik anti-inflamatuvar tedavinin tam perianal iyilik hali sağlanana kadar (gereğinde pelvik MR rehberliğinde) kullanılması önerilir. Ek antibiyotik tedavi cevaba göre değerlendirilmelidir.

Perianal fistül tedavisi bir kombine hücum tedavisi olup, durum değerlendirmesi (perianal MR fistülografisi, perianal US, anestezi altında muayene) ile en kısa sürede başlanmalıdır.

Perianal fistül tedavisinde abse ile komplike olan hastalarda drenaj ve kombine antibiyotik tedavisi öncelikli olmalıdır.

İlk kez apse ile komplike perianal fistülde seton takılmasının tekrar eden apseye kadar ertelenmesi fistül davranışına ışık tutup, seton ilişkili kapanma engeli ve çekilme zamanı gibi argümanları engelleyebilir.

Fistülün ikili antibiyotik ile başlangıç sağaltımına 2 hafta içerisinde anti-TNF ve AZA eklenerek, bu kombine tedavinin 10-12 haftada değerlendirilmesi ve gerekir ise anti-TNF doz ve doz aralığında arttırma ile klinik cevabı gözleme fistül geleceği hakkında bilgi verici olacaktır.

Antibiyotik uygulamanın ikili olarak başlanıp, kliniği hafif vakalarda 2-4 hafta, ağır vakalarda 4-6 hafta ve cevap var ise 10-12 hafta kombine uygulanması, tedavinin erken kesilmesinin negatif etkisini kontrol ederken, kombine tedavinin etkinliğinin kesintisiz olması ile sonuçlara olumlu etkiyecektir.

Etkinliği ile ilgili tecrübenin çok olması, kiloya göre dozlama avantajı ile anti-TNF olarak IFX'ı ilk seçenek haline getirmektedir

Fistül iyileşmesinde farklı bir biyolojik ve/veya tedaviye geçmeden önce ilaç düzeyleri ölçümü ve klinik yanıt dikkate alınarak mümkün olan maksimum doz IFX tedavisinin yeterince süre verilmiş olduğundan emin olunması, mevcut literatür ve klinik gözlemlerimizce en etkin olduğunu düşündüğümüz tedaviyi erken terketmemizi engeller.

Klinik remisyon ancak mevcut kombine tedavi dozlarına cevaba işaret eder, tedaviyi azaltma veya aralık açma şeklinde modifiye etmeden önce asıl hedef radyolojik remisyon olmalıdır.

Perianal fistülün ciddi komplikasyonlar (multiple apseler, maserasyon, doku defekti, ciddi inkontinans ve anal darlık) ile gelmesi durumunda öncelikli stoma ve i.v. antibiyoterapi her türlü sonucu olumlu olarak etkileyecektir.

Medikal kombine tedavinin minimal başarı sağlayabildiği veya etkin olmadığı yüksek debili fistül durumunda hastanın stomaya ikna edilmesi ve radyolojik kapanma sağlanana kadar stomayı tutabilme, prensip olmalıdır.

Komplikasyonların kontrolü ile açılmış stoma da, radyolojik kapanmanın olup olmadığı, komplikasyonların kontrol edilip edilemediği ve komplikasyonların hasta yaşamına olan negatif etkilerinin boyutuna göre karar verilmelidir.

İyi diyalog ile stomanın kapatılması için olan hasta ısrarının rasyonel bir dille kar ve zarar açısından hasta ile tartışılması çok önemlidir.

Kaynaklar

1. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg.* 1976;63(1):1-12.
2. Banasiewicz T, Eder P, Rydzewska G, Regula J, Dobrowolska A, Durlik M, et al. Statement of the expert group on the current practice and prospects for the treatment of complex perirectal fistulas in the course of Crohn's disease. *Pol Przegl Chir.* 2019;91(1):38-46.
3. Rayen J, Currie T, Gearry RB, Frizelle F, Eglinton T. The long-term outcome of anti-TNF alpha therapy in perianal Crohn's disease. *Tech Coloproctol.* 2017;21(2):119-24.
4. Sangwan YP, Rosen L, Riether RD, Stasik JJ, Sheets JA, Khubchandani IT. Is simple fistula-in-ano simple? *Dis Colon Rectum.* 1994;37(9):885-9.
5. Bell SJ, Halligan S, Windsor AC, Williams AB, Wiesel P, Kamm MA. Response of fistulating Crohn's disease to infliximab treatment assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(3):387-93.
6. Savoye-Collet C, Savoye G, Koning E, Dacher JN, Lerebours E. Fistulizing perianal Crohn's disease: contrast-enhanced magnetic resonance imaging assessment at 1 year on maintenance anti-TNF-alpha therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(8):1751-8.
7. Adler J, Lin CC, Gadepalli SK, Dombkowski KJ. Association Between Steroid-Sparing Therapy and the Risk of Perianal Fistulizing Complications Among Young Patients With Crohn Disease. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e207378.
8. Wasmann KA, de Groof EJ, Stellingwerf ME, D'Haens GR, Ponsioen CY, Gecse KB, et al. Treatment of Perianal Fistulas in Crohn's Disease, Seton Versus Anti-TNF Versus Surgical Closure Following Anti-TNF [PISA]: A Randomised Controlled Trial. *J Crohns Colitis.* 2020;14(8):1049-56.
9. Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, Bascietto C, Canani RB, De Angelis GL, et al. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(4):425-31.
10. Lee MJ, Parker CE, Taylor SR, Guizzetti L, Feagan BG, Lobo AJ, et al. Efficacy of Medical Therapies for Fistulizing Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(12):1879-92.
11. Akpınar A, Bakkaloglu OK, Unal NG, Baytar S, Kati O, Eskazan T, et al. P0659 Intravenous versus Subcutaneous Infliximab in Perianal Fistulizing Crohn's Disease: A Two-Centre Real-World Comparison of Clinical, Endoscopic and Radiologic Outcomes. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2026;20(-Supplement_1).
12. Klag T, Goetz M, Stange EF, Wehkamp J. Medical Therapy of Perianal Crohn's Disease. *Viszeralmedizin.* 2015;31(4):265-72.
13. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1995;123(2):132-42.
14. Mahadevan U, Marion JF, Present DH. Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(10):1003-8.
15. Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, Wallenhorst T, Billioud V, Bretagne JF, et al. Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(8):975-81 e1-4.
16. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab

- maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004;350(9):876-85.
17. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999;340(18):1398-405.
 18. Gu B, Venkatesh K, Williams AJ, Ng W, Corte C, Gholamrezaei A, et al. Higher infliximab and adalimumab trough levels are associated with fistula healing in patients with fistulising perianal Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2022;28(23):2597-608.
 19. Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, Czul F, Quintero MA, Agrawal D, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(7):933-40.
 20. Brochard C, Rabilloud ML, Hamonic S, Bajeux E, Pagenault M, Dabadie A, et al. Natural History of Perianal Crohn's Disease: Long-term Follow-up of a Population-Based Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(2):e102-e10.
 21. Fichera A, Michelassi F. Surgical treatment of Crohn's disease. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(6):791-803.
 22. Feroz SH, Ahmed A, Muralidharan A, Thirunavukarasu P. Comparison of the Efficacy of the Various Treatment Modalities in the Management of Perianal Crohn's Fistula: A Review. *Cureus.* 2020;12(12):e11882.
 23. Tanaka S, Matsuo K, Sasaki T, Nakano M, Sakai K, Beppu R, et al. Clinical advantages of combined seton placement and infliximab maintenance therapy for perianal fistulizing Crohn's disease: when and how were the seton drains removed? *Hepatogastroenterology.* 2010;57(97):3-7.
 24. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J, Khanna R, Ng SC, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut.* 2014;63(9):1381-92.
 25. Murtaza G, Shaikh FA, Chawla T, Rajput BU, Shahzad N, Ansari S. Fistulotomy versus fistulectomy for simple fistula in ano: a retrospective cohort study. *J Pak Med Assoc.* 2017;67(3):339-42.
 26. Rojanasakul A, Pattanaarun J, Sahakitrungruang C, Tantiplachiva K. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano; the ligation of intersphincteric fistula tract. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(3):581-6.
 27. Garcia-Olmo D, Gilaberte I, Binek M, AJL DH, Lindner D, Selvaggi F, et al. Follow-up Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Darvadstrocel (Mesenchymal Stem Cell Treatment) in Patients With Perianal Fistulizing Crohn's Disease: ADMIRE-CD Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Dis Colon Rectum.* 2022;65(5):713-20.
 28. Lightner AL. Perianal Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum.* 2020;63(8):1023-6.
 29. O. Bakkaloglu TE, M. Bayar, A. Akpinar, S. Sirolu, O. Tutar3, S. Uludag, B. Baca, A.I. Hatemi, Y.Z. Erzin, A.F. Çelik. MP039 DIVERSION STOMA IS INDEPENDENTLY ASSOCIATED WITH RADIOLOGICAL REMISSION IN COMPLEX PERIANAL FISTULA: A PROPENSITY SCORE-MATCHED STUDY. *United European Gastroenterology Journal.* 2025;13(S8):S189-S802.

Pelin Telli, Murat Törüner

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR

Ekstraintestinal manifestasyonlar inflamatuvar barsak hastalıklarında oldukça sık olarak karşımıza çıkmaktadır.⁽¹⁻³⁾ Bu bulgular hastalığın seyrini, tedavi seçimini ve yaşam kalitesini doğrudan etkileyebilmekte; bazen intestinal aktivite ile paralel, bazen ise bağımsız bir seyir gösterebilmektedir. Tedavi seçimi, hem ekstraintestinal tutulumun türüne hem de intestinal hastalığın aktivasyon durumuna göre özelleştirilmelidir.

Oküler Bulgular

Üveit

İntestinal hastalığı aktif olmayan hastada üveit varlığında topikal ve sistemik kortikosteroidler ile infliksimab tercih edilebilir.⁽⁴⁾ İntestinal hastalığı aktif olan hastalarda ise sistemik kortikosteroidler, infliksimab, adalimumab veya ustekinumab tercih edilebilir. 4. Tedavi seçimi göz hastalıkları uzmanı ile birlikte yapılmalı, özellikle persistan veya rekürren olgularda biyolojik ajanlara erken geçiş düşünülmelidir.

Sklerit

İntestinal hastalığı aktif olmayan hastalarda NSAID, topikal ve sistemik kortikosteroidler tercih edilebilir.⁽⁴⁾ İntestinal hastalığı aktif olan hastalarda ise immunomodülatörler (IMM), anti-TNF ajanlar ve ustekinumab tercih edilebilir.⁽⁴⁾

Episklerit

Episklerit genellikle daha hafif seyirli olup topikal NSAID tedavisi tercih edilebilir. Kendi kendini sınırlayan klinik seyir nedeniyle agresif sistemik tedavi nadiren gerekmektedir.

İBH'DA EKSTRAİNTESTİNAL BULGULARIN TEDAVİYE ETKİSİ

Hepatobiliyer Bulgular

Primer Sklerozan Kolanjit

Primer sklerozan kolanjit (PSK) varlığında infliksimab, adalimumab, vedolizumab ve ustekinumab tercih edilebilir.⁽⁴⁾ PSK seyrinin biyolojik ajanlardan bağımsız olabileceği akılda tutulmalı; tedavi seçiminde intestinal aktivite ön planda değerlendirilmelidir.

Otoimmün Hepatit

İBH ile birlikte otoimmün hepatit (OİH) görülebilmektedir. Remisyon indüksiyonunda kortikosteroidler kullanılmaktadır. Remisyon idamesinde ise thiopurinler ilk sıra tedavi olarak tercih edilmeli; infliksimab ve ustekinumab da etkili olabilir.⁽⁵⁾ Karaciğer fonksiyon testlerinin düzenli izlemi tedavi sürecinin temel unsurudur.

Primer Sklerozan Kolanjit - Otoimmün Hepatit Birlikteliği

PSK ve otoimmün hepatit birlikteliği nadir görülen ancak yönetim açısından dikkat gerektiren bir tablodur. Bu klinik tabloda kortikosteroid ve/veya immunsupresanlar tercih edilebilir.⁽⁵⁾

Muskuloskeletal Bulgular

Aksiyal Spondiloartropati

İBH ile birlikte aksiyal spondiloartropati (AxSpA) varlığında anti-TNF tedaviler ilk seçenek olarak tercih edilmelidir.⁽⁶⁾ Upadasitinib ve tofasitinib de etkili tedavi seçenekleri olarak verilebilir.⁽⁷⁾ Vedolizumab ve ustekinumabın aksiyal spondiloartropatideki etkinliği düşüktür.⁽⁸⁾ Sekukinumab luminal aktivite varlığında kullanılmamalıdır. Spondiloartrit için kullanılan etanercept paradoksal gastrointestinal inflamasyona yol açabileceğinden İBH hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır.⁽⁶⁾

Periferik Spondiloartropati

Periferik spondiloartropati varlığında anti-TNF tedaviler ilk sıra tedavi olarak tercih edilmelidir.⁽⁴⁾ Ustekinumab, upadasitinib, tofasitinib, metotreksat ve sulfasalazin kullanılabilir.^(4,7) Vedolizumab bu endikasyonda önerilmez.⁽⁴⁾

Ağrı Palyasyonu ve NSAID Kullanımı

Ağrı palyasyonu için NSAID kullanımı İBH alevlenmesi riski nedeniyle tartışmalıdır. Klinik gereklilik durumunda kısa süreli (15 günden kısa) verilebilir; bu süre aşılmamalıdır.

malı, alternatif analjezi yöntemleri öncelikle değerlendirilmelidir.

Mukokütanöz Bulgular

Pyoderma Gangrenosum

Pyoderma gangrenosum (PG) ciddi ve hızlı progresyon gösterebilen bir tablodur. Anti-TNF ajanlar, özellikle infliksimab tercih edilmektedir.⁽⁴⁾ JAK inhibitörleri hızlı ve etkili bir seçenek olabilir.⁽⁷⁾ Sistemik steroidler, ustekinumab, tofasitinib, upadasitinib, siklosporin ve metronidazol de kullanılabilir. Ek olarak topikal steroidler ve topikal kalsinörin inhibitörleri denenebilir.

Eritema Nodosum

Eritema nodosum tedavisinde anti-TNF ajanlar, ustekinumab, vedolizumab ve JAK inhibitörleri tercih edilebilir.^(4,7) Lezyonlar çok ağrılıysa kısa süreli oral kortikosteroidler ve hidroksiklorokin denenebilir.

Sweet Sendromu

Sweet sendromu varlığında anti-TNF ajanlar, immunmodülatörler, sistemik ve topikal kortikosteroidler kullanılabilir.⁽⁴⁾

Oral Lezyonlar

Oral lezyonlarda anti-TNF ajanlar, sistemik ve topikal kortikosteroidler kullanılabilir.⁽⁴⁾ Bu lezyonlar genellikle intestinal aktivite ile paralel seyir gösterir; intestinal hastalığın kontrol altına alınması ile büyük oranda gerilemektedir.

Ekstraintestinal Bulgularda Tedavi Seçimi: Genel Yaklaşım

Multipl skleroz ve diğer santral demyelinizan patolojilerle İBH birlikteliği durumunda anti-TNF ajanlar kontrendikedir.⁽⁴⁾ Bu hastalarda alternatif biyolojik ajan veya küçük molekül seçenekleri tercih edilmelidir. İBH periferik nöropatiyle nadiren ilişkilidir. Periferik nöropati varlığında özellikle metronidazol kullanımı ile ilişkili komplikasyon, nutrisyonel eksiklikler ve metabolik sebepler ayırıcı tanıda akla gelmelidir.⁽⁹⁾

Ekstraintestinal bulguların tedavisinde gastroenteroloji, romatoloji, dermatoloji ve göz hastalıkları branşlarını içeren multidisipliner yaklaşım benimsenmeli; mümkünse multidisipliner konsey değerlendirmesiyle ortak ilaç seçimi yapılması önerilir.

İBH'DA EKSTRAİNTESTİNAL BULGULARIN TEDAVİYE ETKİSİ

Biyolojik ajanların ekstraintestinal bulgulara etkin olduğu endikasyonların ve onaylı oldukları İBH türünün özeti Tablo 1'de sunulmuştur. Ekstraintestinal bulgulara intestinal aktivite durumuna göre tedavi yaklaşımı ve ilave klinik notlar ise Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Biyolojik Ajanların Ekstraintestinal Bulgulara Etkinliği ve Onaylı Oldukları İBH Türü

Biyolojik ajan	Etkili olduğu EIM	İBH türü
İnfliksımab	PSK hariç	CH + ÜK
Adalimumab	PSK hariç	CH + ÜK
Ustekinumab	AxSpA hariç	CH
Tofasitinib	Aksiyal ve periferik SpA	ÜK
Upadasitinib	Aksiyal ve periferik SpA, PG, EN	CH + ÜK
Vedolizumab	Aksiyal ve periferik SpA hariç	CH + ÜK

Tablo 1. Biyolojik Ajanların Ekstraintestinal Bulgulara Etkinliği ve Onaylı Oldukları İBH Türü

EIM Bulgusu	İntestinal Aktif Olmayan	İntestinal Aktif	Ek Notlar
OKULÜR			
Üveit	Topikal ve sistemik kortikosteroidler, infliksımab	Sistemik kortikosteroidler, infliksımab, adalimumab, ustekinumab	—
Sklerit	NSAID, topikal/sistemik kortikosteroidler	IMM, anti-TNF, ustekinumab	—
Episklerit	Topikal NSAID	Topikal NSAID	—
HEPATOBLİYER			
Primer sklerozan kolanjit	—	İnfliksımab, adalimumab, vedolizumab, ustekinumab	—
Otoimmün hepatit	Remisyon indüksiyonu: kortikosteroidler	Remisyon idamesi: tiopurinler (1. sıra), infliksımab, ustekinumab	—
PSK-OİH birlikteliği	—	Kortikosteroid ve/veya immunsupresanlar	—

İBH'DA EKSTRAİNTESTİNAL BULGULARIN TEDAVİYE ETKİSİ

Tablo 1. Biyolojik Ajanların Ekstraintestinal Bulgularda Etkinliği ve Onaylı Oldukları İBH Türü

EİM Bulgusu	İntestinal Aktif Olmayan	İntestinal Aktif	Ek Notlar
MUSKULOKELETAL			
Aksiyal spondiloartropati	Anti-TNF (1. sıra)	Anti-TNF, upadasitinib, tofasitinib	Sekukinumab luminal aktivitede kullanılmamalı; etanercept paradoksal GI inflamasyona yol açabilir. Vedolizumab ve ustekinumab etkinliği düşüktür.
Periferik spondiloartropati	Anti-TNF (1. sıra)	Anti-TNF, ustekinumab, upadasitinib, tofasitinib, metotrek-sat, sulfasalazin	Vedolizumab önerilmez.
MUKOKÜTANÖZ			
Pyoderma gangrenosum	Topikal steroidler, topikal kalsinörin inhibitörleri	İnfliksımab (1. sıra), sistemik steroidler, ustekinumab, tofasitinib, upadasiti-nib, siklosporin, metronidazol	—
Eritema nodosum	—	Anti-TNF, ustekinumab, vedolizumab, JAK inhibitörleri	Çok ağrılıysa: kısa süreli oral kortikosteroid + hidroksiklorokin
Sweet sendromu	Sistemik/topikal kortikosteroidler	Anti-TNF, IMM, sistemik/topikal kortikosteroidler	—
Oral lezyonlar	Topikal kortikosteroidler	Anti-TNF, sistemik/to-pikal kortikosteroidler	—

Kaynaklar

1. Kayar Y, Dertli R, Konür Ş, et al. Mucocutaneous manifestations and associated factors in patients with Crohn's disease. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2022;33(11):945.
2. Kilic Y, Kamal S, Jaffar F, Sriranganathan D, Quraishi MN, Segal JP. Prevalence of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2024;30(2):230-239.
3. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatology International* 2006;26:663-668.
4. Gordon H, Burisch J, Ellul P, et al. ECCO guidelines on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2024;18(1):1-37.
5. Lohse AW, Sebode M, Jørgensen MH, et al. Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group. *Journal of Hepatology* 2020;73(6):1496-1506.
6. Kaufman I, Caspi D, Yeshurun D, Dotan I, Yaron M, Elkayam O. The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rheumatology International* 2005;25:406-410.
7. Fousekis FS, Jefremow A, Katsanos KH, Neurath MF, Atreya R. JAK inhibitors in the management of extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2025;18:17562848251393391.
8. Narula N, Aruljothy A, Wong EC, et al. The impact of ustekinumab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease: A post hoc analysis of the UNIFI studies. *United European Gastroenterology Journal* 2021;9(5):581-589.
9. Goolsby TA, Jakeman B, Gaynes RP. Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: a systematic review of the literature. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2018;51(3):319-325.

Tuğçe Eşkazan, İbrahim Hatemi

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında (İBH) cerrahi tedavi gereksinimi hastalık süresiyle ilişkilidir. Bu konudaki bir metananalizde Crohn hastalığında 1. yılda % 16 olan cerrahi sıklığı, 10. Yılda % 45'e çıkmakta, ülseratif kolit için bu oranlar % 4.9 ve % 15.6 olarak verilmektedir.⁽¹⁾

Crohn hastalığında henüz komplikasyon gelişmeden yapılan etkin bir tedavinin cerrahi ihtiyacını azaltabileceği düşünülmektedir. Akut şiddetli ülseratif kolitte etkin bir medikal tedavi kolektomi ihtiyacını öteleyebilir ve hatta bazı hastalarda cerrahi gereksinimini tamamen ortadan kaldırabilir. Ancak erken biyolojik tedavinin (tanıdan itibaren 3 yıl içinde) Crohn hastalığında cerrahi ihtiyacını azalttığını gösteren meta analiz verisi mevcutken, durum ülseratif kolit için tam tersidir.^(2,3) Bunun nedeni muhtemelen, erken biyolojik tedavinin ülseratif kolitte etkin olmaması değil, bu tedaviye ihtiyaç gösteren ülseratif kolit vakalarının daha ağır vakalar olmasıdır.

ÜLSERATİF KOLİTTE CERRAHİ TEDAVİ

ÜK açısından cerrahi tedavi başlıca iki durumda gerekli olabilir:

- 1- Ağır şiddetli ülseratif kolit (ÜK)
- 2- Medikal tedaviye yanıtız (refrakter) kronik aktif kolit

- Ağır şiddetli ÜK ilk atakta %10-20, kronik hastalık zemininde %30-40 oranında kolektomi gerektirebilir.⁽⁴⁾
- En fazla kabul gören cerrahi operasyon şekli restoratif total proktokolektomi ileal poş anal anastamoz operasyonudur. Seçilmiş hastalarda rektum koruyucu total kolektomi planlanması söz konusu olabilir.⁽⁵⁾
- Nadiren kalıcı end ileostomi hasta için en uygun tedavi olabilir. Cerrahi tedavi kararı multidisipliner bir konseyde hastanın yaşı, hastanın istekleri, kadınlarda gebelik isteği gibi çeşitli faktörler göz önüne alınarak alınmalıdır.
- Proktokolektomi operasyonunun çeşitli biçimleri vardır, genel anlamda restorati-

ve ve non-restoratif olarak 2 ana gruba ayrılır. Restoratif proktokolektomi tek aşamalı, iki aşamalı ve üç aşamalı olarak yapılabilir. Cerrahi tekniğin detayı ve hangi yöntemin hasta için daha uygun olacağı cerrah ve gastroenterolog tarafından tartışılmalı ortak bir karar alınarak hastaya açıklanmalıdır.

1- Ağır şiddetli kolit tedavisi bu yazının ÜK tedavisi kısmında tartışıldığı için burada detaylandırılmayacaktır. Akut şiddetli kolitin primer tedavisi intravenöz kortikosteroiddir, hasta hastaneye yatırılarak takip edilir ve cerrahi ekibin hastanın durumundan haberdar olması lazımdır. 3. günde steroid tedavisine yanıt vermeyen hastada IV infliximab ya da siklosporin kullanılır. Hastayı cerrahi tedaviden kurtarmak adına (kurtarma tedavisi) yapılan tedavi şekillerinde Infliximabın hangi doz ve sıklıkta kullanılması gerektiği konusunda ECCO rehberinde yeterli kanıt olmadığı bildirilmektedir.⁽⁴⁾ Bunun haricinde çeşitli ardışık kurtarma tedavileri şekilleri denenmiştir.

2- Medikal tedaviye refrakter hastalıkta da cerrahi tedavi gerekli olabilir. Cerrahi tedavinin zamanlaması da cerrahi tedavi kararı vermek kadar önemlidir. Gecikmiş bir cerrahi kararı hastanın optimal durumda operasyona verilmesini engelleyebilir. Hastayı uzun süreli kombine immünsüpresyona maruz bırakmanın enfeksiyon riski mevcuttur. Uzun süreli baskılanamayan inflamasyon, beslenme desteği olmadan kaşeksi yaratarak hastanın enfeksiyona açık hale gelmesine ayrıca postoperative komplikasyon açısından daha riskli olmasına neden olacaktır. Bu durum özellikle uzun süreli kortikosteroid tedavisine maruz kalan steroid bağımlı hastalık için geçerlidir.

- ECCO 2022 rehberinde 20 mg dan daha yüksek dozlarda prednizolonun 6 haftadan fazla kullanılmasının poş komplikasyonlarını artıracığı uyarısı yapılmıştır.⁽⁴⁾ Aynı rehberde azathioprine siklosporinin postop komplikasyon riskini artırmadığı ancak biyolojik kullanımı ile poş komplikasyonlarında artış olabileceği bildirilmiştir.⁽⁴⁾
- İdeal şartlarda enfeksiyon riskini azaltmak için operasyon öncesinde steroid ve biyolojik tedavi kesilmiş olmalıdır. Ancak steroid bağımlı bir hastada biyolojik tedavi olmadan hastayı operasyona kadar idame ettirmek genellikle mümkün olmayacaktır. Bu nedenle genellikle hasta biyolojik tedavi alırken cerrahiye devredilmektedir. Bu durumda hastanın durumu cerrahi ekip tarafından değerlendirilir ve

hasta açısından en uygun tedavi şekline (3 aşamalı ya da modifiye 2 aşamalı cerrahi gibi) karar verilir.

Cerrahi Tedavinin Komplikasyonları ve Yönetimi

Poş ile ilişkili postop komplikasyonlar arasında en sık görülen poşittir. Poşit uzun dönem takipte hastaların % 80 gibi çok büyük bir kısmında ortaya çıkar (g1). Poş'un Crohn hastalığı, afferent loop ileiti ve cuffitis diğer komplikasyonlarıdır. Ülseratif kolit hastasında, cerrahisi sonrası dönemde, rektumun anastomoz için bırakılmış kısa rektum segmentinde ülseratif kolitin nüks etmesi cuffitis olarak adlandırılır. Bu tablo poş ile ilişkili diğer komplikasyonlardan farklıdır ve ülseratif kolit gibi tedavi edilir. Poşit poşun mukozal inflamasyonu olup aslında mikrobiota değişikliği ile meydana gelen bir tür ileittir. Ana tedavi şekli antibiyotik tedavisi ile mikrobiotayı modifiye etmektir. Bazı vakalarda sık tekrarlayan poşit atakları görülür. Bazı vakalarda steroid refrakter kronik bir poşit hali meydana gelebilir. Poşit hali 4 haftadan kısa sürdüğünde akut, 4 haftadan uzun sürdüğünde kronik olarak adlandırılır. Yılda 3 kereden fazla atak olduğunda tekrarlayıcı olarak adlandırılır. Poşit tedavisinde sıklıkla metronidazol ve ciprofloksasin kullanılmaktadır. Her iki ilacın da etkin olduğu gösterilmiştir.⁽⁶⁾ Rifaximinin plaseboya göre daha etkin olmadığını gösteren 1 adet rkk mevcuttur.^(6,7) Kronik antibiyotik refrakter poşitte biyolojik tedavi kullanılabilir, Infliximabın adalimumab ve vedolizumabdan daha etkin olabilemektedir.⁽⁸⁾

Çok daha az görülen poş'un Crohn hastalığı olarak tanımlanan durum ülseratif kolit tanısı ile poş cerrahisi geçirmiş bir kişide meydana gelen Crohn hastalığında görülen fistül ve obstrüksiyon gibi komplikasyonların ortaya çıkmasıdır. Poş cerrahisi sonrası prevalansı % 10 civarındadır.⁽⁶⁾ Bu hastaların bir kısmında afferent urve içinde de inflamasyon meydana gelmekte ve bu hastaların durumu sadece bu alana sınırlıysa afferent loop ileiti olarak adlandırılmaktadır. Poşun Crohn hastalığı ayırıcı tanısı güç bir durumdur, perianal MR gibi gerekli radyolojik görüntülemeler yapılarak operasyonu gerçekleştiren cerrahi ekip ile birlikte değerlendirilmelidir, çoğu zaman komplike bir perianal Crohn hastalığı gibi tedavi edilmeleri gerekmektedir. En önemli sorun bazı hastalarda tekrarlayan komplikasyonlar nedeniyle poşun kullanılamaması ve hastanın kalıcı ileostomiye mecbur kalmasıdır. Poşun Crohn hastalığının erken yaşta tanı alan ve erken yaşta cerrahiye verilen hastalarda, ailesinde İBH yükü olanlarda ve sigara içenlerde daha sık görülür.⁽⁹⁾

CROHN HASTALIĞINDA CERRAHİ TEDAVİLER

Endikasyonları

- Komplike Crohn hastalığı: stenoza hastalık ve penetran hastalık
- Perianal hastalık
- Tedavi yanıtıslığı
- Displazi ve malignite gelişimi
- Acil cerrahi gerektirecek durumlar

LOKALİZE İLEOÇEKAL HASTALIKTA CERRAHİ

Lokelize ileoçekal tutulumlu Crohn hastalığında cerrahi, semptomların kontrol altına alınması, komplikasyonların önlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması için tedavi seçeneklerinden biridir. Genellikle cerrahi striktür veya obstrüksiyon varlığında, fistüllerin veya apselerin drenajı veya inflamasyonun bölgesel kontrolü gerektiğinde ilk seçenek olarak karşımıza çıkar.

LIRIC çalışmasında konvansiyonel tedavilere yanıtısl bir hasta grubu laparoskopik ileoçekal rezeksiyon ve infliximab gruplarına ayrılmış ve takipte iki tedavi seçeneği arasında anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir. Ortanca 4 yıllık takip süresi boyunca, infliximab grubundaki hastaların yaklaşık üçte birine cerrahi gerekirken cerrahi grubundaki hastaların yaklaşık dörtte birine infliximab gerekmiştir.

Crohn hastalığında birçok klinik çalışmada gösterilmiştir ki biyolojilere yanıt oranları genellikle uzun süreli hastalığı olan veya farklı tedavilere dirençli olduğu kanıtlanmış hastalarda daha düşüktür. Verilen tedavilere yanıt olasılığının azalması göz önüne alındığında, tıbben dirençli ancak cerrahi olarak tedavi edilebilir lokalize hastalığı olanlarda cerrahi yaklaşımlar yaşam kalitesini geri kazandırmak ve uzun süreli kontrolsüz inflamasyondan, uzun süreli steroid kullanım ihtiyacı, çoklu ilaç tedavilerinden kaynaklanan komplikasyon risklerini azaltmak için bir alternatif olarak değerlendirilmelidir. İleoçekal rezeksiyon konvansiyonel tedavilerin başarısız olduğu veya konvansiyonel tedavilere yanıt alındığı halde takipte nüks gelişen lokalize ileoçekal hastalık varlığında ve ilaç kullanmak istemeyen hastalarda da tercih edilebilir.

STRIKTÜR VARLIĞINDA CERRAHİ TEDAVİLER

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında fibroblast infiltrasyonu, düz kas kompozisyonundaki değişim ve kollajen birikimi sonucu bağırsak duvarında yapısal değişiklikler oluşturarak striktürlere yol açar. CH tanısından sonraki ilk on yılda hastaların üçte birinden fazlasında strüktür gelişir.

Striktürler; inflamatuvar, fibrotik veya ikisinin karışımı olabilir. Mevcut preoperatif görüntüleme yöntemleri kullanılarak inflamasyon ile fibrozis arasındaki ayrımı yapmak her zaman mümkün olmaz ancak tedavi planlanırken bu ayrım oldukça önemlidir.

Crohn hastalığında striktür varlığında tedavi planlanırken, darlığın fibrotik mi inflamasyona ikincil mi olduğu, prestenotik dilatasyonun olup olmadığı, tutulan segmentin uzunluğu ve striktürün lokasyonu, endoskopik tedavilerin uygulanabilirliği mutlaka değerlendirilmelidir.

İnflamatuvar darlıklarda medikal tedavilere yanıt iyi iken fibrotik darlıklarda cerrahi tedavileri ön planda düşünmek gerekir. Kısa segment darlıklarda endoskopik tedaviler de bir seçenek olabilir. Malignite gelişimine bağlı oluşan bir darlıkta tedavi seçenekleri arasında rezeksiyon veya palyatif stentleme yer alır. Tedavi planlanırken Crohn hastalığının tekrarlayıcı doğası göz önünde bulundurulmalıdır. Rezeksiyon planı yapılacaksa hastada tekrarlayan rezeksiyon öykülerini göz önünde bulundurmak ve hastayı kısa bağırsak riski açısından da değerlendirmek gereklidir. Aynı şekilde balon dilatasyonu yapılacak hastalarda da nüks riskinin varlığı göz ardı edilmemelidir. Geleneksel olarak bağırsak uzunluğunun korunması her durumda önceliklidir ancak, hastalıklı mezenterinin korunması, nüks riskinde bir artışa neden olacaktır. Bu zorlu klinik senaryoda sonuçları iyileştirmek için hastanın multidisipliner bir ekip tarafından tüm yönleri ile değerlendirilmesi gerekir. Preoperatif faktörlerin, darlık sonrası sonuçlarda önemli katkıda bulunduğu da unutulmamalıdır; bunlar arasında batin içi sepsis varlığı, albumin, karın içi apse ve hastanın almakta olduğu steroid ve biyolojik tedavileri de dahil olmak üzere kullandığı ilaçlar yer almaktadır.

Orta dereceli bir prestenotik dilatasyon, dilatasyon olmayışı ve ileri derecede dilatasyon varlığına göre anti-TNF ye iyi yanıt ile ilişkili bulunmuştur. Aynı şekilde

kısa sürede gelişmiş belirgin obstrüktif semptomların varlığında anti-TNF'lere yanıt daha iyi olacaktır.

Akut obstrüksiyonda hastalar genellikle şiddetli bulantı, kusma, karın şişkinliği ve gaz-gaita çıkışının olmaması ile başvurur. Bu hastalarda öncelikle konservatif tedaviler (bağırsak istirahati, nazogastrik sonda takılması ve hidrasyon gibi) ve sonrasında planlanmış bir cerrahi tedavi tercih edilmelidir. Konservatif tedaviler elektif cerrahi öncesi beslenme ve immünsüpresyon durumunun optimize edilmesi ni sağlar.

Klinik veya radyolojik olarak peritonit, bağırsak iskemisi bulguları ve perforasyon mevcutsa acil cerrahi tedavi gerekir.

Endoskopik balon dilatasyonu, tek başına veya diğer tedavi yöntemleriyle birlikte kullanılabilir. Crohn hastalığına bağlı darlıklarının ve anastomoz darlıklarının cerrahi rezeksiyon veya striktüroplasti ihtiyacını önleyebilir veya geciktirebilir. Özellikle kısa segment (<5 cm) darlık varlığında, düz, kolonoskop ile kolay ulaşılabilir izole darlıklarda, ileokolik anastomoz darlıklarında cerrahiye bir alternatif olarak hastanın tercihinə sunulabilir.

Duodenal darlıklar için endoskopik müdahalenin başarı oranı, diğer bölgelere göre daha düşüktür. Endoskopik olarak erişilebilen ileal darlıklar da balon dilatasyonuna uygundur, ancak komplikasyon oranları ve nüks oranları daha yüksektir. Balon dilatasyonu sırasında en sık görülen komplikasyonlar kanama ve perforasyondur.

Endoskopik olarak uygulanabilecek bir diğer seçenek dar segmente yönelik stent uygulanmasıdır. Endoskopik yöntemlerin başarıları yüksek olsa da tekrarlayan uygulamalar gerekebileceği, nüks görülebileceği ve takiplerinde rezeksiyon ihtiyaçları gelişebileceği de unutulmamalıdır.

Striktüroplasti

Bağırsak uzunluğunun kaybına yol açmadığından ince bağırsak darlıklarının cerrahi tedavisi için tercih edilen bir yöntemdir. Özellikle daha önce ince bağırsak rezeksiyonu geçirmiş ve kısa bağırsak riski bulunan hastalarda öncelikli tercih olmalıdır.

10 cm'den kısa olan darlıklarda, birden fazla darlık varlığında veya bağırsak uzunluğunu koruma ihtiyacının olduğu durumlarda öncelikle tercih edilir. Eşlik eden fistül, apse, premalign/malign lezyon varlığında striktüroplasti tercih edilmez.

Geleneksel Heineke-Mikulicz striktüroplasti genellikle 10 cm uzunluğa kadar olan darlıklar için kullanılırken, 10-25 cm arası orta uzunlukta darlıklar için Finney prosedürü gibi modifiye edilmiş bir teknik ve daha uzun darlıklar için bir enteroenterostomi (Michelassi prosedürü) kullanılmaktadır. Uzun (>20 cm) terminal ileal darlığı olan hastalar için D'Hoore tekniği tanımlanmıştır. Bu, terminal ileumun modifiye edilmiş bir yan-yana striktüroplastisidir ve Michelassi tekniği gibi izoperistaltiktir.

Cerrahi morbidite, darlık uzunluğuyla ilişkili değildir ve genellikle %8-15 aralığındadır. Uzun vadeli sonuçlar olumlu olup, striktüreplastinin rezeksiyona kıyasla daha iyi sonuçlar sağladığını göstermektedir.

Rezeksiyon

İleokolik rezeksiyon, Crohn hastalığında özellikle de ileal darlık varlığında en sık yapılan cerrahidir. Son yayınlar, ileokolik rezeksiyon yapılan hastalarda mezenterik rezeksiyona dahil etmenin nüks riskini azaltabileceğini göstermektedir. Nüksü en aza indirmek için öneri, terminal ileal darlıklar için mezenterik rezeksiyon veya mezenterik dışarıda bırakan bir anastomoz (örneğin Kono-S anastomozu) yapmaktır.

Multiple darlığı olan hastalarda eğer geride yeterli ince bağırsak uzunluğu mevcutsa ve tüm striktür alanlarını içerek şekilde bir rezeksiyon yapılabilir ise çoklu striktüroplasti yerine cerrahi rezeksiyon tercih edilmelidir. Kompleks cerrahiden kaynaklanabilecek potansiyel postoperatif komplikasyonlar, kısa bağırsak riski, hastanın peroperatif durumu (kortikosteroid ve immünsüpresif ilaç kullanımı, serum albümin değeri, anemi varlığı, beslenme durumu) göz önünde bulundurularak uygun yönetim planlanmalıdır.

Crohn hastalığında ince bağırsak obstrüksiyonuna bağlı cerrahi gerektiğinde, bağırsağı mümkünse cerrahi öncesi MR enterografi ile detaylı olarak değerlendirmek önemlidir. MR enterografi, inflame darlıklar (yoğunlaştırılmış medikal tedavi bir seçenek olabilir) ile fibrotik darlıkları ayırt etmede değerlidir. Cerrahi planlanırken

bağırsak uzunluğunun korunmasını maksimize etmek önemlidir. İBH cerrahinin farklı türdeki cerrahi yöntemleri, geleneksel ve geleneksel olmayan striktüroplastileri tanınması önemlidir. Kolonik dalınlıklarda striktüroplastisi önerilmez.

Diversiyon

Crohn hastalığında, genellikle perianal fistül hastalığı için veya yüksek riskli bir anastomozdan kaçınmak için kullanılır. Bunun yanında obstrüksiyon gelişimini önlemek için de (örn. anal kanalda darlık varlığı) bir seçenek olabilir. Diversiyon seçenekleri arasında ileostomiler ve kolostomiler bulunur.

PENETRAN CROHN HASTALIĞI

Genel olarak penetran hastalık; antibiyotik veya perkütan drenaj ile tedavisi başarısız olan batın içi veya retroperitoneal yerleşimli apseler, perforasyon, devam eden semptomu bulunan fistüller, medikal tedaviye yanıtızlık ve septik durumlar gibi nedenlerle cerrahi için birçok endikasyon barındırır.

Intraabdominal apse varlığında tek başına antibiyoterapi yetersizdir ve apse varlığında mevcut immunsupresif tedaviye devam edilmesi batın içi enfeksiyon riskini arttıracaktır. Bu nedenle belirgin ve erişilebilir intraabdominal apselerin ultrasonografi ve/veya BT eşliğinde perkütan drenajı ve antibiyoterapi her zaman tedavide birinci seçenek olmalıdır.

Intraabdominal apsenin drenaj ve antibiyoterapi ile kontrol altına alınmasından sonra ilgili bağırsak segmentinin rezeksiyonu için cerrahi gerekliliği hasta özelinde değerlendirilmelidir. Lokalize apselerin drenaj ve antibiyotikle tedavisinden sonra her zaman cerrahi gerekli olmayabilir ancak drenaj sonrası rezeksiyon yapılanlarda yapılmayanlara oranla nüks riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Rezeksiyon sonrası kısa bağırsak riski oluşturan durumlar (örn. uzun segment tutulumu) var ise rezeksiyon ötelenebilir. Direçli hastalık varlığı, darlık varlığı, entero-kutan fistül varlığında cerrahi ihtiyacının olabileceği bilinmelidir. Yapılan çalışmalar-da, drenaj yapılarak batın içi apse kontrolü ve antibiyotik tedavisi sonrasında cerrahi

yapılan hastalarda, drenaj yapılmadan cerrahi yapılanlara göre komplikasyon oranları ve stoma gereksiniminin daha az olduğu gösterilmiştir.

Crohn hastalığında penetran davranış paterni varlığında acil rezeksiyondan kaçınılmalıdır. Çünkü penetran hastalığın kronik ve komplike oluşu, operasyon sonrası kalan gastrointestinal traktın bütünlüğünü korumada oluşabilecek güçlükler, beslenme ilişkili doğabilecek problemler, postoperatif iyileşmeyi etkileyebilecek immünsupresif ilaçların kullanımı göz önüne alındığında bu hastaların cerrahisinin de komplike olduğu açıktır.

Karın duvarı apseleri, rektus kılıfı ve psoas kasını içeren retroperitoneal apseler, karın içi apselere göre daha az yaygın ancak kontrol altına alınması daha zor durumlardır. Bu hastalarda mutlaka erken dönemde cerrahi tedavi gereklidir.

Apse nedeni ile peritonit gelişmiş olgularda da cerrahi tedavi zorunludur. İdeal olarak, cerrahi batin içi sepsisin kontrol altına alınması sonrasında planlı şekilde gerçekleştirilmelidir.

ÖZEL DURUMLAR

Enterovezikal ve Enterovajinal Fistül Varlığı

Bu tür fistüllerin varlığı Crohn hastalığında nadir ancak önemli bir sorundur. Yönetimi ile ilgili veriler de kısıtlıdır. Enterovezikül fistüllerde, sigmoid kaynaklı fistül, Crohn hastalığının diğer komplikasyonlarının varlığı, obstrüksiyon gelişmesi, batin içi apse, üreterde tıkanıklık, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları cerrahi endikasyon oluşturmaktadır.

Enterovajinal fistüllerle ilgili 47 hastalık bir seride, antibiyotiklerin kalıcı bir yararı olmadığı tiyopürinlerin %13 tam ve %24 kısmi yanıt sağladığı, anti TNF tedavisi ile %17 tam ve %30 kısmi yanıt sağlandığı gösterilmiştir. Aynı seride üçte bir hastaya cerrahi uygulanmış, ilk cerrahide %22 tekrarlı cerrahiler sonrası %39 unda tam yanıt elde edilmiştir. Fistül kapanması hastaların sadece üçte birinde gerçekleşmiştir.

