



İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARI DERNEĞİ



İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI UZMAN GÖRÜŞ RAPORU • 2024

# İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI UZMAN GÖRÜŞ RAPORU



# İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI UZMAN GÖRÜŞ RAPORU

ISBN 978-605-85593-7-0

## 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 Mayıs 2024

## Telif Hakkı

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Uzman Görüş Raporu, 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.

## © 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

## BİLİMSEL KURUL

Dr. Hale Akpınar  
Dr. Filiz Akyüz  
Dr. Mehmet Arhan  
Dr. Aykut Ferhat Çelik  
Dr. İbrahim Hatemi  
Dr. İsmail Hakkı Kalkan  
Dr. Taylan Kav  
Dr. Ahmet Tezel  
Dr. Murat Törüner

*Soyadlar alfabetik olarak sıralanmıştır.*

## 8 KISALTMALAR

---

## 12 İBH EPİDEMİYOLOJİSİ

Güner Kılıç, Mehmet Arhan

---

## 16 İBH PATOGENEZİ

Süleyman Dolu, Hale Akpınar

---

## 26 İBH KLİNİĞİ, EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR

Güner Kılıç, Mehmet Arhan

---

## 36 İBH'DE TANISAL YAKLAŞIM

Gizem Dağcı, Filiz Akyüz

---

## 46 AYIRICI TANI

Oğuz Kağan Bakkaloğlu, Aykut Ferhat Çelik

---

## 66 İBH'NİN KLİNİK - ENDOSKOPİK SINIFLAMASI VE AKTİVİTE İNDEKSLERİ

Ahmet Tezel

---

## 78 İBH TEDAVİSİ ÖNCESİ İLAÇ İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ İÇİN ALINMASI GEREKEN TEDBİRLER

İsmail Hakkı Kalkan

---

## 84 İBH'DE TEDAVİ

(REMİSYON İNDÜKSİYONU, İDAME, REMİSYON DÖNEMİ YÖNETİMİ)

İsmail Hakkı Kalkan

- 102 CROHN HASTALIĞINDA TEDAVİ**  
(REMİSYON İNDÜKSİYONU, İDAME, REMİSYON DÖNEMİ YÖNETİMİ)  
Pelin Telli, Murat Törüner
- 
- 112 PERİANAL CROHN TEDAVİSİ**  
Oğuz Kağan Bakkaloğlu, Aykut Ferhat Çelik
- 
- 130 REMİSYON DÖNEMİNDEKİ HASTA YÖNETİMİ**  
Tevhide Şahin, Taylan Kav
- 
- 138 İBH'DE EKSTRAİNTESTİNAL BULGULARIN TEDAVİYE ETKİSİ**  
Pelin Telli, Murat Törüner
- 
- 142 İLAÇ YAN ETKİLERİ**  
Tuğçe Eşkazan, İbrahim Hatemi
- 
- 150 ERİŞKİN İBH'DE NÜTRİSYONUN YERİ**  
Hale Akpınar, Süleyman Dolu
- 
- İBH'DE REPLASMAN VE PROFİLAKSİ TEDAVİLERİ**
- 170** Taylan Kav
- 
- FERTİL DÖNEMDEKİ İBH OLGULARINDA**
- 182 HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**  
İdris Kurt, Ahmet Tezel
- 
- İBH'DE CERRAHİ**
- 198** Tuğçe Eşkazan, İbrahim Hatemi
- 
- İBH'DE İNTESTİNAL YETMEZLİK VE YÖNETİMİ**
- 216** Gizem Dağcı, Filiz Akyüz

# KISALTMALAR

İBH	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
ÜK	: Ülseratif kolit
CH	: Crohn hastalığı
GBH	: Global burden of disease study
SDI	: Sosyodemografik indeks
YLD	: Engellilikle geçen yıl
Nucleotide	: Binding oligomerization domain 2 (NOD2)
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
NK	: Natural killer
TLR	: Toll-like receptor
GİS	: Gastrointestinal sistem
EİM	: Ekstraintestinal manifestasyonlar
PSK	: Primer sklerozan kolanjit
EN	: Eritema nodozum
AS	: Ankilozan spondilit
PG	: Piyoderma gangrenozum
CRP	: C-reaktif protein
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FK	: Fekal kalprotektin
ASCA	: Anti-Saccharomyces cerevisiae
ANCA	: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
MES	: Mayo endoskopik skoru
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
DG	: Direkt grafi
USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MRI	: Magnetic resonance imaging
CMV	: Sitomegalovirüs
VKE	: Video kapsül endoskopi
IV	: İntravenöz
TBC	: Tüberküloz
Gİ	: Gastrointestinal
GVHD	: Graft versus host disease
5-FU	: 5-fluorourasil
MMF	: Mikofenolat mofetil
CVID	: Common variable immunodeficiency
İTB	: İntestinal tüberküloz
PPD	: Purified protein derivative
IGRA	: İnterferon Gama release assay
ARB	: Acid-resistant bacteria aside dirençli basil
PAS	: Period-asit Schiff
EBV	: Epstein-Barr virüsü



# KISALTMALAR

HSV	: Herpes Simpleks Virüsü
SSS	: Santral sinir sistemi
ICI	: İmmün kontrol noktası inhibitörü
CGD	: Kronik granüloematöz hastalık
DPC	: Diversiyon proktokoliti
EZN	: Ehrlich-Ziehl-Neelsen
UCEIS	: Ülseratif kolit endoskopik şiddet indeksi
SCCAI	: Basit klinik kolit aktivite indeksi
UCCEIS	: Ülseratif kolit kolonoskopik şiddet indeksi
UCAI	: Ülseratif kolit aktivite indeksi
PNL	: Polimorf nüveli lökosit
HBI	: Harvey Bradshaw indeksi
CDAI	: Crohn hastalığı aktivite indeksi
PCAI	: Perianal Crohn hastalığı aktivite indeksi
CDEIS	: Crohn hastalığı endoskopik şiddet indeksi
SES-CD	: Crohn hastalığı basit endoskopik skoru
PROMs	: Patient-Reported Outcomes measures
Anti-TNF	: Anti tümör nekroz faktörü
LTBI	: Latent tüberküloz enfeksiyonu
HZ	: Herpes zoster
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HPV	: Human papilloma virüs
PA	: Posteroanterior
VCA	: Viral Kapsid Antijeni
EBNA	: EB Nükleer Antijeni
EA	: Early Antijen
MMR	: Measles Mumps Rubella / Kızamık / Kızamıkçık / Kabakulak
BCG	: Bacillus Calmette Guerin / Tüberküloz Aşısı
VZV	: Varisella zoster virüs
5-ASA	: 5 aminosalisilik asit
DaBT-IPA-Hib	: Difteri, Aseleler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Oral Aşısı, Hemofilus influenza Tip B
MMX	: Multimatriks
RKÇ	: Randomize kontrollü çalışma
KS	: Kortikosteroid
İY	: İntestinal Yetersizlik
KBS	: Kısa Bağırsak Sendromu
KİY	: Kronik İntestinal Yetersizlik
IMM	: İmmunomodulator
RR	: Rölatif Risk
OR	: Odds Oranı

# KISALTMALAR

CI	: Güven Aralığı
EMA	: Avrupa ilaç ajansı
İM	: İntramuskuler
FDA	: Food and Drug Administration
AZA	: Azatioprin
6-MP	: 6 merkaptopürin
IFX	: İnfliksımab
VEDO	: Vedolizumab
UST	: Ustekinumab
UPA	: Upasitinib
JAK-1	: Janus kinase 1
SpA	: Spondiloartrit
INH	: İzoniazid
AGA	: Amerikan Gastroenteroloji Birliği
AP	: Akut pankreatit
TPMT	: Thiopurine S-metiltransferaz
ESPEN	: Avrupa Parenteral ve Enteral Nütrisyon Derneği
VKİ	: Vücut kitle indeksi
FFMI	: Yağsız kitle indeksi
PEM	: Protein-enerji malnütrisyonu
BIA	: Biyoelektrik impedans analizi
DEXA	: Dual-enerji X-ray absorbsiyometri
TUG test	: Zamanlı Kalk ve Git Testi
İoRN	: Göreceli İhtiyaç İndikatörü
NRS-2002	: Nütrisyon Tarama Aracı (Nutrition Screening Tool-2002)
MUST	: Malnütrisyon Evrensel Tarama Aracı (Malnutrition Universal Screening Tool)
PN	: Parenteral
EN	: Enteral nütrisyon
PEG	: Perkütan Endoskopik Gastrostomi
İPAA	: İleal Poş Anal Anastomoz
İT	: İntestinal Transplantasyon
TPN	: Total parenteral nütrisyon
TED	: Tedaglutide
UDCA	: Ursodeoksikolik Asit



## Güner Kılıç, Mehmet Arhan

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

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) gastrointestinal kanalın nedeni bilinmeyen, kronik, inflamatuvar bir hastalıdır. Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki hastalık grubunu içermektedir. Dünyada insidans ve prevalansı bölgesel, etnik yapılar, sosyoekonomik durumlar, yaş ve cinsiyet ile farklılıklar göstermektedir. Geleneksel olarak, İBH batı ülkelerinin bir hastalığı olarak görülmüştür; ancak son yirmi yılda yapılan çalışmalar Orta Doğu, Asya ve Güney Amerika gibi yeni sanayileşmiş ülkelerde görülme sıklığının hızla arttığını göstermiştir.<sup>(1)</sup> Dünya çapında sistematik bir epidemiyolojik çalışma olan "The Global Burden of Disease (GBD) Study 2019" 1990 ile 2019 yılları arasında 204 ülkede İBH'nin küresel, bölgesel ve ulusal yükünü yaş, cinsiyet ve sosyo-demografik indekse (SDI) göre belirlemiştir. Küresel olarak 1990 yılında 3.32 milyon tahmini İBH vakası görülürken 2019 yılında %47,45'lik bir artışla 4.90 milyon vaka görülmüştür. İBH'nin küresel yaşa göre standardize yaygınlık oranı 1990'da 100.000 kişi başına 73,23 iken, 2019 yılında 100.000 kişi başına 59,25'e düşmüştür. Aynı çalışmada 2019 yılında Türkiye'deki vaka sayısının 50000 ile 100000 arasında olduğu ve yaşa göre standartlaştırılmış yaygınlık oranının 100000 kişi başına 75-100 arasında olduğu tahmin edilmiştir. 2019 yılında ulusal ve bölgesel düzeyde en yüksek vaka sayısı Çin ve ABD'de görülmüştür (sırasıyla 911.405 ve 762.890). Yaşa göre standardize edilmiş İBH vakaları en yaygın yüksek gelirli Asya-Pasifik ülkelerinde görülürken, Afrika, Güneydoğu Asya ve Okyanusya'da ise en az görülmektedir (Şekil 1). Küresel yaygın vaka sayısı kadınlarda erkeklere göre daha yüksek, yaşa göre standardize edilmiş yaygınlık oranı erkekler ve kadınlar arasında benzer izlenmiştir. En yüksek İBH prevalansının kadınlar ve erkekler arasında sırasıyla 50-54 ve 60-64 yaşlarında görüldüğü gözlenmiştir.<sup>(2)</sup>

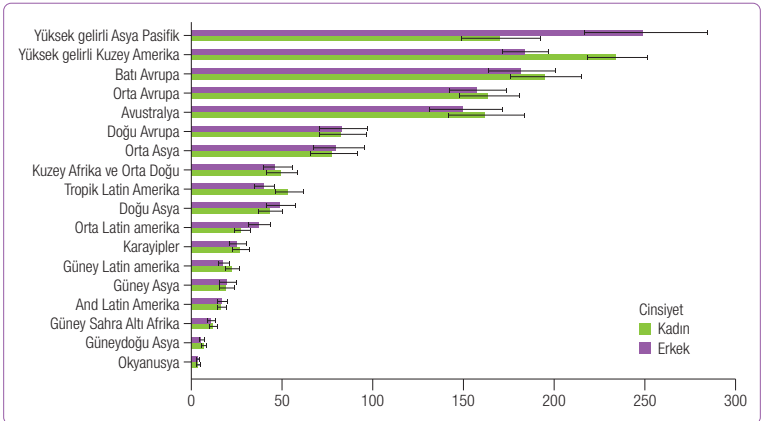
2009 yılında Türkiye'de yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ülseratif kolit 100000'de 4,4 ve crohn hastalığı 100000'de 2,2 olarak tespit edilmiştir. Hastalıkların 20-30 yaş ve 50-70 yaş arasında iki pik yaptığı ve her iki hastalığın da erkek cinsiyette daha sık görüldüğü gösterilmiştir.<sup>(3)</sup> 2010 ile 2022 yılları arasında Türkiye'de 19 merkezden toplam 3463 hastanın değerlendirildiği başka bir epide-

miyolojik çalışmada 1523 hasta (%44) crohn hastalığı, 1768 hasta (%51,1) ülseratif kolit ve 23 hasta da (%0,7) indeterminate kolit tanısı almıştır. Hem crohn hem de ülseratif kolit erkek cinsiyette daha sık görülürken tanı konulan en yaygın yaş aralığı 21-30 yaş olarak tespit edilmiştir. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre, 2010 ile 2021 yılları arasında yeni teşhis edilen vakalar ve nüfus başına düşen oranlar artmıştır (Şekil 2). Hastalar tanı yıllarına göre iki gruba ayrılmış (2010-2016 ve 2016-2022), başlangıçta CH baskın iken son 6 yılda ÜK prevalansının arttığı görülmüştür. **60 yaş üstü hastalarda, erkek cinsiyette daha sık görüldüğü (%64,4'e karşı %55,9;  $p \leq 0,001$ ) ve ÜK sıklığının (%62,2'ye karşı %52;  $p \leq 0,001$ ) 60 yaş altı hastalara kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür.**<sup>(4)</sup>

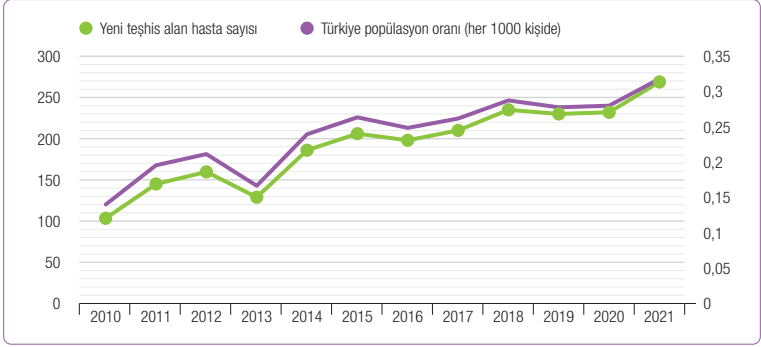
Mortalite açısından değerlendirilecek olursa 1990 yılında 24.295 ölüm görülürken 2019 yılında %68,75'lik artışla 40.998 ölüm görülmüştür. İBH'nin ölümcül yükü nispeten düşük kalsa da, ölümcül olmayan yük artmaya devam etmiştir. İBH; 1990'da sindirim hastalıkları arasında YLD (engellilikle geçen yıl) açısından beşinci önde gelen neden iken, 2017'de dördüncü sıraya yükselmiştir.<sup>(5)</sup>

1990-2019 yılları arasında Asya popülasyonunda inflamatuvar bağırsak hastalıklarının küresel yükünün değerlendirildiği bir analizde son 30 yıldaki nüfus artışı ve nüfusun yaşlanması İBH artışının temel nedenleri olduğu gösterilmiştir. Önümüzdeki 25 yıla yapılan projeksiyonda Güney Asya hariç Asya'nın tüm bölgelerinde İBH

**Şekil 1.** Yaşa standardize prevalans oranı (Her 100.000 kişide)



**Şekil 2.** Yıllık yeni teşhis alan İBH'li hasta sayısı ve Türkiye'nin orta yaşlı popülasyon oranı



sıklığının artacağı öngörülmüştür. Yaşa göre standardize edilmiş insidans oranının özellikle Doğu Asya'da en çok olacağı düşünülmektedir ( 2019'da 2,95; 2044'te 3,43 ).<sup>(6)</sup> Çin'de yapılan benzer bir analizde tüm yaş gruplarında İBH görülme sıklığının her yıl artacağı, 1990-1994'te 298.412 olan toplam vaka sayısının 2035-2039'da 490.887'ye çıkacağı ve erkekler arasındaki görülme sıklığının kadınlardan sürekli olarak daha yüksek olacağı tahmin edilmektedir.<sup>(7)</sup>

## Kaynaklar

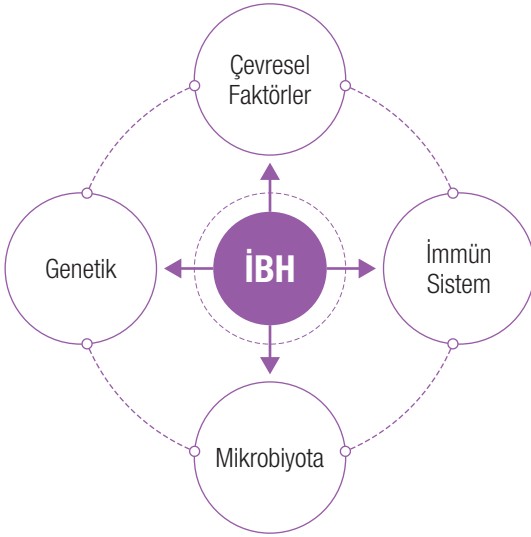
1. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017;390(10114):2769-2778.
2. Wang R, Li Z, Liu S, et al. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ open*. 2023;13(3):e065186.
3. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009;43(1):51-57.
4. Akyuz F, Agargun B, Atug O, et al. P1131 Epidemiological Characteristics of Inflammatory Bowel Diseases in The Last Decade: Multi-Center Türkiye Data. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2024;18 (Supplement\_1):i2025-i2027.
5. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet gastroenterology & hepatology*. 2020;5(1):17-30.
6. Chen X, Xiang X, Xia W, et al. Evolving trends and burden of inflammatory bowel disease in Asia, 1990–2019: A comprehensive analysis based on the global burden of disease study. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 2023;13(4):725-739.
7. Li C-J, Wang Y-K, Zhang S-M, et al. Global burden of inflammatory bowel disease 1990-2019: A systematic examination of the disease burden and twenty-year forecast. *World Journal of Gastroenterology*. 2023;29(42):5751.

## Süleyman Dolu, Hale Akpınar

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

İnflamatuvar bağırsak hastalığının (İBH) nedeni bilinmemekle birlikte, son yıllarda bu hastalığın patogenezi aydınlatmak için önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. İnsan mikrobiyotası, genetik, çevresel faktörler ve immün sistemin İBH gelişimi ile ilişkisi olduğu iyi bilinmektedir (Şekil 1).

Şekil 1. İBH gelişimini etkileyen faktörler



## GENETİK

“Human Genome Project” ardından DNA analizi ve sekanslamasındaki teknolojik gelişmeler, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ve çok uluslu veri tabanları sayesinde son yıllarda İBH ile ilgili genom çalışmaları hız kazanmıştır.<sup>(1,2)</sup>

Aile çalışmalarına bakıldığında crohn hastalığında (CH) %1,5 ile %28 arasında ve ülseratif kolitte (ÜK) %1,5 ile %24 arasında pozitif aile öyküsü rapor edilmiştir.<sup>(3-5)</sup> CH’de birinci derece akrabaların İBH geliştirme riski sekiz kat daha yüksekken, ÜK’de birinci derece akrabaların İBH geliştirme riski yaklaşık dört kat daha yüksektir.<sup>(6)</sup> Konkordans oranlarının ikizlerde dahi %100 olmaması, inkomplet penetransı ve güçlü çevresel etkiyi göstermektedir.<sup>(7,8)</sup>



# İBH PATOGENEZİ

İBH yatkinliğı ve ortaya çıkışı ile ilişkili yaklaşık 240 gen lokusu bulunmuştur, 30 gen lokusunun İBH ile doğrudan ilişkisi gösterilmiştir.<sup>(9)</sup> Nucleotide-binding oligomerization domain 2 (NOD2), CH olan hastalarda sıklıkla mutasyona uğrayan ve hastaların yaklaşık üçte birinde meydana gelen, CH ile ilişkili olduğu bulunan ilk gen dir.<sup>(10)</sup> Crohn hastalığında NOD2 mutasyon sıklığı popülasyonlar arasında değişmekle birlikte Türkiye’de 2006 yılında yapılan bir çalışmada mutasyon sıklığı %10,7 bulunmuştur.<sup>(11)</sup>

**İnsan genom projesinden sonra İBH yatkinliğı ve ortaya çıkışı ile ilgili yaklaşık 240 gen lokusu saptanmıştır.**

## ÇEVRESEL FAKTÖRLER

İBH patogenezinde çevresel faktörlerin önemli rol oynadığına şüphe yoktur. İBH için bilgiler geliştikçe birçok çevresel faktörün İBH gelişimini etkilediği görülmüştür.

**Sigara:** Sigara, K’ye karşı koruyucu olurken CH’yi kötüleştiren bir çevresel etken dir. Sigara içmenin hücresel ve humoral bağışıklık cevabını etkilediği ve kolonik mukus üretimini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca kanıtlar, sigara içmenin özellikle CH’de rol oynadığı düşünülen bir süreç olan otofajiyi bozduğunu göstermiştir.<sup>(10)</sup>

**Fiziksel aktivite:** Fiziksel aktivite CH riskinde azalma ile ilişkili olup K hastalarında ilişkisi bulunamamıştır. CH tanısı konulan hastalarda fiziksel aktivite hastalık aktivitesinde azalma ile ilişkilidir.<sup>(12)</sup>

**Diyet:** Epidemiyolojik alışmalar, diyet faktörlerinin İBH gelişme riskinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Eliminasyon diyetleri İBH hastalarında semptomların iyileşmesiyle ilişkilidir, ancak inflamasyonun objektif belirteçleri üzerinde etkisi yoktur.<sup>(13)</sup> alışmalar, bazı spesifik diyetlerin (Akdeniz, ketojenik, spesifik karbonhidrat, yüksek fiberli diyet, ketojenik vs.) semptomları azalttığını, inflamatuvar biyobelirteçleri ve yaşam kalitesi ölçümlerini değişen derecelerde iyileştirdiğini göstermiştir, ancak bu çalışmalar; çalışma tasarımı, yetersiz g, heterojenlik nedeniyle sınırlıdır.<sup>(13)</sup> Yüksek miktarda lif alımı CH riskinde azalma ile ilişkili olup K ile ilişkilendirilmediği yayınlar mevcuttur. Total yağ, hayvan yağı ve poliansatüre yağ asidi tüketimi, K ve CH görülme sıklığındaki artışla ilişkilendirilmiştir.<sup>(14)</sup>

**Antibiyotik:** 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 tiplere daha yüksek maruz kalmanın, artan İBH tanısı riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>(15)</sup>

**Nonsteroid anti- İnflamatuvar ilaçlar (NSAİİ):** NSAİİ'nin gastrointestinal sistemdeki etkisi iyi bilinmektedir. Yüksek dozda ve sık kullanımı CH ve ÜK riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.<sup>(16)</sup>

**Oral kontraseptif ve hormonal ilaçlar:** Oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavilerinin İBH gelişimi ile ilgili olduğunu savunan yazılar mevcut olup bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.<sup>(17,18)</sup>

**Apendektomi:** Apendektomi CH'nın gelişimi için bağımsız bir risk faktörü iken ÜK için koruyucudur.<sup>(19)</sup>

**Psikolojik faktörler:** Bitton ve arkadaşları daha düşük stres düzeyine sahip bireylerde İBH başlama riskinin daha düşük olduğunu ileri sürmüşlerdir.<sup>(20)</sup> Fakat bu konudaki çalışmalar tutarsızlığını korumaktadır.

**Bebeklik dönemindeki maruziyetler:** Erken postnatal periyotta epitelyal bariyer ve mikrobiyota immün homeostaza ve antijenlere karşı tolerans kazanılmasına katkı sağlamaktadır.<sup>(21)</sup> Çalışmalar, erken beslenmenin ve özellikle anne sütünün bağırsak bariyerinin gelişimini ve mikrobiyota kolonizasyonunu etkilediğini ve bağışıklık sisteminin olgunlaşmasını artırdığını göstermektedir.<sup>(22,23)</sup> Perinatal dönemde ve erken bebeklik dönemindeki intestinal florayı etkileyecek durumlar (doğum, emzirme, antibiyotik kullanımı) İBH başlamasında risk faktörleridir.<sup>(21,24)</sup>

**Diğer:** Kentsel yaşam ve hava kirliliği, CH ve ÜK riskine katkıda bulunabilir. Gelişmekte olan ülkelerde CH ve ÜK'nin artan görülme sıklığı sanayileşmenin gelişmesine paraleldir. Artan hava kirliliği, dolaşımdaki polimorfonükleer lökositler ve plazma sitokinlerindeki artışla ilişkilidir.<sup>(16)</sup>

## MİKROBIYOTA

Son yirmi yılda bağırsak mikrobiyotası, İBH patogenezi çalışmalarında büyük ilgi odağı haline gelmiştir.<sup>(25)</sup> Bağırsak mikrobiyotası, T yardımcı hücreleri (Th hücreleri) ve düzenleyici T hücreleri (Treg) arasındaki dengenin korunmasına yardımcı olur ve böylece pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar yanıtlar arasında bir denge sağlar. Bağırsak mikrobiyotasının bu etkisi, konağın sağlığını ve metabolizmasını korumadaki önemli rolünü ortaya koymaktadır. Bu mikroorganizmaların bileşiminde ve işleyişinde meydana gelen herhangi bir değişiklik mikrobiyal homeostazi bozarak intestinal inflamasyona neden olmaktadır. Ayrıca İBH'de disbiyozis ve inflamasyon; amino asitler, kısa zincirli yağ asitleri, lipidler, karbonhidratlar, proteinler gibi çeşitli metabolik yolların düzenlenmesini değiştirmektedir.<sup>(26)</sup>

Disbiyozis, mikrobiyomdaki bakterilerin sayısı, çeşitliliğinin (diversity) azalması ve mikrobiyomun stabilitesinin bozulmasıdır. Bağırsak mikrobiyomundaki bu anormal değişikliklerin İBH gelişimi ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>(27)</sup> Yararlı kommensallerin ve bunların türetilmiş metabolitlerinin eksikliği İBH hastalarında sıkça gözlemlenmiştir.<sup>(27)</sup> Sağlıklı bireylerde bağırsak bakteri filumlarının %99'u Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria ve Actinobacteria'dır. Firmicutes ve Bacteroidetes, toplam mikrobiyom bileşiminin yaklaşık %90'ını oluşturur.<sup>(25,28,29)</sup> İBH mikrobiyomu genel olarak çeşitliliğin azalması, Firmicutes ve Bacteroidetes bolluğunda azalma ve Proteobacteria bolluğunda artış ile karakterizedir.<sup>(30)</sup> İBH hastalarının genellikle Roseburia, Faecalibacterium, Dorea, Blautia, Christensenellaceae, Collinsella, Ruminococcus ve diğer bütirat üreten bakteriler gibi faydalı bakterilerden yoksun oldukları bilinmektedir.<sup>(31)</sup> Aksine, Enterobacteriaceae, Fusobacterium, Enterococcus, Megasphaera, Campylobacter ve Gammaproteobacteria ve Deltaproteobacteria gibi bakteri gruplarının, İBH hastalarının dışkı ve mukozasında arttığı gösterilmiştir.<sup>(32,33)</sup>

Kanıtlar, mikrobiyom bileşenlerindeki değişikliklerin farklı İBH fenotiplerinde de rol oynayabileceğini göstermektedir.<sup>(34)</sup> Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi sağlıklı insanlar ile İBH'si olan insanlar arasında farklılık gösterdiği gibi ÜK ve CH'nda da farklılık gösterebilmektedir.<sup>(35,36)</sup> Tam tersi olarak Upadhyay ve ark., ÜK ve CH arasında mikrobiyom kompozisyonunda anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.<sup>(26)</sup>

Bugüne kadar, İBH'de bağırsak mikrobiyomunun ve/veya metabolomunun değişikliğini inceleyen birçok yayın bulunmaktadır. Ancak, bağırsak mikrobiyomu çeşitli çevresel faktörler (beslenme, ilaçlar, etnik gruplar ve coğrafi nüfus gibi) tarafından kolayca etkilenir. Bu mikrobiyal değişikliklerin inflamasyonun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu hala belirsizdir.<sup>(26)</sup> Bu nedenle, mikrobiyom ve İBH arasındaki ilişki net değildir.

**İBH'de mikrobiyotada disbiyosiz izlenir. Bakteri sayısı ve çeşitliliği azalır ve stabilitesi bozulur. Ancak İBH ile disbiyozis arasındaki neden sonuç ilişkisi netlik kazanmamıştır.**

## İmmün SİSTEM

T hücre cevabı üzerinden olan mukozal immünite İBH patogenezinde uzun zamandır araştırılmaktadır. Doğal ve edinsel bağışıklığın yolaklarındaki işlev bozuklukları anormal intestinal inflamatuvar yanıtı katkı sağlamaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmaların çoğu, İBH patogenezinde anormal adaptif immün yanıtın rolüne odaklanmıştır.<sup>(16)</sup> İBH'de gözlemlenen bağışıklık yanıtındaki değişiklikler şu şekildedir:

- Epitelyal bariyerde disregülasyon
- İmmün hücrelerde disregülasyon
- Salgılanan mediyatörlerde disregülasyon

İBH'deki disregülasyon; epitel hasarı (anormal mukus üretimi, defektif tamir), bağırsak florası ve T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve nötrofiller dahil olmak üzere lamina propria'ya infiltre olan çok sayıda hücre tarafından yönlendirilen inflamasyonun ekspansiyonu ile karakterizedir. Aktive olmuş lamina propria hücreleri, lokal dokuda TNF, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  ve IL-23/Th17 yolağının sitokinleri dahil olmak üzere yüksek düzeyde proinflamatuvar sitokinler üretir.<sup>(10)</sup> İntestinal immün sistem doğal (innate) ve edinsel (adaptif) olmak üzere 2 çeşittir.

### 1. Doğal İmmün Sistem

Doğal immün sistem patojenlere karşı ilk savunma mekanizmasıdır. Spesifik değildir ve vücudun uyarılara genellikle dakikalar veya saatler içinde hızlı bir

şekilde yanıt vermesine olanak tanır.<sup>(16)</sup> Doğal immün sisteme epitelyal hücreler, nötrofiller, dendritik hücreler, monosit, makrofaj ve natural killer (NK) hücreler gibi geniş bir yelpazede hücreler eşlik eder.<sup>(10)</sup> Hücre yüzeyindeki Toll-like reseptör (TLR) ve sitoplazmadaki NOD-like reseptörün aracılık ettiği mikrobiyal ajanların tanınmasıyla doğal immün sistem başlamaktadır. Çalışmalar hem TLR'lerin hem de NOD proteinlerinin ekspresyonunun ve fonksiyonunun İBH'li bireylerde önemli ölçüde değiştiğini göstermiştir.<sup>(16)</sup>

## 2. Adaptif İmmün Sistem

Adaptif immün sistem T ve B lenfositlerden oluşur. Adaptif bağışıklık oldukça spesifik olup yanıt vermesi genellikle birkaç gün sürer; T hücrelerinin türüne ve sayısına bağlıdır. IL-12 tarafından indüklenen Th1 hücreleri yüksek miktarda IFN-y üretirken Th2 hücreleri IL-4, IL-5 ve IL-13'ü salgılar.<sup>(10,16)</sup>

Anormal bir Th1 bağışıklık tepkisinin CH'de bağırsak iltihabına neden olduğu düşünülmektedir. Crohn hastalarından alınan mukozal T hücrelerinin, ÜK hastalarından veya kontrollerden alınan T hücrelerine göre daha yüksek miktarlarda IL-2 ve IFN-y ürettiği gözlemlenmiştir. Ayrıca ÜK'de atipik NK T hücrelerinin, kontrollere veya crohn hastalarına ait T hücrelerinden daha yüksek miktarlarda Th2 sitokin IL-13 saldırdığı da gösterilmiştir. Bu nedenle CH'nin bir Th1 bağışıklık tepkisi ile karakterize edildiği düşünülürken, ÜK'nin Th2 aracılı bir hastalık olduğu düşünülmüştür.<sup>(16)</sup>

Th17 hücreleri, büyük miktarlarda IL-17A, IL-17F, IL-21 ve IL-22 üretimi ile karakterize edilen bir T hücresi alt kümesidir. IL-6 ve transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 'nin bir kombinasyonu ile indüklenirler ve ekspansiyonu IL-23 tarafından desteklenir. Hem CH hem de ÜK mukozasında normal bağırsağa kıyasla daha yüksek IL-17A transkript seviyeleri tespit edilmiştir. Ayrıca, in vitro ortamda kültürde incelenen inflame İBH mukozası, kontrol grubuna göre daha yüksek seviyelerde IL-17A üretmiştir.<sup>(16)</sup>

### Ana Noktalar

- İBH gelişiminde; genetik, çevresel faktörlerle mikrobiyota ve disregüle immün yanıt rol oynamaktadır.

## Kaynaklar

1. El Hadad, J., Schreiner, P., Vavricka, S.R. et al. The Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Mol Diagn Ther* 28, 27–35 (2024). <https://doi.org/10.1007/s40291-023-00678-7>
2. Baig ZA, Majeed A. An insight into genetic landscape of inflammatory bowel disease. *J Pak Med Assoc*. 2023 Dec;73(12):2415-2422. doi: 10.47391/JPMA.9050. PMID: 38083922
3. 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
4. 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.
5. 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.
6. 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 Apr;110(4):564-71. doi: 10.1038/ajg.2015.50. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25803400.
7. Güray, C. A. N., and Hüseyin Ahmet Tezel. "İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ve genetik." *Anadolu Güncel Tıp Dergisi* 2.3: 80-86.
8. Torres J, Gomes C, Jensen CB, Agrawal M, Ribeiro-Mourão F, Jess T, Colombel JF, Allin KH, Burisch J. Risk Factors for Developing Inflammatory Bowel Disease Within and Across Families with a Family History of IBD. *J Crohns Colitis*. 2023 Jan 27;17(1):30-36. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac111. PMID: 35943898; PMCID: PMC10410093.
9. Jarmakiewicz-Czaja S, Zielińska M, Sokal A, Filip R. Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update. Vol. 13, *Genes*. MDPI; 2022.
10. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019;2019.
11. Uyar FA, Over-Hamzaoğlu 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.
12. 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.
13. Gubatan J, Kulkarni CV, Talamantes SM, Temby M, Fardeen T, Sinha SR. Dietary Exposures and Interventions in Inflammatory Bowel Disease: Current Evidence and Emerging Concepts. *Nutrients*. 2023 Jan 22;15(3):579. doi: 10.3390/nu15030579. PMID: 36771288; PMCID: PMC9921630.
14. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):563-73. doi: 10.1038/ajg.2011.44. PMID: 21468064.

15. 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.
16. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 7;20(1):91-9.
17. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Manson JE, Feskanich D, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012 Nov;143(5):1199-1206. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.096. Epub 2012 Jul 27. PMID: 22841783; PMCID: PMC3480540.
18. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Feskanich D, Fuchs CS, Chan AT. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013 Aug;62(8):1153-9. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302362. Epub 2012 May 22. PMID: 22619368; PMCID: PMC3465475.
19. Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J Gastroenterol*. 2010 Jun 9;45(6):571-83.
20. Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, et al. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut*. 2008 Apr 29;57(10):1386-92.
21. Bertin B, Foligne B, Ley D, Lesage J, Beghin L, Morcel J, Gottrand F, Hermann E. An Overview of the Influence of Breastfeeding on the Development of Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2023 Dec 13;15(24):5103. doi: 10.3390/nu15245103. PMID: 38140362; PMCID: PMC10745409.
22. Ames S.R., Lotoski L.C., Azad M.B. Comparing early life nutritional sources and human milk feeding practices: Personalized and dynamic nutrition supports infant gut microbiome development and immune system maturation. *Gut Microbes*. 2023;15:2190305. doi: 10.1080/19490976.2023.2190305.
23. Wells J.M., Gao Y., de Groot N., Vonk M.M., Ulfman L., van Neerven R.J.J. Babies, Bugs, and Barriers: Dietary Modulation of Intestinal Barrier Function in Early Life. *Annu. Rev. Nutr*. 2022;42:165-200. doi: 10.1146/annurev-nutr-122221-103916.
24. Sosna B, Aebisher D, Myśliwiec A, Dynarowicz K, Bartusiek-Aebisher D, Oleś P, Cieślak G, Kawczyk-Krupka A. Selected Cytokines and Metalloproteinases in Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 22;25(1):202. doi: 10.3390/ijms25010202. PMID: 38203373; PMCID: PMC10779120.
25. Santana PT, Rosas SLB, Ribeiro BE, Marinho Y, de Souza HSP. Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Role and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 23;23(7):3464. doi: 10.3390/ijms23073464. PMID: 35408838; PMCID: PMC8998182.
26. Upadhyay, Khushboo G., et al. "Microbiome and metabolome in inflammatory bowel disease." *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 38.1 (2023): 34-43.
27. Yu J. Gut microbiome and metabolome: The crucial players in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jan;38(1):5-6. doi: 10.1111/jgh.16098. PMID: 36641630.

28. Mehrmal S, Uppal P, Nedley N, Giesey RL, Delost GR. The global, regional, and national burden of psoriasis in 195 countries and territories, 1990 to 2017: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2017. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 5: 17–30.
29. Wang W, Chen L, Zhou R et al. Increased proportions of Bifidobacterium and the Lactobacillus group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52: 398–406.
30. Zheng J, Sun Q, Zhang J, Ng SC. The role of gut microbiome in inflammatory bowel disease diagnosis and prognosis. *United European Gastroenterol J.* 2022 Dec;10(10):1091-1102. doi: 10.1002/ueg2.12338. Epub 2022 Dec 3. Erratum in: *United European Gastroenterol J.* 2023 Apr;11(3):313. PMID: 36461896; PMCID: PMC9752296.
31. Manichanh C, Borrueal N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 Oct;9(10):599-608. doi: 10.1038/nrgastro.2012.152. Epub 2012 Aug 21. PMID: 22907164.
32. Metwaly A, Reitmeier S, Haller D. Microbiome risk profiles as biomarkers for inflammatory and metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jun;19(6):383-397. doi: 10.1038/s41575-022-00581-2. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35190727.
33. Schirmer M, Garner A, Vlamakis H, Xavier RJ. Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Microbiol.* 2019 Aug;17(8):497-511. doi: 10.1038/s41579-019-0213-6. PMID: 31249397; PMCID: PMC6759048.34. 26.
35. Aron-Wisniewsky J, Warmbrunn M V., Nieuwdorp M, Clément K. Metabolism and Metabolic Disorders and the Microbiome: The Intestinal Microbiota Associated With Obesity, Lipid Metabolism, and Metabolic Health—Pathophysiology and Therapeutic Strategies. *Gastroenterology.* 2021 Jan;160(2):573–99.
36. Lopez-Siles M, Martinez-Medina M, Suris-Valls R, Aldeguer X, Sabat-Mir M, Duncan SH, Flint HJ, Garcia-Gil LJ. Changes in the Abundance of Faecalibacterium prausnitzii Phylogroups I and II in the Intestinal Mucosa of Inflammatory Bowel Disease and Patients with Colorectal Cancer. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Jan;22(1):28-41. doi: 10.1097/MIB.0000000000000590. PMID: 26595550.





## Güner Kılıç, Mehmet Arhan

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

## İBH KLİNİĞİ

Ülseratif kolit (ÜK), kolonu etkileyen, en sık 30-40 yaş arası yetişkinlerde görülen kronik, idiyopatik inflamatuvar bir hastalıktır. ÜK rektumda başlayan ve kolonun proksimal bölümlerine ilerleyen, ataklar ve remisyonlarla seyreden mukozal inflamasyonla karakterizedir. ÜK hastaları çoğunlukla dışkıda kan ve ishal şikayetleri ile başvururlar. Hastaların %15 kadarı ciddi hastalık semptomları ile başvurabilirler.<sup>(1)</sup> Semptomlar arasında dışkılama sayısında artış, yumuşak kıvamda mukuslu ve/veya kanlı dışkılama, acil dışkılama hissi, mukus şeklinde akıntı, gece dışkılamaları, inkontinans, sıklıkla sol alt kadranda hissedilen (tüm kolon tutulumunda ve/veya toksik megakolonda yaygın) karın ağrısı ve yorgunluk görülebilir. Kramp tarzında karın ağrıları crohn hastalığında (CH) daha sık görülmektedir.<sup>(2)</sup> Ciddi hastalıkta ateş ve kilo kaybı da izlenmektedir. Klinik tablo hastalığın yaygınlığına göre değişiklik gösterebilir. Örneğin proktitli hastalarda ağırlıklı olarak aciliyet ve tenesmus görülürken, pankolitli hastalarda kanlı ishal ve karın ağrısı daha belirgin görülmektedir. Özellikle hafif hastalığı olan hastalarda fizik muayene sıklıkla normaldir. Orta ve şiddetli ÜK hastalarında karında palpasyonla hassasiyet, ateş, hipotansiyon, taşikardi ve solgunluk görülebilir. Rektal muayenede kan görülebilir. Uzun süreli ishal semptomları olan hastalarda kilo kaybı ve yetersiz beslenmeye bağlı olarak kas kaybı, cilt altı yağ dokusu kaybı ve periferik ödem belirtileri görülebilir. İshalden kaynaklanan tahriş nedeniyle anal fissürler veya skin tag gelişebilir. Karın şişliği ve perküsyonda timpan ses kolonik dilatasyona işaret edebilir, acil radyolojik değerlendirme gerektirir. Semptomların şiddeti, kanlı veya kansız, günde dört veya daha az dışkılama görülen hafif hastalıktan, şiddetli kramplar ve sürekli kanama ile birlikte günde 10'dan fazla dışkılama ile ciddi hastalığa kadar değişebilir.<sup>(3)</sup>

CH transmural inflamasyon ile karakterizedir ve ağız boşluğundan perianal bölgeye kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü tutabilir. CH'nin temel semptomları arasında karın ağrısı, ishal, yorgunluk, ateş ve kilo kaybı yer alır.<sup>(4)</sup> Distal ileumla sınırlı hastalığı olan bir hasta sıklıkla sağ alt kadranda karın

# İBH KLİNİĞİ, EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR

ağrısıyla başvurur. Transmural inflamatuvar süreç fibrotik darlıklarla sonuçlanabilir. Bu darlıklar sıklıkla tekrarlayan karın ağrısı ataklarına ve ince bağırsak tıkanıklığına veya daha az sıklıkla kolonda tıkanıklıklara yol açabilir. İnflamasyon agresifse süreç fistül gelişimi ve abse oluşumuyla sonuçlanabilir. İshal yaygın bir belirtidir ve inflame ince veya kalın bağırsaktan aşırı sıvı salgılanması, sıvı emiliminin bozulması, terminal ileumun inflamasyonuna bağlı gelişen safra tuzu malabsorpsiyonu, safra tuzu kaybı ve enteroenterik fistüllere bağlı olarak gelişmektedir. Ateş, daha az sıklıkta ortaya çıkar ve inflamasyon sürecinin kendisinden kaynaklanabilir veya karın içi abse ile komplike olan bağırsak perforasyonu sonucu gelişebilir.<sup>(5)</sup> CH transmural bağırsak inflamasyonuna bağlı olarak fistüllere ve abse oluşumuna yol açabilir. Fistüller, iki epitel kaplı organı birbirine bağlayan yollardır. Örneğin fistüller, bağırsağı mesaneye (enterovezikal), cilde (enterokutanöz), bağırsağa (enteroenterik) veya vajinaya (enterovajinal) bağlayabilir. Enteroenterik fistüller asemptomatik olabileceği gibi ishal şikayetine neden olabilir. Enterovezikal fistüller sık tekrarlayan idrar yolları enfeksiyonlarına neden olurken retroperitoneal fistüller üretral obstrüksiyonlara yol açabilir. Enterovajinal fistüller vajinadan gaz veya dışkı gelmesi şeklinde kendini gösterebilir. Enterokutanöz fistüller ise cilt yüzeyinden akıntılara sebep olur.<sup>(6)</sup> CH'de üst GİS tutulumuna bağlı olarak ağızda aftöz ülserler ve diş etlerinde ağrı, özofagus tutulumu olanlarda odinofaji ve disfaji nadir olarak görülebilir. Gastroduodenal tutulumu olan hastalar üst karın ağrısı, bulantı ve/veya yemek sonrası kusma ile başvurabilirler.<sup>(7)</sup>

## EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR

İBH yalnızca gastrointestinal sistemi değil aynı zamanda birçok hastada ekstraintestinal organları da etkileyen sistemik bir hastalıktır.<sup>(8)</sup> İBH'li hastaların %25-40'ında ekstraintestinal manifestasyonlar (EİM) gelişir ve bir tanesinin varlığı, sonraki EİM'lerin gelişme riskini beraberinde getirir. EİM hastaların çoğunda İBH tanısı konulduktan sonra görülmektedir. Bununla birlikte, hastaların yaklaşık %25'inde başlangıçta İBH tanısı yokken bir EİM tanısı konmaktadır.<sup>(9)</sup> Büyük bir İBH kohort çalışmasında, İBH başlangıcından önce teşhis edilen en yaygın EİM'ler arasında periferik artrit veya aksiyel artrit, üveit ve primer sklerozan kolanjit (PSK) yer almıştır. İBH hastalarının yaşam kalitesi bu EİM'lerden önemli ölçüde etkilenmektedir.<sup>(10)</sup>

# İBH KLİNİĞİ, EKTRİNESTİNEL BULGULAR

EİM'lerin şiddeti ve oluşumu, bunların bağırsak-İBH aktivitesi ile korelasyonu farklılık göstermektedir. Çoğu EİM devam eden bağırsaktaki inflamasyon atağı ile ilişkilidir. Buna aftöz ülserler, tip 1 periferik artrit, eritema nodozum (EN) ve episklerit dahildir. Ankilozan spondilit (AS) ve tip 2 periferik artrit gibi diğer EİM'ler bağırsak hastalığı aktivitesinden bağımsızdır (Tablo 1).<sup>(11)</sup>

**Tablo 1.** EİM Aktivitesi ile Bağırsak Aktivitesi Arasındaki İlişki

EİM	Klinik aktivite ile ilişkili	Klinik aktivite ile ilişkisi belirsiz	Klinik aktivite ile ilişkisiz
Aksiyal Artropati			X
Periferik Artropati	X (Tip 1)		X (Tip 2)
Eritema Nodosum	X		
Piyoderma Gangrenozum		X	
Sweet Sendromu	X		
Oral Aftöz Ülser	X		
Episklerit	X		
Üveit		X	
Primer Sklerozan Kolanjit		X	

EİM prevalansının tüm hastaların %6 ile %47'si arasında olduğu bildirilmektedir. Hastalar birden fazla EİM'den etkilenebilir. Tüm İBH hastalarının %20'sinden fazlasında iki farklı EİM görülmektedir. Hastaların %10'undan fazlasında üç veya daha fazla farklı EİM birlikteliği bildirilmiştir. EİM'ler İBH tanısından önce veya sonra ortaya çıkabilir. EİM'leri olan tüm hastaların %26'sında EİM'lerin İBH tanısından 25 ay öncesine kadar (medyan 5 ay) ortaya çıktığı bildirilmiştir.<sup>(10)</sup>

## KAS-İSKELET SİSTEMİ EKTRİNESTİNEL MANİFESTASYONLARI

İBH'de en sık görülen EİM'lerdir ve "seronegatif spondiloartropatiler" olarak adlandırılırlar. Bu EİM'lerin prevalansının, kullanılan klinik ve/veya radyolojik kriterlere bağlı olarak %6 ila %46 arasında değiştiği bildirilmiştir.<sup>(12)</sup> İBH'de artrit prevalansı yaş arttıkça azalmaktadır.<sup>(13)</sup> Kolonik tutulum ve genç yaş önemli risk faktörleridir.