Medikal tedavi tek başına veya cerrahi ile birlikte bazı hastalara enterovajinal ve enterovezikül fistül yönetiminde fayda sağlayabilir gibi görünmektedir. Hastalar, multidisipliner toplantılarda tartışılmalı ve tedavi, hastaların semptomları ve mevcut durumları dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir.

Enteroenterik Fistüller

Enteroenterik fistüller her zaman klinik bulgu vermez ve uzlaş rehberleri, bunların her zaman cerrahi gerektirmediğini kabul etmektedir.

Enterokütan Fistüller

Enterokütanöz fistüller genellikle aktif Crohn hastalığında inflame segmentlerin olduğu alanlarda ortaya çıkar ve sıklıkla intraabdominal apse ve luminal darlıkla karşımıza gelir. Enterokütanöz fistüller sıklıkla cerrahi olarak tedavi edilir ancak anti-TNF tedavisi ile fistül kapanmasının gerçekleştiğini bildiren olgular da mevcuttur.

Tedavi planlanmasında hem hastanın klinik bulguları ve mevcut durumu hem de fistülle ilişkili komplikasyonların birlikte değerlendirilmesi gerekir. Örneğin, yüksek debili bir fistül nedeni ile meydana gelen malnutrisyon veya fistül ilişkili luminal darlık durumunda cerrahi müdahale gerekecektir.

İmmünsüpresif tedavinin fistül kapanmasındaki rolü hakkında kesin kanıtlar çok azdır. Bir fistül aktif inflamasyonla ilişkilendirilmişse, o zaman medikal tedavi faydalı olabilir, ancak postoperatif dönemde gelişmiş bir füstülün kapanmasında medikal tedavinin yeri olmayacaktır.

Enterokutan fistülü olan 48 hastalık retrospektif bir seride, hastaların 21'inde fistül postoperatif dönemde gelişmişti. Hastaların üçte birinde birden fazla fistül traktı vardı ve dörtte biri yüksek debili fistüldü. Bu hasta grubuna anti-TNF başlandığında üçte birinde fistülün iyileştiği görüldü ancak bunların yarısı 3 yıllık bir takip süresinde nüks etti. Hastaların üçte birinde ise anti-TNF tedavisi sırasında intraabdominal apse gelişti. Genel olarak hastaların %54'ünde anti-TNF tedavisine rağmen cerrahi gerektiği bildirildi.

Fistülün karmaşıklığının artması (birden fazla trakt, yüksek debili fistül, apse gelişimi) mortalite de dahil olmak üzere olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. Düşük debili enterokutan fistüllerin tedavisinde immünmodülatör ve biyolojik tedavinin yeri olabilir ancak yüksek debili ve kompleks fistüllerin kontrolü için cerrahi gereklidir. Tüm enterokutan fistülü olan hastaların multidisiplinler bir ekip tarafından yönetilmesi gerekmektedir.

Perforasyon

İnce bağırsak veya kolonda serbest perforasyonu olan hastalarda acil cerrahi gereklidir. Hemodinamik olarak stabilizasyonun sağlanamaması, intraabdominal sepsis varlığı veya diğer risk faktörleri varlığında (malnütrisyon, albümin düşüklüğü veya kronik glukokortikoid kullanımı gibi) primer anastomoz yerine bir diverting stoma tercih edilmelidir. Risk faktörü olmayan, stabil hastada primer anastomoz bir seçenek olabilir.

CROHN HASTALIĞININ CERRAHİ TEDAVİSİNDE CERRAHİ TEKNİKLER

Uygun hastada ve cerrahın tecrübesine de bağlı olarak laparoskopik cerrahi ön planda tercih edilmelidir. Laparoskopik cerrahi ve açık cerrahi arasında postop yönetimde farklılık olmadığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte, laparoskopik cerrahide postop komplikasyonların ve insizyonel hernilerin daha az olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Steroid kullanan hastalarda preop dönemde steroid kesilemedi veya azaltılmadı ise geçici stoma açılması bir seçenek olarak düşünülebilir.

Primer anastomoz ve koruyucu stoma veya anastomoz olmadan ve split stoma sonrası sekonder anastomoz stratejilerini karşılaştıran çalışma yoktur. Burada karar hastanın mevcut klinik durumuna ve cerrahın tecrübesine göre verilmelidir. Bununla birlikte, 6 haftadan uzun süredir ve 20 mg ve üzerinde prednizolon eşdeğerinde steroid kullanımın, ameliyat sonrası enfeksiyöz komplikasyonlar ve anastomoz kaçakları açısından risk oluşturduğu unutulmamalıdır.

Anti-TNF tedavisi, vedolizumab ve ustekinumab kullanan hasta grubunda primer anastomoz yapılmasının güvenli olduğu bildirilmiştir.

Striktür ve obstrüktif semptomlar oluşturmeyan sınırlı hastalık varlığında (ileal tutulum <40 cm) laparoskopik rezeksiyon, infliksimab tedavisine alternatif bir seçenektir.

Çok merkezli Avrupa çalışmasında, konvansiyonel tedavinin başarısız olduğu 143 hasta alınmış ve rezeksiyon infliksimab kollarına randomize edilmiş. 12 aylık takip süresinin sonunda postop komplikasyonlar ve yaşam kalitesi skorları açısından hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aynı grupta ortalama 4 yıllık takip süresinde, infliksimab tedavisi alan hastaların %37'sine rezeksiyon gerektirirken, cerrahi kolundaki hastaların %26'sın anti-TNF ihtiyacı olmuştur.

Bir tek kolon segmenti etkilendiğinde, segmental kolon rezeksiyonu bir seçenek olabilir. Birden fazla etkilenen kolon segmentinin tutulumu varlığında genellikle tercih edilen yaklaşım subtotal/total kolektomidir. Üç yöntemin karşılaştırıldığı bir meta-analizde nüks ve komplikasyonlar açısından fark gösterilmemiş olsa da bir başka meta-analizde komplikasyon oranları segmenter rezeksiyonda en yüksek, subtotal kolektomide en düşük bulunmuştur. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda subtotal kolektomi daha güvenli bir prosedür gibi görünmektedir. Burada unutulmaması gereken subtotal kolektomide nüks ve tekrarlayan cerrahi gereksiniminin total proktokolektomiden fazla olduğudur.

Daha önce ince bağırsak rezeksiyonu da geçiren hastalarda hastalıklı segmente segmenter rezeksiyon yapılması ön planda tercih edilen yöntem olmalıdır.

Saptırıcı Stoma

Tedaviye refrakter kolonik Crohn hastalığında önemli 2 seçenek mevcuttur.

Şiddetli aktif hastalık varlığında subtotal/total kolektomi öncesi saptırıcı bir ileostomi ile yoğunlaştırılmış tedavi hastayı acil cerrahiden kurtarabilir ve perioperatif dönemdeki hazırlıkların ve cerrahi planının optimizasyonunu sağlayabilir.

Stoma ile ilgili en sık görebileceğimiz komplikasyonlar; stoma defonksiyonu, prolapsus ve herniler, fazla sıvı kaybına bağlı akut renal yetersizliktir.

Proktokolektomi için risk faktörleri; şiddetli refrakter perianal hastalık, kombine tıbbi tedavi gereksinimi ve birden fazla biyolojik ilaç kullanımı geçmiştir. Bu hasta grubunda erken kolektomi ve end ileostomi bir seçenek olarak tartışılabilir.

Perianal hastalık öyküsü ve ileal tutulumu olmayan refrakter pankolonik tutulumlu Crohn hastalığı olan seçilmiş hastalarda restoratif proktokolektomi ile ileal poş anal anastomoz düşünülebilir. Ancak poş disfonksiyonu ihtimali her zaman akılda tutulmalıdır.

Yapılan çalışmalarda total kolektomi ve IPAA yapılmış ülseratif kolitli hastalarda crohn tanılı hastalar karşılaştırılmış ve erken dönem komplikasyonlar (anastomoz kaçakları, pelvik sepsis gibi) arasında anlamlı fark gözlenmezken, anastomoz dalıkları, poş disfonksiyonu, end ileostomiye geçiş, uzun dönem komplikasyonlar CH grubunda anlamlı oranda fazla bulunmuştur.

CH'de cerrahinin planlanma süreci karmaşıktır ve her hasta multidisipliner olarak kendi özelinde değerlendirilmelidir. Cerrahin eğitimi, kullanacağı yöntemle ilgili uzmanlığı da bu süreçte belirleyici olacaktır.

PERİANAL FİSTÜL VARLIĞINDA CERRAHİ TEDAVİLER

Crohn hastalığında kompleks perianal fistül varlığı durumunda tıbbi tedaviler ile cerrahi tedavileri doğrudan karşılaştıran prospektif çalışma bulunmamaktadır. Mevcut kılavuzlar fistülü kontrol etmede her iki yaklaşımın da birarada kullanılması- nı önermektedir.

Cerrahi Drenaj

Yapılan çalışmalardaki hasta gruplarının heterojenitesi ve retrospektif oluşları nedeni ile perianal fistüllerde tek başına anti-TNF tedavi ile anti-TNF + cerrahi kombinasyonunun birbirine üstünlükleri gösterilememiştir.

2021'de yapılmış olan PISA çalışmasında perianal fistüllü hastalar (tek açıklığı olan tek fistül) 1 yıl süre ile kronik seton drenajı yapılanlar, 6 ay süre ile anti-TNF alanlar ve 4 ay süre ile anti TNF + fistüle plasti uygulananlar olarak 3 gruba ayrılmış, takip süresinin sonunda en çok nüks seton uygulanan grupta en az nüks ise anti TNF + fistül plasti grubunda görülmüştür. Yaşam kalitesi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Günlük pratikte öneri, seton drenajı ile perianal sepsisin kontrol altında tutulması ve anti-TNF verilebilmesi için uygun şartların sağlanmasıdır. Hastaların mutlaka perianal muayenelerinin yapıp genel cerrahi ile konsülte edilmeleri gereklidir.

İntersfinkterik Fistül Traktının Ligasyonu (LIFT)

Perianal fistüllerin cerrahi tedavileri arasındaki son seçeneklerden biridir. Kompleks fistüllerin tedavisinde kullanılır. LIFT, özellikle düşük yerleşimli ve intersfinkterik nitelikteki perianal fistüller için etkili bir tedavi seçeneği olarak kabul edilir. Nispeten düşük komplikasyon oranlarına sahiptir ve bazı diğer cerrahi tekniklere göre anal kontinansı daha iyi korur. Ancak, başarısı fistülün özelliklerine ve hastanın bireysel faktörlerine bağlı olarak değişebilir.

Genel olarak, veri yetersizliği nedeniyle, perianal CD fistüllerinin tedavisinde LIFT'in rolü belirsizliğini korumaktadır.

Endorektal İlerletme Flepleri

Crohn hastalığı ve kompleks perianal fistülleri olan hastalar için terapötik bir seçenektir.

Bir meta-analizde, Stellingwerf ve arkadaşları, Crohn hastalığı perianal fistülleri olan 35 hastada %61 başarı oranı gözlemlediler, bu da intersfinkterik fistül traktının ligasyonu [LIFT] prosedürünün başarı oranından [%53] anlamlı bir şekilde farklı değildi. Ancak, flep sonrası inkontinans oranları önemli ölçüde daha yüksekti [7,8% ve 1,6%].

Fibrin Glue Uygulamaları

Kompleks perianal Crohn hastalığı olan hastalar için sınırlı etkinliğe sahip olabilecek

potansiyel bir tedavi yöntemi olabilir. Fibrin glue'nin etkinliği ile ilgili yapılmış çalışmaların tümünün ortak özelliği, bu tekniğin nispeten iyi güvenlik profiline sahip olması ve hiçbir çalışmada sfinkter hasarının bildirilmemiş olmasıdır.

Kök Hücre Tedavileri

Saptırıcı stoma

Tıbbi veya cerrahi müdahalelere dirençli kompleks perineal Crohn hastalığının neden olduğu pelvik sepsis ve semptomlar, bir yönlendirici stoma ile kontrol altına alınabilir. Ancak, fistül iyileşme oranı ve stoma kapatma oranı sınırlıdır.

Yapılan çalışmaların kanıt düzeyi düşük olup diğer seçeneklerle karşılaştırmalı değildir. 16 kohortu içeren 566 hastalık bir meta-analizde klinik yanıt %63.8 olarak bildirilmiş ancak stoma kapatılması sonrası hastalık nüks oranları oldukça yüksek.

Saptırıcı stoma ile beraber anti-TNF kullanımının devam edildiği tek merkezli 77 hastalık çalışmada nüks oranları daha düşük olup, bu kombinasyon daha iyi bir alternatif olabilir. Saptırıcı stoma geniş rezeksiyon veya proktokolektomiye alternatif bir seçenek olarak sunulabilir. Kalıcı stomanın kabul edilmesine kadar hastaya zaman tanıyabilir.

CROHN HASTALIĞINDA PERİOPERATİF OPTİMİZASYON

Crohn hastalığında tıbbi tedavideki gelişmelere rağmen, cerrahi gereksinimi %20-%30 arasında değişmektedir. Ameliyat sonrası komplikasyonlar, İBH cerrahisi geçiren hastalarda yaygındır. Özellikle de acil cerrahiler sonrası komplikasyon riski daha yüksektir.

Preoperatif nütrisyon durumu kontrol edilmelidir.

Ağır malnütrisyon (BMI <18,5 kg/m² ve son zamanlarda vücut ağırlığının %10'un üzerinde kaybı), özellikle intra-abdominal sepsis ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Cerrahi planlanan tüm hastaların beslenme durumlarının ve malnütrisyon risklerinin değerlendirilmesi gerekir. Malnütrisyon riski altındaki hastalara oral beslenme takviyesi verilmelidir. Eğer oral beslenme takviyeleri tolere edilemiyorsa, enteral

beslenme düşünülmelidir ve beslenme hedefleri enteral yolla sağlanamıyorsa parenteral beslenme kullanılmalıdır.

Avrupa Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (ESPEN), büyük barsak cerrahisi geçirecek ve hafif derecede malnütrisyon yaşayan hastalarda cerrahi öncesi 7-10 gün süreyle beslenme desteği önermektedir.

Elektif cerrahi ideal olarak malnütrisyon tedavi edilene kadar ertelenmelidir. Ancak, acil bir durumda bu mümkün olmayacağından yapılacak operasyonun türü komplikasyon riskini en aza indirecek şekilde planlanmalıdır.

Preoperatif serum albümin değerleri kontrol edilmelidir.

Hipoproteinemi (albumin <30 g/L), ciddi inflamasyon varlığında veya malabsorpsiyona bağlı oldukça sık görülse de beslenme durumunu tümü ile yansıtmaz. Bu düzeydeki hipoproteinemi, postoperatif intra-abdominal sepsis riskiyle ilişkilidir. İntravenöz albumin kullanımını destekleyen kanıt zayıftır ve beslenme desteği tek başına düşük albumin seviyelerini normale döndürmek için çok olası değildir. Ancak beslenme albümin değerlerini yükseltmede önemli bir destekleyici önlemdir.

Preoperatif Anemi

Preoperatif anemi (erkeklerde Hb <130 g/L ve kadınlarda <120 g/L) postoperatif intra-abdominal sepsis riskini artırır. Aneminin düzeltilmesi kanama, anastomoz kaçakları, postoperatif perforasyon, pnömoni gibi septik komplikasyonların da azaltılmasını sağlar. Aneminin erken tanınması ve tedavi edilmesi önemlidir. Tercihen oral veya intravenöz demir preparatlarının kullanılması önerilir.

Kortikosteroidler

Kortikosteroid tedavisi sırasında cerrahi geçiren hastalar postoperatif enfeksiyöz komplikasyonlar ve anastomoz kaçakları açısından artmış risk altındadır. Özellikle de yüksek dozda steroid alanlarda (40 mg prednizolon veya daha fazlası) risk en fazladır. Elektif olarka planlanmış cerrahilerden önce kortikosteroidler mümkünse kesilmeli veya mümkün olan en düşük doza geçilmelidir.

Thiopurinler

İmmünsüpresif tedavinin (tiyopürinler ve metotreksat) cerrahiye kadar kullanımı ile ilgili postoperatif komplikasyon riskinde bir artışla ilişkili olduğuna dair veri yoktur.

Anti-TNF'ler

Perioperatif dönemde anti-TNF tedavisi alan Crohn hastalarında cerrahi komplikasyon riski ile ilgili sistemik derleme ve meta-analizlerde, enfeksiyöz komplikasyon riskinde küçük bir artış olduğunu göstermektedir ancak bu risk, kortikosteroid kullanımı riskinden daha azdır.

Operatif risk, anti-TNF tedavisine ek olarak fistül varlığı, apse varlığı, düşük albumin, anemi ve kortikosteroid kullanımı gibi diğer risk faktörlerine dayanmaktadır.

Crohn hastalığında riskin anti-TNF ilaç seviyeleri ile ilişkili olduğuna işaret eden yayınlar da bulunmaktadır. Hastanın klinik durumu uygun ise infliksimab için cerrahi öncesinde 6-8 hafta, adalimumab için ise 4 hafta öncesinde kesilmesi önerilebilir. Kesmek uygun değil ise enjeksiyonların operasyondan önce mümkün olduğunca uzun bir ara ile düzenlenmesi önerilir.

Hastaların perioperatif medikal tedavilerinin düzenlenmesinde cerrahinin türü de önemlidir. Proktokolektomi geçiren hastalarda, kortikosteroidler yara yeri iyileşmesini bozacaktır. İki aşamalı IPAA prosedürü, anti-TNF tedavisi alan hastalarda üç aşamalı prosedürden daha fazla komplikasyon riski taşımaktadır. Poş cerrahisi, doğasında bulunan risklerle karmaşıktır ve poş oluşumunda basamaklı bir yaklaşımhem kortikosteroid kullanan hastalarda hem de anti-TNF kullanımı durumunda daha emniyetli olacaktır. Kortikosteroid ve anti-TNF'lerin kesilebildiği hastalarda elektif cerrahi daha uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Frolkis AD, Dykeman J, Negron ME, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. 2013;145(5):996-1006.
2. Law CCY, Tkachuk B, Lieto S, Narula N, Walsh S, Colombel JF, Ungaro RC. Early Biologic Treatment Decreases Risk of Surgery in Crohn's Disease but not in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Jul 28;izad149. doi: 10.1093/ibd/izad149. Epub ahead of print. PMID: 37506265.
3. Burisch J, Safroneeva E, Laoun R, Ma C. Lack of Benefit for Early Escalation to Advanced Therapies in Ulcerative Colitis: Critical Appraisal of Current Evidence. *J Crohns Colitis*. 2023 Dec 30;17(12):2002-2011. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab106. PMID: 37345930; PMCID: PMC10798867.
4. Al-Rashedy M, Mukherjee T, Askari A, Gurjar S. A systematic review of outcomes and quality of life after ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Arab J Gastroenterol*. 2023 May;24(2):79-84. doi: 10.1016/j.ajg.2023.01.007. Epub 2023 Feb 20. PMID: 36813579.
5. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, Bachmann O, Bettenworth D, Chaparro M, Czuber-Dochan W, Eder P, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gionchetti P, Gisbert JP, Gordon H, Hedin C, Holubar S, Iacucci M, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Lakatos PL, Lytras T, Lyutakov I, Noor N, Pellino G, Piovani D, Savarino E, Selvaggi F, Verstockt B, Doherty G, Raine T, Panis Y. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022 Feb 23;16(2):179-189. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab177. PMID: 34635910.
6. Godoy-Brewer G, Salem G, Limketkai B, Selaru FM, Grossen A, Policarpo T, Haq Z, Parian AM. Use of Biologics for the Treatment of Inflammatory Conditions of the Pouch: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol*. 2024 Feb 1;58(2):183-194. doi: 10.1097/MCG.0000000000001828. PMID: 36753457.
7. Barnes EL, Kochar B, Jessup HR, Herfarth HH. The Incidence and Definition of Crohn's Disease of the Pouch: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Aug 20;25(9):1474-1480. doi: 10.1093/ibd/izz005. PMID: 30698715; PMCID: PMC6703435.
8. Adamina, M., Bonovas, S., Raine, T., Spinelli, A., Warusavitarne, J., Armuzzi, A., Bachmann, O., Bager, P., Biancone, L., Bokemeyer, B., Bossuyt, P., Burisch, J., Collins, P., Doherty, G., El-Hussuna, A., Ellul, P., Fiorino, G., Frei-Lanter, C., Furfaro, F., Gingert, C., ... Zmora, O. (2020). ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's & colitis*, 14(2), 155-168.
9. Lamb, C. A., Kennedy, N. A., Raine, T., Hendy, P. A., Smith, P. J., Limdi, J. K., Hayee, B., Lomer, M. C. E., Parkes, G. C., Selinger, C., Barrett, K. J., Davies, R. J., Bennett, C., Gittens, S., Dunlop, M. G., Faiz, O., Fraser, A., Garrick, V., Johnston, P. D., Parkes, M., ... Hawthorne, A. B. (2019). British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 68(Suppl 3), s1-s106.
10. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, openlabel, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:785-92.

11. Bessissow T, Reinglas J, Aruljothy A, Lakatos PL, Van Assche G. Endoscopic management of Crohn's strictures. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(17):1859-1867.
12. Bouhnik Y, Carbonnel F, Laharie D, et al. Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort (CREOLE) study. *Gut* 2018;67:53-60.
13. Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, et al. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut* 2013;62:1072-84.
14. Michelassi F, Taschieri A, Tonelli F, et al. An international, multicenter, prospective, observational study of the side-to-side isoperistaltic strictureplasty in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007;50:277-84.
15. Coffey CJ, Kiernan MG, Sahebally SM, et al. Inclusion of the mesentery in ileocolic resection for Crohn's disease is associated with reduced surgical recurrence. *J Crohns Colitis*. 2018;12(10):1139- 1150.
16. Kono T, Fichera A, Maeda K, et al. Kono-S anastomosis for surgical prophylaxis of anastomotic recurrence in Crohn's disease: an international multicenter study. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(4):783-790.
17. Burke JP. Role of fecal diversion in complex Crohn's disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2019;32(4):273-279.
18. Neary PM, Aiello AC, Stocchi L, et al. High-risk ileocolic anastomoses for Crohn's disease: when is diversion indicated? *J Crohns Colitis*. 2019;13(7):856-863.
19. Garcia JC, Persky SE, Bonis PA, et al. Abscesses in Crohn's disease: outcome of medical versus surgical treatment. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:409-12.
20. Zhang W, Zhu W, Li Y, et al. The respective role of medical and surgical therapy for enterovesical fistula in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:708-11.
21. de la Poza G, López-Sanroman A, Taxonera C, et al. Genital fistulas in female Crohn's disease patients.: clinical characteristics and response to therapy. *J Crohns Colitis* 2012;6:276-80.
22. Amiot A, Setakhr V, Seksik P, et al. Long-term outcome of enterocutaneous fistula in patients with Crohn's disease treated with anti-TNF therapy: a cohort study from the GETAID. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1443-9.
23. Mawdsley JE, Hollington P, Bassett P, et al. An analysis of predictive factors for healing and mortality in patients with enterocutaneous fistulas. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1111-21.
24. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 2017;36:623-50
25. Ahmed Ali U, Martin ST, Rao AD, et al. Impact of preoperative immunosuppressive agents on postoperative outcomes in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2014;57:663-74.
26. Abera FN, Lewis JD, Hass D, et al. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003;125:320-7.
27. Huang W, Tang Y, Nong L, et al. Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after surgery in Crohn's disease: A meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis* 2015;9:293-301.

28. Peyrin-Biroulet L, Germain A, Patel AS, Lindsay JO. Systematic review: outcomes and post-operative complications following colectomy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:807-16.
29. Patel SV, Patel SV, Ramagopalan SV, Ott MC. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of perioperative complications and long term outcomes compared with open surgery. *BMC Surg* 2013;13:14
30. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, et al.; LIRIC study group. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:785-92.
31. Tekkis PP, Purkayastha S, Lanitis S, et al. A comparison of segmental vs subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2006;8:82-90.
32. Angriman I, Pirozzolo G, Bardini R, Cavallin F, Castoro C, Scarpa M. A systematic review of segmental vs subtotal colectomy and subtotal colectomy vs total proctocolectomy for colonic Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2017;19:e279-87.
33. Mennigen R, Heptner B, Senninger N, Rijcken E. Temporary fecal diversion in the management of colorectal and perianal Crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:286315.
34. Regimbeau JM, Panis Y, Pocard M, et al. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis for colorectal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2001;44:769-78.
35. Manilich E, Remzi FH, Fazio VW, Church JM, Kiran RP. Prognostic modeling of preoperative risk factors of pouch failure. *Dis Colon Rectum* 2012;55:393-9.
36. Reese GE, Lovegrove RE, Tilney HS, et al. The effect of Crohn's disease on outcomes after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2007;50:239-50.
37. Wasmann K, de Groof EJ, Stellingwerf M, et al. Dop73 treatment of perianal fistulas in Crohn's disease, seton vs. anti-TNF vs. surgical closure following anti-TNF [PISA]: a randomised controlled trial. *J Crohns Colitis* 2019;13:S074.
38. Stellingwerf ME, van Praag EM, Tozer PJ, Bemelman WA, Buskens CJ. Systematic review and meta-analysis of endorectal advancement flap and ligation of the intersphincteric fistula tract for cryptoglandular and Crohn's high perianal fistulas. *BJS Open* 2019;3:231-41.
39. Hong MK, Craig Lynch A, Bell S, et al. Faecal diversion in the management of perianal Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2011;13:171-6.
40. Singh S, Ding NS, Mathis KL, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:783-92.

Derya Kirman, Tarkan Karakan

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Restoratif proktokolektomi ve ileal poş-anal anastomoz (IPAA), medikal tedaviye dirençli ÜK'de, ÜK ile ilişkili kolorektal neoplazide, perianal hastalığı olmayan izole kolon tutulumu olan Crohn hastalığında ve ailesel polipozis koli tanısı konmuş bireylerde kolorektal kanser gelişme olasılığını azaltma amacıyla tercih edilen cerrahi prosedürdür. Bu prosedür, hastaların yaşam kalitesini artırsa da yapısal ve inflamatuvar poş hastalıkları yaygındır.⁽¹⁻³⁾ Poş hastalıkları Tablo 1 'de verilmiştir.

Tablo 1. Poş Hastalıkları

İnflamatuvar Poş Hastalıkları	Yapısal Poş Hastalıkları
• İdiopatik Poşit • Kronik Antibiyotik Bağımlı Poşit (CADP) • Kronik Antibiyotik Dirençli Poşit (CARP) • Crohn Benzeri Poş Hastalığı (CLDP) • Primer Sklerozan Kolanjit ilişkili Poşit • İskemi ilişkili Poşit • Fekal Staz ilişkili Poşit • Enfeksiyon ilişkili Poşit • Kuffit (Cuffitis)	• Anastomoz Kaçağı • Poş ilişkili Fistül • Striktür • Floppy poş kompleksi ve afferent limb sendromu

Poşit en yaygın inflamatuvar komplikasyon olup cerrahi sonrası değişen bağırsak anatomisi, fekal staz, mukozal iske mi, mikrobiyota değişiklikleri, genetik yatkınlık ve immün disregülasyonun rol oynadığı kompleks kronik süreçleri içeren geniş bir patofizyolojik spektruma sahiptir. Poşit, ÜK hastalarının yaklaşık %50'sini ilk iki yıl içinde etkilerken, %80'ini ise yaşamları boyunca en az bir kez etkilemektedir. Hastaların yaklaşık %17'sinde değişen aralıklarla tekrarlayan-iyileşen kronik poşit semptomları gelişebilir. Hastaların %10'unda Crohn benzeri poş hastalığı gelişebilir.^(1,2)

Poşit, klinik seyrine, süresine ve tedavi yanıtına göre kategorize edilmektedir. Bu sınıflandırma, altta yatan patofizyolojik mekanizmaların anlaşılması ve uygun terapötik stratejinin seçilmesi açısından kritiktir. Genel olarak süresine göre akut (≤ 4 hafta) ve kronik (> 4 hafta); atak sıklığına göre nadir ($< 3-4$ atak/yıl), sık ($\geq 3-4$

atak/yıl) ve devamlı; antibiyotik yanıtına göre ise antibiyotik yanıtı, antibiyotik bağımlı ve antibiyotiğe dirençli; etyopatogeneze göre idiyopatik veya sekonder olarak sınıflandırılır.⁽¹⁻⁶⁾

Poşit belirtileri ileostomi kapatılmasından 6-12 ay sonra ortaya çıkar. Bu nedenle, erken belirtileri ameliyat sonrası komplikasyonlara veya poşun yapısal hastalıklarına bağlamak daha uygun olur. Poşitin klinik prezentasyonu, asemptomatik hastalıktan artmış dışkı sıklığı, kanlı-mukuslu dışkılama, urgency, tenesmus, inkontinans ve kramplara kadar değişkenlik göstermektedir. Kanama baskın semptom ise ön planda kuffit düşünülmelidir. Kabızlık, tenesmus ve dışkılama sırasında manuel yardıma ihtiyaç duyma gibi semptomların varlığı poş drenaj bozukluğunu gösterebilir. Tanı için klinik semptomlar tek başına yeterli değildir; çünkü semptomlar ile endoskopik/histolojik bulgular her zaman korele olmamaktadır. Poşoskopi ve biyopsi, tanının kesinleştirilmesi ve Crohn benzeri poş hastalığı, kuffit veya enfeksiyonlar (C. difficile, CMV) gibi ayırıcı tanıların dışlanması için altın standarttır.^(1-5,7)

Kesitsel görüntüleme yöntemleri (örneğin manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayar tomografisi) erken postoperatif dönemde olası cerrahi komplikasyonları belirlemek ve geç postoperatif dönemde poşun yapısal anormalliklerini, sekonder poşiti, Crohn benzeri poş hastalığı ve malignite gibi patolojileri araştırmak için kullanılır. Baryum poş defakografisi, dissinerjik dışkılamanın varlığını göstermek için tanısal bir prosedür olarak kullanılabilir.⁽³⁾

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde genellikle 18 puanlık Poşit Hastalık Aktivite İndeksi (PDAI) veya modifiye PDAI (mPDAI) kullanılmaktadır. PDAI skorunun >7 olması aktif hastalık ile uyumlu kabul edilirken, klinik subskorun ≤ 2 ve endoskopik subskorun ≤ 1 olması remisyonu göstermektedir. Modifiye PDAI'de ise > 5 puan aktif hastalık lehine değerlendirilmekte olup, bazal değere göre ≥ 2 puanlık azalma tedavi yanıtı olarak kabul edilmektedir.^(1,4,7) Poş fonksiyonunun değerlendirilmesinde ise 15 puanlık Öresland skoru kullanılmaktadır. Bu skora göre 0-3 puan arası iyi poş fonksiyonunu, 4-6 puan arası orta derecede bozulmuş fonksiyonu, ≥ 7 puan ise belirgin derecede kötü poş fonksiyonunu göstermektedir.⁽⁸⁾ Öresland skoru PDAI'den farklı olarak daha çok klinik ve fonksiyonel duruma odaklanır; endoskopik veya histolojik verileri içermez. PDAI skoru Tablo 2'de, Öresland skoru ise Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 2. Poşit Hastalık Aktivite İndeksi (PDAI)

	Puan
Dışkılama sıklığı	
Ameliyat sonrası normal dışkılama sıklığı	0
Normalden günde 1-2 dışkı fazla	1
Normalden günde ≥ 3 dışkı fazla	2
Rektal kanama	
Yok veya nadir	0
Her gün	1
Dışkılama aciliyeti/karın krampları	
Yok	0
Ara sıra	1
Genellikle	2
Ateş (>38.1°C)	
Yok	0
Var	1
Endoskopik kriterler	
Ödem	1
Granülarite	1
Frajilite	1
Vasküler patern kaybı	1
Mukus eksüda	1
Ülserasyon	1
Histolojik kriterler (Polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu)	
Hafif	1
Orta + kript apsesi	2
Şiddetli + kript apsesi	3
Her küçük büyütme alanı başına ülserasyon (ortalama)	
<%25	1
$\geq$ %25 ile <%50 arası	2
$\geq$ %50	3

Tablo 3. Öresland Skoru

	0	1	2
Günlük dışkı sıklığı	<5	5	>5
Gece dışkılama	Yok	>1/hafta	≥/gece
Urgency	Yok	Var	
Diskezi	Yok	Var	
Gündüz Kirlenmesi	Yok	>1/hafta	
Gece Kirlenmesi	Yok	>1/gece	
Gün içinde koruyucu ped kullanımı	Yok	>1/hafta	
Gece koruyucu ped kullanımı	Yok	>1/gece	
Perianal cilt irritasyonu	Yok	Arada sırada	Devamlı
Diyet değişikliği	Yok	Var	
Antidiyare ilaç kullanımı	Yok	Var	
Sosyal handikap	Yok	Var	

TEDAVİ STRATEJİLERİ

1. Akut İdiyopatik Poşit

Akut idiyopatik poşitte semptomlar ani başlangıçlı olup 4 haftadan kısa sürer. İlk basamak tedavi antibiyotiklerdir. Siprofloksasin (Günde 2 kez 500 mg) veya Metro-nidazol (Günde 2-3 kez 500 mg) 2 hafta süreyle önerilir. Siprofloksasinin, metronidazole kıyasla daha yüksek remisyon oranları sağladığı ve daha iyi tolere edildiği (daha az bulantı, metalik tat ve periferik nöropati riski) gösterilmiştir. Çoğu hasta antibiyotik başlangıcından sonraki 3 gün içinde klinik iyileşme gösterir. İlk antibiyoti-ğe yanıt alınamazsa, tedavi süresi 4 haftaya uzatılabilir veya farklı bir antibiyotik (Amoksisilin/Klavulanik asit, Rifaksimin, Tinidazol) denenebilir. Şiddetli ataklarda siprofloksasin ve metronidazol kombinasyonu kullanılabilir. Oral vankomisin (günde 2 kez 125 mg), özellikle diğer tedavilere dirençli veya primer sklerozan kolanjit ile ilişkili poşit durumlarında etkili bir seçenektir. Akut atağın tedavisinde veya önlenmesinde probiyotiklerin etkinliği sınırlı olup kanıt düzeyi düşüktür; bu nedenle probiyotiklerin rutin kullanımları önerilmemektedir.^(1-3,5,6,9)

Hastaların yaklaşık %80'i 2-4 haftalık antibiyotik tedavisine yanıt verirken, %7-20'sinde nüks görülmektedir. Nüks eden olgularda antibiyotik tedavisinin

yeniden uygulanması sonucunda hastaların yaklaşık %80'inde kronik antibiyotik bağımlı poşit gelişirken, yanıt vermeyen kalan %10-20'lik grup kronik antibiyotik dirençli poşit olarak sınıflandırılmaktadır.⁽³⁾

2. Kronik Antibiyotik Bağımlı Poşit (CADP)

Antibiyotik tedavisine yanıt veren ancak antibiyotiklerin kesilmesinden kısa bir süre sonra (genellikle birkaç gün ila birkaç hafta içinde) nükseden ve semptomların kontrol altına alınması için sıklıkla tekrarlayan veya sürekli antibiyotik tedavisi veya diğer ileri tedaviler gerektiren tekrarlayan poşit atakları olarak tanımlanmıştır. Tekrarlayan poşiti olan hastalarda inflamasyonu doğrulamak ve alternatif etiyolojileri dışlamak amacıyla poşun endoskopik olarak değerlendirilmesini önerilmektedir. Bu hastaların yönetiminde ana hedef, antibiyotiklerin en düşük etkili dozuyla remisyonun sürdürülmesidir. Antimikrobiyal direncin gelişme riskini azaltmak için, antibiyotiklerin en düşük etkili dozda (örneğin günde bir kez 500 mg veya günde iki kez 250 mg siprofloksasin) aralıklı boşluk dönemleriyle (örneğin ayda yaklaşık bir hafta ara verilmesi) veya sürekli kullanılabilir. Alternatif olarak, 2-4 haftalık aralıklarla farklı antibiyotiklerin (siprofloksasin, metronidazol, rifaksimin, tinidazol) dönüşümlü kullanılması da düşünülebilir. Antibiyotikle indüklenen remisyonun sürdürülmesinde sekiz suşlu probiyotik formülasyonlarının (örn. De Simone formülasyonu) etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak gerçek dünya verilerinde bu probiyotiklerin uzun süreli kullanımı, maliyet ve uyum sorunları nedeniyle kısıtlı kalabilmektedir. Antibiyotiklerin uzun süreli kullanımından çekinilen veya intoleransı olan hastalarda biyolojik ajanlar bir alternatif olarak düşünülmelidir.^(1,2,5,7)

3. Kronik Antibiyotik Dirençli Poşit (CARP)

En az 4 haftalık antibiyotik tedavisine rağmen klinik ve endoskopik iyileşme sağlanamayan hastalar dirençli poşit olarak tanımlanır. CARP vakalarının %20-30'unda tanımlanabilir bir neden vardır. Bu nedenle sekonder nedenler (enfeksiyonlar, iskemi, Crohn hastalığı, NSAID kullanımı, radyasyon veya cerrahi/teknik) dışlanmalıdır. AGA, CARP olan hastalarda mesalamin kullanımını destekleyen veya karşı çıkan herhangi bir tavsiyede bulunmamaktadır. Vaka kontrollü bir çalışmada, oral mesalamin, ikili antibiyotik tedavisine göre klinik yanıt ve klinik remisyon elde etmede daha az etkili olsa da (sırasıyla %50'ye karşı %87,5) CARP tedavisinde düşünülebilir. Alternatif olarak, mesalamin lavman da uygulanabilir.

Sülfasalazin, sülfan bileşenlerinin potansiyel antimikrobiyal etkisi nedeniyle seyrek akut poşit atakları olan hastalarda etkili olabilirken, kronik antibiyotik dirençli poşit hastalarında etkinliği bilinmemektedir. Oral kontrollü salınlı Budesonid (9 mg/gün) terminal ileumda salınması ve bu segmentin poş oluşturulmasında kullanılan bağırsak bölümü olması nedeniyle dirençli vakalarda remisyon indüksiyonu için diğer kortikosteroidler yerine önerilen bir seçenektir. 8 haftalık budesonid tedavisiyle %75 oranında remisyon bildirilmiştir. Poşa inflamasyonun objektif olarak gösterildiği CARP'lı hastalarda, immünsüpresif tedavilere geçmeden önce kortikosteroid kullanımı veya kortikosteroidlere yanıt alınması zorunlu değildir. İmmünomodülatörlerin, gerek bağımsız olarak gerekse biyolojik ajanlarla birlikte kullanıldığında, CARP için indüksiyon tedavisi olarak etkinliğine dair kesin bir değerlendirme yapmaya yetecek veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, remisyonun sürdürülmesi için bir seçenek olarak kullanılabilirler. Vedolizumab, EARNEST çalışması ile kronik poşit tedavisinde etkinliği kanıtlanmış tek biyolojik ajandır ve CARP hastalarında genellikle ilk seçenek biyolojik olarak kabul edilir. 14. haftada %31 remisyon oranı sağlamıştır. Anti-TNF Ajanlar (İnfliximab, Adalimumab) özellikle Crohn benzeri poş hastalığı olanlarda veya vedolizumaba yanıt vermeyenlerde kullanılır. ÜK için kolektomi öncesi bu ajanlara dirençli olunması, poşit tedavisinde mutlaka başarısız olunacağı anlamına gelmez; ancak yanıt olasılığı daha düşük olabilir. Ustekinumab, CARP ve Crohn benzeri fenotiplerde %50-60 oranında klinik yanıt oranları göstermiştir. Tofasitinib ve upadasitinib gibi JAK inhibitörleri de kullanılabilir. Hiperbarik oksijen tedavisi, iskemik özellikler taşıyan veya cerrahi komplikasyonlara bağlı dirençli poşit vakalarında veya fistüllerde yararlı olabilir.^(1,3-5,7,9)

4. Crohn Benzeri Poş Hastalığı (CLDP)

IPAA cerrahisinin son aşamasından en az 12 ay sonra gelişen anastomoz alanından bağımsız perianal veya başka bir fistül, poş gövdesinde veya pre-poş ileumda darlık, pre-poş ileitinin varlığı olarak tanımlanır. Fistül gelişim zamanı, cerrahi nedenleri veya CLDP'yi ayırt etmede önemlidir. Ameliyat sonrası erken dönemde gelişen fistüller cerrahi nedenlerle, 6-12 ay sonra gelişen fistüller ise Crohn hastalığıyla ilişkilidir. Pre-poş ileit tanısı için kriterler Uluslararası İleal Poş Konsorsiyumu tarafından belirlenmiştir. Bunlar arasında, geç dönemde (ileostominin kapatılmasından 6-12 ay sonra) fistül ve apse gelişimi, striktürler, ayrıca poş veya ince bağırsakta segmental ya da atlamalı lezyonlar yer almaktadır. Bununla birlikte, kript rüptürü-

ne bağılı olmayan, J poşun tüm anatomik bölgelerinden alınan biyopsilerde non-ka-zeifiye granülomların saptanması da bu bulgular arasında bulunmaktadır. Görüntüleme ile saptanan transmural inflamasyon, CLDP'ye özgü değildir; diğer etiolojilerden kaynaklanan kronik poş iltihabında da ortaya çıkabilir. CLDP inflamatuvar, fistülizan ve striktüran olmak üzere 3 farklı klinik ile ortaya çıkar. Tedavisi Crohn hastalığına benzer şekilde immünmodülatörler, biyolojik ajanlar ile yapılır. Oral ve topikal 5-ASA preparatları, CLDP tedavisi için önerilmez. Crohn-benzeri poş hastalığı tedavisinde kortikosteroidlerin etkinliği veya güvenliği hakkında herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak luminal CH hastalarında sistemik steroidlerin ve yüksek ilk geçiş metabolizmasına sahip kontrollü ileal salınımlı budesonid gibi kortikosteroidlerin etkinliği ile ilgili geniş deneyim ve kanıtlar göz önüne alındığında, bu ilaçların Crohn-benzeri poş hastalığı yönetiminde muhtemelen etkili olduğu düşünülmektedir. Biyolojik ajanlar, alternatif etiolojilerden kaynaklanan CARP vakalarına kıyasla CLDP vakalarında daha yüksek etkinlik göstermektedir. Striktürü olan hastalarda endoskopik balon dilatasyonu, striktüroplasti gibi müdahaleler uygulanır. Fistül bulunan hastalar için tedavi yaklaşımı, klasik Crohn hastalığı ile aynıdır. Bununla birlikte, vakaların %12,4 ile %15'inde kalıcı ileostomiye geri dönülmekte olup, poş kaybının en yaygın nedeni CLDP'dir. Bazı hastalarda ise Crohn benzeri poş hastalığı ile birlikte kronik antibiyotik yanıtı poşit olabilir; bu hastalarda semptom yönetimi için immüsupresif tedavi uygulanırken aralıklı antibiyotik kullanımı gerekebilir.^(1-3,9)

5.Kuffit

Klasik kuffit, IPAA sonrası kalan rektal mukoza bölgesindeki inflamasyondur. En belirgin semptom kanamadır. Normal poş mukozası ve poş öncesi ileum, klasik kuffit vakalarının özellikleridir. Bununla birlikte, kuffit ve poşitin birlikte görülmesi de söz konusudur. Tedavisinde topikal mezalamin veya topikal steroidler ilk tercihtir. Refrakter kuffiti olan hastalarda ülseratif kolit tedavisi için onaylanmış immüsupresif tedaviler kullanılabilir. Non-Klasik Kuffit iskemi veya prolapsus kaynaklıdır ve nedene yönelik tedavi gerektirir.⁽¹⁻³⁾

6. Primer Sklerozan Kolanjit ilişkili Poşit

Primer sklerozan kolanjiti (PSK) olan hastalarda poşit riski 4 kat daha fazladır ve bu vakalar genellikle daha agresif bir seyir izler. PSK ilişkili poşitte daha sık pre-poş

ileit, CARP'ye dönülüm ve daha şiddetli inflamasyon gözlenir. Endoskopik değerlendirmede "patulous" (açık/gevşek) poş girişi ve sıklıkla 10 cm'den uzun enterit segmenti görülür. Başlangıç tedavisi olarak siprofloksasin, metronidazol veya bunların bir kombinasyonu önerilse de, bazı otoriteler ilk basamak tedavi olarak oral vankomisini (500-1000 mg/gün) önermektedir. Tedavide oral ve topikal mesalamin, oral budesonid ve anti-TNF ajanları uygulanır.^(2,3,5,7)

7.İskemi İlişkili Poşit

Kronik poşit semptomları ile birlikte poşoskopide tek bir bölgede iyi sınırlanmış, asimetrik ve lokalize bir inflamasyon alanı görüldüğünde iskemik poşit düşünülmelidir. Histolojide ekstraselüler hemosiderin birikimi ile karakterizedir. Distal ileumu besleyen vasküler yapılarda gerilme veya hasar, mezenterik gerilme veya torsiyon iskemik poşit olasılığını artırır. Erkekler, obez bireyler ve ameliyat sonrası aşırı kilo alanlar daha yüksek risk altındadır. Birincil tedavi yöntemi olarak kullanılmalarına rağmen, antibiyotiklerin etkinliği oldukça sınırlıdır. Şiddetli vakalarda hiperbarik oksijen tedavisi (oksidatif stresi azaltarak ve doku hipoksisini düzelterek iyileşmeyi destekler) veya cerrahi müdahale (re-poş ameliyatı) gerekebilir.⁽²⁻⁴⁾

8. Enfeksiyon İlişkili Poşit

Tekrarlayan poşit oluştuğunda, enfeksiyöz poşit dikkate alınmalıdır. Endoskopik bulgular spesifik değildir. C. difficile'ye bağlı poşit vakalarında nadiren psödomembranlar bulunur. Tanı için dışkıda C. difficile toksin A ve B değerlendirilmelidir. Obezite, erkek cinsiyet, ameliyat öncesi antibiyotik kullanımı ve yakın zamanda hastaneye yatış öyküsü risk faktörleri olarak kabul edilebilir. Oral vankomisin ilk basamak tedavi olarak önerilmiştir. CMV enfeksiyonu özellikle immunsuprese poşitli hastalarda enfeksiyona neden olur ve CMV koliti gibi edilir gansiklovir, valgansiklovir ile tedavi edilir.^(2,3,9)

8.Fekal Staz İlişkili Poşit

İleoanal poş yapısında meydana gelen fekal staz, mukozal enflamasyonun önemli bir tetikleyicisidir. Moleküler düzeyde, IL-10 ve TLR4 sinyal yollarındaki bozukluklar, staz kaynaklı enflamatuvar yanıtı şiddetlendirmektedir. Stazın altında yatan mekanik veya fonksiyonel nedenlerin düzeltilmesi, enflamasyonun geriletilmesinde temeldir. Poş çıkışında striktür gibi mekanik obstruksiyon saptanan vakalarda endoskopik dilatasyon

yon uygulanması önerilir. Disinerjik defekasyon gibi fonksiyonel boşalma sorunlarında biofeedback tedavisi enflamasyonun kontrol altına alınmasına yardımcı olur.^(1,2,4,7)

9. Diğer Tedaviler

Non-steroid anti-inflamatuar ilaçların kullanımı kronik poşit riskini artırdığı, pre-poş ileit, darlık ve ülserelere neden olabileceği için kesinlikle kaçınılmalıdır. Meyve, mikro besinler ve fermente edilebilir lif açısından zengin bir diyetin hastalara önerilmesi gerekir, çünkü bu durum poşit gelişimini azaltabilir. Yüksek yağlı gıdalar inflamasyonu tetikleyebilir. Akdeniz diyeti poşitli hastalarda fekal kalprotektin seviyelerini düşürmede yardımcı olabilir. Poş yetmezliğini önlemek için ideal vücut ağırlığının korunması elzemdir. Hiperbarik oksijen tedavisi İskemik özellikler taşıyan veya cerrahi komplikasyonlara bağlı dirençli poşit vakalarında ve fistüllerde yararlı olabilir. Medikal tedavinin yetersiz kaldığı ağır ve dirençli vakalarda, poşun devre dışı bırakılması (saptırıcı ileostomi) veya tamamen çıkarılması (poş eksizyonu) cerrahi seçenek olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak poşit yönetimi, klinik ve endoskopik bulguların multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirildiği bir süreçtir. Tedaviye dirençli vakalarda mekanik ve fonksiyonel faktörlerin dışlanması ile hedefe yönelik biyolojik stratejilerin uygulanması, mukozal iyileşmenin sağlanması ve poş bütünlüğünün korunması açısından kritik bir öneme sahiptir.