## İBH KLİNİĞİ, EKTRİİTESTİİAL BULGULAR

Periferik artrit, belirgin eklem deformitesi yapmayan gezici artrit şeklindedir. ÜK hastalarının %5-14'ünde, CH hastalarının ise %10-20'sinde görülür. Periferik artritler iki tipe ayrılır: tip 1 ve tip 2. Tip 1; pauciartriküler (tipik olarak 5'ten az eklemi tutan), seronegatif, asimetrik ve genellikle hastalık aktivitesine paraleldir. Etkilenebilecek eklemler arasında dizler (en yaygın), omuzlar, kalçalar, el bileği, ayak bilekleri ve dirsekler bulunur. Tip 2; poliartiküler (5 veya daha fazla eklemi tutan), simetrik, bağırsak hastalığından bağımsızdır ve tipik olarak metakarpofalangeal eklemi etkiler. Tip 2 periferik artrit, artmış üveit riski ile ilişkili bulunmuştur. Tip 1'in tedavisi bağırsak hastalığının tedavi edilmesine dayanırken, tip 2 periferik artrit tedavisi daha çok istirahat, intraartiküler steroid enjeksiyonları, fizyoterapi veya sülfasalazin ile semptomlara yöneliktir. Selektif COX-2 inhibitörü selekoksin potansiyel bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir ve alevlenmelerle ilişkili bulunmadığından İBH'li hastalarda kullanılabilir. (14)

Aksiyel artropatiler, periferik artritlerden daha az sıklıkta görülür ve hem ankilozan spondilit hem de sakroileiti içerir. Erkeklerde daha sıklıkta ve bağırsak alevlenmesine paralel değildir. Ankilozan spondilit klasik olarak sabahları veya geceleri kötüleşen bel ağrısı/sertliği ile kendini gösterir ve fiziksel aktivite ile şikayetler azalır. İBH ile ilişkili sakroileit genellikle bilateral ve asemptomatik veya semptomatik olabilir. Görüntülemelerde CH'nin %50'ye yakınında asemptomatik sakroileit görülmektedir. Klinik sakroileit prevalansının %8 civarı olduğu tespit edilmiştir ve %3-6'sında aksiyel ve periferik eklem hastalığı birlikte bulunabilir. Hastaların büyük kısmında özellikle de poliartiküler tutulumda bağırsak inflamasyonu iyileşmesine rağmen eklem hastalığı devam etmektedir. Bu durumlarda her iki hastalık için de etkili olan tedaviler multidisipliner yaklaşımla tercih edilmelidir. (15)

## DERMATOLOJİK EKTRİİTESTİİAL MANİFESTASYONLAR

İBH hastalarının %5-15'inde kutanöz EİM'ler rapor edilmiştir. Eritema nodosum (EN) ve piyoderma gangrenozum (PG), İBH hastalarında en sık görülen deri EİM'leridir. (16) EN genellikle alt ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde, yaygın olarak anterior tibial bölgede görülür ve yaklaşık 1-5 cm çapında kırmızı kabarık

hassas nodüllerle karakterizedir. İBH hastalarında EN prevalansının CH'de %5-15 ve ÜK'de %2-10 arasında değiştiiği bildirilmiştir.<sup>(11)</sup> İsviçre İBH Kohort Çalışması'nda EN, inaktif CH'nin %6,8'inde ve aktif CH'nin %2,4'ünde bildirilmiştir; bu da EN'nin aktif CH ile ilişkili olduğuna dair sıkça tanımlanan ifadenin aksine bir durumdur. ÜK hastalarında EN, aktif olmayan hastalığı olan hastaların %2'sinde ve aktif inflamasyonu olan hastaların %4,7'sinde görülmüştür.<sup>(12)</sup> Tanı klinik değerlendirmeye dayanır ve tanı koymak için deri biyopsileri şart değildir. Hastalık aktivitesiyle paralellik gösterdiği için bağırsak inflamasyonunun etkin tedavisini gerektirir.

PG sıklıkla eritemli bir püstül veya nodül olarak başlar ve hızla gelişerek bazen derin ülserlere, düzensiz mor kenarlı ve ülser zemininde kültürde steril olan pürülan materyale dönüşür.<sup>(17)</sup> İBH hastalarında PG prevalansı %0,4 ile %2,6 arasında değişmektedir.<sup>(18)</sup> PG genellikle alt ekstremitelerde görülür, ancak vücudun herhangi bir yerinde, özellikle de karın duvarında cerrahi sonrası stomaya bitişik olarak ortaya çıkabilir.<sup>(19)</sup> PG'de küçük travma veya yaralanmalara karşı önemli bir fizyolojik yanıt olan paterji görülmektedir. Bu nedenle lezyona biyopsi yapmaktan kaçınılmalı ve tanı klinik olarak konulmalıdır. PG, aktif olmayan CH'nin %1,4'ünde ve aktif CH'nin %2,4'ünde gözlenmiştir. Aktif olmayan ÜK hastalarının %1,5'inde ve aktif hastalığı olanların %3'ünde rapor edilmiştir.<sup>(12)</sup> Kadınları daha fazla etkiler ve PG'nin klinik bağırsak hastalığı aktivitesi ile bir ilişkisi olup olmadığı belirsizdir, ancak bazı durumlarda İBH tedavisi ile düzelebilmektedir.

Akut febril nötrofilik dermatoz (Sweet sendromu), ateş ve lökositoz ile birlikte üst ekstremitelerde, gövdede ve yüzde ani başlayan hassas eritematöz papüller ve plaklarla karakterize nadir bir EİM'dir. Sweet sendromunun İBH tanısı konmadan önce (%20), eş zamanlı (%28) veya sonra (%52) ortaya çıktığı rapor edilmiştir.<sup>(17)</sup> Vakalar daha çok kadınlarda görülür, bağırsak hastalığı aktivitesine paraleldir ve artrit gibi diğer EİM'lerle ilişkilidir. Tedavisinde topikal veya sistemik steroidlerin yanı sıra İBH'nin tedavisini gerektirir.

## ORAL PATOLOJİLER

Oral lezyonların İBH'nin EİM'sini mi yoksa sadece gastrointestinal kanalın ilk kısmındaki hastalığın bir belirtisini mi temsil ettiği tartışmalıdır. Oral lezyonların prevalansı %5-50 aralığında rapor edilmiştir.<sup>(20)</sup> Oral lezyonlar İBH'li hastalarda yaygındır ve genç yaş, erkek cinsiyet, CH olması risk faktörleridir.<sup>(21)</sup> İBH ile ilişkili klasik oral lezyon aftöz stomatittir, ağırlı ülserasyon şeklinde ortaya çıkar ve disfaji veya odinofajiye neden olabilir. Lezyonlar genellikle bukkal ve labial kıvrımlar boyunca yer alır. Aftöz stomatit, %25'e varan oranda CH'de ve %10 civarı ÜK'de bildirilmektedir.<sup>(22)</sup> Aftöz stomatit, aktif bağırsak hastalığı ile daha şiddetli hale gelebilir. Tedavi esas olarak topikal steroidler ve anesteziğin yanı sıra antiinflamatuar ilaçlarla bağırsak hastalığının tedavisi edilmesidir.

Periodontitis, diş etlerinde şişme ve kanamaya neden olan, kemik ve yumuşak dokuların tahribatına yol açan kronik inflamatuvar bir durumdur ve İBH hastalarında daha sık görülür.<sup>(23)</sup> Aftöz stomatit ve periodontitis genellikle bağırsak hastalığı aktivitesi, özellikle de perianal hastalıkla ilişkilidir.

## OKÜLER EKTRAEİTESTİNAL MANİFESTASYONLAR

İBH hastalarının yaklaşık %2-7'sinde oküler belirtiler görülür. Episklerit, sklerit ve anterior üveit, İBH'de en sık görülen oküler EİM'lerdir.<sup>(24)</sup> Episklerit, nispeten iyi huylu bir bulgudur ve görme üzerinde olumsuz etkisi yoktur. Gözde ağırlı kızarıklığa neden olur. Episklerit genellikle bağırsak hastalığı aktivitesiyle paralellik gösterir.

Sklerit, gözün daha derin katmanlarını etkileyen ve erken teşhis edilmezse görme bozukluğuna yol açabilen daha acil bir durumdur. Hastalarda bazen uykudan uyandıracak kadar şiddetli göz ağrısına neden olur. Bağırsak inflamasyonunun yeterli tedavisi çok önemlidir.<sup>(25)</sup>

Üveit, gözün orta odasının (iris, siliyer cisim ve koroid) iltihaplanmasıdır. Hastalar genellikle oküler ağrı, baş ağrısı ve bulanık görme ile başvurur. İBH hastalarında

# İBH KLİNİĞİ, EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR

esas olarak anterior üveit tarif edilmektedir. Episklerit ve skleritin aksine bağırsak aktivitesiyle daha az ilişkilidir. İsviçre İBH Kohort Çalışması'nda üveit, inaktif hastalığı olan CH'nin %5,2'sinde ve aktif bağırsak inflamasyonu olan CH'nin %12,2'sinde rapor edilmiştir. ÜK hastalarında; inaktif hastalığı olan hastaların %3,5'inde, aktif hastalığı olan hastaların ise %4,1'inde üveit tespit edilmiştir.<sup>(12)</sup>

## HEPATOBİLİYER EKSTRAİNTESTİNAL MANİFESTASYONLAR

Primer sklerozan kolanjit (PSK), İBH hastalarında görülen en önemli hepatobiliyer EİM'dir. PSK hastalarının %60-80'inde altta yatan bir İBH vardır.<sup>(26)</sup> PSK, özellikle ÜK'li hastalarda ve kolonik CH'de olmak üzere %5'e varan sıklıkta bulunmaktadır.<sup>(27)</sup> PSK, intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarının fibrozisi ile karakterize, kronik kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. ÜK hastalarında PSK gelişimi için risk faktörleri pankolit, apendektomi öyküsü ve erkek cinsiyettir.<sup>(28)</sup> Alkalen fosfataz veya gama-glutamil transferaz serum seviyelerinin yükseldiği İBH hastaları PSK açısından ileri tetkik edilmelidir. Histolojik olarak PSK, intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarında lenfositlerin infiltrasyonunu ve ardından fibrozisi tetikleyen ve sonuçta küçük veya büyük safra kanallarında darlıklara yol açabilen inflamatuvar bir süreç ile karakterizedir. Bunu uzun vadede karaciğer sirozu, son dönem karaciğer hastalığı ve kolanjiokarsinom izleyebilir.<sup>(29)</sup> Daha da önemlisi PSK, İBH hastalarında on kat artmış kolorektal karsinom gelişimi riski ile ilişkilidir.<sup>(30)</sup> Bu nedenle hastalara tanı anında ilk kolonoskopi ve sonrasında yıllık kolonoskopi yapılmalıdır. PSK ile ilişkili safra kesesi polipleri yüksek malign potansiyele sahiptir ve bu nedenle yıllık ultrason ile taranmalı ve saptanırsa kolesistektomi yapılmalıdır.

## NADİR EKSTRAİNTESTİNAL MANİFESTASYONLAR

Akut idiyopatik pankreatit esas olarak CH'de görülen nadir bir EİM'dir. Bir EİM olarak AP'nin, azatiyopürin veya nadir durumlarda 5-ASA gibi İBH'ye özgü ilaçların neden olduğu pankreatitten ayırt edilmesi gerekir.<sup>(31)</sup> Ayrıca İBH'de otoimmün pankreatit de görülebilmektedir. Tip 2 otoimmün pankreatit, İBH hastalarında genel popülasyona göre daha sık görülmektedir.<sup>(32)</sup>



## İBH KLİNİĞİ, EKTRİİTESTİİAL BULGULAR

İnterstisyel akciğer hastalığı ÜK ile ilişkiliyken, granülatöz akciğer hastalığı daha çok CH ile ilişkilendirilmiştir. Bazı ÜK hastalarında kolektomiden sonra bile bronkopulmoner EİM'ler ortaya çıkabilir.<sup>(33)</sup>

İBH hastalarındaki EİM'ler hastalık yükünü önemli ölçüde artıran durumlardır. EİM'leri yeterince ele almak ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek için multidisipliner bir ekip yaklaşımı gereklidir.

## Kaynaklar

1. Torres J, Billioud V, Sachar DB, et al. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(7):1356-1363.
2. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *The Lancet*. 2007;369(9573):1641-1657.
3. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, 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. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2005;19:5A-36A.
4. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481-517.doi:10.1038/ajg.2018.27.
5. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1518-1532.
6. Schwartz DA, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122(4):875-880.
7. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, et al. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57:1618-1623.
8. Garber A, Regueiro M. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, etiopathogenesis, and management. *Current gastroenterology reports*. 2019;21:1-13.
9. Sean Fine M. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Rhode Island medical journal*. 2022;105(9):13-19.
10. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(8):1794-1800.
11. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(8):1982-1992.
12. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Official journal of the American College of Gastroenterology ACG*. 2011;106(1):110-119.
13. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JM, et al. The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(5):631-642.
14. Orchard T, Wordsworth B, Jewell D. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998;42(3):387-391.
15. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118-1132.
16. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine*. 2008;87(5):281-293.

17. Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2017;53:413-427.
18. States V, O'Brien S, Rai JP, et al. Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Digestive diseases and sciences*. 2020;65:2675-2685.
19. Lebwohl M, Lebwohl O. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 1998;4(2):142-148.
20. Ribaldone DG, Brigo S, Mangia M, et al. Oral manifestations of inflammatory bowel disease and the role of non-invasive surrogate markers of disease activity. *Medicines*. 2020;7(6):33.
21. Fine S, Nee J, Thakuria P, et al. Ocular, auricular, and oral manifestations of inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 2017;62:3269-3279.
22. Thrash B, Patel M, Shah KR, et al. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part II. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(2):211. e211-211. e233.
23. Vavricka SR, Manser CN, Hediger S, et al. Periodontitis and gingivitis in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(13):2768-2777.
24. Taleban S, Li D, Targan SR, et al. Ocular manifestations in inflammatory bowel disease are associated with other extra-intestinal manifestations, gender, and genes implicated in other immune-related traits. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;10(1):43-49.
25. Troncoso LL, Biancardi AL, de Moraes Jr HV, et al. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a review. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(32):5836.
26. Rossi RE, Conte D, Massironi S. Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: an update. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2016;28(2):123-131.
27. Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, et al. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. *Official journal of the American College of Gastroenterology ACG*. 2007;102(5):1042-1049.
28. Fraga M, Fournier N, Safroneeva E, et al. Primary sclerosing cholangitis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prevalence, risk factors, and long-term follow-up. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2017;29(1):91-97.
29. Dean G, Hanauer S, Levitsky J. The role of the intestine in the pathogenesis of primary sclerosing cholangitis: evidence and therapeutic implications. *Hepatology*. 2020;72(3):1127-1138.
30. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology*. 2002;36(3):321-327.
31. Pitchumoni C, Rubin A, Das K. Pancreatitis in inflammatory bowel diseases. *Journal of clinical gastroenterology*. 2010;44(4):246-253.
32. Lee YS, Kim N-H, Son JH, et al. Type 2 autoimmune pancreatitis with Crohn's disease. *Internal Medicine*. 2018;57(20):2957-2962.
33. Eliadou E, Moleiro J, Ribaldone DG, et al. Interstitial and granulomatous lung disease in inflammatory bowel disease patients. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(4):480-489.

## 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 diagnostik test yoktur. Tanı; klinik prezentasyonun radyolojik, endoskopik, biyokimyasal ve çoğunlukla patolojik bulgular ışığında değerlendirilmesiyle konulur. **İlk değerlendirme anamnez, fizik muayene ve temel laboratuvar testlerini içerir.**

### Anamnez ve Fizik Muayene

**Tablo 1.** İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Semptomatoloji ve Fizik Muayene

İBH'de Semptomatoloji ve Fizik Muayene	
Anamnez	<ul style="list-style-type: none"><li>• Seyahat öyküsü</li><li>• İlaçlar (antibiyotikler ve NSAİİ)</li><li>• Apendektomi öyküsü</li><li>• Diyet</li><li>• Cinsel tercih</li><li>• Sigara</li><li>• Yeni geçirilmiş gastroenterit</li><li>• Ailede İBH öyküsü</li><li>• Gastrointestinal kanser</li><li>• Yakınma süresi (<b>4 haftadan uzun süren diyare ve akut faz reaktan yüksekliği genellikle İBH ile ilişkili koliti çoğu enfeksiyöz ishal vakasından ayırır.</b>)</li></ul>
Sistem Sorgusu	<ul style="list-style-type: none"><li>• Noktürnal semptomlar, kilo kaybı, acil dışkılama ihtiyacı (urgency), fekal inkontinans</li><li>• Eklem, göz, ağız, cilt tutulumu</li></ul>
Fizik Muayene	<ul style="list-style-type: none"><li>• Açıklanamayan perianal abse, komplike fistül gibi ekstraintestinal manifestasyonlar</li><li>• Ateş → (<b>Altta yatan hastalık veya süpüratif komplikasyonla ilişkili olabilir.</b>)</li><li>• Batın muayenesi (<b>obstrüksiyon, hassasiyet, distansiyon ve kitle</b>)</li><li>• Perine inspeksiyonu ve rektal muayene → (Crohn hastalığı için yüksek tanisal özelliği olan bulgular elde edilebilir.)</li></ul>

# İBH'DE TANISAL YAKLAŞIM

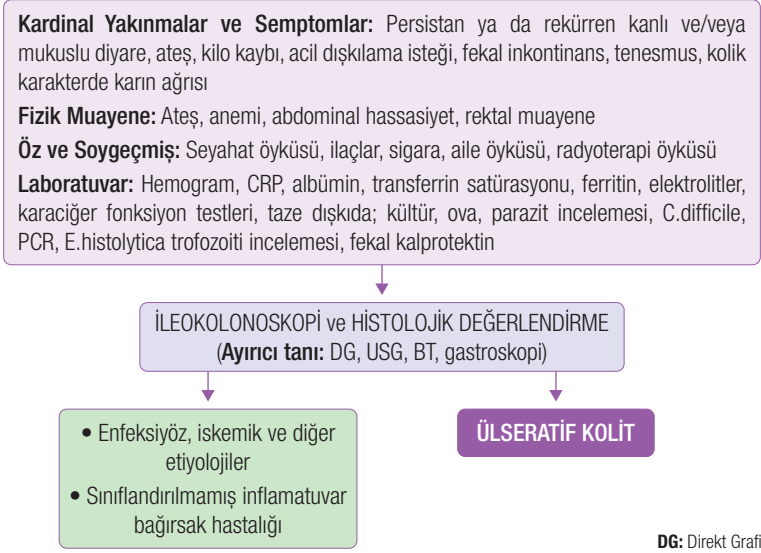
## Laboratuvar

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

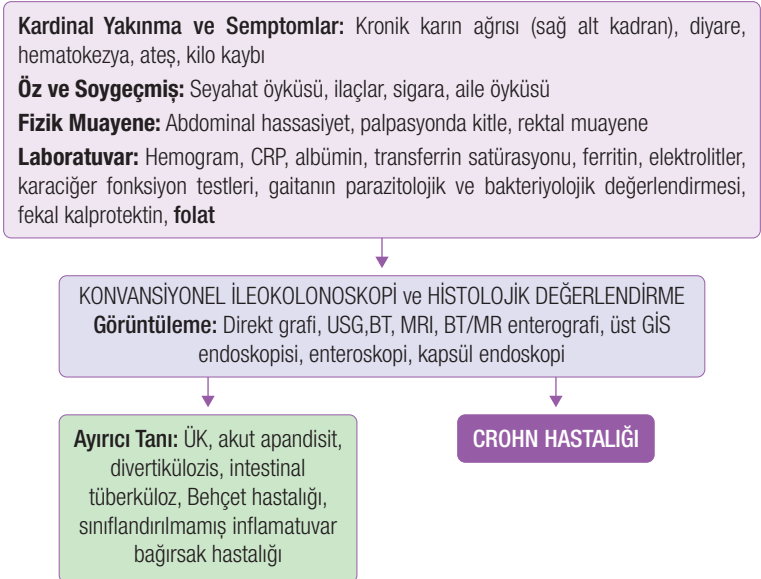
**Tablo 2.** İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tanısında Laboratuvar Testleri

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TANISINDA LABORATUVAR TESTLERİ	
<b>Hemogram</b>	Anemi → Demir, folat, B12 eksikliği, kronik hastalık anemisi Trombositoz → Reaktif Lökosit sayısı → Normal/artmış band formları piyojenik komplikasyona ya da aktif hastalığa işaret eder.
<b>C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH):</b>	Nonspesifik semptomları olan hastalarda her ne kadar İBH için spesifik olmasa da CRP ve ESH artışı ileri tetkik gerekliliğine işaret edebilir.
<b>Biyokimya</b>	Karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, kreatinin, albümin, ferritin, transferrin saturasyonu, immünglobulin düzeyleri ( <b>özellikle genç hastalarda</b> ), anti doku transglutaminaz IgA
<b>Gaita incelemesi</b>	<b>Taze dışkı örneğinde;</b> kültür, ova ve parazit için inceleme, C.difficile enfeksiyonu için PCR, Entamoeba histolytica trofozoiti açısından inceleme endoskopiden önce uygulanmalıdır.
<b>Serolojik testler (ASCA ve ANCA)</b>	<b>Rutin tanı için kullanışlı değildir</b> ve kolonik tutulumlu Crohn hastalığından ülseratif koliti <b>ayırılmazlar.</b> <sup>(1)</sup>
<b>Fekal kalprotektin (FK)</b>	Nötrofil granüllerinden salgılanan bir protein olan fekal kalprotektin [FK], İBH'de inflamasyonun en hassas laboratuvar biyobelirtecidir. <b>Hastalık aktivitesinin endoskopik indeksleri ile iyi korelasyon gösterir; tanı, nüks ve tedaviye yanıt dahil olmak üzere birçok dinamik değişiklikte önemlidir.</b> <sup>(2)</sup>  İBH ile fonksiyonel bağırsak hastalıklarını birbirinden ayıran kesin bir değer olmasa da <b>150 µg/g</b> sınır değerinde potansiyel olarak iyi bir tanisal doğruluk elde edilebilir. <sup>(3)</sup>  Güncel bir çalışmada; ülseratif kolitte, FK için <b>60 µg/g</b> cut off değerinin Mayo Endoskopik Skoru (MES) 0'dan 1-3'ü ayırmada %97 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir. <sup>(4)</sup>  Kanlı diyarede FK düzeyleri yüksek saptanacağından istenmemelidir. <sup>(5)</sup> <b>FK, İBH ile intestinal inflamasyonun diğer nedenleri arasında ayırım yapamaz.</b>

Şekil 1. Ülseratif Kolit Tanı Algoritması<sup>(7)</sup>



Şekil 2. Crohn Hastalığı Tanı Algoritması<sup>(7)</sup>



## ENDOSKOPIK TANI

### Konvansiyonel İleokolonoskopi

Hiçbir endoskopik bulgu CH veya ÜK için spesifik değildir.

#### Ülseratif kolitte endoskopik bulgular:

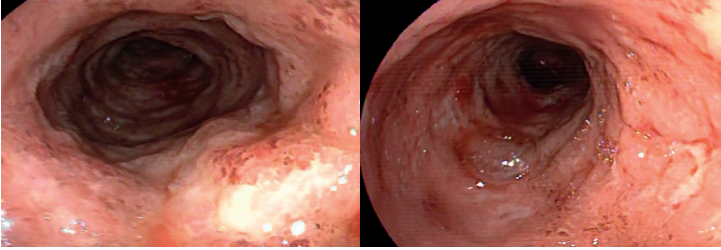
- Ülseratif kolitin deskriptif özelliği, anorektal bileşkeden başlayan ve tüm kolon boyunca devam eden simetrik ve devamlı inflamasyondur. **Erken endoskopik bulgular;** mukozal eritem ve ödem, normal vasküler paternin azalması veya kaybidir. İnflamasyon arttıkça, mukoza granüler ve kırılğan hale gelir; ülserasyonlarla ilişkili sarı-kahverengi mukopürülan eksudayla kaplı, spontan kanamalı olabilir.
- Sigmoidoskopi, özellikle tedavi yanıtının şüpheli olduğu durumlarda histolojik değerlendirmeye birlikte hastalık aktivitesini saptamak ve CMV enfeksiyonunu dışlamak için de fayda sağlar. Sigmoidoskopiyle tanı konulan (**akut ciddi kolit**) hastalarda hastalık yaygınlığını değerlendirmek ve CH'yi dışlamak için aktif inflamasyon kontrol altına alındıktan sonra tam kolonoskopi yapılmalıdır.
- İleoçekal 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, rejenera olan epitelden gelişir ve tedaviyle gerilemez.

#### Crohn hastalığında endoskopik bulgular:

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

# İBH'DE TANISAL YAKLAŞIM

**Resim 1 ve 2.** Ağır ülseratif kolitte fragil, 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
Deskriptif Özellik	Devamlı, simetrik inflamasyon	Devamlılık göstermeyen aftöz erozyonlar, stellat ülserler, kaldırım taşı görünümü, lümen daralma
Erken Dönem	Mukoza eritem, ödem, vasküler paternin kaybı	Normal mukoza zemininde, dağınık, iyi sınırlı, küçük aftöz ülserler
Şiddetli İnflamasyon	Mukoza fragilite, ülserasyon, spontan kanama	Dağınık, büyük ülserler, geniş yayımlı küçük ülserler, çoklu, geçişe izin veren stenozlar, fistül
Kronik Dönem	İnflamatuvar psödotipler, kas hipertrofisi, haustra ve kolonik arşitektür kaybı	Geniş ülserler, striktürler, fistüller

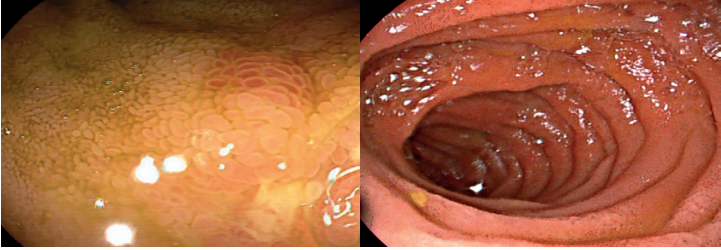
## Enteroskopi

- Crohn hastalığından şüphelenildiğinde tanı anında tüm hastalarda ince bağırsağın değerlendirilmesi (intestinal ultrasonografi, MR enterografi ve/veya kapsül endoskopi, enteroskopi) önerilmektedir.
- Çift balon enteroskopi; ince bağırsak mukozasının direkt görüntülenmesine, biyopsi alınmasına ve terapötik işlemlere olanak sağlar. Deneyimli merkezlerde tanisal gücü %80'e kadar çıkmaktayken, komplikasyon oranı %1.2-1.6 oranında saptanmıştır.



# İBH'DE TANISAL YAKLAŞIM

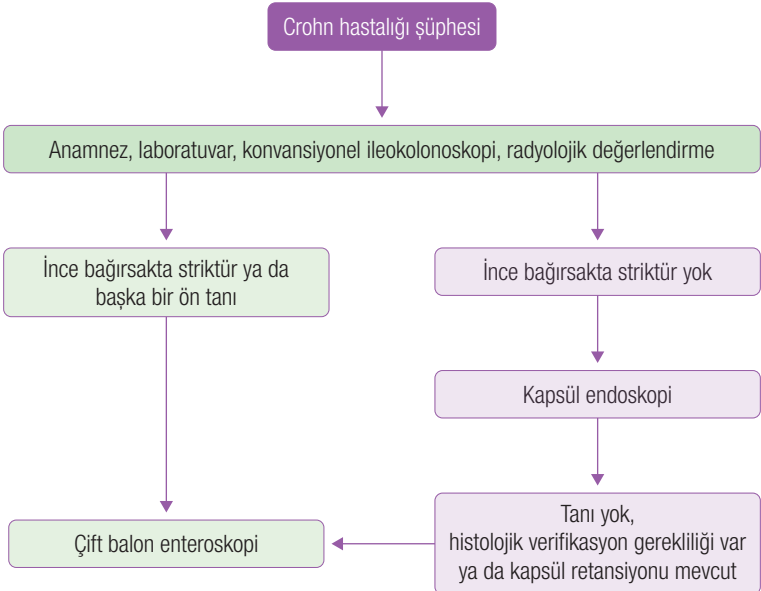
**Resim 3 ve 4.** İleumda eritem, inflamatuvar değişiklikler ve aftöz ülser, jejunumda aftöz ülser (İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Endoskopi Ünitesi arşivinden)



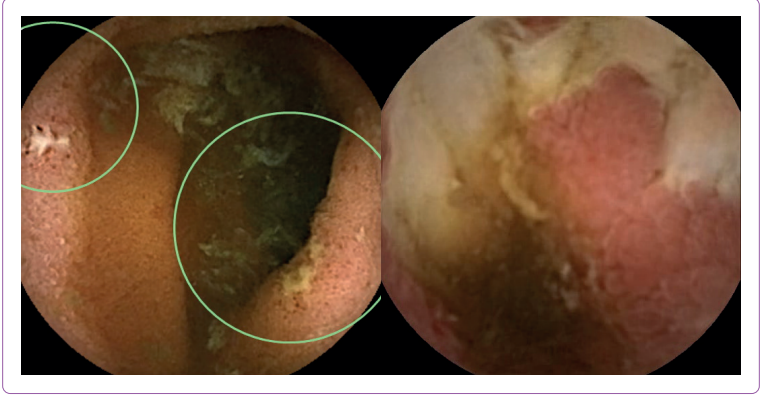
## Video Kapsül Endoskopi (VKE)

- 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.

**Şekil 3.** Crohn hastalığı şüphesinde endoskopik tanısal algoritma



**Resim 5.** .Kapsül endoskopi ile ileal ülserler. Akyuz F. Kapsül Enteroskopi Atlası 2018



## RADYOLOJİK TANI YÖNTEMLERİ

### 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 ülseratif kolit hastalarının günlük izleminde yararlıdır.

### Ultrasonografi (USG)

Transabdominal ultrasonografi temel olarak karın ağrısının diğer sebeplerini (bilyer ya da jinekolojik patolojiler) dışlamak için kullanılsa da lüminal crohn hastalığının aktivitesini değerlendirmek için de kullanılabilir. İntestinal USG aynı zamanda crohn hastalığında takipte de önemlidir. **Endoskopik ultrasonografinin, CH'yi (transmural) ülseratif kolitten ayırım için majör faydası perianal hastalığın değerlendirilmesiyle sınırlıdır.**

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

- CH'de, MRI ve BT enterografi, endoskopiye tamamlayıcıdır ve artan IV kontrast tutulumuna dayanarak inflamasyonu, duvar kalınlığını, obstrüksiyonu ve fistülizan crohn hastalığının derecesinin ve yayılımını incelenmeye olanak sağlar.

# İBH'DE TANISAL YAKLAŞIM

- Standart BT mukozal ayrıntıları göstermez ve genellikle hastalığın başlangıcında normal görünür. Oral kontrastlı BT enterografiye, ekstraluminal özelliklerle birlikte mukozal değişikliklerin 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.<sup>(6)</sup>

**Tablo 4.** İnflamatuvar bağırsak hastalıkları tanısında görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılması<sup>(7)</sup>

	MR	BT	USG
Crohn	İntestinal duvar kalınlaşması, submukozal ödem, vaza rekta engorjmanı ve lenfadenopati	Mural belirginleşme, perienterik yağ dokusunun artması, tarak işareti	Terminal ileum duvarında kalınlaşma, striktür, abse, fistül
Ülseratif Kolit	Kolonik mural kalınlaşma (>3 mm), ödem, haustra kaybı, vaza rekta engorjmanı, perikolonik lenf nodları	Bağırsak duvarında kalınlaşma, artmış kontrastlanma, mural tabakalanma, perikolonik lenf nodları	Sigmoid ve inen kolonda yüksek rektumda düşük sensitivite 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

## PATOLOJİK TANI

- Enfeksiyöz etiyolojilerin ve akut patolojilerin İBH'den ayrımı genellikle korunmuş kript mimarisi ve akut inflamasyon ile karakterize edilir, ancak çok erken inflamatuvar bağırsak hastalığında da kript yapısı korunmuş olabilir.
- **İBH tanısının klinik, endoskopik bulguların birlikte değerlendirilmesiyle konulduğu ve patolojinin bunu destekleyici niteliğe sahip olduğu, tek bir tanı koydurucu patolojik özellik olmadığı unutulmamalıdır.**<sup>(8)</sup>

# İBH'DE TANISAL YAKLAŞIM

**Tablo 5.** Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığında Patoloji Bulguları

Materyal	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı
Rezeksiyon	Geniş, yüzeysel, devamlı inflamasyon Eritemli, granüler, frajil mukoza	Derin, transmural inflamasyon, serozal abse, yamalı-atlamalı tutulum
Biyopsi	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 <b>[Granülom yokluğunda CH'yi düşündüren en az üç histolojik özellik (segmental kript yapısı anormallikleri ve müsin depleksyonu, aktif bölgelerde müsin varlığı ve kript atrofisi olmaksızın fokal kronik inflamasyon)], granülom varsa + 1 özellik daha tanisal</b>

## ORTAK BULGULAR

**Kronisite Bulguları:** Kript distorsiyonu, kaybı, bazal lenfoid hiperplazi, metaplastik epitelyal değişiklikler

## Ana Noktalar

- İBH tanısı için; kronik semptomlar ile birlikte 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.

## Kaynaklar

1. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J Gastroenterol.* Jun 2021;56(6):489-526. doi:10.1007/s00535-021-01784-1
2. Papp M, Norman GL, Altorjay I, Lakatos PL. Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: gadget or magic? *World J Gastroenterol.* Apr 14 2007;13(14):2028-36. doi:10.3748/wjg.v13.i14.2028
3. 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.* Feb 1 2019;13(2):144-164. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy113
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. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2024;doi:10.1093/ibd/izae005
5. Vavricka SR, Heinrich H, Buetikofer S, 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.* Aug 2018;6(7):1007-1014. doi:10.1177/2050640618774416
6. Colombel JF, Solem CA, Sandborn WJ, 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.* Nov 2006;55(11):1561-7. doi:10.1136/gut.2005.084301
7. Ilvemark JFKF, Hansen T, Goodsall TM, Seidelin JB, Al-Farhan H, Allocca M, Begun J, Bryant RV, Carter D, Christensen B, Dubinsky MC, Gecse KB, Kucharzik T, Lu C, Maaser C, Maconi G, Nylund K, Palmela C, Wilson SR, Novak K, Wilkens R. Defining Transabdominal Intestinal Ultrasound Treatment Response and Remission in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Expert Consensus Statement. *J Crohns Colitis.* 2022 May 10
8. Villanacci V, Reggiani-Bonetti L, Salviato T, Leoncini G, Cadei M, Albarello L, Caputo A, Aquilano MC, Battista S, Parente P. Histopathology of IBD Colitis. A practical approach from the pathologists of the Italian Group for the study of the gastrointestinal tract (GIPAD). *Pathologica.* 2021 Feb;113(1):39-53

## Oğuz Kağan Bakkaloğlu, Aykut Ferhat Çelik

Cerrahpaşa Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

İnflamasyonun GİS'deki tutulumunun, sıklıkla makroskopik 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'nin 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 görünümü crohn hastalığı (CH) için, sol kolonda uzun (>5 cm) lineer, (sıklıkla tek veya 2 adet) antimezenterik ülserler iskemi için ne kadar spesifikse, aftöz ülser veya yaygın kolit o kadar non-spesifiktir.

İBH ve ayırıcı tanısına giren GİS ilişkili kronik inflamatuvar tablolar, ağırlıklı olarak CH benzeri ileoçekal bölgeyi tutan ve morfolojik olarak crohn benzeri ülserler olarak veya ülseratif kolit benzeri sol kolonu ağırlıklı tutan ve morfolojik olarak sıklıkla diffüz mukozal ağırlıklı yüzeyel tutulum formları şeklinde görülme eğilimin-

Endoskopik Morfolojide Ayırıcı Tanı		
ÜK tipi morfoloji	İhdetermine / örtüşen morfoloji	CH tipi ülser morfolojisi ve ileoçekal tutulum
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/Lersinia
		İlaç ilişkili (5-FU, kolşisin, MMF)

dedir. Bu iki formun aynı indetermine morfolojilerde olduğu gibi ayırıcı tanı spektrumuna giren patolojilerde de örtüşme gösterebileceğini unutmamalıyız (Tablo 1).

Bu bölümde İBH ayırıcı tanısında ve alevlenmelerinde değerlendirmeye alınması gereken klinikte rölatif olarak daha sık görülebilecek başlıca patolojileri incelemekteyiz.

### ENFEKSİYÖZ PATOLOJİLER

Viral, bakteriyel, fungal, protozoan ve helmantik enfeksiyon gibi birçok akut inflamatuvar süreç İBH alevlenmelerinde daha dikkat çekicidir.<sup>(1)</sup> Bunlar içerisinde, intestinal tüberküloz [İTB], CH'ni 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 immünosupresyonu olan hastalarda sporadik olarak İBH ile tanı karışıklığı oluşturabilse de daha çok İBH'de alevlenmelerden sorumlu olabileceği üzerinde tartışılır.<sup>(2)</sup>

Sıklıkla nöral kord düzeyinde latent bir enfeksiyon olan CMV, İBH hastasında kemik iliği bulguları (sitopeni/ler) ile ortaya çıkmadıkça antiviral tedavi gerekliliği olmadığı kanaatindeyiz.

### İntestinal Tüberküloz

İntestinal tüberküloz CH'na benzer şekilde en çok ileoçekal bölgeyi tutar. Crohn hastalığının mukozal tutulumunun tipik özellikleri lümeneye paralel ve birleşmeye meyilli, bazen yıldız benzeri şekilli, farklı evrelerde ülserasyonlar ve daha nadir fakat spesifik olarak kaldırım taşı (coble stone) morfolojisidir.

İntestinal Tüberküloz'da ise çoğunlukla çepeçevre, farklı evrelerde etrafı polipoid görünümlü ring ülserler ile başlayıp lümeni tıkayacak kadar proliferen bir ülser formuna dönebilir. İleri derecede deforme çekum, lümeninde fibrotik daralma hatta psödötümör görünümü olabilir.<sup>(3)</sup>

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.<sup>(4)</sup>

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. Bu nedenle hastanın İBH benzeri semptomlarının İTB'de sıklıkla 6-12 aydan yeni olması benzer semptomların bir Crohn hastasında ise sıklıkla 1-2 yıl veya daha eski olması farkı klinik pratikte gözden kaçır.

Crohn hastalığında alışlagelen lineer ülser morfolojisi veya kaldırım taşı oluşturmayan her ülser varlığında İTB hatırlanması gerekir. Endoskopistin farklı bir morfoloji diye düşündüğü anda dokuda EZN, TBC-PCR, TBC kültür ve histopatolojik inceleme planlanmalıdır. Histolojide granülomların yaygın, büyük ve birleşme eğilimi gösteren bir formda olması ile İTB objektif olarak ortaya konabilir. Bu klinik tabloda hastanın geriye doğru, ateş dahil diğer semptomlar açısından sorgulanması, akciğer görüntüleme bulguları ve ayrıca IGRA testi ile değerlendirilmesi şüphe eden gastroenteroloğun sorumluluğu olmalıdır.

Ailede veya yakın yaşayan bireyler arasında TBC geçirmiş olma, basil ile önceden karşılaşmış olma (pozitif PPD veya IGRA testleri), laboratuvar ve histolojik incelemeler büyük oranda İTB tanısını ortaya koyacaktır.

Histolojik olarak İTB genellikle CH'na benzer şekilde granümatöz inflamasyon ile karakterize olmakla birlikte CH'da granülomların punch biyopside görülme sıklığı %15 civarındadır ve İTB'de görülen %90-100 sıklıktan ciddi oranda düşüktür. CH'da granülomlar, az sayıda ve küçük olup sıklıkla fokal mikrogranülom şeklindedir, İTB'de ise birleşme eğiliminde, büyük çaplı, epiteloid histiositler ile kaplı ve patoloğun neredeyse aramadan fark edebildiği şekilde yerleşim gösterirler. Kazeifikasyon nekrozu veya ARB gösterilmesi tanısaldır ancak nadiren bulunurlar.<sup>(2,6)</sup>



### 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.<sup>(7)</sup> Aftöz veya düzensiz ülserler ve kalınlaşmış nodüler mukoza görülebilir.<sup>(8)</sup> *Y.pseudotuberculosis*'de fissür şeklinde ülserler ve atlamalı tutulum CH ile karışabilir. Transmural lenfoid agregatlar, merkezi nekroze ve mikroabseler içeren granülomlar görülebilir.<sup>(9)</sup> Klinik şüphe durumunda tanı PCR ile doğrulanabilir.

*Actinomyces israelii*, özellikle apendiksi ve daha az sıklıkla sağ kolonu tutan kolit yapabilir.<sup>(10)</sup> Lenfoid hiperplazi, fissürler veya ülser izlenebilir. Yaygın inflamasyon belirgin fibrozis oluşturur ve CH'na benzeyen nekrotizan olmayan epitelooid granülomlarla ilişkili olabilir. Gram veya gümüş boyasıyla, filamentöz bakteriyel kolonilerin gösterilmesi tanısaldır.

*Chlamydia trachomatis* ve *Treponema pallidum*un neden olduğu lenfogranüloma 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 immünohistokimyasal inceleme ile patojenin ortaya konmasına dayanır.<sup>(11)</sup> Risk gruplarında ve/veya özellikle immünsüpresyon ile giden hastalıkların birlikteliğinde düşünülmalıdır.

### Protozoa Enfeksiyonlar - Amibiazis

Orta Amerika gibi tropikal coğrafyalarda görülür. Ülkemizde su hijyeni ve içme suyunun şişelenmesi neticesinde oldukça nadir olup çok yüksek sıklıkta, ışık mikroskop ve dışkı antijen testleri üzerinden giden over-diagnoz söz konusudur.

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

Hastalar asemptomatik taşıyıcı olabildikleri gibi kanlı veya mukuslu ishal ile karakterize, kolik ağrı ve tenesmusun eşlik ettiği amibik kolit tablosu da görülebilir.<sup>(12)</sup>

Endoskopik 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. Fakat ışık mikroskopisi ve dışkı antijen testleri ile yanlış pozitiflikler ve patojen olmayan mikroorganizmalar ile çapraz pozitiflikler, klinik problem yaratacak kadar büyüktür.

Direkt taze dışkı değerlendirilmesi hareketli amip göstermediği sürece çok yüksek sıklıkla tecrübesiz laboratuvar değerlendirmelerinde, doku makrofajları amip olarak, lökositler ise kist olarak değerlendirilebilir.

Dışkı antijen testlerinin yalancı pozitiflikleri çok yüksek olup bu testler sıklıkla insan için patojen olmayan E.dispar'ı patojen olan E.histolitica dan ayıramaz.

Yüksek şüphe durumu yaratan kontamine su kullanımı veya endemik bölgelere seyahat var ise, tercih edilecek yöntem spesifik (E.histolitica) PCR olmalıdır.

Işık mikroskopisinde - sıklıkla trofozoit kadar yanlış pozitif - bulunan amip kistlerinin ise endemik bölgelerde yaşayan bireylerde endemik bir durumun işareti olmak dışında bir önemi yoktur.<sup>(13)</sup>

### Oportünistik Enfeksiyonlar

İmmun yetmezlikli hastalarda görülebilecek bazı enfeksiyonlar da 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.<sup>(14)</sup>

CMV, EBV, HSV latent enfeksiyonlar olup noral kordda bulunurlar. Erişkin yaşta toplumun %80'inden fazlası bu patojenler ile halihazırda karşılaşmış durumdadır.

## AYIRICI TANI

Primer CMV enfeksiyonun, transplant üniteleri gibi kemik iliğinin ileri derecede baskılandığı hastalardaki önemi ile İBH nedenli uzun süreli immünosupresyon altında olan 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.<sup>(15)</sup> İmmünohistokimya bu formun tanınabilirliğini artırsa da İBH'de inklüzyonların varlığının ve yoğunluğunun hastada kemik ilik baskılanma bulguları olmadıkça klinik önemi yeterince dikkat çekici değildir.

CMV enfeksiyonu, steroid kullanımı durumunda mevcut İBH tanısı olan hastalarda bazen kliniği komplike hale getirebilir. Bu hastalarda CMV'nin bystander (seyirci) mi patojen mi olduğu ayrımı çoğu zaman kolay değildir.

Bu yüzden toksik yan etkileri olabilecek anti-viral tedavi kararı verilirken CMV enfeksiyonun sistemik-kemik iliği tutulumlarının araştırılması ve dikkate alınmasını öneriyoruz.

İBH tedavisinde, kemik iliği trasplantasyonuna kıyasla çok daha hafif bir immüno-supresyon söz konusu olduğundan, sıklıkla bir rektivasyon olan CMV, kemik iliği baskılanma bulguları olmadığı sürece takip edilebilir.<sup>(16)</sup>

## VASKÜLER HASTALIKLAR

### Vaskülitler

Sistemik vaskülitlerin yaklaşık üçte birinde GI tutulum görülür. Bunlar arasında en sık nedenler immünooglobulin A vaskülit, antinötrofil sitoplazmik otoantikor ile ilişkili vaskülit, poliarteritis nodosa, Takayasu arteriti ve Behçet hastalığıdır.

Özellikle Takaysu hastalığının İBH ile birlikte görülebileceği unutulmamalıdır.

GI tutulumu olan vaskülitlerin klinikopatolojik özellikleri çoğunlukla spesifik değildir ve semptomlar tutulan intestinal bölgeye, etkilenen damarların boyutuna bağlıdır.<sup>(17)</sup>

Büyük damar ilişkili vaskülitlerde iskemi ön planda iken, daha küçük damar ilişkili vaskülitler ise İBH benzeri mukozal lezyonlara neden olabilir.

İBH ile ayırıcı tanıda vaskülitlerin akla gelmesi GI tutulumu olan vaskülitik olguların oldukça morbid ve mortal seyredebilmesi nedeniyle oldukça önemlidir.

Perforasyon ve aşikar kanamanın ön planda olduğu, sistemik tutulumların eşlik ettiği atipik İBH klinik bulgularında özellikle vaskülitler değerlendirmeye alınmalı ve vaskülitik sistemik tutulum (böbrek, akciğer, deri) aranmalıdır.

Vaskülitlerin GI tutulumunda endoskopik bulgular spesifik değildir ve erozyonlar, ülserasyon, peteşi, nodülarite, ödem, submukozal kanama, darlıklar ve şiddetli vakalarda iskemi düşündüren bulgular görülebilir.

Tanı koyabilecek damar içeriği genellikle sub-mukozada veya daha derin katmanlarda bulunması ve rutin biyopsiler ile buraya nadiren ulaşılabilmesi nedeniyle punch biyopsi sıklıkla tanısızdır.<sup>(18)</sup>

Endoskopik olarak erken evrede iskemik morfoloji uyumlu sub-mukozal kanama alanları ile yine erken histopatolojik değişiklikler olarak (eğer derin sub-mukozal biyopsiler edinilebilmiş ise) iskemik morfolojiyi (vaskülitik veya non-vaskülitik) düşündürebilen, nötrofilik histolojik bulgular, kronikleştikçe tipik nötrofilik vaskülitik karakterlerini kaybeder. Bu rölatif geç evre çoğunlukla vaskülit değil, vaskülopati olarak adlandırılan non-spesifik bulgulara verilen isimlendirme olarak kalır ve vaskülit tanısının histopatolojik desteği olamaz.

Bu durum rezeksiyon materyallerinde bile tromboze olmuş veya kısmen rekanalize damarlar ve/veya nekroz oluşumu ile bulgu verebilen vaskülitin tipik bulgularını saklayacaktır. Klinikte GI vaskülitin histopatolojik tanısı düşünülen nadir saptanır.

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.

	İntestinal Tbc	Behçet	İskemik kolit*	Crohn	Ülseratif kolit	NSAİİ
<b>Klinik bulgular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hastalık süresi kısa (&lt;6 ay)</li> <li>Ateş</li> <li>Gece terlemeleri</li> <li>Asit</li> <li>Akciğer bulguları</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tekrarlayan oral genital ülser</li> <li>Üvel</li> <li>Gece tutulumu</li> <li>Papulopüstüler lezyon</li> <li>Pseudo folikülit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akut klinik ve rezüsyon</li> <li>Karın ağrısı</li> <li>Hematokezi</li> <li>Kanlı ishal</li> <li>KV hastalık öyküsü</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uzun hastalık süresi</li> <li>Diare ön planda</li> <li>Hematokezi görülebilir</li> <li>Perianal hastalık</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tenezim</li> <li>Kanlı ishal</li> <li>Hematokeziya</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Semptomsuz İBH benzeri klinik</li> <li>Karına</li> <li>Perforasyon</li> <li>Tıkanıklık</li> </ul>
<b>Tutulum yeri</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İleocekal</li> <li>Rekto-sigmoid tutulum nadir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İleocekal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Splenik fleksura</li> <li>Rektosigmoid bölge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İleocekal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rektum'dan proksimale yayılan hastalık</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sıklıkla ileocekal</li> <li>Tüm GIS tutulabilir</li> </ul>
<b>Endoskopi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Transvers ülserler</li> <li>Nodülasyon ve hipertrafi</li> <li>Deforme açık ileocekal valy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yuvartak ülserler</li> <li>Yaygın olmayan foka ülserler</li> <li>Ülser komşuluğunda inflamasyon nadir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Submukozal kanamalar</li> <li>Tek taraflı (antimezentrik) longitudinal ülser (&gt;5 cm)</li> <li>Rektum tutulumu beklenmez</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Longitudinal ülser</li> <li>Aftöz ülser</li> <li>Kadırlım taşı görünümü</li> <li>Striktür</li> <li>Altıamalı tutulum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keşkin sınırlı inflamasyon</li> <li>Yaygın ertem</li> <li>Vaskülarizasyon kaybı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eritem</li> <li>Erozyon</li> <li>Aftöz ülser</li> <li>İyi sınırlı ülserler</li> <li>Darılık</li> </ul>
<b>Patoloji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Birleşen granülom</li> <li>Tazeleme granülom</li> <li>Büyük granülom</li> <li>Çok sayıda granülom</li> <li>Seröz tuberkül</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vaskülit bulguları nadir ama tanısal</li> <li>Granülom nadir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vasküler konjesyon</li> <li>Mikrotrombus</li> <li>Koagülasyon nekrozu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Az sayıda birleşme eğiliminde olmayan küçük granülomalar</li> <li>Altıamalı inflamasyon</li> <li>Transmural tutulum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Submukozaya sınırlı inflamasyon</li> <li>Şiddetli vakalarda nadir granülom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Spesifik ve sensitif olmayan değişiklikler</li> </ul>
<b>Görüntüleme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kısa segment tutulum</li> <li>Nekrotik Lenf nodu</li> <li>Akciğer tutulumu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Duvar kalınlığı beklenmez</li> <li>Perforasyon görülebilir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>BT anjiyografi bulgusu beklenmez</li> <li>Konvansiyonel anjiyografide bulgu nadiren var</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Duvar ve katman kalınlık artışı</li> <li>Mezenterik taraklanma</li> <li>Mezenterik yağ hipertrofisi</li> <li>Stenoz-fistül-abse sık</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rektumdan proksimale uzanan duvar kalınlık artışı</li> <li>Stenoz fistül-abse beklenmez</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarram hastalığı patognomik</li> </ul>
<b>Seroloji/LAB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İnterferon-<math>\gamma</math> salınım testi pozitif</li> <li>Doku PCR+</li> <li>Doku ARB+</li> <li>Doku kültür+</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pateji pozitif</li> <li>HLAB51 + görülebilir (sistemik behçete göre daha nadir)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>ASCA pozitifliği (düşük sensitivite ve spesifite)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ANCA pozitifliği (düşük sensitivite ve spesifite)</li> </ul>	

İskemik kolit çoğunlukla akut iskemik süreçleri yansıtmaktadır, nadiren tekrarlar ve kronik bulgularla ilişkili değildir.

### GI-Behçet

Behçet hastalığı tekrarlayan oral ve genital ülserasyonlar ile karakterizedir.<sup>(19)</sup> Behçet tanısı bir kriter doldurma tanısıdır ve bu kriterlerin doldurulması zamana bağlı olabilir.

İleoçekal bölgenin sıklıkla tutulması nedeniyle GI-Behçet'i 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 GI-Behçet'i düşündürür (Tablo 2).<sup>(20,21)</sup>

Daha genel bir yaklaşım ise, tedavi açısından İBH'den fark göstermeyen GI-Behçet'in, İBH'nin bir komponenti gibi kabul edilip ayırıcı tanı sürecinden çok büyük oranda İBH tedavisi üzerinden ekstrapole edilmiş ve onunla benzerlik gösteren tedavisine yönelmek olabilir.

GI-Behçet hastalığında 1/3 sıklıkla veya daha yüksek oranda görülebilen perforasyon ve aşikar GI kanama potansiyeli, özellikle ülser morfolojisinin derin volkan benzeri olduğu hastalarda yüksektir ve bu komplikasyonlar CH'da ise %1 civarındadır. Bu potansiyel morbidite ve hatta mortalite oluşturan komplikasyonlara zemin olan benzer morfolojik ülserlerin yakın izlemi, hasta kesin 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 bulguların ayırıcı tanısından ziyade akut başlangıçlı İBH benzeri klinikte akla gelmelidir.

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

Endoskopik bulgular, submukozal kanamalar, ödemli, kırılğan mukoza ile ÜK benzeri bir endoskopik morfolojiden, CH'na benzeyen genellikle tek antimezentrik lineer (>5 cm) ülserasyon ile giden keskin sınırlı tutulumla (single strip sign) kadar değişkendir.<sup>(22,23)</sup>

## AYIRICI TANI

Sol kolon rekto-sigmoid bileşke ve splenik dönüş en çok etkilenen bölgelerdir. Akut dönemde ÜK ile karışabilmektedir. Rektum tutulumunun olması sıklıkla ÜK düşündürse de kanlanması iyi olan rektumun tutulumu inferior mezenterik arterin etkilendiği cerrahiler sonrasında nadir olarak görülebilir.

Histolojik bulgular, vasküler konjesyon ve ödemden koagulasyon nekrozuna kadar değişkendir. Lamina propria hemostiderin birikimi olabilir, buna mikrotrombüsler de eşlik edebilir.<sup>(24)</sup>

İleri hasta yaşı, aterosklerotik risk faktörleri içeren hikaye, klinik olarak akut başlangıç, tutulum alanı özellikleri, 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.<sup>(16,25,26)</sup>

İlaça bağlı enterokolitin endoskopik bulguları çoğunlukla spesifik 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

NSAİİ hasarı İBH'ye benzeyebilir. Aynı zamanda NSAİİ'ler İBH'yi ve divertiküloz gibi hastalıkların bulgularını şiddetlendirebilir, komplikasyonlarını taklit edebilir (perforasyon, kanama vb).<sup>(27)</sup>

Çevresindeki mukozanın normal olduğu izole ülser, NSAİİ'leri veya diğer ilaç ilişkisini düşündürmelidir.<sup>(28)</sup> NSAİİ ilişkili diyafram hastalığı, çoğunlukla jejunum ve ileumu etkileyen nadiren proksimal kolonu tutan ve yoğun NSAİİ kullanımına işaret eden spesifik tek durumdur.

NSAİİ ile ilişkili hasarlar arasında eritem, erozyonlar, kanamalar, aftöz- iyi sınırlı ülserler hatta darlıklar yer alır.<sup>(16)</sup> Bulgular yaygındır ve sıklıkla ileoçekal bölgeyi etkiler.

Özellikle ileum tutulumu gösteren aftöz ülserler, hafif endoskopik aktiviteli CH olabileceği gibi, yoğun NSAİİ/Aspirin kullanan hastalarda görülen ilaç ilişkili aftöz lezyonlar da olabilir.

Bu hastalarda NSAİİ ilişkili lezyonları ayırabilecek bir yaklaşım olmasa da pratik olarak ilaç kesilmesinden >3 ay sürede devam eden dirençli ülserlerin varlığında, hasta İBH'li tercihen CH olarak tedavi edilmelidir.

Kanıtı olmayan diğer bir pratik yaklaşım; ileal aftöz ülserasyonlara eşlik eden intestinal segmentte duvar kalınlık artışı olması durumunun CH olarak kabul edilmesi olabilir.

Ankilozan spondilit veya sakroiliit tanılı olup sık NSAİİ kullanan hastalarda kolonoskopide saptanan rastlantısal veya GI semptomların eşlik ettiği aftöz ülserasyonlar bir paradoks olarak arka planda histolojik inflamatuvar yükün üzerine eklenen NSAİİ etkisi ile ortaya çıkmış İBH (tercihen CH) olarak yorumlanabilir. Bu durumda lezyonların NSAİİ kesimi ile kaybolmuş olması bile İBH'nin eşlik etmediği anlamına gelmeyebilir.

NSAİİ enteropatisinde histolojide, yeterince tanısal olmayan hafif kript distorsiyonu, erozyonlar, ülserler, fibrozis, villöz atrofi ve daha çok kolşisin kullanımında görülebilen artmış mitoz izlenebilir, granülomlar ise çok çok nadirdir.<sup>(30)</sup>

Şiddetli kript distorsiyonu, transmural tutulum, belirgin inflamasyon veya granülomlar İBH'yi destekler.



### DİĞER İLAÇLAR

İmmün kontrol noktası inhibitörü (ICI) kaynaklı kolit, ÜK'i veya CH'nı taklit edebilir. ICI ilişkili enterokolite özgü hiçbir rutin biyobelirteç yoktur ve ayırıcı tanıda öykünün yanı sıra mevcut altın standart, hikayede geçmişte İBH düşündüren bulguların olup olmaması, endoskopi ile biyopsidir.<sup>(16)</sup>

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.<sup>(31)</sup> 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<sup>(32)</sup> aynı histolojik bulguların farklı nedenler için de telaffuz edilmiş olması spesifiteyi ve tanı değerini sorgulamayı gerektirir.

Diğer GI semptomlarla ilişkili ve İBH ile ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken ilaçlar arasında sekukinumab, kolşisin ve anakinra sayılabilir. Sekukinumab (IL17a'ya karşı monoklonal antikor) ve anakinra (IL-1 reseptör antagonisti) kullanımı sonrası ortaya çıkan de-novo İBH vakaları mevcuttur.<sup>(16)</sup>

Bu ilaçların altta yatan subklinik – histolojik inflamasyonu aşikâr hale getirerek ve/veya baskın inflamatuvar yolaktaki değişiklikler sonrasında İBH benzeri klinik tablo oluşturdukları düşünülmektedir. Genellikle endoskopik olarak linear CH morfolojisine benzemeyen şiddetli bir entero-kolit tablosu görülür.

Kolşisin ise bir mikrotübül inhibitördür ve mitotik arest yaparak mukozal rejenasyonu bozar. İshal doz bağımlı önemli bir yan etkisidir. Kolşisin toksisitesinde ileal aftöz ülserler saptanabilir. Bu ülserler NSAİİ birlikteliğinde potansiyalize olabilir.

İnce bağırsak kolşisin toksisitesinden en ciddi etkilenen bölümdür. Histolojide çekirdeklerin düzensiz dizilimi, mitotik figürlerdeki artış (mitotik arest) ve çekirdeklerin hiperkromatizmi displaziyi taklit edebilir.<sup>(33)</sup>

## MONOGENİK HASTALIKLAR

Erken başlangıçlı, İBH tipi belirtilere sahip bazı bireylerde monogenik İBH benzeri bozukluk ilişkili hastalıklar vardır.<sup>(34)</sup> 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 hastalıklar daha dirençli klinik tablo oluştururlar, ateş, yaygın oral aftlar, GI ve perianal tutulum daha sıktır. İnterlökin-10 [IL-10] eksikliği, genç yaşta yaygın perianal hastalık ve ciddi enterokolit ile ortaya çıkan bir primer immün yetersizliğidir.<sup>(35)</sup> Kronik granülomatöz hastalık [CGD], bozulmuş fagositoz ile karakterizedir. CGD, hafif belirtilerden ciddi enfeksiyonlara ve monogenik İBH benzeri bozukluğa kadar değişen bulgulara neden olur.<sup>(36)</sup> 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. Gastrointestinal tutulum monogenetik hastalıkların 1/3'ünde görülür. Mendelian geçiş gösteren monogenetik antibakteriel bozukluk ile tanımlanır, çevresel faktör ilişkisi ise minimaldir.

Klinik gidiş erişkin tipi multigenetik hastalıktan çok daha ağır ve kontrolsüz olabilir. Altı yaş öncesinde ortaya çıkma, sık enfeksiyon geçirme monogenik bir bozukluk olduğunu düşündürmelidir.

Fenotip benzerliği üzerinden tanımlanmış 350 monogenetik formasyonun GI birlikteliği olanlar başta olmak üzere, yeni bir genetik bozukluğu tanımlayıp tanımlamadığını ortaya koymak ve tedaviyi düzenlemek için genetik araştırması yapılmalı veya akademik bir merkezde izlenmesi sağlanmalıdır.

## 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.<sup>(37)</sup>

Akut radyasyon hasarının bulguları ödem, eritem, frajilite ve ülserlerdir.<sup>(38)</sup> Kronik radyasyon koloproktitinde ise atrofi ve telenjektaziler izlenir. Darlıklar, perforasyon ve fistüller daha nadir bulgulardır.<sup>(39)</sup> Enterik radyasyon hasarı CH'nı taklit edebilen fibroz ağırlıklı uzun segment ince bağırsak tutulumu görülebilir. Distal kolorektal dağılım ve vasküler değişikliklerin varlığı ÜK'ye benzeyebilir, ancak radyasyon ilişkili kolit tedaviye İBH'ye 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 görülebilir ve bağırsak sürekliliğinin yeniden sağlanmasından sonra genellikle geriler.<sup>(40)</sup>

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

### Divertikül İlişkili 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.<sup>(41)</sup> İnflamasyon divertikülleri etkilemez. İnterdivertiküler mukozada tipik tutulum vardır ve rektum korunmuştur.<sup>(42)</sup> Antibiyotik tedavisi verilerek klinik endoskopik ve radyolojik bulgularda gerileme sağlanmadığı durumlarda İBH'den ayrımı kolay olmayabilir.

### Ana Noktalar

- İBH 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.
- Monogenik İBH sıklıkla erken çocukluk ve bebeklik döneminde teşhis edilse de erişkin İBH polikliniklerinde %10 kadar hastayı oluşturabilir. Erken yaş (<6 yaş) semptomları, sık ve komplike enfeksiyon, tedaviye dirençli şiddetli gidiş monogenetik hastalıktan şüphe ettirmelidir.
- Düşünülen ayırıcı tanıların potansiyel tutulum alanı ve endoskopik ülser morfolojilerine göre yapılan sınıflaması (ÜK benzeri / CH benzeri) tanı için yol gösterici olabilir ve olası tanıları azaltır.
- Akut klinik tablo ile başvuran, 3-4 haftada spontan iyileşen enfektif, iskemik ve antibiyotik ilişkili kolitler, kanlı diyare ile ortaya çıkıp, kliniğin yeterince sorgulanmaması ve histopatolojide inflamasyonun akut dönemine olan vurgusuya dikkat edilmemesi nedeni ile İBH ile karışabilirler.
- Nadir görülen ileo-kolit yapma eğilimindeki enfektif tablolar, Yersinia, Actinomyces (?) 3-6 ayı bulan iyileşme süreçleriyle CH ile ciddi ölçüde karışabilirler. Spesifik PCR şüphe durumunda en etkin teşhis aracıdır.
- Amip (Entamoeba histolitica) pozitifliği gösteren ışık mikroskopisi (Trofozoid, Kist) ve/veya dışkı antijen testlerinin yanlış pozitifliklerinin çok yüksek olması yanında Amip ilişkili kolitin ülkemizde içme suyunun şişeye girmesi ile birlikte çok nadir olduğunun hatırlanması Amip çıkmazına çözüm açısından önemlidir.
- Şüpheli kontakt var ise ışık mikroskopisi, ve/veya dışkı antijen testi yerine spesifik PCR tercih edilmelidir.
- CH'na benzer ileo-çekal tutulum ve ülser morfolojisi gösteren İTB, GI-Behçet en sık ayırıcı tanı şüphesi oluşturan 3'lü ise de, ülkemizde yüksek hasta volümlü tersiyer merkezlerde ileo-çekal tutulumun %0.5 ten az bir oranı TBC veya Behçet hastalığıdır.

## AYIRICI TANI

- Aftöz ülserlerin ileum ve/veya kolon segmentlerinde olduğu durum ilaç ve özellikle NSAİİ kullanımını sorgulamayı gerektirir. Duvar kalınlık artışının olmadığı hastalar da ilacın en az 3 ay kesilmesi sonrası endos- kopik görüntülemelerde normalleşme durumunda NSAİİ / ilaç ilişkisi gündeme gelebilir.
- Kolşisin tek başına veya NSAİİ ile potansiyalize olarak aftöz GI lezyonlar oluşturabilir.
- NSAİİ ileal alan başta olmak üzere yaygın aftöz ülserlerden sorumlu tutulsa da bu özellikle AS tanılı hastalarda NSAİİ altında belirginleşen (septomatik / rastlantısal) hafif gidişli İBH'ye işaret edebilir.
- NSAİİ ilişkili olan tek spesifik endoskopik veya radyolojik bulgu diyafram tipi lezyon olup, sıklıkla yoğun ve uzun süreli NSAİİ altında oluşur.
- CMV, Clostridium Difficile enfeksiyonlarının, klinik alevlenmelerde rolü olabileceği immünsupresif tedavi (sıklıkla steroid) altındaki tanılı İBH hastalarında unutulmamalıdır. Kemik iliği supresyon bulguları olmadıkça bu latent enfeksiyonların tedavisinin klinik sonuçlara etkisi tartışmalıdır.
- CMV'nin, HIV pozitif veya kemik iliği nakil ünitelerinde derin immünsupresyonu olan hastalarda oluşturabileceği primer CMV kolitinin mutlak anti-viral ile tedavisi, İBH'deki CMV replikasyonunun tedavisine yaklaşımdan farklı bir durumdur.
- Atipik endoskopik morfoloji saptanması durumunda ayırıcı tanıda özellikle Behçet hastalığı (vaskülitler), İTB ve ilaç etkisi değerlendirmeye alınmalıdır. Atipik bir ülser ve/veya tutulum alanı görüldüğünde, GI- Behçet, İTB, ayırımı odaklı, doku TBC-PCR ve TBC kültürü, doku EZN, Akciğer taraması, Quantiferon, anamnez bulguları ve aile hikayesi detaylı olarak geriye doğru değerlendirilmelidir.
- Diğer nadir görülen enfektif kolit veya ileo-kolit yapan enfektif tablolar (örn: amibiazis) için PCR'in potansiyel ajanları kapsayacak şekilde geniş tutulması patolojileri saptamada etkili olabilir.

## AYIRICI TANI

- İleri hasta yaşı, aterosklerotik risk faktörleri, akut ve atipik kolonik tutulum ve morfolojinin sub mukozal kanama ile birlikteliği iskemik patolojiler açısından yönlendiricidir.
- ÜK benzeri tutulumda, rektal inflamasyon yok ise lokal tedavi etkisi sorgulanarak hasta yaşı olası iskemik süreçler açısından dikkate alınmalıdır.
- Crohn Koliti benzeri, lineer fakat  $> 5$  cm ülserler (Single strip sign) sol kolonda iskemik kolit için çok spesifik ancak düşük sensitiviteli bir endoskopik morfolojik bulgudur.
- İskemik olduğu düşünülen patolojilerde vaskülit olasılığı, sistemik (böbrek, akciğer, deri) tutulum birlikteliğinde ve/veya mide, duodenum ve ince bağırsak tutulumu olduğunda mutlaka araştırılmalıdır.
- Ağır inflamasyonlu sınırlı proktit, proktokolit durumunda öncelikle hastanın cinsel tercihleri konusunda bilgi sahibi olmak spesifik enfeksiyonların oluşturabileceği karışıklığa ışık tutacaktır.

## Kaynaklar

1. 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.
2. Gece KB, Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(9):644-53.
3. Malinkowski 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.
4. 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.
5. Limsrivilai J, Shreiner AB, Pongpaibul A, Laohapand C, Boonanuwat R, Pausawadi N, et al. Meta-Analytic Bayesian Model For Differentiating Intestinal Tuberculosis from Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(3):415-27.
6. 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.
7. 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.
8. Triantafyllidis JK, Thomaidis T, Papalois A. Terminal Ileitis due to *Yersinia* Infection: An Underdiagnosed Situation. *Biomed Res Int*. 2020;2020:1240626.
9. El-Maraghi NR, Mair NS. The histopathology of enteric infection with *Yersinia pseudotuberculosis*. *Am J Clin Pathol*. 1979;71(6):631-9.
10. Lamps LW. Infectious Diseases of the Lower Gastrointestinal Tract. *Surg Pathol Clin*. 2010;3(2):297-326.
11. McLeod DA, Thrall DE. The combination of surgery and radiation in the treatment of cancer. A review. *Vet Surg*. 1989;18(1):1-6.
12. Rotterdam H, Tsang P. Gastrointestinal disease in the immunocompromised patient. *Hum Pathol*. 1994;25(11):1123-40.
13. 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.
14. 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.
15. Baniak N, Kanthan R. Cytomegalovirus Colitis: An Uncommon Mimicker of Common Colitides. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(8):854-8.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
  19. Chin AB, Kumar AS. Behcet colitis. Clin Colon Rectal Surg. 2015;28(2):99-102.
  20. 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.
  21. Hatemi I, Hatemi G, Celik AF. Gastrointestinal Involvement in Behcet Disease. Rheum Dis Clin North Am. 2018;44(1):45-64.
  22. 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.
  23. 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.
  24. Patil DT, Odze RD. Biopsy diagnosis of colitis: an algorithmic approach. Virchows Arch. 2018;472(1):67-80.
  25. Cappell MS. Colonic toxicity of administered drugs and chemicals. Am J Gastroenterol. 2004;99(6):1175-90.
  26. 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.
  27. 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.
  28. Price AB. Pathology of drug-associated gastrointestinal disease. Br J Clin Pharmacol. 2003;56(5):477-82.
  29. 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.
  30. Baert F, Hart J, Blackstone MO. A case of diclofenac-induced colitis with focal granulomatous change. Am J Gastroenterol. 1995;90(10):1871-3.
  31. Farooqi R, Kamal A, Burke C. Mycophenolate-induced Colitis: A Case Report with Focused Review of Literature. Cureus. 2020;12(1):e6774.
  32. 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.
  33. 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.
  34. 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.
  35. 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.



36. 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.
37. Galland RB, Spencer J. Natural history and surgical management of radiation enteritis. *Br J Surg.* 1987;74(8):742-7.
38. Tabaja L, Sidani SM. Management of Radiation Proctitis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(9):2180-8.
39. Hong JJ, Park W, Ehrenpreis ED. Review article: current therapeutic options for radiation proctopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(9):1253-62.
40. 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.
41. 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.
42. Lamps LW, Knapple WL. Diverticular disease-associated segmental colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(1):27-31.

# İBH'NİN KLİNİK - ENDOSKOPIK SINIFLAMASI VE AKTİVİTE İNDEKSLERİ

**Ahmet Tezel**

Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

## Giriş

İnflamatuvar Bağırsak 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 Montreal ve pediatrik hasta grubunu da içerecek şekilde geliştirilmiş biçimi olan Paris sınıflaması yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>(1,2)</sup>

**Tablo 1.** Ülseratif Kolit Olgularında İnflamasyonun Yerleşimine ve Şiddetine Göre Montreal ve Paris Sınıflaması<sup>(1)</sup>

	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'de 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 <sup>(1)</sup>

	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 P. Perianal 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 **klirik 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

# İBH'NİN KLİNİK - ENDOSKOPIK SINIFLAMASI VE AKTİVİTE İNDEKSLERİ

indeks (UCCEIS) vb] ya da hem klinik hem de endoskopik bulguları içeren **kombi- ne indeksler** [MAYO indeksi, Ülseratif kolit aktivite indeksi (UCAI) vb] olarak 3 gruba ayrılabilir.

## Klinik İndeksler

- Klinik indeksler içinde en eski ve hala yaygın olarak hasta başında kullanılan indeks **Truelove Witts indeksidir**.<sup>(3)</sup> 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 yanıtızlık ve kötüleşme bireysel açıklamaya bırakılmıştır. Tüm ara olgular düzelme olarak değerlendirilmiştir.

**Tablo 3.** Truelove Witts indeksi<sup>(3)</sup>

	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<sup>(4)</sup> 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)<sup>(4)</sup>

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 indeksi (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.<sup>(5)</sup>

# İBH'NİN KLİNİK - ENDOSKOPIK SINIFLAMASI VE AKTİVİTE İNDEKSLERİ

**Tablo 5.** Ülseratif Kolit Endoskopik Şiddet İndeksi (UCEIS)<sup>(6)</sup>

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 Lümende bir miktar serbest sıvı kan 3 Lümende açık kan veya yıkama sonrasında mukozadan gözle görülür sızıntı veya hemorajik mukozadan gözle görülür sızıntı
Erozyon ve ülser	0 Normal mukoza 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 indeksi:** Total MAYO indeksi, MAYO klinik subskoru ve MAYO endoskopik subskorundan (MES) oluşmaktadır.
- Bu subskorlar ayrı ayrı da kullanılabilir de, güncel pratikte MES daha yaygın olarak kullanılmaktadır. **MAYO Klinik Subskoru:** 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.<sup>(6)</sup> 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, hiçbir parametrenin 1 puanın üzerinde olmadığı totalde <2 puan remisyona olarak kabul edilmektedir.<sup>(7)</sup> MAYO indeksinin zayıf yanı valide edilmemesi, klinisyenin genel değerlendirmesinde subjektivite olasılığının yüksek olmasıdır.

**Tablo 6.** Ülseratif Kolit Olgularında Total MAYO İndeksi<sup>(6)</sup>

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 frajilite	Orta derecede frajilite	Spontal kanama
Klinisyenin genel değerlendirmesi	Normal	Hafif	Orta	Ağır

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

**Tablo 7.** Poşit Hastalık Aktivite İndeksi<sup>(8)</sup>

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, frajilite, vasküler patern kaybı, mukus eksuda, ülserasyon. Her biri için 1 puan verilecektir.
Histolojik	
PNL infiltrasyonu	1= hafif, 2= orta+ kript apsisi, 3= ağır+kript apsisi
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 7). Bu skorlama sistemine göre total puan  $>7$  aktif hastalık, endoskopik subskor  $<1$  ve total skor  $<2$  remisyon olarak kabul edilmektedir.<sup>(8)</sup>

## 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 değerlendirmesi için Rutgeerts skorudur.

## Klinik İndeksler

- **Crohn hastalığı aktivite indeksi (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, antidiyaretik kullanımı, abdominal kitle, HCT 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 indeksi (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 indeksi<sup>(9)</sup>

<b>1. Genel iyilik hali</b> (0= Çok iyi, 1= Ortalamanın biraz altında, 2= Kötü, 3= Çok kötü, 4= Berbat)
<b>2. Karın ağrısı</b> (0= Yok, 1= Hafif, 2= Orta, 3= Ciddi)
<b>3. Günlük dışkılama sayısı</b> (Her bir dışkılama 1 puan)
<b>4. Abdominal kitle</b> (0= Yok, 1= Şüpheli, 2= Kesin, 3= Belirgin)
<b>5. Komplikasyonların her biri için 1 puan</b> (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 bağırsak hastalığı birlikteliği olan tablolarda hastalık aktivitesini olduğundan fazla hesaplanmasına yol açabilir.<sup>(9)</sup> 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 kaldığından PDAI geliştirilmiştir. Bu skorlama sisteminde: fistülden akıntı, ağrı / aktivitelerde kısıtlama, cinsel aktivitelerde kısıtlama, perianal hastalık tipi, endürasyon 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).<sup>(10)</sup>

**Tablo 9.** Perianal Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (PDAI)<sup>(10)</sup>

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
Endürasyon derecesi	0 Endürasyon yok 1 Minimal endürasyon 2 Orta derecede endürasyon 3 Ciddi endürasyon 4 Aşıkarak fluktuasyon / apse

# İBH'NİN KLİNİK - ENDOSKOPIK 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).<sup>(11)</sup> 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)<sup>(11)</sup>

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 - ENDOSKOPIK SINIFLAMASI VE AKTİVİTE İNDEKSLERİ

- **Rutgeerts skoru:** Rezeksiyonel cerrahi geçiren hastalarda anastomozun ileal tarafındaki değişikliklerin endoskopik olarak değerlendirerek postoperatuvar rekürrens olasılığı tahmin etmek için kullanılmaktadır (Tablo 11).<sup>(12)</sup> 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<sup>(12)</sup>

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 hastanın yaşam kalitesini ileri derecede etkileyen kronik inflamatuvar patolojilerdir. İBH olgularında inflamasyonun şiddeti ile orantısız, belirgin bir hastalık aktivitesi olmadığında 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.<sup>(13)</sup> PROMs, hasta gözünden tedavinin başarısı ve yaşam kalitesindeki değişiklikleri yansıtır. Ülseratif kolit ve crohn hastalığında 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.<sup>(14)</sup>

# İBH'NİN KLİNİK - ENDOSKOPIK SINIFLAMASI VE AKTİVİTE İNDEKSLERİ

## Ana Noktalar

- 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.

# İBH'NİN KLİNİK - ENDOSKOPIK 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/ijy114.
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.

# İBH TEDAVİSİ ÖNCESİ İLAÇ İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ İÇİN ALINMASI GEREKEN TEDBİRLER

## İsmail Hakkı Kalkan

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

### ENFEKSİYON TARAMASI

- Çeşitli immünsüpresif içeren İBH tedavi rejimleri, ciddi ve fırsatçı enfeksiyon riskleri açısından heterojen risk profillerine sahiptir.
- Daha spesifik olarak, kombinasyon terapisi, anti-TNF monoterapiden daha yüksek ciddi ve fırsatçı enfeksiyon riski artışına neden olmaktadır.<sup>(1)</sup> Anti-TNF kullanımı ile bakteriyel ve mikobakteriyel oportunistik enfeksiyon riskinde artış bildirilmiştir.<sup>(1-3)</sup> Anti-TNF $\alpha$  ve daha az ölçüde anti-TNF $\alpha$  olmayan biyolojik ajanlar, latent TB enfeksiyonu (LTBI) olan kişilerde tüberküloz (TB) reaktivasyonu için bir risk faktörü oluşturabilir.<sup>(4)</sup> Dolayısıyla, biyolojik ilaç başlanmadan önce LTBI taraması ve aktif TB'nin önlenmesi zorunludur.
- Tiopürinler genellikle viral enfeksiyonlarla ilişkilidir, bunlar arasında primer sitomegalovirüs, varisella zoster virüsü ve Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonları bulunur ve bu enfeksiyonlar ciddi olabilir ve hemofagositik lenfositik lenfositosisoza yol açabilir. Bu durum genellikle cinsiyet ve yaşa bakılmaksızın primer EBV enfeksiyonu ile ilişkilidir.<sup>(1,5,6)</sup>
- Tiopürinler anti-TNF ajanları ile birlikte kullanıldığında, ciddi ve fırsatçı enfeksiyon riski, anti-TNF veya tiopürin monoterapisinden daha yüksektir.<sup>(7)</sup>
- Klinik deneylerden elde edilen veriler, vedolizumab ile enfeksiyon riskinde bir artış göstermemektedir, ancak Clostridium difficile enfeksiyonlarının olası daha yüksek bir insidansı vardır. Bunun doğrulanması için daha fazla gerçek dünya verisine ihtiyaç vardır.<sup>(8)</sup>
- Yakın zamanlı bir meta-analizde vedolizumab kullanan ÜK'li olgularda anti-TNF'lere göre daha düşük ciddi enfeksiyon riski gözlenmiştir.<sup>(9)</sup>
- Ustekinumab için de benzer şekilde fırsatçı enfeksiyon riskinde artış gözlenmemiştir. İBH'yi de içeren farklı endikasyonlarda yapılan önemli RCT'lerde, ustekinumab kollarında enfeksiyon insidansında belirgin bir artış tespit edilmemiştir.<sup>(10-13)</sup> Hatta yukarıda bahsi geçen meta-analizde CH'lı olgularda hem anti-TNF hem de Vedolizumaba göre Ustekinumab kullanan olgularda ciddi enfeksiyon riski daha düşük saptanmıştır.<sup>(9)</sup>

# İBH TEDAVİSİ ÖNCESİ İLAÇ İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ İÇİN ALINMASI GEREKEN TEDBİRLER

- Ancak, Janus kinaz inhibitörleri, faz II ve faz III çalışmalarında özellikle herpes zoster (HZ) gibi çeşitli enfeksiyonlar için risk artışı ile ilişkilendirilmiştir. OCTAVE çalışmasında ve açık etiketli uzatılmış takip çalışmasında, tofasitinib kullanımı ile HZ riskinde doz bağımlı bir artış olduğu gösterilmiştir.<sup>(14)</sup>

## Biyolojik ve/veya immünmodülatör kullanacak olgularda tedavi öncesi yapılması gereken enfeksiyöz hastalık tarama testleri aşağıda sıralanmıştır.

1. HBV için HBsAg, anti-HBcG, anti-HBs ve gerektiğinde (HBsAg veya anti-HBcG pozitifliği) HBV-DNA bakılmalıdır.\*
2. Anti-HCV, pozitif ise HCV RNA\*
3. Anti-HIV ½, gerektiğinde Western Blot testi\*
4. Latent tüberküloz tespiti için tüberkülin deri testi veya Quantiferon-TB Gold testi ve PA akciğer grafisi\*
5. HPV için pap smear testi veya HPV testi\*
6. EBV profili (IgM/IgG anti-VCA, IgM/IgG anti-EBNA, IgM/IgG anti-EA)\*\*

\* Biyolojikler öncesi gerekli, \*\* Tiopürin kullanımı öncesi gerekli

## BİYOLOJİK VEYA İMMÜNSUPRESİF İLAÇ ÖNCESİ AŞILAMA

İdeal aşı, hastalığın teşhisi konulduğunda, eğer yapılmadıysa herhangi bir immüno-modülatör tedaviye başlamadan önce yapılmalıdır. Ayrıca MMR, polio, BCG ve VZV-Herpes zoster gibi canlı aşıların immünsupresif veya anti-TNF ajan kullanımı esnasında kontrendike olduğu ve bu ilaçlara başlanmadan en az 3 ay önce veya ilaçlar kesildikten en az 3 ay sonra uygulanması gerektiği de unutulmamalıdır. Vedolizumab, ustekinumab ve januse kinaz inhibitörlerinin kullanımı esnasında canlı aşı kullanımı ile ilgili yeterince veri bulunmamaktadır.<sup>(15,16)</sup>

## MALİGNİTE

- İBH'de GİS dışında genellikle cilt kanserlerinin ve hematolojik malignitelerin riskinde bir artış bildirilmiştir. Anti-TNF ajanlarıyla monoterapiye ilişkin hematolojik malignitelerde veya solid tümörlerin sıklığında mutlak bir risk artışı tespit edilmemiştir.

# İBH TEDAVİSİ ÖNCESİ İLAÇ İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ İÇİN ALINMASI GEREKEN TEDBİRLER

- Hem vedolizumab hem de ustekinumabın uzun süreli takip (sırasıyla 8 yıl ve 5 yıl) sonuçları, kanser riskinde artışa neden olmadıklarını ortaya koymuştur.<sup>(18,19)</sup> Yakın zamanlı 2 ayrı retrospektif çalışmada, her iki ilaç da insident kanser gelişim riski ile ilişkili bulunmamıştır.<sup>(20-24)</sup>
- Yakın zamanlı bir network meta-analizde janus kinaz inhibitörlerinin malignite riski açısından plasebodan farkı olmadığı gösterilse de anti-TNF ile karşılaştırıldığı analiz edilemeyen hematolojik maligniteler dışında diğer tüm kanserlerde janus kinaz inhibitörleri ile daha yüksek risk olduğu tespit edilmiştir.<sup>(25)</sup>
- Altmış beş yaş üstü erkeklerde EBV ile ilişkili lenfoma ve idrar yolu kanseri riskinin yüksek olması nedeniyle tiyopürinlerin uzun süreli kullanımından kaçınılması önerilir. Özellikle EBV-sero-negatif genç erkeklerde lenfoma riskini azaltmak için alternatif tedaviler düşünülmelidir. Remisyonda olan İBH'li genç erkeklerde tiyopürinler ve anti-TNF ajanlarının kombinasyon tedavisinin süresinin 2 yıla kadar sınırlandırılması, hepatosplenik T-hücreli lenfoma riskini azaltabilir.
- Cilt kanseri riskini azaltmak için tüm İBH'li hastalara güneş koruma önlemleri ve tedavi öncesi ve sonrasında düzenli cilt muayeneleri önerilir.
- İBH'li kadınlara tiyopürin öncesi serviks kanseri açısından tarama ve sonrasında da düzenli kontroller yapılmalıdır. Ayrıca HPV aşısının yaygın kullanımı ile serviks kanseri insidansı azalabilir.<sup>(8)</sup>

## Ana Noktalar

- İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) için biyolojik tedavi başlamadan önce, latent tüberküloz enfeksiyonu ve viral enfeksiyonlar (HBV, HCV, HIV, HPV) için tarama yapılmalıdır.
- Tiyopürin başlanacak İBH'li olgularda EBV profili taraması yapılmalıdır.
- Canlı aşılar (MMR, polio, BCG ve VZV) uygulanacaksa immünsupresif tedavi başlanmadan en az 3 ay önce yapılmalıdır.
- 65 yaş üstü erkeklerde ve EBV seronegatif genç erkeklerde tiyopürin monoterapisinden alternatif tedavi şansı mevcut ise kaçınılmalıdır.
- Risk gruplarında tiyopürin ve/veya anti-TNF tedavisi öncesi ayrıntılı cilt muayenesi, tiyopürin alacak kadınlarda pap smear incelemesi yapılmalıdır.



# İBH TEDAVİSİ ÖNCESİ İLAÇ İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ İÇİN ALINMASI GEREKEN TEDBİRLER

## Kaynaklar

1. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. 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, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2368-76. doi: 10.1002/art.21978.
3. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor 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.autrev.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 Inflammatory Bowel Disease. *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 inflammatory bowel disease. *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 randomized controlled trials. *Ann Med*. 2014;46(7):547-54. doi: 10.3109/07853890.2014.941919.
8. Beaugerie L, Rahier JF, Kirchgesner J. Predicting, Preventing, and Managing Treatment-Related Complications in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *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 Inflammatory Bowel Diseases: 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, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K, Ziv M, Pinter A, Vender R, Hugot S, You R, Milutinovic M, Thaçi D. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the 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 patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382(9894):780-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2.

# İBH TEDAVİSİ ÖNCESİ İLAÇ İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ İÇİN ALINMASI GEREKEN TEDBİRLER

12. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al; PSUMMIT 2 Study Group. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):990-9. doi: 10.1136/annrheum-dis-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 Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723-1736. doi: 10.1056/NEJMoa1606910.
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, da Rocha Ribeiro TC, Pinto AL, Ambrogini Júnior O, Damião AO. A guide to prepare patients with inflammatory bowel diseases for anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Med Sci Monit.* 2014 Mar 26;20:487-98. doi: 10.12659/MSM.890331.
17. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, et al. Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *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 inflammatory bowel disease. *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 Treatment in Crohn's Disease: The IM-UNITI Trial. *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 inflammatory bowel disease 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 Patients with Inflammatory Bowel Disease with Prior Non-digestive Malignancy According to Immunomodulator: a Multicentre Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2022;16(10):1523-1530. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac061.
22. Axelrad J, Bernheim O, Colombel JF, et al; New York Crohn's and Colitis Organization. Risk of New or Recurrent Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Previous Cancer Exposed to Immunosuppressive and Anti-Tumor Necrosis Factor 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; le GETAID. Risk of Incident Cancer in Inflammatory Bowel Disease Patients Starting Anti-TNF Therapy While Having Recent Malignancy. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(6):1362-9. doi: 10.1097/MIB.0000000000000741.

## İBH TEDAVİSİ ÖNCESİ İLAÇ İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ İÇİN ALINMAŞI GEREKEN TEDBİRLER

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, Adeyemi O, Chan CKD, Patel V, Adas MA, Atzeni F, Ng KKH, Rutherford AI, Norton S, Cope AP, Galloway JB. 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

## ÜLSERATİF KOLİT TEDAVİSİ

### Genel Prensipler

- Ülseratif kolit tedavisinde tercihte hastalığın tutulum yeri (proktit, sol tip, eksten-sif tip) ve hastalık aktivitesi tedavinin tipi ve verilme şekli tercihte belirleyicidir.
- Tedavide klinik remisyona indüksiyonundan sonra remisyona idamesiyle devam edilmektedir.
- Tedaviye ilk yanıt ortalama 2-4 hafta arasında gözlenirken, optimal yanıt değerlendirme süresi ortalama 12-16 haftadır.
- Tedavinin temel amacı (klinik, endoskopik, histolojik) remisyona sağlamak ve bunu idame ettirmektir.<sup>(1)</sup>

## HAFİF-ORTA ŞİDDETLİ ÜLSERATİF KOLİTTE REMİSYON İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

### Oral Mesalazin

- Hafif-orta şiddetli ÜK tedavisinde oral mesalazinin hem klinik remisyona hem de klinik yanıt elde etmede plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Raine T ve ark. 11 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarını meta-analizle değerlendirmiş ve sonuçta 2156 hastada 4-12 haftalık indüksiyon tedavilerinde oral mesalazin klinik remisyona elde etmede plaseboya göre önemli ölçüde daha etkili idi. Benzer şekilde endoskopik yanıt üzerine etki oral mesalazinin ile anlamlı ölçüde daha iyi bulunmuştur. Maksimum 12 haftalık süre sonunda ciddi advers olay oranı oral mesalazinin grubunda %6,1 iken plasebo kollarında %9'dur.<sup>(2)</sup>
- Yakın zamanlı bir Cochrane meta-analizi'nde<sup>(3)</sup>, günlük tek doz veya bölünmüş dozlarda oral mesalazinin kullanımının veya değişik 5-ASA formülasyonlarının kullanımının tedavi yanıtında farklılığa neden olmadığı gösterilmiştir. Mesalazinin preparatlarının kolonik dağılımlarının farklı olmasının etkinlik açısından fark oluşturabileceği ile ilgili tartışmalara rağmen mesalazininler arasındaki karşılaştırılmalı çalışmalarda anlamlı farklılıklar gözlemlenmemiştir.

- Aynı Cochrane meta-analizinde indüksiyon tedavisinde daha yüksek oral mesalazin kullanımının standart dozda mesalazin kullanımına göre üstünlüğü gösterilememiştir.<sup>(3)</sup> Ancak ASCEND çalışması subgrup analizlerinde pH'a bağımlı salınımı olan mesalazin preparatlarının 4,8 g/gün kullanımının 2,4 g/gün kullanıma göre üstün olabileceği gösterilmiştir.<sup>(4)</sup> Buna karşın pH bağımlı multimatriks (MMX) preparatının yüksek doz ve standart doz tedavileri arasında fark tespit edilememiştir.<sup>(5)</sup>

### Topikal Mesalazin ve Topikal Steroid

- Aktif distal ÜK'li yetişkin hastalarda remisyon indüksiyonu için 1395 hastada 2-8 haftalık  $\geq 1$  g/gün dozda topikal 5-ASA (suppozituar veya enema) kullanımı remisyon indüksiyonunda topikal steroidlere üstün iken, klinik yanıt ve endoskopik yanıt için 2 grup arasında fark saptanmamıştır.<sup>(2)</sup>
- Hastalar genellikle tek bir topikal ajan ile tedavi edilmelidir, ancak tek bir yayında rektal 5-ASA ve rektal kortikosteroid kombinasyonunun faydalı olabileceği öne sürülmektedir.<sup>(6)</sup> Bu tedavi, başlangıçta topikal 5-ASA monoterapisine yanıt vermeyen ÜK proktitli hastalar için uygun olabilir.

### Oral Mesalazin + Topikal Mesalazin Kombinasyon Tedavisi

- ÜK'li olgularda remisyon indüksiyonu için oral mesalazin ve topikal mesalazin kombinasyonunun oral mesalazin monoterapisi ile karşılaştırıldığı az sayıda çalışmanın sonuçlarının meta-analiz ile değerlendirildiği 2022 tarihli ÜK tedavisi ile ilgili kılavuzda kombinasyon tedavisi lehine anlamlıya yakın istatistikî sonuç bulunmuş ve kombinasyon tedavisinin zayıf kanıt ve zayıf öneri ile monoterapiye tercih edilebileceği belirtilmiştir.<sup>(2)</sup>

### Kolonik Salınlı Oral Steroid

- Aktif hafif-orta şiddetli ÜK'li yetişkin hastalarda remisyon indüksiyonu için günlük bir kez budesonid MMX 9 mg ile kolonik salınlı kortikosteroid tedavisinin etkisi üç çalışmanın<sup>(2,7-9)</sup> sonuçları derlenerek araştırılmıştır. Toplam 542 hastada 8. hafta sonunda budesonid MMX klinik remisyon ve klinik yanıt indüklemekte, endoskopik yanıtta plaseboya üstündü. Üç çalışmada da, ciddi advers olaylar ve herhangi bir advers olay oranları budesonid MMX ile plasebo arasında farklılık göstermemiştir.