Kaynaklar

1. Barnes EL, Agrawal M, Syal G, Ananthakrishnan AN, Cohen BL, Haydek JP, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Management of Pouchitis and Inflammatory Pouch Disorders. *Gastroenterology*. 2024 Jan;166(1):59-85.
2. Santiago P, Barnes EL, Raffals LE. Classification and Management of Disorders of the J Pouch. *Am J Gastroenterol*. 2023 Nov;118(11):1931-9.
3. Tezel HA, Kurt İ. Refractory Pouchitis: Antibiotic-Resistant Chronic Refractory Pouchitis. *J Enterocolitis*. 2023;2:39-44.
4. Kamal S, Mingos N, Andrew B, Segal J. Chronic pouchitis: what every gastroenterologist needs to know. *Frontline Gastroenterol* [Internet]. 2025 Mar 1;16(2):143 LP - 154. Available from: <http://fg.bmj.com/content/16/2/143.abstract>
5. Tome J, Raffals LE, Pardi DS. Management of Acute and Chronic Pouchitis. *Dis Colon Rectum*. 2022 Dec;65(S1):S69-76.
6. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2022 Feb 1;16(2):179-89. Available from: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab177>
7. Shen B. Pouchitis: pathophysiology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024 Jul;21(7):463-76.
8. Oresland T, Fasth S, Nordgren S, Hultén L. The clinical and functional outcome after restorative proctocolectomy. A prospective study in 100 patients. *Int J Colorectal Dis*. 1989;4(1):50-6.
9. Hill R, Travis S, Ardan Z. Navigating Chronic Pouchitis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2025 Jan;21(1):46-58.

Bilger Çavuş, Filiz Akyüz

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Giriş

İnflamatuvar bağırsak hastalığında (İBH) endoskopi; tanı, hastalık aktivitesinin objektif değerlendirilmesi, tedavi yanıtının izlenmesi, postoperatif nüksün saptanması, displazi/kolorektal kanser süreyansı ve terapötik girişimler açısından önemli bir role sahiptir.⁽¹⁾ Uzun süreli kolonik tutulum varlığında endoskopik değerlendirmenin en kritik rollerinden biri, displazi ve kolorektal kanser gelişiminin erken saptanmasına yönelik süreyanstır. Güncel “treat-to-target” yaklaşımı ve STRIDE-II hedefleri doğrultusunda endoskopik iyileşme, yalnızca semptom kontrolünün ötesinde, uzun dönem prognozu belirleyen temel tedavi hedeflerinden biri olarak kabul edilmektedir. İBH’da endoskopi, günümüzde yalnızca tanı ve takip aracı olmaktan çıkmış; bireyselleştirilmiş hasta yönetiminin temel bileşenlerinden biri haline gelmiştir.^(2,3)

Yaklaşık bir asır önce 1925 yılında Crohn ve Rosenberg, kolorektal karsinom (KRK) ile komplike olmuş ilk ülseratif kolit (ÜK) olgusunu tanımlamıştır.⁽⁴⁾ Günümüzde, ÜK ve Crohn hastalığı (CH) dahil olmak üzere kolonik tutulumlu inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olan hastalarda KRK riskinin arttığı yaygın olarak kabul edilmekte ve bu nedenle bu hastalar süreyans programlarına dahil edilmektedir.⁽⁵⁾ Endoskopik süreyansın amacı, prekürsör lezyonları veya erken evre KRK’yi saptamak ve ortadan kaldırmaktır. İBH’da endoskopik süreyans yalnızca bir kolonoskopi uygulaması değil; eğitimli endoskopist, optimize edilmiş teknik kalite, hasta motivasyonu ve yapılandırılmış takip sistemleri gerektiren bütüncül bir kalite süreci olarak ele alınmalıdır.⁽⁶⁾

İBH’da Endoskopik Süreyansın Amacı

Süreyans, yalnızca belirli aralıklarla kolonoskopi yapmak değil, inflamasyonu kontrol eden medikal strateji ile yüksek kaliteli endoskopinin birleştirildiği bir kanser önleme programı olarak görülmelidir. Modern dönemde kolonoskopik süreyansın amacı, KRK’nin daha erken evrede yakalanması ve özellikle görünür displastik lezyonların endoskopik olarak tamamen çıkarılabilmesidir.^(6,7)

İBH'da Endoskopik Sürveyans Ne Zaman Başlamalı?

İBH'da endoskopik sürveyansa başlama zamanı, hastalığın tipi ve kolonik tutulum yaygınlığına göre belirlenmelidir. Ülseratif kolitte pankolit veya sol kolon tutulumu olan hastalarda, Crohn hastalığında ise en az iki kolonik segmenti içeren kolit varlığında ilk sürveyans kolonoskopisi semptom başlangıcından yaklaşık 8 yıl sonra planlanmalıdır. Bu ilk değerlendirme yalnızca displazi taraması amacı taşımaz; aynı zamanda hastalığın yaygınlığı, inflamasyon yükü ve gelecekteki kolorektal kanser riski açısından hastanın yeniden sınıflandırılmasına olanak sağlar.^(6,7)

Primer sklerozan kolanjit eşlik eden İBH olgularında ise yaklaşım daha agresiftir; hastalık süresi, aktivitesi ve yaygınlığından bağımsız olarak PSK tanısı konulduğu anda sürveyans kolonoskopisi başlatılmalı ve yıllık olarak sürdürülmelidir.⁽⁶⁻⁸⁾

Sürveyans kolonoskopisinin ideal olarak klinik ve endoskopik remisyon döneminde yapılması önerilir; çünkü aktif inflamasyon varlığında displazi ile inflamatuvar/regeneratif değişikliklerin ayrımı güçleşebilir.⁽⁷⁾

Buna karşılık izole proktit veya kolonda anlamlı tutulumun olmadığı Crohn hastalığı gibi düşük riskli durumlarda İBH'ye özgü sürveyans programı başlatılması gerekli değildir; bu hastalar genel popülasyon kolorektal kanser tarama stratejileri kapsamında izlenebilir.⁽⁷⁾

İBH'da Endoskopik Sürveyans Hangi Sıklıkta Yapılmalı?

İBH'da kolorektal kanser (KRK) riski geçmişte bildirilen oranlara göre belirgin azalmış olsa da tamamen ortadan kalkmamıştır. Güncel yaklaşıma göre risk artışı artık homojen bir "tüm İBH hastaları yüksek risklidir" kabulüyle değil, bireyselleştirilmiş risk katmanları üzerinden ele alınmalıdır. Persistan ve/veya kümülatif inflamasyon, hastalık süresi, kolonik tutulum genişliği, primer sklerozan kolanjit (PSK), ailede KRK öyküsü, önceki displazi, striktürler ve sürveyans kalitesi bu riskin ana belirleyicileridir.⁽⁷⁻¹⁰⁾

İBH'da sürveyans kolonoskopi aralığı, bireysel kolorektal kanser riskine göre belirlenir. Yüksek riskli hastalarda; ÜK veya Crohn kolitine eşlik eden PSK, son 5 yıl içinde neoplazi veya striktür öyküsü, kolonun %50'sinden fazlasını tutan yaygın kolitte

İBH'DA ENDOSKOPİK SÜRVEYANS

kalıcı şiddetli inflamasyon ya da 50 yaş altında birinci derece akrabada kolorektal kanser öyküsü varsa yıllık sürveyans önerilir. Ara riskli grupta; yaygın kolite eşlik eden hafif-orta inflamasyon, 50 yaş ve üzerinde birinci derece akrabada kolorektal kanser öyküsü veya çok sayıda psödopolip varlığında kolonoskopi 2-3 yılda bir yapılmalıdır. Bu risk faktörlerinin bulunmadığı düşük riskli hastalarda ise sürveyans aralığı 5 yılda bir olarak planlanabilir Tablo 1.⁽⁷⁻¹⁰⁾

Poş sürveyansı da İBH grubu hastalarda önem arz etmektedir. İleal poş-anal anastomoz (IPAA) yapılmış hastalarda, özellikle persistan orta-ağır poşit veya pre-poş ileiti olanlarda ya da KRK/displazi açısından yüksek riskli hastalarda yıllık poş sürveyansının yapılmasını önermektedir

Tablo 1. İBH'da Risk Gruplarına Göre Sürveyans Aralığı⁽⁷⁾

Risk Grubu	Özellikler	Sürveyans Aralığı
Yüksek Risk	PSK birlikteliği (PSK nedeni ile olan karaciğer tx sonrası), önceden displazi/KRK öyküsü, yaygın kolit tutulumunda süregülen aktif inflamasyon (Mayo 2-3, ya da SES-CD ≥ 7), kolonik striktür, birinci derece akrabada <50 yaş KRK	Yıllık
Orta Risk	Yaygın tutulumlu kolitte hafif-orta endoskopik kolit (Mayo 1 ya da SES-CD 3-6), birinci derece akrabada >50 yaş KRK, çok sayıda pseudopolip varlığı	Her 2-3 yılda bir
Düşük Risk	Yukarıdaki risk faktörlerinin hiçbirinin bulunmadığı, remisyonda yaygın kolit veya sol kolon tutulumu	Her 5 yılda bir

İBH'da sürveyans kolonoskopisi konusunda uluslararası kılavuzlar ortak prensipleri paylaşmakla birlikte, önerilerin kapsamı ve vurgusu arasında farklılıklar bulunmaktadır. SCENIC, ECCO, ASGE; uzun süreli kolonik İBH'da displazi ve kolorektal kanser riskinin azaltılması için düzenli endoskopik sürveyansı önermektedir. Tablo 2

İBH'DA ENDOSKOPIK SÜRVEYANS

Tablo 2. İBH'da Sürveyans Yönetimi⁽⁷⁻¹⁰⁾

Klavuz	Genel yaklaşım	Yüksek risk	Orta / ara risk	Düşük risk
ECCO 2023	İlk tarama genellikle semptom başlangıcından 8 yıl sonra; PSC varsa tanı anında. Sonraki aralık risk temellidir.	Yıllık: PSC, kolonik striktür, displazi, 1. derece akrabada $\leq$ 50 yaş KRK, yaygın kolitte şiddetli aktif inflamasyon.	2-3 yılda bir: ara risk faktörleri.	5 yılda bir: yüksek/ara risk yoksa. Rektumla sınırlı hastalık veya izole ince bağırsak hastalığında İBH'ye özgü sürveyans gerekmez.
BSG 2026	Risk, klasik faktörlerle veya multivaryant risk hesaplayıcı ile belirlenir; her sürveyans sonrası yeniden değerlendirme önerilir.	Yıllık: orta derecede aktif inflamasyon, displazi, PSC, kolonik striktür veya hesaplanmış orta risk. Şiddetli inflamasyon/çok yüksek riskte kolektomi tartışılır.	3 yılda bir: hafif aktif inflamasyon, yaygın hastalık, postinflamatuvar polip, 1. derece akrabada KRK veya hesaplanmış küçük risk.	Popülasyon riskine yakın hastada toplum bazlı KRK taraması + 10 yılda bir kolonoskopik yeniden değerlendirme.
AGA 2021	Negatif tarama kolonoskopisi sonrası sürveyans 1-5 yıl arasında bireyselleştirilir.	1 yıl: PSC, orta-ağır inflamasyon, yoğun psödopolipozis, yüksek riskli displazi öyküsü, güçlü aile öyküsü.	2-3 yılda bir: remisyondaki çoğu hasta; hafif inflamasyon veya ek ama yüksek olmayan risk faktörleri.	5 yılda bir: sürekli remisyon, mukozal iyileşme, ardışık negatif kaliteli kolonoskopiler ve düşük risk profili.
ASGE 2025	Rektum ötesine uzanan ÜK veya Crohn kolitinde tanıdan 8-10 yıl sonrabaslanır; aralık 1-5 yıl arasında hasta riskine göre belirlenir.	Yıllık: PSK; ÜK ilişkili kolonik/rektal striktür en az yılda bir biyopsilenir.	1-3 yılda bir: Crohn ilişkili kolonik/rektal/anorektal striktürler ve diversiyonlu kolon/retained segment.	Uzun süreli endoskopik-histolojik remisyon ve ardışık negatif sürveyans varsa aralık 5 yıla kadar uzatılabilir.

Güncel yaklaşımda sürveyans kolonoskopisinin başarısı yalnızca işlemin yapılmasına değil; yeterli bağırsak hazırlığı, yüksek çözünürlüklü endoskop kullanımı, mukozal aktivitenin standart skorlarla değerlendirilmesi, uygun fotodokümantasyon, kromo-endoskopi uygulaması ve neoplazi saptama performansı gibi kalite göstergelerine bağlıdır. Bu nedenle kılavuzlar arasındaki farklılıklara rağmen, ortak hedef yüksek kaliteli, standartize ve risk temelli bir sürveyans stratejisinin uygulanmasıdır.^(10,11)

İBH'da Endoskopik Sürveyans Nasıl Yapılmalı?

İşlem Öncesi Hazırlık ve Temel Prensipler

Başarılı İBH sürveyansının en önemli şartlarından biri iyi bağırsak hazırlığıdır. Aktif inflamasyon, mukus, dışkı artığı, psödopolip alanları ve skar dokusu displazi saptanmasını zorlaştırabilir. Bu nedenle işlem mümkün olduğunca klinik ve endoskopik remisyon döneminde yapılmalıdır.^(7,9) Uluslararası rehberler sürveyans kolonoskopisinin remisyonda yapılmasının daha uygun olduğunu, çünkü aktif inflamasyon varlığında displazi ve inflamasyon ayrımının biyopsilerde zorlaşabileceğini belirtmektedir.^(9,10) Kolonoskopi işleminde giriş sırasında fekal sıvı ve mukusun aspire edilmesi, gerekirse mukolitik solüsyon kullanılması, çekuma ulaşıldıktan sonra geri çekilme sırasında yeterli insuflasyon ve pozisyon değişiklikleriyle tüm mukozanın sistematik değerlendirilmesi önemlidir. İyi yapılmamış bir bağırsak hazırlığı, özellikle düz veya hafif kabarık displastik lezyonların gözden kaçmasına neden olabilir. Aynı şekilde yeterli yıkama, mukusun temizlenmesi, haustralar arası alanların dikkatli incelenmesi ve çekilme sırasında sistematik değerlendirme temel teknik gerekliliklerdir. Tam bir ileokolonoskopinin yapılması önemlidir ve kolonun her segmenti inflamasyon, skar, pseudopolip, darlık ve mukozal düzensizlik açısından değerlendirilmelidir. Şüpheli alanlar fotoğraflanmalı, lokalizasyonu açıkça belirtilmeli ve hedefli örnekleme veya rezeksiyon yapılmalıdır. Raporlamada kullanılan görüntüleme yöntemi - DCE, VCE veya HD-WLE - açıkça yazılmalıdır.^(8,9,12)

İBH kolonoskopilerinde bağırsak hazırlığının validasyonlu bir skorla raporlanması ve yeterli hazırlık oranının en az %90 olmasını kalite göstergesi olarak önemlidir. Uygun kabul edilebilecek bağırsak hazırlığını ortaya koymak için kullanılabilecek skorlamalardan Boston Bowel Preparation Scale (BBPS) ≥ 6 ve her segmentte ≥ 2 kabul edilebilir bağırsak temizliği olarak değerlendirilir.^(1,9,12)

Endoskopik Donanım ve Görüntüleme Yöntemi

Güncel teknik standart, İBH'da endoskopik sürveyansta yüksek çözünürlüklü kolonoskopi kullanılmasıdır. Yüksek çözünürlüklü ve optik iyileştirme sağlayan endoskopların, standart beyaz ışık endoskopiye kıyasla displazinin görsel tanınmasını, sınırlarının belirlenmesini ve organ koruyucu endoskopik tedavi planlamasını kolaylaştırmaktadır.^(9,13,14)

İBH'DA ENDOSKOPIK SÜRVEYANS

Boya Bazlı Kromoendoskopi

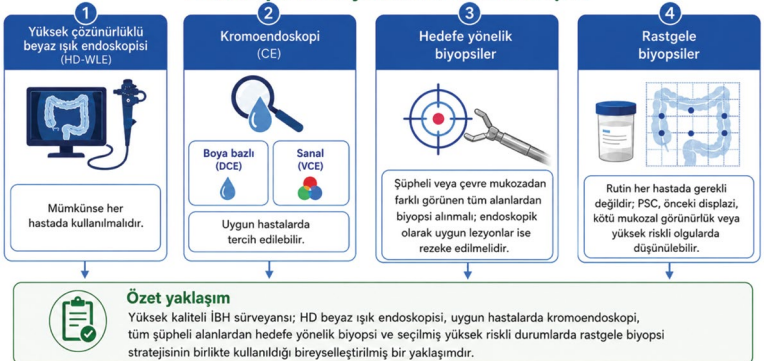
Boya bazlı kromoendoskopi, İBH sürveyansında en çok vurgulanan tekniktir. ECCO, pan-kolonik boya spreyi kullanılmasını ve anormal alanlardan hedefli biyopsi alınmasını önermektedir. Eğer boya kullanılmıyorsa her 10 cm'de bir 2-4 random biyopsi alınması gerektiğini belirtmektedir. Kromoendoskopide en sık kullanılan boyalar indigo carmine ve metilen mavisidir. Metilen mavisi için genellikle %0,05-0,1 konsantrasyon kullanılır ve absorpsiyon etkisinin değerlendirilmesi için yaklaşık 60 saniye beklenir. Indigo carmine ise kontrast boyadır; mukozal yüzeyi, sınırları ve yüzey düzensizliklerini belirginleştirir ve genellikle %0,1-0,4 konsantrasyonlarda kullanılır. Boya bazlı kromoendoskopi, ince mukozal düzensizliklerin daha belirgin hâle gelmesini sağlayarak displazi saptama oranını artırmaktadır. Bununla birlikte, DCE'nin ek ekipman gerektirmesi ve işlem süresin uzatması gibi pratik kısıtlamalar nedeniyle sanal kromoendoskopi de İBH'nın endoskopik sürveyansında etkili yöntemlerden birini oluşturmaktadır.⁽¹²⁻¹⁵⁾

Sanal Kromoendoskopi

Sanal kromoendoskopi (VCE); dar bant görüntüleme (NBI), i-SCAN ve LCI gibi boya gerektirmeyen, optik veya dijital filtre tabanlı teknolojileri kapsamaktadır.^(15,16) ECCO 2023 rehberi, HD boya bazlı kromoendoskopi veya sanal elektronik kromoendoskopi ile sürveyans kolonoskopisi yapılmasını önermektedir.⁽⁷⁾

İBH'de Endoskopik Sürveyans Nasıl Yapılmalı?

Endoskopik sürveyansın dört temel bileşeni



ESGE 2019+2022 / ECCO 2023 / SCENIC 2015'ten uyarlanmıştır.

Biyopsi Stratejisi: Hedefli ve Rastgele Biyopsi

Geleneksel yaklaşımda, süurveyans kolonoskopileri sırasında her 10 cm'de dört adet olmak üzere dört kadrandan rastgele biyopsi alınması (en az 33 biyopsi) önerilmektedir.^(16,17) Ancak güncel kanıtlar, HD endoskopi ve kromoendoskopi kullanıldığında görünür lezyonlardan alınan hedefli biyopsilerin, rastgele biyopsiye göre daha yüksek displazi saptama oranı sağladığını göstermektedir.^(10,11) Bununla birlikte, görünmeyen (invisible) displazi saptanması durumunda, deneyimli bir endoskopist tarafından DCE ile tekrar inceleme yapılması ve önceki displazi alanından kapsamlı hedefli olmayan biyopsiler alınması önerilmektedir.^(9,10)

Displazi Sınıflandırması Ve Yönetimi

Displazi Terminolojisi

Güncel rehberler İBH ilişkili prekanseröz kolorektal lezyonların tanımlanmasında modifiye Paris Sınıflaması'nın kullanılmasını önermektedir. Buna göre lezyonlar; polipoid ($\geq 2,5$ mm yükseklikte), nonpolipoid ($< 2,5$ mm) veya görünmez (hedefli olmayan biyopside saptanan) olarak sınıflandırılmalıdır. Daha önce kullanılan DALM (displazi ilişkili lezyon veya kitle), ALM (adenomaya benzer kitle) gibi terimler artık terk edilmiştir.⁽⁹⁻¹¹⁾

Endoskopik Rezeksiyon

Görünür, sınırları net olan polipoid displastik lezyonlar, çevresinde multifokal veya görünmez displazi kanıtı bulunmadığında standart polipektomi teknikleriyle endoskopik olarak rezeke edilebilir. ECCO rehberine göre, polipoid displastik lezyonlar en-bloc tam eksizyon sağlandığında endoskopik rezeksiyonla tedavi edilebilir. (2) Nonpolipoid displastik lezyonlar ise invaziv kanser bulgusu taşımadığı sürece, deneyimli endoskopistler tarafından endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) veya endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) ile tedavi edilebilir.⁽⁷⁻⁹⁾

Başarılı endoskopik rezeksiyon sonrasında, ECCO rehberine göre HD boya bazlı kromoendoskopi veya sanal kromoendoskopi ile 3-6 ay içinde ve ardından displazi derecesine göre yıllık süurveyans kolonoskopisi planlanmalıdır.⁽⁷⁻¹⁰⁾

Endoskopik olarak rezeke edilemeyen görünür displazi, görünmez multifokal displazi veya görünmez yüksek dereceli displazi saptanması durumunda kolekto-

mi önerilmektedir. Hastaya, displastik lezyonların endoskopik rezeksiyona uygun olmadığı durumlarda cerrahi seçeneği sunulmalıdır.⁽⁷⁻¹¹⁾

ÖZEL KLİNİK DURUMLAR

Primer Sklerozan Kolanjit

PSK birlikteliği olan İBH hastalarında KRK riski belirgin biçimde artmıştır. PSK tanısı alan İBH hastalarında hastalık aktivitesi, yaygınlığı veya süresinden bağımsız olarak tanı anından itibaren yıllık sürveyans kolonoskopisi başlatılmalıdır.^(9,10,16)

Psödopolipozis

Çok sayıda psödopolip bulunan hastalardan örnekleyici veya şüpheli olduğu düşünülen psödopoliplerden hedefli biyopsiler alınmalıdır. Psödopolip alanlarında düz veya ince lezyonları saptamak amacıyla boya bazlı kromoendoskopi kullanılmamalıdır; çünkü bu alanlarda DCE'nin ek tanısız değeri sınırlıdır.^(9,10,16,17)

Kolonik Striktür

İBH'da kolonik striktürler, gizli displazi veya kanser barındırma potansiyeli nedeniyle dikkatli değerlendirme gerektirmektedir. Striktürlerden mutlaka biyopsi alınmalı ve malignite açısından ileri değerlendirme yapılmalıdır.^(10,11,13)

Yapay Zekâ ve Gelecek Yönelimleri

İBH ilişkili displazi, kronik inflamasyon zemininde düz morfolojisi ve belirsiz sınırları nedeniyle saptanması güç bir durumdur. Son yıllarda bilgisayar destekli saptama (CADE) ve bilgisayar destekli tanı (CADx) sistemleri, derin öğrenme algoritmalarını kullanarak kolorektal lezyon tespitinde umut verici sonuçlar göstermektedir.^(17,18)

Yapay zekâ sistemleri, özellikle uzman olmayan endoskopistlere kolitis ilişkili displazi veya KRK'nin tanınmasında yardımcı olabilir, gereksiz biyopsileri azaltabilir ve gözlemciler arası değişkenliği en aza indirebilir. Bununla birlikte, İBH'ye özgü neoplazide klinik veriler hâlâ sınırlıdır ve bu alandaki çalışmalar ağırlıklı olarak vaka raporları ile küçük ölçekli araştırmalardan oluşmaktadır. İBH'ye özgü kohort-

larda validasyon ve klinik iş akışlarına entegrasyon, yapay zekânın bu alandaki tam potansiyelinin gerçekleştirilebilmesi için zorunludur.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Sonuç ve Öneriler

İBH'da endoskopik sürveyans, KRK'nin önlenmesi ve erken tanısı için vazgeçilmez bir stratejidir. Güncel rehberler, risk tabanlı kişiselleştirilmiş sürveyans yaklaşımını, HD endoskopi ve kromoendoskopinin kullanımını, modifiye Paris Sınıflaması ile lezyon tanımlamasını ve endoskopik rezeksiyonun uygun vakalarda cerrahiye alternatif olarak değerlendirilmesini vurgulamaktadır. Yapay zekâ destekli sistemlerin klinik pratiğe entegrasyonu, displazi saptama oranlarını daha da artırma potansiyeline sahiptir. Bu alanda multidisipliner bir yaklaşımla gastroenterology ve patoloğun iş birliği, optimal hasta sonuçlarının elde edilmesi için esastır.^(10,17-19)

Kaynaklar

1. Dekker E, Nass KJ, Iacucci M, et al. Performance measures for colonoscopy in inflammatory bowel disease patients: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy*. 2022;54(9):904-915. doi:10.1055/a-1874-0946
2. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-1583. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.031
3. Neurath MF, Vieth M. Different levels of healing in inflammatory bowel diseases: mucosal, histological, transmural, barrier and complete healing. *Gut*. 2023;72(11):2164-2183. doi:10.1136/gutjnl-2023-32996
4. Crohn B, Rosenberg H. The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis (non-specific). *Am J Med Sci* 1925;170:220-8.
5. Wijnands AM, Mahmoud R, Lutgens MWMD, Oldenburg B. Surveillance and management of colorectal dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease: Current practice and future perspectives. *Eur J Intern Med*. 2021;93:35-41. doi:10.1016/j.ejim.2021.08.010
6. Iacucci M, Santacroce G, Zammarchi I, et al. Artificial intelligence and endo-histo-omics: new dimensions of precision endoscopy and histology in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(8):758-772. doi:10.1016/S2468-1253(24)00053-0
7. Gordon H, Biancone L, Fiorino G, et al. ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis*. 2023;17(6):827-854. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac187
8. East JE, Gordon M, Nigam GB, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on colorectal surveillance in inflammatory bowel disease. *Gut*. Published online April 30, 2025. doi:10.1136/gutjnl-2025-335023
9. Murthy SK, Feuerstein JD, Nguyen GC, Velayos FS. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Surveillance and Management of Colorectal Dysplasia in Inflammatory Bowel Diseases: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;161(3):1043-1051.e4. doi:10.1053/j.gastro.2021.05.063
10. ASGE IBD Endoscopy Consensus Panel, Shen B, Abreu MT, et al. Endoscopic diagnosis and management of adult inflammatory bowel disease: a consensus document from the American Society for Gastrointestinal Endoscopy IBD Endoscopy Consensus Panel. *Gastrointest Endosc*. 2025;101(2):295-314. doi:10.1016/j.gie.2024.08.034
11. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148(3):639-651.e28. doi:10.1053/j.gastro.2015.01.031
12. Zabana Y, Gutiérrez A, Barreiro-de Acosta M, et al. GETECCU: a comprehensive national strategy for excellence in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol*. 2026;19:17562848261419948. Published 2026 Feb 13. doi:10.1177/17562848261419948
13. Alexandersson B, Hamad Y, Andreasson A, et al. High-Definition Chromoendoscopy Superior to High-Definition White-Light Endoscopy in Surveillance of Inflammatory Bowel Diseases in a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2101-7.
14. te Groen M, Wijnands AM, den Broeder N Dutch Initiative on Crohn and Colitis, et al Surveillance

in inflammatory bowel disease: white light endoscopy with segmental re-inspection versus dye-based chromoendoscopy - a multi-arm randomised controlled trial (HELIOS) Gut 2025;74:547-556.

15. Dal Buono A, Gabbiadini R, Furfaro F, et al. Endoscopic Surveillance in Inflammatory Bowel Diseases: Selecting a Suitable Technology. Front Med (Lausanne). 2022;9:855652. Published 2022 Mar 30. doi:10.3389/fmed.2022.855652
16. Na SY, Moon W. Recent advances in surveillance colonoscopy for dysplasia in inflammatory bowel disease. Clin Endosc. 2022;55(6):726-735. doi:10.5946/ce.2022.132
17. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. J Crohns Colitis. 2019;13(2):144-164. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy113
18. Goldman A, Idan L, Ben-Horin S, Kopylov U, Levartovsky A. Computer-Aided Detection Colonoscopy for Surveillance in IBD Patients: Insights from a Single-Center Experience. Inflamm Bowel Dis. 2025;31(12):3379-3384. doi:10.1093/ibd/izaf180
19. Spada C, Salvi D, Ferrari C, et al. A comprehensive RCT in screening, surveillance, and diagnostic AI-assisted colonoscopies (ACCENDO-Colo study). Dig Liver Dis. 2025;57(3):762-769. doi:10.1016/j.dld.2024.12.023

Tarık Kani, Özlen Atuğ

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı

Giriş

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığını (CH) kapsayan kronik, relaps-remisyon seyirli inflamatuvar gastrointestinal hastalıklardır. Son yıllarda dünya genelinde İBH prevalansındaki artış ve toplumların yaşlanması ile birlikte yaşlı İBH hasta popülasyonu belirgin şekilde büyümüşür. Günümüzde İBH hastalarının yaklaşık %25-35'i 60 yaş üzerindedir.⁽¹⁾

Yaşlı İBH popülasyonu genç yaşta tanı alıp yaşlanan hastalar ve ileri yaşta yeni tanı alan hastalar olmak üzere ikiye ayrılır.

Yaşlı hastalarda İBH yönetimi genç erişkinlerden farklıdır. Bunun temel nedenleri arasında komorbid hastalıkların sıklığı, polifarmasi, kırılganlık, enfeksiyon ve malignite riskindeki artış, cerrahi komplikasyonlar ve fonksiyonel kapasitedeki azalma yer alır. Ayrıca yaşlı bireylerin klinik çalışmalarda yeterince temsil edilmemesi nedeniyle bu hasta grubunda kanıt düzeyi sınırlıdır.

Epidemiyoloji ve Yaşlı İBH Kavramı

Genellikle 60 yaş ve üzerindeki hastalarda başlayan İBH “yaşlı başlangıçlı İBH” olarak tanımlanır. İBH insidansı en sık genç erişkin dönemde pik yapsa da ileri yaşta ikinci bir artış gözlenebilir. Yeni İBH tanılarının %10-20'si 60 yaş sonrasında konmaktadır.⁽²⁾

Yaşlı hastalarda diğer yaş grubuna kıyasla ÜK, CH'a göre daha sık görülür, Crohn hastalığında kolonik tutulum daha baskındır, ÜK'de sol kolon tutulumlu kolit daha sık görülür, CH'da perianal hastalık ve fistülizan fenotip ise daha nadirdir.⁽¹⁾

Yaşlanma, İnflamasyon ve Kırılganlık

Yaşlanma süreci düşük dereceli kronik inflamasyon ile ilişkilidir ve bu durum “inflammaging” olarak tanımlanır. İBH'da süregelen inflamasyon biyolojik yaşlanmayı hızlandırabilir. Kırılganlık ise fizyolojik rezerv azalması ve stres faktörlerine karşı artmış kırılganlık hali olarak tanımlanır ve ileri yaş grubunda daha sık görülür.

YAŞLI VE YAŞLANAN HASTADA İBH YÖNETİMİ

Kırılganlık yaşlı İBH hastalarında hastane yatışında artış, enfeksiyon riskinde artış, anti-TNF tedavi ile komplikasyon riskinde artış ve mortalite artışı ile ilişkilidir. Bu nedenle modern yaklaşımda yalnızca kronolojik yaş değil, biyolojik yaş ve kırılganlık değerlendirmesi önemlidir.^(3,4)

Klinik Özellikler ve Tanısal Güçlükler

Yaşlı hastalarda İBH semptomları daha silik olabilir. Karın ağrısı, kilo kaybı ve ateş daha az görülürken; rektal kanama daha sık olabilir. Tanıda gecikme sık görülür ve yanlış tanı oranı %60'a kadar çıkabilir.

Ayırıcı Tanı

Yaşlı bireylerde tanı eşlik eden komorbid durumlar, yaşlıda daha sık görülen ve İBH ile semptom benzerliği gösteren hastalıklar ve çoklu ilaç kullanımı nedeniyle genç yaş grubuna göre daha karmaşık olabilmektedir. İskemik kolit, segmental divertiküler kolit, mikroskopik kolit, non-steroid ilaç ilişkili kolit, enfeksiyöz kolit, radyasyon koliti ve kolorektal kanser gibi hastalıklar İBH semptomları ile başvuran ileri yaştaki hastalarda ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.⁽²⁾ Tanısal yaklaşım sırasında yaşlı hastalarda sedasyon komplikasyonları, kardiyopulmoner komorbiditeler ve bağırsak hazırlığı intoleransı mutlaka dikkate alınmalıdır.

Tedavi Hedefleri

İleri yaştaki hastalarda tedavi hedefleri diğer hasta grupları ile benzerdir. Bunlar; kortikosteroidsiz remisyon, hastane yatışlarının azaltılması, fonksiyonel bağımsızlığın korunması, yaşam kalitesinin korunması ve ilaç yan etkilerinin yakın takibi ve mümkün olduğunca azaltılmasıdır.⁽⁵⁾

Tedavi seçimi yapılırken ise ileri yaştaki hastalarda bu yaş gruplarında ayrıca dikkat edilmesi gereken bazı parametreler vardır. Bunlar; kırılganlık, komorbiditeler, çoklu ilaç kullanımı, malignite öyküsü, enfeksiyon riski, kognitif durum ve tedavi uyumudur.

İleri Yaştaki Hastalarda Tedavi Seçenekleri ve Özellikleri

5-ASA ajanları özellikle ülseratif kolitte temel tedavi ajanlarındandır. İleri yaş grubundaki hastalar için güvenli profile sahip olması, immünsüpresyon yapma-

ması, iyi tolere edilebilmesi avantaj yaratsa da nefrotoksisite, pankreatit, ilaç etkileşimleri ve topikal preparatların uygulanmasında güçlükler akılda tutulmalıdır. Yaşlı hastalarda günlük tek doz preparatlar hastanın tedavi uyumunu artırabilir.^(6,7)

Kortikosteroidler hızlı remisyon sağlamasına rağmen yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Osteoporoz, kırık riski, kan şekeri kontrolünde zorluk, hipertansiyon, deliryum, psikoz, katarakt, enfeksiyon riskinde artış nedeniyle uzun süreli steroid kullanımından kaçınılmalıdır. Özellikle 3 aydan uzun steroid kullanımı ciddi morbidite ile ilişkilidir.⁽⁷⁾

Budesonid, ileri yaştaki hastalarda düşük sistemik etkisi nedeniyle seçilmiş hastalarda daha güvenli bir seçenek olabilir.

Azatiyoprin ve 6-merkaptopürin yaşlı hastalarda dikkatli ve yakın takip ile kullanılmalıdır. Myelosupresyon, lenfoma, non-melanom cilt kanseri ve enfeksiyon riskinde artış başlıca yan etkileridir. İleri yaştaki hastalarda uzamış kullanımından kaçınılmalıdır.^(8,9)

Metotreksat CH'da kullanılabilir ancak hepatotoksisite ve sitopeni riski, bulantı ve ilaç etkileşimleri nedeniyle yaşlı hastalarda sınırlayıcı olabilir.⁽⁷⁾

İnfliksımab ve Adalimumab gibi anti-TNF ajanlar etkin tedavi seçenekleri olmakla birlikte yaşlı hastalarda enfeksiyon riski daha yüksektir. Yaşlı hastada tüm ilaç gruplarında olduğu gibi monoterapi, kombinasyon tedavisine göre daha güvenli kabul edilmektedir.⁽¹⁰⁾ Vedolizumab, bağırsak selektif etki göstermesi nedeniyle yaşlı hastalarda önemli avantaj sağlayabilir. İyi tolere edilebilmesi bir diğer avantajdır.⁽¹¹⁾ Ustekinumab yaşlı hastalarda etkinlik ve güvenlik açısından tercih edilebilir ajanlardan biridir.⁽¹²⁾ Romatolojide artrit hastalarında Tofacitinib kardiyovasküler olaylar ve tromboemboli riskini artırabilir.⁽¹³⁾ JAK inhibitörleri, Upadacitinib ve Tofacitinib, herpes zoster reaktivasyonu riskini artırabilir; yüksek dozlarda risk daha da artmaktadır. Bu nedenle JAK inhibitörleri 65 yaş üstü bireylerde, kardiyovasküler hastalık, venöz tromboembolizm veya malignite riski yüksek olanlarda dikkatli kullanılmalı ya da mümkünse kaçınılmalıdır.⁽¹⁴⁾ Ozanimodda ise 60 yaş altı ve üstü hastalarda etkinliğinin benzer olduğu ve yaşlı hastalarda belirgin ek güvenlik sorunu saptanmadığı bildirilmiştir.⁽¹⁵⁾

Enfeksiyon ve Aşılama

Yaşlı İBH hastalarında fırsatçı enfeksiyon riski belirgin artmıştır. Aşılama bu hastalarda enfeksiyonlardan korunmak için önem arz etmekte, geriatrik aşılamalar ve İBH'ta tedaviler için kullanılan aşılamalar tamamlanmalıdır. İnfluenza, pnömonokok, herpes zoster, hepatit B aşılamaları kontrol edilmeli özellikle canlı aşılar biyolojik veya immünsüpresif tedavi öncesinde planlanmalıdır.⁽¹⁾

Malignite Riski

Yaşlı İBH hastalarında hem yaş hem de immünsüpresyon malignite riskini artırır. Özellikle kolorektal kanser, lenfoma, non-melanom cilt kanseri ve üriner sistem maligniteleri yakından takip edilmelidir. Rutin kanser tarama programları takip edilmeli bunun yanında kolonoskopik kanser surveyansı bireyselleştirilmelidir.⁽¹⁾

Cerrahi Yönetim

Cerrahi endikasyonları genç hastalarla benzerdir ancak perioperatif risk daha yüksektir. Preoperatif kırılganlık, beslenme durumu, fonksiyonel kapasite, sfinkter fonksiyonu, postoperatif yaşam kalitesi değerlendirilmelidir. Yaş tek başına cerrahi kontrendikasyonu değildir.⁽¹⁶⁾

Multidisipliner Yaklaşım

Yaşlı İBH hastalarının yönetiminde multidisipliner yaklaşım önemlidir. Klasik İBH multidisipliner yaklaşımın yanında, mevcut komorbiditeleri için ilgili disiplinlerle iletişimde kalınması ve tedavinin bireyselleştirilmesi önemlidir.

Sonuç

Yaşlı ve yaşlanan İBH hastalarının sayısı giderek artmaktadır. Bu hasta grubunda tedavi yaklaşımı yalnızca hastalık aktivitesine değil; kırılganlık, komorbiditeler, enfeksiyon riski, malignite öyküsü ve yaşam kalitesine göre bireyselleştirilmelidir. Uzun süreli steroid kullanımından kaçınılmalı, uygun hastalarda biyolojik tedaviler geciktirilmeden değerlendirilmelidir. Modern yaklaşımın temelinde multidisipliner ve hasta merkezli yönetim yer almaktadır.