### Sistemik Steroid

- Hafif-orta şiddetli ÜK'te sistemik kortikosteroidler remisyon indüksiyonunda mesalazin tedavisinin yanıtız olduğu durumda ikinci basamakta kullanılmaktadır. Bu durumla ilgili kanıt sistemik kortikosteroidin sulfasalazin ile karşılaştırıldığı ve %76'a karşın %58'lik kortikosteroid lehine olan remisyon indüksiyonu oranlarına dayanmaktadır.<sup>(10)</sup>

### Tiopürinler

- Remisyon indüksiyonu için sadece azatiopürin ile yapılmış olan 2 RCT bulunmaktadır. Azatiopürinin ÜK remisyon indüksiyonundaki etkinliği ile ilgili bu çalışmalarda klinik remisyon indüksiyonu için azatioprin ve plasebo arasında fark gözlenmemiştir. Merkaptopürin veya tioguanin ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.<sup>(2,11,12)</sup>
- Azatioprinin etkisinin nispeten yavaş başlaması nedeniyle, genel olarak aktif hastalığı olan hastalarda azatiopürin eğer remisyon idamesinde etkili bir indüksiyon ajanı ile birlikte düşünülüyorsa tedaviye eklenmelidir.

### Ana Noktalar

#### Hafif-Orta Şiddetli ÜK Remisyon İndüksiyon Tedavisinde;

- Oral mesalazin (2.4 g ve üzeri dozda) ve kolon açılımlı budesonid MMX formda, etkilidir.
- Kombine oral ve topikal mesalazin tedavisi oral mesalazin monoterapisinden daha etkilidir.
- Topikal mesalazin tedavisine yanıt vermeyen proktitli olgularda tedaviye topikal steroid eklenebilir.
- Sistemik kortikosteroidler ikinci basamakta tercih edilebilir.
- Tiopürinler yavaş etkileri nedeni ile tercih edilmemelidir.

## HAFİF-ORTA ŞİDDETLİ ÜLSERATİF KOLİTTE REMİSYON İDAMESİ TEDAVİSİ

### Oral Mesalazin

- ÜK'in idame tedavisinde oral mesalazin kullanımını inceleyen 306 katılımcılı 2 ayrı randomize kontrollü çalışmada  $\geq 2$  g/gün oral mesalazin tedavisinin 48-52

haftalık takipler sonucunda klinik remisyonu sağlamada plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Oral mesalazinin endoskopik remisyonu sağlamada anlamlıya yakın oranda [RR: 1.20; 95% CI: 1.00–1.44] üstünlüğü gözlenmiştir.<sup>(2,13,14)</sup>

- Remisyonda olan ÜK'li olgularda mesalazın formülasyonunun değiştirilmesinin hastalık aktivitesi üzerine etkisi ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Robinson A ve ark.'ın 1200 vakayı içeren çalışmalarında remisyonda ve tedavi uyumu olan olgularda mesalazın formülasyonunun değiştirilmesinin relaps riskini aynı formülasyonla devam edenlere göre 3,5 kat artırdığı gösterilmiştir.<sup>(15)</sup>

### Topikal Mesalazın

- Topikal 5-ASA'nın distal koliti veya proktiti olan olguların idame tedavisinde etkinliğinin araştırıldığı 4 ayrı plasebo kontrollü çalışmanın sonuçları incelendiğinde, haftada 3 kez 1 g ile günlük 1 g doz aralığında suppozituar veya enema formunda 5-ASA'nın 12-24 aylık kullanımlar sonucunda klinik remisyona sağlamada plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir.<sup>(2,16-20)</sup> Endoskopik remisyonda ise 1 g 5-ASA enemanın birinci yılın sonunda plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir.<sup>(21)</sup>

### Tiopürinler

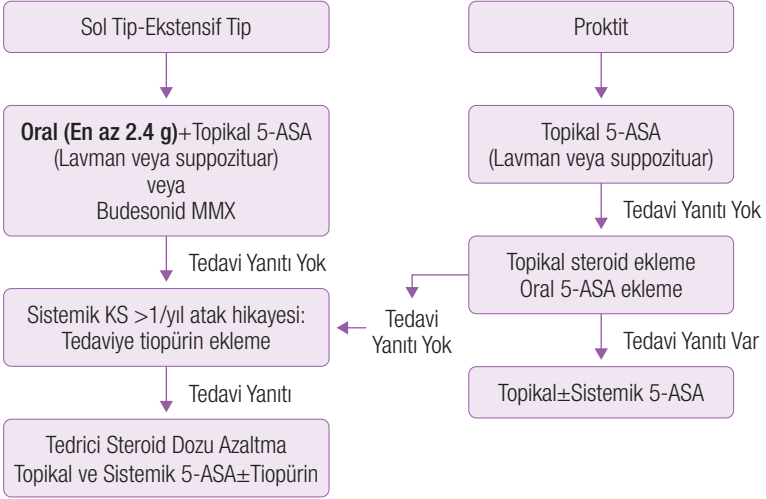
- Dört ayrı plasebo kontrollü çalışmanın sonucunda steroid bağımlı veya 5-ASA'ya intoleranslı ÜK'li hastalarda birinci yılın sonunda klinik remisyona sürdürmede azatiopürin plasebodan daha etkiliydi.<sup>(2,11,12,22,23)</sup> Endoskopik remisyona idamesi için plasebo kontrollü veriler mevcut değildi. Yine büyük kohort çalışmaları ve yakın zamanlı bir gerçek yaşam çalışması da azatiopürinin klinik remisyona idamesinde etkili olduğunu ve düşük kolektomi ihtiyacına neden olduğunu ortaya koymuştur.<sup>(24,25)</sup>

### Ana Noktalar

#### Hafif-Orta Şiddetli ÜK Remisyona İdamesi Tedavisinde;

- Remisyonda olan proktiti olgularda topikal 5-ASA 1 g/gün veya haftada 3 gün dozda 12-24 ay boyunca önerilmektedir.
- Mesalazın intoleranslı veya steroid bağımlı olguların idame tedavisinde tiopürin kullanılması önerilir.
- Relaps riskini azaltmak için tedaviye aynı mesalazın formülasyonu ile devam edilmesi önerilir.

### HAFİF-ORTA ŞİDDETLİ ÜK TEDAVİ ALGORİTMASI



### ORTA ŞİDDETLİ-ŞİDDETLİ ÜLSERATİF KOLİTTE REMİSYON İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

#### Sistemik Steroid

- Genel olarak, orta şiddetli ve şiddetli ÜK indüksiyon tedavisinde dünya çapında sistemik steroidlerle geniş klinik deneyim vardır. Bu ilaçların sınırlı süre indüksiyonda kullanımının getireceği faydanın potansiyel zararlarından fazla olacağı düşünülmektedir.
- Sistemik steroid tedavisinin steroidle ilişkili yan etkilerde artışa neden olmakla birlikte budesonid ve budesonid MMX'ten üstün olduğu gösterilmiştir.<sup>(26,27)</sup>

#### Anti-TNF (İnfliksımab, Adalimumab, Golimumab)

- ECCO'nun yakın zamanlı ÜK tedavi rehberinde, anti-TNF ajanların ÜK remisyon indüksiyonu tedavisindeki etkinliği ile ilgili yapmış olduğu meta-analizde 9 RCT değerlendirilmiş ve anti-TNF ajanlar klinik remisyon, klinik yanıt ve mukozal iyileşme sağlamada plasebodan üstün bulunmuştur.<sup>(2,28-36)</sup> Aynı meta-analiz ve birçok geniş popülasyonlu kohort çalışmasında anti-TNF'lerle güvenlik anlamında plasebo ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.<sup>(2,37,38)</sup>



- Anti-TNF'leri direkt karşılaştıran bir çalışma olmasa da yakın zamanlı 2 network meta-analizde infliksimabın klinik yanıt<sup>(39,40)</sup> ve endoskopik iyileşmede<sup>(40)</sup> diğer 2 anti-TNF'e (adalimumab ve golimumab) üstün olduğu gösterilmiştir.
- İnfliksimab deneyimli olgularda adalimumabın remisyon indüksiyonu sağlama-daki etkinliği bir faz 3 çalışmasının subgrup analizinde düşük bulunmuştur.<sup>(35)</sup> Yine ÜK ile ilgili 6 farklı çalışmanın irdelendiği bir meta-analizde infliksimab sonrası adalimumab etkinliği incelenmiş ve %0-50 arası remisyon oranları bildirilmiştir.<sup>(41)</sup> Diğer biyolojik ajanlar sonrası anti-TNF kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.
- İndüksiyon için anti-TNF tedavisine immünmodülatör eklenmesi ile ilgili rando-mize kontrollü çalışmalarda infliksimabın azatioprin ile kombinasyonu, infliksi-mab monoterapisinden üstün bulunmuştur.<sup>(42)</sup> Randomize kontrollü çalışmalarda olmasa da kohort çalışmalar benzeri etkinin adalimumab ile de olduğunu göster-miştir.<sup>(43)</sup> Yine ilaç antikoru gelişen olgularda tedaviye immünmodülatör ekleme-nin anti-TNF değişiminden üstün olduğu Roblin X ve ark.'ın RCT'si ile dökümente edilmiştir.<sup>(44)</sup>

### Anti-integrinler (Vedolizumab)

- Vedolizumabın orta şiddetli-şiddetli ÜK'li olgularda indüksiyon tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili 620 hastanın incelendiği 2 ayrı 2 RCT'de 6-10 haftalık takip yapılmıştır.<sup>(45,46)</sup>
- Bu çalışmaların meta-analizi (2) sonucunda remisyon indüksiyonu sağlamada vedolizumab plaseboya üstün bulunmuştur. Vedolizumab ile tedavi edilen hastalarda ciddi advers olayların oranı plasebo alanlardan farklı değildi.
- GEMINI I faz 3 indüksiyon çalışmasında vedolizumab alan hastalarda 6. haftada endoskopik remisyon oranı %40.9 iken, plasebo alan hastalarda %24.8 idi ( $p=0.001$ ).<sup>(45)</sup>
- Daha yakın zamanlı bir meta-analizde 3 ayrı çalışma incelenmiş<sup>(45-48)</sup> ve ÜK'te remisyon indüksiyonu sağlamada vedolizumab plaseboya üstün bulunmuştur (OR:2.21, %95CI:1.49-3.27). Ayrıca bu meta-analizde remisyon için anti-TNF deneyimi olmayan olgularda vedolizumab kullanımının deneyimli olgulara göre remisyon indüksiyonu sağlamada daha etkili olduğu gösterilmiştir.

### IL-12/23 Hedefli Tedaviler (Ustekinumab)

- Ustekinumabın biyolojik (anti-TNF ve/veya vedolizumab)/konvansiyonel (steroid-tiopürin) tedavi yanıtı veya steroid bağımlı orta-şiddetli aktif ÜK'li olgularda etkinliğinin araştırıldığı RCT'de ustekinumabın (6 mg/kg) klinik remisyon indüksiyonunda, klinik yanıt ve endoskopik iyileşme sağlamada plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Ciddi advers olay sıklığı ustekinumab ve plasebo arasında farklılık göstermemiştir.<sup>(49)</sup>
- 2020 tarihli bir indirekt network meta-analizde biyolojik naif orta şiddetli-şiddetli ÜK hastalarında ustekinumab etkinliğiyle anti-TNF ajanları veya tofasitinib arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamış, ancak anti-TNF deneyimli hastalarda ustekinumabın adalimumab veya vedolizumaba karşı üstünlüğü ortaya konmuştur.<sup>(40)</sup>

### Janus Kinaz İnhibitörleri (Tofasitinib, Upadasitinib)

- ECCO'nun 2022 tarihli kılavuzunda iki RCT'in meta analizi yapılmış ve sonuçta biyolojik/konvansiyonel (mesalazin ve steroid ve/veya tiopürin) tedavi yanıtı veya tedavi intoleran 1220 hastada klinik remisyon sağlamada tofasitinibin plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir.<sup>(2,50,51)</sup> Ancak endoskopik yanıt ve ciddi advers olay verileri açısından olay azlığı ve belirsizlik nedeni ile sonuçlar değerlendirilmeye alınmamıştır.<sup>(2)</sup>
- Tofasitinibin ÜK'teki etkinliğini araştıran bir meta-analizde, yapılan subgrup analizinde Anti-TNF naif ve anti-TNF deneyimli ÜK'li olgularda tofasitinibin benzer etkinliği olduğu gösterilmiştir.<sup>(52)</sup> Benzer şekilde dolaylı network meta analizlerde tofasitinibin anti-TNF ve ustekinumab ile beraber biyolojik deneyimlilerde vedolizumab ve adalimumaba üstün olduğu gösterilmiştir.<sup>(2,39, 40).</sup>
- Upadasitinibin orta-şiddetli ÜK tedavisinde etkinliğinin incelendiği paralel koldan ilerleyen 2 ayrı RCT'de olguların 2/3'ünden fazlasında en az 1 biyolojik tedavi deneyimi hikayesi vardır. Upadasitinib 45 mg indüksiyon tedavisi, klinik remisyon ve endoskopik iyileşmede plasebodan üstün bulunmuştur.<sup>(53)</sup>
- Dolaylı karşılaştırmaların yapıldığı bir network meta-analizde ÜK'te klinik remisyon sağlamada upadasitinib, infliksimab da dahil diğer tüm biyolojik ajanlardan ve küçük moleküllerden üstün bulunmuştur.<sup>(54)</sup> Diğer bir network meta-analiz ise upadasitinibin orta şiddetli-şiddetli ÜK tedavisinde hızlı etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu meta-analizin sonuçlarına göre, upadasitinib 2. 4. ve 6. haftalar sonunda klinik remisyon sağlamada infliksimab da dahil tüm biyolojik ve küçük moleküllerden üstün bulunmuştur.<sup>(55)</sup>

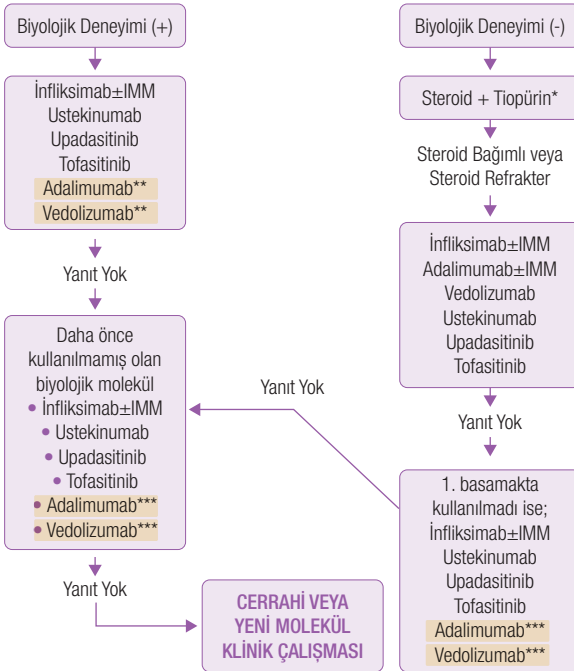
### Ana Noktalar

#### Orta Şiddetli-Şiddetli ÜK Remisyon İndüksiyonu Tedavisinde;

- Oral prednizolon, anti-TNF ajanlar (infliksımab, adalimumab ve golimumab), vedolizumab, ustekinumab ve janus kinaz inhibitörleri birinci basamak tedavide kullanılabilir.
- İmmünojenisiteyi azaltmak için anti-TNF tedavisine immünmodülatör eklenmesi tedavi başarısını artırır.
- Biyolojik deneyimli olgularda daha önce kullanılmadı ise infliksımab, adalimumab\*, vedolizumab\*, ustekinumab ve janus kinaz inhibitörleri tercih edilmelidir.
- Janus kinaz tedavisi, risk grubu (>65 yaş ve en az bir kardiyovasküler hastalık riski) göz önünde bulundurularak uygun hasta popülasyonunda verilmelidir.

\*Orta şiddetli aktif ÜK

### ORTA ŞİDDETLİ-ŞİDDETLİ ÜK TEDAVİ ALGORİTMASI



\*\* Yılda 1'den fazla steroid ihtiyacı durumunda eklenmelidir.

\*\*\*Orta şiddetli aktif ÜK

Üçüncü ayın sonunda hastalık nüksü olmadan steroid dozu 10 mg/gün prednizolon

eşdeğerinin altına indirilemiyorsa veya steroid tedavisi kesildikten sonra 3 ay içerisinde nükse oluyorsa: Steroid bağımlı hastalık

### ORTA ŞİDDETLİ-ŞİDDETLİ ÜLSERATİF KOLİTTE REMİSYON İDAMESİ TEDAVİSİ

#### Anti-TNF (İnfliksımab, Adalimumab, Golimumab)

- Anti-TNF ajanlarının orta şiddetli-şiddetli ÜK'te remisyonun idamesinde etkili olduğu 10 plasebo kontrollü RCT<sup>(28-36,56)</sup> verilerinden oluşan bir meta-analiz<sup>(2)</sup> ile gösterilmiştir. Anti-TNF ajanları klinik remisyon, steroidsiz klinik remisyon, yaşam kalitesinde iyileşme ve klinik remisyonun devam ettirilmesinde üstün bulunmuştur. Anti-TNF ajanları ve plasebo arasında ciddi advers olay açısından fark tespit edilmemiştir.<sup>(2)</sup>

#### Anti-integrinler (Vedolizumab)

- Üç ayrı RCTin verilerinin incelendiği 2022 tarihli ECCO kılavuzunda, vedolizumab ile remisyon indüksiyonu sağlanan olguların 52-60 haftalık takipler sonucunda, klinik remisyon idamesi ve klinik remisyonun sürdürülmesi plaseboya üstün bulunmuştur. Güvenlik verileri açısından vedolizumab ve plasebo arasında anlamlı fark saptanmamıştır [RR: 0.71; %95 CI: 0.39-1.30].<sup>(2,45,46,57,58)</sup>
- Gözlemsel çalışmaların (48 çalışma) incelendiği bir meta analizde, vedolizumab ile idame tedavide remisyon oranı %45 [%95 CI: 40%-50%], endoskopik iyileşme oranı da yine %45 [95% CI: 36%-54] idi. Biyolojik naif bireylerde klinik remisyon idamesi oranı biyolojik deneyimlilere göre daha yüksek idi [OR 1.47; %95 CI: 1.17-1.85].<sup>(59)</sup>

#### IL-12/23 Hedefli Tedaviler (Ustekinumab)

- Ustekinumabın ÜK idamesindeki yeri 2 ayrı RCT'de değerlendirilmiştir. İlk idame çalışmasında indüksiyon tedavisine yanıt veren olgularda 8 haftada bir 90mg subkutan ustekinumab tedavisi 44. haftanın sonunda klinik remisyon, steroidsiz klinik remisyon sağlamada plaseboya üstün bulunmuştur. Tedavi kolu ile plasebo kolu arasında ciddi advers olay açısından fark tespit edilmemiştir. Benzer bulgular 12 haftada bir 90 mg subkutan tedavisinde de gözlenmiştir.<sup>(2,49)</sup>
- Ustekinumab tedavisinin üç yıla kadar olan etkinliğinin ve güvenliğinin incelendiği UNIFI uzun dönem genişletme çalışmasında 152. haftanın sonunda kortikosteroid remisyonuz klinik remisyon oranları %51,2 (q12w) ve %55,1 (q8w) idi. Remisyon oranları biyolojik naif olgularda daha yüksek idi. 96. haftalar ile 156. haftalar arasında ölüm, majör kardiyovasküler yan etki veya tüberküloz gözlenmemiştir.<sup>(60)</sup>

### Janus Kinaz İnhibitörleri (Tofasitinib, Upadasitinib)

- Tofasitinibin ÜK'teki uzun dönem etkinliğinin incelendiği bir RCT'de indüksiyon tedavisine yanıt veren olgularda 5 veya 10 mg günde 2 doz tofasitinib tedavisinin klinik remisyona, klinik remisyona devamlılığı ve steroidsiz klinik remisyona sağlamada plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir. Güvenlilik anlamında tofasitinib ile enfeksiyon riskinde artış gözlenmiştir [OR: 1.56; 95% CI: 1.18–2.06].<sup>(51)</sup>
- U-ACHIEVE upadasitinib idame çalışmasında 8 haftalık 45 mg indüksiyon tedavisine yanıt veren olgular günlük 30 mg, 15 mg ve plasebo alacak şekilde randomize edilmişlerdir. 52. hafta sonunda klinik remisyona, klinik remisyona devamlılığı, steroidsiz klinik remisyona, endoskopik düzelme ve histolojik endoskopik düzelme upadasitinib 30 mg ve 15 mg gruplarında plaseboya göre üstün bulunmuştur. Her iki dozda da plasebo ile karşılaştırıldığında ciddi advers olay riskinde artış gözlenmemiştir.<sup>(53)</sup>
- Yaklaşık 4,5 yıllık güvenlik verilerini derleyen bir meta analizde ciddi enfeksiyon [RR:2.0; %95 CI, 1.4-2.8] ve herpes zoster enfeksiyonu [RR:4.1; %95 CI, 3.1-5.2] dışında ölüm ve diğer ciddi advers olaylar için (fırsatçı enfeksiyon, malignite, non-melanom cilt kanseri, gastrointestinal perforasyonlar, majör kardiyovasküler olay) tofasitinib ile risk artışı gösterilememiştir. Bu riskin doz bağımlı olduğu ve günde çift doz 10 mg tofasitinib ile riskin günlük çift doz 5 mg tofasitinibten daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>(61)</sup>
- Romatoid artritli olgularda düzenlenen bir tofasitinib güvenlik çalışmasında  $\geq$  50 yaş ve bilinen en az bir kardiyovasküler risk faktörü olan olgularda günlük çift doz 10 mg tofasitinib kullanımı ile anti-TNFlere göre artmış venöz tromboemboli riski olduğu belirtilmiştir. Benzer risk artışı çift doz 5 mg tofasitinib ile gözlenmemiştir.<sup>(62)</sup> Bu veriler ışığında Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tofasitinibin idamede etkili en düşük dozda kullanılmasını ve 10 mg çift doz kullanımından kaçınılması gerektiğini önermiştir.<sup>(2)</sup>
- Oral uygulama yolunun potansiyel faydaları, immünojenisite riskinin olmaması, biyolojik deneyimlilerde olan etkinlik ve özellikle upadasitinib ile daha belirgin olan hızlı etki gibi özellikler janus kinaz inhibitörlerinin ÜK tedavisinde önemli avantajları olarak göze çarpmaktadır. Bu nedenle tedavi kararı risk fayda durumu göz önünde bulundurularak hasta özelinde değerlendirilmelidir.

### Ana Noktalar

#### Orta Şiddetli-Şiddetli ÜK Remisyon İdamesi Tedavisinde;

- Sistemik kortikosteroid hariç remisyon indüksiyonu hangi ilaçla sağlanmışsa onunla devam edilmelidir.

**Anti-TNF ilaçlar, vedolizumab, ustekinumab ve janus kinaz inhibitörleri remisyon idamesi sağlamada etkilidirler.**

**Tablo.** Ülseratif Kolit tedavisinde kullanılan biyolojik ilaçların/küçük moleküllerin indüksiyon/idame tedavi uygulama yolu ve pozolojisi

BIYOLOJİK İLAÇ veya KÜÇÜK MOLEKÜL	UYGULAMA YOLU	İNDÜKSİYON DOZU	İDAME DOZU
<b>ANTI-TNF</b>			
İnfliksımab	İntravenöz	0.-2.-6. haftalarda 5 mg/kg	5 mg/kg 8 haftada 1
Adalimumab	Subkutan	0. hafta 160 mg 2. hafta 80 mg 4. hafta 40 mg	2 haftada 1 40 mg
Golimumab	Subkutan	0. hafta 200 mg 2. hafta 100 mg	4 haftada 1 100 mg
<b>ANTI-INTEGRİN</b>			
Vedolizumab	İntravenöz	0.-2.-6. haftalarda 300 mg	300 mg 8 haftada 1
<b>İL 12-23 HEDEFLİ TEDAVİLER</b>			
Ustekinumab	İndüksiyon; intravenöz, İdame: Subkutan	≤55 kg: 260 mg 56-85 kg: 390 mg >85 kg: 520 mg	90 mg 8 haftada 1
<b>JANUS KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ</b>			
Tofasitinib	Oral	10 mg, 2x1, 8 hafta	5 mg, 2x1
Upadasiitinib	Oral	45 mg, 1x1, 8 hafta	15 mg, 1x1 30 mg, 1x1

### ŞİDDETLİ AKTİF KOLİT TEDAVİSİ

- Şiddetli aktif kolit tedavisinde ilk tercih sistemik kortikosteroid kullanımıdır. Kortikosteroid seçimi Hidrokortizon 100 mg IV, 4x1 dozda veya metilprednizolon 60 mg IV dozda, multipl enjeksiyon veya 24 saatlik infüzyon şeklinde olmalıdır. Kortikosteroid tedavisinde tedaviye yanıtı değerlendirmek için çeşitli indeksler kullanılmaktadır. Bu indeksler Tablo-1'de gösterilmektedir. Bu indekslerdeki değerlendirmelere göre kortikosteroid tedavisine yanıtı olmadığı düşünülen olgularda IV siklosporin tedavisi (2-4 mg/kg, 7 gün intravenöz tedavi sonrası yanıt alınanlarda tiopürin ile kombine oral formda devam) veya infliksımab tedavisi kullanılmaktadır.<sup>(63)</sup>
- Siklosporinin optimal tiopürin idame tedavisi kullananlarda veya yakın zamanlı infliksımab infüzyon hikayesi olanlarda immünsupresyonu artıracığı unutulmamalı-

## İBH'DE TEDAVİ

### (REMİSYON İNDÜKSİYONU, İDAME, REMİSYON DÖNEMİ YÖNETİMİ)

dir. Renal fonksiyon bozukluğu olanlarda veya aktif enfeksiyonu olanlarda kullanımından kaçınmak gerekir. Ayrıca anafoksi riski olduğunu da unutmamak gerekir.<sup>(64)</sup>

- İnfliksimab tedavisi standart dozda uygulanmaktadır. 0. 2. 6. haftalarda 5 mg/kg indüksiyon sonrası 8 haftada 1, 5 mg/kg önerilmektedir. Yüksek doz 10 mg/kg veya indüksiyon dozunun daha sık aralıklarla uygulanmasının standart dozda uygulamaya bir üstünlüğü bulunmamaktadır. Siklosporin veya infliksimab başarısızlığı sonrası medikal tedavi seçenekleri için hastalar referans merkezlere yönlendirilmelidir. Tofasitinibin, hastaneye yatırılan biyolojik deneyimli (hastaneye yatmadan önce anti-TNF'lerle başarısız olmuş veya yatış sırasında infliksimaba yanıt vermeyen) şiddetli aktif ÜK'li olgularda kullanımı ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Az sayıda gözlemsel çalışmada steroid dirençli ve özellikle daha önce anti-TNF'lere veya tiyopurinlere yanıtız şiddetli aktif ÜK hastalarında remisyon indüksiyonunun siklosporin ile yapıp vedolizumab ile idame tedavisinin başarılı olabileceği gösterilmiştir. Daha az sayıda çalışmada ise yine steroid dirençli, anti-TNF veya vedolizumab yanıtız şiddetli aktif ÜK'li olgularda siklosporin ve ustekinumab kombinasyonu umut vadetmektedir.<sup>(63)</sup>

#### Ana Noktalar

- Hidrokortizon 100 mg IV, 4x1 dozda veya Metilprednizolon 60 mg IV dozda, multipl enjeksiyon veya 24 saatlik infüzyon şeklinde verilir.
- Sistemik kortikosteroid yanıtız olgularda infliksimab (standart dozda) veya IV siklosporin (7 günlük 2-4 mg/kg indüksiyonu takiben yanıt veren olgularda oral formda) kullanılabilir.
- Siklosporin oral forma geçilenlerde tedaviye tiopürin eklenmelidir.

### Kaynaklar

1. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al; International Organization for the Study of IBD. 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.
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, Feagan BG, MacDonald JK. 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. Randomised clinical trial: 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; quiz 432-3. doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.011.
6. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) 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 patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *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: results from the randomised CORE II study. *Gut*. 2014;63(3):433-41. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304258.
9. Therapeutic Goods Administration. Extract from: Clinical Evaluation Report for Budesonide. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/ausparbudesonide-160111-cer.pdf>. 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, Schwartz J, Arora S. Safety and efficacy of controlled-release mesalamine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Pentasa UC Maintenance Study Group*. *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 inflammatory bowel disease-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 inflammatory bowel disease: a retrospective analysis of 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: a double-blind placebo-controlled trial. The Italian IBD Study Group. *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: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *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: a randomised double blind placebo controlled multicentre study. *Gut*. 1998;42(2):195-9. doi: 10.1136/gut.42.2.195.
20. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, 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.
21. Biddle WL, Greenberger NJ, Swan JT, McPhee MS, Miner PB Jr. 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. Erratum in: *Gastroenterology* 1989 Jun;96(6):1630.
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, Bhatia KL, Sood N, Malhotra V. 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, Hong YY, Shawky R; UK IBD BioResource Investigators; Raine T, Parkes M; UK IBD Bioresource Investigators. Thiopurine monotherapy is effective in ulcerative colitis but significantly less so in Crohn's disease: long-term outcomes for 11 928 patients in the UK inflammatory bowel disease bioresource. *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. *Crohns Colitis* 360. 2021 10;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. Erratum in: *N Engl J Med.* 2006 May 18;354(20):2200.
29. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al; PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014 Jan;146(1):85-95; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.048.
30. Hibi T, Imai Y, Senoo A, Ohta K, Ukyo Y. Efficacy and safety of golimumab 52-week maintenance therapy in Japanese patients with moderate to severely active ulcerative colitis: a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study-(PURSUIT-J study). *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-results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis. *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: results of 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 Study Group. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with 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. Kirchgerner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. 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.
38. Kirchgerner J, Desai RJ, Beaugerie L, Schneeweiss S, Kim SC. Risk of Serious Infections With Vedolizumab Versus Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(2):314-324.e16. doi: 10.1016/j.cgh.2020.12.030.
39. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Editorial: tofacitinib and biologics for moderate-to-severe ulcerative colitis-what is best in class? Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Feb;47(4):540-541. doi: 10.1111/apt.14486.

40. Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. 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 inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Apr;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 Inflammatory Bowel Disease-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 Jul;69(7):1206-1212. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319758.
45. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al; GEMINI 1 Study Group. 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. Erratum in: *PLoS One.* 2019;14(4):e0215491.
47. Qiu B, Liang JX, Li C. Efficacy and safety of vedolizumab for inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(40):e30590. doi: 10.1097/MD.00000000000030590.
48. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JW, Dubé R, Cohen A, Steinhart AH, Landau S, Aguzzi RA, Fox IH, Vandervoort MK. 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 Study Group. 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/a-og.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, multicentre, double-blind, randomised 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, Jairath V, Singh S. 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: results from the randomised GEMINI 1 trial. *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 Inflammatory Bowel Disease: 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 Aug 30;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. Publisher European Medicines Agency; 2019.
63. 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/jjad004.
64. Molnár T, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Szűcs M, Nyári T, Bálint A, Wittmann T. Long-term outcome of cyclosporin rescue therapy in acute, steroid-refractory severe ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J*. 2014;2(2):108-12. doi: 10.1177/2050640614520865

# İBH'DE TEDAVİ

(REMİSYON İNDÜKSİYONU, İDAME, REMİSYON DÖNEMİ YÖNETİMİ)

# 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 gis), hastalık fenotipi (inflamatuvar, penetran, obstrüktif), hastalık şiddeti (hafif, orta, ağır), komplikasyonların varlığı (striktür, fistül, abse), hastanın risk profili önem taşımaktadır.<sup>(1)</sup>
- Tedavide klinik remisyona indüksiyondan sonra remisyona idamesiyle devam edilmektedir.
- Tedaviye ilk yanıt ortalama 2-4 haftada gözlenirken, optimal yanıt değerlendirme süresi ortalama 12-16 haftadır.
- Tedavinin temel amacı (klinik, endoskopik, histolojik) remisyona sağlamak, idame ettirmek ve nihai hedef mukozal iyileşmenin sağlanmasıdır.

## HAFİF-ORTA AKTİF, DÜŞÜK RİSKLİ CROHN

### 5-ASA bileşikleri

- **Mesalazin (5-ASA):** İntestinal lümeninde etkili topikal anti-inflamatuvar ajandır. Remisyona indüksiyonu ve mukozal iyileşme sağlamada oral mesalazinin plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir.<sup>(2)</sup>
- Hafif-orta dereceli endoskopik aktivite gösteren kolon tutulumlu hastalarda sınırlı kullanımı mevcuttur.
- **Sülfasalazin (Sülfapiridin + 5-ASA):** Kolonik/ileokolonik tutulumda 3-6 g/gün dozunda semptomların tedavisinde etkilidir ancak izole ileal hastalıkta etkili değildir. Mukozal iyileşme sağlamada plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir.<sup>(2)</sup>
- **Rektal mesalazin preparatları (supozituar/enema):** Kullanımı yaygın ancak faydası sınırlıdır.

### Kortikosteroidler

- **Konvansiyonel sistemik kortikosteroidler:** Temel kullanım amacı akut atak tedavisidir. Semptomatik iyileşme ve remisyona indüksiyonunda etkilidir. İmmun-

# CROHN HASTALIĞINDA TEDAVİ

## (REMİSYON İNDÜKSİYONU, İDAME, REMİSYON DÖNEMİ YÖNETİMİ)

modülatör 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 IV preparatlar tercih edilmelidir.<sup>(2)</sup>

- **Budesonid MMX:** İleoçekal hastalıkta remisyon indüksiyonunda kısa dönem kullanılabilir. Düşük sistemik biyoyararlanım ve yüksek lokal etkiye sahiptir. Kesitsel görüntülemelerde duvar kalınlık artışı ve intestinal US\*de doppler aktivitesi olmayan ileal aftöz hastalıkta CRP ve fekal kalprotektin seviyeleri de düşükse lokal etkili mesalazın 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.<sup>(3)</sup>
- Metronidazol crohn hastalığının postoperatif lüminal hastalık rekürensini önlemede yardımcıdır; ancak metronidazol kesildiğinde hastalık nüksünü önleyememektedir.
- Rifaksimın hafif-orta aktif hastalıkta faydalı olabilir.<sup>(4)</sup>
- Antimikobakteriyel tedavinin faydası gösterilememiştir.<sup>(5)</sup>

## ORTA-ŞİDDETLİ AKTİF, ORTA-YÜKSEK RİSKLİ CROHN

### Kortikosteroidler

- Oral ve daha ciddi hastalıkta IV 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 yüksekliği, glokom, uyku bozuklukları, depresyon, hipoadrenalizm, kilo alımı) görülebilir.<sup>(6)</sup> Semptomatik rahatlama tarif eden crohn hastalarında bile steroidin mukozal iyileştirici etkisi güvenilir değildir. Kortikosteroidler penetran hastalık riskini arttırdığından bu fenotipte kontrendikedir.
- Sistemik kortikosteroidlerin idame tedavide yeri yoktur.
- Topikal kortikosteroidler yaygın kullanılmasına rağmen yararı sınırlıdır.

# CROHN HASTALIĞINDA TEDAVİ

## (REMİSYON İNDÜKSİYONU, İDAME, REMİSYON DÖNEMİ YÖNETİMİ)

- **Aktif hastalıkta önerilen prednizon eşdeğer dozu:** 40-60 mg/gün
- 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 hedeflenmeli.
- **Steroid refrakter:** 0,75 mg/kg/gün prednizolon ve eşdeğeri ile oral tedaviye rağmen 4 hafta içinde hastalığın aktivitesinde bir gerileme olmaması (%20 hasta)
- **Steroid bağımlı:** Steroid başlandıktan sonraki 3 ay içinde prednizolon dozunun 10 mg/gün'ün altına indirilememesi veya steroid kesildikten sonraki 3 ay içinde nüks gelişmesi (%33 hasta)

### İmmünmodülatörler (IMM)

- **Thiopurinler (azatioprin 1.5–2.5 mg/kg/gün ve 6-merkaptopürin 0.75–1.5 mg/kg/gün):** Remisyon indüksiyonunda değil, idamede kullanılmalıdır. Azatioprin etki başlangıcı yavaş (12 hafta ile 6-9 ay arasında) Thiopurin metilt-ransferaz (TPMT) aktivitesi tedavi başlangıcında istenmeyen etki riski olan hastaları belirleme amacıyla bakılabilir.<sup>(7)</sup> İstenmeyen etki olarak kemik iliği supresyonu, pankreatit, diyare, abdominal ağrı, kusma, hipersensitivite reaksiyonları, hepatotoksisite, enfeksiyonlar, malignite (melanom dışı cilt kanserleri ve lenfoma) görülebilmektedir.<sup>(8,9)</sup>
- **Metotreksat (15-25 mg/hafta IM/IV):** Remisyon idamesinde ve steroid bağımlı hastalarda kullanılabilir. Teratojeniktir. İstenmeyen etki olarak bulantı, kusma, hepatotoksisite, pulmoner toksisite, kemik iliği supresyonu, malignite görülebilmektedir.<sup>(8,9)</sup>
- Thiopurinler ve metotreksat biyolojik tedaviye karşı immünojenisiteyi azaltmada yardımcı olarak kullanılabilir.<sup>(10)</sup> Etki başlangıçları yavaştır (8-12 hafta). Kullanımları sırasında hemogram ve karaciğer enzimleri rutin olarak kontrol edilmeli.

### BİYOLOJİK TEDAVİLER

#### Anti-TNF ajanlar (infliksimab, adalimumab, sertolizumab pegol)

- Kortikosteroid, thiopurinler ve metotreksata yetersiz yanıt, steroide refrakterlik veya steroid bağımlılığı durumunda tek başına veya kombinasyonda seçilecek



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

ajanlardır. Etki başlangıçları hızlıdır (2 hafta). Remisyon indüksiyonu, idame, steroidsiz remisyon ve komplet/parsiyel mukozal iyileşmede etkilidirler.<sup>(2)</sup>

- İnfliksımabın IMM\* tedavilerle kombinasyonu her iki ajanın ayrı ayrı verilmesine göre daha etkilidir (sinerjistik etki). İnfliksımab 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.<sup>(2)</sup>
- 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. Tedaviye kullanılacak endikasyon ve seçilecek anti - TNF ajana göre karar verilmeli. Eğer infliksımab seçilecekse IMM ile kombinasyon yapılmalıyken, adalimumab seçilecekse monoterapi verilebilir. Tercih edilmesi önerilmemekle beraber infliksımab ardından adalimumab seçilecekse IMM ile kombinasyon yapılmalıdır.<sup>(2)</sup>
- Remisyon indüksiyonu ve idamesi için infliksımab ve adalimumabın kanıt düzeyi sertolizumab pegol'e göre daha yüksektir.<sup>(2)</sup>
- 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.<sup>(11)</sup>
- Crohn hastalığında bazı endikasyonlarda (penetran hastalık vb.) ilk sıra biyolojik kullanımında infliksımab adalimumaba göre daha etkin görünse de genel olarak infliksımab ve adalimumab arasında etkinlik/sürdürülebilirlik açısından bir fark bulunamamıştır.<sup>(12,13)</sup>

**Tablo 1.** Anti-TNF Ajanlar

	Infliksımab*	Adalimumab	Sertolizumab pegol
Yapısı	Kimerik fare-insan IgG1	İnsan IgG1	TNF- $\alpha$ '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)	Humira® (20 mg-40 mg) enjektör ve 40 mg kalem) Amgevita® (20 mg-40 mg) enjektör ve 40 mg kalem)	Cimzia® (200 mg/mL enjektör)

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

### Anti-integrinler (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.<sup>(2)</sup>
- Etki başlangıcı anti-TNF ajanlara göre yavaş, özellikle anti-TNF deneyimli hastalarda naif hastalara göre daha yavaştır (sırasıyla 10 haftaya karşılık 6 hafta).
- IMM tedaviyle kombinasyon, anti-vedolizumab antikör gelişim oranını azaltmaktadır. Çalışmalarda crohn hastalığında kombinasyon tedavisi, vedolizumab monoterapisine kıyasla tedavi başarısızlık oranlarını düşürürken, ülseratif kolitte aynı etki görülmemiştir.<sup>(14)</sup>
- Remisyon indüksiyonu ve idamede adalimumab veya infliximab+azatioprin kombinasyonunun vedolizumab'dan daha etkili olduğunu gösteren meta-analizler mevcuttur.<sup>(7,15)</sup>

### IL-12/23 Hedefli Tedaviler (Ustekinumab)

- Anti-TNF naif hastalarda veya kortikosteroid, tiopurin, metotreksat, anti-TNF ajan başarısızlığında tercih edilebilir.<sup>(16)</sup>
- Güvenlik profili yüksek, ciddi infeksiyon veya malignite risk artışı rapor edilmiştir.<sup>(16)</sup>

**Tablo 2.** Anti-TNF Dışı Biyolojik Tedaviler

	Vedolizumab*	Ustekinumab**
Yapısı	Selektif $\alpha 4\beta 7$ integrin inhibitörü	IL-12/23 hedefi
Uygulama şekli	IV infüzyon	IV infüzyon Subkütan
Başlangıç dozu	300 mg (0, 2, 6. haftalarda)	$\leq 55$ kg: 260 mg IV $> 55-85$ kg: 390 mg IV $> 85$ kg: 520 mg IV
İdame dozu	300 mg (8 haftada bir)	90 mg (8 haftada bir, 8. haftadan başlayarak)
Piyasada mevcut preparatlar	Entyvio® (300 mg toz içeren flakon)	Stelara® (45 mg-90 mg enjektör ve 130 mg konsantre flakon)

\* Vedolizumab için sağlık bakanlığı geri ödeme şartı: Fistüle, şiddetli veya aktif luminal crohn hastalığında; en az bir anti-TNF tedavisine rağmen hastalığı kontrol edilemeyen hastalarda

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

### Biyolojik Tedaviler Genel Yaklaşım

- Biyolojik naif hastalarda remisyon indüksiyonunda infliksimab, adalimumab, ustekinumab ve vedolizumabın certolizumab pegol'e göre kanıt düzeyi daha yüksektir.<sup>(10)</sup>
- Anti-TNF ajanlara primer yanıtız vakalarda remisyon indüksiyonunda ustekinumab veya vedolizumab önerilmektedir.<sup>(10)</sup>
- Infliksimab sekonder yanıtız vakalarda remisyon indüksiyonunda öncelikle sınıf dışı başka bir ilaç (ustekinumab/vedolizumab) önerilmekle beraber hekimin terciğine bağlı olarak adalimumab da kullanılabilir.<sup>(10)</sup>
- Eğer adalimumab ilk sıra tedavi olarak kullanıldıysa yanıt kaybı durumunda infliksimab ikinci sıra tedavi olarak tercih edilebilir.<sup>(10)</sup>
- Yüksek riskli hastalıkta biyolojik tedavilerin (monoterapi veya IMM ile kombine) konvansiyonel tedavi başarısızlığını beklemeden erken dönemde başlanması önerilmektedir.<sup>(10)</sup>
- Crohn hastalığı tedavisinde 2. basamak biyolojik olarak kullanıldıklarında ustekinumab ve vedolizumabı karşılaştıran prospektif kontrollü bir çalışma yoktur ancak yayınlanan gerçek yaşam verilerinde ustekinumab'ın daha etkili olabileceği görüşü ağır bassa da bazı çalışmalarda eşit etkinlik ortaya konmuştur.<sup>(12,17-19)</sup>

### Yeni Tedaviler

- Anti-TNF naif hastaların yaklaşık 1/3'ü anti-TNF primer yanıtızdır.
- Başlangıçta anti-TNF'ye yanıtız hastaların 1/3'ü tedavi sırasında yanıt kaybı veya intolerans geliştirmektedir (sekonder yanıtız).
- Sekonder yanıtız hastalarda mevcut tedavi doz artırımı, farklı bir anti-TNF'ye geçiş, farklı sınıftan biyolojik ajana geçiş (anti-integrin, anti-IL-12/23) veya yeni tedavilere geçiş düşünülebilir.

### Upadasitinib (selektif JAK-1 inhibitörü)

- Mayıs 2023'de FDA, Şubat 2024'de sağlık bakanlığı tarafından crohn hastalığında endikasyonu onaylanmıştır.
- Tamamlanan faz-3 çalışmalarda konvansiyonel tedavi başarısızlığında biyolojik deneyimli hastalarda 12. haftada klinik ve endoskopik remisyon oranları plaseboya

# CROHN HASTALIĞINDA TEDAVİ

## (REMİSYON İNDÜKSİYONU, İDAME, REMİSYON DÖNEMİ YÖNETİMİ)

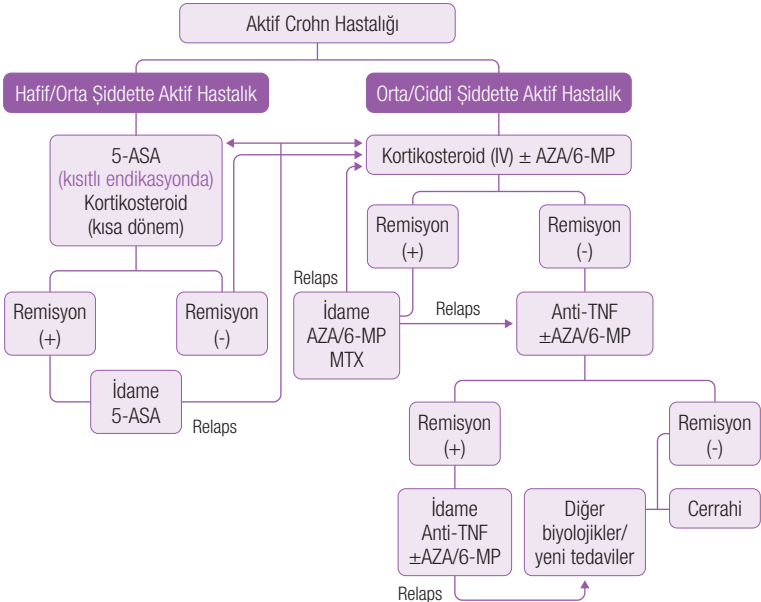
göre daha yüksek, idamede klinik remisyon oranları doz bağımlı ve perianal hastalığı olan grupta gözle görülür iyileşme oranı plaseboya göre daha yüksek saptanmıştır.<sup>(20)</sup>

### Risankizumab (anti-IL-23)

- FDA tarafından crohn hastalığında endikasyon aldı ancak ülkemizde henüz bu endikasyonda onaylı değildir.
- Devam eden faz-3 çalışmalarında konvansiyonel tedavi başarısızlığında biyolojik deneyimli hastalarda 12. haftada klinik ve endoskopik remisyon oranları plaseboya göre daha yüksek görülmektedir.<sup>(21)</sup>

### ŞİDDETLİ LUMİNAL/İNFLAMATUVAR HASTALIK

- Parenteral metilprednizolon 40-60 mg/gün şiddetli veya fulminan hastalık tedavisinde kullanılabilir.<sup>(22)</sup>
- Şiddetli aktif hastalık tedavisinde anti-TNF ajanlar (infliksimab, adalimumab, sertolizumab pegol) kullanılabilir.<sup>(10)</sup>



### 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: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;113:481-517.
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;106:661-73.
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;142:473-81. e4.
5. Borgaonkar MR, MacIntosh DG, Fardy JM. A meta-analysis of antimycobacterial therapy for Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology* 2000;95:725-9.
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.
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;148:344-54. 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;12:265-73. 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;13:847-58. e4.
10. Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, et al. AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2021;160:2496-508.
11. 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;52:869-77.
12. Eroglu Z, Yılmaz 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:i1328-i.
13. 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.
14. 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:i531-i2.

15. Kirchgesner J, Desai RJ, Schneeweiss MC, Beaugerie L, Schneeweiss S, Kim SC. Decreased risk of treatment failure with vedolizumab and thiopurines combined compared with vedolizumab monotherapy in Crohn's disease. *Gut* 2022;71:1781-9.
16. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *New England journal of medicine* 2016;375:1946-60.

# CROHN HASTALIĞINDA TEDAVİ

(REMİSYON İNDÜKSİYONU, İDAME, REMİSYON DÖNEMİ YÖNETİMİ)

## 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 (PAF) ile takipli hasta oranı %30'u geçebilmektedir. İzole perianal hastalık sıklığı ise daha küçük bir yüzde teşkil eder ve bazı hastalarda satelit lüminal tutulum birlikteliği başlangıçta fark edilmemiş olabilir.

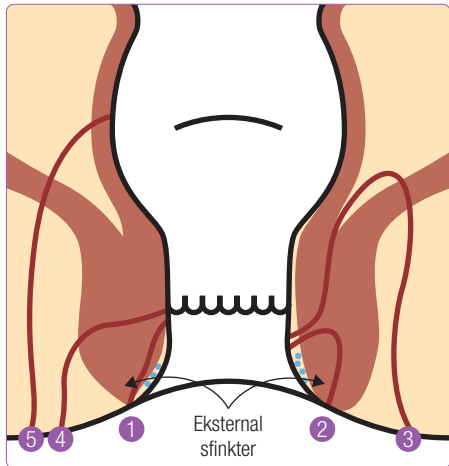
#### Sınıflandırma

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

Şekil. Eksternal Sfinkter

#### Perianal Fistül Parks Sınıflaması

1. Süperfisyel fistül
2. İntersfinkterik fistül (ISF)
3. Suprasfinkterik fistül (SSF)
4. Transsfinkterik fistül (TSF)
5. Ekstrasfinkterik fistül (ESF)





# PERİANAL CROHN TEDAVİSİ

Aslında perianal fistülün basit ya da kompleks olarak sınıflandırılmasında da uzlaşma yoktur. St. James Hospital sınıflamasında, grade 2 fistül, ISF ile apse veya sekonder traktus birlikteliği olarak tanımlanması basit fistül olarak kabul edilirken, AGA 2003 kılavuzunda, apse veya sekonder traktus (dallı olması) varlığı kompleks olarak kabul edilmektedir.<sup>(3,4)</sup>

Yine AGA 2003 kılavuzunda yüksek seyirli (sfinkter kompleksinin 1/3 distalinin üzerinde) TSF ise kompleks fistül olarak kabul edilirken, St. James Hospital sınıflamasında Grade 3 için TSF varlığı yeterli olup, seyri ile ilgili ek bir tanımlama belirtilmemiştir.

Pratikte Park sınıflaması esas alınarak, sfinkterin dentat line üstünde (1/3' ün üstü) kesildiği her olguyu kompleks, altında kesildiği her olguyu basit fistül olarak kabul etmeyi (kompleks olmayı tanımlayacak diğer detaylar olmadığı sürece) uygun görüyoruz.

AGA 2003 kılavuzunun basit-kompleks ayrımının klinik pratikte kullanım açısından uygun olduğunu söyleyebiliriz. Bu kılavuzun kompleks fistül tanımında belirsizlikler olsa da, rektal tutulum, anal darlık, suprasfinkterik seyir, apse, vajinal fistül gibi tedavi direnci yaratabilecek fakat intersfinkterik olup basit fistül tanımına giren durumları kompleks fistül olarak tanımlamasının önemli olduğu kanaatindeyiz.

# PERİANAL CROHN TEDAVİSİ

## Perianal Fistülde Tedavi Başarısı İlişkili Faktörler

Ciddi sonuçlar oluşturabilecek potansiyel komplikasyonları olması ve yaşlı fistülün tedaviye direncinin artması nedeni ile perianal fistül tedavisinin mümkün olan en erken sürede başlanması gereken kombine bir hücum tedavisi olduğu hatırlanmalıdır.

Fistülün tipinin yansira, anal kanalda darlık, dışkı inkontinansı, perianal maserasyon ve abse gibi komplikasyonların olup olmaması fistül tipini belirlemede etkili olabileceği gibi, tedavisini de yönlendirecektir.

Proktit varlığı, fistül tedavi yanıtının kötü olması ilişkilidir ve nüks riskinin bağımsız bir göstergesi olarak kabul edilir.

Sigara alışkanlığı, striktürler, luminal satellit tutulum kötü tedavi yanıtı ile ilişkili diğer faktörlerdendir.<sup>(3)</sup>

Kompleks yapıda, uzun yüksek volümlü fistüllerin inflamatuvar yükünün daha fazla olduğu, yanıt elde etmenin zor olacağı ve uzun tedavi süresi gerektirebileceği söylenebilir.<sup>(4)</sup>

Komplikasyon gelişmeden erken dönemde başlanan kombine tedavi, sonuçlara olumlu yönde etki ederek, kalıcı stomaya gidişi engelleyebilir.

## Fistül Tedavi Hedefi – Remisyon Tanımları

Yaşlanan fistüldeki fibrotik değişikliklerin ve/veya endotelizasyonun tedavi başarısını azaltıp fistül kapanmasını zorlaştıracığı yönündeki gözlemler, perianal fistül tedavisinde step-up yaklaşımdan çok erken biyolojik tedaviyi gündeme getirmiştir.

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

Perianal fistülün ilk tedaviye, özellikle ikili antibiyotik tedavisine olan cevabı uzun süreli davranışı hakkında fikir verici olabilir. Bu nedenle anti-TNF indüksiyon dönemi ile idame başlangıcı arasında olan süre (12-14 hafta) içinde başta antibiyotik olmak üzere kısa sürede eklenen Azatioprin (AZA) kombinasyon cevabını değerlendirmek önemlidir.

## PERİANAL CROHN TEDAVİSİ

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

Bazı hastalar için semptom kontrolünün, hayat kalitesinin korunmasının, komplikasyonların engellenmesinin, kontinansın sağlanması ve korunmasının yalnızca stoma ile sağlanabileceği en başından hasta ile paylaşılmalıdır.

Stomayı kabul etmeyen hastalarda, geçiciyi reddederken kalıcı stomanın kaçınılmaz olabileceği, 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, tedavideki başarıyı aynı oranda arttırabilmiş değiliz.

Perianal fistül için klinik yanıt tanımı fistüllerin %50'sinde kapanma olması, klinik remisyon ise tüm fistüllerde klinik kapanmanın olması olarak tanımlanmakta olup bu tanımlama kesitsel ve anlık bir değerlendirmedir ve fistül davranışının dalgalı seyrini dikkate almayan bir ölçümlemedir.

Bu nedenle, klinik olarak fistül **remisyonunu**; > 3 ay sürede minimal iç çamaşır kirlenmesi dahil, hiçbir akıntı olmaması ve kompresyon ile akıntı oluşmaması şeklinde olan tanımlamayı daha doğru buluyoruz.

Perianal fistülde klinik cevap, hastayı takip eden klinisyenin öngörüsü ile şekillenen, birden çok parametrelili ve daha az objektif bir değerlendirmedir.

Bu değerlendirmeye CRP'de ancak bazal değerlere kıyasla > %50 bir düşme eşlik ediyor ise kısmen destekleyici olabilir. (Lüminal hastalık yok veya remisyon da, veya tedavi başlangıç CRP'si biliniyor olma şartı ile). Fizik muayenede kompresyon ile fistülden akıntı olup olmadığının kontrolü ise bir doğrulama parametresi olarak her ziyaret için mutlaka yapılmalıdır.

Daha rasyonel bir "Klinik Cevap" tanımı için; klinik remisyon tanımı için önerdiğimiz gibi, zaman parametresini de kapsayan bir değerlendirme ile, fistül debisinde

# PERİANAL CROHN TEDAVİSİ

ve/veya akıntı sıklığında, hastanın ifadesine dayanarak 50%'nin üzerinde, arada ciddi artış göstermeden azalmanın > 1 ay süredir olması, olarak tanımlanmasını önermekteyiz.

Klinik olarak fistül ağzı kapansa da pelvik MR'da fistül yolunun açık olabildiği gösterilmiştir.<sup>(5)</sup> Radyolojik olarak fistül kapanmasının luminal hastalığın endoskopik remisyonu ile eşdeğer tutulması yanlış olmaz ve uzun dönem remisyon ile ilişkili olan tedavi hedefi haline gelmesi önerilir.<sup>(6)</sup>

## Medikal Tedavi

Perianal fistül spektrumu basit fistül ile kompleks, yüksek debili ve perianal bölgenin 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 + saptırıcı stoma birlikteliği arasında değişir.

Erken anti-TNF tedavisinin perianal hastalık için olumlu olabileceğini düşündüren bulgular ve fistülize hastalıkta, hastalık süresi ile anti-TNF yanıt oranı arasında negatif ilişki klinik pratik uygulamalarda da gözlemlenir.<sup>(7-9)</sup>

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

Perianal fistül tedavisinde anti-TNF (özellikle IV tedavi) dışındaki biyolojik ve tedavi ajanlarının etkinliği konusunda yeterince delilimiz bulunmamaktadır.

Tek başına anti-TNF ile indüksiyon tedavisine kıyasla AZA ile kombinasyon ve antibiyotik kullanılması, klinik yanıt ve remisyon açısından üstündür.<sup>(10)</sup>

İntra venöz uygulama ve gerektiğinde doz artışı da yapılabilen İnfliksımab'ın (IFX) bu nedenle daha yüksek klinik başarı gösterdiği izlenmiştir.

Perianal fistül saptandığında, tedaviye antibiyotik ile başlanması ve 2-4 hafta içinde tedaviye AZA + anti-TNF kombinasyonu eklenerek devam edilmesi önerilir.

# PERİANAL CROHN TEDAVİSİ

Bu yaklaşım ile hemen hepsi belli oranlarda hepatotoksisite potansiyeli olan, özellikle ikili antibiyoterapi ve tedavi ajanlarının (anti-TNF, AZA, antibiyotik) toksite potansiyelleri değerlendirilebileceği gibi fistülde sub-klinik potansiyel enfeksiyon birlikteliği de göz ardı edilmemiş olur.

## Tedavide Antibiyotikler

Antibiyotik tedavisinin süresi konusunda fikir birliği olmaması, hastalar arasındaki değişken cevap ve antibiyoterapi kesilmesi sonrası akıntı nüksü, antibiyotik tedavinin hasta bazında değerlendirilmesini gerekli kılar.

Antibiyotikler, özellikle siprofloksasin (doku penetrasyonu yüksek) ve metronidazol, (anaerob spektrumu) kombinasyonu, perianal fistüllerin ve komplike olmayan abselerin kontrol altına alınmasında ilk basamak olarak önemli bir yer tutmaktadır.

Kompleks fistüller için mono – antibiyoterapi yeterli değildir ve antibiyotik sonlandırdıktan sonra nüks sıktır.<sup>(12)</sup>

Tekli antibiyotik akıntısı minimal ve düşük frekansta olup, komplikasyon göstermeyen olan hastalarda kullanım yeri bulabilir.

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

2-4 haftalık antibiyotik tedavi ile klinik cevabın elde edilip edilemediğinin gözlemlenmesi hastanın potansiyel olarak bekleyen AZA+ anti-TNF ihtiyacının değerlendirilmesi ve tedavi cevabının daha rasyonel olarak çizilmesine yardım edebilir.

Bu yaklaşım özellikle, basit perianal fistülü olup lüminal hastalığın hafif aktiviteli aftöz ülserasyon düzeyinde olduğu veya izole perianal tutulumu olan hastalarda daha da uygun olup, tek başına antibiyotik veya anti-TNF eklemeyen AZA altında fistülün takibi düşünülebilir. Bu durumlar dışında AZA+anti-TNF kombinasyonunun, antibiyotik tedaviye en kısa zamanda eklenmesi önerilir.

Prezentasyonda klinik remisyon gösteren (> 3 ay hiç akıntı oluşturmayan) ve apse kliniği olmayan kişilerde antibiyotik önermiyoruz. Bu hastalarda MR-fistüloğrafinin apse varlığına işaret etmesi durumunda, bunun < 1 cm apse veya genişlemiş bir fistül traktı olup olmadığının klinik ve laboratuvar (CRP, lökosit) bulgularla tekrar değerlendirilmesini ve gerekirse anal ultrasonografi ile değerlendirilmesini öneriyoruz.

# PERİANAL CROHN TEDAVİSİ

Önerimiz, yukarıdaki şartlarda eğer başlanır ise 4-8 hafta ikili antibiyoterapi olup cevap verenlerde takip eden 4-8 hafta tek ajan ile devam etmenin uygun olabileceğidir. Bu süre kombine tedavinin erken ve geç başarısına göre modifiye edilerek 8-12 haftaya uzatılabilir veya kısaltılabilir.

Başlangıçta antibiyotik almamış ve anti-TNF + AZA kombinasyonu ile indüksiyon döneminde ve idame geçişinde (12-14 hafta) klinik cevabı olan ve/veya nadiren akıntı oluşturan fistüllerde, klinik remisyon sağlamak için antibiyotik verilebileceği görüşündeyiz.

Kısa süreli ve/veya kombine olmayan antibiyoterapi fistül davranışı konusunda fikir sahibi olmamızı engelleyebileceği gibi, istikrarsız ve sık tekrarlanan antibiyotik uygulama gereğine yola açabilir. Kesilen antibiyotikler sonrası kombine tedavi devam ederken klinik cevaptaki dalgalanma çok sık karşılaşılan bir durumdur.

Öngörülen sürelerde klinik remisyonun kombine tedavi ile henüz sağlanamaz ise, anti-TNF, AZA dozlarının modifikasyonundan bağımsız, yakın kontrol ile ikili antibiyotik süresi uzatılması veya tekrarlanması düşünülebilir.

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 çocuk veya genç hastalarda, hamile veya emziren hastalarda Ciprofloksacin veya aynı gruptan antibiyotik kullanılmamasına dikkat edilmelidir.

Sık hospitalizasyon hikayesi olup, özellikle kombine immunosupresif tedavi altında olan yaşlı hastalarda uzun süreli antibiyotik kullanımı söz konusu olduğunda dışkıdan C.difficile toksin A/B pozitifliği açısından kontrolü önerilir. Yakın izlem dışında, Toksin A/B pozitifliğinin mutlak endikasyonlu tedavi planını değiştirmesini önermiyoruz.

## Tedavide İmmünomodülatör

İmmünomodülatör ilaçlardan tiyopurinler [AZA, 6-merkaptopürin (6-MP)] semptomlarında iyileşme sağlasa da fistül üzerindeki etkileri zayıf ve

# PERİANAL CROHN TEDAVİSİ

kapanma oranları düşüktür. Nüksler ise siktir. Perianal fistül tedavisinde kısmen etkin oldukları söylenebilirse de<sup>(13,14)</sup> 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.<sup>(5,15)</sup>

Anti-TNF'e kıyasla immünmodülatör + anti-TNF kombinasyon tedavisinin avantajı olmadığını söyleyen çalışmalar olsa da yüksek klinik yanıtla ilişkili olduğunu vurgulayan gözlemsel çalışmalar mevcuttur.<sup>(16,17)</sup>

Bu çalışmalarda anti-TNF düzeyleri ile ilgili veri olmaması nedeniyle immünmodülatörlerin katkısının anti-TNF immünojenitesi ve düzeyleri üzerinden mi olduğu belirsizdir.

Dirençli ve komplikasyona açık hastalık olması nedeniyle CH ilişkili perianal fistül tedavisinde immünmodülatörlerin anti-TNF ile kombine olarak kullanımı ve doz optimizasyonları daha iyi alternatifler ortaya çıkana kadar en iyi tedavi olarak kabul edilmelidir.

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

## Tedavide Anti TNF

Mevcut biyolojiklerin fistül tedavi etkinliklerine ilişkin değerlendirmelerin çoğunluğu, faz çalışmalarının sub-grup analizleri olup, perianal fistül tedavisi odaklı kurgulanmamıştır. Bu kesitsel sonuçlar ancak cevap düzeyinde değerlendirmeler olup gerçek klinik pratik ile başarı açısından sorgulanabilir sonuçlardır.

Anti-TNF ajanlar içerisinde IV uygulama ve dozlamanın kiloya göre olması avantajı ile ön plana çıkan IFX'dır. IFX indüksiyon tedavisi akıntıda azalma ve klinik yanıt ile ilişkili olup<sup>(18)</sup> idame tedavinin de remisyonun devamlılığıyla ilişkili olduğunu gösterilmiştir.<sup>(17)</sup>

# PERİANAL CROHN TEDAVİSİ

Tedavinin farklı zamanlarında (indüksiyon sonrası / idame sırasında) farklı IFX serum düzeyleri (6-15 µg/ml) fistülde tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmiştir.<sup>(19,20)</sup>

IFX seviyeleri ile ilgili diğer bir sorun, önerilen seviyelerin remisyon sürecini tanımlaması ancak fistülü remisyona sokan başlangıç tedavi seviyelerine ait bilgi vermemesidir.

Ayrıca fistül yanıtı için bildirilen serum IFX düzeyleri çoğunlukla lüminal tedavi başarısı için bildirilenlerden yüksek düzeylerde. Bu nedenle klinik cevap veya klinik remisyon gösteren hastalarda henüz supra-terapötik kabul edilebilecek bir üst sınır tanımlanmamıştır.

Anti-TNF'ler perianal fistül tedavisinde ana tedavi ajanı olarak görülmesi 25 yılı aşan tecrübeye dayanmaktadır. Bu nedenle kombine tedavinin ana unsuru olarak mümkün olan en uygun doza erişebilmeyi sağlayan doz artımı ve/veya uygulama frekansı artımı altında tedavi cevabını görebilecek yeterli süre izlem olmadan yeni rejimin terk edilmemesi önerilir.

Perianal fistül tedavisinde, her dozun klinik değerlendirmesinde etkinlik kararının indüksiyonu takiben en az 3 uygulama sonrasında; 8 hafta aralıklı uygulamada 6. ayda, 4 hafta aralıklı uygulama da 3. ayda olmasını öneriyoruz.

Henüz klinik cevabın olmadığı veya minimal olduğu hastalarda daha uzun uygulama süresi ile etkinlik arama; hasta bazında tedaviye uyum, cevabın miktarı, zamanla iyileşip iyileşmemesi ve kombine tedavinin aksayıp aksamadığına göre değişkenlik gösterebilir ve bu parametreler dikkate alınarak klinisyenin kararı olmalıdır.

Klinik yanıtı göre anti-TNF dozunda artış ve/veya tedavi aralığını daraltma daha pratik ve tedavi hedefi odaklı ise de, IFX 10 mg/kg/ 8 hafta ile en az 3 doz tedavi altında klinik remisyon göstermeyen hastalarda serum anti-TNF seviyesinin terapötik aralıkta olup olmadığının (> 10 µg/ml) kontrolünü öneriyoruz.

Doz artımı 10 mg/kg/4 hafta doza geçmeden önce, 15 mg/kg/8 hafta ya artırılması daha düşük bir ara doz uygulama ile takiben 10 mg/kg/4 hafta doza geçiş olanağı sunsa da, bu kararın 10 mg/kg altında 8. hafta seviyesinin hedef seviyeye ne kadar yakın olup olmadığı görülerek verilmesi önerilir. Ayrıca, bu dozun altında, geri



# PERİANAL CROHN TEDAVİSİ

ödeme sisteminin 10 mg/kg/4 hafta uygulamaya göre daha ekonomik olduğu konusunda dikkatinin çekilmesi daha güç olabilir.

Anti-TNF 'ye karşı antikor bakılması olanaklar ile ilişkili olsa da, klinik pratikte beklenmedik düşük seviyelerin görüldüğü klinik cevapsız veya klinik remisyon göstermeyen hastalarda antikor bakılması önerilir.

Anti-TNF'ye karşı antikor pozitifliği var ise, özellikle klinik cevabın yeterli olmadığı hastalarda, anti-TNF değişikliği daha olumlu sonuçlar getirebilir. Klinik cevabı veya klinik remisyonu 10 mg/kg/4 hafta altında olmayan ve anti-TNF terapötik seviye altındaki hastalarda, 15 mg/kg 4 hafta ara ile uygulama değerlendirmeye alınmalıdır.

Anti-TNF antikor pozitifliği sub-terapötik seviye ile birlikte ise, etkinliği daha düşük olsa da s.c. Adalimumaba geçiş (indüksiyon sonrası 40 mg/hafta) özellikle klinik cevabı olan ancak klinik remisyonu olmayan hastalarda önerilebilir.

Perianal fistül tedavisinde Adalimumab 40 mg/hafta ile uygun cevap alınamayan hastalarda 80 mg/hafta ile iyi sonuç alınabilir mi? Sorusunun cevabı luminal hastalık tedavisi için bile klinik pratikteki bireysel gözlemlere dayanmaktadır. Bu nedenle klinik cevabı olan hastalarda, sub-terapötik ilaç seviyesi durumunda, bilinen tek etkin tedavi seçeneği anti-TNF' yi optimal kullanma adına, denenebileceğini düşünüyoruz.

Anti-TNF tedavinin 3. ve 6. ayında klinik değerlendirme, klinik cevap veya klinik remisyon sağlanma koşulu ile, 6. ayında yapılacak radyolojik değerlendirme, (Perianal MR Fistulografi), anti-TNF doz artımı veya kombine tedavi unsurlarını yönetmek için uygun hareket noktaları olabilir.

Aksi taktirde perianal apse gibi komplikasyon olmadığı sürece, klinik remisyon oluşmadan perianal MR fistülografi önermiyoruz. Yeni gelişmiş her perianal apse'nin veya fistül traktı'nın, MR fistülografi ile dökümantasyonu, klinik durumu tekrardan tanımlarken, cerraha drenaj ve seton konusunda önemli ölçüde yardım edecektir.

MR-fistülografinin en azından klinik cevabın olmadığı hastalarda, komplikasyon (apse) değerlendirmesi dışında klinik kararlara etkisi kısıtlı olacaktır.

Klinik remisyon söz konusu ise iyileşme MR-fistülografi ile doğrulanıp, takibe

# PERİANAL CROHN TEDAVİSİ

alınabilir. Klinik remisyonda olup inflamasyon bulguları gerilese de MR'da tam iyileşmenin 12-24 ay veya daha sonraya kadar uzayabildiği unutulmamalıdır. <sup>(14)</sup>

Anal prob kullanılarak yapılan perianal US, özellikle IBH kliniklerinde pratiğin bir parçası olarak uygulandığında perianal MR fistülografiye bir alternatif teşkil edebilse de, tecrübe bağımlı olması ve hazırlık süreci gereği nedeni ile yüksek volümlü kliniklerde uygun olmayabilir. Bu problemlerin olmadığı kliniklerde, perianal MR ile tanımlanan fistüllerin, gidişatını takip ve ara kontrollerde çok efektif kullanılabilecek bir alternatif olabilir.

## DİĞER BİYOLOJİK TEDAVİLER

Vedolizumabın (VED) perianal fistül tedavisindeki yeri IFX ve ADA kadar ön planda değildir. Çalışmalarda çoğunlukla anti-TNF naif olmayan hastalar değerlendirilmiş olsa da yine de anti-TNF başarısızlığı sonrası VED' 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 perianal fistül hastalarında, UST'nin faydalı olabileceğini düşündürse de, bu yanıtın boyutu ve gerçek etkinliği şimdilik umut vaat etmemektedir.

Upadastinib (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).

## Cerrahi Tedavi

Biyolojikleri içeren medikal tedaviye rağmen perianal fistül hastalarının %60 kadarında peri-anal girişim gerekmektedir; multidisipliner yaklaşım ve cerrahi teknikler önemli bir yer tutmaktadır.<sup>(21)</sup>

# PERİANAL CROHN TEDAVİSİ

Kompleks fistüllerin büyük kısmı fistülektomi ve fistülotominin dışı inkontinansı ile sonuçlanacağı bir yerleşim ve dağılım gösterirler. Bu nedenle cerrahi prosedürün seçimi hastalığın **fistülün** kompleks oluşuna, konumuna ve sfinkter hasarı riskinin en aza indirilmesine dayanmaktadır.

Mevcut komplikasyon potansiyelleri nedeniyle, özellikle perianal bölge söz konusu olduğunda, öncelikle tecrübeli bir İBH cerrahinin olup olmaması cerrahi tedavi şansının belirleyicisi olacaktır.

Mesane veya vajinaya fistülize olmuş kompleks perianal fistül için cerrahi süreci takip eden medikal tedavi önerilir. Kombine medikal tedavi ile fistülde klinik yanıt görülen münferit başarılar olsa bile, nüksler az değildir. Yüksek debili vajina veya mesane fistülleri vakit geçirmeden elektif cerrahi tedavi açısından değerlendirilmeli ve post op medikal tedavi düşünülmelidir.

## Seton

Fistüllerin yaklaşık %80'i perianal apselerle ilişkili olduğundan, insizyon ve drenaj en yaygın ilk cerrahi müdahaledir.<sup>(22)</sup>

Drenajın yanı sıra, tekrarlayan apse oluşumunu ve yeni fistül yollarının gelişimini azaltmak için kesici olmayan setonlar kullanılır.<sup>(23)</sup> Fakat tek başına seton kullanılması tedavi edici değildir ve yeniden müdahale gerektirir. Bu nedenle eş zamanlı medikal tedavi önemlidir.<sup>(24,25)</sup>

MR-fistülografide 2 cm altındaki apselerin, ek bir komplikasyon yok ise, drenaj gerektirmeden kombine antibiyotik altında izlenebileceği görülmektedir. Gereksiz apse drenajının mevcut olmayan yapay fistül yaratabilmesi kısmen teorik bir çekince olsa da dikkate alınmalıdır.

Setonun çıkarılması için uygun zamana hasta özelinde karar vermek **gereklidir**. Bu bazen setonun gereksiz uzun kalması ve kapanmayı geciktirebileceği kaygısı yaratılabilir de birçok hastada tekrarlayan apse gelişimini **engellemek** gerekebilir. Ancak, tekrarlayan apse öyküsü olmayan, ilk drenajı yapılan veya spontan drene olan hastalarda seton koymadan izlemek apsenin ve fistülün kısa süredeki davranış şeklini ve tedavi etkinliğini erken değerlendirme ve takip sürecindeki beklentileri şekillendirme fırsatı sunar.

# PERİANAL CROHN TEDAVİSİ

Komplikasyonlu şartlarda seton takılmış hastada, enfeksiyon, inflamasyon ve akıntı kontrol altına alındığında (düşük debi, gün aşırı veya daha az akıntı) seton çekilmesi düşünülebilir.

Apse drenajı ile konmuş bir setonun fistülü seton altında tekrar apseleşmemiş ise, idame başlangıcında çekilmesinin hızlı kapanmaya el vermesi açısından, uygun olduğunu düşünüyoruz.

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 seton konulduğunda 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. Uzun süreden beri duran çoklu fistüllerde (> 6 ay) MR fistülografisi yardımı ile aktivitenin azaldığı veya kaybolduğu fistül setonunun ilk çekilmesi önerilir.

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

Bu nedenle özellikle daha önce seton çekilmesi ile tekrar eden komplikasyonlar yaşamış ve seton altında akıntısı olmayan veya kontrollü drenaj ile hayatını problem olmadan idame eden hastalarda, kalıcı seton ve aralıklar ile kontrol edilip değiştirilmesi ile en uygun tedavi olacaktır.

## 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.<sup>(26)</sup> Yüksek iyileşme oranları (%80) bildirilse de nüks oranlarının da %15'e kadar çıkabildiği rapor edilmiştir.

# PERİANAL CROHN TEDAVİSİ

Kısa anal kanal durumunda, belirgin eksternal sfinkter tutulumunda veya süregelen ishali olan hastalarda inkontinans riskine dikkat edilmelidir.<sup>(27)</sup>

## Diğer Yaklaşımlar

İntersfinkterik fistül traktının ligasyonu: transsfinkterik fistüllerin ve intersfinkterik alandan geçen bazı kompleks fistüllerin tedavisi için başka bir cerrahi seçenektir. İntersfinkterik olukta bir kesi yapılır ve fistül yolunun iç ve dış uçları belirlenip bağlanır.<sup>(28)</sup> Kompleks fistüller sıklıkla bu yaklaşıma aday olmazlar.

Endorektal flep ise kütanöz yara oluşturmeyen 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.<sup>(26)</sup> Ancak uygun olan hastalarda vakaların %60'ına varan oranda başarı elde edilse de, özellikle kalın flepler kullanıldığında inkontinans riski bulunmaktadır.

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

## Lokal Perianal Tedaviler

Lokal kök hücre tedavisi (Darvadstrocel) çalışmalarında seçilmiş fistülün iç ağzının kapatılabildiği hastalarda uygulanmıştır.

Sonuçları itibarıyla plasebo cevabın beklenmedik yüksekliğinin birlikte uygulanan cerrahi prosedüre atfedilecek bir başarı olduğu ve bu nedenle günlük pratik uygulama sonuçlarının cerrahi girişim olmaksızın gerçekleşmeyebileceği kaygısı uyandırmıştır (104 haftada klinik remisyon 40 vs %56).<sup>(29)</sup>

## 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 artırabilir.

## PERİANAL CROHN TEDAVİSİ

Şiddetli hastalık durumunda, diversiyon stoma, proktectomiye 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 anastomozun neden olacağı debi artışı ile fistül akıntısının kontrolünde önemli olacaktır.

Yine ilişkili olarak diversiyon sonrasında erken dönemde yüksek oranda klinik yanıt elde edilse de fistülün radyolojik kapanma **olmadan** kolon devamlılığı sağlandığında perianal fistülde nüks nadir değildir.<sup>(30)</sup>

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 (MR fistülografi de aktivite göstermemiş olması) stomanın **kapatılması** için hareket noktası olmalıdır kanaatindeyiz. Bu süre sıklıkla 6-24 ay arasında değişir ancak daha fazla da olabilir.<sup>(14)</sup>

MR-fistülografide radyolojik remisyonun henüz oluşmadığı hastalarda stomanın kapatılmaması ve bunun tedavinin geleceği ve başarısı üzerindeki ilişkisi hasta ile paylaşılmalıdır.

Radyolojik olarak fistülü kapanan hastalarda anti-TNF dozu yanıtı göre azaltılabilirse de kesilmesini önermiyoruz.

Perianal fistül radyolojik kapanmasını takip eden 6 ay sonrasında radyolojik remisyonunun devamını **en az bir kez** teyit etmeden MR takibinin bırakılmamasını öneriyoruz.

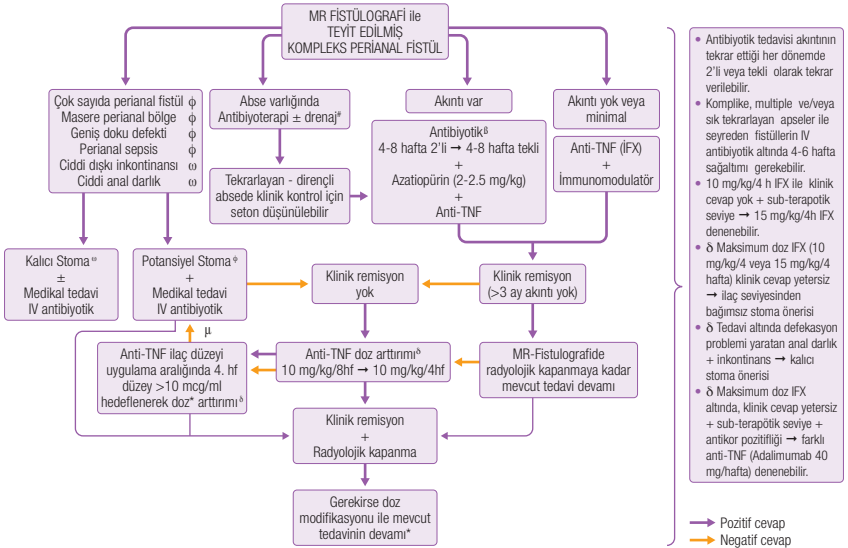
Perianal bölgenin maserasyon, apse ve/veya multiple fistül traktları ile komplikasyona çok açık olduğu komplike durumda, stomayı birinci basamak yapıp IV antibiyoti + lokal antifungal, anti-inflamatuvar (oksid-zinc), negatif basınç tedavileri ile yukarıda belirlediğimiz kombine medikal tedavinin kullanılması hastayı stabilize edecek tek tedavi olabilir. Bu klinik durum dermatoloji, Crohn konusunda **tecrübeli cerrah ve/veya plastik cerrah birlikteliği** ile yönetilmelidir.

# PERİANAL CROHN TEDAVİSİ

Tam saptırıcı olmayan stoması olan ve optimal kombine medikal tedavi + antibiyotik tedaviye rağmen fistülün klinik cevabının olmadığı veya klinik remisyonun tam sağlanamadığı hastalarda, sık rektal gaita pasajı mevcut ise, hasta onayı ile tam saptırıcı hale getirilmesi klinik cevap ve remisyon sağlamada etkili olabilir.

Komplikasyonların kontrolü için açılmış stomada, stoma kapanması kararı; radyolojik kapanmanın olup olmadığı, komplikasyonların kontrol edilip edilemediği ve komplikasyonların hasta yaşamına olan negatif (inkontinans, rektal darlık v.b) etkilerinin boyutuna göre karar verilmelidir.

Stoma ve maksimum medikal tedaviye rağmen dirençli perianal fistülü hastalarda anal kanal ile birlikte proktectomi ve kalıcı stoma kaçınılmaz olabilir. Stoma sonrası kombine maksimum medikal tedavinin kesintisiz devamı ve yukarıdaki tedavi prensipleri altında değerlendirme önerilir.



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 kapatılmayacağı tedavi cevabına ve sıklıkla komplikasyon oluşup oluşup olmadığına göre karar verilecek olan stoma # 2 cm'den küçük abseslerin önemli bir kısmı drene edilmeden antibiyoterapi ile tedavi edilebilir.

δ Antibiyotik (iki ila üç hafta) tek başına kullanılması fistülün antibiyotikle tedavi edilmesini gerektiren kombinasyon tedavisi başarısızlığına dair fikir verebilir.

δ Doz artırımının klinik cevaba göre olması önerilir ise 10 mg/kg 8 hafta ara ile uygulama cevapsiz kalır ise, anti-TNF düzeyi ve antikor ile seviyesi > 10 mcg/ml de tutacak geri ödeme alınmalıdır. Buradaki doz geçişi, önce 15 mg/kg/8 hafta ile terapötik ilaç seviyesi ve klinik cevap değerlendirilerek takiben 10 mg/kg/4 haftaya geçiş şeklinde olabilir (\*)

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 remisyon sağlanamamış ancak hasta günlük yaşamına devam edebiliyorsa, mevcut tedavi var ise stoma devami önerilir.

# PERİANAL CROHN TEDAVİSİ

Perianal fistül tedavisi bir kombine hücum tedavisi olup, durum değerlendirmesi (perianal MR fistülografi, + 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 olan perianal fistülde, apse masere komplikasyonlara açık, çoklu eksternal açılımlar gösteren pelvik zeminde gelişmediği takdirde, seton takılmasının abse tekrar edene kadar ertelenmesi fistül davranışına ışık tutup, seton ilişkili kapanma engeli ve seton çekilme zamanlaması gibi argümanları engelleyebilir.

Fistülün ikili antibiyotik ile başlangıç sağaltımının 2-4 hafta yalnız antibiyotik altında olması ile klinik cevabın (antibiyotik altında klinik cevap olan ve olmayan hasta üzerinden) yakalanması, ardından eklenecek kombine tedavinin başarı potansiyeli hakkında olumlu yönde gelişme olarak kabul edilebilir.

Bunu takiben anti-TNF ve AZA eklenerek, kombine tedavinin 12-14 haftasında etkinlik değerlendirilmesi ve gerekirse anti-TNF dozunu artırma ve/veya aralığını sıklaştırma ile takibi prensip olmalıdır.

Antibiyotik uygulamanın ikili olarak başlanıp 4-8 hafta kombine uygulamada cevap var ise takip eden 4-8 haftada da tekli uygulanması, antibiyotik tedavinin erken kesilmesinin negatif etkisini kontrol ederken, kombine antibiyotik tedavinin etkinliğinin kesintisiz olması ile sonuçlara olumlu etkilemesi beklenebilir. Bu süre hasta bazında arttırılabilir veya azaltılabilir.

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

Perianal fistül tedavisinde anti-TNF kullanımı dışında diğer biyolojik ve mevcut tedavi ajanları ile kanıt düzeyinde bilgi olmaması nedeni ile, klinik cevap ve remisyon sağlanması amaçlı anti-TNF tedavinin optimizasyonu hedef olmalıdır.

Fistül iyileşmesinde farklı bir biyolojik ve/veya tedaviye geçmeden önce klinik cevap ve gerektiğinde serum ilaç düzeyleri ölçümü dikkate alınarak mümkün olan



# PERİANAL CROHN TEDAVİSİ

maksimum doz IFX tedavisine yeterince süre verilmiş olduğundan emin olunması (IFX 10 mg-15 mg/kg/4 hafta + AZA 2.5 mg/kg + antibiyotik), kombine tedaviyi erken terk etmeyi engeller.

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

Takiplerde MR fistülografi tekrarlarının klinik baz alınarak yapılması, yeterince klinik iyileşme, kötüleşme veya komplikasyon olmadığı sürece MR istenmemesi önerilir. MR fistülografi ile radyolojik remisyon görüldüğünde, 6 ay içerisinde ikinci bir MR ile doğrulanması oluşabilecek eksik değerlendirmeleri engellemeyi ve/veya erken radyolojik nükslerden haberdar olmamızı sağlar.

Perianal fistülün ciddi komplikasyonlar (çoklu apseler, maserasyon, doku defekti, ciddi inkontinans veya anal darlık) ile gelmesi durumunda öncelikli stoma her türlü sonucu olumlu olarak etkileyecektir..<sup>(14)</sup>

Medikal kombine tedavinin kısıtlı başarı sağlayabildiği veya etkin olmadığı yüksek debili fistül durumunda hastanın stomaya ikna edilmesi ve radyolojik kapanma sağlanana kadar stomanın tutulması prensip olmalıdır.

Komplikasyonların kontrolü için açılmış, stomanın kapatılması kararı; radyolojik kapanmanın olup olmadığı, komplikasyonların kontrol edilip edilemediği ve komplikasyonların hasta yaşamına olan negatif (inkonsinans, rektal darlık v.b) etkilerinin boyutuna göre verilmelidir.

Tam saptırıcı olmayan stoması olan ve fistül cevabının optimal kombine medikal tedaviye rağmen gerçekleşmediği hastalarda, sık rektal gaita pasajı mevcut ise, hasta onayı ile tam saptırıcı hale getirilmesi klinik cevap ve remisyon sağlamada etkili olabilir.

İyi diyalog ile stomanın kapatılması için olan hasta ısrarının rasyonel bir dille kar ve zarar açısından hasta ile tartışılması çok önemlidir. Özellikle perianal fistüle eşlik eden anal fibroz ve/veya dışkı inkontinansı birlikteliğinde açılmış veya stoma sürecinde gelişmiş perianal fibroz varlığı dikkatle tanımlanmalı ve hasta ile paylaşılmalıdır.

Perianal fistüller radyolojik kapanmış olsa bile, hasta ile stoma öncesi problemler veya yeni gelişen fibrotik anal kanalın getirecekleri ayrıntıları ile konuşulup, kalıcı stoma gereği vurgulanmalı ve hastanın bunu doğru anlayıp anlamadığından emin olunmalıdır.

## Kaynaklar

1. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg*. 1976 Jan;63(1):1–12.
2. Banasiewicz T, Eder P, Rydzewska G, Reguła J, Dobrowolska A, Durlik M, et al. Position of the expert group on the current practice and prospects for the treatment of complex perirectal fistulas in the course of Crohn's disease. *Polish Journal of Surgery*. 2019 Feb 25;91(1):1–9.
3. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003 Nov;125(5):1508–30.
4. Morris J, Spencer JA, Ambrose NS. MR Imaging Classification of Perianal Fistulas and Its Implications for Patient Management. *RadioGraphics*. 2000 May;20(3):623–35.
5. Rayen J, Currie T, Geary RB, Frizelle F, Eglinton T. The long-term outcome of anti-TNF alpha therapy in perianal Crohn's disease. *Tech Coloproctol*. 2017 Feb 1;21(2):119–24.
6. Sangwan YP, Rosen L, Riether RD, Stasik JJ, Sheets JA, Khubchandani IT. Is simple fistula-in-ano simple? *Dis Colon Rectum*. 1994 Sep;37(9):885–9.
7. Bell SJ, Halligan S, Windsor ACJ, Williams AB, Wiesel P, Kamm MA. Response of fistulating Crohn's disease to infliximab treatment assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Feb 4;17(3):387–93.
8. 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 Aug;17(8):1751–8.
9. 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 Jun 9;3(6).
10. Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, Bascietto C, Canani RB, Dé Angelis GL, et al. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Aug 22;18(4):425–31.
11. 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. Vol. 16, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2018. p. 1879–92.
12. Klag T, Goetz M, Stange EF, Wehkamp J. Medical Therapy of Perianal Crohn's Disease. Vol. 31, *Viszeralmedizin: Gastrointestinal Medicine and Surgery*. S. Karger AG; 2015. p. 265–72.
13. Pearson DC, May GR, Gordon ;, Fick H, Sutherland LR. Azathioprine and 6-Mercaptopurine in Crohn Disease A Meta-Analysis [Internet]. 1995. Available from: <http://annals.org/>
14. Bayar M. Fistülizan Crohn hastalarının klinik değerlendirilmesi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, 2024.
15. Mahadevan U, Marion JF, Present DH. Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Nov 14;18(10):1003–8.
16. Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, Wallenhorst T, Billioud V, Bretagne J, et al. Long-term Outcome of Perianal Fistulizing Crohn's Disease Treated With Infliximab. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013 Aug;11(8):975-981.e4.

17. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease [Internet]. Vol. 350, N Engl J Med. 2004. Available from: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
18. 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. *New England Journal of Medicine*. 1999 May 6;340(18):1398–405.
19. Gu B, Williams AJ, Ng W, Xuan W, Connor S, Gholamrezaei A, et al. Higher infliximab and adalimumab trough levels are associated with fistula healing in patients with fistulizing perianal Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2022 Jun 21;28(23):2597–608.
20. 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 Apr 1;45(7):933–40.
21. Brochard C, Rabilloud ML, Hamonic S, Bajoux E, Pagenault M, Dabadie A, et al. Natural History of Perianal Crohn's Disease: Long-term Follow-up of a Population-Based Cohort. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022 Feb;20(2):e102–10.
22. Fichera A, Michelassi F. Surgical treatment of Crohn's disease. In: *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2007. p. 791–803.
23. 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 Dec 4;
24. 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.
25. Wasmann KA, Joline de Groof E, 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 Aug 1;14(8):1049–56.
26. 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 fistulizing Crohn's disease. *Gut*. 2014 Sep;63(9):1381–92.
27. 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 Mar;67(3):339–42.
28. Rojanasakul A, Pattanaarun J, Sahakitrungruang C, Tantiphlachiva K. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano; the ligation of intersphincteric fistula tract. *J Med Assoc Thai*. 2007 Mar;90(3):581–6.
29. Garcia-Olmo D, Gilaberte I, Binek M, D Hoore AJL, 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 May 1;65(5):713–20.
30. Lightner AL. Perianal Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum*. 2020 Aug 1;63(8):1023–6.

## Tevhide Şahin, Taylan Kav

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı  
Konya Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği

### Remisyon Dönemi Tedavinin Düzenlenmesi

Remisyon indüksiyonu hangi ilaçla sağlanmışsa, remisyon idamesinde de aynı ilaçla devam edilmelidir.

Remisyon döneminde ilaç doz optimizasyonu yapılmalıdır. Klinik ve endoskopik remisyonunda olan hastalarda de-eskalasyon düşünülebilir.

- Remisyon döneminde kortikosteroid ve budesonid tedavisinin yeri yoktur, gereğinden uzun süre kullanılmamalıdır.
- Mümkün olan en kısa sürede kesilmelidir. 12 çalışmanın incelendiği meta analizde crohn hastalığında özellikle remisyon indüksiyonunu takiben 3 aydan daha uzun süre budesonid kullanımı, remisyonun idamesinde etkin bulunmamıştır.<sup>(1)</sup>
- Hafif şiddetli ileal hastalıkta uzun süreli kullanılabilir.
- Uygunsuz steroid fazla kullanımın yıllık insidansı %7,1 dir. Steroid bağımlılığı veya fazla kullanımı %49,1 oranında önlenir.<sup>(2)</sup>

5- ASA ile remisyon indüksiyonu sağlanan hastalarda, olumlu güvenlik profiline sahip olduğu için uzun süre kullanılabilir.

Anti TNF tedavisi alan hastalarda, 5-ASA kesilebilir. Anti TNF tedavisi alan hastalarda eş zamanlı 5 ASA kullanımı klinik yanıt veya mukozal iyileşme ile ilişkili değildir.<sup>(3)</sup>

- Anti TNF tedavisi alan hastalarda, 5-ASA kesildiğinde advers klinik olay riskinde artış yoktur.<sup>(4)</sup>

Anti metabolit tedaviye geçildikten sonra 5- ASA tedavisine devam edilebilir ancak klinik yarar saptanmamıştır.<sup>(5)</sup>

Vedolizumab tedavisine geçilen hastalarda, 5 ASA tedavisi kesilebilir.

- Vedolizumab tedavisi alan hastalarda eş zamanlı aminosalisilat kullanımı ile klinik veya endoskopik remisyonunda anlamlı farklılık yoktur.<sup>(6)</sup>

Birçok meta analizde, 5-ASA kullanımının kemopreventif etkisinin olduğu gösterilmiştir.

# REMİSYON DÖNEMİNDEKİ HASTA YÖNETİMİ

- Mesalazin dozunun 1,2 g/gün ve üzerinde kullanımının daha etkili olduğu saptanmıştır. Sülfasalazin tedavisi ile doz bağımsız kemopreventif etki gözlenmemiştir.<sup>(7-10)</sup>
- Biyolojik ajan veya immün modülatör kullanan hastalarda, maliyet etkinlik ve ilaç uyumu açısından 5- ASA kesilebilir ancak kemopreventif etkileri göz önünde bulundurulduğunda uzun süre kullanılabilir.