Kaynaklar

1. Sturm, A., et al., European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly. J Crohns Colitis, 2017. 11(3): p. 263-273.
2. Cohen-Mekelburg, S. and A.K. Waljee, Inflammatory Bowel Disease in the Older Adult. Clinics in Geriatric Medicine, 2021. 37(1): p. 185-195.
3. Kochar, B., et al., Frailty is independently associated with mortality in 11 001 patients with inflammatory bowel diseases. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2020. 52(2): p. 311-318.
4. Kochar, B., et al., Frailty in inflammatory bowel diseases: an emerging concept. Ther Adv Gastroenterol, 2021. 14: p. 17562848211025474.
5. Triantafyllidis, J.K., et al., Challenges and Treatment Strategies in Elderly Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Narrative Synthesis. Journal of Personalized Medicine, 2026. 16(2): p. 59.
6. Lamb, C.A., et al., British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut, 2019. 68(Suppl 3): p. s1-s106.
7. Lamb, C.A., et al., British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut, 2019. 68(Suppl 3): p. s1.
8. Beaugerie, L., et al., Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. The Lancet, 2009. 374(9701): p. 1617-1625.
9. Ariyaratnam, J. and V. Subramanian, Association Between Thiopurine Use and Nonmelanoma Skin Cancers in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG, 2014. 109(2).
10. Desai, A., et al., Older Age Is Associated with Higher Rate of Discontinuation of Anti-TNF Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory Bowel Diseases, 2013. 19(2): p. 309-315.
11. Jainik, V., et al., Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age. Advances in Therapy, 2017. 34(2): p. 542-559.
12. Casas-Deza, D., et al., Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Elderly Patients with Crohn's Disease: Real World Evidence From the ENEIDA Registry. Journal of Crohn's and Colitis, 2023. 17(1): p. 83-91.
13. Ytterberg, S.R., et al., Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. New England Journal of Medicine, 2022. 386(4): p. 316-326.
14. Agency, E.M. Janus kinase inhibitors (JAKi). 2026; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/-/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>.
15. Sheikh, F., et al., P100 Efficacy and safety of ozanimod in older patients with ulcerative colitis (UC): post hoc analysis of the True North study. Gut, 2023. 72(Suppl 2): p. A106-A106.
16. Ananthakrishnan, A.N., G.C. Nguyen, and C.N. Bernstein, AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease in Elderly Patients: Expert Review. Gastroenterology, 2021. 160(1): p. 445-451.

İdris Kurt, Ahmet Tezel

Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

FERTİL DÖNEMDE AİLE DANIŞMANLIĞI

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) genellikle hastaların üreme çağında gözlenir. Tüm gebelikler planlı şekilde oluşmadığından, doğurganlık çağındaki her İBH hastasına gebelik öncesi aile danışmanlığı yapılması önerilmektedir. Yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda hastaların neredeyse yarısının gebelik hakkındaki bilgilerinin çok fakir olduğu saptanmıştır. Bu danışmanlığın amacı ebeveyn kaygılarının (hastalık kalıtımı, ilaç yan etkileri, ilaç kullanımının gerekliliği...) giderilmesi, hastalığın remisyonu hedeflendiği detaylı anlatılır, anemi ve diğer vitamin eksiklikleri giderilir, uygun nutrisyonel durum sağlanır ve olası zararlı ve teratojenik ilaçlar kesilir.^(1,2)

İBH hastalarında seksüel fonksiyon ve fertilité birçok faktöre bağlı, belirgin oranda etkilenebilmektedir. Seksüel disfonksiyon hastalığın aktivitesine (aktif enflamasyon, halsizlik, diskomfort, perianal hastalık, kötü görünüş korkusu), depresyon varlığına, ilaçlara (kortikosteroid örneğinde kilo alımı, akne, hipertrikoz; metoreksat, sulfasalazin örneklerinde erektil disfonksiyon) ve ameliyat nedenli (otonom sinir yaralanmalarının sonucu oluşan erektil disfonksiyon) oluşabilir.

Fertilité de hastalık aktivitesi, kullanılan ilaçlar ve cerrahi tedavilerden etkilenebilmektedir. Her iki cinsiyette de aktif hastalık durumunda fertilitéde azalma izlenebilmektedir. İlaçların çoğunluğu güvenli olmakla birlikte, sulfasalazinin oligospermi ve astenozospermiye neden olarak infertilité yapabildiği bilinmektedir. Kadınlarda over rezervi azlığı yanında (özellikle 30 yaş üstü ve aktif hastalık durumlarında), pelvik cerrahiler sonrası da [ileal poş anal anastomoz (İPAA)] fertilité ve doğurganlıkta azalma izlenebilmektedir.

İnfertilité yanında, İBH'lı hastaların 1/3 oranına ulaşan gönüllü çocuk yapmama durumu mevcuttur (İnfertilité tanımı, 6 ayı aşan hamile kalamama durumunu ifade edip, araştırılması önerilmektedir; 40 yaş üstü hastalarda ise bu süre 4 aydır).^(1,3-5)

FERTİL DÖNEMDEKİ İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

PREKONSEPSİYONEL DANIŞMANLIK

Prekonsepsiyonel danışmanlık verilen hastalarda anksiyete oranları azalmakta, ilaç kompliyansları artmakta, zararlı madde kullanımları gözden geçirilerek kesilmekte, gebelik esnasında hastalık alevlenmeleri ve bebek komplikasyonları azalmaktadır. İdeal zamanlama konsepsiyondan 6 ay öncesidir. Prekonsepsiyonel danışmanlıkta yapılması gerekenler başlıklar halinde aşağıda sıralanmıştır.^(1,5-7)

- Kontrasepsiyon açısından bilgi verme
- Hastalık kalıtımı açısından bilgi verme
- Sigara, alkol var ise narkotik ilaçların kesilmesi
- Servikal kanser taraması ve aşılarının tam olması
- Anemi ve vitamin eksikliğinin taranması; folik asit desteği
- Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve konsepsiyon öncesi remisyonun elde edilmesi
- Tedavide kullanılan ilaçların güvenliğinin gözden geçirilmesi
- Hastalık monitörizasyonu ve tedavisi için bireyselleştirilmiş plan oluşturulması*
- Gebelik ve laktasyon esnasında ilaç tedavisinin devamının risk ve yararlarını konuşmak*

* Tedavi yönetimi kısmında detaylarına değinilmiştir.

Konsepsiyon Öncesi Kalıtım Açısından Bilgilendirme

Gebelik istemi olmayan, aktif hastalığı veya teratojen ilaç alımı nedeni ile (metotrek-sat gibi) gebe kalınmaması gereken durumlarda kontrasepsiyon gündeme gelir. Kontrasepsiyonlar arasında bariyer metodlar, oral kontraseptifler ve uzun etkili reversible kontraseptif araçlar (intrauterin araçlar ve kontraseptif implantlar) bulunmaktadır. Bariyer metodlar doğru kullanım açısından risk taşıdığından en az efektif görünmektedir. Kombine, östrojen içeren oral kontraseptifler yüksek riskli trombo-emboli durumlarında (venöz tromboemboli hikayesi, sigara kullanımı, aktif hastalık, steroid veya janus kinaz (JAK) kullanımı, yeni cerrahi geçirme) ve yapılan çalışmada Crohn hastalarında cerrahi riskini artırmasından dolayı ön planda tercih edilmemesi önerilir. Uzun etkili reversible kontraseptif araçlar en efektif ve güvenli görünmektedir.^(5,8)

FERTİL DÖNEMDEKİ İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Konsepsiyon Öncesi Kalıtım Açısından Bilgilendirme

İBH hastalarının birinci derece akrabalarında %12-20 arasında değişen inflamatuvar bağırsak hastalığı olduğu saptanmıştır.^(9,10) Popülasyon bazlı çalışmada birinci derece akraba etkilenebilirliği varlığında Crohn hastalığı görülme riski 8 kat, Ülseratif Kolit hastalığı 4 kat arttığı izlenmiştir.⁽⁹⁾ İki den fazla birinci derece akraba etkilendiğinde risk atışı 57 kat olduğu belirlenmiştir.⁽¹¹⁾ Her iki ebeveynin etkilendiği popülasyon bazlı çalışmada çocuklarda İBH izlenme oranı %30'lara kadar yükseldiği belirtilmektedir.⁽¹²⁾

Konsepsiyon Öncesi Servikal Kanser Taraması ve Aşılar

Konsepsiyon öncesi servikal smear ile servikal kanser taraması ve rutin aşılarının sorgulanması gerekmektedir. İmmünsupresif altındaki İBH hastalarında cansız aşılar güvenle uygulanabilir. Canlı aşılar kontraendikedir. Gebe adaylarının hepatit B ve pnömokok aşıları güncel olmalıdır. Küçük molekül, immünmodülatör ve biyolojik ajan alan anne adayının Rubella imünitisi önemli olup, obstetrik ekibe MMR (kızamık, kızamıkçık, kabakulak) ve Varicella dahil canlı aşıların immünsupresif tedaviye ara vermeden yapılamayacağını bildirmek gerekmektedir. Gebe adayı ve gebelerin grip sezonunda cansız influenza aşısını yaptırmaları gerekmektedir. Covid 19 aşısı da gebelik ve laktasyon periodlarında önerilmektedir.⁽³⁾

Konsepsiyon Öncesi Zararlı Maddelerin Kesilmesi

Sigara, alkol, opiat, narkotik ilaçların kesilmesi gerekmektedir.^(1,3,6)

Konsepsiyon Öncesi Anemi, Mikronutrient Eksikliği, Malnütrisyon Yönetimi

Anemi ve vitamin eksiklikleri saptanması halinde tedavi edilmeleri gerekmektedir. İBH hastalarında malnütrisyon sık görülmekte ve tedavi edilmediği takdirde infertiliteye neden olabilmektedir. İBH hastalarında mikronutrient statusu takibi yıllık, konsepsiyon öncesi optimizasyonu ise 3-6 ay öncesinde yapılmalıdır. Folik asit suplementasyonunun konsepsiyondan 4 hafta önce başlanıp, konsepsiyon sonrası 12 haftaya kadar devam edilmelidir. Önerilen doz 1 mg gündür. Sulfasalazin alan hastalarda 2 mg/güne kadar çıkılması önerilmektedir. Bunun yanında demir (defisitini yerine konması, risk devam ediyor ise gebelikte 30-60 mg/gün devamı), B12, kalsiyum (kortikosteroid almakta ise 800-1000 mg/gün kalsiyum ve 800 IU/gün vitamin D),

FERTİL DÖNEMDEKİ İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

vitamin D (defisit var ise günlük 2000 IU, yok ise 400IU gün) replasmanları, enerji ve protein desteği (+70 kcal/gün, +260 kcal/gün, +500 kcal/gün - ilk, ikinci ve üçüncü trimesterler için; +500 kcal/gün laktasyon dönemi için) önerilmektedir.⁽⁶⁾

Konsepsiyon Öncesi Aktif Hastalık Önemi

Konsepsiyonda aktif hastalık varlığında doğum ilişkili komplikasyonları artmaktadır. Aktif hastalık mevcudiyetinde daha fazla preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve gestasyon yaşına göre küçük bebek durumları ile sonuçlanabilir. Bunun yanında remisyonda gebe kalanların gebelik sonlanımları, İBH olmayan gebelik sonlanımları ile benzer saptanmıştır. Bu nedenle gebelik öncesi remisyon durumuna ulaşılması çok önemlidir. Tercihen gebe kalmadan en az 3-6 aylık remisyon süreci önerilmektedir. Bu amaçla konsepsiyon öncesi klinik değerlendirme, biyomarker kontrolü, endoskopik durumun ve gerekir ise kesitsel incelemenin yapılması gerekmektedir. İlaç düzeyi tayini de gebelik öncesi doz optimizasyonun yapılmasına olanak verecektir.^(1,3-7)

Konsepsiyon Öncesi İlaç Yönetimi

Gebelik öncesi İBH tedavisinde kullanılan, kesilmesi gereken, ilaçlar:⁽⁵⁾

- ▶ Tirozin kinaz inhibitörleri (Tofasitinib, Upadacitinib) 4 hafta öncesinde kesilmeli
- ▶ Filgotinib konsepsiyondan 4 hafta öncesinde kesilmesi
- ▶ Ozanimod 3 ay öncesi kesilmesi
- ▶ Etrasimod en azından 1-2 hafta önce kesilmelidir.

Bunların yanında kortikosteroidlerin dozunun azaltılması, mümkün ise kesilmesi ve steroidsiz tedavilerin tercih edilmesi uygundur. Konsepsiyon öncesi doz optimizasyonu açısından tiopurin ve biyolojik grubu ajanların ilaç düzeyleri kontrol edilebilir.^(1,7)

KADIN İBH OLGULARINDA TEDAVİNİN DÜZENLENMESİ VE ÖNERİLER

Gebelikte İlaç Kullanımının Yönetimi

Gebelik esnasında ilaç yönetimi önem arz etmektedir.

FERTİL DÖNEMDEKİ İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

• 5-Aminosalisilat Preparatları (5-ASA)

▸ Sulfasalazin

5-ASA preparatları plasentayı geçebilmelerine rağmen, fetal advers olaya neden olmazlar. Gebelikte kullanımı güvenli kabul edilmektedirler. Sulfasalazin içeriğindeki sulfapiridin bileşiği folat metabolizmasını bozduğundan dolayı (dihidrofolat redüktaz inhibisyonu ile folat sentezini engeller) tedaviye eşzamanlı 3 ay öncesinden başlanmak şartı ile 2 mg/gün folat desteği önerilmektedir. Malabsorpsiyon, yaygın ince bağırsak tutulumu ve aile hikayesinde nöral tüp defekti olanlarda 5 mg/gün önerilmektedir.^(5,13,14)

▸ Mesalazin

Düşük riskli, güvenli olarak kabul edilmektedir. Bunun yanında dibutil ftalat kaplama içeren aminosalisilatlar bebekte ürogenital malformasyona neden olabileceğinden, bu kaplamayı içermeyen farklı aminosalisilat ile değiştirilmelidir. Ülkemizde mesalazin içeren preparatlar dibutik ftalat kaplama içermediklerinden güvenle kullanılabilirler.^(1,14)

• Kortikosteroidler

Hastalık atağının remisyon indüksiyonunda kısa süreli kullanımlarında düşük risk olarak kabul edilmektedirler. Yine de maternal ve fetal komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Maternal olarak hipertansiyon, diyabet, preeklampsia riski; fetal açıdan birinci trimesterde orofarengeal malformasyon, son trimesterde preterm, düşük ağırlıklı doğum ve intrauterin gelişme geriliği riski taşırlar. İkinci ve üçüncü trimesterde kullanıldıklarında infantlarda ciddi enfeksiyon ihtimalini de arttırmaktadırlar.^(1,3)

• Tiopürinler

Gebelik esnasında düşük riskli, güvenli olarak kabul edilmektedirler. Hasta monoterapi altında gebe kaldı ise tiopürinler devam edilir. Biyolojik ajan ile dual kullanımlarda tiopürinler, devam edilmeleri önerilir. Kesilmek istenmesi durumunda hastalığın uzun süreli remisyonunda **olmasına dikkat edilir**. Bu durumda anti-TNF ilaç düzeyinin ölçülmesi karar vermede yararlı olacaktır. Gebelik esnasında izlenebilecek idiosenkrazik yan etkilerinden, yavaş başlangıçlı etkilerinden dolayı denovo tiopürin başlanması önerilmemektedir.^(1,5)

FERTİL DÖNEMDEKİ İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

- **Metotreksat ve Talidomid**

Teratojenik olduklarından gebelik esnasında kesinlikle kontraendikedirler.^(1,3,5,7,13)

- **Jak (Janus Kinaz) İnhibitörleri (Tofacitinib, Upadacitinib, Filgotinib), S1P (Sfingoizn 1 Fostataz) Modülatörü (Ozanimod)**

Bu ilaçlar gebelikte verilmemesi gerekmektedir.^(1,3,5,7,13)

- **Kalsinörin İnhibitörleri (Siklosporin, Takrolimus)**

Kanıt düzeyi düşük çalışmalarda düşük riskli görünmektedir, veriler yetersiz olduğundan (çoğunlukla nakilli hastalardan elde edilmiş), kullanımlarında dikkatli olunmalıdır. Gebede hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel diyabet riski taşırlar. Yenidoğanlarda hiperkalemi açısından dikkatli olunmalı ve böbrek fonksiyon takibi yapılmalıdır.^(1,13)

- **Biyolojik Ajanlar (Anti-TNF Ajanlar, Anti-TNF Biobenzerler, Vedolizumab, Ustekinumab, Anti-IL23 Ajanlar)**

Biyolojik ajanlar immunglobulin G1 sınıfından monoklonal antikorlardır. Gebeliğin erken haftalarında sadece pasif difüzyon ile önemsiz miktarda plasentadan geçebilirler. 13-17. haftadan sonra plasental neonatal Fc reseptörleri gelişmeye başlayınca geçiş miktarları artmaktadır. İnfantların umbilikal kordlarında seviyeleri maternal kana göre 4 kat daha fazla izlenebilir. Geçiş düzeyi biyolojinin tipine (maternal/fetal oran infliximab için 2.6, adalimumab için 1.5) ve maruz kalma süresine bağlıdır. Yenidoğanda 12. aya kadar saptanabilirler. Bunun istisnası polietilen glikol içeriği bulunan Certolizumab Pegol'dur. Bu nedenle plasentadan geçemez.

Aktif hastalık ile gebe kalındığında, gebelikte aktif hastalık varlığında, konsepsiyon öncesi kontrolü zor hastalıkta anti-TNF ajanların, Vedolizumab ve Ustekinumab'ın gebelik boyunca devam edilmeleri önerilmektedir. Bu öneri, şimdilik veriler kısıtlı olmasına rağmen, izlenen sonuçlar çerçevesinde Anti-TNF ajanların biyobenzerleri ve Anti-IL 23 ajanlar (Mirikizumab, Risankizumab, Guselkumab) için de geçerlidir.

FERTİL DÖNEMDEKİ İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Son verilere göre hastalık remisyonunda olsa bile biyolojik ajanların, tüm gebelik boyunca üçüncü trimesterde dahil verilmesi önerilmektedir. Böylece olası hastalık relaps riski azaltılmış olur. Ek olarak yenidoğanlarında enfeksiyon riskinin artmadığı, erken çocukluk döneminde gelişme geriliği veya malignite gelişimi izlenmemiştir.

Üçüncü trimesterdeki son anti-TNF dozu, fetal maruziyeti azaltmak için, doğum tarihine göre ayarlanmalıdır. Her 8 haftada verilen ajan, 7-9 haftada verilmesi ayarlanarak, son dozu 31-33. haftalarda verilebilir. 4 haftada bir verilen anti-TNF ajanı her 3-5 haftada bir verilerek, son dozu 35-37. haftalarda verilebilir. 1-2 haftada bir verilen anti-TNF ajanının, her 1-3 haftada bir verilerek, son doz 37-39. haftalarda verilebilir. Üçüncü trimester öncesi hasta isteği ile kesilmek istenir ise, hastalığın uzun süreli remisyonunda olmasına dikkat edilir ve doğum sonrası kısa sürede tekrar başlamak gerekir.^(1,3,5,13)

• Antibiyotikler

Gebelik esnasında perianal hastalık, abdominal sepsis ve poşit durumlarında metronidazol ve ciprofloksasin kullanılabilir. Çocuklarda artropati riski nedeni ile, özellikle ilk trimesterde ciprofloksasinden mümkün ise kaçınılmalıdır. Metronidazol de mümkün ise laktasyon evresinde verilmemelidir.^(1,5)

Gebelik ve laktasyon sürecinde kullanılabilecek ve kontraendike olan İBH ilaçları tablo 1’de özetlenmiştir.

• Gebelik Sürecinde Hastalık Alevlenmesinde İlaç Tercihi

Gebelik sürecinde izlenen hastalık alevlenmelerine, gastroenterog, kadın doğumcu ve genel cerrahi içeren ekip ile multidisipliner şekilde yaklaşılmalıdır. Tedaviye atağın ağırlığına ve gestasyon yaşına göre karar verilmelidir. Tedavide gebe olmayan hastalardaki kılavuz önerilerine uyularak 5-asa preparatları, kortikosteroidler, anti-TNF ajanlar, Siklosporin, Vedolizumab ve Ustekinumab kullanılabilir. Jak inhibitörleri, S1P modülatörleri kullanılmamalıdır. Tiopurinler yavaş etki etmesinden ve advers olaylara neden olabileceklerinden dolayı denovo olarak kullanılmamalıdır. 37 haftayı geçen gebeliklerde, medikal tedavi öncesi doğum yapılması da gündeme gelebilir.^(1,5,13)

FERTİL DÖNEMDEKİ İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo 1. Gebelik ve Laktasyon Evresindeki İBH Hastalarının İlaç Kullanım Önerileri ^(1,5,7,13)

İlaç	Prekonsepsiyon	Gebelik sürecinde	Laktasyon sürecinde
Mesalazin	Devam edilebilir	Devam edilebilir	Devam edilebilir
Sülfasalazin	Devam edilebilir	Devam edilebilir	Devam edilebilir
Kortikosteroidler	Gerekli ise verilebilir*	Gerekli ise verilebilir*	Gerekli ise verilebilir*
Tiopurinler	Devam edilebilir	Devam edilebilir	Devam edilebilir
Anti-TNF	Devam edilebilir	Düşük risk	Devam edilebilir
Anti-TNF Biyobenzerler	Devam edilebilir	Devam edilebilir	Devam edilebilir
Vedolizumab (Anti-integrin)	Devam edilebilir	Devam edilebilir	Devam edilebilir
Ustekinumab (Anti-IL 12/23)	Devam edilebilir	Devam edilebilir	Devam edilebilir
Mirikizumab, Risankizumab, Guselkumab (Anti-IL 23)	Devam edilebilir	Devam edilebilir	Devam edilebilir
Siklosporin	Düşük risk	Düşük risk, güvenli	Düşük risk, muhtemelen güvenli
Takrolimus	Düşük risk	Düşük risk, güvenli	Düşük risk, muhtemelen güvenli
Metotreksat	Kes (3 ay önce)	Kontraendike	Kontraendike
Talidomid	Kes (1 ay önce)**	Kontraendike	Kontraendike
JAK inhibitörleri	Kes (1 ay önce)	Kontraendike	Kontraendike
S1P modulatorleri	Kes (3 ay önce)	Kontraendike	Kontraendike
Metronidazol	Verilebilir	Düşük risk	Verme***
Ciprofloksasin	Verilebilir	1.Trimesterde verme	Düşük risk****

Anti-TNF: anti tumor nekroz faktörü; **JAK inhibitörleri:** Janus Kinaz inhibitörleri; **S1P modulatorleri:** Stingoizin 1 Fosfat

* Steroidin bebek ve anne üzerine olumsuz etkileri nedeni ile en kısa sürede kesilmesi ve steroidsiz tedavi planlanması önerilir;

** Ghobrial IM, Rajkumar SV. Management of thalidomide toxicity. J Support Oncol. 2003;1(3):194-205.

*** Mutlak endike ise bebeğin yakın takibi ile (flora yan etkileri olan ishal ve kandidiazis açısından) kısa süre (1 hafta) tercih edilebilir.

**** Kısa süre perianal hastalıkta tercih edilebilir; mümkün ise farklı ajan seçilmesi uygundur.

GEBELİK SÜRECİNDE TAKİP ÖNERİLERİ

Takipte Kullanılan Yöntemler

Gebelik sürecinde hastalık monitörizasyonunda laboratuvar değerleri, endoskopi ve görüntüleme yöntemleri kullanılabilir.

• Laboratuvar parametreleri

Gebelik esnasında laboratuvar parametrelerinde fizyolojik değişiklikler izlenebilir. Bunlar arasında sedimentasyon hızında artma, CRP (C reaktif protein)

FERTİL DÖNEMDEKİ İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

düzeyinde yükselme, hemoglobin ve albümin değerlerinde düşme bulunmaktadır. CRP düzeyi gebelikte nispeten stabil gitse de, normale göre yüksek seyretmektedir. Bu nedenle hastalık aktivitesini doğru yansıtmayabilirler. Bu parametrelerin takipteki değişim trendleri aktivasyonu gösterme açısından daha değerlidir. Bunun yanında Fekal Kalprotektin gebelikte nispeten etkilenmemektedir ve güvenle kullanılabilir.^(3,16,17)

• Endoskopi

Gebelikte endoskopi belirli durumlar dışında (plasental abrupsiyon, yakın doğum, rüptüre membranlar, kontrolsüz eklampsi) genellikle güvenli olarak kabul edilmektedir. Ancak oluşabilecek komplikasyonlar nedeni güçlü endikasyon varlığında yapılmalıdır. Öncelikle sedasyonsuz fleksible sigmoidoskopi önerilmekle birlikte, endikasyon mevcut ise pankolonoskopi de yapılabilir. İşlem zamanlaması açısından 2. trimester en güvenli görünmektedir. Mümkün olduğunca işlem kısa sürede yapılmalı, sedasyon verilecek ise en düşük etkili ilaç dozu kullanılmalıdır. İnfanın anestetik ve sedatif ajanlara maruziyeti genellikle güvenli kabul edilmekle birlikte Diazepamdan kaçınılmalıdır. Yerine Midazolam kullanılabilmeyle birlikte, 1. trimesterde kaçınılması önerilmektedir. Propofol, Ketamin, Nalokson gebelik kategorisi B olarak bilinmektedir. Hasta işlem esnasında, vena kava inferior ve aortaya bası oluşmaması için sol lateral veya sol pelvik tilt pozisyonunda işlem önerilmektedir. Laksatif olarak oral polietilen glikol çözümü, lavman olarak su bazlı enemalar güvenli görünmektedir.^(1,3,18,19)

• Görüntüleme

Görüntüleme olarak öncelikle radyasyon maruziyeti olmadığından ultrasonografi ve manyetik rezonans yöntemleri önerilmektedir. Ultrasonografi ile kolonik ansları üçüncü trimesterin başına kadar, terminal ileumu yaklaşık yirminci gebelik haftasına kadar görüntülemek mümkündür. İlerleyen haftalarda büyüyen uterustan dolayı görüntü alma zorlaşabilir. Manyetik rezonans görüntülemede Gadolinyum kontrast maddesinden özellikle ilk trimesterde başta olmak üzere tüm gebelik sürecinde kaçınılmalıdır. Bilgisayarlı tomografi önerilmemekle birlikte ciddi endikasyon varlığında, başka görüntüleme alternatifi olmadığında çekilebilir (tek çekim radyasyon dozu <50 mGy olup fetal gelişim problemi izlenmesi genellikle beklenmemektedir).^(1,3,5) Direkt grafiiler söz konusu

FERTİL DÖNEMDEKİ İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

olduğunda yine alınan radyasyon dozu, zararlı olabilecek dozun çok altındadır. Bu nedenle mutlak endike oldukları durumda, başka alternatif görüntüleme yöntemi de mevcut değil iken, hastaya detaylı bilgi verilerek ve onamı alınarak çekilebilirler.⁽²⁰⁾

Remisyonadaki Hasta İçin Öneriler

Hastalık remisyonunda ise her trimesterde gastroenteroloji viziti önerilir. Her trimesterde tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, albümin, crp ve kadın doğumcunun istediği tetkikler yapılmalıdır. Rutin endoskopi ve görüntüleme önerilmemektedir. Amerikan gastroenteroloji koleji aktif hastalık açısından her trimesterde fekal kalprotektin bakılmasını önermektedir.^(3,7)

Aktif Hastalık Evresindeki Hasta İçin Öneriler

Hastalık aktif ise enfektif ajan açısından dışkı testleri ve fekal kalprotektin önerilmektedir. Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, albümin, crp seviyeleri görülmelidir. Biyolojik veya tiopurin kullananlarda eğer mümkün ise ilaç düzeyleri belirlenmelidir. Görüntülemede öncelikle ultrasonografi ve manyetik rezonans tercih edilmelidir. Endikasyon mevcut ise bilgisayarlı tomografi çekilebilir. Gereklik halinde endoskopi yapılabilir. Ayaktan takip edilen hastalarda remisyon izlenene kadar, hastaya iki haftada bir gastroenteroloji viziti önerilmektedir. Cerrahi endike olduğu durumlarda (medikal tedaviye cevap vermeyen kolit, bağırsak obstrüksiyonu...) gebelik trimesterine bakılmaksızın gerçekleştirilmelidir.^(3,5,7)

Tromboembolik Durum Monitörizasyonu Ve Yönetimi

Gebelik ve inflamatuvar bağırsak hastalığı tromboembolik hadiseleri arttırmaktadır. Özellikle aktif hastalık durumunda, gebelik öncesi ve gebelik esnasında venöz tromboemboli (VTE) risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. Venöz tromboemboli açısından risk faktörleri varlığında, hastalık aktiflenmesi nedeni hastane yatışı yapılanlarda, sezaryen olanlarda düşük molekül ağırlıklı heparin ile tromboemboli profilaksisi önerilmektedir. Antikoagülasyon totalde ortalama 3 ay, postpartum en az 6 hafta daha devam edilmelidir. Bunun yanında 2025 yılında yayınlanan Global Consensus önerisi 12-16 haftalarda düşük doz aspirin başlanması lehinedir.^(1,5,7)

FERTİL DÖNEMDEKİ İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Doğum Biçimi Önerileri

Doğum şekline öncelikle kadın doğum hekimleri, kendi değerlendirmelerine göre karar vermelidirler. Doğum şeklinin (vajinal veya sezaryen) perianal hastalık gelişimi veya kötüleşmesi, anal sfinkter hasarı oluşumu açısından belirgin önemi olmadığı belirtilmektedir. Ancak aktif perianal hastalık, öncesinde rektovajinal fistül varlığı, restoratif proktokolektomi, ileo-anal poş geçmişi olan hastalarda gastroenteroloğu, kadın doğum hekimini, İBH cerrahını içeren multidisipliner değerlendirme ile hasta bazlı değerlendirme yapılarak, doğum şekli olarak sezaryen önerilebilir.^(1,3,5)

POSTPARTUM VE LAKTASYON DÖNEMİNDE ÖNERİLER

- **Postpartum Hastalık Alevlenme Riski**

Hastalığının postpartum alevlenme ihtimali Crohn hastalığından ziyade Ülseratif Kolitte ön plana çıkmaktadır. Alevlenme açısından risk faktörleri arasında konsepsiyon öncesi ve gebelik süresince aktif hastalık varlığı, gebelik süresince tedavi de-eskalasyonu, 3. trimesterde biyolojik tedavinin kesilmesi ve komplike Crohn hastalığı (strikturan veya penetran davranışlı) yer almaktadır.⁽¹⁾

- **Postpartum İlaç Yönetimi**

Tüm gebelik boyunca verilen biyolojik ajanlar, kontraendikasyon yok ise (aktif enfeksiyon, advers olay...) postpartum dönemde de kesilmeden devam edilmektedir. Gebelik esnasında kesildi ise de (hasta seçimi, iyi kontrollü hastalık nedeniyle), postpartum mümkün olan en kısa sürede tekrar başlanmalıdır. Önerilen süreler: vajinal doğumdan 24 saat, sezaryenden 48 saat sonra. Aynı ajan ile devam ve re-indüksiyon açısından vaka bazlı, klinik koşullar baz alınarak (ilaç tatil süresi, hastalık aktivitesi, konkomitan immünomodülatör varlığı, biyolojik ajanın tipi) karar verilmelidir. Bunun yanında laktasyonun en az 6 ay, tercihen 12 hafta sürdürülmesi **önerilmektedir.**^{(1,3,21,22).}

- **Yenidoğan Aşılama Önerileri**

Yenidoğan dönemindeki cansız aşılar, ulusal kılavuzların rehberliğinde, güvenli şekilde uygulanabilir. Biyolojik ajan ile tedavi altındaki neonatalere canlı aşılar 6-12 ay (tercihen 12 ay) veya biyolojinin kanda saptanmaması durumuna kadar

FERTİL DÖNEMDEKİ İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

yapılmamalıdır.⁽¹⁾ Ülkemizde doğum sonrası ilk 12 ayda yapılan canlı aşılarda Tüberküloz (BCG aşısı, 2. ayın sonu), oral polio (6. ayın sonu), kombine kızamık, kızamıkçık, kabakulak (MMR aşısı, 12. ayın sonu) ve suçiçeği (12. ayın sonu) bulunmaktadır. Aşılama takvimine göre, gebelikte biyolojik ajan alan anneden doğan bebeklerde, aralarında en riskli ve ertelenmesi gereken BCG aşısıdır.⁽²³⁾ Canlı Rotavirüs aşısı ülkemizde zorunlu ve ücretsiz aşılardan bulunmamaktadır. İlk 12 ayda 2 veya 3 doz şeklinde yapılmaktadır. Canlı aşı olmasına rağmen elde edilen verilere göre endikasyon varlığında yapılması güvenli görünmektedir.^(5,24) Çocukluk çağı aşılama şeması Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Çocukluk Çağı Aşılama Takvimi⁽¹³⁾

	Doğum	1. Ayın Sonu	2. Ayın Sonu	4. Ayın Sonu	6. Ayın Sonu	12. Ayın Sonu	18. Ayın Sonu	24. Ayın Sonu	48. Ay	13 Yaş
Hep-B	I	II			III					
BCG			I							
KPA			I	II		R				
DaBT-İPA-Hib — Hep-B			I	II	II		R			
OPA					I		R			
Su Çiçeği						I				
KKK						I			II	
Hep-A							I	II		
DaBT-İPA									R	
Td										R

(Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı resmi sitesinden alınmıştır):

Hep B: Hepatit B; **BCG:** Tüberküloz aşısı (Bacillus Calmette-Guérin); **KPA:** Konjuge Pnömonokok Aşısı; **DaBT-İPA-Hib:** Difteri, Aseliler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Hemofilus influenza Tip B; **OPA:** Oral Polio Aşısı; **KKK:** Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak; **Hep A:** Hepatit A; **Td:** Erişkin Tip Difteri, Tetanoz; **R:** Rapel (pekiştirme); **Sarı kutucuklar:** Canlı aşılarda

• Laktasyon Döneminde Öneriler

Gebelik süresince düşük riskli kabul edilen ilaçlar, genel olarak bu evrede de düşük risklidir. Aminosalisilatlar güvenli olarak kabul edilmektedir. Seyrek olarak

FERTİL DÖNEMDEKİ İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

yenidoğanlarda diyare yapabilmektedirler. Bu durumda doz ayarlanması veya ilaca ara verilmesi önerilir. Kortikosteroidler sütte düşük miktarda saptanmaktadır. Uzun süre, yüksek doz verilmek istenildiğinde yenidoğan maruziyetini azaltmak için, emzirmenin, verilen dozdan 4 saat sonra yapılması önerilebilir. Azatiopurin ve merkaptopurin de sütte çok düşük miktarlarda saptanmış olup düşük riskli gruptadırlar. Sütte sekrete edilen immünglobulinler ağırlıklı IgA tipinde olmalarından dolayı, IgG tipinde olan biyolojik ajanlar sütte az miktarda ekskrete edilmektedir. Sütte, biyolojik ajanların konsantrasyon pik seviyesi, anne kanındaki seviyenin %1'inden daha azdır. Bu konsantrasyon ilaçların anne sütüne geçmesi için önerilen %10'luk cut-off değerinin oldukça altındadır. Bu nedenle düşük riskli, güvenli olarak kabul edilmektedirler. Metotreksat laktasyonda kontraendike, JAK inhibitörleri, S1P modülatörleri için veri düzeyi yeterli olmayıp, emzirmeden kaçınılması önerilmektedir. İBH ilaçların laktasyon dönemindeki kullanım önerileri yukarıda verilen tablo 1 de özetlenmiştir.^(1,3,21,25)

Emzirme ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde emzirmenin hastalık aktivitesi üzerine bir etkisi olmadığı yönündedir. Emzirme ve İBH gelişimi arasındaki ilişki açısından yorum yapmak için yeterli veri yoktur.^(1,5)

Erkek İBH Olgularının Değerlendirilmesi Ve Tedavisinin Düzenlenmesi

Erkek olgularda fertilité açısından hastalıklarının remisyonda olması ve malnütrisyonda olmamaları önerilmektedir. Tedavide kullanılan ajanlar genel olarak güvenlidir. Sulfasalazin sperm anormalliklerine (düşük spermatozoa sayısı ve sperm motilitesi, oligospermi) neden olabileceğinden, ortalama 3 ay öncesinden (spermatogenez yarı ömrü) kesilmesi veya mesalazine değiştirilmesi tavsiye edilmektedir. Ftalat içeren mesalazin preparatları da sperm kalitesinde azalma yarattığından değiştirilmelidirler. Metotreksat kullanımında son yayınlarda belirgin yan etki izlenmemesine rağmen, infertilite (sperm hasarı) ve paternal teratojenite açısından kanıt düzeyi yüksek çalışmalar elde edilinceye kadar, ideali prekonsepsiyondan ideali 3 ay önce, en az 1 ay öncesinde kesilmesi önerilmektedir. Cerrahi planlanan hastalarda (özellikle restoratif poctokolektomi), erektil disfonksiyon, retrograd ejakulasyon ihtimalini azaltmak üzere laparoskopik yöntem seçilmelidir.^(1,13,26-30)

FERTİL DÖNEMDEKİ İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Sonuç olarak

- **Prekonsepsiyonel danışmanlık zorunludur:**

Prekonsepsiyonel danışmanlık doğurganlık çağındaki tüm İBH hastalarına önerilmelidir. Bu yaklaşım başarılı konsepsiyon olasılığını artırmakta, gebelik sonuçlarını iyileştirmekte ve postpartum hastalık alevlenme riskini azaltmaktadır.

- **Prekonsepsiyonel dönemde temel hedef remisyon ve risk optimizasyonudur:**

Konsepsiyon öncesi en az 3-6 aylık klinik remisyon sağlanmalı; teratojen ilaçlar uygun sürelerde kesilmeli (Metotreksat ≥ 3 ay, JAK inhibitörleri ≥ 1 ay, S1P modülatörleri $\geq 1-3$ ay), nutrisyonel eksiklikler düzeltilmeli ve sigara/narkotik gibi zararlı alışkanlıklar bırakılmalıdır.

- **Gebelikte tedavinin devamı esastır:**

Metotreksat, talidomid, JAK inhibitörleri ve S1P modülatörleri dışında kalan çoğu İBH ilacı gebelikte düşük risklidir. Kontrendikasyon yoksa, relapsı önlemek amacıyla tedavi tüm gebelik boyunca sürdürülmelidir.

- **Trimester bazlı gastroenteroloji takibi önerilir:**

Gebelik süresince her trimesterde gastroenteroloji değerlendirmesi yapılmalı; klinik, biyokimyasal ve gerektiğinde ilaç düzeyi izlemi planlanmalıdır.

- **Hastalık aktivite değerlendirmesi gebeliğe özgü yorumlanmalıdır:**

Gebelikte hemoglobin, albümin, sedimantasyon ve CRP fizyolojik olarak değişkenlik gösterebilir; fekal kalprotektin ise daha güvenilir bir aktivite belirteçidir. Endoskopi güçlü endikasyon varlığında, tercihen ikinci trimesterde yapılmalıdır.

- **Görüntülemeye radyasyondan kaçınılmalıdır:**

Hastalık izlemi için öncelikle ultrasonografi ve manyetik rezonans tercih edilmeli; bilgisayarlı tomografi ancak zorunlu durumlarda uygulanmalıdır.

- **Doğum şekli bireyselleştirilmelidir:**

Doğum şekli esas olarak kadın doğum uzmanı tarafından belirlenir; ancak aktif perianal hastalık, rektovajinal fistül öyküsü veya restoratif proktokolektomi varlığında multidisipliner değerlendirme sonrası sezaryen planlanabilir.

FERTİL DÖNEMDEKİ İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

- **Postpartum dönemde tedavi geciktirilmemelidir:**

Doğum sonrası mümkün olan en kısa sürede İBH tedavisi sürdürülmeli veya yeniden başlanmalıdır. Gebelikte güvenli kabul edilen ilaçlar genellikle laktasyon döneminde de düşük risklidir.

- **Neonatal aşı planlaması önemlidir:**

Gebelikte biyolojik ajan maruziyeti olan bebeklerde canlı aşılar ilk 6-12 ay (tercihen 12 ay) ertelenmeli; özellikle BCG aşısı açısından dikkatli olunmalıdır.

- **Erkek hastalarda fertilite yönetimi göz önünde bulundurulmalıdır:**

Erkek İBH hastalarında sulfasalazin yerine mesalazin tercih edilmeli, ftalat içeren 5-ASA preparatları kesilmeli ve metotreksat paternal teratojenite ve infertilite riski nedeniyle konsepsiyondan en az 3 ay önce bırakılmalıdır.

FERTİL DÖNEMDEKİ İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Kaynaklar

1. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J Crohns Colitis*. 2023;17(1):1-27. doi:10.1093/ecco-jcc/jja-c115
2. Selinger CP, Eaden J, Selby W, et al. Patients' knowledge of pregnancy-related issues in inflammatory bowel disease and validation of a novel assessment tool ('CCPKnow'). *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(1):57-63. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05130.x
3. Shmidt E, Dubinsky MC. Inflammatory Bowel Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(10S):60-68. doi:10.14309/ajg.0000000000001963
4. Sriranganathan D, Poo S, Segal JP. The impact of the ileoanal pouch on female fertility in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Disease*. 2022;24(8):918-924. doi:10.1111/codi.16123
5. Mahadevan U, Seow CH, Barnes EL, et al. Global Consensus Statement on the Management of Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2025;31(10):2615-2664. doi:10.1093/ibd/izaf171
6. Godny L, Svolos V, Williams AJ, et al. Multidisciplinary Perinatal Care in IBD. *J Crohns Colitis*. 2023;17(5):663-680. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac189
7. Brondfield MN, Mahadevan U. Inflammatory bowel disease in pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(8):504-523. doi:10.1038/s41575-023-00758-3
8. Khalili H, Granath F, Smedby KE, et al. Association Between Long-term Oral Contraceptive Use and Risk of Crohn's Disease Complications in a Nationwide Study. *Gastroenterology*. 2016;150(7):1561-1567.e1. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.041
9. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(4):564-571. doi:10.1038/ajg.2015.50
10. Lashner BA, Evans AA, Kirsner JB, Hanauer SB. Prevalence and incidence of inflammatory bowel disease in family members. *Gastroenterology*. 1986;91(6):1396-1400. doi:10.1016/0016-5085(86)90193-9
11. Joossens M, Van Steen K, Branche J, et al. Familial aggregation and antimicrobial response dose-dependently affect the risk for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(1):58-67. doi:10.1002/ibd.20985
12. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology*. 2001;120(4):816-819. doi:10.1053/gast.2001.22574
13. Moran GW, Gordon M, Sinopolou V, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: 2025. *Gut*. 2025;74(Suppl 2):s1-s101. Published 2025 Jun 23. doi:10.1136/gutjnl-2024-334395
14. Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis*. 2012;6(8):811-823. doi:10.1016/j.crohns.2012.04.009
15. Poturoglu S, Ormeci AC, Duman AE. Treatment of pregnant women with a diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(4):490-502. doi:10.4292/wj-gpt.v7.i4.490

16. Doherty J, Moore RL, Kivlehan C, et al. Trends in Faecal Calprotectin Levels During Pregnancy in Non-IBD Patients. *Ir Med J.* 2022;115(No.10):692. Published 2022 Dec 15.
17. Klajnbard A, Szecsi PB, Colov NP, et al. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(2):237-248. doi:10.1515/CC-LM.2010.033
18. ASGE Standard of Practice Committee, Shergill AK, Ben-Menachem T, et al. Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women [published correction appears in *Gastrointest Endosc.* 2013 May;77(5):833]. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(1):18-24. doi:10.1016/j.gie.2012.02.029
19. Pal P, D. Nageshwar Reddy, Manu Tandan. Endoscopy in Pregnancy: A Systematic Review. *Journal of Digestive Endoscopy.* 2021;12(03):138-150. doi:https://doi.org/10.1055/s-0041-1739567
20. Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol.* 2017;130(4):e210-e216. doi:10.1097/AOG.0000000000002355
21. Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug Safety and Risk of Adverse Outcomes for Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017;152(2):451-462.e2. doi:10.1053/j.gastro.2016.10.013
22. Nielsen OH, Gubatan JM, Kolho KL, Streett SE, Maxwell C. Updates on the management of inflammatory bowel disease from periconception to pregnancy and lactation. *Lancet.* 2024;403(10433):1291-1303. doi:10.1016/S0140-6736(24)00052-7
23. Aşı Portalı. Aşı takvimi. Aşı Portalı. <https://asi.saglik.gov.tr/bagisiklama-programi-ve-asi-takvimi/asi-takvimi.html>
24. Rotavirus vaccination. *Rotavirus.* Published July 19, 2024. <https://www.cdc.gov/rotavirus/vaccines/index.html>
25. Restellini S, Biedermann L, Hruz P, et al. Update on the Management of Inflammatory Bowel Disease during Pregnancy and Breastfeeding. *Digestion.* 2020;101 Suppl 1:27-42. doi:10.1159/000502886
26. Winter RW, Larsen MD, Magnussen B, Friedman S, Kammerlander H, Nørgård BM. Birth outcomes after preconception paternal exposure to methotrexate: A nationwide cohort study. *Reprod Toxicol.* 2017;74:219-223. doi:10.1016/j.reprotox.2017.10.004
27. Gutierrez JC, Hwang K. The toxicity of methotrexate in male fertility and paternal teratogenicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(1):51-58. doi:10.1080/17425255.2017.1230198
28. Russell MD, Dey M, Flint J, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids [published correction appears in *Rheumatology (Oxford).* 2022 Dec 13;:]. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(4):e48-e88. doi:10.1093/rheumatology/keac551
29. Gubatan J, Barber GE, Nielsen OH, et al. Paternal Medications in Inflammatory Bowel Disease and Male Fertility and Reproductive Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(9):2222-2238. doi:10.1016/j.cgh.2022.07.008
30. Bermas BL. Paternal safety of anti-rheumatic medications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;64:77-84. doi:10.1016/j.bpobgyn.2019.09.004

Yunus Emre Börü, Tarkan Karakan

Gazi Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Kanser Tanısı Olan İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Yönetim

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında (İBH) kolorektal kanser riskinin sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Özellikle uzun süreli hastalıkta kolorektal riski 2-3 kat yüksek olup bu durum Ülseratif Kolit (ÜK) ve kolonik tutulumlu Crohn Hastalığı'nda (CH) daha belirgindir.^(1,2) Genel kanser insidansına bakıldığında ise İBH hastalarında kanser prevalansı sağlıklı popülasyona göre 1.1 ile 1.58 kat daha fazladır.^(3,4) Çalışmalarda takip süresi sınırı olduğu ve hastalık süresi arttıkça bu oranın artacağı da akılda tutulmalıdır.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olan bireylerde sağlıklı popülasyona göre kanser riski daha yüksek olup, bu hastalarda kanser tanısı konulduğunda, inflamatuvar bağırsak hastalığının yönetimi hem hasta hem de hekim açısından oldukça zorlaşmaktadır. İBH tedavisini yöneten hekimler hastaların beklentisi, beklenen yaşam süresi, İBH tedavisinde kullanılan ajanların kanser hastalığına etkisi, onkolojik tedavilerin İBH üzerindeki etkisi gibi birçok faktörü göz önünde bulundurmalıdır.