Anti TNF tedavisi ile uzun süre klinik ve endoskopik remisyonda olan hastalarda, anti TNF tedavisi kesilebilir. Yapılan meta analizlerde anti TNF tedavi ile remisyonda olan hastalarda tedavi kesildikten 1 yıl sonra yaklaşık üçte birinde relaps görülmektedir. Anti TNF tedavisi kesildikten sonraki 2 yıl içerisinde hastaların yaklaşık yarısında relaps gözlenmektedir. Vakaların çoğunda aynı anti TNF ile yeniden tedavi başarılı remisyona sağlar.<sup>(11-13)</sup>

<b>Gisbert ve ark. Sistematik derleme ve meta analiz, 2016<sup>(11)</sup></b>	27 çalışma 21 infliksimab 6 infliksimab/ adalimumab	Medyan 6 ay veya daha uzun süre anti TNF kullanan klinik remisyonda olan hastalarda anti TNF tedavisi kesildikten sonra relaps insidansı değerlendirilmiştir	Anti TNF kesildikten sonra genel relaps riski CH %44 ÜK %38
<b>Kennedy ve ark. Retrospektif gözlemsel çalışma ve meta analiz, 2016<sup>(12)</sup></b>	Retrospektif gözlemsel çalışma, 166 hasta (146 hasta CH, 20 hasta ÜK ve sınıflandırılmayan İBH) 11 kohort çalışması, 746 hasta (624 hasta CH 122 hasta ÜK ve sınıflandırılmayan İBH)	Anti TNF kesildiğinde en az 6 ay kortikosteroid ihtiyacı olmayan ve kalıcı klinik remisyonda olup en az 12 ay sürekli anti TNF tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir	12 ayda relaps ; CH %40 ÜK %28 CH 1 yılda relaps %36 2 yılda relaps %56 ÜK/sınıflandırılmayan İBH 1 yılda relaps %42 2 yılda relaps %47
<b>Bortlik ve ark. Prospektif gözlemsel çalışma, 2016<sup>(13)</sup></b>	78 hasta 61 CH 17 ÜK	Steroid ihtiyacı olmayan klinik ve endoskopik remisyonda olan hastalar anti TNF kesildikten sonra prospektif olarak takip edilmiştir Medyan 30 ay takip edilmiştir	6,12, 24. aylarda remisyonu sürdürmenin kümülatif olasılığı CH; %82, %59 ve %51 ÜK hastalarında; %77, %77 ve %64

# REMİSYON DÖNEMİNDEKİ HASTA YÖNETİMİ

- Anti TNF tedavisini kesme kararı hasta bazında değerlendirilmeli, olası sonuçlar hasta ile tartışıldıktan sonra karar verilmelidir.
- Bir biyolojik ajana cevapsız olan ancak farklı bir biyolojik ajan ile remisyonda olan hastalarda tedavinin devam edilmesi, kesilmemesi önerilir.

Anti TNF ve immünsüpresif tedavi ile uzun süre remisyonda olan hastalarda immünsüpresif tedavi kesilebilir.

- Beş randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde kombinasyon tedavisi ile 6 aydan fazla kortikosteroid ihtiyacı olmadan klinik remisyonda olan İBH hastaları değerlendirilmiştir. İmmünmodülatör tedavi kesildiğinde, anti TNF monoterapi ve kombinasyon tedavisi arasında relaps riskinde farklılık gözlenmemiştir.<sup>(14)</sup>

Vedolizumab, ustekinumab veya upadacitinib tedavisi ile remisyonda olan hastalarda ilaç kesilmesiyle ilgili literatürde çalışma bulunmamaktadır. Klinik ve endoskopik remisyonda olan hastalarda, uzun süre kullanılabilir.

## Tedavi Hedeflerine Uygun Takip Planı Oluşturulması

Rutin kontrol muayenesi 3-6 ayda bir yapılmalıdır. Her kontrolde fizik muayene yapılmalı, semptomlar sorgulanmalı ve gerekli laboratuvar testleri istenmelidir.

- Tedavi sonrası remisyon sağlandıktan 9-12 ay sonra kolonoskopi kontrolü yapılmalıdır.

Remisyonda olan hastaların takibinde, yanıt değerlendirilmesi için BT enterografi veya MR enterografi uygulanabilir. İnce bağırsak tutulumu, kolonik hastalık aktivitesi ve kapsamı değerlendirilebilir. Penetran komplikasyonları saptamak ve ekstra intestinal belirtileri teşhis etmek için kullanılabilir.<sup>(15)</sup>

- Genç hastalarda radyasyon içermemesi nedeniyle MR enterografi tercih edilebilir. Klostrifobisi olanlarda veya yaşlı hastalarda uygulama kolaylığı nedeniyle BT enterografi tercih edilebilir.<sup>(16)</sup>

Rutin kontrol muayenesinde ultrasonografi ile takip yapılabilir. Bağırsak ultrasonu klinik uygulamada invaziv olmayan, kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Ülseratif kolit ve crohn hastalığında, hastalık aktivitesi ve ciddiyetinin değerlendirilmesinde kolonoskopi ve MR enterografi ile benzer doğruluk oranına sahiptir. Muayene

# REMİSYON DÖNEMİNDEKİ HASTA YÖNETİMİ

sırasında yatak başı kullanım kolaylığının olması erken klinik karar verilmesini sağlar. Erken transmural değişiklikleri değerlendirmek için ideal bir takip yöntemidir.<sup>(17-19)</sup>

Remisyondaki hastalarda kanser tarama (meme, prostat vb.) veya aşılama gibi koruyucu sağlık uygulamalarının gözden geçirilmesinde fayda vardır. İBH hastalarının kullanılan ilaçlar veya inflamatuvar yük nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus gibi kronik hastalıklara yatkın oldukları unutulmamalıdır.

## Tedavi Başarısının Değerlendirilmesi

Klinik yanıt: Crohn hastalığında karın ağrısı ve gaita sıklığında en az %50 azalma, ülseratif kolitte rektal kanama ve gaita sıklığında en az %50 azalma, hızlı tedavi hedefidir. Klinik yanıt sağlanmazsa tedavi değişikliği düşünülebilir. Hastalar için semptomların düzelmesi en önemli terapötik sonuçlardan biridir.<sup>(20)</sup>

- Klinik remisyona (crohn hastalığında karın ağrısı  $\leq 1$  ve gaita sıklığı  $\leq 3$  veya Harvey-Bradshaw  $< 5$ , ülseratif kolitte rektal kanama=0 ve gaita sıklığı=0 veya parsiyel mayo) orta dönem tedavi hedefidir. Klinik remisyona sağlanamazsa tedavi değişikliği düşünülebilir.<sup>(20)</sup>
- Klinik yanıt ve remisyona, semptom puanlama sistemlerine göre tanımlanır. Klinik pratikte kolaylıkla uygulanabilir. Klinik yanıt ve klinik remisyona uzun dönem tedavi hedefi değildir.
- CRP ve fekal kalprotektin (100-250  $\mu\text{g/g}$ ) değerinin normal sınırlarda olması orta dönem tedavi hedefidir. Hedefe ulaşılamadıysa tedavi değişikliği yapılabilir.<sup>(20)</sup>

CRP  $\geq 5$  mg/L, aktif endoskopik hastalığı tahmin etmekte ve %49 sensitif, %92 spesifiktir.<sup>(21)</sup> Ülseratif kolit hastalarında CRP düzeyleri endoskopik aktivite indeksleri ile orta derecede koreledir.<sup>(22)</sup> Anti TNF tedavi kesildiğinde, yüksek CRP düzeyleri relaps riskinde artış ile ilişkilidir.<sup>(23)</sup> ACCENT 1 çalışmasının analizinde infliksimab tedavisi başlanan hastalarda 14. haftada CRP değerinde  $\geq$  %60 düşüş olması, kalıcı yanıt ile ilişkilidir.<sup>(24)</sup>

Fekal kalprotektin, hastalık aktivitesini değerlendirmek için güvenilir bir laboratuvar testidir, ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmede daha başarılıdır.

## REMİSYON DÖNEMİNDEKİ HASTA YÖNETİMİ

- Güncel bir meta analizde, fekal kalprotektin 50 µg/g eşik değerinde sensitivite 0,92, spesifite 0,6; 100 µg/g için sensitivite 0,84, spesifite 0,66; 250 µg/g için sensitivite 0,8, spesifite 0,82 saptanmıştır (25). Anti TNF indüksiyonundan sonra fekal kalprotektin testi, bir yılda kalıcı klinik yanıt ve mukozal iyileşmeyi öngörmek için belirteç olarak kullanılabilir.<sup>(26)</sup> Post-operatif crohn hastalarında şüpheli endoskopik rekürrens (sensitivite 0,82 ve spesifite 0,61) ve klinik relapsı (sensitivite 0,59 ve spesifite 0,88) değerlendirmek için kullanılabilir.<sup>(27)</sup>

Endoskopik iyileşme (crohn hastalarında SES-CD <3 veya ülser olmaması, ülseratif kolitte endoskopik mayo skoru=0) uzun dönem tedavi hedefidir, ileokolonoskopi ile değerlendirilebilir. Endoskopik tutulumun sınıflandırılması için bu rehberde belirtilen skorlama sistemleri kullanılmalıdır.

- Endoskopik iyileşme hedefine ulaşamadıysa tedavi değişikliği düşünülebilir.<sup>(20)</sup> Mukozal iyileşme, uzun süreli klinik remisyon ve düşük kolektomi oranı ile ilişkilidir.<sup>(28,29)</sup>

Histolojik remisyon crohn hastalığı ve ülseratif kolitte tedavi hedefi değildir. Histolojik iyileşme klinik relaps riskinde azalma ile ilişkilidir. Endoskopik ve klinik remisyonda olan hastaların %30 u histolojik olarak aktiftir. Histolojik remisyon, klinik sonuçları öngörmeye klinik ve endoskopik remisyondan daha üstündür.<sup>(30,31)</sup> Histolojik skorlama sistemleri doğrulanmamıştır, histolojik remisyonun tanımı konusunda fikir birliği yoktur.

- Histolojik iyileşmenin tedavi hedefi olarak kabul edilmesi için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.<sup>(32)</sup>
- Transmural iyileşme crohn hastalığı ve ülseratif kolitte tedavi hedefi değildir. BT enterografi, MR enterografi veya ultrason ile değerlendirilebilir.



## Kaynaklar

1. Kuenzig ME, Rezaie A, Seow CH, Otley AR, Steinhart AH, Griffiths AM, et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;2014(8):Cd002913.doi:10.1002/14651858.CD002913.pub3.PubMed PMID:PMID.
2. Selinger CP, Parkes GC, Bassi A, Fogden E, Hayee B, Limdi JK, et al. A multi-centre audit of excess steroid use in 1176 patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(10):964-73.doi:10.1111/apt.14334.PubMed PMID:PMID.
3. Singh S, Proudfoot JA, Dulai PS, Jairath V, Fumery M, Xu R, et al. No Benefit of Concomitant 5-Aminosalicylates in Patients With Ulcerative Colitis Escalated to Biologic Therapy: Pooled Analysis of Individual Participant Data From Clinical Trials. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(8):1197-205.doi:10.1038/s41395-018-0144-2.PubMed PMID:PMID.PubMed PMCID:PMC7107271.
4. Ungaro RC, Limketkai BN, Jensen CB, Allin KH, Agrawal M, Ullman T, et al. Stopping 5-aminosalicylates in patients with ulcerative colitis starting biologic therapy does not increase the risk of adverse clinical outcomes: analysis of two nationwide population-based cohorts. *Gut.* 2019;68(6):977-84.-doi:10.1136/gutjnl-2018-317021.PubMed PMID:PMID.
5. Singh S, Kim J, Zhu W, Dulai PS, Sandborn WJ, Jairath V. No benefit of continuing vs stopping 5-aminosalicylates in patients with ulcerative colitis escalated to anti-metabolite therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(3):481-91.doi:10.1111/apt.15876.PubMed PMID:PMID.PubMed PMCID:PMC8015755.
6. Ma C, Kotze PG, Almutairdi A, Jairath V, Panaccione R. Concomitant Use of Aminosalicylates Is Not Associated With Improved Outcomes in Patients With Ulcerative Colitis Escalated to Vedolizumab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(11):2374-6.e2.doi:10.1016/j.cgh.2018.11.062.PubMed PMID:PMID.
7. Zhao LN, Li JY, Yu T, Chen GC, Yuan YH, Chen QK. 5-Aminosalicylates reduce the risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: an updated meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(4):e94208.doi:10.1371/journal.pone.0094208.PubMed PMID:PMID.PubMed PMCID:PMC3978022.
8. O Connor A, Packey CD, Akbari M, Moss AC. Mesalamine, but Not Sulfasalazine, Reduces the Risk of Colorectal Neoplasia in Patients with Inflammatory Bowel Disease: An Agent-specific Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(11):2562-9.doi:10.1097/mib.0000000000000540.PubMed PMID:PMID.
9. Qiu X, Ma J, Wang K, Zhang H. Chemopreventive effects of 5-aminosalicylic acid on inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer and dysplasia: a systematic review with meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(1):1031-45.doi:10.18632/oncotarget.13715.PubMed PMID:PMID.PubMed PMCID:PMC5352032.
10. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(9):1179-92.doi:10.1111/apt.14023.PubMed PMID:PMID.
11. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(5):632-47.doi:10.1038/ajg.2016.54.PubMed PMID:PMID.

12. Kennedy NA, Warner B, Johnston EL, Flanders L, Hendy P, Ding NS, et al. Relapse after withdrawal from anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease: an observational study, plus systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(8):910-23.doi:10.1111/apt.13547.- PubMed PMID:PMID.PubMed PMCID:PMC4793922.
13. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Hruha V, Lukas M, Mitrova K, et al. Discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients: a prospective observation. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(2):196-202.doi:10.3109/00365521.2015.1079924.PubMed PMID:P-MID.
14. Katibian DJ, Solitano V, Polk DB, Nguyen T, Ma C, Syal G, et al. Withdrawal of Immunomodulators or TNF Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Diseases in Remission on Combination Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(1):22-33.e6.doi:10.1016/j.cgh.2023.08.039.PubMed PMID:PMID.
15. Deepak P, Bruining DH. Radiographical evaluation of ulcerative colitis. *Gastroenterology report.* 2014;2(3):169-77.doi:10.1093/gastro/gou026.PubMed PMID:PMID.PubMed PMCID:PMC4124269.
16. Kwapisz L, Bruining DH, Fletcher JG. Using MR Enterography and CT Enterography for Routine Crohn's Surveillance: How We Do It Now, and How We Hope to Do it in the Future. *Korean journal of radiology.* 2022;23(1):1-5.doi:10.3348/kjr.2021.0846.PubMed PMID:PMID.PubMed PMCID:PMC8743144 reports grants from Medtronic, and consulting from Janssen. Dr. Joel G. Fletcher reports grants from Siemens Healthineers, grants from Helmsley Charitable Trust, grants from Takeda Pharmaceuticals, grants from Pfizer, other from Janssen, other from Glaxo Smith Kline, other from Boehringer Ingelheim, outside the submitted work; all funds are directed to his institution.
17. Allocca M, Furfaro F, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Point-of-Care Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2021;15(1):143-51.doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa151.PubMed PMID:PMID.
18. Kucharzik T, Wittig BM, Helwig U, Börner N, Rössler A, Rath S, et al. Use of Intestinal Ultrasound to Monitor Crohn's Disease Activity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(4):535-42.e2.doi:10.1016/j.cgh.2016.10.040.PubMed PMID:PMID.
19. Allocca M, Fiorino G, Bonovas S, Furfaro F, Gilardi D, Argollo M, et al. Accuracy of Humanitas Ultrasound Criteria in Assessing Disease Activity and Severity in Ulcerative Colitis: A Prospective Study. *J Crohns Colitis.* 2018;12(12):1385-91.doi:10.1093/ecco-jcc/jjy107.PubMed PMID:PMID.- PubMed PMCID:PMC6260119.
20. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, 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):1570-83.doi:10.1053/j.gastro.2020.12.031.PubMed PMID:PMID.
21. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2015;110(6).PubMed PMID:PMID.

22. Yoon JY, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2014;59(4):829-37. doi:10.1007/s10620-013-2907-3. PubMed PMID:PMID.
23. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(4):391-405. doi:10.1111/apt.13276. PubMed PMID:PMID.
24. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Xu Z, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut*. 2014;63(11):1721-7. doi:10.1136/gutjnl-2012-304094. PubMed PMID:PMID. PubMed PMCID:PMC4215276.
25. Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(8):1407-15. doi:10.1097/mib.000000000000057. PubMed PMID:PMID.
26. Guidi L, Marzo M, Andrisani G, Felice C, Pugliese D, Mocchi G, et al. Faecal calprotectin assay after induction with anti-Tumour Necrosis Factor  $\alpha$  agents in inflammatory bowel disease: Prediction of clinical response and mucosal healing at one year. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2014;46(11):974-9. doi:10.1016/j.dld.2014.07.013. PubMed PMID:PMID.
27. Qiu Y, Mao R, Chen BL, He Y, Zeng ZR, Xue L, et al. Fecal calprotectin for evaluating postoperative recurrence of Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(2):315-22. doi:10.1097/mib.000000000000262. PubMed PMID:PMID.
28. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(9):1245-55.e8. doi:10.1016/j.cgh.2016.01.015. PubMed PMID:PMID.
29. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;43(3):317-33. doi:https://doi.org/10.1111/apt.13475. PubMed PMID:PMID.
30. Christensen B, Erlich J, Gibson PR, Turner JR, Hart J, Rubin DT. Histologic Healing Is More Strongly Associated with Clinical Outcomes in Ileal Crohn's Disease than Endoscopic Healing. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(11):2518-25.e1. doi:10.1016/j.cgh.2019.11.056. PubMed PMID:PMID. PubMed PMCID:PMC7586726.
31. Park S, Abdi T, Gentry M, Laine L. Histological Disease Activity as a Predictor of Clinical Relapse Among Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(12):1692-701. doi:10.1038/ajg.2016.418. PubMed PMID:PMID.
32. Plevris N, Lees CW. Disease Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: Evolving Principles and Possibilities. *Gastroenterology*. 2022;162(5):1456-75.e1. doi:10.1053/j.gastro.2022.01.024. PubMed PMID:PMID.

## **Pelin Telli, Murat Törüner**

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

## **EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR**

Ekstraintestinal manifestasyonlar inflamatuvar bağırsak hastalıklarında oldukça sık olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>(1-3)</sup>

### **Oküler Bulgular**

#### **Üveit**

- İntestinal aktif olmayan hastada: Topikal ve sistemik kortikosteroidler, infliksimab tercih edilebilir.<sup>(4)</sup>
- İntestinal aktif hastada: Sistemik kortikosteroidler, infliksimab veya adalimumab, ustekinumab tercih edilebilir.<sup>(4)</sup>

#### **Sklerit**

- İntestinal aktif olmayan hastada: NSAİİ, topikal ve sistemik kortikosteroidler tercih edilebilir.<sup>(4)</sup>
- İntestinal aktif hastada: IMM, anti-TNF ajanlar, ustekinumab tercih edilebilir.<sup>(4)</sup>

#### **Episklerit**

- Topikal NSAİİ tercih edilebilir.

### **Hepatobiliyer**

#### **Primer Sklerozan Kolanjit**

- İnfliksimab, adalimumab, vedolizumab, ustekinumab tercih edilebilir.<sup>(4)</sup>

#### **Otoimmün Hepatit**

- İBH remisyon induksiyonu: Kortikosteroidler
- İBH remisyon idamesi: Tiyopürinler ilk sıra tedavi olarak tercih edilmeli, infliksimab, ustekinumab da etkili olabilir.<sup>(5)</sup>

## Primer Sklerozan Kolanjit-Otoimmün Hepatit Birlikteliği

- Kortikosteroid ve/veya immüsupresanlar tercih edilebilir.<sup>(5)</sup>

## Muskuloskeletal

### Aksiyal Spondiloartropati

- Anti-TNF tedaviler tercih edilmeli.<sup>(6)</sup>
- Upadasitinib ve sekukinumab verilebilir.
- Vedolizumab ve ustekinumab önerilmez.<sup>(7)</sup>
- Spondiloartrit için kullanılan etanersept paradoksal gastrointestinal inflamasyona yol açabileceğinden kullanımından kaçınılmalı.<sup>(6)</sup>

### Periferik Spondiloartropati

- Anti-TNF tedaviler tercih edilmeli.<sup>(4)</sup>
- Ustekinumab, upadasitinib, metotreksat, sulfasalazin kullanılabilir.<sup>(4)</sup>
- Vedolizumab önerilmez.<sup>(4)</sup>

**Ağrı palyasyonu için NSAİİ kullanımı İBH alevlenmesi riski nedeniyle tartışmalı. Kullanılacaksa kısa süreli (<15 gün) verilebilir.**

## Mukokütanöz

### Piyoderma Gangrenosum

- Anti-TNF ajanlar, özellikle infliksimab tercih edilmelidir.<sup>(4)</sup>
- Sistemik steroidler, ustekinumab, tofasitinib, siklosporin, metronidazol kullanılabilir.
- Topikal steroidler ve topikal kalsinörin inhibitörleri denenebilir.

### Eritema Nodosum

- Anti-TNF ajanlar, ustekinumab, vedolizumab tercih edilebilir.<sup>(4)</sup>
- Lezyonlar çok ağrılıysa kısa süreli oral kortikosteroidler ve hidrosiklorokin denenebilir.

### Sweet Sendromu

- Anti-TNF ajanlar, IMM, sistemik ve topikal kortikosteroidler kullanılabilir.<sup>(4)</sup>

### Oral Lezyonlar

- Anti-TNF ajanlar, sistemik ve topikal kortikosteroidler kullanılabilir.<sup>(4)</sup>

# İBH'DE EKSTRAİNTESTİNAL BULGULARIN TEDAVİYE ETKİSİ

Biyolojik Ajan	Etkili Olduğu EİM	İBH Türü
İnfliksımab	PSK hariç	CH+ÜK
Adalimumab	PSK hariç	CH+ÜK
Ustekinumab	AxSpa hariç	CH+ÜK
Tofasitinib	AxSpa ve periferik Spa	ÜK
Vedolizumab	AxSpa ve periferik Spa hariç	CH+ÜK
Sertolizumab pegol	PSK hariç	CH

## Ana Noktalar

### Ekstraintestinal Bulgularda Tedavi Seçimi Genel Yaklaşım

- Multiple skleroz ve diğer santral demiyelinizan patolojilerle İBH birlikteliği durumunda anti-TNF ajanlar kontrendikedir.<sup>(4)</sup>
- İBH, periferik nöropatiyle nadiren ilişkilidir. Periferik nöropati varlığında özellikle metronidazol kullanımı ile ilişkili komplikasyon, nütrisyonel eksiklikler ve metabolik sebepler akla gelmelidir.<sup>(8)</sup>
- Aksiyel spondiloartropatilerde ilk seçenek anti-TNF ajanlar olmalıdır.
- Ekstraintestinal bulguların tedavisinde gastroenteroloji, romatoloji, dermatoloji, göz hastalıkları multidisipliner yaklaşımla, mümkünse konye değerlendirmesiyle ortak ilaç/doz seçimi önerilir.

## 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;33:945.
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;30:230-9.
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;26:663-8.
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;18:1-37.
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;73:1496-506.
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;25:406-10.
7. 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 UNITI studies. *UEG Journal* 2021;9:581-9.
8. 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;51:319-25.

## Tuğçe Eşkazan, İbrahim Hatemi

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

### Tüberküloz

- Randomize kontrollü çalışmalara dahil olup tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) blokeri kullanan hastalarda tüberküloz enfeksiyonu gelişme riskini inceleyen bir meta analizde, TNF- $\alpha$  blokeri kullananlarda %0,57 bulunan tüberküloz gelişme riskinin kontrol grubuna göre 1,94 kat fazla olduğu gösterilmiştir (%95 CI, 1,1-3,44, p=0,02).<sup>(1)</sup> Romatoid artrit hastalarını inceleyen bir meta analizde<sup>(2)</sup> randomize kontrollü olmayan çalışmalarda tüberküloz riskinin 4 kat arttığı gösterilmiştir, aynı meta analizde profilaktik tedavi ile tüberküloz riskinin %65 azaldığı gösterilmiştir.
- Sadece inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) ile ilgili çalışmaları içeren bir meta analizde, 49 randomize kontrollü çalışmada anti-TNF kullanımı ile fırsatçı enfeksiyon riskinin 1,9 kat artış gösterdiği saptanmıştır. Yine İBH hastaları ile ilgili bir meta analizde, anti-TNF kullanımı ile fırsatçı enfeksiyon riskinin 2 kat, tüberküloz enfeksiyonu riskinin 2,5 kat arttığı gösterilmiştir.<sup>(4)</sup>
- Sonuç olarak TNF- $\alpha$  blokeri kullananlarda latent tüberkülozun reaktif olabileceği bunun yanı sıra bu hastaların fırsatçı enfeksiyonlar açısından risk altında olduğu söylenebilir.
- TNF- $\alpha$  kullanılacaksa hastanın bulunduğu ülkenin tüberküloz enfeksiyonu açısından aldığı önlemler (BCG aşılması gibi) ve toplumdaki tüberküloz sıklığı önem kazanır. Ülkemizde BCG aşılması nedeniyle tüberkülin deri testi pozitifliği görülebilmekte bu durum da gereksiz İNH profilaksisi yapılmasına neden olabilmektedir. Tüberkülin deri testi ile İNH profilaksisi başlama oranı %57 iken quantiferon gold testi ile bu oranın %29 olduğu bildirilmiştir.<sup>(5)</sup> Bu nedenle tüberküloz taramasında, tüberkülin deri testine (BCG testi) nazaran yalancı pozitiflik oranının düşük olması nedeniyle İGRA (interferon-gamma release assays) testlerinin (quantiferon gold ya da T-spot testi), tercih edilmesi önerilebilir. İGRA testi pozitifliği durumunda latent tüberküloz tedavisi enfeksiyon hastalıkları ya da göğüs hastalıkları uzmanı ile konsülte edilerek gerçekleştirilmelidir.

### Mesalazin ve Nefropati

- Mesalazin akut interstisyel nefrit yapan ilaçlardan biridir. Bu konuda yapılmış bir meta-analizde literatürde toplam 41 vaka raporlandığı bildirilmiştir. Akut



interstisyel nefrit gelişmeden önce vakaların ortalama 2-3 yıl mesalazine maruz kaldığı tespit edilmiştir. İlacın kesilmesi ve kortikosteroid kullanılmasına rağmen vakaların %15 kadarında renal yetmezlik gelişmesi söz konusudur.<sup>(6)</sup>

- 5-ASA (5-aminosalisilik asit) ile nefrit gelişme sıklığı konusunda veri oldukça kısıtlıdır. Bu konuda yapılmış 150 hastalık prospektif bir Danimarka çalışmasında 1,5-3 g mesalazin kullanan 150 hastanın 2'sinde (%1,3) geri dönüşlü renal fonksiyon bozukluğu gelişmiştir.<sup>(7)</sup>
- Mevcut bilgilerden yola çıkarak 5-ASA kullanan hastaların renal fonksiyonlarının ne sıklıkta takip edilmesi gerektiği konusunda farklı uzman görüşü önerileri yapılmıştır. 2010 AGA önerisi olarak mesalazin başlanılan ilk yıl 3-6 aylık ara ile sonraki takipte yıllık olarak böbrek fonksiyonunun takip edilmesi önerilmiştir.<sup>(8)</sup> ECCO 2012 önerilerinde yüksek riskli hastalarda 3-6 aylık takip önerilmektedir.<sup>(8)</sup>
- Bilinen renal hastalık ve renal fonksiyon bozukluğunda mesalazin kullanılmaması ya da çok dikkatli olunması uygun olacaktır, başlangıçta renal fonksiyonları normal olan hastalarda hastanın klinik durumuna göre karar verilmiş olan takip randevuları sırasında böbrek fonksiyonlarına ve tam idrar tahliline bakılması uygun olabilir.

## Azatioprin ile İlişkili Akut Pankreatit

- İBH'de görülen akut pankreatitin (AP) başlıca sorumlusu ilaçlardır. İBH'de AP gelişiminde sıklıkla suçlanan ilaçlar tiyopürinler, 5-ASA preparatları, metronidazol ve kortikosteroidlerdir. Ancak bir hastada ilaç ile ilişkili pankreatit varlığından bahsedilebilmesi için diğer nedenlerin dışlanması gereklidir.

## İlaç ile İlişkili AP'de Taniya Yardımcı Olabilecek Kriterler

- İlacın alınması ve takibinde kısa süre içinde (özellikle de azatioprin için ilk 1-6 hafta) AP gelişmesi, ilacın kesilmesi ile klinik tablonun gerilemesi ve semptomların kaybolması, ilacın tekrar başlanması ile de semptomların tekrarlamasıdır.<sup>(9)</sup> İlaça bağlı AP geliştiğindeki yaklaşım AP gelişimine neden olan ilacın kesilmesi ve hastaya yeniden başlanmamasıdır.
- Tiyopürine bağlı AP sıklığı İBH'de %3-4 olarak rapor edilmiştir.<sup>(10-12)</sup> Tiyopürin ilişkili AP genellikle ödematöz pankreatit olarak karşımıza çıkar ve ılımlı bir seyir gösterir, ilacın kesilmesi ile de tümüyle geriler.

- Tiyopürinlerin hangi mekanizma ile AP gelişimine yol açtığına yönelik de çeşitli araştırmalar yapılmış; bunların sonucunda Thiopurine S-metiltransferaz (TPMT) genindeki polimorfizmin, başta AZA-AP gelişiminde rolü olabileceği düşünülmüştür.<sup>(13)</sup>
- Avrupa Genom Derneği'nin 172 hasta ile yapmış olduğu çalışmada; HLA sınıf 2'de bulunan Rs2647087 nükleotid polimorfizminin muhtemel olasılıkla AZA-AP ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ek olarak; HLA-DQA1\*02:01 ve HLA-DRB1\*07:01 allelleri AZA-AP ile ilişkili bulunmuştur.<sup>(14)</sup>
- Gelecekte bu polimorfizmin AZA-AP açısından risk gözetiminde faydalı olabileceği düşünülmektedir.
- AZA-AP gelişmiş olan hastalarda 6-merkaptopürinin güvenilir olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Bu hasta grubunda doz modifikasyonu yapılarak 6-MP tercih edilebilir ancak çapraz reaksiyon ile bu hastalarda da AP gelişebileceği unutulmamalıdır.

### Ana Noktalar

- **Biyolojik tedavi öncesi latent tüberküloz taramasında tüberkülin deri testine nazaran yalancı pozitiflik oranı daha düşük olan IGRA testleri tercih edilmelidir.**
- **Bilinen renal hastalık ve renal fonksiyon bozukluğunda mesalazin kullanılmaması ya da dikkatli olunması ve renal fonksiyonların yakın takibi gereklidir. Renal fonksiyonları normal olan hastaların vizitleri sırasında böbrek fonksiyonlarına ve tam idrar tahliline bakılması uygun olabilir.**
- **İBH'de azatioprin kullanımı ile ilişkili akut pankreatit genellikle ilacın başlanmasını takip eden 6-8 hafta içinde gelişir ve ılımlı seyreder. Ancak AP gelişmesi halinde ilacı tamamen kesmek ve yeniden başlamak gerekir. Gastrointestinal sistem intoleransı mutlaka ayırıcı tanıda yer almalıdır.**

İLAÇLAR	YAN ETKİLER	GENEL ÖNERİLER
<b>Azatioprin</b>	<p>Yaklaşık %10 hastada sıklıkla ilk aylarda %10-20 tedavi kesilmesini gerektirecek ölçüde ciddi</p> <p><b>Sıklıkla (özellikle hızlı doz artışında)</b> İştahsızlık, bulantı, kusma</p> <p><b>Doza Bağlı Yan Etkiler</b> Kemik iliği supresyonu ve hepatotoksisite</p> <p><b>Dozdan Bağımsız Yan Etkiler</b> GIS intoleransı, akut pankreatit, enfeksiyonlar, maligniteler</p>	<p><b>1. ve 4. hafta:</b> AZA veya 6-MP günde bir kez 50 mg dozunda başlanmalıdır.</p> <p>İlaç başlangıcından sonra haftalık olarak laboratuvar testleri kontrol edilmelidir:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Tam kan sayımı</li><li>Serum aminotransferazları</li><li>Total bilirubin</li><li>Amilaz</li></ul> <p>Eğer hasta ilacı tolere ediyorsa, lökosit sayısı &gt;4000/mikroL ve trombosit sayısı ≥150,000/mikroL ise AZA dozu artırılabilir.</p> <p><b>* AZA'nın günlük maksimum dozu 2,5 mg/kg'dır.</b></p> <p>Herhangi bir doz artışı durumunda 2 hafta sonra mutlaka laboratuvar testleri yeniden kontrol edilmelidir.</p> <p>Sabit doz ile izlenen 12 haftadan sonra laboratuvar testlerinin üç ayda bir kontrol edilmesi yeterlidir.</p>
	<p><b>Sitopeni</b> Tedavi sırasında lökopeni (WBC ≤4000/mikroL) veya trombositopeni (trombosit sayısı &lt;150,000/mikroL) gelişen hastalarda, AZA dozu %50 azaltılmalı veya ilaç kesilmelidir.</p> <p>İki hafta içinde tekrar bir tam kan sayımı kontrol edilmelidir.</p> <p>Sitopeni devam ediyorsa ilaç kesilmelidir.</p> <p><b>Hepatotoksisite</b> İlimli düzeyde transaminaz yüksekliği genellikle ilaç dozunun azaltılmasıyla geriler. İlimli yükseklikte transaminaz seviyeleri iki haftada bir kontrol edilecek şekilde doz %50 azaltılarak tedaviye devam edilebilir.</p> <p>Normalin 2 katından daha fazla artış durumunda ilaç tümüyle kesilmelidir. Transaminaz düzeyleri normale döndüğünde düşük dozlarda, yakın enzim takibi ile yeniden başlanabilir.</p> <p>Kolestaz ve ikter gelişmesi durumunda ilaç tamamen kesilmelidir.</p> <p><b>Akut Pankreatit</b> İlacın kesilmesi ve tekrar başlanmaması gerekir.</p> <p><b>Dispeptik Semptomlar</b> İlacın yemeklerle birlikte alınması veya düşük dozla başlanması ile en aza indirilebilir. Hasta tolere ettiği ölçüde ilacın kesilmesi gerekmez.</p> <p>Makrositoz durumunda ilacın kesilmesi gerekmez.</p> <p>Lenfomalar (Hepatosplenik T hücreli lenfoma) Melanom dışı cilt kanserleri ilişkili olabileceği düşünülen malignitelerdir.</p> <p>Kolestaz ve ikter gelişmesi durumunda ilaç tamamen kesilmelidir.</p>	

İLAÇLAR	YAN ETKİLER	GENEL ÖNERİLER
<b>Sülfasalazin ve 5 Aminosalisilat</b>	<p><b>Sık görülenler:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bulantı</li> <li>• Karın ağrısı</li> <li>• Baş ağrısı</li> <li>• Diyare</li> </ul> <p><b>Sık olmayanlar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akut pankreatit</li> <li>• Ateş</li> <li>• Döküntü</li> </ul> <p><b>Nadir:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pnömonit</li> <li>• Perikardit</li> <li>• Nefrit</li> <li>• Nefrolitiazis</li> <li>• Agranülositoz</li> </ul> <p>* Oral 5-ASA kullanan hastaların yaklaşık %3'ünde ishal, kanama, akut karın ağrısı ve bazı durumlarda ateş, baş ağrısı ve döküntü ile paradoksal olarak kolit belirtilerinin kötüleştiği görülmüştür. Bu hastalar 5-ASA'ya alerjik olarak kabul edilmeli ve 5-ASA tekrar başlanmamalıdır.</p>	<p><b>Nefrotoksiste:</b> 5-ASA preparatları ile nefrotoksiste nadirdir. Çoğu durumda, renal yetmezlik akut veya kronik interstisyel nefrit nedeniyle oluşur ve bu durum 5-ASA formülasyonu ve dozundan bağımsızdır.</p> <p>5-ASA tedavisinin başlanmasından 6 hafta, 6 ay ve 12 ay sonra ve ardından yıllık olarak serum üre azotu ve kreatinin değerleri kontrol edilmelidir.</p> <p>Temelde böbrek yetersizliği olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalı ve renal fonksiyonlar daha yakından izlenmelidir.</p>
<b>TNF-α inhibitörleri</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları</li> <li>• İnfüzyon reaksiyonları (erken ve geç dönem)</li> <li>• Nötropeni</li> <li>• Hepatotoksiste</li> <li>• Enfeksiyonlar</li> <li>• Demyelinizan hastalık</li> <li>• Kalp yetmezliği</li> <li>• Cilt reaksiyonları ve paradoksal psöriyazis</li> <li>• Maligniteler</li> <li>• Hepatit B reaktivasyonu</li> <li>• Tüberküloz reaktivasyonu</li> </ul>	<p><b>Nötropeni:</b> Tedavi öncesi her hastanın tam kan sayımı kontrol edilmeli ve belirli aralıklarla tekrar edilmelidir. Genellikle önerilen 3-6 ay aralıklarla kan sayımı kontrolüdür.</p> <p><b>Tüberküloz Reaktivasyonu:</b> TNF-alfa inhibitör tedavisine başlamadan önce latent tüberküloz enfeksiyonu taraması yapılmalıdır. Quantiferon pozitifliği saptanan hastalarda tedavi öncesi INH profilaksisi başlanmalıdır.</p> <p><b>Demyelinizan Hastalık:</b> TNF-alfa inhibitörleri ile demiyelinizan hastalık arasındaki nedensel ilişki belirsizliğini korurken, anti-TNF-alfa ajanları genellikle multipl skleroz (MS) gibi demiyelinizan hastalığı olanlarda kaçınılmalıdır.</p> <p>Demyelinizan hastalık şüphesi oluşturan semptomların varlığında (ataksi, parestezi, hemiparezi, optik nörit gibi) ilaç derhal kesilmelidir.</p> <p><b>Kalp Yetmezliği:</b> TNF-α inhibitörü kullanımı, kalp yetmezliğinin gelişmesi veya kötüleşmesi ile ilişkilendirilmiştir. Semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda TNF-α inhibitörleri kullanılmamalıdır.</p> <p><b>Enfeksiyonlar:</b> Ciddi enfeksiyon durumunda tedaviye ara verilmelidir.</p> <p><b>Maligniteler:</b> Melanom dışı cilt kanseri haricinde, son 5 yıl içerisinde kanser tedavisi görmek biyolojik ajanların kullanımına engel oluşturmaktadır.</p> <p>Kanser geçmişi olan hastalarda biyolojik ajan kullanımı kaçınılmazsa, güncel bilgiler ışığında daha güvenli olabilecek ajanlar seçilmelidir.</p>

## Kaynaklar

1. Zhang Z, Fan W, Yang G, Xu Z, Wang J, Cheng Q, Yu M. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- $\alpha$  antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017 Mar 22;7(3):e012567. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012567. PMID: 28336735; PMCID: PMC5372052.
2. Ai JW, Zhang S, Ruan QL, Yu YQ, Zhang BY, Liu QH, Zhang WH. The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. *J Rheumatol*. 2015 Dec;42(12):2229-37. doi: 10.3899/jrheum.150057. Epub 2015 Oct 15. PMID: 26472414.
3. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct;14(10):1385-1397.e10. doi: 10.1016/j.cgh.2016.04.039. Epub 2016 May 14. PMID: 27189910.
4. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2013 Aug;108(8):1268-76. doi: 10.1038/ajg.2013.138. Epub 2013 May 7. PMID: 23649185.
5. Hacioglu A, Borekci S, Melikoglu M, Ozguler Y, Esatoglu SN, Ugurlu S, Seyahi E, Fresko I, Hamuryudan V, Ozdogan H, Yurdakul S, Hatemi I, Celik AF, Ongen HG, Hatemi G. Screening for latent tuberculosis before starting TNF-alpha inhibitors in a population with high BCG vaccination rates. *Rheumatol Int*. 2022 Aug;42(8):1443-1451. doi: 10.1007/s00296-021-04926-z. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34228162.
6. Moss JG, Parry CM, Holt RCL, McWilliam SJ. 5-ASA induced interstitial nephritis in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Eur J Med Res*. 2022 Apr 29;27(1):61. doi: 10.1186/s40001-022-00687-y. PMID: 35488310; PMCID: PMC9052675.
7. Fockens P, Mulder CJJ, Tytgat GNJ, et al. Comparison of the efficacy and safety of 1.5 vs 3.0 g oral slow-release mesalazine (Pentasa) in the maintenance treatment of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:1025-30
8. Adiga A, Goldfarb DS. The Association of Mesalamine With Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020 Jan;27(1):72-76. doi: 10.1053/j.ackd.2019.09.002. PMID: 32147005.
9. Nitsche C, Maertin S, Scheiber J, Ritter CA, Lerch MM, Mayerle J. Drug induced pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:131-8.
10. van Geenen EJ, de Boer NK, Stassen P, et al. Azathioprine or mercaptopurine-induced acute pancreatitis is not a disease-specific phenomenon. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1322-9.
11. Chaparro M, Ordás I, Cabré E, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1404-10.
12. Eskazan, T., Bozcan, S., Atay, K., Yildirim, S., Demir, N., Celik, S., Tuncer, M., Hatemi, I., Celik, A. F., & Erzin, Y. (2021). Frequency, Predisposing Factors, and Clinical Outcome of Azathioprine-Induced Pancreatitis Among Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results From a Tertiary Referral Center. *Pancreas*, 50(9), 1274-1280.

13. Liu YP, Wu HY, Yang X, et al. Association between thiopurine S-methyltransferase polymorphisms and thiopurine-induced adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. PLoS One 2015.
14. Heap GA, Weedon MN, Bewshea CM, et al. HLA-DQA1–HLA-DRB1 variants confer susceptibility to pancreatitis induced by thiopurine immunosuppressants Nat Genet 2014;46:1131–4.



## Hale Akpınar, Süleyman Dolu

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

### GİRİŞ

Bu bölümde inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH)'da izlenen malnütrisyon ve nütrisyon ilişkili durumlardan ve klinik pratikte uygulanan nütrisyonel yaklaşımdan bahsedilecektir.

### MALNÜTRİSYON

Malnütrisyon genel olarak bireyin enerji ve/veya besin alımında eksiklikler, aşırıliklar veya dengesizlikler olarak tanımlanır. Malnütrisyon önemli derecede artan morbidite, mortalite ve sağlık bakım maliyet riskiyle birliktedir.<sup>(1)</sup>

2015 yılında ESPEN (Avrupa Parenteral ve Enteral Nütrisyon Derneği)'e göre,<sup>(2)</sup> ardından 2019 yılında global nütrisyon derneklerinin oluşturduğu GLIM (Malnütrisyonda Global Liderlik Girişimi)'e göre malnütrisyon kriterleri yayınlandı.<sup>(3)</sup> GLIM de az beslenme üzerinde durularak fenotipik kriterler (kilo kaybı, düşük VKİ, düşük kas kütlesi) ve etyolojik kriterler (gıda alımında azalma ve hastalık yükünün değerlendirilmesini içeren) tanımlandı.<sup>(4)</sup>

ESPEN ve GLIM'e göre bu kriterler Tablo 1'de izlenmektedir.

**Tablo 1.** ESPEN ve GLIM'e Göre Malnütrisyon Kriterleri<sup>(2,3)</sup>

	ESPEN 2015	GLIM	
Şiddet		Orta derecede malnütrisyon	Şiddetli malnütrisyon
VKİ'de azalma	VKİ < 18.5 kg/m <sup>2</sup> veya VKİ < 20 kg/m <sup>2</sup> (<70 yaş) veya <22 kg/m <sup>2</sup> (≥70 yaş)	VKİ < 20 kg/m <sup>2</sup> (<70 yaş) veya <22 kg/m <sup>2</sup> (≥70 yaş)	VKİ < 18.5 kg/m <sup>2</sup> (<70 yaş) veya <20 kg/m <sup>2</sup> (≥70 yaş)
Enerji alımında azalma		>1 hafta , ≤ 50% of EER, veya <2 hafta azalma veya gıda asimilasyon veya emilimini tersine etkileyen herhangi bir Gİ durum	
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 <sup>2</sup> olması	Hafif-orta derecede kayıp	Şiddetli kayıp



# ERİŞKİN İBH'DE NÜTRİSYONUN YERİ

WHO (Dünya Sağlık Örgütü)'a göre malnütrisyon terimi 3 grubu içermektedir:<sup>(6)</sup>

1. Az beslenme (zayıflık: boya göre düşük ağırlık, bodurluk: yaşa göre kısa boy, esas olarak pediatrik yaş grubunda, düşük kilo: yaşa göre düşük kilo)
2. Mikrobesein ilişkili malnütrisyon (mikrobesein eksiklikleri veya fazlalıkları)
3. Aşırı kilo (obezite ve diyet ilişkili bulaşıcı olmayan hastalıklar örn. kalp hastalığı, inme, diyabet ve bazı kanserler).

WHO'a göre malnütrisyon için tanısıl kriterler veya sayısal eşik değerleri bulunmamaktadır. GLIM ve WHO'a göre erişkinler için malnütrisyon tanı algoritması Şekil 1'de izlenmektedir.<sup>(1)</sup>

**Şekil 1.** GLIM ve WHO'a Göre Erişkinler İçin Malnütrisyon Tanı Algoritması<sup>(1)</sup>



**VKI:** Vücut kitle indeksi

**Aşırı kilo ve obezite:** Sağlığı bozabilen anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır.<sup>(6)</sup> Obezite hem kendisi kronik bir hastalık olup, hem de tip 2 diabetes 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 cinsten metabolik sendrom, tip 2 DM, HT ve KVH riski bu durumda yüksektir. Bel çevresi ölçümü ile takip edilir.

# ERİŞKİN İBH'DE NÜTRİSYONUN YERİ

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

VKI	Sınıf
≤ 18.5	Zayıf
18.5- <25	Normal
25-<30	Aşırı kilo
30-<35	Sınıf 1 obezite
35-<40	Sınıf 2 obezite
≤ 40	Sınıf 3 obezite (morbid, aşırı veya şiddetli)

**Mikrobesin bozuklukları:** Mikrobesinler vitamin ve eser elementleri kapsamaktadır. Vitaminler herhangi bir beslenme şeklinde nispeten küçük miktarlarda da olsa gerekli esansiyel organik moleküllerdir. Hastalık durumunda vitamin ihtiyacı, metabolik gereksinimlerde 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 nütrisyon tedavisinin metabolik yollarında, antioksidasyon ve immunitede 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 nütrisyonadaki yerleri ile ilgili ESPEN tarafından yeni 2 derleme makale yayınlanmıştır.<sup>(7,8)</sup>

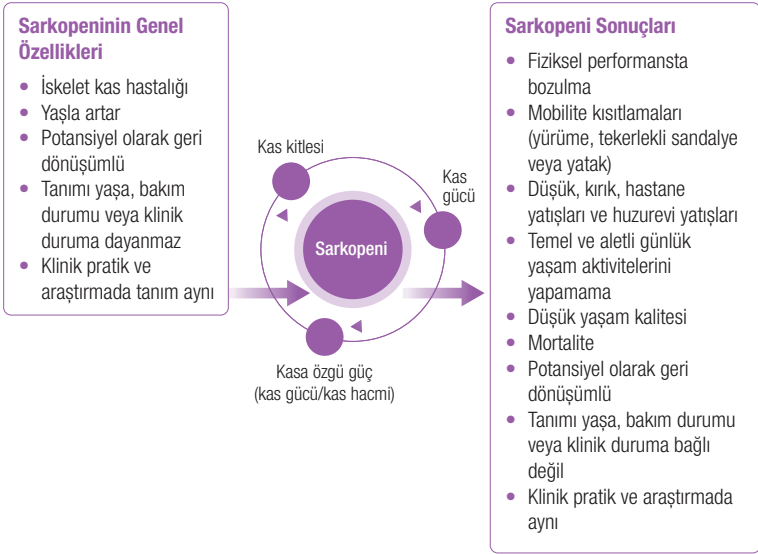
Malnütrisyon tanımında güncel olarak 2015 yılında yayınlanan Avrupa Klinik Enteral ve Parenteral Nütrisyon Derneği (ESPEN), 2019 yılında yayınlanan Malnütrisyonunda Global Liderlik Girişimi (GLIM) ve Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımları kullanılmaktadır.