Onkolojik Tedavilerin İBH Üzerine Etkisi

Onkolojik tedaviler oldukça güncel olup, sıklıkla yeni tedaviler kullanıma sunulmaktadır. Sیتotoksik kemoterapilerin yanında hormonoterapiler, immünoterapiler ve hedefli tedavi ajanları da kullanılmaktadır.

Literatürde malignite tanısı olan İBH hastalarını inceleyen en kapsamlı çalışmalardan biri olan Axelrad ve ark.'nın araştırması, malignite tanılı İBH hastalarında onkolojik tedavilerin etkisini değerlendiren önemli bir veri kaynağıdır. Bu çalışma, hem AGA5 hem de ECCO6 kılavuzları ile çeşitli meta-analizlerde⁽⁷⁾ referans alınan, yol gösterici nitelikteki çalışmalardan biri olarak kabul edilmektedir.⁽⁸⁾ Axelrad ve ark. yaptıkları çalışmada sadece sistemik kemoterapi alan aktif İBH hastalarının %30'unun kemoterapi sonrası remisyona girdiği ve inaktif İBH hastalarının %75'i'nin kemoterapi sonrası remisyonda devam ettiğini göstermişlerdir.⁽⁹⁾ Sadece hormonoterapi alan hastaların ise sadece %42'si remisyonda seyretmiştir.⁽⁹⁾

Sitotoksik kemoterapi alan hastaların %90'ı, yalnızca hormon tedavisi veya sitotoksik kemoterapi ile adjuvan hormon tedavisi kombinasyonunu alan hastaların ise %64'üne remisyonda seyretmiş olup, bu sonuçlar hormonoterapinin İBH alevlenme riskini arttırdığını göstermiştir⁹. İmmünoterapi alan hastaların ise %40'ının alevlenme geçirdiği ve bunların neredeyse üçte birinin biyolojik tedaviye gerek duyduğu gösterilmiştir.⁽¹⁰⁾

Bu sonuçlar, onkolojik tedavilerin türüne göre İBH aktivitesi üzerindeki etkilerin farklılık gösterebildiğini ve özellikle hormonoterapi ile immünoterapi alan hastaların İBH alevlenmesi açısından daha dikkatli izlenmesi gerektirdiğini göstermektedir.

İBH Tedavilerinin Onkolojik Hastalarda Kullanımı

İBH'nin yönetimi gastroenterologlar tarafından yürütülürken, kanser tedavisi medikal onkologlar tarafından planlanmakta ve uygulanmaktadır. Bu hasta grubunda, kanser tedavisi süresince İBH aktivitesinin yakından izlenmesi ve olası alevlenmelerin önlenmesi ve kanser tedavisinin en uygun şekilde gerçekleştirilmesi için sürecin gastroenterologlar ve onkologlar tarafından birlikte yönetilmesi gerekmektedir.

İBH tedavisinde kullanılan immünsüpresif ajanların, bağışıklık sistemini baskılayıcı etkileri nedeniyle enfeksiyon riskini artırabileceği ve kanser seyrini olumsuz etkileyebileceği ilk bakışta düşünülebilir. Ancak bu hasta grubunun değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında, İBH aktivitesinin kontrol altına alınmasının klinik olarak gerekli olduğu durumlarda, çoğu biyolojik ajan dâhil olmak üzere İBH'ye yönelik tedavilerin kullanımının uygun kabul edildiği görülmektedir. Bu yaklaşımı destekleyen veriler, immün aracılı hastalıkları olan ve kanser öyküsü bulunan hastaları da içeren geniş hasta serilerinde değerlendirilmiştir.

Bu konudaki en kapsamlı meta-analizlerden biri olan Shelton ve ark.'nın çalışmasında, immün aracılı hastalıklar nedeniyle immünsüpresif ilaç kullanan hastalar değerlendirilmiş; toplam 11.702 hastayı kapsayan ve 31.258 hasta-yıllık izlem süresini içeren veriler analiz edilmiştir. Bu meta-analizde anti-TNF tedavisi alan, immünmodülatör tedavi alan ve immünsüpresif tedavi almayan hastalar arasında kanser rekürrensi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada kombi-

ne immünsupresif alan hastaların verilerini içeren çalışmalar değerlendirildiğinde tekli tedaviler ile kombine tedaviler arasında kanser rekürrensi açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.⁽¹¹⁻¹³⁾ Hastalar, immünsupresif tedavisi, kanser tanısı sonrası 6 yıl içinde başlanan ve 6 yıldan sonra başlanan hastalar olarak ayrıldıklarında da iki grup arasında kanser rekürrensi açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu meta-analize romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve psöriasis hastaları dahil edilmiştir.⁽¹⁴⁾

Daha yakın zamanda yapılan bir retrospektif çalışmada ise Holmer ve ark., hem kanser tanısı hem de İBH hastası olan bir popülasyonu değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada hastalar anti-TNF tedavisi alanlar, non-anti-TNF biyolojik tedavi alanlar ve immünmodülatör tedavi alan kişiler olarak üç grupta incelenmiş; ayrıca aktif kanser hastaları (son 5 yıl içinde kanser tanısı alan) ile geçirilmiş kanser hastaları (5 yıldan uzun süre önce kanser tanısı alan hastalar) şeklinde iki ayrı kohortta değerlendirmişlerdir. Aktif kanser hastalarında progresyonsuz sağ kalım, geçirilmiş kanser hastalarında ise rekürrenssiz sağkalım değerlendirilmiştir. Aktif kanser hastalarında anti-TNF alanlar ile non-anti-TNF biyolojik alanlar arasında progresyonsuz sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Benzer şekilde geçirilmiş kanser hastalarında da anti-TNF tedavi alanlar ile non-anti-TNF biyolojik ajan alanlar arasında rekürrenssiz sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu çalışmada immünmodülatör tedavi kapsamında tiyopürin ve metotreksat kullanımı değerlendirilmiştir. Tofasitinib gibi küçük molekül ajanlar non-anti-TNF biyolojik ajan grubuna dâhil edilmemiştir.⁽¹⁵⁾

Vedolizumab alan, anti-TNF alan ve immün supresif tedavi almayan İBH hastalarının değerlendirildiği başka bir çalışmada, bu üç grup arasında yeni veya rekürren kanser gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.⁽¹⁶⁾ Kanser öyküsü bulunan İBH hastalarının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise, vedolizumab veya ustekinumab maruziyetinin; immünmodülatör alanlar, anti-TNF alanlar ya da immünsupresif tedavi almayanlar ile karşılaştırıldığında, yeni veya rekürren kanser gelişme riskini artırmadığı gösterilmiştir.⁽¹⁷⁾ Bu bilgiler ışığında kanser tanısı olan İBH hastalarında ilaç seçiminde önemli olanın kanserden ziyade hastalığın kontrol altında olması gerektiği vurgulanmıştır.

Bununla birlikte, özellikle non-anti-TNF biyolojik ajanlar ile yapılan çalışmaların küçük örneklem büyüklükleri ile gerçekleştirilmiş olduğu unutulmamalıdır. Yeni tedavi seçeneklerinin klinik kullanıma girmesiyle birlikte mevcut veriler artmakta ve kanıt düzeyi güçlenmektedir; ancak güncel çalışmalar her ne kadar umut verici sonuçlar sunsa da, kesin klinik kararlar vermek için henüz yeterli örneklem büyüklüğüne sahip değildir. Bu nedenle klinisyenlerin mevcut verileri göz önünde bulundurarak dikkatli ve bireyselleştirilmiş bir yaklaşım benimsemeleri gerekmektedir.

Bununla birlikte, her ne kadar genel olarak biyolojik ve immünsupresif tedavilerin kanser rekürrensi açısından belirgin bir risk artışı göstermediği bildirilmiş olsa da, bazı ilaç grupları için malignite tipine özgü istisnai durumlar mevcuttur ve bu durumlarda daha temkinli bir yaklaşım gereklidir.

Tiyopürin kullanımı ile lenfoma ve non-melanom cilt kanseri (NMSC) riskinde artış olması nedeniyle, tiyopürin tedavisi almakta olan hastalarda lenfoma gelişirse tedavi kesilmesi önerilmektedir. Birden fazla veya tekrarlayan non-melanom cilt kanseri gelişen hastalarda da tiyopürin tedavisinin sonlandırılması düşünülmelidir.⁽⁵⁾

Anti-TNF tedavisi sırasında melanom gelişmesi halinde tedavi kesilmelidir; lenfoma gelişmesi durumunda ise anti-TNF tedavisinin sonlandırılması değerlendirilmelidir.⁽⁵⁾

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, kanser tanısı olan İBH hastalarının yönetiminde temel yaklaşımın, onkolojik prognoz ile İBH hastalık kontrolü arasında dengeli ve bireyselleştirilmiş bir strateji oluşturmak olduğu görülmektedir. Aktif ve kontrolsüz İBH'nin hem yaşam kalitesini bozduğu hem de onkolojik tedavilerin etkinliğini ve sürekliliğini olumsuz etkileyebileceği dikkate alındığında, gerekli durumlarda İBH'nin etkin biçimde tedavi edilmesi klinik olarak meşru ve çoğu zaman zorunludur. Mevcut veriler, anti-TNF ajanlar, vedolizumab ve ustekinumab gibi biyolojik tedavilerin, uygun hasta seçimi yapıldığında, kanser rekürrensi açısından belirgin bir risk artışı göstermediğini düşündürmektedir. Bununla birlikte tiyopürinler ve bazı ajanlar için malignite tipine özgü risklerin bulunduğu unutulmamalı; özellikle lenfoma, melanom ve tekrarlayan non-melanom cilt kanserlerinde daha temkinli davranılmalıdır. Sonuç olarak, bu hasta grubunda tedavi kararları kanser

tipi, hastalığın evresi, beklenen yaşam süresi ve İBH aktivitesi göz önünde bulundurularak multidisipliner bir yaklaşımla (gastroenteroloji-onkoloji iş birliği) alınmalı; standart algoritmalarından ziyade kişiselleştirilmiş tedavi planları tercih edilmelidir.

Kronik Böbrek Hastalarında İBH Yönetimi

İBH'nın ekstraintestinal bulguları arasında böbrek tutulumu da yer almaktadır. Böbrek ve idrar yolları tutulumu inflamatuvar bağırsak hastalarının %4 ila 23'ü arasında görülmektedir.⁽¹⁸⁾ Böbrek taşları, tübülointerstisyel nefrit, glomerülofrit, sekonder amiloidoz ve ilaçlara bağlı komplikasyonlar İBH'nın böbrek tutulumuna ya da komplikasyonlarına bağlı olarak görülen tablolardır.⁽¹⁹⁾ Bu renal bulguların varlığına ek olarak İBH hastalarının %5 ila 15'inde Kronik böbrek hastalığı (KBH) geliştiği bildirilmektedir.^(19,20) İlginç bir şekilde İBH hastalarında KBH gelişme riskinin erken yaşta daha yüksek olduğu ve yaş ilerledikçe bu riskin azaldığı gösterilmiştir.⁽²¹⁾ Kronik böbrek hastalığı (KBH) tanımı, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ve National Kidney Foundation'ın Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) tarafından; 3 aydan uzun süre devam eden böbrek hasarı veya glomerüler filtrasyon hızının (GFR) $<60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ olması şeklinde tanımlanmıştır.^(22,23)

Bu hasta grubunda böbrek fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmelidir; ancak, izleme aralıkları net olmayıp klinisyene bağlıdır. Özellikle nefrotoksik etkileri olan herhangi bir İBH tedavisinin başlanmasından önce, böbrek fonksiyonlarının başlangıç değerlendirmesi unutulmamalıdır. Sonraki izleme sıklığı, KBH evresiyle orantılı olup, daha ileri evre KBH hastalarında daha sık değerlendirme gereklidir.⁽²²⁾ Bu takipler serum kreatinin ölçümü, eGFR hesaplanması ve albüminüri tetkiklerini içerir; albüminüri, böbrek fonksiyonlarının bozulmasının erken bir göstergesi olabilir.

Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Medikal Tedavilerin Kullanımı

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler karaciğerde metabolize edilip %1'in altında idrarla atılır.⁽²⁴⁾ Bu sebeple diyalize giren hastalarda dahi güvenle kullanılabilirler.⁽²⁵⁾ Ancak KBH hastalarında kortikosteroid ilişkili yan etkilerin görülme riskinin arttığı akılda tutulmalıdır.⁽²⁶⁾

Aminosalisilatlar

5-Aminosalisilikasit (ASA)'ya bağlı böbrek hastalığı öngörülemez olup, KBH'de değişmiş veya artmış bir risk olduğunu gösteren net bir kanıt yoktur. Yine de KBH hastalarında dikkatli olmak gerekmektedir. Üreticiler GFR <20 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda mesalazin kullanımına karşı uyarıda bulunmakta ve eGFR <50 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda en düşük dozun kullanılmasını ve yakın izlem yapılmasını önermektedir.

Britanya Gastroenteroloji Derneği, 5-ASA ajanları kullanan tüm hastalarda böbrek fonksiyonlarının izlenmesini önermektedir; eGFR başlangıçta, tedaviye başladıktan 2-3 ay sonra ve ardından yıllık olarak ölçülmelidir.⁽²⁷⁾

GFR <10 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda sülfasalazin kullanılacaksa doz azaltılmalı ve dikkatli kullanılmalıdır. Sülfasalazin reçetelenirken, özellikle aktif inflamatuvar hastalıkta artmış gastrointestinal kayıplar durumunda, dehidratasyondan kaçınmak için yeterli sıvı alımı önerilmektedir. Ancak sıvı kısıtlaması olan hastalarda, hastayı takip eden nefrologa danışarak tedavi düzenlemesi yapılması önerilir.⁽²⁵⁾

Akut interstisyel nefrit mesalazinin iyi bilinen bir idiosenkritik yan etkisidir. Sülfasalazin ise sülfapiridin gibi metabolitleri aracılığıyla kristalüriye sebep olabilmektedir. Böbrek disfonksiyonu ve dehidratasyon kristalürinin önemli risk faktörlerindendir.

Azatiopürin

GFR <50 mL/dk/1.73 m² olmadıkça doz azaltımı gerekmemektedir. GFR 10-50 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda dozun %25 azaltılması, GFR <10 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda ise dozun %50 azaltılması önerilmektedir.⁽²⁵⁾

Azatiyoprin ve merkaptopurin, orta düzeyde (%30) protein bağlanma özelliğine sahiptir ve kısmen diyalizle uzaklaştırılabilir. Bu nedenle, gece yatmadan önce veya diyaliz sonrasında dozlama önerilir. Ayrıca, diyaliz tedavisinde önemli değişiklikler olduğunda, terapötik ilaç düzeyi izlemi (TDM) dikkatle yapılmalıdır.⁽²⁸⁾

Azatiopürinin nefrotoksitesi beklenen bir durum olmayıp, çok nadir görülmektedir.

Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ajanlar, yüksek moleküler ağırlığa sahiptir ve böbrek yoluyla atılım başlıca eliminasyon yolları değildir. Bu nedenle, biyolojik ilaçların eliminasyonu genellikle böbrek fonksiyonundan etkilenmez ve KBH'sı olan İBH hastalarında rutin doz ayarlaması gerektirmez.

Anti- TNF (Tümör Nekroz Faktörü Alfa İnhibitörleri) Alfa

İnflisimab, adalimumab, etanersept, sertolizumab ve golimumab, anti-TNF-alfa grubuna ait biyolojik ajanlardır. Farmakokinetikleri değişmediği için KBH ve hemodiyaliz (HD) hastalarında doz ayarlaması gerekmeden kullanılabilirler. İntravenöz olarak verilen tedavileri verirken HD hastalarında aşırı sıvı yüklemekten kaçınmaya dikkat edilmelidir.

Anti-TNF tedavileri KBH hastalarında güvenli olmalarına karşın, yeni anti-TNF alfa tedavisi başlanan İBH hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmada, anti-TNF kullanımının GFR'de %30'luk bir düşüşle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu düşüş ilk bakışta ilaçların güvenilirliğini sorgulatır gibi görünse de, aslında bunun kas kütleindeki değişikliklerin kreatinin düzeylerini etkilemesinden mi, yoksa çalışma popülasyonunun (ortalama yaş 67,4; %93,5 erkek) anti-TNF'ye bağlı geliştiği öne sürülen lupus benzeri etkilere daha yatkın olmasından mı kaynaklandığı net değildir.⁽²⁹⁾ Yine başka bir inflamatuvar hastalık olan Romatoid Artrit (RA) hastalarında yapılan çalışmalarda ise böbrek fonksiyonlarının anti-TNF ilaçlarla düzeldiği gösterildi.⁽³⁰⁾ de Sumida ve ark.'larının yaptığı çalışmada GFR düşüşünün anti-TNF ilaçların etkisinden ziyade yukarıda öne sürülen sebeplerden olabileceğini düşündürmektedir.

Anti-TNF alfa'nın böbrek yan etkisi olan Anti-TNF alfa ilişkili renal hastalık ise 1000'de 0.9 gibi nadir bir durum olup, bu yan etki geliştiğinde ilaç kesilmesi gerekmektedir.⁽³¹⁾

Anti-İnterlökinler

Anti-İnterlökin tedaviler, guselkumab, risankizumab ve mirikizumab gibi ajanları içermektedir. GFR düşüklüğü, ilacın farmakokinetiğini anlamlı düzeyde etkilemez; bu da kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda standart dozlama rejimlerinin

uygulanabilmesine olanak tanır.⁽²⁵⁾ Ustekinumab kullanımı, hemodiyalize (HD) giren İBH ve psöriyazis hastalarını içeren üç vaka sunumunda bildirilmiştir. Her ne kadar yalnızca üç vaka, genel bir çıkarım yapmak için yetersiz olsa da, bu vakalarda anti-İnterlökin tedavilerinin etkili ve güvenli olduğu görülmüştür.⁽³²⁻³⁴⁾

Anti-İnterlökin tedavilerin böbrek üzerine güvenli olduğu varsayılmaktadır. Literatürde akut interstisyel nefrit, fokal segmental glomerüloskleroz ve kresentik IgA glomerülofrit vakaları bildirilmiştir. Her üç olguda da, IL-23 tedavisinin kesilmesi ve steroid tedavisi uygulanmasının ardından böbrek fonksiyonlarının normale dönmüştür.⁽³⁵⁻³⁷⁾

Vedolizumab

Böbrek fonksiyon bozukluğu, vedolizumab'ın farmakokinetiğini anlamlı düzeyde etkilemez; bu nedenle, standart dozlama rejimleriyle kullanılabilir²⁵. Farmakokinetiği nedeniyle HD'e giren hastalarda da güvenli olduğu düşünülmektedir. Vedolizumabın da HD'de güvenli bir şekilde kullanıldığını gösteren bir vaka bildirimi mevcuttur.⁽³⁸⁾

Faz 3 çalışmasından elde edilen 8 yıllık güvenlilik verilerinde⁽³⁹⁾ ve bir sistematik derlemede⁽⁴⁰⁾, böbrek komplikasyonlarından bahsetmemektedir.

Janus Kinaz (JAK) İnhibitörleri

JAK inhibitörleri, tofasitinib, upadasitinib ve filgotinib gibi ajanları içermektedir.

Tofasitinib

Tofasitinib'in yaklaşık %30'u, metabolize olmadan idrarda atılmaktadır. Üretici firma bilgilerine göre, eGFR < 50 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda dozun %50 oranında azaltılması önerilmektedir. İlacın diyaliz ile eliminasyonunun da minimal olması sebebiyle HD hastalarında da %50 doz azaltımı ile verilebileceği belirtilmektedir.⁽²⁸⁾

Upadasitinib

İlacın %24'ü idrarla, %38'i ise dışkı ile değişmeden atılır.⁽⁴¹⁾ Üretici ürün bilgilerine göre, böbrek yetmezliği durumunda upadacitinib için doz ayarlaması gerekli değildir,⁽²⁵⁾ ancak, ilacın doza bağlı yan etki profili ve bu konuda mevcut veri yetersizliği göz önüne alındığında, dikkatli bir dozlama ile verilmesi gerektiği söylenebilir.

Hilley ve ark. HD'e girmeyen bir KBH hastası olan, daha önce biyolojik tedavi almış **akut şiddetli ülseratif kolit** hastasında, **standart doz upadacitinib'in kurtarma tedavisi olarak güvenli kullanımını** bildirmişlerdir. Serum kreatinin ve GFR, indüksiyon ve idame dozları sırasında stabil kalmıştır; ancak, indüksiyon sırasında hızlı klinik iyileşme ve herpes zoster riskiyle ilgili endişeler nedeniyle, hızlı bir doz azaltımı (3 gün boyunca günde 45 mg, ardından 8 hafta boyunca günde 30 mg ve sonrasında günde 15 mg idame dozu) uygulanmıştır.⁽⁴²⁾

Literatürde bildirilen tek HD'e girip upadacitinib alan vaka da Krose ve ark. tarafından bildirilmiştir. Hasta 19 yaşında protein kaybettiren enteropati hastası olup tedavi sırasında hastada böbrek yetmezliği gelişmiş ve hemodiyaliz gereksinimi ortaya çıkmıştır. Terapötik ilaç düzeyi izleme sonuçlarına dayanarak, doz günde bir kez 30 mg'dan günde iki kez 45 mg'a kademeli olarak artırılmıştır. Yüksek dozda klinik iyileşme sağlanmış, ayrıca ilaca bağlı belirgin bir toksisite belirtisi veya semptomu gözlenmemiştir.

Uzun dönem güvenlik verilerinde böbrek üzerinde herhangi bir risk bildirmemektedir 43. Herpes zoster (zona) enfeksiyonları, venöz tromboemboli, malignite ve kardiyovasküler komplikasyonlar dozla ilişkili olarak değerlendirilmesi sebebiyle en düşük etkin doz kullanılmaya çalışılmalıdır.

Filgotinib

Filgotinib ve metabolitleri esas olarak böbrek yoluyla (%85) atılır; daha küçük bir kısmı ise dışkı ile (%15) vücuttan uzaklaştırılır. Üretici firma bilgilerine göre, eGFR < 60 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda dozun %50 oranında azaltılması önerilmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ve HD hastalarında kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Sifingozin-1 Fosfat (S1P) Reseptör Modülatörleri

Sphingosine-1 Fosfat (S1P) reseptör modülatörleri, ozanimod, etrasimod ve fingolimod gibi ajanları içermektedir. S1P reseptör modülatörleri esas olarak karaciğerde, özellikle CYP3A4 ile metabolize edilir ve safra yoluyla atılır; yalnızca çok küçük bir kısmı değişmeden idrarla atılır. Bu sebeple böbrek fonksiyon bozuklukları ilacın farmakokinetiğini anlamlı düzeyde etkilemez.

S1P reseptör modölatörleri, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, hatta son dönem böbrek hastalığı (ESKD) durumunda bile, doz ayarlaması gerektirmeyen ilaçlardır.⁽⁴⁴⁾ Ancak yeni ilaçlarda, gerçek yaşam verilerinin ve pazarlama sonrası güvenlilik çalışmalarının yetersizliği sebebiyle, bu ilaçların böbrek hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılması önerilmektedir.

Hemodiyaliz hastalarında S1P reseptör modölatörlerinin kullanımı ile ilgili literatürde veri bulunmamaktadır.

Kalp Yetmezliği ve Koroner Arter Hastalığı Olan Hastalarda İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Yönetimi

Koroner Arter Hastalığı ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

Akut koroner sendrom (AKS) riskinin inflamatuvar durumlarda arttığı hem hayvan hem de insan modellerinde iyi bir şekilde ortaya konmuştur. Sistemik inflamasyon belirteçleri olan homosistein, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) düzeylerinin yüksekliği de AKS ve kalp yetmezliği (KY) riskini arttırmaktadır.⁴⁵ İnflamatuvar bağırsak hastalığında (İBH) da sistemik enflamasyona sekonder homosistein, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) düzeyleri yüksektir.⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾

Özellikle Romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında yapılan çalışmalarda inflamasyon ile kardiyovasküler hastalık (KVH) ilişkisi güçlü bir şekilde ortaya konmuştur. Bununla birlikte, İBH ile KVH arasındaki ilişki bu kadar net değildir. İBH hastalık aktivitesi ile tromboembolik hastalık insidansı arasındaki ilişki bilinmesine rağmen,^(50,51) İBH ile kardiyovasküler hastalıklar konusundaki güncel veriler çelişkilidir.

Yaklaşık 20.000 hastayı içeren bir retrospektif çalışmada, ilaç reçetelenmesiyle tanımlanan aktif İBH alevlenmeleri sırasında KVH olayları istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulunmuştur. Yine, aktif alevlenmesi olan hastalarda miyokard enfarktüsü (MI) için göreceli risk 1,49 (GA: 1,16-1,93), persistan İBH aktivitesi olanlarda ise 2,05 (GA: 1,58-2,65) olarak saptanmıştır. İnme ve kardiyovasküler ölüme ilişkin göreceli riskler de benzer şekilde artmış olup, remisyon dönemlerinde risk oranı kontrol grubuyla benzer bildirilmiştir.⁽⁵²⁾ Ancak, bu retrospektif analizde

kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri olan sigara kullanımı ve obezite dikkate alınmamıştır. Tayvan'da yapılan ortalama 13 yıllık verilerin tarandığı başka bir retrospektif çalışmada ise, geleneksel kardiyovasküler hastalık risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra, İBH hastalarında AKS gelişimi için risk oranını 1,72 olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın iki alameti farikası bulunmaktadır. İlk AKS risk oranının yılda bir kez yatışı olan İBH hastalarında 1.26 iken, yılda iki veya daha fazla yatışı olan hastalarda 19.8'e çıkmasıdır. İkincisi ise AKS insidansı her iki kohortta (İBH olan ve olmayan) yaşla birlikte artmıştır; ancak yaşa özgü İBH olanlar ile olmayanlar arasındaki göreceli risk genç yaş grubunda en yüksek saptanmıştır (insidans hız oranı 3,80; %95 GA, 3,42-4,23). Buna karşılık, en ileri yaş grubunda insidans en yüksek olmasına rağmen düzeltilmiş risk oranı 1,70'e (%95 GA, 1,46-2,00) düşmüştür.⁽⁵³⁾ Bu bulgular, Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştiren bir meta-analizde de doğrulanmıştır.⁽⁵⁴⁾ Yine başka bir meta-analizde genç hastalarda (<50 yaş) iskemik kalp hastalığı riskinin ileri yaş grubuna kıyasla (>50 yaş) daha yüksek olduğunu gösterilmiştir.⁽⁵⁵⁾

200000 civarı İBH hastası ve 5750000 civarı kontrol grubunun değerlendirildiği bir meta-analizde ise venöz tromboemboli ve iskemik kalp hastalığı riski İBH hastalarında daha yüksek bulunmasına karşın kardiyovasküler hastalıklara mortaliteye bakıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.⁽⁵⁶⁾ Bu bulguları destekleyen başka bir çalışmada Amerika'da yapılmış olup yaş, akut böbrek hasarı, gastrointestinal kanama, sepsis, dislipidemi, koroner revaskülarizasyon, kardiyojenik şok, akut koroner sendrom tipi, kilo kaybı, sıvı ve elektrolit bozuklukları, hipotiroidi ve koagülopati için düzeltme yapıldıktan sonra, hastane içi mortalitenin inflamatuvar bağırsak hastalığı-akut koroner sendrom kohortunda (%3,9), inflamatuvar bağırsak hastalığı olmayan kohorta (%5,3) kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır.⁽⁵⁷⁾

Bu veriler ışığında, KAH riskinin, özellikle İBH'li genç popülasyonda, İBH'si olmayan yaşlılarına kıyasla belirgin ölçüde arttığı görülmektedir. Bu nedenle, bu hastaların klinik yakınmaları değerlendirilirken KAH riski mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Öte yandan, İBH hastalarında KAH riskinde artış saptanmasına rağmen kardiyovasküler mortalitenin arttığı gösterilmemiştir. KAH riskindeki bu artışın aktif hastalığı

ÖZEL HASTA GRUPLARINDA HASTA YÖNETİMİ

olan bireylerde daha belirgin olduğu dikkat çekmektedir. Bu durum, uygun ve etkin tedavi ile hastalığın remisyona sokulmasının önemini ortaya koymakta; özellikle eşlik eden veya potansiyel koroner arter hastalığı bulunan İBH hastalarında optimal hastalık kontrolünün kritik rolünü vurgulamaktadır.

Aritmiler ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığının uzamış atriyal ileti süreleri ile ilişkili olduğu ve bunun ciddi atriyal aritmiler açısından potansiyel bir risk oluşturduğu gösterilmiştir; ancak altta yatan mekanizması halen bilinmemektedir.⁽⁵⁸⁾

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), atriyal fibrilasyon gelişme riskinde de artış ile ilişkilidir. Toplam 62.287 İBH hastası ve 367.337 kontrolün değerlendirildiği bir meta-analizde İBH hastalarında atriyal fibrilasyon riski anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.⁽⁵⁹⁾ Başka bir çalışmada ise atriyal fibrilasyon insidansındaki artışı KAH riskindeki artış gibi, inflamatuvar bağırsak hastalığı alevlenmeleri sırasında ve persistan hastalık aktivitesi dönemlerinde ortaya çıktığını; buna karşın remisyon dönemlerinde böyle bir artış izlenmediğini gösterilmiştir.⁽⁶⁰⁾

İBH hastalarında aritmi gelişiminin önlenmesi ve aritmi gelişmiş hastalarda hastalığın etkin biçimde kontrol altına alınması büyük önem taşımaktadır.

Kalp Yetmezliği ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

Eşzamanlı İBH ve KY bulunan hastalarda, yalnızca İBH'si olan hastalara kıyasla İBH ile ilişkili hastaneye yatış, alevlenme, komplikasyon gelişimi, pankolit risklerinin daha yüksek olduğunu saptamıştır.⁽⁶¹⁾ Aynı zamanda, İBH'nin kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riskinde artış ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kah ve aritmide olduğu gibi kalp yetmezliğinde de hastaneye yatıştaki bu risk artışının İBH alevlenmeleri ve persistan hastalık aktivitesi dönemlerinde anlamlı, ancak remisyon dönemlerinde anlamlı olmadığını ortaya koymuştur.⁽⁶²⁾

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tedavisinin Etkileri

Remisyon indüksiyonunda kullanılan kortikosteroidler, kalp yetmezliği ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkilidir.⁽⁶³⁾ On iki aylık bir dönem içinde >3000 mg prednizon veya eşdeğeri kortikosteroid maruziyetinin, anti-TNF

ilaç kullanımına kıyasla kardiyak olaylar ve majör advers kardiyovasküler olaylar açısından artmış riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁽⁶⁴⁾

Her ne kadar steroid kullanımı daha riskli olsa da anti-TNF ajanlar da kalp yetmezliğinde kontrendike olup, NYHA sınıf III-IV kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.⁽⁶⁵⁾ FDA infliksimab'ın, özellikle >5 mg/kg dozlarda, orta-ağır kalp yetmezliği olan hastalarda kontrendike olduğunu ve yeni gelişen veya kötüleşen kalp yetmezliği riski ile ilişkili olduğunu belirtir.

Oral JAK-1 inhibitörü olan tofasitinib de, ≥ 50 yaş ve en az bir kardiyovasküler risk faktörü bulunan hastalarda majör advers kardiyak olay (MACE) riskini arttığını göstermiştir.⁽⁶⁶⁾ Buna karşılık, tofasitinib alan ÜK hastalarında tedavisi sonrası lipid düzeylerinin başlangıca kıyasla değişmediği⁽⁶⁷⁾ ve majör advers kardiyovasküler olayların nadir olduğunu bildiren çalışmalar da vardır.^(67,68) Ancak yine de Britanya Gastroenteroloji Cemiyeti (BSG) İBH hastalarında JAK inhibitörlerinden mümkünse kaçınılmak gerektiğinin altını çizmektedir. Ancak verilmesi gereken durumlarda düşük doz vererek ve yakın kardiyovasküler takip ile verilmesi gerektiğini belirtir.⁽⁶⁹⁾

Yeni bir aile olan Sfingozin-1-Fosfat (S1P) reseptör modülatörleri kardiyak aritmiler, kronik kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, perikardit ve kan basıncı artışı ile ilişkilendirilmiştir.⁽⁶⁹⁾ Son 6 ay içinde miyokard enfarktüsü, inme veya geçici iskemik atak (TİA) öyküsü olan, dekompanse kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış gerektirmiş olan ya da NYHA sınıf III-IV kalp yetmezliği olan, pacemaker bulunmayan 2. veya 3. derece atriyoventriküler blok, pacemaker olmaksızın hasta sinüs sendromu, tedavi edilmemiş ciddi bradikardi, QTc uzaması (>500 ms) veya QT uzatıcı ilaçlarla eşzamanlı kullanımı olan hastalarda S1P reseptör modülatörleri kontrendikedir.

Sonuç olarak kalp yetmezliği ve/veya koroner arter hastalığı bulunan İBH hastalarının yönetiminde temel hedefin hastalık aktivitesinin etkin ve sürdürülebilir biçimde kontrol altına alınması olduğu görülmektedir. Aktif ve persistan inflamasyonun kardiyovasküler olay riskini belirgin biçimde artırdığı dikkate alındığında, remisyonun sağlanması yalnızca gastrointestinal sonuçlar açısından değil, kardiyovasküler prognoz açısından da kritik öneme sahiptir. Tedavi seçiminde kortikosteroidlerin

mümkün olan en kısa süre ve en düşük dozda kullanılması, NYHA sınıf III-IV kalp yetmezliği olan hastalarda anti-TNF ajanlardan kaçınılması, kardiyovasküler risk profili yüksek hastalarda JAK inhibitörlerinin dikkatle değerlendirilmesi ve mümkünse alternatif ajanların tercih edilmesi önerilmelidir. S1P reseptör modölatörleri ise belirgin kardiyak kontrendikasyonlar nedeniyle bu hasta grubunda ancak çok seçilmiş olgularda ve kapsamlı kardiyolojik değerlendirme sonrası gündeme gelmelidir. Sonuç olarak, bu karmaşık hasta grubunda tedavi kararları bireyselleştirilmeli, gastroenterolog ve kardiolog iş birliği içinde alınmalı ve kardiyovasküler komorbiditeler tedavi algoritmasının ayrılmaz bir parçası olarak ele alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Jess, T., Gamborg, M., ... P. M.-O. journal of the & 2005, undefined. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. journals.lww.comT Jess, M Gamborg, P Matzen, P Munkholm, TIA SørensenOfficial journal of the American College of Gastroenterology ACG, 2005•journals.lww.com https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2005/12000/increased_risk_of_intestinal_cancer_in_crohn_s.20.aspx.
2. Lutgens, M. W. M. D. et al. Declining Risk of Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: An Updated Meta-analysis of Population-based Cohort Studies. *Inflamm. Bowel Dis.* 19, 789-799 (2013).
3. Seo, J. et al. P1228 Cancer incidence in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide population-based study from Korea. *J. Crohns Colitis* 19, i2223-i2224 (2025).
4. Taborelli Id, M. et al. Risk of intestinal and extra-intestinal cancers in patients with inflammatory bowel diseases: A population-based cohort study in northeastern Italy. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235142> (2020) doi:10.1371/journal.pone.0235142.
5. Axelrad, J. E., Hashash, J. G. & Itzkowitz, S. H. CLINICAL PRACTICE UPDATES AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease in Patients With Malignancy: Commentary. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 22, 1365-1372 (2024).
6. Gordon, H. et al. ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J. Crohns Colitis* 17, 827-854 (2023).
7. Grimsdottir, S., Attauabi, M., Kristine Dahl, E., Burisch, J. & Seidelin, J. B. Systematic Review with Meta-analysis: The Impact of Cancer Treatments on the Disease Activity of Inflammatory Bowel Diseases. *J. Crohns Colitis* 17, 1139-1153 (2023).
8. Axelrad, J. E., Fowler, S. A., Friedman, S., Ananthakrishnan, A. N. & Yajnik, V. Effects of cancer treatment on inflammatory bowel disease remission and reactivation. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 10, (2012).
9. Axelrad, J. E. et al. Hormone Therapy for Cancer Is a Risk Factor for Relapse of Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 18, 872-880.e1 (2020).
10. Meserve, J. et al. Safety and Tolerability of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Pre-existing Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 53, 374 (2020).
11. Scott, F. I. et al. Risk of Nonmelanoma Skin Cancer Associated With the Use of Immunosuppressant and Biologic Agents in Patients With a History of Autoimmune Disease and Nonmelanoma Skin Cancer. *JAMA Dermatol.* 152, 164-172 (2016).
12. Axelrad, J. et al. Risk of New or Recurrent Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Previous Cancer Exposed to Immunosuppressive and Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 14, 58-64 (2016).
13. Algaba, A. et al. Incidence, management, and course of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis* 9, 326-333 (2015).
14. Shelton, E. et al. Cancer Recurrence Following Immune-suppressive Therapies in Patients With Immune-mediated Diseases: a Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 151, 97 (2016).

15. Holmer, A. K. et al. Comparative Safety of Biologic Agents in Patients With Inflammatory Bowel Disease With Active or Recent Malignancy: A Multi-Center Cohort Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 21, 1598-1606.e5 (2023).
16. Vedamurthy, A., Gangasani, N. & Ananthakrishnan, A. N. Vedolizumab or Tumor Necrosis Factor Antagonist Use and Risk of New or Recurrent Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease With Prior Malignancy: A Retrospective Cohort Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 20, 88-95 (2022).
17. Hong, S. J. et al. Ustekinumab and Vedolizumab Are Not Associated With Subsequent Cancer in IBD Patients with Prior Malignancy. *Inflamm. Bowel Dis.* 28, 1826-1832 (2022).
18. Tremaine, W. J. Renal and urinary complications of inflammatory bowel disease. *Consultant* 38, 2079 (1998).
19. Lewis, B. et al. Frequency and risk factors of renal insufficiency in inflammatory bowel disease inpatients. *Inflamm Bowel Dis* 19, 1846-1851 (2013).
20. Han, X. et al. Concurrent chronic kidney disease in patients with inflammatory bowel disease, a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 11, 1485087 (2024).
21. Vajravelu, R. K. et al. Inflammatory Bowel Diseases Are Associated With an Increased Risk for Chronic Kidney Disease, Which Decreases With Age. *Clin Gastroenterol Hepatol* 18, 2262 (2019).
22. Stevens, P. E. et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 105, S117-S314 (2024).
23. Drawz, P. & Rahman, M. Chronic Kidney Disease. <https://doi.org/10.7326/AITC201506020> 162, ITC1-ITC14 (2015).
24. Escher, G., Frey, F. J. & Frey, B. M. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase accounts for low prednisolone/prednisone ratios in the kidney. *Endocrinology* 135, 101-106 (1994).
25. Chen, L. et al. Prescribing Inflammatory Bowel Disease Medications in Chronic Kidney Disease: A Practical Guide. *Aliment Pharmacol Ther* 62, 400-418 (2025).
26. Oh, G. J. et al. Steroid-Associated Side Effects in Patients With Primary Proteinuric Kidney Disease. *Kidney Int Rep* 4, 1608 (2019).
27. Qazi, U. Inflammatory bowel disease in adults. *InnovAIT: Education and inspiration for general practice* 15, 97-105 (2022).
28. Ashley, C., Dunleavy, A. & Cunningham, J. The Renal Drug Handbook : The Ultimate Prescribing Guide for Renal Practitioners, 5th Edition. The Renal Drug Handbook <https://doi.org/10.1201/9780429460418> (2018) doi:10.1201/9780429460418.
29. Sumida, K. et al. Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy and Risk of Kidney Function Decline and Mortality in Inflammatory Bowel Disease. *JAMA Netw Open* 7, e246822-e246822 (2024).
30. Kim, H. W. et al. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment of rheumatoid arthritis and chronic kidney disease. *Rheumatol Int* 35, 727-734 (2015).
31. Piga, M. et al. Biologics-induced autoimmune renal disorders in chronic inflammatory rheumatic diseases: Systematic literature review and analysis of a monocentric cohort. *Autoimmun Rev* 13, 873-879 (2014).
32. de Unamuno Bustos, B., Sánchez, R. B., Martínez, V. O. & Carazo, J. L. S. Efficacy and safety of ustekinumab in a patient with chronic renal failure on hemodialysis. *Int J Dermatol* 53, (2014).

33. Spathakis, M., Filidou, E., Kolios, G., Papazoglou, D. & Vradelis, S. Remission of refractory Crohn's disease with anti-IL-12/23 therapy in a patient undergoing hemodialysis: A case report. *Hemodialysis International* 27, E41-E44 (2023).
34. Nimmannitya, K. et al. Successful treatment with ustekinumab of psoriasis vulgaris in a patient undergoing hemodialysis. *J Dermatol* 43, 92-94 (2016).
35. Wei, Y., Ruan, G., Qin, Y., Bai, X. & Yang, H. Renal Dysfunction in a Patient With Crohn's Disease During Ustekinumab Treatment: A Case Report and Review of the Literature. *Curr Ther Res Clin Exp* 101, (2024).
36. Fernández, M. P. et al. Nephrotic syndrome in relation to treatment with ustekinumab. *Nefrología (English Edition)* 39, 100-102 (2019).
37. Kanazawa, N. et al. Crescentic IgA nephropathy after administration of human monoclonal interleukin-12/23p40 antibody in a patient with Crohn's disease: a case report. *CEN Case Rep* 9, 204-209 (2020).
38. Albertini Petroni, G., Pisani, L. F., Borsotti, E., Doria, M. & Annunziata, M. L. Efficacy of vedolizumab as maintenance therapy in a patient with ulcerative colitis receiving haemodialysis in end-stage kidney failure: A case report. *SAGE Open Med Case Rep* 11, (2023).
39. Loftus, E. V. et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 52, 1353-1365 (2020).
40. Schreiber, S. et al. Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 53, 1048-1064 (2018).
41. Padda, I. S., Bhatt, R., Patel, P. & Parmar, M. Upadacitinib. *Pharma-Kritik* 41, 45-48 (2024).
42. Hilley, P., Con, D., Choy, M. C., Srinivasan, A. & De Cruz, P. Upadacitinib in end stage renal disease: A case of acute severe ulcerative colitis. *JGH Open* 7, 1012 (2023).
43. Sandborn, W. J. et al. Safety and efficacy of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis: final analysis of OCTAVE Open, an open-label, long-term extension study with up to 7.0 years of treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 55, 464-478 (2022).
44. Velsipity | European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/velsipity>.
45. Ruisi, P., Makaryus, J. N., Ruisi, M. & Makaryus, A. N. Inflammatory bowel disease as a risk factor for premature coronary artery disease. *J Clin Med Res* 7, 257-261 (2015).
46. Bessant, R. et al. Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 43, 924-929 (2004).
47. Haque, S. et al. Risk factors for clinical coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: The Lupus and Atherosclerosis Evaluation of Risk (LASER) study. *Journal of Rheumatology* 37, 322-329 (2010).
48. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors - Del Rincón - 2001 - *Arthritis & Rheumatism* - Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1529-0131%28200112%2944%3A12%2C2737%3A%3A-AID-ART460%3E3.0.CO%3B2-%23>.
49. Solomon, D. H. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 107, 1303-1307 (2003).

50. Kappelman, M. D. et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 60, 937-943 (2011).
51. Grainge, M. J., West, J. & Card, T. R. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *The Lancet* 375, 657-663 (2010).
52. Kristensen, S. L. et al. Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease Is Associated with Increased Risk of Myocardial Infarction, Stroke and Cardiovascular Death - A Danish Nationwide Cohort Study. *PLoS One* 8, e56944 (2013).
53. Tsai, M. S. et al. Long-term Risk of Acute Coronary Syndrome in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A 13-year Nationwide Cohort Study in an Asian Population. *Inflamm Bowel Dis* 20, 502-507 (2014).
54. Silverberg, M. S. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 19 Suppl A, (2005).
55. Feng, W. et al. Inflammatory Bowel Disease and Risk of Ischemic Heart Disease: An Updated Meta-Analysis of Cohort Studies. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 6, e005892 (2017).
56. Fumery, M. et al. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis* 8, 469-479 (2014).
57. Pemmasani, G. et al. Epidemiology and Clinical Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Disease Presenting With Acute Coronary Syndrome. *Inflamm Bowel Dis* 27, 1017-1025 (2021).
58. Can, G. et al. Is there any link between atrial arrhythmias and inflammatory bowel disease? *Saudi J Gastroenterol* 27, 289-295 (2021).
59. Zuin, M., Zuliani, G., Rigatelli, G., Favero, G. Del & Roncon, L. Atrial fibrillation in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 76, 120-122 (2020).
60. Kristensen, S. L. et al. Increased risk of atrial fibrillation and stroke during active stages of inflammatory bowel disease: a nationwide study. *Europace* 16, 477-484 (2014).
61. Kumar, A. & Lukin, D. J. Incident heart failure is a predictor of adverse outcomes in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 32, 205-215 (2020).
62. Kristensen, S. L. et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of hospitalization for heart failure: a Danish Nationwide Cohort study. *Circ Heart Fail* 7, 717-722 (2014).
63. Sovereign, P. C. et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* 90, 859-865 (2004).
64. Lewis, J. D. et al. Increased Mortality Rates With Prolonged Corticosteroid Therapy When Compared With Antitumor Necrosis Factor- α -Directed Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 113, 405-417 (2018).
65. Gerriets, V., Goyal, A. & Khaddour, K. Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *StatPearls* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482425/> (2023).
66. Charles-Schoeman, C. et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: A post hoc analysis from ORAL Surveillance. *Ann Rheum*

Dis 82, 119-129 (2022).

67. Sands, B. E. et al. Lipid Profiles in Patients With Ulcerative Colitis Receiving Tofacitinib-Implications for Cardiovascular Risk and Patient Management. *Inflamm Bowel Dis* 27, 797-808 (2021).
68. Olivera, P. A., Lasa, J. S., Bonovas, S., Danese, S. & Peyrin-Biroulet, L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 158, 1554-1573.e12 (2020).
69. Moran, G. W. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: 2025. *Gut* 74, s1-s101 (2025).

Deniz Ertem

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji
Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı

ÖZET

Georgetown Üniversitesi Çocuk Gelişim Merkezinde C. Everett Koop'un 1989 yılında yaptığı "Büyümek ve Tıbbi Bakım Almak: Özel Sağlık Bakım İhtiyaçları Olan Gençler" başlıklı konferans geçişin önemi ve önündeki engelleri vurgulayan bir konuşmaydı.⁽¹⁾ Pediatrik yaşlarda tanı konulan, tedavi ve takip edilen kompleks kronik hastalığı olan genç bireylerin 18-20 yaş arasında farklı bir konfigürasyonda işleyen erişkin tedavi ve sağlık hizmetine geçişi gerekmektedir. Mevcut yapıları itibarıyla pediatri ve erişkin sağlık hizmetleri arasında bir entegrasyonunun olmaması, planlı ve yapılandırılmış geçiş süreci uygulanmadığında zaten hassas bir gelişimsel dönemde olan bireylerin %70-80'inde tedavi, bakım ve takip sürekliliğinde aksamalar yol açmaktadır.⁽²⁾

Son 35 yılda, çocuk yaşta tanı konulan kronik hastalığı olan bireylerin erişkin bakıma geçişte (tedavi ve bakımda sürekliliğin sağlanamaması, tedavisiz kalan, takibe devam etmeyen hastaların sağlık sistemine ciddi komplikasyonlarla tekrar dahil olması vb.) saptanan aksama ve engeller dikkate alınarak kronik hastalığa özgü temel bileşenler ve bunların içerikleri tanımlanmıştır.⁽³⁾ Bunlar 6 temel bileşenden oluşmaktadır:

1. Geçiş yaşı, süreci ve 18 yaşında değişen yasal değişiklikleri içeren yazılı bir "Geçiş Politikası",
2. Geçişin kayıt ve gözlem süreci,
3. Geçiş hazırlık,
4. Geçiş planlama,
5. Devir
6. Geçişin tamamlanması.

Pediatrik başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığı (p-İBH), erişkin başlangıçlı

PEDİATRİK BAŞLANGIÇLI İBH'DA ERİŞKİN BAKIMA GEÇİŞ: KLİNİK ÖNCELİKLER, KANITLAR VE UZMAN GÖRÜŞÜ

hastalığa kıyasla daha yaygın tutulum, daha yüksek inflamatuvar yük ve daha erken ileri tedavi gereksinimi ile karakterizedir. Bu hastalar erişkin gastroenteroloji pratiğine, çoğu zaman uzun hastalık süresi, çoklu biyolojik maruziyet ve kümülatif komplikasyon riski ile devredilmektedir. Geçiş (transition), basit bir sevk işlemi değil; gelişimsel, psikososyal ve klinik boyutları olan yapılandırılmış bir süreçtir. Güncel veriler, organize geçiş programlarının öz-yönetim becerileri, tedaviye uyum ve bazı klinik sonuçlar üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermektedir.⁽⁴⁾ Ancak geçiş sürecinin önemi ve gerekliliği çoğu erişkin tedavi ve bakım sağlayıcılar tarafından algılanmadığından veya bunun sadece pediatrik tedavi ve bakım sağlayıcıların sorumluluğunda olduğu algısı bu iki sektörün çoğu zaman koordine çalışmaması ve aralarındaki iletişim eksikliği geçiş sürecinde çözüme yönelik aşamaların oluşabilmesine engel teşkil etmektedir. Bu kılavuzda p-İBH'ların planlı ve yapılandırılmış geçiş süreci için pediatrik ve erişkin hekimlere, hasta ve ailesine düşen görevler ve bir kontrol listesi eşliğinde takibin her iki sektör için de önemi anlatılacaktır.

Giriş

İBH olgularının yaklaşık %10-25'i 18 yaş öncesinde tanı almaktadır. Pediatrik başlangıçlı hastalık; daha yaygın intestinal tutulum, daha yüksek inflamatuvar aktivite dolayısıyla erken dönemde immünmodülatör /biyolojik tedavinin gerekli olduğu bir tablodur.⁽⁵⁾ Geçiş; kronik hastalığı olan adölesan ve genç erişkinlerin çocuk merkezli bir modelden erişkin odaklı sağlık sistemine planlı ve yapılandırılmış biçimde aktarılması olarak tanımlanır.⁽⁶⁾ Bu sürecin temel amacı; bakım sürekliliğini sağlamak, öz-yönetim kapasitesini artırmak ve hastalık kontrolünü kesintiye uğratmamaktır.

Pediatrik Başlangıçlı İBH'nin Erişkin Pratiği Açısından Klinik Özellikleri Hastalık Fenotipi ve Seyir

Pediatrik başlangıçlı İBH'da, tanıdan itibaren gastrointestinal tutulum daha yaygın ve hastalık aktivitesi şiddetlidir. Tanıda pediatrik ülseratif kolit (ÜK) hastalarının sadece %10'unda kolit sol kolon ile sınırlı olup, olguların yarısından fazlası pankolit ile başvurur. Sol koliti olan p-ÜK hastalarında tedaviye rağmen takipte progresyon görülebilir. Pediatrik başlangıçlı Crohn hastalarının yarısından fazlasında tanıda L3 tutulum görülür. Yine pediatrik olgularda takipte komplike (penetran/st-

PEDİATRİK BAŞLANGIÇLI İBH'DA ERİŞKİN BAKIMA GEÇİŞ: KLİNİK ÖNCELİKLER, KANITLAR VE UZMAN GÖRÜŞÜ

riktüran) fenotipe ilerleme eğiliminde olup, daha erken ve daha sık biyolojik ajan kullanımı söz konusudur.⁽⁵⁾

Büyüme, Puberte ve Kemik Sağlığı

Kronik inflamasyon ve kortikosteroid maruziyeti, çocukluk ve adölesan dönemde lineer büyümeyi ve kemik mineralizasyonunu etkiler. Erken adölesan dönemde pİBH olgularının %50-60'ında osteopeni veya osteoporoz bildirilmiştir.^(7,8) Bu nedenle erişkin tedavi ve bakıma geçen olgular özellikle kemik sağlığı açısından destek almadılarsa final boyları kısa, uzun süre steroid kullananlarda kemik mineral yoğunluğu düşük olabileceğinden metabolik riskler erişkin bakım sürecinde de göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 1. Pediatrik ve Erişkin Başlangıçlı İBH'nin Karşılaştırmalı Özellikleri

Alan	Pediatrik başlangıçlı İBH	Erişkin başlangıçlı İBH
Hastalık yaygınlığı	Daha yaygın tutulum	Daha sınırlı fenotip daha sık
İnflamatuvar yük	Genellikle daha yüksek	Değişken
Biyolojik tedavi gereksinimi	Daha erken ve daha sık	Daha geç başlangıçlı
Büyüme etkileri	Olası büyüme geriliği	Yok
Kümülatif inflamasyon süresi	Erken yaşta uzun maruziyet	Daha geç başlangıç

Veriler gözlemsel ve derleme çalışmalardan özetlenmiştir.⁽⁵⁾

Geçiş Sürecinin Zorlukları

Geçiş dönemi; hasta, aile ve sağlık profesyonelleri açısından çok katmanlı zorluklar içerir:

Hastaya Ait Faktörler

- Gelişimsel olarak henüz tam bağımsızlık kazanmamış olma
- Hastalık bilgisi ve tedavi rejimi hakkında yetersiz farkındalık
- Tedaviye uyum sorunları
- Psikososyal kırılganlık, anksiyete ve depresyon eğilimi

PEDİATRİK BAŞLANGIÇLI İBH'DA ERİŞKİN BAKIMA GEÇİŞ: KLİNİK ÖNCELİKLER, KANITLAR VE UZMAN GÖRÜŞÜ

Yapılandırılmış geçiş programı olmayan merkezlerde; randevu kaçırma, ilaç uyumsuzluğu ve artmış hastane yatışı oranları bildirilmiştir.^(6,9,10)

Aileye Ait Faktörler

Pediatric takibinde karar süreçleri çoğunlukla ebeveyn merkezlidir. Ebeveynler hastaneye ilk başvurudan, bağırsak hazırlığına, randevu almaktan reçete yazılmasına/ ilaçların düzenli kullanılıyor olmasına kadar yıllarca bu görevleri üstlenirler. Erişkin modele geçişte hastanın sorumluluğu devralması aile açısından kaygı verici olabilir. Aşırı koruyucu ebeveyn tutumu, hastanın öz-yönetim becerilerinin gelişiminde önemli bir engel oluşturur.

Sağlık Sistemine Ait Faktörler

- Pediatric-Erişkin Ortak vizitlerin eksikliği
- Yazılı ve yapılandırılmış epikriz/transer özetinin olmaması
- Multidisipliner koordinasyon eksikliği
- pİBH takip merkezler arasındaki uygulamalardaki heterojenlik sistematik derlemelerde saptanan en önemli başlıklardır.

Yapılandırılmış programların da merkezler arasında büyük farklılık gösterdiği ve standart bir modelin henüz oluşmadığı vurgulanmaktadır.⁽⁶⁾ Yine de yapılandırılmış geçiş programı uygulayan merkezlerde hastalığı hakkında bilgili, öz-yeterlilik açısından ebeveynleri tarafından desteklenmiş, randevulara ve tedaviye uyumlu bir pİBH'nın erişkin sağlık hizmetine uyum sağlayabilmesinin daha kolay ve hastalıkla ilgili sonuçları da (daha az relaps, hastaneye yatışta ve steroid kullanımında azalma) olumlu etkilediği bildirilmiştir.

Yapılandırılmış Geçiş Programları: Kanıtlar ve Bileşenler

Erişkin bakımına devralınan p-İBH hastasında ilk değerlendirme sistematik olmalıdır.

Hastalık Seyri

- Tanı yaşı ve başlangıç fenotipi
- Komplikasyon öyküsü
- Cerrahi girişimler

Tedavi Geçmişi

- Kullanılan biyolojik ajanlar ve yanıt paterni
- Primer/sekonder yanıt kaybı
- Terapötik ilaç düzeyi (TDM) verileri
- Kümülatif steroid maruziyetinin hastayı devir alan erişkin hekimin ayrıntılı olarak bilmesi gereklidir.

Uzun Dönem Riskler

- Kemik sağlığı
- Aşı durumu
- Fertilite ve gebelik planlaması
- Psikososyal durum ve öz-yönetim kapasitesi

Bu aşamada pediatri takibindeki dokümantasyon çok önemlidir. Detaylı bir epikriz ile devir alınmayan hastalarda, erişkin gastroenterologların hastalık seyri, tedavi geçmişi ve uzun dönemde karşılaşılabilecek riskler açısından hastayı değerlendirmeleri önemlidir. Mesela çoklu biyolojik ajan kullanmış olan pİBH'da, erişkin dönemde tedavi seçeneklerini sınırlandırabilir ve immünojenisite riskini artırabilir.

Sonuç olarak iyi planlanmış bir geçiş süreci yalnızca idari bir organizasyon değil, doğrudan klinik sonuçları etkileyen bir müdahaledir.⁽⁵⁾

PEDİATRİK BAŞLANGIÇLI İBH'DA ERİŞKİN BAKIMA GEÇİŞ: KLİNİK ÖNCELİKLER, KANITLAR VE UZMAN GÖRÜŞÜ

Uzman Görüşü ve Klinik Öneriler

Pediyatrik başlangıçlı İBH hastalarının erişkin bakıma geçişi, erişkin gastroenteroloji pratiğinde özel bir alt grup yönetimi gerektirir. Bu konuda aşağıdaki ilkeler önerilmektedir:

- Geçiş Klinik Bir Müdahale Olarak Görün:** Geçiş, yalnızca idari bir devir değildir. Yapılandırılmış geçiş; relaps, hastane yatışı ve uyumsuzluk riskini azaltabilecek klinik bir müdahaledir.⁽⁶⁾
- Hastayı “Genç Erişkin Yüksek Riskli İBH” Alt Grubu Olarak Değerlendirin:** Uzun hastalık süresi, erken biyolojik maruziyet ve potansiyel komplikasyonlar nedeniyle bu hastalar daha dikkatli izlem gerektirir.⁽⁵⁾
- İlk Yıl Yoğun İzlem Stratejisi Benimseyin:** Geçiş sonrası ilk 12 ay, bakım kopukluğu açısından en riskli dönemdir. Daha sık klinik değerlendirme ve biyokimyasal takip önerilir.
- Biyolojik Ajan Planlamasını Stratejik Yapın:** Çocukluk döneminde kullanılan ajanlar, immünojenisite öyküsü ve yanıt kayıpları ayrıntılı analiz edilmeden yeni bir biyolojik ajan planlanmamalıdır.
- Psikososyal Boyutu İhmal Etmeyin:** Erken erişkinlik dönemi (18-21 yaş); eğitim, iş ve sosyal kimlik inşasının yoğun olduğu bir evredir. Olguların bazıları devirden önce psikososyal destek almamış olsa dahi kronik hastalığı olan hastalarda anksiyete, depresyon ve tedavi yorgunluğu uyumu belirgin şekilde etkileyebilir.⁽⁶⁾
- Multidisipliner İş Birliğini Sürdürün:** Mümkünse pediatrik merkez ile iletişimin devamı (özellikle 10 yaşından önce özellikle 6 yaşından önce İBH tanısı konulmuş olgularda) tanıdaki fenotipik özellikler klinik kararları etkileyebilir.

Sonuç

Pediyatrik başlangıçlı İBH, biyolojik, klinik ve gelişimsel özellikleri nedeniyle erişkin gastroenteroloji pratiğinde ayrı bir yaklaşım gerektiren bir alt gruptur 2024 JCC. Yapılandırılmış geçiş programları; öz-yönetim, tedaviye uyum ve seçilmiş klinik sonuçlar üzerinde olumlu etki göstermektedir.⁽⁶⁾ Erişkin gastroenterolog için temel hedef; bakım sürekliliğini kesintiye uğratmadan, uzun dönem komplikasyon riskini minimize eden ve hastayı tam bağımsız öz-yönetim düzeyine ulaştıran bir model geliştirmektir.

PEDİATRİK BAŞLANGIÇLI İBH'DA ERİŞKİN BAKIMA GEÇİŞ: KLİNİK ÖNCELİKLER, KANITLAR VE UZMAN GÖRÜŞÜ

Kaynaklar

1. P McGrab, H Millar. Surgeon General's conference. Growing up and getting medical care: youth with special health care needs. Washington, DC: National Center for Networking Community Based Services, Georgetown University Child Development Center, 1989.
2. LA Lebrun-Harris, MA McManus, SM Ilango, et al. Transition Planning Among US Youth With and Without Special Health Care Needs. *Pediatrics*. 2018;142(4):e20180194.
3. White PH, Cooley WC. Transitions Clinical Report Authoring Group, et al. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics* 2018; 142:e20182587.
4. A Bihari, E Wine, C H. Seow, K J Goodman, K I. Kroeker. Perspectives of patients, parents, and health care providers on facilitators of and barriers to the transition from pediatric to adult care in inflammatory bowel disease: a qualitative descriptive study. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology* 2024; 7: 269-276.
5. Vuijk MG, et al. Pediatric-onset inflammatory bowel disease: phenotype, disease course and therapeutic implications. *J Crohns Colitis*. 2024.
6. P Chan, J McNamara, A Vernon-Roberts, et al. Systematic Review: Practices and Programs in Inflammatory Bowel Disease Transition Care. *Inflammatory Bowel Diseases* 2025; 31:1404-1418.
7. HM Isa, AA Ezzaldin, MM Alabbasi, et al. Bone Mineral Density in Patients with Pediatric Inflammatory Bowel Disease Using Dual Energy X-Ray Absorptiometry. *J Bone Metab* 2023; 30(1):59-68.
8. MB Ahn, IH Yoo. Risk Factors of Low Bone Mineral Density in Newly Diagnosed Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients* 2023; 15(24): 5048.
9. T M Strobel, N A Narayani, M R Nicholson, et al. Young Adult Patient and Caregiver Perspectives on Transition Readiness in an Inflammatory Bowel Disease Clinic. *Crohn's & Colitis* 360 2024; 6: 1-8.
10. L N Fishman, J Ding. Optimizing the transition and transfer of care in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2023; 52: 629-644.
11. A Alwassief, Q L Abbas, S Al Busafi, T T Al Lawati, K Al Shmusi. Transitioning Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease: Key Considerations for Adult Gastroenterologists. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2025; 28(3):141-147.

Süleyman Dolu, Hale Akpınar

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı- İzmir

Giriş

Bu bölümde inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH)'da seyri sırasında izlenen nütrisyon hastalıkları ve nütrisyonla ilişkili durumlar gözden geçirilecektir. Özellikle sık olarak izlenen malnütrisyon başta olmak üzere sarkopeni ve kırılğınlıktan bahsedilecektir. Bu hastalara uygulanan nütrisyonel yaklaşım üzerinde durulacaktır:

1. Hastanın nütrisyonel durumunu belirleyip, hastanın eksikliklerinin yerine konulması şeklinde nütrisyonel destek tedavisi
2. Bu hastalığın tedavisinde nütrisyonel girişimlerin tedavi olarak kullanılması şeklinde primer nütrisyonel tedavi.

A. İNTESTİNAL İNFLAMASYONUN NÜTRİSYON ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

İBH tekrarlayıcı intestinal inflamasyon ataklarıyla hayat boyu devam eden kronik bir hastalıktır. Ülseratif kolit (ÜK)'te izlenen inflamasyon sadece kolon mukozasında iken, Crohn hastalığı (CH)'da ise ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal (Gİ) kanalda izlenebilen transmural bir inflamasyondur. Bu inflamasyonun İBH olan hastaların nütrisyonel durumu üzerinde etkileri vardır.⁽¹⁾ İntestinal inflamasyon;

1. Besin maddelerinin emilimini değişik mekanizmalarla bozar. Özellikle bağırsak emilim yüzeyini arttıran villus ve mikrovilluslarda hasara neden olur. Sonuçta makro- ve mikrobesein maddelerinin yani karbonhidrat, protein, yağ, vitamin ve eser elementlerin emilimi azalır.⁽²⁾
2. Bağırsak epitel hücreleri arasındaki sıkı bileşkelere hasar verir. İntestinal bariyer bozularak intestinal permeabilite artar, "sızdıran bağırsak" gelişir.^(3,4) Bu durum mikrobiyal ürün ve toksinlerin sistemik dolaşıma katılması, immün yanıtın tetiklenmesi ve besin madde emiliminin daha da bozulmasına yol açar.⁽¹⁾

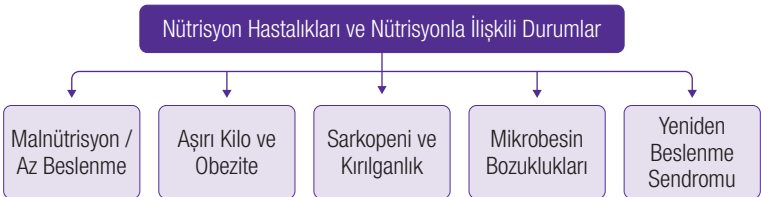
ERİŞKİN İBH'DA NÜTRİSYONUN YERİ

3. Bağırsak mikrobiyotasında “disbiyozis” ’e neden olur. Disbiyozis bağırsak mikrobiyotasında bakterilerin sayı ve çeşitliliğinde azalma ve stabilitesinde bozulmayla karakterli bir durumdur. Aynı şekilde disbiyozis de intestinal inflamasyon ve hasara neden olabilir. Sağlıklı konrollere göre *Bifidobacterium longum*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis* ve diğer yararlı bakteriler Crohn hastalığı (CH) ve/veya Ülseratif kolit (ÜK) 'de azalırken, *Bacteroides fragilis*, *Enterobacteriaceae* (örneğin *Escherichia coli*), *Ruminococcus gnavus* ve *Fusobacterium nucleatum* gibi zararlı bakterilerde artış vardır.⁽⁵⁾
4. İBH'da izlenen disbiyozis bağırsak metabolomunu da değiştirerek kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), safra asitleri ve triptofan arasında ki dengenin bozulmasına yol açar. Kolonositlerin enerji kaynağı olarak kabul edilen KZYA'nin sentezi azalır.⁽⁶⁾
5. İnflamasyon sırasında tümör nekroz faktör-alfa (TNF-a) ve interlökin-1 beta (IL-1b) gibi salgılanan pro-inflamatuvar sitokinler besin maddeleri örn. glukoz, amino asid ve yağ asidi taşıyacılarının ekspresyon ve fonksiyonunu azaltır.⁽²⁾
6. İntestinal transiti hızlandırarak ozmotik veya sekretuar diyareye neden olur. Bu da besin maddelerinin emilimi için gerekli sürenin kısalması ve sekonder malnütrisyonla neden olur.⁽⁷⁾

B. NÜTRİSYON HASTALIKLARI VE NÜTRİSYONLA İLİŞKİLİ DURUMLAR

Nütrisyon hastalıkları ve nütrisyon ile ilişkili durumlar Şekil-1’de gösterilmektedir.⁽⁸⁾

Şekil 1. Nütrisyon Hastalıkları Ve Nütrisyon İlişkili Durumlar⁽⁸⁾



1. Malnütrisyon/Az Beslenme

Malnütrisyon genel olarak bireyin enerji ve/veya besin alımında eksiklik, aşırılık veya dengesizlik olarak tanımlanır. Malnütrisyon morbidite, mortalite ve sağlık bakım maliyetinde önemli derecede artışa neden olur.⁽⁹⁾

Malnütrisyon tanımında;

1. ESPEN (Avrupa Parenteral ve Enteral Nütrisyon Derneği), 2015 yılı,⁽¹⁰⁾
2. GLIM (Malnütrisyonunda Global Liderlik Girişimi), 2019 yılı,⁽¹¹⁾
 - ▶ Fenotipik kriterler (kilo kaybı, düşük vücut kitle indeksi (VKİ), düşük kas kitlesi) ve etyolojik kriterler (gıda alımında azalma ve hastalık yükünün değerlendirilmesini içeren) tanımlanmıştır.⁽¹²⁾
3. WHO (Dünya Sağlık Örgütü) kriterleri kullanılmaktadır.⁽¹³⁾
 - ▶ Az beslenme (zayıflık: boya göre düşük ağırlık, bodurluk: yaşa göre kısa boy, esas olarak pediatrik yaş grubunda, düşük kilo: yaşa göre düşük kilo)
 - ▶ Mikrobeyin ilişkili malnütrisyon (mikrobeyin eksiklikleri veya fazlalıkları)
 - ▶ Aşırı kilo (obezite ve diyet ilişkili bulaşıcı olmayan hastalıklar örn. kalp hastalığı, inme, diyabet ve bazı kanserler).

WHO kriterlerine göre malnütrisyon için tanısal kriterler veya sayısal eşik değerleri bulunmamaktadır. ESPEN ve GLIM'e göre malnütrisyon kriterleri Tablo 1'de izlenmektedir.

Tablo 1. ESPEN ve GLIM'e Göre Malnütrisyon Kriterleri ^(10,11)

	ESPEN	GLIM	
Şiddet		Orta derecede malnütrisyon	Şiddetli malnütrisyon
VKİ'de azalma	1. VKİ < 18.5 kg/m ² veya 2. VKİ < 20 kg/m ² (<70 yaş) veya <22 kg/m ² (≥ 70 yaş)	VKİ < 20 kg/m ² (<70 yaş) veya <22 kg/m ² (≥ 70 yaş)	VKİ < 18.5 kg/m ² (<70 yaş) veya <20 kg/m ² (≥ 70 yaş)
Enerji alımında azalma		>1 hafta, ≤ 50% of EER, veya <2 hafta azalma veya gıda asimilasyon veya emilimini tersine etkileyen herhangi bir GI durumu	
Kilo kaybı	Son 3 aydan fazla %5 veya belirsiz zamanda %10	Son 6 ayda %5-10 veya >6 ay %10-20	Son 6 ayda >%10 veya >6 ay >%20
Kas kitle kaybı	Kadın ve erkeklerde sırasıyla yağsız kitle indeksi (FFMI) <15 ve 17 kg/m ² olması	Hafif-orta derecede kayıp	Şiddetli kayıp

Malnütrisyon genel olarak bireyin enerji ve/veya besin alımında eksiklik, aşırılık veya dengesizlik olarak tanımlanır. Tanımında güncel olarak Avrupa Klinik Enteral ve Parenteral Nutrisyon Derneği (ESPEN) ile Malnütrisyonunda Global Liderlik Girişimi (GLIM) tanı kriterleri kullanılmaktadır.

2. Aşırı Kilo ve Obezite

Sağlığı bozabilen anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır.⁽¹⁴⁾ Obezite kronik bir hastalık olup, tip 2 diyabetes mellitus (DM), dislipidemi, hipertansiyon (HT) ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gibi diğer kronik hastalıkların birincil nedenidir. Erişkinlerde aşırı kilo ve obezite sınıflaması VKİ'ne göre yapılır (Tablo 2).

Vücut ağırlığının artmasının yanısıra yağ birikiminin karın ve gövdede olması santral obezite olarak tanımlanır. Her 2 cinste metabolik sendrom, tip 2 DM, HT ve KVH riski bu durumda yüksektir. Bel çevresi ölçümü ile takip edilir. Sarkopenik obezite sarkopeniyle obezitenin bir kombinasyonu olarak tanımlanır. Mekanizması obez hastalarda inflamasyon ve/veya inaktiviteye bağlı kas katabolizması olup, her yaşta görülebilir.

Tablo 2. VKİ'ne Göre Obezite Sınıflaması

Sınıf	VKİ
Sınıf 1 obezite	30- <35
Sınıf 2 obezite	35- <40
Sınıf 3 obezite (morbid, aşırı veya şiddetli)	≥ 40

3. Mikrobesein bozuklukları

Mikrobeseinler vitamin ve eser elementleri kapsamaktadır. Vitaminler herhangi bir beslenme şeklinde oldukça az miktarda gerekli esansiyel organik moleküllerdir. Hastalık durumunda vitamin ihtiyacı, metabolik gereksinimde artış ve artan kayıplar nedeniyle çok daha fazladır. İnflamatuvar yanıt bunların değerlendirilmesini komplike edebileceğinden aynı anda CRP düzeyine bakmak gerekir.

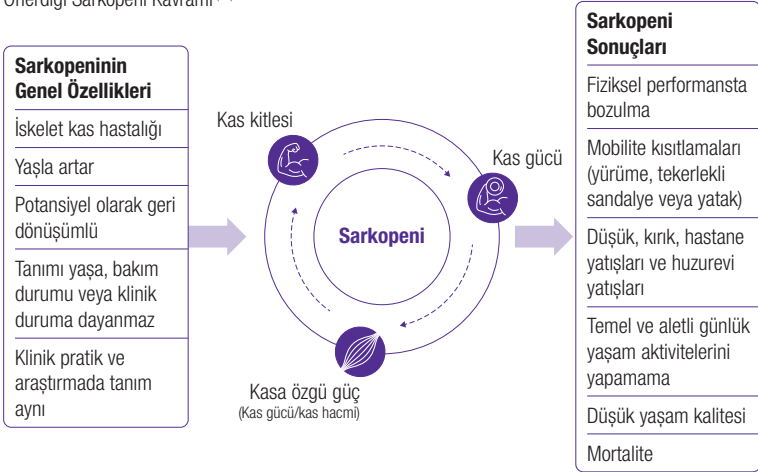
Eser elementler metabolizma ve medikal nutrisyon tedavisinin metabolik yollarında, antioksidasyon ve immünitede anahtar role sahip temel bileşenlerdir. Bunlar

bakır, demir, selenyum, çinko, iyot, krom, molibden ve manganezdır. Parenteral nütrisyon (PN)'da hem vitamin hem de eser elementlerin hastaya ayrıca sağlanması gereklidir. Hem vitamin hem de eser elementlerin klinik nütrisyonunda ki yerleri ile ilgili ESPEN tarafından yeni 2 derleme makale yayınlanmıştır.^(15,16)

4. Sarkopeni ve Kırılganlık

Sarkopeni iskelet kas kitlesi ve fonksiyonunda progresif kayıpla karakterli bir durumdur. Sarkopeni tanımı için günümüzde bu konuyla ilgili dünyadaki tüm derneklerin katılımıyla oluşturulan GLIS (Sarkopenide Global Liderlik Girişimi)'in önerdiği ilk global sarkopeni tanımı yapılmıştır.⁽¹⁷⁾ Bu tanım Şekil-2'de izlenmektedir.

Şekil 2. Sarkopeni Alanında Küresel Liderlik Girişimi (GLIS)'nin Önerdiği Sarkopeni Kavramı⁽¹⁷⁾



Yaşlılık sürecinde sarkopeni kırılganlık öncesi izlenen bir durum olsa da (primer sarkopeni), hastalık ilişkili, aktivite ilişkili veya nütrisyon ilişkili (ör. protein eksikliği) patojenik mekanizmalardan da (sekonder sarkopeni) kaynaklanabilir. Sarkopeni genel olarak 3 aşamada değerlendirilir;

- 1. Kas gücünün değerlendirilmesi:** El kavrama gücünün el dinamometrisi ile ölçülerek değerlendirilmesidir.
- 2. Kas kitlesinin değerlendirilmesi:** Total vücut iskelet kitlesi veya apendiküler iskelet kas kitlesi direkt olarak dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA), bilgisayarlı

yarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tarafından, indirekt olarak biyoelektrik impedans analizi (BIA) ile değerlendirilir.

1. Fiziksel performansın değerlendirilmesi: Yürüyüş hızı fiziksel performansın doğru ve kolay ölçümüdür. Dört metre veya 6 metre yürüyüş hız testleri uygulanır. Ayrıca "Zamanlı Kalk ve Git Testi" de uygulanabilir.^(18,19)

Kırılganlık major organlarda sınırlı rezerv kapasitesiyle birlikte dirençsizlik ve bir tür savunmasızlık halidir. Bu durum bağımlılık ve engellilik için bir risk faktörüdür. Esas olarak ileri yaşlarda izlenir.⁽¹⁹⁾ Kırılganlık tanısında 5 kriterden 3'ünün varlığı aranır. Bu kriterler kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, fiziksel aktivitenin azalması, yavaşlık (yürüyüş hızının azalması) ve güçsüzlük (düşük kavrama gücü)'tür. Kırılganlık taramasında birkaç araç vardır. Bunlardan "Zamanlı Kalk ve Git Testi" ile "Göreceli İhtiyaç İndikatörü" (IoRN) klinikte kolaylıkla uygulanabilir.⁽¹⁷⁾

5. Yeniden Beslenme Sendromu

Yetersiz beslenme döneminin ardından birey agresif olarak beslenmeye (oral, enteral veya parenteral nütrisyon (PN)) başlandığında ortaya çıkan elektrolit ve sıvı dengesinde şiddetli bozulma sendromudur.⁽¹⁾ Sıklıkla PN'la beslenenlerde ve hastanın beslenmeye başlanmasından sonraki 4 gün içinde izlenir. Karbonhidratların yüksek miktarda verilmesiyle insülin sekresyonu artar, hipotalbüminemi olan hastalarda su ve tuz tutulmasına neden olur. Elektrolit bozuklukları özellikle hipofosfatem, hipokalemi ve hipomagnezemi şiddetli komplikasyonlara neden olabilir.⁽²⁰⁾ Hastada bu komplikasyonun gelişmemesi için, gereksinim duyduğu kalori miktarının kademeli olarak artırılması, aceleci olunmaması gerekir.

C. İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA NÜTRİSYON HASTALIKLARI VE NÜTRİSYONLA İLİŞKİLİ DURUMLAR

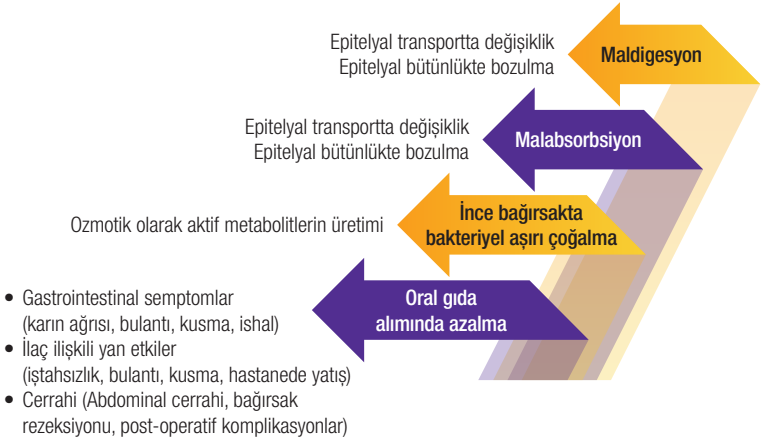
1. İBH'da Malnütrisyon

İnflamatuvar bağırsak hastalarının tümünde malnütrisyon prevalansı %70, remisyonda olan İBH hastalarında ise %38 civarındadır. Her ne kadar CH'da malnütrisyon prevalansı (%65-75), ÜK'li hastalarda izlenen orandan (%18-62) daha yüksek olsa da, son çalışmalar her 2 durumda benzer malnütrisyon oranları-

ERİŞKİN İBH'DA NÜTRİSYONUN YERİ

nı ortaya koymuştur.⁽²¹⁾ CH olanlarda ince bağırsak tutulumu olan, fistülizan veya bağırsak rezeksiyonu geçirenlerde protein-enerji malnütrisyonu (PEM) ve mikro-besin eksiklikleri daha fazladır. ÜK'li hastalarda ise akut atak sırasında veya hastaneye yatışta nütrisyonel durumda hızlı bir bozulma görülür.⁽¹⁾ İBH'da malnütrisyon patomekanizmaları Şekil 3'de izlenmektedir.⁽²²⁾

Şekil 1. İBH'da İzlenen Malnütrisyonun Patomekanizmaları⁽²²⁾



İBH ve malnütrisyonu olan hastalarda hastanede sık yatış, hastanede daha uzun süreli yatış, morbidite ve mortalitede artış söz konusudur. Uzun iyileşme süresi Clostridioides difficile gibi fırsatçı enfeksiyonlara, venöz tromboemboliye yol açarak mortalitede artışa neden olur. Daha yaşlı hastalarda malnütrisyon riski daha yüksek olduğundan, bir çalışmada yaşlı hastalarda mortalite 40 kat daha yüksek saptanmıştır. Malnütrisyonun erken tanısı olumsuz sonuçların düzelmesine neden olur.⁽²³⁾

2. İBH'da Aşırı Kilo ve Obezite

Dünyada obezite artışı gibi İBH'da da obezite oranı giderek artmaktadır. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda İBH olan hastalarda aşırı kilo %25-40, obezite %15-40 oranında izlenmektedir. Mezenterik visseral yağ dokuda bulunan hipertrofik adipositler pro-inflamatuvar sitokin (TNF-a, IL-1, IL-6), kemokin ve adipokin (leptin ve resistin) oluşturarak, inflamatuvar hücre aktivasyonuna ve düşük dereceli kronik intestinal inflamasyona neden olur. Bu da mukozal bariyer fonksi-

ERİŞKİN İBH'DA NÜTRİSYONUN YERİ

yonunda bozulma ve bakteriyel translokasyona yol açar. Obezite İBH'da immüno-modülatör ve biyolojik ajan tedavilerinde daha düşük yanıtı, peri-operatif cerrahi komplikasyonlarda ise artışa yol açar.⁽²⁴⁾

3. İBH'da Sarkopeni ve Kırılgnalık

İBH'da sarkopeninin değerlendirildiği 35 çalışmanın (2770 erişkin CH, 1473 ÜK'li hasta) sistematik derlemesinde, erişkin İBH hastalarının %42'de myopeni (düşük kas kitlesiyle ölçülen, CH'da %45, ÜK'te %43), %34'ünde pre-sarkopeni(düşük el kavrama gücü nedeniyle, CH'da %35, ÜK'te %32) ve %17'sinde sarkopeni (düşük kas kitlesi ve gücüyle, CH'da %12, ÜK'te %14) saptanmıştır.⁽²⁵⁾ Sarkopenik İBH hastaları hastane yatışları, hastalık alevlenmeleri ve kolektomiye daha yatkındır. Düşük kas kitlesi cerrahi riski arttırmaktadır.⁽²⁶⁾

İBH olan 1.893.448 erişkin İBH hastasının katıldığı 23 gözlemsel çalışmanın meta-analizinde, kırılgnalık havuzlanmış prevalansı %18 (95% CI: 12.4%-25.6%) olarak saptanmıştır. Kırılgnalık İBH hastalarında enfeksiyonla ilişkili hastane yatışları, cerrahi sonrası morbidite ve ölüm dahil olumsuz sonuçlara neden olabilir.⁽²⁷⁾

İBH'da aşırı kilo %25-40, obezite %15-40, sarkopeni %17, kırılgnalık ise %18 oranında izlenir.

D. İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA NÜTRİSYONEL YAKLAŞIM

İBH hastalarına uygulanan nütrisyonel yaklaşımın bir ekip işi olduğu, hekim, hemşire ve diyetisyen işbirliğinin son derece önemli olduğunu unutmamak gerekir.

İBH'da nütrisyonel yaklaşım bir ekip işi olup, hekim, hemşire ve diyetisyen işbirliği büyük önem taşımaktadır.

ERİŞKİN İBH'DA NÜTRİSYONUN YERİ

Bu hastalara nütrisyon tedavisi 2 amaçla uygulanmaktadır;

- 1. Nütrisyonel Destek Tedavi;** Hastalarda saptanan protein, enerji, vitamin, eser element eksikliklerinin saptanıp yerine konmasıdır.
- 2. Primer Nütrisyonel Tedavi:** Hastada İBH tedavisinde nütrisyonel yaklaşımların uygulanmasıdır.

İBH'da Nütrisyonel Destek Tedavi

İBH olan hastalarda nütrisyonel destek tedavi;

- a) Hastanın görüldüğü yer (poliklinikte ayaktan hasta veya serviste yatan hasta),
- b) İBH tipi ve tutulum yeri (CH veya ÜK olması, ince bağırsak tutulumu varlığı),
- c) İBH aktivitesi ve şiddeti (aktif veya remisyonda hastalık, hafif-orta şiddette veya orta-şiddetli hastalık)
- d) İBH'na bağlı komplikasyonlar (örn. striktür),
- e) İnflamatuvar bağırsak hastasına uygulanan tedavi,
- f) İBH olan hastanın nütrisyonel öykü, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve ileri incelemelerine göre (görüntüleme gibi) değişiklik gösterir.

Tüm İBH hastalarının nütrisyonel destek tedavi açısından değerlendirilmesi ve izlenmesi gerekir.

A) Nütrisyonel Değerlendirme

Bu aşamadaki basamaklar Şekil 4'de izlenmektedir.