## NÜTRİSYONLA İLİŞKİLİ DİĞER DURUMLAR

Bu başlık altında ESPEN'de yer alan ancak GLIM ve WHO kriterlerinde bulunmayan sarkopeni ve kırılabilirlik ile yeniden beslenme sendromu üzerinde durulacaktır.<sup>(9)</sup>

**Sarkopeni:** İskelet kas kitlesi ve fonksiyonunda progresif kayıpla karakterli bir durumdur. Sarkopeni tanımı için günümüze kadar çok farklı kriterler uygulansa da en son dünyadaki tüm derneklerin katılımıyla oluşturulan GLIS (Sarkopenide Global Liderlik Girişimi)'in önerdiği ilk global kavramsal sarkopeni tanımı yapılmıştır (10). Bu tanım Şekil-2'de izlenmektedir.

**Şekil 2.** GLIS'in önerdiği Sarkopeni Kavramı



Yaşlılık sürecinde sarkopeni kırılabilirlik 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.

# ERİŞKİN İBH'DE NÜTRİSYONUN YERİ

**2. Kas Kütlesinin Değerlendirilmesi:** Total vücut iskelet kitlesi veya apendiküler iskelet kas kitlesi direkt olarak dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tarafından, indirekt olarak biyoelektrik impedans analizi (BIA) ile değerlendirilir.

**3. 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" (TUG testi) de uygulanabilir.<sup>(11,12)</sup>

**Kırılganlık:** Kırılganlık stres etkenlerine aşırı duyarlılık ve kısıtlı fizyolojik rezervle karakterli çok boyutlu bir kavramdır.<sup>(12)</sup> Kırılganlık yapısında farklı alanlar vardır; fiziksel, bilişsel, psikososyal ve emosyonel

Kırılganlığın değerlendirilmesi ya anketler ya da objektif parametrelerle yapılır. Kırılganlık taramasında birkaç araç vardır. Bunlardan "Zamanlı Kalk ve Git Testi" (TUG test) ve "Göreceli İhtiyaç İndikatörü" (IoRN) klinikte kolaylıkla uygulanabilir.<sup>(10)</sup>

Kırılganlık ve sarkopeni ilişkisi Şekil 3'de izlenmektedir.

**Şekil 3.** Kırılganlık ve Sarkopeniye Genel Bakış



**Yeniden beslenme sendromu:** Yetersiz beslenme döneminin ardından beslenme (oral, enteral veya parenteral nütrisyon) aşırı agresif olarak başlanırsa, yetersiz beslenen bireylerde ortaya çıkan elektrolit ve sıvı dengesinde şiddetli bozulmaya denir.<sup>(1)</sup>

## İBH'DA NÜTRİSYON HASTALIKLARI VE NÜTRİSYONLA İLİŞKİLİ DURUMLAR

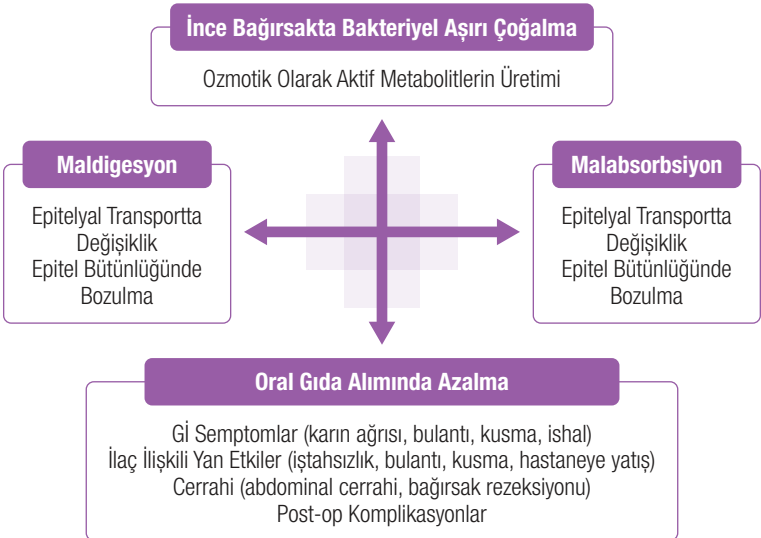
### İBH'da Malnütrisyon

İBH hastalarında malnütrisyon prevalansı oldukça yüksektir.<sup>(4,13-16)</sup> İnflamatuvar bağırsak hastalarında malnütrisyon prevalansı %20-85 arasında değişmektedir.<sup>(13)</sup> Malnütrisyon yatan İBH hastalarını orantısız bir şekilde etkilemektedir.<sup>(16)</sup> Hastanede yatan hastalarda kilo kaybı prevalansı %70-80 oranında bildirilmiştir.<sup>(13)</sup>

Malnütrisyon CH'da ÜK hastalarına göre daha sık izlenmektedir. Hastalık şiddeti ve yayılımı ile kullanılan değerlendirme aracına bağlı olarak CH'da yaklaşık %30-75, ÜK'de ise %18-62 oranında hasta yetersiz beslenmiştir.<sup>(4)</sup> CH olanlarda ince bağırsak tutulumu olan, fistülizan veya bağırsak rezeksiyonu geçirenlerde protein-enerji malnütrisyonu (PEM) ve mikrobesein eksiklikleri daha fazladır. ÜK'li hastalarda ise akut atak sırasında veya hastaneye yatışta nütrisyonel durumda hızlı bir bozulma görülür.<sup>(13)</sup>

İBH'da malnütrisyon patomekanizmaları Şekil 4'de izlenmektedir.<sup>(15)</sup>

**Şekil 4.** İBH'da Malnütrisyon Patomekanizmaları<sup>(15)</sup>



İBH hastalarında gelişen malnütrisyonun İBH üzerinde olumsuz etkileri vardır. Malnütrisyonlu İBH hastalarında hastalıkta alevlenme, sık hastaneye yatış, şiddetli enfeksiyon gelişme olasılığı daha yüksektir.<sup>(16)</sup> Hastaneye yatan hastalarda malnütrisyon venöz tromboembolizm, non-elektif cerrahi, uzun süreli yatış, daha sık ve daha şiddetli postoperatif komplikasyonlar ve yüksek mortalite ve enfeksiyon için bağımsız bir risk faktörüdür.<sup>(17)</sup>

Malnütrisyon sonucunda İBH'lı hastalarda yağ kitlesi/ yağsız (lean) kitle oranında değişiklik, yağsız kas kitle kaybı ile kas gücünde azalma yani sarkopeni gelişimi gibi vücut kompozisyonunda değişiklikler gelişir. Ayrıca demir, kalsiyum, çinko, magnezyum, selenyum, suda eriyen vitaminler (B12, folik asit), yağda eriyen vitaminler (A, D ve K) gibi mikrobesein eksiklikleri de izlenir.<sup>(4,18)</sup>

## İBH'da Aşırı Kilo ve Obezite

WHO verilerine göre tüm dünyada erişkinlerde izlenen obezite 1990'dan beri ikiye, adolesanlarda izlenen obezite ise dörde katlanmıştır. 2022 yılında obeziteyle yaşayan kişi sayısı 8'de 1'dir. 2022 yılında dünyada 2.5 milyar erişkin aşırı kilolu, bunların 890 milyonu obez olarak yaşamaktadır.<sup>(19)</sup> Dünyada obezite artışı gibi İBH'da da obez hasta oranı giderek artmaktadır. Obezite kronik inflamatuvar bir durum olarak tariflenir.

Obezite kronik düşük dereceli inflamasyon durumudur. Yağ dokusu obezitede immün aracılı inflamasyonun esas kaynağıdır.<sup>(20)</sup> Verilerin seyrek ve çelişkili olmasına rağmen, obezite İBH'da daha kötü hastalık sonucu, remisyon oranı, yaşam kalitesi ve artmış planlanmamış sağlık hizmeti kullanımı ve cerrahi riski ile ilişkili olabilir.<sup>(20)</sup>

İBH hastalarının %15-40'da obezite, %20-40'da aşırı kilo ve %2-3.2'de ise şiddetli obezite izlenir.<sup>(21)</sup>

## İBH'da Sarkopeni ve Kırılganlık

İBH'da sarkopeninin değerlendirildiği 35 çalışmanın sistematik derlemesinde, erişkin İBH hastalarının %42'de myopeni, %34'ünde pre-sarkopeni ve %17'sinde sarkopeni saptanmıştır.<sup>(22)</sup> Sarkopeni CH'da (%52) ve ÜK'de (%37) yüksek prevalansa sahiptir. Multipl çalışmada sarkopeninin cerrahi ve abdominopelvik

# ERİŞKİN İBH'DE NÜTRİSYONUN YERİ

sepsis, cerrahi yeri enfeksiyonlar ve trombotik komplikasyonlar gibi post-operatif komplikasyonlar, daha sık ve daha uzun süreli hastane yatışları, hastaneye tekrar yatış ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>(23)</sup>

İBH olan 1.495.695 hastanın meta-analizinde kırılgnalık havuzlanmış prevalansı %18 (95% CI: 12%–24%) olarak saptanmıştır.<sup>(12,24)</sup> Kırılgnalık sarkopeni gibi hastalık alevlenmesi, hastaneye yatma, cerrahi girişimlerde artma ve cerrahi komplikasyonlar gibi olumsuz sonuçlara neden olabilir.

İBH'da malnütrisyon %20-85, obezite %15-40, sarkopeni %17, kırılgnalık %18 oranında izlenir.

Tanı anında ve sonrasında İBH hastaları malnütrisyon açısından taranmalıdır. Saptanmış malnütrisyon uygun olarak tedavi edilmelidir çünkü prognoz, komplikasyon oranları ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

## İBH'DA NÜTRİSYONEL YAKLAŞIM

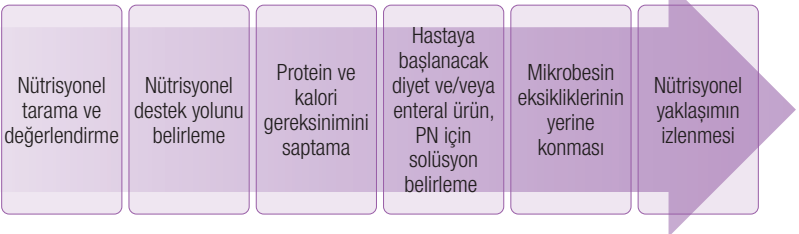
İBH'da nütrisyonel yaklaşım 2 grupta değerlendirilebilir;

- 1- Nütrisyonel Destek Tedavisi
- 2- Primer Nütrisyonel Tedavi

### 1- Nütrisyonel Destek Tedavisi

Tüm İBH hastalarının nütrisyonel açıdan değerlendirilmesi gerekir. Bu değerlendirmedeki basamaklar Şekil 5'de görülmektedir.

Şekil 5. İBH'da Nütrisyonel Yaklaşım Basamakları



**1. Nütrisyonel tarama ve değerlendirme:** Her İBH hastasının var olan veya potansiyel malnütrisyonun saptanması için nütrisyonel olarak taranması gereklidir. ESPEN İBH hastalarının malnütrisyon açısından klinik öykü ve nütrisyonel tarama araçları ile taranmasını önermektedir.<sup>(15,16,25)</sup>

Medikal öyküde ve fizik muayenede İBH hastalarında izlenen malnütrisyonla ilişkili bulgular Tablo 3'de izlenmektedir.<sup>(25)</sup>

**Tablo 3.** İBH Hastalarında İzlenen Malnütrisyonla İlişkili Bulgular<sup>(25)</sup>

- Anlamlı kilo kaybı, anoreksi, bulantı, kusma (karbonhidrat, yağ, protein)
- Yorgunluk, egzersiz sırasında dispne, huzursuz bacak sendromu (demir, B12 vitamini, folik asit)
- Vücut ağrıları, kas krampları, kemik ağrıları, minimal travmayla kırık (kalsiyum, D vitamini, magnezyum, fosfor)
- Uyuşma, karıncalanma hissi, yanma, duyuda azalma, yürüyüş bozuklukları (B vitamin kompleksi, B12 vitamini, E vitamini)
- Oral ülserler (B vitamin kompleksi)
- Koku ve tatta bozulma (B vitamin kompleksi, çinko)
- Zayıf yara iyileşmesi (C vitamini, çinko)
- Gece körlüğü, göz kuruluğu (A vitamini)
- Kanama eğilimi, diş eti kanaması, peteşi, ekimoz (C vitamini, K vitamini)
- İnfertilite (demir, çinko, selenyum)

Bu amaçla özellikle valide edilmiş nütrisyonel tarama araçlarının kullanılmasını önermektedir. NRS-2002 (Nütrisyon Tarama Aracı-2002) ve MUST (Malnütrisyon Evrensel Tarama Aracı) en çok tavsiye edilenlerdir.<sup>(15)</sup>

Nütrisyonel değerlendirme ise hastanın öyküsü, gıda/nütrisyon ilişkili öykü, nütrisyon odaklı fiziksel bulgular (ör. fiziksel görünüm, yağ ve kas depo değerlendirme), antropometrik ölçümler, biyokimyasal veriler ve hastalığa spesifik testleri kapsar.<sup>(15,25)</sup> Gıda/nütrisyon ilişkili öykü alırken diyetisyenden yardım alınmalıdır.

Antropometrik ölçümler VKİ, deri kıvrım kalınlığı, orta-üst kol çevresi ve orta-üst kol kas çevresi ve bel çevresi ölçümlerini içerir. Deri kıvrım kalınlığı biceps, triseps,



# ERİŞKİN İBH'DE NÜTRİSYONUN YERİ

subskapular ve supra-iliak olarak, en az 4 yerden yapılır ve klinik pratikte vücut yağ depolarını değerlendirmede kullanılır. Orta üst kol çevresi BKİ'nin göstergesi iken, orta üst kol kas çevresi ise üst kolun hem kemik hem kas kısımları hakkında bilgi verir.<sup>(25)</sup> Sarkopenin değerlendirilmesi için yatak başı el kavrama gücü dinamometre ile ölçülür.

Nütrisyonel değerlendirmede Subjektif Global Değerlendirme (SGD) de yaygın olarak kullanılan bir klinik araçtır. Özellikle 7-nokta SGD, VKİ, vücut yağ yüzdesi ve orta üst kol kas çevresi ile koreledir. Klinik öykü ve fizik muayene parametreleri 1-7 puan arasında değerlendirilir. SGD ucuz, hızlı, uygulaması kolay bir değerlendirme aracıdır.<sup>(15, 25)</sup>

Vücut kompozisyon analizi ile yağ kitlesi, yağsız kitle, vücut hücre kitlesi, yağsız vücut kitlesi, iskelet kas kitlesi, total vücut suyu, ekstrasellüler su ve intrasellüler su değerlendirilir. Bu parametrelerin kombinasyonlarıyla total vücut ağırlığı, kas yağı, viseral yağ alanı ve impedans hesaplanır. Vücut kompozisyonunu belirlemede en önemli araçlar; biyoelektrik impedans analiz, radyolojik yöntemler (dual-enerji X-ray absorpsiyometri, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme)'dir.<sup>(25)</sup>

İBH hastalarında rutin olarak hemogram, albumin, CRP ve mikrobesein öğelerinin bakılması, eksiklerin yerine konup, izlem yapılması önerilir.<sup>(16, 25)</sup>

## 2-Nütrisyonel destek yolunu belirleme:

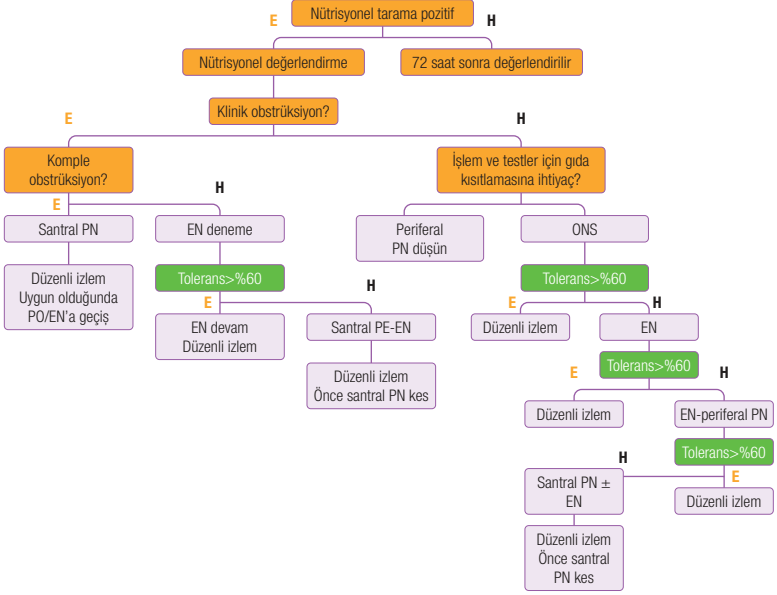
İBH'da nütrisyonel destek yolunun belirlenmesi Şekil 6'da izlenmektedir.<sup>(17)</sup> Enteral nütrisyon (EN) nazal tüple veya perkütan erişimle uygulanabilir. Özellikle EN jejunal yolla verilirse İBH'da tüple beslenme enteral beslenme pompasıyla uygulanmalıdır.

## 3-Protein ve kalori gereksinimini saptama:

Genel olarak İBH hastalarının enerji gereksinimleri sağlıklı popülasyona benzerdir; desteğin buna uygun olması gerekir. Aktif İBH da protein gereksinimi artar ve alım genel popülasyona önerilene göre daha yüksek olmalıdır (erişkinlerde 1.2-1.5 g/kg/gün). Hastalık remisyondayken protein gereksinimi genellikle artmaz ve alım genel popülasyona önerilene benzer olmalıdır (1 g/kg/gün).<sup>(14, 16)</sup>

# ERİŞKİN İBH'DE NÜTRİSYONUN YERİ

Şekil 6. İBH'de Nütrisyonel Destek Yolunun Belirlenmesi<sup>(4)</sup>



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.<sup>(14,16)</sup> 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.**

## H4- Hastaya Başlanacak Diyet ve/veya Enteral Ürün, PN İçin Solüsyon Belirleme

Hastaya başlanacak diyetle karar verirken İBH'nın aktif veya remisyonda olması önem taşımaktadır.

İBH remisyonda ise, tüm hastalara taze sebze ve meyvelerden, monoansature yağlar, kompleks karbonhidratlar ve yağsız proteinlerden zengin ancak ultra

# ERİŞKİN İBH'DE NÜTRİSYONUN YERİ

işlenmiş gıdalar, ek şeker ve tuzdan fakir Akdeniz diyeti genel sağlık için önerilmektedir.<sup>(26)</sup> Erişkin inflamatuvar bağırsak hastalarında hiç bir diyetin sürekli olarak atak oranlarını azalttığı görülmemiştir. Kırmızı ve işlenmiş etten fakir beslenme ÜK ataklarını azaltabilir.<sup>(26)</sup>

İBH aktif hastalarda remisyonu sağlamak üzere genel olarak tavsiye edilen bir "İBH diyeti" yoktur.<sup>(16)</sup> Ancak semptomatik atak yaşayan ve abdominal semptomları kötüleşen hastalarda önceden uygulandığı gibi düşük rezidü, düşük posalı diyet uygundur. Akdeniz diyeti, düşük karbonhidrat diyeti, düşük fermentabl oligo-, di- ve monosakkarit ve polioller (FODMAP) içeren diyet ve parsiyel EN ile uygulanan Crohn hastalığı dışlama diyeti aktif İBH'da etkin bulunmuştur. Ancak düşük FODMAP diyeti mikrobiyotada değişiklik, kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminde azalmaya neden olabileceğinden uzun süreli uygulamasından kaçınılmalıdır.<sup>(26,27)</sup> Özellikle önerilen bu diyetlerin içerikleri Tablo 4'de izlenmektedir.

**Tablo 4.** Aktif İBH'da Uygulanabilecek Diyetler<sup>(26,27)</sup>

Diyet	İçerik	İçerik
Akdeniz Diyeti	Meyve, sebzeler, tam tahıllar, baklagiller, deniz ürünleri, fındık ve zeytin yağı ağırlıklı tam gıda diyeti	Yüksek kırmızı et alımı, tatlılar, şeker, işlenmiş et, süt ürünleri
Spesifik Karbonhidrat Diyeti	Meyveler, çoğu sebzeler, taze baklagiller, et, deniz ürünleri, sert peynirler, 24 saatten uzun süre fermente edilmiş yoğurt ağırlıklı tam gıda diyeti	Tahıllar, nişastalı sebzeler, çoğu süt ürünleri, işlenmiş gıdalar, yapay tatlandırıcılar, gıda katkı maddeleri, kakao, bal dışındaki şekerler
Düşük FODMAP Diyeti	Çeşitli sebze ve meyveler, düşük laktoz içerikli süt ürünleri, glutensiz tahıllar	Fruktozdan zengin çeşitli meyve ve sebzeler, fruktanlar, polioller, tahıllar, galakto-oligosakkaridlerden zengin çoğu baklagiller, süt ürünleri
Crohn Hastalığı Dışlama Diyeti	Mikrobiyomu olumsuz etkileyen veya intestinal bariyer fonksiyonunu etkileyen gıdaları kısıtlamak üzere tasarlanmış tam gıda diyetidir. Diyet 3 fazlı olarak başlar. Her bir faz 6 hafta sürer ve parsiyel EN (sıvı formül ağızdan veya enterik olarak infüze edilerek) içerir.	Balık dışı deniz ürünleri, süt ürünleri, işlenmiş gıdalar, yapay tatlandırıcılar, emülgatörler, kakao, kahve ve alkol

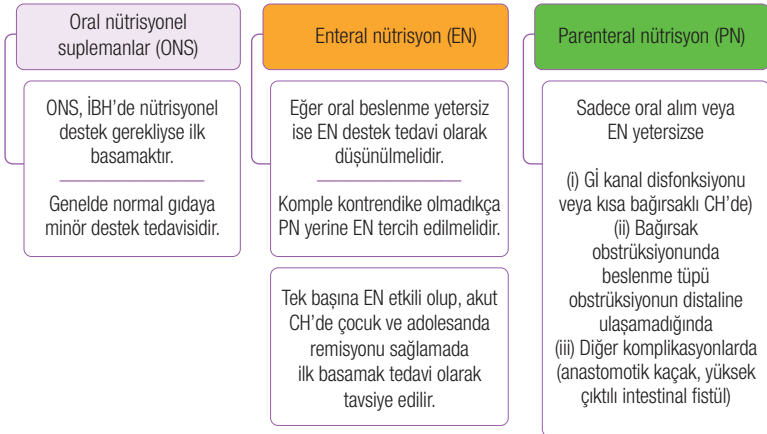
**İBH remisyonda** ise, tüm hastalara taze sebze ve meyvelerden, monoansature yağlar, kompleks karbonhidratlar ve yağsız proteinlerden zengin, ultra işlenmiş gıdalar, ek şeker ve tuzdan fakir **Akdeniz diyeti** genel sağlık ve refah için önerilmektedir.

**İBH aktif hastalarda remisyonu sağlamak üzere genel olarak tavsiye edilen bir "İBH diyeti" yoktur.** Ancak Akdeniz diyeti, spesifik karbonhidrat diyeti, kısa süreli FODMAP diyeti ve parsiyel EN ile birlikte Crohn hastalığı dışlama diyeti önerilebilir.

İntestinal striktürlü semptomatik hastalar lifli, bitki tabanlı gıdaları (ör. çiğ meyve ve sebzeler) yapıları nedeniyle tolere edemezler. Sebze ve meyvelerin daha yumuşak, daha az lifli kıvama, dikkatli çiğneme, pişirme ve işlenmeyle gelmesi, intestinal striktürlü hastaların lif ve geniş yelpazede bitki bazlı gıdaları tüketmelerine olanak sağlar.<sup>(26)</sup> Sindirilmeyen posa, kabuklu elma, marul, brokoli ve mısırdan uzak durulmalıdır.

Hastalarda oral yolla yeterli, gerekli nütrisyonel destek sağlanamadığında başvurulacak yollar Şekil 7'de görülmektedir. Bu yaklaşımlar özellikle CH'da geçerlidir. Enteral nütrisyon (EN) aktif veya remisyonda ÜK'de bunu destekleyen kanıt olmadığından tavsiye edilmemektedir.<sup>(27)</sup>

**Şekil 7.** Aktif İBH'de medikal nütrisyon tedavisi



# ERİŞKİN İBH'DE NÜTRİSYONUN YERİ

İntestinal striktürlü semptomatik hastalar lifli, bitki tabanlı gıdaları (ör. çiğ meyve ve sebzeler) yapıları nedeniyle tolere edemezler.

Oral Nütrisyonel Suplamanlar (ONS) İBH'da nütrisyonel destek gerektiğinde ilk basamak olarak hem poliklinik hem de yatan hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. EN ise oral alım yetersiz olduğunda tercih edilecek nütrisyon şeklidir. "Hastayı besleyemesen de bağırsağını besle" sözü unutulmamalıdır.

Enteral nütrisyon için hastalarda kullanılabilecek erişim yolları;

- Nazogastrik tüp
- Nazojejunal tüp
- Gastrostomi
  - Perkutan, endoskopik, radyolojik, cerrahi
- Jejunostomi
  - Perkutan, endoskopik, radyolojik, cerrahi'dir.<sup>(26)</sup>

Aktif İBH olan hastalarda orta düzeyde yağ içerikli polimerik standart ürün tercih edilmelidir. Spesifik formüller veya substratlar (ör. glutamin, n-3 PUFA) İBH hastalarında EN veya PN'da tavsiye edilmez.<sup>(16,26)</sup> EN ürünlerinin tipi ve içerikleri Tablo-5 'de izlenmektedir.

**Tablo 5.** Enteral Ürün Tipleri ve İçerikleri

Enteral ürün tipi	Polimerik ürünler	Oligomerik (Semi-elementel ve elementel) ürünler	Modüler ürünler	Hastalığa özel ürünler
İçerik	% 40-60 kompleks karbonhidrat ve polisakkarit, % 15-25 tam protein, % 25-50 uzun zincirli TG şeklinde yağ içerir. Standart, konsantre, yüksek proteinli, lif ekli olabilir.	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.	Sadece protein veya karbonhidrat içerir.	Örn. transforme eden büyüme faktörü- $\beta$ (TGF- $\beta$ ) içeren bir ürün vardır.

## 2- Primer Nütrisyonel Tedavi

İki şekilde uygulanmaktadır:

1. Ekskluziv EN (EEN)
2. Parsiyel EN (PEN)

**Ekskluziv EN:** EEN tedavisi tipik olarak 6-8 hafta süreyle %100 kalori alımının ticari olarak uygun oral likid enteral ürünle karşılanmasıdır. Bu ürün oral olarak veya beslenme tüpü yoluyla verilebilir. Hastanın oral yoldan başka bir gıda almasına izin verilmez. Elemental ürün kullanımı gerekli değildir ama intakt protein ürünleri verilebilir.<sup>(26)</sup> EEN CH'da klinik remisyon ve endoskopik yanıtın sağlanmasında çocuklarda erişkinlere göre daha güçlü kanıtları olan, kortikosteroide benzer (%60-80) remisyon oranları sağlayan, kortikosteroidden koruyucu köprü tedavisi olarak düşünülebilir.

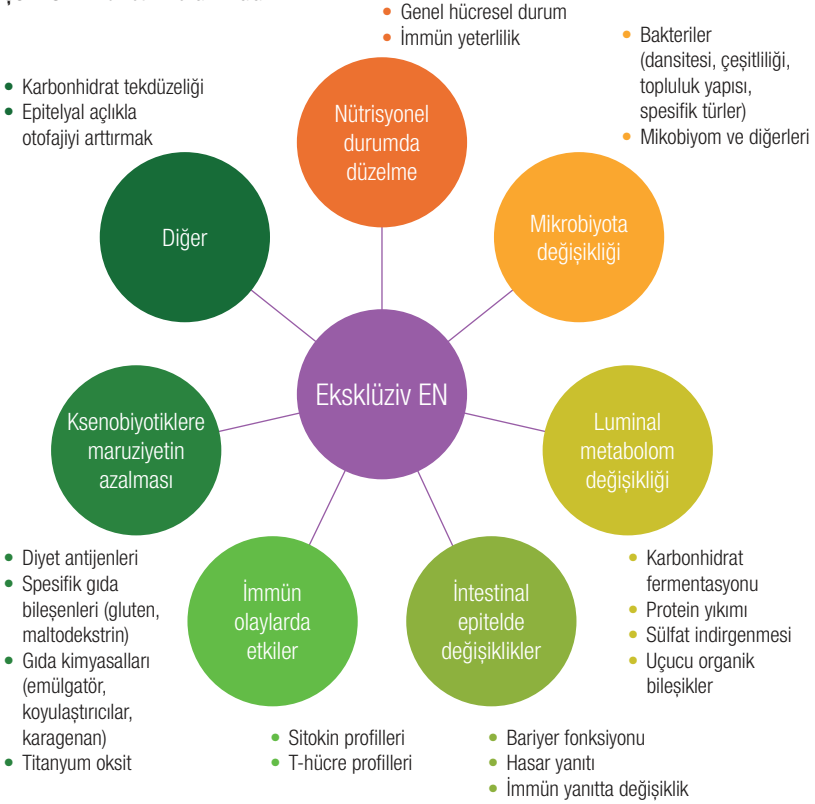
Erişkin Crohn hastalarında da tolere edildiğinde EEN klinik ve biyokimyasal remisyonu sağlamada etkili olabilir.<sup>(28,29)</sup> Günümüzde CH'da post-operatif komplikasyonlardaki azalmadan dolayı, pre-op EEN kullanımı önerilmektedir.<sup>(26, 30)</sup> EEN CH komplikasyonları striktür, apse ve fistüllerin tedavisinde de etkilidir ancak tedavi süresi daha uzun olabilir.<sup>(31)</sup> EEN ve biyolojik ajanların kombinasyonu tek başına tedaviye göre daha etkili bulunmuştur.<sup>(32)</sup> EEN etkisinin multipl potansiyel mekanizmaları şekil 8'de izlenmektedir.<sup>(33)</sup>

**Ekskluziv enteral nütrisyon 6-8 hafta süreli, oral başka gıda alımına izin vermeden, %100 kaloringin enteral ürünlerle karşılanması olarak tanımlanır. CH'da pediatrik yaş grubunda etkinliği daha yüksektir. Ancak erişkinlerde de tolere edildiğinde remisyon sağlanmasında rolü olabilir.**

**Parsiyel EN (PEN):** PEN günlük kalori alımının enteral ürün (kalorinin %50-80'i) ve geri kalanın tam gıda veya modifiye bir diyet olan CH dışlama diyeti (CDED) ile karşılanmasıdır. EEN'a uyum sağlayamayan hastalarda bir alternatif olabilir. CDED spesifik gıdalarla kombine edilmiş bir PEN rejimidir. İntestinal bariyer fonksiyonunu değiştirecek ve /veya mikrobiyomu olumsuz etkileyeceği düşünülen gıdaların dışlandığı veya sınırlandırıldığı bir diyettir. 3 fazda uygulanır; 1. faz 1-6 hafta, 2. faz 7-12 hafta, 3. faz 13 hafta sonrası. 1. fazda posa, taurin ve sature yağdan fakir

# ERİŞKİN İBH'DE NÜTRİSYONUN YERİ

Şekil 8. EEN'un etki mekanizmaları<sup>(18)</sup>



diyet dışında kalorinin yaklaşık %50'si enteral üründen sağlanır. Faz 2 ve 3'de ise enteral ürün kullanımı %25'e iner. CDED nispeten kısa süreli hafif-orta CH'da klinik remisyona ve endoskopik yanıtı sağlamada etkili bir tedavi olabilir.

Önceden PEN CH remisyona idamesinde önerilirken, günümüzde PEN ile EEN'u karşılaştıran kontrollü çalışmaların son bir sistematik derlemesinde PEN'in en az EEN kadar remisyona indüksiyonunda etkili olduğu görülmüştür.<sup>(34,35)</sup> PEN biyolojik ajan tedavilerinin başarısına katkı sağlayabilir.<sup>(36)</sup>

**PEN günlük kalori alımının enteral ürün (kalorinin %50-80'i) ve geri kalanın tam gıda veya modifiye bir diyet olan CH dışlama diyeti (CDED) ile karşılanmasıdır.**

# ERİŞKİN İBH'DE NÜTRİSYONUN YERİ

## Parenteral Nütrisyon (PN)

Sindirim kanalından optimal beslenmeyi sağlayamayan intra-abdominal apse ve/veya flegmonöz inflamasyonu olan İBH hastalarında kısa süreli PN cerrahi sonuçlarını iyileştirmek ve cerrahi tedaviye kadar köprü olarak infeksiyon ve inflamasyonu azaltmak üzere bağırsak istirahati sağlamak için kullanılabilir. PN ayrıca yüksek çıktılı Gİ fistül, uzamış ileus, kısa bağırsak sendromu (KBS)'da, oral ve EN denenmiş ve başarısız olmuşsa veya enteral erişim olası değil veya kontrendikeyse önerilir.

**PN intra-abdominal apse ve/veya flegmonöz inflamasyon, yüksek çıktılı Gİ fistül, uzamış ileus, kısa bağırsak sendromu varsa, oral ve EN denenmiş ve başarısız olmuşsa veya enteral erişim olası değil veya kontrendikeyse önerilir.**

## Mikrobiyota modülasyonu

İBH'da mikrobiyotada disbiyozis izlenir ancak İBH nedeniyle mi disbiyozis gelişiyor ya da disbiyozis nedeniyle mi İBH gelişiyor tam açıklığa kavuşmamıştır. "Disbiyozis" mikrobiyotada bakteri sayısı, çeşitliliği ve stabilitesinde azalma olarak tanımlanır. Mikrobiyota modülasyonunda diyet, probiyotik, prebiyotik, antibiyotik ve fekal mikrobiyal transplantasyon kullanımı yer almaktadır. Ancak İBH 'da mikrobiyota modülasyonu tabanlı tedavilerin girmesi için daha ileri çalışma ve kanıtlara gereksinim vardır.<sup>(37)</sup>

*KBS'de nütrisyonel yaklaşım* ilgili bölümde anlatılacaktır.

*Pre-peri-postoperatif nütrisyonel yaklaşım* ilgili bölümde anlatılacaktır.

*İBH tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı nütrisyonel eksiklikler* ilgili bölümde anlatılacaktır.

### Ana Noktalar

- 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. Hegazi R, Miller A and Sauer A. Evolution of the diagnosis of malnutrition in adults: a primer for clinicians. *Front Nutr* 2024; 11:1169538
2. 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
3. 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
4. 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
5. Organization WH. Fact sheet—Malnutrition. World Health Organization. (2024)
6. 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, Laferrère 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–.
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. Neelam PB, Sharma A, Sharma V. Sarcopenia and frailty in inflammatory bowel disease: Emerging concepts and evidence. *JGH Open*. 2024 Jan; 8(1): e13033
13. Balestrieri P, Ribolsi M, Guarino MPL, Emerenziani S, Altomare A, Michele Cicala. Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients* 2020; 31(12): 372
14. Lin A, Micic D. Nutrition considerations in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutr Clin Pract* 2021;36(2):298-311
15. Jablonska B, Mrowiec S. Nutritional Status and Its Detection in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients* 2023; 15:1991

16. 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
17. Chiu, E, Oleynick C, Raman M, Bielawska B. Optimizing Inpatient Nutrition Care of Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease in the 21st Century. *Nutrients* 2021; 13: 1581.
18. Valvano M, Capannolo A, Cesaro N, Monaco S, Magistrone M, Viscido A, Latella G. Nutrition, Nutritional Status, Micronutrients Deficiency, and Disease Course of Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients* 2023;15:3824
19. Organization WH. Fact sheet—Obesity and overweight. World Health Organization. (2024).
20. Kaazan P, Seow W, Yong S, Heilbronn LK, Segal JP. The impact of Obesity in Inflammatory Bowel Disease. *Biomedicines* 2023; 11:3256
21. Kim JH, Oh CM, Yoo JH. Obesity and novel management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2023; 29(12): 1779-94
22. Fatani H, Olaru A, Stevenson R, Alharazi W, Jafer A, Atherton P, et al. Systematic review of sarcopenia in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2023;42(8):1276-91
23. Calvez V, Becherucci G, Covello C, Piccirilli G, Mignini I, Esposito G, et al. Navigating the Intersection: Sarcopenia and Sarcopenic Obesity in Inflammatory Bowel Disease. *Biomedicines* 2024; 12: 1218
24. Huang X, Xiao M, Jiang B, Wang X, Tang X, Xu X, et al. Prevalence of frailty among patients with inflammatory bowel disease and its association with clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2022; 22: 534
25. 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.
26. 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(3):521-532.
27. Reznikov EA, Suskind DL. Current Nutritional Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Improving Clinical Remission Rates and Sustainability of Long-Term Dietary Therapies. *Nutrients* 2023; 15: 668
28. Melton SL, Fitzpatrick JA, Taylor KM, Halmos EP, Gibson PR. Lessons from an audit of exclusive enteral nutrition in adult inpatients and outpatients with active Crohn's disease: a single-centre experience. *Frontline Gastroenterol.* 2022 Jun 24; 14(1): 6-12
29. Kakkadasam Ramaswamy P; Gold Coast Inflammatory Bowel Diseases Research Group. Exclusive enteral nutrition with oral polymeric diet helps in inducing clinical and biochemical remission in adults with active Crohn's disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2022; 46(2): 423-32
30. Shariff S, Moran G, Grimes C, Cooney RM. Current use of EEN in pre-operative optimisation in Crohn's disease. *Nutrients* 2021;13: 4389
31. Yang Q, Gao X, Chen H, Li M, Wu X, Zhi M, Lang P, Hu P. Efficacy of exclusive enteral nutrition in complicated Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 995–1001
32. Wang W, Yin A, Wang J, Li J, Cheng J, Kang J, et al. Real-world evidence of combined treatment of biologics and exclusive enteral nutrition in patients with ileum dominant Crohn's disease: A multicenter study. *Clin Nutr* 2024; 43(6): 1291-8

33. Melton SL, Taylor KM, Gibson PR, Halmos EP. Review article: Mechanisms underlying the effectiveness of exclusive enteral nutrition in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2023; 57(9): 932-47
34. González-Torres L, Moreno-Álvarez A, Fernández-Lorenzo AE, Leis R, Solar-Boga A. The Role of Partial Enteral Nutrition for Induction of Remission in Crohn's Disease: A Systematic Review of Controlled Trials. *Nutrients* 2022; 14: 5263
35. Limketkai BN, Godoy-Brewer G, Parian AM, Noorian S, Krishna M, Shah ND, White J, Mullin GE. Dietary Interventions for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21(10): 2508-52
36. Zhou S, Huang Z, Hou W, Lin Y, Yu J. Prospective study of an adalimumab combined with partial enteral nutrition in the induction period of Crohn's disease. *Inflamm Res* 2024; 73:199-209
37. Parigi TL, Vieujean S, Paridaens K, Dalgaard K, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Efficacy, Safety, and Concerns on Microbiota Modulation, Antibiotics, Probiotics, and Fecal Microbial Transplant for Inflammatory Bowel Disease and Other Gastrointestinal Conditions: Results from an International Survey. *Microorganisms* 2023 Nov 19;11(11):2806

# İBH'DE REPLASMAN VE PROFİLAKSİ TEDAVİLERİ

## Taylan Kav

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

İBH tedavisinde kullandığımız ilaçlar hastaları enfeksiyonlara yatkın hale getirmektedir. İBH tedavisinde kullanılan ilaçların immünsupresyon düzeylerini bilmek, hafif veya orta-şiddetli immünsupresyon (İS) ayrımı önemlidir (Tablo 1).

**Tablo 1.** İmmün İBH tedavisinde kullanılan ilaçların immünsupresyon derecesi

İlaç	İmmünsupresyon derecesi	Öneri
Aminosalisilat	Yeşil	Sistemik etkisi yoktur
Topikal steroid	Yeşil ve Sarı	Budesonid > 6 mg gün orta derecede immünsupresyon
Sistemik steroid	Sarı ve Kırmızı	>20 mg, >2 hafta ciddi immünsupresyon
Vedolizumab	Purpür	Bağırsak selektif, GI enfeksiyon riski artmış
MTX / AZA	Sarı ve Kırmızı	MTX <20 mg/hf, AZA < 3mg/kg/gün düşük immünsupresyon
Siklosporin Takrolimus Anti- TNF Jak İnhibitörleri Ustekinumab	Kırmızı	Kombinasyon tedavileri ile risk artmaktadır. Anti-TNF'ler, ustekinumab ve JAK inhibitörlerine göre daha fazla immünsupresyona neden olmaktadır.

- 5- ASA (mesalazin) immünsupresyon yapmaz.
- Vedolizumab bağırsak özgül bir tedavidir GİS dışı oportunistik enfeksiyon riski düşüktür.
- Romatoloji serileri ustekinumab ve JAK inhibitör tedavileri ile enfeksiyon riskinin düşük olduğunu göstermektedir.
- Steroidler
  - >20 mg/hf orta derecede İS yapmakta
  - Budesonid < 6 mg/ gün uzun süreli kullanım düşük İS
  - Topikal lavmanlar genelde güvenli, düşük İS
- Anti-TNF'ler, ustekinumab ve JAK inhibitörleri
  - Orta derecede immünsupresyon yapmakta

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'DE REPLASMAN VE PROFİLAKSİ TEDAVİLERİ

İBH hastalarında artmış bir enfeksiyon riskinden bahsedilemez. Bu nedenle kronik enfeksiyonlar toplumda görülen oranlarda saptanır. Hastalar ilk tanı aldıkları anda 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 İgG antikorları bakmanın bir faydası yoktur. Aktivasyon ile gelen İBH hastalarında virüs yükü değerlendirilmesi daha uygun bir yaklaşımdır.

**Epstein Barr Virüsü (EBV):** İBH hasta popülasyonunun  $>75'$ inde EBV İgG pozitifdir.

- Azatioprin (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. Toplumda aşı karışıklığının çok yaygın olduğu unutmamalı ve aşı ile ilgili olumsuz yorumlardan kaçınmak gereklidir. Aşı ile ilişkili olabilecek yan etkilerin profesyonel kanallar üzerinden tartışılması ve bildirimlerinin yapılması uygun bir yaklaşım olacaktır. Unutmayalım ki aşılama, insanın hayatını diğer ilaçlara göre çok daha fazla oranda uzattığı gösterilmiş değerli bir yöntemdir.

**Hepatit A:** İlk tarama sırasında HAV seronegatif olduğu saptanan hastalara aşılama önerilmelidir.

- İki doz aşı altı ay ara ile yapılmalıdır. Antikor cevabı bakılması veya rapel gerekmemektedir.

**Hepatit B:** Türkiye de HBV prevalansı %4 olarak bildirilmektedir.

- Serolojik taramada HBsAg, Anti HBsAb ve Anti HBe İgG bakılmalıdır.
- Doğal yolla antikor geliştirmiş olan bireylerde aşılama gerekmemektedir.

HBV aşısına %10 civarında yanıtızlık olduğu bilinmektedir. Aşılama sonrası kesinlikle antikor cevabı gözden geçirilmelidir. Anti HBs titresini  $>10$  IU/L olması hedeflenmeli, belirli aralıklarla titre kontrol edilmeli,  $<10$  IU/L olan hastalarda hatırlatma dozu önerilmelidir.

- Hatırlatma dozu 0, 1, 6. aylarda çift doz aşı uygulaması ile yapılabilir.

# İBH'DE REPLASMAN VE PROFİLAKSİ TEDAVİLERİ

**Varicella Zoster:** İBH hastalarında artmış bir varicella zoster riskinden bahsetmek mümkündür. Özellikle immünsupresif ilaçlar kombine edildiklerinde risk daha da artmaktadır.

- 50 yaş üzerindeki bütün hastalara önerilmeli
- Mümkünse immünsupresif tedavi öncesinde verilmelidir, ancak tedavi altındaki hastalarda antikor cevapları anlamlı farklı değildir.

**Influenza Aşısı:** Ulusal rehberlere göre aşılama yapılmalıdır. Genelde influenza aşısına karşı toplumda uyum sorunu olduğu bilinmektedir.

- Aşının mevsimsel bütün gripleri önlemediği, sadece ciddi seyredebilecek suşlardan koruduğu unutulmamalıdır.
- WHO tarafından onaylanan aşılardan yıllık olarak Eylül ve Ekim ayı içinde yapılması önerilmektedir.

**Human Papilloma Virüs:** Genel koruyucu hekimlik açısından değerlendirilmelidir, inaktive aşıdır, güvenle yapılabilir. Ülkemizde zorunlu aşı şeması içinde değildir. Pahalı olmakla birlikte uzun dönem serviks kanseri riskini azaltması nedeniyle önerilebilir.

- Bütün erkek ve kadınlara önerilmektedir. 11-15 yaş arasında 2 doz aşı yeterliyken, 15 yaş üzerinde 3 doz yapılması tavsiye edilmektedir. Her iki cinsiyet için 26 yaşından sonra yapılması tartışılmalıdır. Yaş sınırı olarak 26 yaş kullanılabilir.

**Diğer Aşılar:** İBH hastalarında özellikle yapılmış bir çalışma olmamakla birlikte meningokok ve pnömokok aşuları risk altındaki hastalara önerilmektedir. Sağlık Bakanlığının önerileri doğrultusunda aşılama yapılmalıdır. COVID 19 veya daha sonra karşılaşılabileceğimiz koronavirüs varyantları için geliştirilecek aşılardan ulusal önerilere uygun olarak yapılmalıdır.

- Vedolizumab alan hastalarda JC virüs taraması yapılmasına gerek yoktur.

**Genel olarak:** Hastalar ilk tanı anından itibaren aşılama ile önlenebilen hastalıklar açısından taranmalıdır. İlaç değişikliği yapılırken aşılama kontrol etmek uygun bir yaklaşım olabilir.

- Mümkün olan en az İS döneminde yapılmalı, hastalık yatıştığı dönemler aşılama ve eksiklerin gözden geçirilmesi, koruyucu hekimlik uygulamalarının yapılması için uygun zamanlardır.

# İBH'DE REPLASMAN VE PROFİLAKSİ TEDAVİLERİ

- Zorunluluk olmadıkça canlı aşılardan kaçınılmalı, immünsupresif tedavi aşılama için ertelenmemelidir.