- 1. Basamak Nütrisyonel Tarama:** ESPEN İBH hastalarının malnütrisyon açısından taranmasını önermektedir.⁽²⁸⁾ İBH'da önerilen değişik malnütrisyon tarama araçları Şekil 4'de izlenmektedir.⁽²⁹⁾ Bu amaçla özellikle valide edilmiş nütrisyonel tarama araçlarının kullanılması önerilmektedir. NRS-2002 ve MUST en çok tavsiye edilenlerdir.⁽²²⁾ İBH için spesifik tarama araçları Türkiye'de kullanım için valide edilmemiştir.
- 2. Basamak Klinik Değerlendirme:** İnflamasyon, diyare, karın ağrısı ve iştahsızlığın etkisini değerlendirmek üzere hastanın Gi semptomları ve nütrisyonel eksikliklerin klinik semptom ve bulguları değerlendirilir.⁽²³⁾ Malnütrisyon tanısında

ERİŞKİN İBH'DA NÜTRİSYONUN YERİ

Şekil 4. İBH'da Nütrisyonel Değerlendirme Basamakları ⁽²⁾

1. Basamak Nütrisyonel Tarama	2. Basamak Klinik Değerlendirme	3. Basamak Antropometrik Değerlendirme	4. Basamak Biyokimyasal Değerlendirme	5. Basamak Diyet Değerlendirmesi
- Malnütrisyon Tarama Testi (MST) - Nütrisyonel Risk Taraması (NRS-2002) - Malnütrisyon Evrensel Tarama Aracı (MUST) - Mini Nütrisyonel Değerlendirme Aracı (MNA) - Nütrisyonel Risk İndeksi (NRİ) - Malnütrisyon İnflamasyon Risk Aracı (MIRT)* - Saskatchewan İBH-Nütrisyon Riski (SaskIBD-NR)*	Nütrisyonel değerlendirme - Stomatit - Glossit - Alarm bulgusu - Saç kaybı Gİ semptomları - Bulantı - Şişkinlik - Karın ağrısı - Dışkıda mukus - Diyare - Konstipasyon	- Boy - Kilo - Bel çevresi - Kol çevresi - Kalça çevresi Vücut kompozisyon analizi - Yağ - İskelet kas kitlesi - Ekstrasellüler su - İntrasellüler su - Faz açısı	- Demir - Ferritin - Albümin - Hemoglobin - ESR - CRP - Vit B12 - Vit B6 - Vit D - Folat - Çinko - Kalsiyum - Trigliserid - Total kolesterol - HDL-c - LDL-c	- Total kalori tüketimi - Gıda paterni - Gı semptomları tetikleyen gıdalar 24 saatlik diyet hatırlama - Gıda sıklık anketi

* İBH spesifik tarama araçları

herhangi bir altın standart yoktur. Bu amaçla subjektif global değerlendirme (SGD), ESPEN, WHO ve GLIM kriterleri kullanılmaktadır. 7-nokta SGD ucuz, hızlı, uygulaması kolay bir değerlendirme aracıdır. ⁽²²⁾ Son yıllarda GLIM kriterleri daha güvenilir bir tanı aracı olarak görülmektedir. ⁽²⁹⁾

3. Basamak Antropometrik Değerlendirme: Değerlendirilen parametreler VKİ, deri kıvrım kalınlığı, orta-üst kol çevresi ve orta-üst kol kas çevresidir. Deri kıvrım kalınlığı klinik pratikte vücut yağ depolarını tahmini için kullanılan antropometrik bir ölçümdür. Biceps, triseps, subskapular ve supra-iliak bölge olmak üzere 4 yerden kaliper ile ölçülür. Orta üst kol çevresi VKİ'nin göstergesi iken, orta üst kol kas çevresi ise üst kolun hem kemik hem kas kısımları hakkında bilgi verir. ^(23,30) Sarkopeni yatak başında dinamometreyle el kavrama gücünün ölçümüyle değerlendirilir.

Vücut kompozisyonunu belirlemede; BIA ve bazı radyolojik yöntemlerden örneğin DEXA⁽³¹⁾, MRG⁽³²⁾, ultrasonografi⁽³³⁾ ve BT⁽³⁴⁾ gibi yararlanılır.⁽²³⁾ DEXA vücut kompozisyon analizinde altın standarttır. Ancak rutin kullanımı pahalı olması, özel ekipman ve eğitilmiş personel gerektirdiği için önerilmemektedir. İBH inflamasyon ya da yetersiz gıda alımı nedeniyle kas erimesi ve yağ kaybına neden olur. Son zamanlarda, faz açısı ÜK'li hastalarda hücresel bütünlük ve nutrisyonel durumu değerlendirmekte bir gösterge olarak önerilmiştir.⁽²⁾

4. Basamak Biyokimyasal Değerlendirme: Hemogram, albümin, CRP ve mikro-besinler rutin olarak kontrol edilmeli ve eksiklikleri saptandığında yerine konmalı ve takip edilmelidir.⁽²⁸⁾

5. Basamak Diyet Değerlendirmesi: İlk önce bu hastaların gıda alımındaki değişikliklerin belirlenmesi gerekir. Bu aşamada en önemli destek diyetisyenlerden alınmalıdır. Çünkü hastaların çoğu semptomlarını kontrol etmek için diyet değişikliği yapar. Bu da hastaların nutrisyonel durumunu olumsuz etkileyebilir.⁽³⁵⁾ Gıda/nutrisyon ilişkili öykü alırken ör. posa, protein, demir, kalsiyum, folik asit, B12, C ve D vitamini gibi anahtar besin maddelerinin yeterli alımının değerlendirilmesi gerekir. Malnutrisyon riski altında ki İBH hastasının her vizitinde 5 gıda grubunun tüketim sıklığı sorgulanmalıdır. Bunlar tahıllar, sebze ve meyveler, süt veya bitki- bazlı süt alternatifleri, yağsız et (kırmızı ve beyaz et, kümes hayvanları, balık) ve alternatifleri (yumurta, baklagiller, kabuklu yemişler ve tohumlar) ile katı ve sıvı yağlardır.⁽³⁰⁾

B) Nutrisyonel Destek Yolunun Belirlenmesi

İBH'da GI kanalın fonksiyonel durumuna göre nutrisyonel destek yolunun belirlenmesi Şekil 5'de izlenmektedir.⁽²⁾

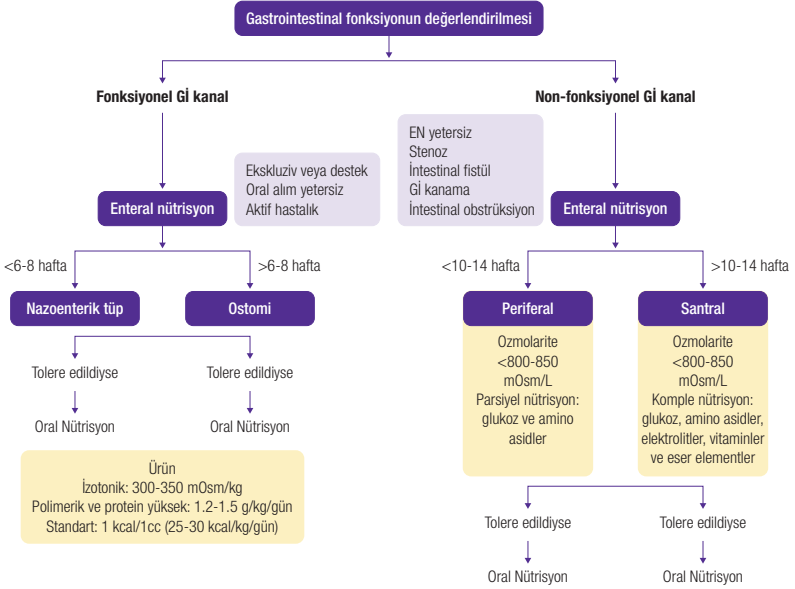
Enteral nutrisyon: Oral yoldan gıda alamayacak İBH olan hastalarda EN tedavisi gerekir. EN için erişim yolları;^(23,36)

- Nazal yoldan yerleştirilen beslenme tüpleri,
- Nazogastrik tüp
- Nazojejunal tüp

ERİŞKİN İBH'DA NÜTRİSYONUN YERİ

- Gastrostomi tüpleri,
- Endoskopik, radyolojik, perkutan veya cerrahi olarak yerleştirilen
- Jejunostomi tüpleri,
- Endoskopik, radyolojik, perkutan veya cerrahi olarak yerleştirilen.

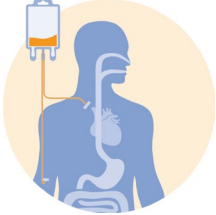
Şekil 5. İBH'da Nütrisyonel Destek Yolunun Belirlenmesi ⁽⁴⁾



Parenteral Nütrisyon: İBH'da PN endikasyonları, kontrendikasyonları ve komplikasyonları Şekil 6'da izlenmektedir. ^(2,23,35,37) PN tedavi süresi ve verilecek solüsyonun ozmolaritesine göre periferik veya santral olarak uygulanabilir. Periferik PN (PPN), nütrisyonel desteğin hızla başlanmasına olanak sağlayan periferik bir venle sağlanır. Ancak verilen solüsyonun ozmolaritesi erişkinlerde flebit, tromboflebit gelişmesini önlemek üzere 800-850 mOsm/L altında olmalıdır. Ayrıca periferik erişimin düşük güvenilirliği nedeniyle bu yol 10-14 günden uzun süre kullanılmamalıdır. Ayrıca hastanın protein ve enerji gereksinimi seyreltilmiş solüsyonlarla karşılanamamaktadır. Bu nedenle PPN santral PN (CPN)'a geçiş amacıyla uygulanmaktadır. ⁽²⁾

ERİŞKİN İBH'DA NÜTRİSYONUN YERİ

Şekil 6. İBH'da PN Endikasyonları, Kontrendikasyonları ve Komplikasyonları⁽³⁷⁾

İBH'da PN endikasyonları		PN kontrendikasyonları
İntestinal yetmezlik		Fonksiyonel GI kanal
Komple bağırsak obstrüksiyonu		Malnütrisyon yoksa, tedavi <5 gün ise
Uzamış ileus		Yaşam sonu bakım
Yüksek çıkıtlı veya proksimal fistül		İnfant <8 cm ince bağırsak
Kısa bağırsak sendromu (bazısı)		Kardiyovasküler instabilite
Malnütrisyon+ alım yokluğu >5 gün		Şiddetli metabolik bozukluklar
Enteral erişim sağlanamıyorsa		
	PN komplikasyonları	
	Enfeksiyon (santral yol)	
	Yeniden beslenme sendromu	
	Karaciğer hastalığı ile birlikte intestinal yetmezlik	
	Hava embolisi	
	Pnömotoraks/hemotoraks	
	Hipoglisemi ve hiperglisemi	
	Santral yol trombozu	

C) Protein ve Kalori Gereksinimini Saptama:

Genel olarak İBH remisyundayken protein gereksinimi genellikle artmaz ve alım genel popülasyona önerilene benzer olmalıdır (1 g/kg/gün). Ancak aktif İBH'da protein gereksinimi artar ve alım genel popülasyona önerilene göre daha yüksek olmalıdır (erişkinlerde 1.2-1.5 g/kg/gün).⁽²⁸⁾ Hastanın kalori gereksinimi yatak başında standart olarak (30-35 kcal/kg) hesaplanabileceği gibi farklı enerji gereksinimi olabilecek özel hastalık durumlarında enerji gereksinimi indirekt kalorimetri ve bireysel fiziksel aktivite faktörü ile belirlenmelidir.⁽²⁸⁾ Klinik pratikte Harris-Benedict veya Schofield formüllerinden yararlanılabilir.

Aktif İBH hastasında protein gereksinimi 1.2-1.5 g/kg, kalori gereksinimi 30-35 kcal/kg'dır.

D) Hastaya Başlanacak Diyet, Oral Nütrisyonel Suplaman, Enteral Ürün ve PN İçin Solüsyon Belirleme

1. Diyet: İBH'nın aktif veya remisyonda olması hastaya başlanacak diyetle karar verirken son derece önemlidir. ÜK'de remisyon idamesinde medikal tedaviye ek olarak taze sebze ve meyveler, monoansature yağlar, kompleks karbonhidratlar ve yağsız proteinlerden zengin ancak ultra işlenmiş gıdalar, ek şeker ve tuzdan fakir Akdeniz diyeti önerilmektedir.^(35,38)

İBH aktif hastalarda remisyonu sağlamak üzere genel olarak tavsiye edilen bir "İBH diyeti" yoktur.⁽²⁸⁾ Ancak semptomatik atak yaşayan ve abdominal semptomları kötüleşen hastalarda önceden uygulandığı gibi düşük rezidü, düşük posalı diyet uygundur. İBH tedavisinde önerilen diyetler, gerekçe ve içerikleriyle Tablo 4'de izlenmektedir. Akdeniz diyeti medikal tedaviye ek olarak, ÜK'te remisyon idamesinde uygulanabilir. Ancak ÜK'te remisyon sağlanması, CH'da remisyon sağlanması ve idamesinde kullanımı ile ilgili yetersiz kanıt vardır.⁽³⁸⁾ ÜK'te remisyon idamesinde kırmızı ve işlenmiş etten fakir bir diyet te önerilebilir.^(35,38)

Düşük fermentabl oligosakkarid, disakkarid, monosakkarid ve poliollerden (FODMAP) oluşan diyet özellikle irritabl bağırsak sendromu (İBS) tedavisinde uygulanmaktadır. Düşük FODMAP diyetinin CH ve ÜK remisyon idamesinde kullanılmasına ilişkin yeterli bir kanıt yoktur. Sadece İBH olan bir hastada İBS ile uyumlu yakınmalar varsa bu diyet fayda sağlayabilir. Uzun süreli düşük FODMAP diyetinden, mikrobiyotada değişiklik ve kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminde azalmaya neden olabileceğinden uzak durulmalıdır.^(2,35,39)

CH dışlama diyeti (CDED), parsiyel EN (PEN) ile birlikte çocuklarda remisyonun sağlanmasında önerilmektedir. Erişkinlerde ise hafif-orta şiddette CH'da düşünülebilir. Ancak CH'da remisyonun sağlanmasında PEN olmadan tek başına, CH'da remisyon idamesinde kullanımı için kanıt yetersiz, ÜK'te remisyonu sağlamada ise PEN ile birlikte veya tek başına uygulanmasının kanıtı yoktur.⁽³⁸⁾

ÜK remisyonda ise Akdeniz diyeti önerilmektedir.

İBH aktif hastalarda remisyonu sağlamak üzere genel olarak tavsiye edilen bir "İBH diyeti" yoktur.

ERİŞKİN İBH'DA NÜTRİSYONUN YERİ

Tablo 3. İBH Tedavisinde Önerilen Diyetler ⁽³⁸⁾

Diyet	Diyetin açıklaması ve gerekçesi	Başlıca gıda içerikleri/dışlananlar
Akdeniz diyeti	Lif, antioksidanlar ve sağlıklı yağlar açısından zengin bitkisel gıdaların yüksek miktarda tüketimi ve etten alınan proteinin sınırlı tüketimi; mikrobiyotadaki çeşitlilik desteklenir ve İBH'daki inflamasyon azalır	Dahil olanlar: Meyveler, sebzeler, baklagiller, tam tahıllar, zeytinyağı, balık, kuruyemişler Dışlananlar: Kırmızı ve işlenmiş etler, şekerli içecekler, ultra işlenmiş gıdalar
Düşük FODMAP diyeti	FODMAP'ler, bağırsaktaki su ve kolondaki gaz artışına neden olan fermente edilebilir kısa zincirli karbonhidratlardır. FODMAP alımının azaltılması, İBS benzeri semptomları azaltır.	Dahil Edilenler: Et ve balık, yulaf, piring, laktozsuz süt, düşük FODMAP içerikli meyve ve sebzeler gibi düşük FODMAP içerikli gıdalar Dışlananlar: Yüksek FODMAP içerikli gıdalar örneğin soğan, sarımsak, buğday, baklagiller, elma, süt.
Crohn Hastalığı Dışlama Diyeti	Mikrobiyotada intestinal bariyer fonksiyonunu bozarak disbiyozise yol açan gıdaları kısıtlamak üzere tasarlanmış tam gıda diyetidir. Diyet 3 fazlı olarak başlar. Her bir faz 6 hafta sürer ve parsiyel EN (sıvı enteral ürünün ağızdan veya enterik olarak infüze edilmesi) içerir.	Dahil olanlar: Tavuk, yumurta, piring, muz, elma, patates dahil 14 tam gıda; enteral beslenme formülünden tahmini enerji gereksinimlerinin %50'si karşılanacak şekilde Dışlananlar: Gıda bileşenleri için - gluten, süt ürünleri, işlenmiş gıdalar, katkı maddeleri ve yüksek yağlı hayvansal ürünler

İBH tedavisinde bazı diyet ekleri kullanılabilir. Bunlardan bitki bazlı bileşikler olarak; zerdaçalın aktif bileşeni kurkumin ile indigo naturalis olarak bilinen Qing-Dai (QD) sayılabilir. Kurkumin hafif-orta ÜK tedavisinde meselamine ek olarak, ÜK'te remisyon idamesinde de kullanılabilir. Ancak en uygun formülasyonu, süre ve dozu belirsiz olduğu, yüksek dozda toksisite olasılığı nedeniyle tıbbi gözlem altında kullanılmalıdır. QD ise kurkuminle birlikte veya tek başına kullanımı hafif-orta ÜK tedavisinde remisyonun sağlanmasında yardımcı bir tedavi olarak düşünülebilir. Potansiyel toksisite nedeniyle tıbbi gözlem altında kullanılması gerekir. Posa ekleri, prebiyotikler, D vitamini, omega-3 ve glutamin kullanımı ise yetersiz kanıt veya kanıt olmadığı için önerilmemektedir.⁽³⁷⁾

2. Oral Nütrisyonel suplanan (ONS): İBH'da oral alım yetersiz olduğunda, nütrisyonel destek gerektiğinde ilk basamak olarak hem poliklinik hem de yatan hastalar da yaygın olarak kullanılmaktadır. "Hastayı besleyemesen de bağırsağı besle" sözü

ERİŞKİN İBH'DA NÜTRİSYONUN YERİ

unutulmamalıdır. İBH'na özgü ONS az sayıda bulunmaktadır. Ancak tüm ONS'lar İBH hastasının gereksinimi olan yüksek kalori ve yüksek proteine sahiptir. ESPEN enerji gereksinimini karşılayamayan, iyileşme döneminde ve preoperatif olan hastalarda ONS kullanımını önermektedir. ONS'ların iştahı kapatmaması için öğün aralarında, 30-60 dk da, düzenli ve yavaş şekilde, soğuk olarak ve pipetle yudumlanması önerilmektedir. ONS'lar hastanın gıdasına da eklenebilir. Sağlık çalışanları tarafından hasta ONS yan etkileri açısından yakın takip edilmelidir. ONS kullanılmadan önce iyice çalkalanmalı, buzdolabında saklanmalı ve 24 saat içinde tüketilmelidir.^(29,36)

3. Enteral ürün: İBH seyrinde kullanılan enteral ürün tipleri ve içerikleri Tablo-4'de izlenmektedir. Aktif İBH olan hastalarda orta düzeyde yağ içerikli polimerik standart ürün tercih edilmelidir. İBH'a özel ürün olarak içinde transforme eden büyüme faktörü-beta (TGF-beta) bulunan bir ürün bulunmaktadır ve özellikle çocuk hastalarda etkinliği gösterilmiştir.^(37,40)

Tablo 4. İBH'da Enteral Ürün Tipleri ve İçerikleri

Enteral ürün tipi	İçerik
Polimerik ürünler	% 40-60 kompleks karbonhidrat ve polisakkarid, % 15-25 tam protein, % 25-50 uzun zincirli TG şeklinde yağ içerir. Standard, konsantre, yüksek proteinli, lif ekli olabilir. bozarak disbiyozise yol açan gıdaları kısıtlamak üzere tasarlanmış tam gıda diyetidir. Diyet 3 fazlı olarak başlar. Her bir faz 6 hafta sürer ve parsiyel EN (sıvı enteral ürünün ağızdan veya enterik olarak infüze edilmesi) içerir.
Oligomerik (Semi-elementel ve elementel) ürünler	Semi-elementel: Oligo-, di- ve tripeptidler şeklinde sindirilmiş protein, orta zincirli yağ asitleri içerir. Elementel: Tamamen hidrolize makrobesin maddeleri; amino asitler, basit şekerler ve düşük yağ içeriğine sahiptir.
Modüler ürünler	Sadece protein veya karbonhidrat içerir.
Hastalığa özel ürünler	Ör. transforme eden büyüme faktörü- β (TGF- β) içeren bir ürün vardır.

4. PN için solüsyon: Bu solüsyonlar Gi kanalı işlev görmeyen İBH hastalarında hastanın nütrisyonel gereksinimlerini karşılamak üzere makro-, mikro-besin maddeleri ve elektrolitleri içeren steril, intravenöz karışımlardır. Kısa süreli destek için PPN, yüksek kalori vermek için ise CPN uygulanmalıdır.

E) İBH'da Özel Durumlar Ve Komorbiditelerde Nütrisyonel Yaklaşım

- a) **İBS Benzeri Semptomlar:** Remisyonunda İBH olan erişkinlerin 1/3 ünde, genel popülasyona göre 3 kat daha fazla İBS benzeri semptomlar görülmektedir. Bu hastalarda persistan Gİ semptomları tedavi etmek üzere düşük FODMAP diyeti yukarıda değinildiği gibi önerilebilir. Ancak bu amaçla yüksek posalı gıdalar, posa ekleri veya düşük posalı bir diyetin kullanılmasını destekleyen yetersiz kanıt vardır.^(38,41)
- b) **İntestinal Striktürü Olanlar:** Striktüran CH ve obstrüktif semptomları olan İBH hastalarında hacim oluşturuucu posadan fakir diyet intestinal obstrüksiyon gelişme riskini azaltabilir. Hastaların hacim oluşturuucu posadan zengin tahıllar (tam tahıllı ekmekler, kepekli tahıllar, arpa, kinoa ve esmer pirinç), sebzeler (çiğ sebzeler örn. salatalar, brokoli, karnabahar, mısır, kereviz, sebze kabukları örn. patates kabuğu), meyveler (meyve kabukları, çekirdekler, kurutulmuş meyve), baklagiller, kuruyemişler ve tohumlardan uzak durması gerekir.^(2,35,38)
- c) **İntestinal Rezeksiyonlu Hastalar:** Terminal ileumu içeren rezeksiyon geçiren hastalarda safra asidi diyaresini tedavi etmek üzere düşük yağlı diyeti destekleyen yeterli veri yoktur. Bu hastalarda Ca-oksalat böbrek taşı öyküsü varsa yeterli hidrasyon, diyet Ca'da artış, destek Ca sitrat, düşük oksalat diyeti önerilmelidir.⁽³⁸⁾
- d) **Stomalı Hastalar:** İBH seyrinde bazı hastalarda geçici veya kalıcı stoma izlenebilir. İleostomili hastalarda ileostomi çıkıntısını arttırmada posa alımı artırılabilir.
- e) **İleo-Anal Poşlu Hastalar:** ÜK ve ileo-anal poşu olan hastalarda fermentabl posa poş fonksiyonlarını düzeltebilir. Ancak fermente olmayan posanın böyle bir etkisine dair yeterli kanıt yoktur.
- f) **Apsesi Olan Crohn Hastaları:** İntra-abdominal apse ve/veya flegmonöz inflamasyonu olan ve Gİ kanaldan optimal nütrisyonu engellenen İBH hastalarında kısa süreli PN preoperatif dönemde enfeksiyon ve inflamasyonu azaltmak üzere, bağırsak istirahatini sağlamak amacıyla kısa süreli PN uygulanabilir. Böylece cerrahi tedaviye köprüleme ve cerrahi sonuçların optimize edilmesini sağlar.⁽³⁵⁾
- g) **Kısa Bağırsak Sendromlu Hastalar:** Bu konu ilgili bölümde anlatılacaktır.

İBH'DA PRİMER NÜTRİSYONEL TEDAVİ

Bu bölümde nütrisyon tedavisi İBH patogenezinde oluşturduğu modifikasyonlarla, hastalığın primer tedavisindeki yeri ile ele alınacaktır. İBH'da nütrisyon tedavisinin intestinal inflamasyonu azalttığı, iyileşmeyi arttırdığı ve semptomların düzelmesini sağladığı gösterilmiştir. Bu yaklaşımın tipik Batı tipi diyetle ilişkili bağırsak disbiyozisi ve mukozal immün sistem bozukluğunu tetikleyen faktörleri ortadan kaldırdılabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu tedavi 2'ye ayrılmaktadır;

1. Ekskluziv EN (EEN)
2. Parsiyel EN (PEN)

Günümüzde EEN ve PEN'un bir parçası olarak CDED CH olan çocuklarda ve bazı erişkinlerde remisyonun sağlanması ve/veya idamesinde primer tedavi modalitesi olarak giderek artan oranda kullanılmaktadır.^(18,30,31,41)

EEN tedavisi: İBH hastasının 6-8 hafta süreyle alması gerekli kalorisinin tamamının tam bir enteral ürünle karşılanması olarak tanımlanır. Enteral ürün oral olarak veya enteral yolla verilebilir. Elemental ürün kullanımı gerekli değildir ama intakt protein ürünleri verilebilir. EEN tedavisi yaklaşık 50 yıl önce klinik pratiğe girmiştir. Pediatrik yaş grubunda malnütrisyonun büyüme ve gelişmede negatif etkileri nedeniyle, bu yaş grubunda benzer olumsuz etkileri olan kortikosteroid (KS) tedaviden kaçınılması gereklidir. Pediatrik hastalarda aktif CH'nı tedavi etmede, EEN KS tedaviye benzer %80'e varan remisyon oranıyla ilk sıra tedavi olarak önerilmektedir.⁽⁴²⁾ Erişkin Crohn hastalarında pediatrik yaş grubuna göre EEN'un remisyon indüksiyonu genel olarak daha düşüktür. Bunun nedeni pediatrik ve erişkin yaş gruplarında hastalık ekspresyonunun farklı olması ve erişkinlerde kompliyansın daha düşük olması olabilir.

Ekskluziv enteral nütrisyon İBH olanlarda 6-8 hafta süreli, oral başka gıda alımına izin vermeden, %100 kalorisinin enteral ürünlerle karşılanmasıdır. CH'da pediatrik yaş grubunda etkinliği yüksektir. Ancak erişkinlerde de tolere edildiğinde CH'da remisyonun sağlanmasında önerilmektedir.

ERİŞKİN İBH'DA NÜTRİSYONUN YERİ

2025 yılında yayınlanan, erişkin İBH hastalarında ECCO'nun diyet yönetimi ile ilgili uzlaşısında, EEN tedavisinin aşağıdaki durumlarda yeri olduğu bildirilmiştir. Bu uzlaşıya göre;

1. EEN erişkin CH'da remisyonun sağlanmasında önerilmektedir
2. inflamatuvar striktürlerin tedavisinde düşünülebilir
3. Preoperatif dönemde 2 hafta boyunca uygulanan EEN, CH'da inflamatuvar yükü azaltabilir, planlanan operasyonu önleyebilir
4. Cerrahi girişim bekleyen Crohn hastalarında post-op komplikasyonları önlemek üzere, 4 hafta süreli EEN tedavisi pre-op nütrisyonunda önerilmektedir.⁽³⁸⁾

Her ne kadar EEN tedavisi erişkin İBH tedavisinde giderek daha çok terapötik bir seçenek olarak görülsün ve ECCO'nun bu konudaki uzlaşısında yer alsın da, pratikte uygulanması hala sınırlıdır.⁽⁴¹⁾

PEN Tedavisi: İBH hastalarında günlük kalorisinin %50-80'nin enteral ürün, geri kalanın tam gıda veya modifiye bir diyet olan CH dışlama diyeti (CDED) ile karşılanmasıdır. Bu tedavinin terapötik etkisi doza bağlıdır. Enteral ürün oranı arttıkça sağlanan yarar da artar. Ancak PEN tedavisi ile ilgili kanıtlar hala kısıtlı olup,⁽⁴³⁾ EEN CH olanlarda remisyonun sağlanmasında en köklü ve etkili diyet seçeneği olmaya devam etmektedir.

PEN İBH hastalarında günlük kalorisinin %50-80'nin enteral ürün, geri kalanın tam gıda veya modifiye bir diyet olan CH dışlama diyeti (CDED) ile karşılanmasıdır.

Sonuç olarak;

- İBH'da malnütrisyon varlığı hem poliklinik hem yatan hastalarda araştırılmalı, saptandığında bireysel bir nütrisyonel yaklaşım planı oluşturulmalı, uygulanmalı ve izlenmelidir.
- Nütrisyonel tedavi hem eksiklerin yerine konmasında destek bir tedavi olduğu gibi, primer olarak İBH tedavisinde de örn. EEN, PEN uygulanmaktadır.
- Nütrisyonel yaklaşım hekim, hemşire, diyetisyeni kapsayan multidisipliner bir ekiple uygulanmalıdır.

Kaynaklar

- 1- Balestrieri P, Ribolsi M, Guarino MPL, Emerenziani S, Altomare A, Michele Cicala. Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients* 2020; 31(12): 372-82
- 2- Bueno-Hernández N, Yamamoto-Furusho JK, Mendoza Martínez VM. Nutrition in Inflammatory Bowel Disease: Strategies to Improve Prognosis and New Therapeutic Approaches. *Diseases* 2025; 13: 139-54
- 3- Neurath MF, Artis D, Becker C. The intestinal barrier: a pivotal role in health, inflammation, and cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2025; 10: 573-92
- 4- Nakai D, Miyake M. Intestinal Membrane Function in Inflammatory Bowel Disease. *Pharmaceutics* 2024; 16: 29-43
- 5- Foppa C, Rizkala T, Repici A, Hassan C, Spinelli A. Microbiota and IBD: Current knowledge and future perspectives. *Dig Liver Dis* 2024; 56(6): 911-22
- 6- Zhang D, Jian YP, Zhang YN, Li Y, Gu LT, Sun HH, Liu MD, Zhou HL, Wang YS, Xu ZX. Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Commun Signal* 2023;18;21(1):212-32
- 7- Husain N, Kumar A, Anbazhagan AN, Gill RK, Dudeja PK. Intestinal luminal anion transporters and their interplay with gut microbiome and inflammation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2025 May 1;328(5):C1455-C1472
- 8- Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017; 3: 49-64
- 9- Hegazi R, Miller A and Sauer A. Evolution of the diagnosis of malnutrition in adults: a primer for clinicians. *Front Nutr* 2024; 11:1169538
- 10- Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition-an ESPEN consensus statement. *Clin Nutr* 2015; 34: 335-40
- 11- Cederholm T, Jensen GL, Correia M, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition-a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019; 38:1-9
- 12- Russell LA, Balart MT, Serrano P, Armstrong D, Pinto-Sanchez MI. The complexities of approaching nutrition in inflammatory bowel disease: current recommendations and future directions. *Nutrition Reviews* 2022; 80(2):215-29
- 13- Organization WH. Fact sheet-Malnutrition. World Health Organization (2024)
- 14- Purnell JQ. Definitions, Classification and Epidemiology of Obesity. 2023 May 4. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrière B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
- 15- Amrein K, de Man AME, Dizdar OS, Gundogan K, Casaer MP, Lepp HL, Rezzi S, van Zanten AR, Shenkin A, Berger MM; ESPEN Micronutrient Special Interest Group (SIG-MN). LLL 44-2 Micronutrients in clinical nutrition: Vitamins. *Clin Nutr ESPEN* 2024;61: 427-36
- 16- Shenkin A, Talwar D, Ben-Hamouda N, Amrein K, Casaer MP, de Man A, Dizdar OS, Gundogan K, Lepp HL, Rezzi S, van Zanten AR, Berger MM; ESPEN Micronutrient Special Interest Group

- (SIG-MN). LLL 44-1 Micronutrients in clinical nutrition: Trace elements. Clin Nutr ESPEN 2024; 61:369-76
- 17- Kirk B, Cawthon PM, Arai H, Ávila-Funes JA, Barazzoni R, Bhasin S, et al. Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS) group. The Conceptual Definition of Sarcopenia: Delphi Consensus from the Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS). Age Ageing 2024; 53(3): afae052
- 18- Voulgaridou G, Tyrovolas S, Detopoulou P, Tsoumana D, Drakaki, M, Apostolou T, et al. Diagnostic Criteria and Measurement Techniques of Sarcopenia: A Critical Evaluation of the Up-to-Date Evidence. Nutrients 2024;16: 436
- 19- Neelam PB, Sharma A, Sharma V. Sarcopenia and frailty in inflammatory bowel disease: Emerging concepts and evidence. JGH Open. 2024 Jan; 8(1): e13033
- 20- Díaz Vallejo JA, González-Correa AM, González-Correa CH. Refeeding syndrome - What we know and what remains to be explored. Nutr Hosp 2026;43(2):410-7
- 21- Sharma S. Gut, bone, and muscle: the triad of osteosarcopenia in inflammatory bowel disease. Intest Res 2025;23(3):254-89
- 22- Jablonska B, Mrowiec S. Nutritional Status and Its Detection in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. Nutrients 2023; 15:1991
- 23- Chirayath S, Bahirwani J, Pandey A, Memel Z, Park S, Schneider Y. Inpatient Nutritional Considerations in Inflammatory Inpatient Bowel Disease. Curr Gastroenterol Rep 2025;27(1):9
- 24- Sun J, Brooks EC, Houshyar Y, Connor SJ, Paven G, Grimm MC, Hold GL. Unravelling the Relationship Between Obesity and Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2025;31(9):2547-60
- 25- Fatani H, Olaru A, Stevenson R, Alharazi W, Jafer A, Atherton P, Brook M, Moran G. Systematic review of sarcopenia in inflammatory bowel disease. Clin Nutr 2023;42: 1276-91
- 26- Sharma S. Gut, bone, and muscle: the triad of osteosarcopenia in inflammatory bowel disease. Intest Res 2025;23(3):254-89
- 27- Carbery I, Todd O, Hale M, Black CJ, Clegg A, Selinger CP. Meta-Analysis: Prevalence of Frailty and Associated Adverse Events in Inflammatory Bowel Diseases. Aliment Pharmacol Ther 2025;61(2):246-57
- 28- Bischoff SC, Bager P, Escher J, Forbes A, H_ebuterne X, Hvas CL, et al. ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr 2023;42: 352-79
- 29- Sosio J, Zemanek M, Russell LA. Approach to Malnutrition and Oral Nutrition Therapy in Adults with IBD: What to Consider. Nutrients. 2026;18 (2):204
- 30- Singh A, Wall C, Levine A, Midha V, Mahajan R, Sood A. Nutritional screening and assessment in inflammatory bowel disease. Indian Journal of Gastroenterology 2022; 41(1):5-22.
- 31- Nguyen AL, Herath M, Burns M, Holt D, Ebeling PR, Milat F, Gibson PR, Moore GT. The value of whole-body dual-energy x-ray absorptiometry in assessing body composition in patients with inflammatory bowel disease: a prospective study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2024;36(1):52-61.
- 32- Barajas Ordóñez F, Melekh B, Rodríguez-Feria P, Damm R, Thormann M, March C, Omari J, Pech M, Surov A. Parameters of body composition and creeping fat are associated with activity of Crohn's disease. Magn Reson Imaging 2023;98:1-6.
- 33- Nguyen AL, Burns M, Herath M, Lambell K, Holt D, Fitzpatrick J, Milat F, Ebeling PR, Gibson PR, Moore GT. Accuracy of ultrasound, bioelectrical impedance analysis and anthropometry as

- point-of-care measurements of skeletal muscle mass in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;58(3):309-321.
- 34- Bamba S, Inatomi O, Takahashi K, Morita Y, Imai T, Ohno M, Kurihara M, Takebayashi K, Kojima M, Iida H, Tani M, Sasaki M. Assessment of Body Composition From CT Images at the Level of the Third Lumbar Vertebra in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2021;27(9):1435-42.
- 35- Hashash JG, Elkins J, Lewis JD, Binion DG. AGA Clinical Practice Update on Diet and Nutritional Therapies in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Expert Review. *Gastroenterology* 2024, 166, 521-532.
- 36- Sobocki J, Bogdanowska-Charkiewicz D, Budnicka-Borkowicz A, Chelwicka M, Dudkowiak R, Guzek M, et al. Clinical nutrition in gastrointestinal diseases: an up-to-date clinical practice guideline. *Pol Arch Intern Med* 2025;135(3):16967
- 37- Kohler D, Freid H, Cholewka J, Miller M, Gold SL. The use of parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease: A detailed guide on the indications, risks, and benefits. *Nutr Clin Pract* 2024;39(5):1026-36
- 38- Svolos V, Gordon H, Lomer MCE, Aloï M, Bancel A, et al. European Crohn's and Colitis Organisation consensus on dietary management of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2025;19(9):jjaf122
- 39- Dhaliwal G, Dahiya DS, Dhaliwal AS, Ali H, Gangwani MK, Jaber F, Alsakrneh S, Mohamed I, Hayat U, Pinnam BSM, Singh S, Mangray S, Bickston S. Understanding Role of Nutrition in Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review With Incorporation of AGA Update. *J Gastroenterol Hepatol* 2025 Mar 26. doi: 10.1111/jgh.16939.
- 40- Agin M, Yucel A, Gumus M, Yuksekaya HA, Tumgor G. The Effect of Enteral Nutrition Support Rich in TGF-beta in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Childhood. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Sep 22;55(10):620.
- 41- Godny L, Pfeffer-Gik T, Elial-Fatal S, Shakhman S, Dotan. Nutritional composition of diets for inducing and maintaining remission in inflammatory bowel diseases: from bedside to plate. *Curr Opin Pharmacol.* 2026 Feb;86:102587.
- 42- Dvan Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, Gasparetto M, Gerasimidis K, Griffiths A, Henderson P, Koletzko S, Kolko K-L, Levine A, van Limbergen J, de Carpi FJM, Navas-Lopez VM, Olive S, de Ridder L, Russell RK, Shouval D, Spinelli A, Turner D, Wilson D, Wine E, Ruemmele FM. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: An ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohn Colitis* 2021; 15: 171-94
- 43- Jatkowska A, White B, Gkikas K, Seenan JP, MacDonald J, Gerasimidis K. Partial Enteral Nutrition in the Management of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Crohns Colitis* 2025;19(5):jjae177

Gizem Dağcı, Filiz Akyüz

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Tanım

ESPEN'e göre intestinal yetmezlik(İY), bağırsak fonksiyonunun makro besinlerin, su ve elektrolitlerin emilimi için gerekli minimum seviyenin altına düşmesi ile tanımlanır ve sağlığı, büyümeyi sürdürmek için parenteral destek gerekir. Nadir görülmesine rağmen, İY'nin toplumsal ve bireysel maliyeti oldukça yüksektir. İF'nin ortaya çıkmasından genellikle beş patolojik mekanizma sorumludur: kısa bağırsak sendromu (KBS), intestinal fistüller, dismotilite bozuklukları (kronik intestinal psödo obstrüksiyon), mekanik tıkanıklık, geniş ince bağırsak mukozal hastalığı.⁽¹⁾

Bu patolojiler etkileşime girerek İY'ye yol açabilse de kısa bağırsak sendromu selim etiyolojilere bağlı intestinal yetmezlik vakalarının %60'ından fazlasının birincil nedenidir ve dünya genelinde intestinal transplantasyon için en yaygın endikasyondur.⁽²⁻⁴⁾

İnsidans, Prevalans ve Etiyoloji

Yıllık insidansı 2-3/milyon, prevalansı 4/milyondur. İntestinal yetersizlik gelişimi; kaybedilen bağırsak uzunluğuna, lokalizasyonuna ve kayıp sonrasındaki adaptasyon sürecine bağlıdır.⁽⁵⁾

Crohn hastalığı, benign nedenler arasında intestinal yetmezliğin en sık nedeni olup, erişkin hastalarda parenteral nutrisyon (PN) bağımlı kısa barsak sendromunun başlıca etiyolojisini oluşturur. Özellikle:

- İleoçekal rezeksiyonların tekrarı,
- Yaygın ince barsak tutulumu,
- Penetran fenotip ve fistülizan hastalık,
- Cerrahi sonrası komplikasyonlar intestinal yetmezlik riskini belirgin artırır.⁽⁶⁾

Patofizyoloji

- Crohn hastalığında intestinal yetmezlik genellikle kalan ince barsak uzunluğu, kolon varlığı, ileoçekal valvin korunup korunmaması ve postoperatif adaptasyon

İBH'DA İNTESTİNAL YETMEZLİK VE YÖNETİMİ

kapasitesi ile ilişkilidir. Klinik olarak; >100 cm ince barsak + kolon varlığı olan hastalarda enteral beslenme ile stabilize sağlanabilir.

- <60 cm ince barsak ya da end-jejunostomi varlığında sıklıkla uzun süreli PN gereksinimi ortaya çıkar. <60 cm bağırsak kalması veya sadece duodenum kalması yani masif rezeksiyon ise evde TPN ve oral tedavi desteği gerektirmektedir.
- Kolonun korunması, sıvı-elektrolit dengesi ve kısa zincirli yağ asidi üretimi yoluyla adaptasyonu olumlu etkiler.
- Crohn hastalarında aktif inflamasyon, bakteri aşırı çoğalması ve safra asidi malabsorpsiyonu adaptasyon sürecini olumsuz etkileyerek PN bağımlılığını uzatabilir.⁽⁷⁻⁹⁾

Sınıflama

Tablo 1. Kısa Bağırsak Sendromunda Sınıflama⁽⁷⁾

Kısa Bağırsak Sendromu Sınıflaması		
Anatomik Sınıflama	Tip I: Terminal jejunostomi (kalan bağırsak uzunluğu <50 cm ise)	
	Tip II: Jejunoasendostomi, jejunotransversostomi, jejunodesendostomi (nadiren kolostomi ile birlikte)	
	Tip III: Jejunoileotransversostomi (çok nadiren kolostomi ile birlikte)	
Fonksiyonel Sınıflama	Tip I: Akut ve kısa süreli. Genellikle perioperatif ortamda ve/veya kritik hastalıkla birlikte görülen, hastaların birkaç gün veya hafta boyunca PN'ye ihtiyaç duyduğu, kendi kendini sınırlayan bir durumdur.	
	Tip II: Uzun süreli akut durum, genellikle metabolik olarak stabil olmayan hastalarda ortaya çıkar ve haftalar ile aylar boyunca karmaşık multidisipliner tedavi ve parenteral destek gerektirir.	
	Tip III: Aylar veya yıllar boyunca intravenöz olarak ikame edilmesi gereken, metabolik olarak stabil hastalarda bulunan kronik durum. Kısmen geri döndürülebilir veya geri döndürülemez olabilir.	

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığına Bağlı Kısa Bağırsak Sendromunda Tedavi Nütrisyonel Destek Tedavisi

- Sağ hemikolektomili veya kolektomisiz sınırlı ileal rezeksiyon yapılmış hastalar (<100 cm) geç postoperatif dönemde solid gıdayı tolere edebilirler. Kolektomili KBS hastalarının diyeti, düşük mono ve disakkarit içeriği ile herhangi bir yağ/karbonhidrat oranına sahip olabilir.
- Kolektomisiz KBS hastalarının diyeti kompleks karbonhidratlar açısından yüksek, mono ve disakkaritler açısından düşük olmalı ve orta zincirli yağ asitlerini içermelidir.
- KBS'li hastalarda intestinal Emilimi artırmak için diyetle çözünür lif (örn. pektin) eklenmesi **önerilmemektedir**.
- Eser elementlerden özellikle çinko eksikliği replase edilmelidir (220-440 mg/gün). Selenyum eksikliğinde kardiyomiyopati, periferik nöropati, proksimal kas güçsüzlüğü görülebileceğinden dikkatli olmak gerekir.
- Yağda eriyen vitaminlerden A, D (10.000-50.000 U/gün) ve E vitamin replasmanı için yüksek dozlar gerekebilir. K vitamini eksikliği hemolizle de kendini gösterebilir. Kolon rezeksiyonunda yapılmış olanlarda (K vitamini sentezinin %60'ı kolonik bakteriler tarafından sentezlenir) günlük 1mg replasman yapılmalıdır.
- Magnezyumun çoğu intraselüler alanda bulunduğundan kan seviyeleri normal olsa bile magnezyum eksikliği ortaya çıkabilir.
- İntolerans klinik olarak (örneğin laktoz alımı ile diyare veya stoma çıkışı artışı arasında objektif bir ilişki) belgelenmediği sürece laktoz KBS hastalarının diyetinden **çıkarılmamalıdır**.
- KBS'li hastalar negatif kalsiyum balansına sahip olduğundan günlük 800-1500 mg Ca^{+2} alımı önerilmektedir.
- Steatore ve malabsorbsiyonu azaltmak amacıyla emilim için miçel gerektirmeyen orta zincirli yağ asitleri (OZYA) diyetle eklenerek kalori defisiti azaltılır.
- EN ile tedavi edilen KİY hastalarında, polimerik izotonik enteral diyet ilk tercih olmalıdır.
- Total parenteral nütrisyon (TPN) klasik olarak ameliyat sonrasında 10-12 saat devamlı olmalı, 30-60 dk'lık aralıklarla yavaş yavaş azaltılmalıdır. Uzun süreli TPN yapılacak hastalarda Hickmann kateter veya cilt altı hazne ile birlikte yerleştirilen santral venöz kateterler kullanılmalıdır. Bu kateterlerin bakımı ve enfeksiyon kontrolü dikkatli yapılmalıdır. TPN ile birlikte enteral beslenmeye geçilmesi

İBH'DA İNTESTİNAL YETMEZLİK VE YÖNETİMİ

Tablo 2. Kısa Bağırsak Sendromunda Semptomatik Tedavi Yaklaşımları ^(1,7,10)

Semptom	Tedavi	Doz (günlük)
Gastrik Hipersekresyon	PPI	20-40 mg I.V (p.o)
	Klonidin	2*75-150 µg s.c/p.o
	Oktreotid (sandostatin)	3-4*50-100 µg s.c
Hipermotilite	Loperamid	4-6 mg p.o (maksimum 16 mg/gün)
	Difenoksilat	4*2.5-7.5 mg (günlük maksimum doz 20-25 mg)
	Kodein	30 mg p.o
Sekretuar Diyare	Oktreotid (sandostatin)*	2-3*50-100 µg s.c
	Budesonid	3*3 mg p.o.
	Klonidin	2*75-150 µg s.c
Yağ Malabsorbsiyonu	Pankrealipaz	40000 IU ana yemeklerle (15000 IU ara öğünlerle)
Laktoz Malabsorbsiyonu	Laktaz replasmanı	Ciddiyete göre
Safra asiti Malabsorbsiyonu	Kolestiramin, Kolestipol	2-4 g/gün, 1-2 g/gün; yemeklerle birlikte

intestinal atrofiyi önler ve adaptasyonu hızlandırır. Bazı hastalarda bu süre 1-2 yıl sürebilir.⁽¹¹⁻¹³⁾

Hormonal Tedavi

- ESPEN önerilerine göre; KBS-IY hastalarında, PN gerekliliği devam ediyorsa ve hasta postoperatif adaptasyon döneminden sonra stabil ise, (genellikle son rezeksiyondan 12-24 ay sonra) intestinal growth faktör tedavisi düşünülmelidir. Tedavi öncesi tüm hastalara mutlaka, kolonoskopi (remnant kolon ve/veya rektum varsa, polip varlığını değerlendirmek, neoplaziyi dışlamak ve hastalık aktivitesini değerlendirmek için), abdominal ultrasonografi ve gastroskopi yapılmalıdır.
- İntestinal büyüme faktörü tedavisine aday olan KBS hastaları için, şu ana kadar FDA ve EMA tarafından onaylanmış tek GLP-2-analogu olan teduglutide (TED) ilk tercih olmalıdır.⁽¹⁴⁾
- Teduglutid, kısa bağırsak sendromuna bağlı intestinal yetmezlikte günde tek doz 0.05 mg/kg subkutan; kronik böbrek yetmezliğinde GFR<50 mL/dk ve hemodiyaliz hastalarında 0.025 mg/kg/gün olarak uygulanır.

- Teduglutide ile ilgili ilk açık etiketli çalışmada, 16 kısa bağırsak sendromlu hastaya 21 gün süreyle teduglutide uygulanmış; tedavi sonrası idrar sodyumunda artış, fekal kayıplarda azalma ve end-jejunostomili hastalarda villus yüksekliği, kript derinliği ve mitotik indeksin anlamlı artışı gösterilmiştir. Bunu izleyen STEPS randomize kontrollü çalışmasında, 86 parenteral destek bağımlı hasta (43 teduglutide, 43 plasebo) 24 hafta boyunca izlenmiş; teduglutide grubunda hastaların %63'ünde parenteral destek volümünde en az %20 azalma sağlanırken, bu oran plasebo grubunda %30 olarak bildirilmiştir ($p=0.02$). STEPS-2 ve STEPS-3 uzatma çalışmalarında, teduglutide alan hastalarda parenteral destek volümünde %28-66 arasında azalma sağlandığı ve 13 hastanın tam enteral otonomiye ulaştığı gösterilmiştir.⁽¹⁵⁾ Post hoc analizlerde, teduglutide yanıtının kalan barsak uzunluğundan ziyade rezidü barsak anatomisi ile ilişkili olduğu; özellikle jejunostomili veya ileostomili hastalarda parenteral destek azalmasının daha belirgin olduğu ortaya konmuştur.⁽¹⁶⁾ Bir diğer çalışmada, 18 crohn tanılı ve TPN bağımlı KBS'li hastada 0,05 mg/kg/gün olarak başlanan TED, 4 ve 8 haftalık gözlem periyodunda 5 (%31,8) ve 7 hastada (%43,8) TPN volümünde >%20 azalma sağlamıştır.⁽¹⁷⁾
- Yeni nesil uzun etkili GLP-2 analogları (apraglutide, glepaglutide) haftalık uygulama potansiyeli ile geliştirme aşamasındadır; Crohn'a özgü veri halen kısıtlıdır.⁽¹⁶⁾

Cerrahi Tedavi

Bu tedaviler intestinal transplantasyon öncesi son seçenek olarak ve yalnızca tecrübeli merkezlerde uygulanmalıdır. Dilate bağırsak anslarının varlığında kullanılabilen ve emilim yüzey alanının artırılmasının amaçlandığı otolog intestinal rekonstrüksiyon prosedürlerinden Bianchi (Longitudinal intestinal uzatma ve uyarılama, LILT) ve STEP (Seri transvers enteroplasti) yöntemleri en bilinen yaklaşımlardır.

İntestinal Transplantasyon

İntestinal transplantasyon (İT) için ana endikasyon, progresif karaciğer hastalığıyla komplike olmuş parenteral nutrisyon bağımlı kısa bağırsak sendromudur. Ancak başarısı oldukça sınırlıdır.⁽¹⁸⁾

İBH'DA İNTESTİNAL YETMEZLİK VE YÖNETİMİ

Tablo 3. İntestinal Yetmezlikte Kronik Komplikasyonlar ve Özel Durumlar ^(1,3,5,7)

Kısa Bağırsak Sendromu/İntestinal Yetmezlikte Kronik Komplikasyonlar ve Özel Durumlar		
Komplikasyon	Etiyoloji/Risk Faktörü	Öneri/Tedavi
Nefrolitiazis ve Enterik Hiperokzalüri	Geniş ileal rezeksiyon (>60 cm), ileal bypass sonucu; yağ ve safra asitlerinin kolona geçerek serbest kalsiyumu azaltıp oksalatı artırması	Diyette oksalat alımının sınırlandırılması (50 mg/gün, ıspanak, çikolata, kola, kakao gibi gıdaların alımını kısıtlamak), yağ alımının azaltılması ve orta zincirli yağ asitlerinin tercih edilmesi, günlük kalsiyum alımının (1000-1200 mg) olarak hedeflenmesi
Kolelitiazis	Uzun süreli açlık, vücut ağırlığındaki değişiklikler, opiyatlar gibi ilaçlar, lipid emülsiyonları (TPN'de), Cerrahi rezeksiyon sonrası ileum ve/veya ileoçekal valv yokluğunun enterohepatik dolaşımı değiştirmesi	Oral alımı arttırmak, kolesistit tablosunda kolesistektomi
Bakteriyel Aşırı Çoğalma	İleoçekal valv rezeksiyonu sonrası sık. Safra asidi dekonjugasyonu, steatore ve yağda çözünen vitamin malabsorbsiyonu, intestinal adaptasyonun gecikmesiyle ilişkili	Klinik şüphe varlığında 7-10 günlük bir süre boyunca aralıklı-alternatif antibiyotik tedavisi rifaksim 550 mg 3x1, 14 gün-ilk tercih. alternatif tercih: metronizadol 3x250 mg, TMP-SMX160/800 mg 2x1, siprofloksasin 500 mg 2x1
D-Laktik Asidoz	Yalnızca kolonu intact hastalarda kolonik pH'daki düşüş; gram- pozitif, aside dirençli D-laktat üreten anaerobların* çoğalmasına; görme bozuklukları, konfüzyon ve yürüme dengesizliği gibi nörolojik semptomlara neden olur * örn: <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Eubacteriaceae</i>	Tanı kandaki D-laktat seviyelerinin belirlenmesiyle konulur. D-laktik asidoz semptomlarının Wernicke ensefalopatisi semptomlarına benzerliği nedeniyle profilaktik tiamin uygulaması
İntestinal Yetmezlikle İlişkili Karaciğer Hastalığı	>5 yıl TPN sonrası hastaların %50'sinden fazlasında ciddi karaciğer hastalığı gelişir. Kolestat, steatoz, steatohepatit şeklinde manifest olabilir	Önlemede; PN'yi döngüsel olarak uygulamak, aşırı beslenmeden, Hepatoksik ilaç ve toksinlerden kaçınılması, Sepsisin önlenmesi, intestinal rezidünün korunması, oral/enteral nutrisyonun sürdürülmesi, ince bağırsak inkontinansı olmayan hastalarda distal enteral nutrisyon reinfüzyonunun değerlendirilmesi Tedavide; UDCA, linoleik asit, Aşırı (>40 kcal/kg/gün) dektroz ve lipid (>1 g/kg/gün) infüzyonundan kaçınılması, intestinal transplantasyon
Kateter ilişkili komplikasyonlar	Sepsis, tromboz, oklüzyon: ateş, kateter etrafı ya da tünel girişinde eritem, infüzyon hızında yavaşlama, ekstrasvazasyon, çıkış yerinde endüriasyon	Önlemede; Uygun kateter (tüneli, Hickmann) bakımı ve kullanımı Tedavide; warfarin, tPA ile yıkama, non trombotik oklüzyonda etanol ya da HCl
Metabolik Kemik Hastalığı	Kalsiyum ve D vitamini malabsorbsiyonu, immobilizasyon	Kalsiyum ve D vitamini monitorizasyonu, -rep-lasmanı, senelik kemik densitometrisi, endikasyon varsa intravenöz bifosfonat tedavisi

İBH'DA İNTESTİNAL YETMEZLİK VE YÖNETİMİ

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları ve İntestinal Transplantasyon

ÜK IT için nadir bir endikasyondur ve evde PN uygulanan hastaların %1'inden azını ve Avrupa'da IT için aday olan hastaların %1,3'ünü oluşturur. CH, yetişkin nakillerinin %11'inin altında yatan endikasyondur ve IT için ikinci en yaygın benign endikasyondur.^(19,20)

CH'de IT için önemli husus, allogreft İBH nüksü olasılığıdır. IT'den 20 gün kadar sonra allogreft biyopsilerinde CH ile uyumlu histolojik bulgular saptanmıştır ancak klinik olarak anlamlı CH nüksü oranı düşük (%10) görünmektedir. Bununla birlikte, greftte tekrarlayan CH varlığının uzun vadeli greft ve hasta sağkalımı üzerinde nasıl bir etkisi olduğu net değildir.⁽²¹⁾

Ana Noktalar

- İntestinal yetersizlik rezeksiyonlar ile birlikte anatomik kayıpların yanında yaygın tutulumlu/enteroenterik fistüllü crohn hastalığında da gelişebilir.
- Multidisipliner yaklaşım ile vitamin, mineral ve eser element desteği önemlidir.
- TPN ve enteral nütrisyon uygun hastalara uygun şartlarda verilmelidir.
- İntestinal transplantasyon günümüz koşullarında çok başarılı değildir.

Kaynaklar

1. Pironi L, Cuerda C, Jeppesen PB, et al. ESPEN guideline on chronic intestinal failure in adults - Update 2023. *Clin Nutr.* Oct 2023;42(10):1940-2021. doi:10.1016/j.clnu.2023.07.019
2. Pironi L. Definitions of intestinal failure and the short bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* Apr 2016;30(2):173-85. doi:10.1016/j.bpg.2016.02.011
3. Massironi S, Cavalcoli F, Rausa E, Invernizzi P, Braga M, Vecchi M. Understanding short bowel syndrome: Current status and future perspectives. *Dig Liver Dis.* Mar 2020;52(3):253-261. doi:10.1016/j.dld.2019.11.013
4. Lakkasani S, Seth D, Khokhar I, Touza M, Dacosta TJ. Concise review on short bowel syndrome: Etiology, pathophysiology, and management. *World J Clin Cases.* Nov 6 2022;10(31):11273-11282. doi:10.12998/wjcc.v10.i31.11273
5. Jeppesen PB, Mortensen PB. The influence of a preserved colon on the absorption of medium chain fat in patients with small bowel resection. *Gut.* Oct 1998;43(4):478-83. doi:10.1136/gut.43.4.478
6. Dibaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth, and short-bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Jan 2006;4(1):11-20. doi:10.1016/j.cgh.2005.10.020
7. Aksan A, Farrag K, Blumenstein I, Schröder O, Dignass AU, Stein J. Chronic intestinal failure and short bowel syndrome in Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* Jun 28 2021;27(24):3440-3465. doi:10.3748/wjg.v27.i24.3440
8. Parisio L, Del Gaudio A, Iaccarino J, et al. Clinical Predictive Factors for the Development of Short Bowel Syndrome in a Cohort of Patients with Crohn's Disease: A Prospective Study. *J Clin Med.* Sep 8 2025;14(17)doi:10.3390/jcm14176337
9. Uchino M, Ikeuchi H, Bando T, et al. Risk factors for short bowel syndrome in patients with Crohn's disease. *Surg Today.* May 2012;42(5):447-52. doi:10.1007/s00595-011-0098-0
10. Nehra V, Camilleri M, Burton D, Oenning L, Kelly DG. An open trial of octreotide long-acting release in the management of short bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* May 2001;96(5):1494-8. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03803.x
11. Roberts K, Shah ND, Parrish CR, Wall E. Navigating nutrition and hydration care in the adult patient with short bowel syndrome. *Nutr Clin Pract.* May 2023;38 Suppl 1:S59-s75. doi:10.1002/n-cp.10951
12. Wang SZ, O'Daniel EL. Updates in Intestinal Failure Management. *J Clin Med.* Apr 28 2025;14(9)-doi:10.3390/jcm14093031
13. Pogatschnik C, Russell L. Dietary Interventions for Short Bowel Syndrome in Adults. *Nutrients.* Jul 1 2025;17(13)doi:10.3390/nu17132198
14. Siu RK, Karime C, Hashash JG, Kinnucan J, Picco MF, Farraye FA. Improved Outcomes Associated With Teduglutide Use in Patients With Both Short Bowel Syndrome and Crohn's Disease. *Crohns Colitis* 360. Jan 2024;6(1):otae007. doi:10.1093/crocol/otae007
15. Seidner DL, Gabe SM, Lee HM, Olivier C, Jeppesen PB. Enteral Autonomy and Days Off Parenteral Support With Teduglutide Treatment for Short Bowel Syndrome in the STEPS Trials. *JPN J Parenter Enteral Nutr.* May 2020;44(4):697-702. doi:10.1002/jpen.1687
16. Pizzoferrato M, Puca P, Ennas S, Cammarota G, Guidi L. Glucagon-like peptide-2 analogues for

- Crohn's disease patients with short bowel syndrome and intestinal failure. *World J Gastroenterol*. Nov 28 2022;28(44):6258-6270. doi:10.3748/wjg.v28.i44.6258
17. Sato T, Uchino M, Takeuchi J, et al. Short-term clinical evaluation of teduglutide for patients with Crohn's disease on home parenteral support for postoperative short bowel syndrome with intestinal failure. *Clin Nutr*. May 2023;42(5):722-731. doi:10.1016/j.clnu.2023.03.012
 18. Chungfat N, Dixler I, Cohran V, Buchman A, Abecassis M, Fryer J. Impact of parenteral nutrition-associated liver disease on intestinal transplant waitlist dynamics. *J Am Coll Surg*. Dec 2007;205(6):755-61. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.06.299
 19. Matsumoto CS, Subramanian S, Fishbein TM. Adult Intestinal Transplantation. *Gastroenterol Clin North Am*. Jun 2018;47(2):341-354. doi:10.1016/j.gtc.2018.01.011
 20. Iyer KR. Indications for Intestinal Transplantation. *Gastroenterol Clin North Am*. Jun 2024;53(2):233-244. doi:10.1016/j.gtc.2024.02.001
 21. Limketkai BN, Orandi BJ, Luo X, Segev DL, Colombel JF. Mortality and Rates of Graft Rejection or Failure Following Intestinal Transplantation in Patients With vs Without Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Nov 2016;14(11):1574-1581. doi:10.1016/j.cgh.2016.06.020

İBH'DA REPLASMAN VE PROFİLAKSİ TEDAVİLERİ

Taylan Kav

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

İBH tedavisinde kullandığımız ilaçlar hastaları enfeksiyonlara yatkın hale getirmektedir. Genel olarak kullanılan ilaçların immünsupresyon düzeylerini bilmek, hafif veya orta - şiddetli immünsupresyon (İS) ayrımı önemlidir (Tablo 1).

Tablo 1. İmmün İBH Tedavisinde Kullanılan İlaçların İmmünsupresyon Derecesi

İlaç	İmmünsupresyon derecesi	Öneri
Aminosalisilat		Sistemik etkisi yoktur
Topikal steroid		Budesonid > 6 mg gün orta derecede immünsupresyon
Sistemik steroid		>20 mg, >2 hafta ciddi immünsupresyon
Vedolizumab		Bağırsak selektif, GI enfeksiyon riski artmış
MTX / AZA		MTX <20 mg/hf, AZA < 3mg/kg/gün düşük immünsupresyon
Siklosporin Takrolimus Anti- TNF Jak İnhibitörleri Ustekinumab		Kombinasyon tedavileri ile risk artmaktadır. Anti-TNF'ler, ustekinumab ve JAK inhibitörlerine göre daha fazla immünsupresyona neden olmaktadır.
Guselkumab		IL-23 selektif blokajı nedeniyle sistemik enfeksiyon riski düşüktür
Risankizumab		IL-23 p19 selektif, fırsatçı enfeksiyon riski düşük
Ozanimod		Lenfopeni riski yüksek, Rekombinant zoster aşısı önerilir
Etrasimod		Başlangıçta kardiyak ve enfeksiyon izlemi önerilir

Taylan Kav

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

İBH tedavisinde kullandığımız ilaçlar hastaları enfeksiyonlara yatkın hale getirmektedir. Genel olarak kullanılan ilaçların immünsupresyon düzeylerini bilmek, hafif veya orta - şiddetli immünsupresyon (İS) ayrımı önemlidir (Tablo 1).

- 5- ASA (mesalazin) immünsupresyon yapmaz.
- Steroidler
 - >20 mg 2hf orta derecede İS yapmakta
 - Budesonide < 6 mg/ gün uzun süreli kullanım düşük İS
 - Topikal lavmanlar genelde güvenli, düşük İS

İBH'DA REPLASMAN VE PROFİLAKSİ TEDAVİLERİ

- Anti TNFler, Ustekinumab ve JAK inhibitörleri
 - Orta derecede immünsupresyon yapmaktadır.
- IL-23 selektif inhibitörleri (guselkumab, risankizumab) düşük derecede immünsupresyon ile ilişkilidir, S1P modülatörleri(ozanimod, etrasimod) orta derecede immünsupresyon oluşturur.

Orta derece ve şiddetli immünsupresyon yapan ilaçları alan hastalarda canlı aşı yapılması kontrendikedir, buna karşın rekombinan aşılar bütün hastalara (Kullandığı İBH ilacından bağımsız) yapılabilir.

İBH hastalarında artmış bir enfeksiyon riskinden bahsedilemez. Bu nedenle kronik enfeksiyonlar toplumda görülen oranlarda saptanır. Hastalar ilk tanı aldıklarında bazı enfeksiyon hastalıkları konusunda değerlendirilmelidir.

- Her hastaya Hepatit A, B ve C serolojisi ilk tanı anında bakılmalıdır.

Sitomegalovirüs (CMV) erişkin popülasyonun neredeyse tamamında mevcut olup İg G antikorları bakmanın bir faydası yoktur. Her CMV pozitifliği tedavi gerektirmez, vakayı temel alarak tedavi planlamak daha uygun bir yaklaşımdır.

Epstein Barr Virüsü (EBV): İBH hasta popülasyonunun > %75 inde EBV İGG pozitifdir.

- Azathioprine (AZA) altında akut enfeksiyonun seyri ciddi ve hayatı tehdit edici olabileceği için özellikle genç hastalarda AZA tedavisi öncesinde bakılmalı, EBV İgG saptanmayan hastalara AZA verilmemelidir.

Aşı ile korunabilen hastalıkların taranması ve uygun önerilerin verilmesi önemlidir. Sık karşılaşılan etkenler ve aşılama şemaları özetlenmiştir.

Hepatit A: İlk tarama sırasında HAV seronegatif olduğu saptanan hastalara aşılama önerilmelidir. İmmünsupresif tedavi alan İBH hastalarında serokonversiyon oranı %98 lere kadar çıktığı bildirilmektedir.

- İki doz aşı altı ay ara ile yapılmalıdır. Antikor cevabı bakılması veya rapel gerekmemektedir.
- Çoklu immünsupresif ilaç kullanımı sırasında aşılama yapıldıysa antikor cevabı bakılabilir.

İBH'DA REPLASMAN VE PROFİLAKSİ TEDAVİLERİ

Hepatit B: Türkiye de HBV prevalansı % 4 olarak bildirilmektedir. Zorunlu aşılama şeması içinde olması nedeniyle 50 yaş altında daha nadir görülmekle birlikte ülkemizin çok göç aldığı göz önüne aldığımızda prevalansı muhtemelen artacaktır.

- Serolojik taramada HBs ag, Anti HBs ab ve Anti HBc İGG bakılmalıdır.
- Doğal yolla antikor geliştirmiş olan bireylerde aşılama gerekmemektedir.

HBV aşısına %10 civarında yanıtızlık olduğu bilinmektedir. Aşılama sonrası kesinlikle antikor cevabı gözden geçirilmelidir. Aşılama ile İBH hasta grubunda başarı oranı %61 civarındadır. Anti HBs titresi > 10. IU/L olması hedeflenmeli, belirli aralıklarla titre kontrol edilmeli, <10IU/L olan hastalarda hatırlatma dozu önerilmelidir.

- Hatırlatma dozu 0, 1, 6. Aylarda çift doz aşı uygulaması ile yapılabilir.

Varicella Zoster: İBH hastalarında artmış bir varicella zoster riskinden bahsetmek mümkündür Kohort çalışmaları riskin normal topluma göre yaklaşık iki kat kadar (1.2-1.8 kat) arttığını göstermektedir. Özellikle immün supresif ilaçlar kombine edildiklerinde risk daha da artmaktadır.

- Yaşdan bağımsız olarak bütün hastalara önerilmelidir.
- JAK inhibitörü, S1P modülatörü veya kombine immünsupresif alacak 18 yaş üzerindeki hastalara önerilmelidir.
- Mümkünse immünsupresif tedavi öncesinde verilmeli, ancak tedavi altındaki hastalarda antikor cevapları anlamlı farklı değildir.

İnfluenza Aşısı: İBH hastalarında yapılmış randomize kontrollü çalışma veya meta-analiz olmamakla birlikte bu hasta grubunda antikor cevabının iyi olduğu bilinmektedir. Kronik steroid tedavisi altındaki hastalarda gelişen influenza enfeksiyonu ciddi seyredebilmektedir. Aşının mevsimsel bütün gripleri önlemediği, sadece ciddi seyredebilecek suşlardan koruduğu unutulmamalıdır.

- WHO tarafından onaylanan aşılardan yıllık olarak Eylül ve Ekim ayı içinde yapılması önerilmelidir.

Human Papilloma Virüs: genel koruyucu hekimlik açısından değerlendirilmelidir, inaktive aşıdır, güvenle yapılabilir.

- Bütün erkek ve kadınlara önerilmelidir. 11-15 yaş arasında 2 doz aşı yeteriyken, 15 yaş üzerinde 3 doz yapılması tavsiye edilmelidir. Her iki cinsiyet için 26

İBH'DA REPLASMAN VE PROFİLAKSİ TEDAVİLERİ

yaşından sonra yapılması tartışılmalıdır. Yaş sınırı olarak 26 yaş kullanılabilir.

Diğer Aşılar: İBH hastalarında özellikle yapılmış bir çalışma olmamakla birlikte



Hastalar ilk tanı anından itibaren aşılar ile önlenebilen hastalıklar açısından taranmalı. Aşılar mümkün olan en az İS döneminde yapılmalı, hastalık yatıştığı dönemler aşılar ve eksiklerin gözden geçirilmesi için uygun zamanlardır. Zorunluluk olmadıkça canlı aşılar kaçınılmalı, immünsupresif tedavi aşılar için ertelenmemelidir.

Anemik Olguların Değerlendirilmesi

Demir eksikliği anemisi (DEA) İBH hastalarında %74 e kadar çıkabilmektedir DEA ile İBH şiddeti doğru orantılıdır.

DEA saptandığında tedavi edilmelidir, hedef anemi düzeltmek ve demir depolarını tamamen doldurmaktır. İBH hastalarında sık görülen anemi türleri ve tanı kriterleri Tablo 2 de özetlenmiştir.

İBH'DA REPLASMAN VE PROFİLAKSİ TEDAVİLERİ

Tablo 2. DEA İçin Tanı Kriterleri

Anemi türü	Anemi Tanımı	Tanı	Mikroskopi	Tedavi
DEA	• Kadın Hb <12 g/dL • Erkek < 13 g/dL • Hamile Hb < 11 g/dL	• Düşük serum demiri • Düşük ferritin < 30 ug/L • İnflamatuvar hastalıkta < 100 ug/L • Düşük transferrin saturasyonu (TSAT <%20) • Transferrin artmış • MCH düşük	• Mikrositer • Hipokrom eritrositler	• Oral veya IV demir tedavisi
Vitamin B12 Eksikliği		• Düşük B12 düzeyleri • Artmış metilmalonik asit • Artmış homosistein • Artmış MCH	• Megaloblastik anemi	• Oral veya IM B12 tedavisi
Kronik Hastalık Anemisi (KHA)		• Düşük retikülosit sayısı • Demir düşük • Düşük TSAT (<%20) • Transferrin normal veya azalmış • Normal veya artmış ferritin (<100) • Düşük veya normal MCH	• Normokrom • Normositer eritrositler	• Altta yatan hastalık tedavisi • Kan transfüzyonu • Eritropoez uyaran ilaçlar
DEA ve KHA		• Normal veya artmış transferrin saturasyonu • Normal veya azalmış MCH	• Hipokrom eritrositler	

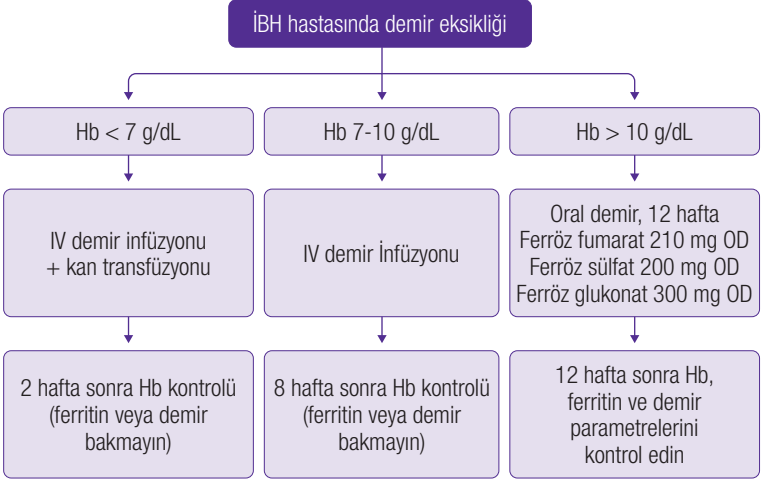
- Proton pompa inhibitörleri, Sülfasalazin, Metotreksat veya Azathioprine kullanan hastalarda DEA açısından dikkat edilmelidir.

Demir tedavisi: Hastalık aktif veya Hemogloblin < 10 g/dL ise i.v. demir tedavisi verilmelidir. Oral demir tedavisi kan düzeyleri Hb > 10g/dL üzerinde önerilebilir. Demir depolarını doldurmak için 6 aylık tedavi önerilir, demir preparatlarının emilimi için mide asidi gerektiği için sabah aç karına almalıdır. İBH hastalarında DEA tedavisine yönelik yaklaşım şekil 1 de özetlenmiştir.

- Günlük 65 mg elemental demir içeren ilaçların günde bir kez verilmesi yeterlidir. GİS şikayetleri yapma olasılığını azaltmak için alterne olarak bir gün arayla da

İBH'DA REPLASMAN VE PROFİLAKSİ TEDAVİLERİ

Şekil 1. Demir Eksikliği Anemisinde Temel Tedavi Algoritması



- Demir tedavisi sırasında görülen yan etkiler zamanla azalır.
- GIS yan etkileri varsa tok alabilir.
- Doz frekansını azaltıp güneşini verebilirsiniz.
- Oral demir alırken diğer ilaçlarla arada 2 saat olmalıdır.
- Tedavinin 2-4. haftasında uyum ve HB kontrolü yapın.
- 12 hafta sonunda Hb normal ve demir depoları dolmuş ise tedavi kesilebilir.
- Anemi tekrarlayabilir, ilk bir yıl 3 ayda bir, sonrasında 6 ayda bir kontrol edilmeli.

verildiğinde benzer etkinliği sağladığı görülmüştür. İBH hastalarında öncelikle bu şekilde tedavi önerilebilir. Oral demir tedavisini hasta tolere edemezse i.v. demir tedavine geçilmelidir.

- Aktif İBH varlığında veya şiddetli demir eksikliği varlığında ilk seçenek i.v. demir tedavisi olmalıdır. Literatür verileri İBH hastalarında ferrik karboksimaltoz'un ferrik sükrözdan daha etkin olduğunu göstermektedir.
- Oral demir tedavisinde yeni demir preparatları kullanıma girmiştir. Ülkemizde yaygın ve uygun dozda bulunmamakla birlikte Ferrik maltol ve sukrozomiyal demir kullanımı yan etkiler az olması nedeniyle önerilebilir. Oral Ferrik maltol İBH hastalarında i.v. demir tedavisi kadar etkin bulunmuştur. Bulunabilir olduğu zaman hafif şiddetli DEA tedavisinde öncelikli olarak seçilebilir.

Vitamin B12 eksikliği saptanan hastalarda tedavi verilmez. Metotreksat alan

İBH'DA REPLASMAN VE PROFİLAKSİ TEDAVİLERİ

hastalara folat desteği verilmesi unutulmamalıdır.

Venöz Tromboemboli (VTE) Risk Değerlendirilmesi: İBH seyri sırasında VTE riski artmaktadır. Hastalık aktivitesi, fenotipi, hastanede yatış, cerrahi ve kortikosteroid kullanımı başlıca risk faktörleridir. Derin venler dışında atipik lokalizasyonlarda olabilmektedir.

- Sigara ve obezite VTE riskini artırmaktadır.
- Ülseratif kolit ve aktif hastalık varlığı VTE riskini artırmaktadır.
- Sadece JAK inhibitörlerinin kullanımı derin ven tromboz riskini artırmaz.
- Gebelerde VTE riski artmaktadır, UK hastalarında bu etki daha belirgindir, ideal yaklaşım gebelik süresince ve erken postpartum döneme uzatacak şekilde profilaksi verilmesidir.
- **Aterotrombotik Riskler:** İBH hastalarında diğer risk faktörleri olmasa bile miyokard infarktüsü, kardiyovasküler hastalık ilişkili ölüm ve inme riskinde artış mevcuttur. Hastaların belirli aralıklarla kalp damar sağlığı açısından kontrol edilmesi önerilmelidir.

Kemik Sağlığının Korunması: İBH hastalarında osteopeni %40, osteoporoz ise %37 civarında saptanabilmektedir. Bilinen risk faktörleri düşük vücut kitle indeksi, kronik steroid kullanımı, sigara kullanımı, postmenopozal hastalar ve malnutrisyon olarak sayılabilir. Bu nedenlerle kilo kontrolü, steroid kullanımının sınırlandırılması ile

Tablo 3. Hepatit B Virüs Belirteçlerinin Yorumlanması

Tarama test sonucu			Yorum	Yönetim	Aşılama
HBs Ag	Anti HBc IgG	Anti HBs			
+	+	—	Kronik Hepatit B	Ek tetkikler gerekli	Hayır
—	+	+	Geçirilmiş HBV enfeksiyonu, bağışık	Kemoterapi veya immünsupresif almayacaksa bir şey yapma	Hayır
—	+	—	Geçirilmiş HBV enfeksiyonu veya yalancı pozitif	İmmün yetmezlikli bir hasta ise HBV DNA bak	Evet
—	—	+	Aşı ile bağışık	Ek tetkik gerekmez	Hayır
—	—	—	Enfekte veya bağışık değil	Ek tetkik gerekmez	Evet

İBH'DA REPLASMAN VE PROFİLAKSİ TEDAVİLERİ

Tablo 4. İmmünsupresif Ajanların HBV Reaktivasyon Riskleri
(■ Profilaktik tedavi öncelikli, ■ Preemptive yaklaşım öncelikli)

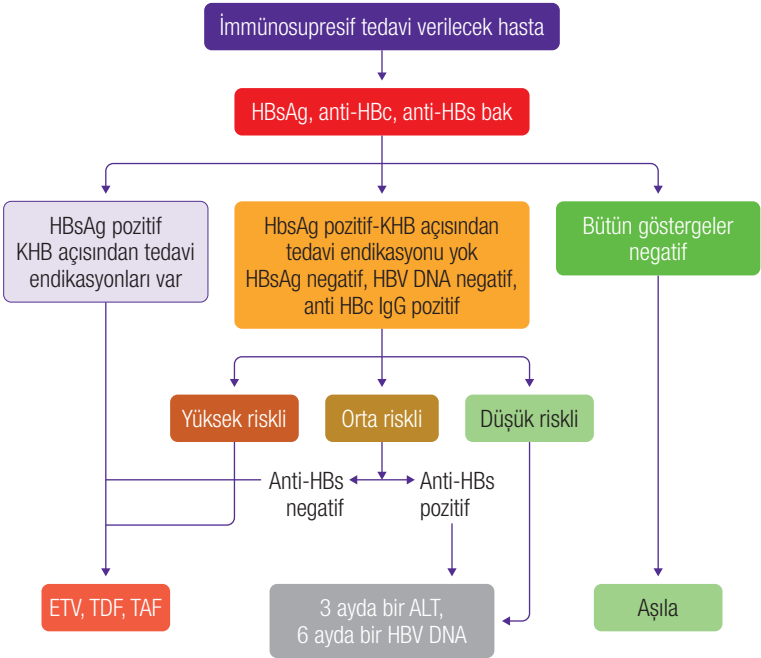
Risk Düzeyi	HBV Serolojisi	
	Hbs Ag +	HBs Ag -/ Anti Hbc IgG +/- Anti HBs +
Yüksek (> %10)	Anti-CD20 monoklonal antikorlar: Ritüksimab Steroid (yüksek doz) ≥20 mg/gün ≥4 hafta Anti-TNF ajanlar: Adalimumab, infliksimab, golimumab, sertolizumab Antrasiklinler Allojeneik kök hücre nakli Hematopoetik kök hücre nakli (allojenik ve otolog)	Anti-CD20 monoklonal antikorlar: ritüksimab vb. Allojeneik kök hücre nakli
Orta (%1-10)	Sitotoksik kemoterapi (Antrasiklinler hariç) Düşük potensli anti-TNF ajanlar: etanersept Steroid (orta doz): ≥4 hafta boyunca 10-20 mg/gün Ustekinumab	Antrasiklinler Otolog hematopoetik kök hücre nakli Yüksek potensli Anti-TNF ajanlar: • Adalimumab • Sertolizumab • İnfiksimab • Ustekinumab • Golimumab,
Düşük (<%1)	Metotreksat Azatiyoprin Steroid (düşük doz <10mg/gün)	Sitotoksik kemoterapi (antrasiklinler hariç) Steroid (yüksek doz)≥20 mg/gün Düşük potensli Anti-TNF ajanlar: Etanersept

vitamin D ve kalsiyum eksikliğine yol açabilecek nutrisyonel eksikliklerin önlenmesi önemlidir. Kan vitamin D düzeyleri < 20 ise destek verilmelidir.

- Yukarıda sayılan osteoporozis risk faktörleri olan hastalarda kalça ve vertebra DXA ile mineral dansitesine bakılmalıdır. Normalse 5 yılda bir tekrarlanabilir.
- Steroid kullanımı vertebra kırığı riskini artırmaktadır. Steroid tedavisi alan hastalara osteoporoz riskine karşı vitamin D ve kalsiyum desteği önerilmelidir. Kümülatif steroid kullanımı >3 ay ise osteoporoz açısından mineral dansitesine bakılmalıdır.
- Osteoporoz saptandığında bifosfonat tedavisi gerekliliği ve tedavi planlanması için hasta endokrinoloji uzmanına yönlendirilmelidir.

İBH'DA REPLASMAN VE PROFİLAKSİ TEDAVİLERİ

Şekil 2. İmmünesupresif tedavi alacak hastalarda genel tedavi yaklaşımı. HBsAg negatif ve anti-HBc IgG pozitif vakalarda HBV DNA'da negatif ise ancak HBV reaktivasyon riskinin orta ve yüksek olduğu bir immünesupresif tedavi alacaklarsa (kemik iliği nakli ve rituksimab gibi) profilaktik tedavi önerilmelidir. HBV reaktivasyonu yönünden düşük riskli immünesupresif tedavileri alacak olan hastalar üç ayda bir HBV DNA kontrolü ile izlenmelidir. Hepatit B'ye bağlı aktif karaciğer hastalığı var ise, genel kronik hepatit B tedavi ilkelerine uyulmalıdır. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) Hepatit B tanı ve tedavi kılavuzundan alınmıştır.



İmmünesupresif Tedavi Altında HBV Reaktivasyon Riskinin Değerlendirilmesi:

İBH tedavisinde kullanılan ilaçlarla HBV reaktivasyonu nadir değildir. HBV serolojisi-nin değerlendirilmesi tabloda verilmiştir (Tablo 3).

- HBV reaktivasyonu nedir?
- HBV DNA ve/veya HBsAg düzeyleri saptanamaz olan bireylerde, HBV DNA'nın yeniden saptanabilir hale gelmesi (>100 IU/mL) veya HBsAg'nin yeniden pozitifleşmesi (HBsAg seroreversiyonu) ile ya da başlangıç (bazal) değerlere kıyasla HBV DNA düzeylerinde en az 10 katlık bir artışın ortaya çıkması
- HBsAg negatif, anti HbC + hastalarda reaktivasyon: HBV DNA saptanması veya HBsAg serokonversiyonu görülmesidir.
- Anti HBs varlığı reaktivasyon riskini ciddi azaltır ancak engellemez.

İBH tedavisinde kullanılan ilaçların HBV reaktivasyon riskleri tablo 4'de gösterilmiştir. HBV seroloji sonucuna göre hastalarda uyulması gereken algoritma şekil 2'de özetlenmiştir.

- Kullanılan İBH ilaçlarının çoğunda Önleyici (preemptive) yaklaşım koruyucu (Profilaktik) yaklaşıma göre tercih edilmelidir.
- HBs Ag + hastalarda orta veya yüksek riskli immünsupresif ilaç kullanılacaksa profilaktik tedavi verilmelidir.
- HBs Ag negatif grupta yüksek riskli ilaçlar kullanılacaksa profilaksi verilmelidir.
- HBV DNA tedavi öncesinde > 2000 IU olan hastalar kronik HBV olabileceği unutulmamalı İBH tedavisinden bağımsız olarak tetkik edilmelidir.
- İlaç seçiminde genetik bariyeri yüksek Entekavir veya Tenofovir seçilmelidir.

Kaynaklar

1. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, Albuquerque A, Allocca M, Esteve M, Farraye FA, Gordon H, Karmiris K, Kopylov U, Kirchgessner J, MacMahon E, Magro F, Maaser C, de Ridder L, Taxonera C, Toruner M, Tremblay L, Scharl M, Vigeat N, Zabana Y, Vavricka S. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2021 Jun 22;15(6):879-913. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab052. Erratum in: *J Crohns Colitis*. 2022 Aug 16;; PMID: 33730753.
2. Akarca US, Baykam N, Güner R, Günşar F, İdilman R, Kaymakoğlu S, Köksal İ, Tabak F, Yamazhan T. Eliminating Viral Hepatitis in Turkey: Achievements and Challenges. *Viral Hepat J* 2022;28:47-54.
3. Kroger A, Bahta L, Long S, Sanchez P. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html>.
4. Loras C, Gisbert JP, Saro MC, Piqueras M, Sánchez-Montes C, Barrio J, Ordás I, Montserrat A, Ferreira R, Zabana Y, Chaparro M, Fernández-Bañares F, Esteve M; REPENTINA study, GETECCU group (Grupo Español de trabajo de Enfermedades de Crohn y Colitis Ulcerosa). Impact of surveillance of hepatitis b and hepatitis c in patients with inflammatory bowel disease under anti-TNF therapies: multicenter prospective observational study (REPENTINA 3). *J Crohns Colitis*. 2014 Nov;8(11):1529-38. doi: 10.1016/j.crohns.2014.06.009. Epub 2014 Jul 19. PMID: 25052345.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Aşı Portalı. <https://asi.saglik.gov.tr/asi-takvimi2>
6. Kumar A, Sharma E, Marley A, et al Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management *BMJ Open Gastroenterology* 2022;9:e000759. doi: 10.1136/bmjgast-2021-000759
7. Kumar A, Brookes MJ. Iron Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2020 Nov 12;12(11):3478. doi: 10.3390/nu12113478. PMID: 33198376; PMCID: PMC7697745.
8. Arvanitakis KD, Arvanitaki AD, Karkos CD, Zintzaras EA, Germanidis GS. The risk of venous thromboembolic events in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2021 Sep-Oct;34(5):680-690. doi: 10.20524/aog.2021.0631. Epub 2021 May 27. PMID: 34475739; PMCID: PMC8375648.
9. D'Ascenzo F, Bruno F, Iannaccone M, Testa G, De Filippo O, Giannino G, Caviglia GP, Bernstein CN, De Ferrari GM, Bugianesi E, Armandi A, Ribaldone DG. Patients with inflammatory bowel disease are at increased risk of atherothrombotic disease: A systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2023 May 1;378:96-104. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.02.042. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36863421.
10. Dhaliwal G, Patrone MV, Bickston SJ. Venous Thromboembolism in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(1):251. <https://doi.org/10.3390/jcm13010251>
11. Kärsund S, Lo B, Bendtsen F, Holm J, Burisch J. Systematic review of the prevalence and development of osteoporosis or low bone mineral density and its risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2020 Sep 21;26(35):5362-5374. doi: 10.3748/wjg.v26.i35.5362. PMID: 32994694; PMCID: PMC7504246.

12. Fluxa D, Roussel B, Hashash JG, Farraye FA. Preventive Care and Health Maintenance in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *R I Med J* (2013). 2022 Nov 1;105(9):8-12. PMID: 36300957.
13. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti. Ankara. 2022, ISBN: 978-605-66410-6-0
14. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018 Apr;67(4):1560-1599. doi: 10.1002/hep.29800. PMID: 29405329; PMCID: PMC5975958.
15. Türkiye Hepatit B Tanı ve tedavi kılavuzu 2023. <https://www.tkad.org.tr/wp-content/uploads/2023/11/TURKIYE-HEPATIT-B-TANI-VE-TEDAVI-KLAVUZU-2023.pdf>