## Anemik Olguların Değerlendirilmesi

Demir eksikliği anemisi (DEA) sıklığı İBH hastalarında %74'e kadar çıkabilmektedir. İnflamasyon nedeniyle kanama, kan kaybı ve demir emilimde bozulmalar nedeniyle gelişmektedir. İlk tanı anında veya takip sırasında tanı konabilmektedir. DEA ile İBH şiddeti doğru orantılıdır. DEA saptandığında tedavi edilmelidir, hedef anemiyi düzeltmek ve demir depolarını tamamen doldurmaktır. İBH hastalarında sık görülen anemi türleri ve tanı kriterleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.** İBH hastalarında anemi türleri, tanı kriterleri ve tedavi yöntemleri

Anemi türü	Anemi Tanımı	Tanı	Mikroskopisi	Tedavi
DEA	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kadın Hb &lt;12 g/dL</li><li>• Erkek &lt; 13 g/dL</li><li>• Hamile Hb &lt; 11 g/dL</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Düşük serum demiri</li><li>• Düşük ferritin &lt; 30 ug/L</li><li>• İnflamatuvar hastalıkta &lt; 100 ug/L</li><li>• Düşük transferrin saturasyonu (TSAT &lt;%20)</li><li>• Transferrin artmış</li><li>• MCH düşük</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mikrositer</li><li>• Hipokrom eritrositler</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Oral veya IV demir tedavisi</li></ul>
Vitamin B12 Eksikliği		<ul style="list-style-type: none"><li>• Düşük B12 düzeyleri</li><li>• Artmış metilmalonik asit</li><li>• Artmış homosistein</li><li>• Artmış MCH</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Megaloblastik anemi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Oral veya IM B12 tedavisi</li></ul>
Kronik Hastalık Anemisi (KHA)		<ul style="list-style-type: none"><li>• Düşük retikülosit sayısı</li><li>• Demir düşük</li><li>• Düşük TSAT (&lt;%20)</li><li>• Transferrin normal veya azalmış</li><li>• Normal veya artmış ferritin (&lt;100)</li><li>• Düşük veya normal MCH</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Normokrom</li><li>• Normositer eritrositler</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Altta yatan hastalık tedavisi</li><li>• Kan transfüzyonu</li><li>• Eritropoez uyaran ilaçlar</li></ul>
DEA ve KHA		<ul style="list-style-type: none"><li>• Normal veya artmış transferrin saturasyonu</li><li>• Normal veya azalmış MCH</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipokrom eritrositler</li></ul>	

# İBH'DE REPLASMAN VE PROFİLAKSİ TEDAVİLERİ

- Proton pompa inhibitörleri, sülfasalazin, metotreksat veya azatioprin kullanan hastalarda DEA açısından dikkat edilmelidir.

Demir tedavisi: Hastalık aktif veya Hemoglobin < 10 g/dL ise IV 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 alınmalıdır. İBH hastalarında DEA tedavisine yönelik yaklaşım Şekil 1'de özetlenmiştir.

**Şekil 1.** Demir eksikliği anemisinde temel tedavi algoritması



- Demir tedavisi sırasında görülen yan etkiler zamanla azalır.
- GIS yan etkileri varsa tok alınabilir.
- 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 edilmelidir.

- Günlük 65 mg elemental demir içeren ilaçların günde bir kez verilmesi yeterlidir. GIS şikayetleri yapma olasılığını azaltmak için alterne olarak bir gün arayla da verildiğinde benzer etkinliği sağladığı görülmüştür. İBH hastalarında öncelikle bu şekilde tedavi önerilebilir. Oral demir tedavisini hasta tolere edemezse IV demir tedavine geçilmelidir.



# İBH'DE REPLASMAN VE PROFİLAKSİ TEDAVİLERİ

- Aktif İBH varlığında veya şiddetli demir eksikliği varlığında ilk seçenek IV demir tedavisi olmalıdır.
- Oral demir tedavisinde yeni demir preparatları kullanıma girmiştir. Ferrik maltol ve sukrozomiyal demir kullanımı yan etkilerin az olması nedeniyle önerilebilir. Oral ferrik maltol İBH hastalarında IV demir tedavisi kadar etkin bulunmuştur. Bulunabilir olduğu zaman hafif şiddetli DEA tedavisinde öncelikli olarak seçilebilir.

Vitamin B12 eksikliği saptanan hastalarda tedavi verilmez. Metotreksat alan hastalara folat desteği verilmesi unutulmamalıdır.

## Venöz Tromboemboli (VTE) Risk Değerlendirilmesi

İBH seyri sırasında VTE riski artmaktadır. İBH hastalarında VTE riskinin ortalama 2 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. 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, ÜK 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 malnütrisyon olarak sayılabilir. Bu nedenlerle kilo kontrolü, steroid kullanımının sınırlandırılması ile vitamin D ve kalsiyum eksikliğine yol açabilecek nütrisyonel eksikliklerin önlenmesi önemlidir. Kan vitamin D düzeyleri < 20 ise destek verilmelidir. Vitamin D3 50 000 IU / hafta, 8 hafta tedavi sonrasında günlük 2000 IU olarak uygulanmalıdır.

# İBH'DE REPLASMAN VE PROFİLAKSİ TEDAVİLERİ

- Yukarıda sayılan osteoporoz 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 (Günlük 800-1200 mg kalsiyum ve 800 - 1500 IU vitamin D3) 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.

## İmmünespresif Tedavi Altında

### HBV Reaktivasyon Riskinin Değerlendirilmesi

İBH tedavisinde kullanılan ilaçlarla HBV reaktivasyonu nadir değildir. Tedavi sırasında hafif yükselmelerden KC yetmezliğine kadar değişen tablolara yol açabilir. Amacımız hastaları HBV reaktivasyonundan korumaktır. HBV serolojisinin değerlendirilmesi tabloda verilmiştir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Hepatit B virüs belirteçlerinin yorumlanması

Tarama test sonucu			Yorum	Yönetim	Aşılama
HBs Ag	Anti HBe IgG	Anti HBs			
+	+	-	Kronik Hepatit B	Ek tetkikler gerekli	Hayır
-	+	+	Geçirilmiş HBV enfeksiyonu, bağışık	Kemoterapi veya immünespresif 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

- HBV reaktivasyonu nedir? HBs Ag pozitif bir hastada: Başlangıca göre HBV DNA da x2 log artış veya daha önce HBV DNA negatifken 3 log (1000 IU/mL) saptanması veya eğer başlangıç bilinmiyorsa DNA 4 log (10000 IU) bulunmasıdır.
- HBs Ag negatif, anti HBe IgG hastalarda reaktivasyon; HBV DNA saptanması veya HBsAg serokonversiyonu görülmesidir.
- Anti HBs varlığı reaktivasyon riskini ciddi azaltır ancak engellemez.

# İBH'DE REPLASMAN VE PROFİLAKSİ TEDAVİLERİ

İBH tedavisinde kullanılan ilaçların HBV reaktivasyon riskleri Tablo 4'te gösterilmiştir. HBV serolji 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.
- İS tedavi öncesinde HBV DNA > 2000 IU olan hastaların kronik HBV olabileceği unutulmamalı İBH tedavisinden bağımsız olarak tetkik edilmelidir.
- İlaç seçiminde genetik bariyeri yüksek entekavir veya tenofovir seçilmelidir.

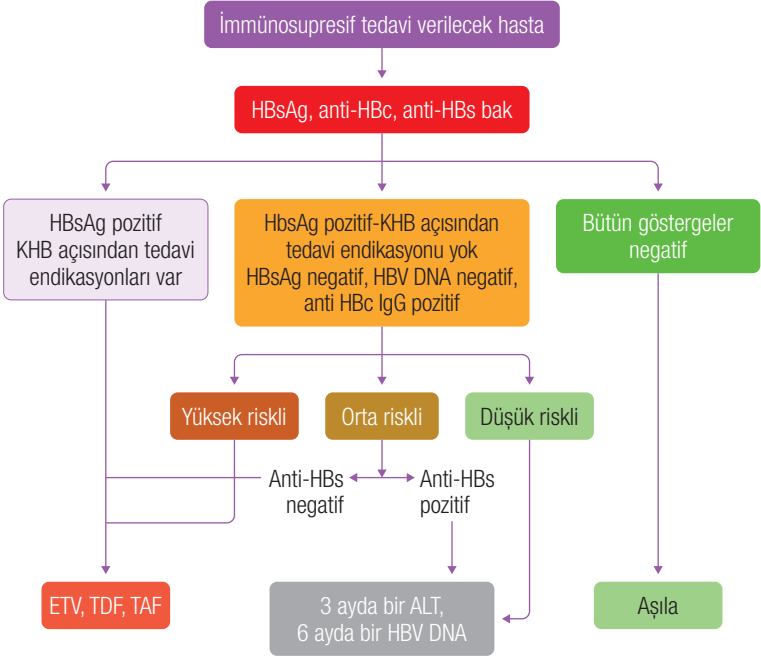
**Tablo 4.** İmmünsupresif ajanların HBV reaktivasyon riskleri

(■ Profilaktik tedavi öncelikli, ■ Preemptive yaklaşım öncelikli)

Risk Düzeyi	HBV Serolojisi	
	Hbs Ag +	HBs Ag -/ Anti Hbc IgG +/ Anti HBs +
Yüksek (> %10)	<span style="color: #f4a460;">■</span> Anti-CD20 monoklonal antikorlar: Ritüksimab  <span style="color: #f4a460;">■</span> Steroid (yüksek doz) ≥20 mg/gün ≥4 hafta  <span style="color: #f4a460;">■</span> Anti-TNF ajanlar: Adalimumab, infliksimab, golimumab, sertolizumab  <span style="color: #f4a460;">■</span> Antrasiklinler  <span style="color: #f4a460;">■</span> Allojeneik kök hücre nakli  <span style="color: #f4a460;">■</span> Hematopoetik kök hücre nakli (allojenik ve otolog)	<span style="color: #f4a460;">■</span> Anti-CD20 monoklonal antikorlar: ritüksimab vb.  <span style="color: #f4a460;">■</span> Allojeneik kök hücre nakli
Orta (%1-10)	<span style="color: #f4a460;">■</span> Sitotoksik kemoterapi (Antrasiklinler hariç)  <span style="color: #f4a460;">■</span> Düşük potensli anti-TNF ajanlar: etanersept  <span style="color: #f4a460;">■</span> Steroid (orta doz): ≥4 hafta boyunca 10-20 mg/gün  <span style="color: #f4a460;">■</span> Ustekinumab	<span style="color: #90ee90;">■</span> Antrasiklinler  <span style="color: #90ee90;">■</span> Otolog hematopoetik kök hücre nakli  <span style="color: #90ee90;">■</span> Yüksek potensli Anti-TNF ajanlar: • Adalimumab      • Sertolizumab • İnfliksimab      • Ustekinumab • Golimumab,
Düşük (<%1)	<span style="color: #f4a460;">■</span> Metotreksat  <span style="color: #f4a460;">■</span> Azatioprin  <span style="color: #f4a460;">■</span> Steroid (düşük doz <10mg/gün)	<span style="color: #90ee90;">■</span> Sitotoksik kemoterapi (antrasiklinler hariç)  <span style="color: #90ee90;">■</span> Steroid (yüksek doz )≥20 mg/gün  <span style="color: #90ee90;">■</span> Düşük potensli Anti-TNF ajanlar: Etanersept

# İBH'DE REPLASMAN VE PROFİLAKSİ TEDAVİLERİ

**Şekil 2.** İmmüno-supresif 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 immüno-supresif tedavi alacaklarsa (kemik iliği nakli ve rituksimab gibi) profilaktik tedavi önerilmektedir. HBV reaktivasyonu yönünden düşük riskli immüno-supresif 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.



## 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, Kirchgesser J, MacMahon E, Magro F, Maaser C, de Ridder L, Taxonera C, Toruner M, Tremblay L, Scharl M, Vietg 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>



**İdris Kurt, Ahmet Tezel**

Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

## FERTİL DÖNEMDE AİLE DANIŞMANLIĞI

- İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) doğurganlık çağındaki yaş grubunu daha sık etkiler. Tüm gebelikler planlı şekilde oluşmadığından, her İBH hastasına gebelik öncesi aile danışmanlığı yapılması önerilmektedir. Bu danışmanlık yoluyla ebeveyn kaygıları (hastalık kalıtımı, ilaç yan etkileri, ilaç kullanımının gerekliliği...) giderilir, hastalığın remisyonunun hedeflendiği anlatılır, anemi ve vitamin eksiklikleri giderilir, nütrisyonel durum düzeltilir ve olası teratojenik ilaçlar kesilir.<sup>(1)</sup>
- Fertil dönemdeki İBH hastalarında seksüel fonksiyon, birçok faktöre bağlı olarak, belirgin oranda etkilenebilmektedir. Seksüel disfonksiyon; hastalık aktivitesine (aktif inflamasyon, halsizlik, rahatsızlık hissi, perianal hastalık, kötü görünüş korkusu), depresyon varlığına, ilaçlara (kortikosteroid örneğinde kilo alımı, akne, hipertrikoz; metoreksat, sülfasalazin örneklerinde erektil disfonksiyon) ve operasyonlara (otonom sinir yaralanmalarının sonucu oluşan erektil disfonksiyon) bağlı olarak gelişebilir.
- İnfertilitenin, 6 ayı aşan korunmasız cinsel ilişkiye rağmen hamile kalınmaması halinde araştırılması önerilmektedir. 40 yaş üstü hastalarda ise bu süre 4 aydır.<sup>(2)</sup> Her iki cinsiyette de aktif hastalık durumunda fertilitede azalma izlenebilmektedir. Genel olarak kullanılan ilaçlar güvenli olmakla birlikte, sülfasalazinin oligospermi ve astenozospermiye neden olarak infertilite yapabildiği, kadınlarda daha fazla olmak üzere pelvik cerrahiler sonrası fertilitede ve doğurganlıkta azalma izlenebilmektedir.<sup>(1)</sup>
- İnfertilite yanında, unutulmamalıdır ki, bilgi eksikliği de **1/3 oranına ulaşan gönüllü çocuk yapmama durumu ile sonuçlanabilmektedir.**<sup>(1,2)</sup>

## PREKONSEPSİYONEL DANIŞMANLIK

- Prekonsepsiyonel danışmanlıkta yapılması gerekenler başlıklar halinde aşağıda sıralanmıştır:<sup>(3,4)</sup>



# FERTİL DÖNEMDEKİ İBH OLGULARINDA HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

- ▶ 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 sağlanması
- ▶ Tedavide kullanılan ilaçların güvenliğinin gözden geçirilmesi
- ▶ Hastalık monitörizasyonu ve tedavisi için bireyselleştirilmiş plan oluşturulması
- ▶ Gebelik ve laktasyon esnasında ilaç tedavisinin devamının risk ve yararlarının konuşulması

Yapılan çalışmalarda prekonsepsiyonel danışmanlık verilen hastalarda gebelik sonuçları daha iyi olmaktadır. Hastaların anksiyeteleri giderilmekte, ilaç kompliyansı artmakta, zararlı madde kullanımı kesilmekte, gebelik esnasında hastalık alevlenmeleri ve bebek komplikasyonları azaltılmaktadır.

- **Konsepsiyon öncesi kalıtım açısından bilgilendirme**
  - ▶ İBH hastalarının birinci derece akrabalarında %12-20 arasında değişen inflamatuvar bağırsak hastalığı olduğu saptanmıştır.<sup>(5,6)</sup> Popülasyon bazlı çalışmada birinci derece akraba etkilenimi varlığında Crohn hastalığı görülme riskinin 8 kat, ülseratif kolit görülme riskinin 4 kat arttığı izlenmiştir.<sup>(5)</sup> İki kideden fazla birinci derece akraba etkilendiğinde riskin 57 kat arttığı belirlenmiştir.<sup>(7)</sup> Her iki ebeveynin etkilendiği popülasyon bazlı çalışmada, çocuklarda İBH izlenme oranının %30'lara kadar yükseldiği belirtilmektedir.<sup>(8)</sup>
- **Konsepsiyon öncesi zararlı maddelerin kesilmesi**
  - ▶ Sigara, alkol, opiat, narkotik ilaçların kesilmesi gerekmektedir.
- **Konsepsiyon öncesi servikal kanser taraması ve aşilar**
  - ▶ Konsepsiyon öncesi servikal smear ile servikal kanser taraması ve rutin aşuların sorgulanması gerekmektedir.
  - ▶ İmmünosupresif altındaki İBH hastalarında cansız aşilar güvenle uygulanabilir. Canlı aşilar kontrendikedir.

# FERTİL DÖNEMDEKİ İBH OLGULARINDA HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

- ▶ Gebe adaylarının hepatit B, pnömokok ve tetanoz aşılı güncel olmalıdır. Küçük molekül, immünmodülatör ve biyolojik ajan alan anne adayının Rubella immünitesi önemli olup, obstetrik ekibe MMR (kızamık, kızamıkçık, kabakulak) ve Varicella dahil canlı aşılardan immünosupresif tedaviye ara vermeden yapılamayacağını bildirmek gerekmektedir. Gebe aday ve gebelerin grip sezonunda cansız influenza aşısını yaptırmaları gerekmektedir. Covid-19 aşısı da gebelik ve laktasyon periodlarında güçlü şekilde önerilmektedir.<sup>(2)</sup>
- **Konsepsiyon öncesi anemi, mikronütrient eksikliği, malnütrisyon yönetimi**
  - ▶ Anemi ve vitamin eksikliklerinin saptanması halinde tedavi edilmeleri gerekmektedir. İBH hastalarında malnütrisyon sık görülmekte ve tedavi edilmediği takdirde infertiliteye neden olabilmektedir.
  - ▶ İBH hastalarında mikronütrient durum takibi yıllık, konsepsiyon öncesi optimizasyonu ise 3-6 ay öncesinde yapılmalıdır. Folik asit takviyesine konsepsiyondan 4 hafta önce başlanıp, konsepsiyon sonrası 12 haftaya kadar devam edilmelidir. Önerilen doz 1 mg/gündür. Sülfasalazin alan hastalarda 2 mg/güne kadar çıkılması önerilmektedir. Bunun yanında demir (eksikliğin yerine konması, risk devam ediyor ise gebelikte 30-60 mg/gün devamı), B12, kalsiyum (kortikosteroid almakta ise 800-1000mg/gün kalsiyum ve 800 IU/gün vitamin D), vitamin D (eksik var ise günlük 2000 IU, yok ise günlük 400 IU) replasmanları, enerji ve protein desteği (ilk, ikinci ve üçüncü trimesterler için: +70 kcal/gün, +260 kcal/gün, +500 kcal/gün; laktasyon dönemi için: +500 kcal/gün) önerilmektedir.<sup>(3)</sup>
- **Konsepsiyon öncesi aktif hastalık önemi**
  - ▶ Konsepsiyonda aktif hastalık varlığında doğum ilişkili komplikasyonlar artmaktadır. Aktif hastalık varlığında daha fazla preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve gestasyon yaşına göre küçük bebek durumları izlenmiştir. Remisyonda gebe kalanların gebelik sonlanımları, İBH olmayan gebelik sonlanımları ile benzer saptanmıştır. Bu nedenle konsepsiyon öncesi hastanın en az 3-6 aylık remisyon döneminde olması önerilmektedir.
  - ▶ Bu amaçla konsepsiyon öncesi klinik değerlendirme, biyomarker kontrolü, endoskopik durumun değerlendirilmesi ve gerekir ise kesitsel incelemenin yapılması gerekmektedir. İlaç düzeyi tayini de gebelik öncesi doz optimizasyonun yapılmasına olanak verecektir.<sup>(1-4)</sup>

# FERTİL DÖNEMDEKİ İBH OLGULARINDA HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

- **Konsepsiyon öncesi ilaç yönetimi**
  - Gebelik öncesi metotreksat (3 ay öncesinden), tofasitinib, upadasitinib, filgotinib (4 hafta öncesinden), ozanimod (3 ay öncesinden) gibi küçük moleküllerin de sonlandırılmaları, kortikosteroidlerin dozunun azaltılması, mümkün ise kesilmesi uygundur. Diğer ilaçlara devam edilebilir.
  - Konsepsiyon öncesi, doz optimizasyonu açısından tiopürin ve biyolojik grubu ajanların ilaç düzeyleri kontrol edilmelidir.<sup>(1,4)</sup>

## KADIN İBH OLGULARINDA TEDAVİNİN DÜZENLENMESİ VE ÖNERİLER

### Gebelikte ilaç kullanımının yönetimi <sup>(1,2,4,9,10)</sup>

Gebelik esnasında ilaç yönetimi, remisyonun sürdürülmesi ve atakların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

### 5-Aminosalisilat preparatları

- **Sülfasalazin**
  - Gebelikte kullanımı güvenli kabul edilmektedir. İçeriğindeki sülfapiridin bileşiği folat metabolizmasını bozduğu için (dihidrofolat redüktaz inhibisyonu ile folat sentezini engeller) tedaviye eş zamanlı 2 mg/gün folat desteği önerilmektedir.
- **Mesalazin**
  - Düşük riskli, güvenli olarak kabul edilmektedirler. Bunun yanında dibütil ftalat kaplama içeren aminosalisilatlar bebekte ürogenital malformasyona neden olabileceğinden, bu kaplamayı içermeyen farklı bir aminosalisilat ile değiştirilmelidir. Ülkemizde mesalazin içeren preparatlar dibütil ftalat kaplama içermediklerinden güvenli kullanılabilirler.
- **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 ve preeklampsi riski düşük de olsa mevcuttur.

# FERTİL DÖNEMDEKİ İBH OLGULARINDA HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

- ▶ Fetal açıdan birinci trimesterde kullanıldığında orofarengeal malformasyon riski, ikinci ve üçüncü trimesterde kullanıldıklarında infantlarda enfeksiyon olasılığı dikkate alınmalıdır.
- ▶ Budesonid ve budesonid MMX formu güvenli olarak gebelikte kullanılabilir.

## • Tiopürinler

- ▶ Gebelik esnasında düşük riskli, güvenli olarak kabul edilmektedirler. Hasta, monoterapi altında gebe kaldı ise tiopürin tedavisine devam edilir. Biyolojik ajan ile dual kullanımlarda, hastalık uzun süreli remisyonda ise tiopürinlerin kesilmesi düşünülebilir. Bu durumda anti-TNF ilaç düzeyinin ölçülmesi karar vermede yararlı olacaktır. Gebelik esnasında izlenebilecek idiyosenkratik yan etkilerinden ve yavaş başlangıçlı etkilerinden dolayı daha önce tiopürin kullanılmamış ise ilk kez başlanması önerilmemektedir.

## • Metotreksat ve Talidomid

- ▶ Teratojenik olduklarından gebelik esnasında kesinlikle kontraendikedirler.

## • JAK (Janus Kinaz) inhibitörleri (tofasisitinib, upadasitinib, filgotinib), S1P (Sfingozin 1 Fostataz) modülatörü (ozanimod)

- ▶ Bu ilaçlar gebelikte kontraendikedirler.

## • Kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus)

- ▶ Kanıt düzeyi düşük çalışmalarda düşük riskli görünse de, veriler yetersiz olduğundan, kullanımlarında dikkatli olunmalıdır. Gebede hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel diyabet riski taşırlar. Yenidoğanlarda hiperkalemi açısından dikkatli olunmalı ve böbrek fonksiyon takibi yapılmalıdır. İlaç etkileşimleri dikkate alınmalıdır.

## • Biyolojik ajanlar (anti-TNF'ler, vedolizumab, ustekinumab)

- ▶ Biyolojik ajanlar immünglobulin G1 sınıfından monoklonal antikorlardır. Gebeliğin erken haftalarında sadece pasif difüzyon ile önemisiz miktarda plasentadan geçebilirler. 13-17. haftadan sonra plasental neonatal Fc reseptörleri gelişmeye başlayınca geçiş miktarları artmaktadır.

# FERTİL DÖNEMDEKİ İBH OLGULARINDA HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

- ▶ Geçiş düzeyi biyolojik ajanın tipine (maternal/fetal oran infliksimab için 2.6, adalimumab için 1.5) ve ilaca maruz kalma süresine bağlıdır. Yenidoğanda 12. aya kadar kanda saptanabilirler. Sertolizumab pegolün yapısında Fc parçası yerine polietilen glikol olduğu için plasental geçişi yoktur.
- ▶ Üçüncü trimesterdeki son anti-TNF dozu, fetal maruziyeti azaltmak için, doğum tarihine göre ayarlanmalıdır. Her 8 haftada verilen ajanın 7-9 haftada verilmesi ayarlanarak, son dozu 31-33. haftalarda verilebilir. 4 haftada bir verilen anti-TNF ajan her 3-5 haftada bir verilerek, ajanın son dozu 35-37. haftalarda verilebilir. 1-2 haftada bir verilen anti-TNF ajanın, her 1-3 haftada bir verilerek, son dozu 37-39. haftalarda verilebilir.
- ▶ Aktif hastalık ile gebe kalındığında, gebelikte aktif hastalık varlığında, konsepsiyon öncesi kontrolü zor hastalıkta anti-TNF ajanların, vedolizumab ve ustekinumabın gebelik boyunca devam edilmeleri önerilmektedir.
- ▶ Üçüncü trimesterden önce anti-TNF ajanın kesilmesi atak ve kötü gebelik sonlanımı olabileceğinden önerilmez. Üçüncü trimester öncesi hasta isteği ile kesilmek istenir ise, hastalığın uzun süreli remisyonda olmasına dikkat edilir ve doğum sonrası kısa sürede tekrar başlamak gerekir.
- ▶ **Vedolizumab** ve ustekinumab açısından remisyonda hastalarda, ajanların kesilmesi vaka bazlı değerlendirilmeli, relaps riski göze alınmalı, fetal sonlanımlar açısından verinin kısıtlı olduğu bilinmelidir.

## • Antibiyotikler

- ▶ Gebelik esnasında perianal hastalık, abdominal sepsis ve poşit durumlarında metronidazol ve siprofloksasin kullanılabilir. Çocuklarda artropati riski nedeni ile, özellikle ilk trimesterde siprofloksasinden kaçınılmalıdır.

## Gebelik ve laktasyon sürecinde kullanılabilecek ve kontraendike olan İBH ilaçları Tablo 1'de özetlenmiştir.

## • Gebelik sürecinde hastalık alevlenmesinde ilaç tercihi

- ▶ Gebelik sürecinde ortaya çıkan hastalık alevlenmeleri, gastroenterog, kadın doğum ve genel cerrahi uzmanlarından oluşan bir ekip ile multidisipliner olarak yönetilmelidir. Tedaviye atağın ağırlığına ve gestasyon yaşına göre karar verilmelidir.

# FERTİL DÖNEMDEKİ İBH OLGULARINDA HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Tablo 1.** Gebelik ve laktasyon evresindeki İBH hastalarının ilaç kullanım önerileri <sup>(1,4)</sup>

İlaç	Gebelik Sürecinde	Laktasyon sürecinde
Mesalazin	Düşük risk	Düşük risk
Sülfasalazin	Düşük risk	Düşük risk
Kortikosteroidler	Düşük risk	Düşük risk
Tiopürinler	Düşük risk	Düşük risk
Anti-TNF	Düşük risk	Düşük risk
Vedolizumab	Düşük risk, bilgi yetersiz	Düşük risk, bilgi yetersiz
Ustekinumab	Düşük risk, bilgi yetersiz	Düşük risk, bilgi yetersiz
Siklosporin	Düşük risk, bilgi yetersiz	Bilgi yetersiz
Takrolimus	Düşük risk, bilgi yetersiz	Bilgi yetersiz
Metotreksat	Kontrendike	Kontrendike
Talidomid	Kontrendike	Kontrendike
JAK inhibitörleri	Kontrendike	Bilgi yok, verme
S1P modülatörleri	Kontrendike	Bilgi yok, verme
Metronidazol	Düşük risk	Verme
Siprofloksasin	1. Trimesterde verme	Düşük risk*

**Anti-TNF:** Anti tümör nekroz faktörü; **JAK inhibitörleri:** Janus Kinaz inhibitörleri; **S1P modülatörü:** Sfingozin 1 Fosfat

\* Perianal hastalıkta kısa süreli tercih edilebilir, mümkünse farklı ajan seçilmesi uygundur.

- ▶ Tedavide gebe olmayan hastalardaki kılavuz önerilerine uyularak 5-ASA preparatları, kortikosteroidler, anti-TNF ajanlar, siklosporin, vedolizumab ve ustekinumab kullanılabilir. JAK inhibitörleri , S1P modülatörleri kullanılmamalıdır. Tiopürinler yavaş etki etmeleri ve advers olaylara neden olabileceğinden dolayı olarak kullanılmamalıdır.
- ▶ 37 haftayı geçen gebeliklerde, medikal tedavi öncesi doğum yapılması da gündeme gelebilir.

## GEBELİK SÜRECİNDE TAKİP

### 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 sedimantasyon hızında artma, CRP düzeyinde yükselme, hemogloblin ve albümin değerlerinde düşme gibi durumlar hastalık aktivitesini doğru yansıtmayabilirler. Bu parametrelerin takipteki değişim trendleri, aktivasyonu gösterme açısından daha değerlidir.
- ▶ Fekal kalprotektin (FC) düzeyi gebelikte etkilenmemesi nedeniyle inflamatuvar aktivitenin değerlendirilmesinde ve monitörizasyonunda güvenle kullanılabilir.<sup>(2)</sup>

#### • Endoskopi

- ▶ Gebelikte endoskopi belirli durumlar dışında (plasental abrupsiyon, yakın doğum, rüptüre membranlar, kontrolsüz eklampsi) genellikle güvenli olarak kabul edilmektedir. Ancak oluşabilecek komplikasyonlar nedeniyle güçlü endikasyon varlığında yapılmalıdır.
- ▶ 2. trimester en güvenli dönem olarak kabul edilmektedir.
- ▶ Öncelikle sedasyonsuz fleksible sigmoidoskopi önerilmekle birlikte, endikasyon mevcut ise pankolonoskopi de yapılabilir. İşlem mümkün olduğunca kısa sürede yapılmalı, sedasyon verilecek ise en düşük etkili ilaç dozu kullanılmalıdır. İnfantın anestetik ve sedatif ajanlara maruziyeti genellikle güvenli kabul edilmekle birlikte, diazepamdan kaçınılmalıdır. Yerine midazolam kullanılabilir, ancak ondan da 1. trimesterde kaçınılması önerilmektedir. Propofol, ketamin ve naloksonun gebelik kategorisi B olarak bilinmektedir.
- ▶ Hastanın işlem esnasında, vena kava inferior ve aortaya bası oluşmaması için sol lateral veya sol pelvik tilt pozisyonunda olması önerilmektedir. Laksatif olarak oral polietilen glikol solüsyonu, lavman olarak su bazlı enemalar güvenli görünmektedir.<sup>(2,11,12)</sup>

# FERTİL DÖNEMDEKİ İBH OLGULARINDA HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

## • 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 görüntüleme, gadolinyum kontrast maddesinden özellikle ilk trimester başta olmak üzere tüm gebelik sürecinde kaçınılmalıdır.
- ▶ Bilgisayarlı tomografi önerilmemekle birlikte, ciddi endikasyon varlığında düşük radyasyon dozu ile (<50mGy) çekilebilir.<sup>(1,2)</sup>

## • Remisyondaki hasta için öneriler

- ▶ Hastalık remisyonda ise her trimesterde gastroenteroloji viziti önerilir. Her trimesterde tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, albümin, CRP ve kadın doğum hekiminin istediği tetkikler yapılmalıdır. Rutin endoskopi ve görüntüleme önerilmemektedir. Amerikan Gastroenteroloji Koleji aktif hastalık açısından her trimesterde FC bakılmasını önermektedir.<sup>(2,4)</sup>

## • Aktif hastalık evresindeki hasta için öneriler

- ▶ Hastalık aktif ise enfektif ajan açısından dışkı testleri ve FC önerilmektedir. Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, albümin, CRP seviyeleri görülmelidir.
- ▶ Biyolojik ajan veya tiopürin kullananlarda eğer mümkün ise ilaç düzeyleri belirlenmelidir.
- ▶ Görüntüleme öncelikle ultrasonografi ve manyetik rezonans tercih edilmelidir. Endikasyon mevcut ise bilgisayarlı tomografi çekilebilir. Gereklik halinde endoskopi yapılabilir.
- ▶ Ayaktan izlenen hastalarda remisyona kadar, hastaya iki haftada bir gastroenteroloji viziti önerilmektedir.<sup>(2,4)</sup>

## • Tromboembolik durum monitörizasyonu ve yönetimi

- ▶ Gebelik ve inflamatuvar bağırsak hastalığı, tromboembolik hadiseleri artırmaktadır. Özellikle aktif hastalık durumunda, gebelik öncesi ve gebelik



# FERTİL DÖNEMDEKİ İBH OLGULARINDA HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

esnasında venöz tromboemboli (VTE) risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. Venöz tromboemboli açısından risk faktörleri varlığında, hastalık aktifleşmesi nedeniyle hastane yatışı yapılanlarda, sezaryen olanlarda düşük molekül ağırlıklı heparin ile tromboemboli profilaksisi önerilmektedir. Antikoagülasyona toplamda ortalama 3 ay ve postpartum en az 6 hafta daha devam edilmelidir.<sup>(1,4)</sup>

## • Doğum şekli 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 saptanmıştır.
- ▶ Aktif perianal hastalık, öncesinde rektovajinal fistül varlığı, restoratif proktokolektomi geçmişi olan hastalarda gastroenteroloğu, kadın doğum hekimini, İBH cerrahını içeren multidisipliner değerlendirme önerilir. Bu hastalarda, hasta bazlı değerlendirme yapılarak, doğum şekli sezaryen olarak önerilebilir.<sup>(1,2)</sup>

## POSTPARTUM VE LAKTASYON DÖNEMİNDE ÖNERİLER

### • Postpartum hastalık alevlenme riski

- ▶ Hastalığın 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 (striktüran veya penetran davranışlı) yer almaktadır.<sup>(1)</sup>

### • Postpartum ilaç yönetimi

- ▶ Gebelik boyunca verilen biyolojik ajanlara, kontrendikasyon yok ise (aktif enfeksiyon, advers olay...) postpartum dönemde de kesilmeden devam edilmelidir. Gebelik esnasında kesildiyse de (hasta seçimi, iyi kontrollü hastalık nedeni), postpartum en kısa sürede tekrar başlanmalıdır.<sup>(1,2)</sup>

# FERTİL DÖNEMDEKİ İBH OLGULARINDA HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

## • Yenidoğan aşılama önerileri

- ▶ Yenidoğan dönemde, canlı olmayan aşilar, ulusal kılavuzların rehberliğinde, güvenli şekilde uygulanabilir.
- ▶ Canlı aşilar, biyolojik ajan ile tedavi altındaki yenidoğanlara 6-12 ay (tercihen 12 ay) veya biyolojinin kanda saptanmaması durumuna kadar yapılmamalıdır.<sup>(1)</sup> Ülkemizde doğum sonrası ilk 12 ayda yapılan canlı aşilar içinde 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.<sup>(13)</sup> Çocukluk çağı aşılama şeması Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Çocukluk çağı aşılama takvimi <sup>(13)</sup>

	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			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, Aseleler 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 aşilar

# FERTİL DÖNEMDEKİ İBH OLGULARINDA HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

- **Laktasyon döneminde öneriler**
  - ▶ Gebelik süresince düşük riskli kabul edilen ilaçlar, genel olarak bu evrede de düşük risklidir. Aminosalisilatlar güvenli olarak kabul edilmektedir. Seyrek olarak 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.
  - ▶ Azatioprin ve merkaptopürin de sütte çok düşük miktarlarda saptanmış olup düşük riskli gruptadırlar.
  - ▶ Sütte salgılanan immünglobulinler çoğunlukla **IgA** tipinde olmalarından dolayı, IgG tipinde olan biyolojik ajanlar sütte az miktarda salgılanmaktadır. 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 kontrendikedir; tofasitinib, filgotinib, ozanimod için veri düzeyi yeterli olmayıp, emzirmeden kaçınılması önerilmektedir. İBH ilaçlarının laktasyon dönemindeki kullanım önerileri yukarıda verilen Tablo 1'de özetlenmiştir.<sup>(1,2,14)</sup>
  - ▶ Emzirme ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde emzirmenin hastalık aktivitesi üzerine bir etkisi olmadığı düşünülmektedir. Emzirme ve İBH gelişimi arasındaki ilişki açısından yorum yapmak için yeterli veri yoktur.<sup>(1)</sup>
- **Erkek İBH olgularının tedavisinin düzenlenmesi**
  - ▶ Erkek olgularda da fertilité açısından hastalıklarının remisyonda olması ve malnütrisyonunda olmamaları gerekmektedir .
  - ▶ Tedavide kullanılan ajanlar genel olarak güvenlidir. Sülfasalazin, sperm anormalliklerine (düşük spermatozoa sayısı, düşük sperm motilitesi, oligospermi) neden olabileceğinden mesalazınla değiştirilmesi gerekmektedir.
  - ▶ Metotreksat kullanımında son yayınlarda belirgin yan etki izlenmemesine rağmen, infertilite (sperm hasarı) ve paternal teratojenite açısından kanıt düzeyi yüksek çalışmalar elde edilinceye kadar, prekonsepsiyondan 3 ay önce kesilmesi güvenli görünmektedir.

# FERTİL DÖNEMDEKİ İBH OLGULARINDA HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

- › Cerrahi planlanan hastalarda (özellikle restoratif proktokolektomi), erektil disfonksiyon, retrograd ejakülasyon ihtimalini azaltmak üzere laparoskopik yöntem seçilmelidir.<sup>(1,15-18)</sup>

## Ana Noktalar

- Prekonsepsiyonel danışmanlık hizmeti doğurganlık çağındaki her İBH hastasına verilmelidir.
- Prekonsepsiyonel danışmanlıktaki ana hedefler: Gebelik öncesi en az 3 ay süreyle remisyonun sağlanması, teratojen ilaçların kesilmesi (metotreksat, JAK kinaz inhibitörleri, S1P modülatörü), nutrisyonel durumun düzeltilmesi ve zararlı maddelerin (sigara, narkotikler...) kesilmesidir.
- Gebelik esnasında her trimesterde gastroenteroloji viziti önerilir.
- Metotreksat, talidomid, JAK kinaz inhibitörleri, S1P modülatörleri dışında kalan ilaçlar gebelikte güvenli görünmektedir.
- Fekal kalprotektin gebelik esnasında aktivite tayininde en güvenilir laboratuvar yöntemidir.
- Endoskopik görüntüleme güçlü endikasyon varlığında, mümkün ise 2. trimesterde yapılmalıdır.
- Görüntüleme yöntemi olarak öncelikle radyasyon içermeyen USG ve MR modaliteleri önerilmektedir.
- Doğum şekli kadın doğum hekiminin kararı olmakla birlikte aktif perianal hastalık, öncesinde rektovajinal fistül, restoratif proktokolektomi varlığında multidisipliner değerlendirme sonrası sezaryen doğum şekli planlanabilir.
- Doğum sonrası en kısa sürede İBH tedavisine devam edilmelidir. Gebelik esnasında güvenli kabul edilen ilaçlar, genel olarak laktasyon döneminde de güvenli kabul edilir. Gebelik sürecinde biyolojik ajan altında doğan bebeklere ilk 6-12 ay canlı aşı uygulanması önerilmemektedir.
- Erkek İBH hastalarında tedavide sülfasalazin yerine mesalazin tercih edilmesi, metotreksatın paternal teratojenite ve infertilite riski nedeni ile konsepsiyondan 3 ay öncesinde kesilmesi önerilmektedir.

# FERTİL DÖNEMDEKİ İBH OLGULARINDA HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

## Kaynaklar

1. Shmidt E, Dubinsky MC. Inflammatory Bowel Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(10S):60-68. doi:10.14309/ajg.0000000000001963
2. 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/jjac-c115
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. Aşı Takvimi. [asi.saglik.gov.tr](https://asi.saglik.gov.tr). Accessed March 17, 2024. <https://asi.saglik.gov.tr/asi/asi-takvimi2>
14. 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
15. 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
16. 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

17. 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
18. 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

# FERTİL DÖNEMDEKİ İBH OLGULARINDA HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

## 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 meta-analizde crohn hastalığında (CH) 1. yılda %16 olan cerrahi sıklığı, 10. yılda %45'e çıkmakta, ülseratif kolit (ÜK) için bu oranlar %4,9 ve %15,6 olarak bildirilmektedir.<sup>(1)</sup>

CH'de henüz komplikasyon gelişmeden yapılan etkin bir tedavinin cerrahi ihtiyacı azaltabileceği düşünülmektedir. Akut şiddetli ÜK'de 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) CH'de cerrahi ihtiyacını azalttığını gösteren meta-analiz verisi mevcutken, durum ÜK için tam tersidir.<sup>(2,3)</sup> Bunun nedeni muhtemelen, erken biyolojik tedavinin ÜK'de etkin olmaması değil, bu tedaviye ihtiyaç gösteren ÜK olgularında klinik seyrin daha kötü olmasıdır.

## ÜLSERATİF KOLİTTE CERRAHİ TEDAVİ

ÜK açısından cerrahi tedavi başlıca iki durumda gerekli olabilir:

1- Ağır şiddetli ÜK

2- Medikal tedaviye yanıtız (refrakter) kronik aktif kolit

- Ağır şiddetli ÜK ilk atakta %10-20, kronik hastalık zemininde %30-40 oranında kolektomi gerektirebilir.<sup>(4)</sup>
- En fazla kabul gören cerrahi operasyon şekli restoratif total proktokolektomi ve ileal poş anal anastomoz operasyonudur. Seçilmiş hastalarda rektum koruyucu total kolektomi planlanması söz konusu olabilir.<sup>(5)</sup>
- Nadiren kalıcı end ileostomi hasta için en uygun tedavi olabilir. Cerrahi tedavi kararı multidisipliner bir konye de hastanın yaşı, hastanın istekleri, kadınlarda gebelik isteği gibi çeşitli faktörler göz önüne alınarak alınmalıdır.
- Proktokolektomi operasyonunun çeşitli biçimleri vardır. Genel anlamda restoratif 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 infliksimab ya da siklosporin kullanılır. Hastayı cerrahi tedaviden kurtarmak adına (kurtarma tedavisi) yapılan tedavi şekillerinde infliksimabın hangi doz ve sıklıkta kullanılması gerektiği konusunda ECCO rehberinde yeterli kanıt olmadığı bildirilmektedir.<sup>(4)</sup> Bunun haricinde çeşitli ardeşık kurtarma tedavisi 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 immünosupresyona maruz bırakmanın enfeksiyon riski mevcuttur. Uzun süreli baskılanamayan inflamasyon, beslenme desteği olmadan kaşeksi yaratarak hastanın enfeksiyona açık hale gelmesine ayrıca postoperatif 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 artıracakğı uyarısı yapılmıştır.<sup>(4)</sup> Aynı rehberde azatioprin ve siklosporinin postoperatif komplikasyon riskini artırmadığı ancak biyolojik kullanımı ile poş komplikasyonlarında artış olabileceği bildirilmiştir.<sup>(4)</sup>
- 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 postoperatif komplikasyonlar arasında en sık görülen poşittir. Poşit uzun dönem takipte hastaların %80 gibi çok büyük bir kısmında ortaya çıkar.<sup>(4)</sup> Poşun crohn hastalığı, afferent loop ileiti ve cuffit diğer komplikasyonlardır.
- ÜK cerrahisi sonrası dönemde, anastomoz için bırakılmış kısa rektum segmentinde ülseratif kolitin nüks etmesi **cuffit** olarak adlandırılır. Bu tablo poş ile ilişkili diğer komplikasyonlardan farklıdır ve ÜK gibi tedavi edilir.
- **Poşit**, poşun mukozal inflamasyonu olup aslında mikrobiyota değişikliği ile meydana gelen bir tür ileittir. Ana tedavi şekli antibiyotik tedavisi ile mikrobiyotayı modifiye etmektir. Bazı vakalarda sık tekrarlayan poşit atakları görülür. Bazı vakalarda antibiyotik tedavisine 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 siprofloksasin kullanılmaktadır. Her iki ilacın da etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>(6)</sup> Rifaksiminin plaseboya göre daha etkin olmadığını gösteren bir adet randomize kontrollü çalışma mevcuttur.<sup>(6,7)</sup>
- Kronik antibiyotik tedavisine refrakter hastalıkta poşun endoskopik ve radyolojik görüntülemesi yapılmalı mekanik, iskemik, infeksiyöz sebepler dışlanmalıdır. Kronik antibiyotik refrakter poşitte, konvansiyonel İBH tedavisi ilaçları dışında biyolojik tedavi de kullanılabilir. İnflisimab, adalimumab ve vedolizumabdan daha etkin olabilmektedir.<sup>(8)</sup>
- Çok daha az görülen **poşun crohn hastalığı** olarak tanımlanan durum ÜK tanısı ile poş cerrahisi geçirmiş bir kişide crohn hastalığında görülen fistül ve obstrüksiyon gibi komplikasyonların ortaya çıkmasıdır. Poş cerrahisi sonrası prevalansı %10 civarındadır.<sup>(6)</sup> 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 değerlendirilmelidir. Çoğu zaman karmaşık bir perianal crohn hastalığı gibi tedavi edilmesi gerekmektedir. En önemli sorun, bazı hastalarda tekrarlayan komplikasyonlar nedeniyle poşun kullanılamaması ve hastanın kalıcı ileostomiye mecbur kalmasıdır.

- Poşun crohn hastalığı; erken yaşta tanı alan ve erken yaşta cerrahiye verilen hastalarda, ailesinde İBH yükü olanlarda ve sigara içenlerde daha sık görülür.<sup>(9)</sup>

## CROHN HASTALIĞINDA CERRAHİ TEDAVİLER

Crohn hastalığında cerrahi endikasyonları:

- Komplike crohn hastalığı (stenoizan hastalık ve penetran hastalık)
- Perianal hastalık varlığı
- Tedavi yanıtıslığı
- Displazi ve malignite gelişimi
- Acil cerrahi gerektirecek durumların varlığı

## LOKALİZE İLEOÇEKAL HASTALIKTA CERRAHİ

- Medikal tedaviye dirençli ancak cerrahi olarak tedavi edilebilir lokalize hastalığı olanlarda cerrahi tedavi, yaşam kalitesini düzeltmek, uzun süreli kontrolsüz inflamasyondan kurtulmak, uzun süreli steroid kullanımı ya da çoklu ilaç tedavilerinden kaynaklanan komplikasyon risklerini azaltmak için alternatif bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilmelidir.
- LIRIC çalışmasında konvansiyonel tedavilere yanıtısl bir hasta grubu laparoskopik ileoçekal rezeksiyon ve infliksimab gruplarına ayrılmış ve takipte iki tedavi seçeneği arasında anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir. Ortanca 4 yıllık takip süresi boyunca, infliksimab grubundaki hastaların yaklaşık üçte birine cerrahi gerekirken cerrahi grubundaki hastaların yaklaşık dörtte birine infliksimab gerekmiştir.<sup>(10)</sup>

## STRIKTÜR VARLIĞINDA CERRAHİ TEDAVİLER

- CH tanısından sonraki ilk on yılda hastaların üçte birinden fazlasında striktür geliştiği bildirilmiştir.<sup>(11)</sup> Striktürler; inflamatuvar, fibrotik veya ikisinin birlikteliği şeklinde olabilir. Mevcut preoperatif görüntüleme yöntemleri kullanılarak

inflamasyon ile fibrozis arasındaki ayrımı yapmak her zaman mümkün olmaz ancak aslında bu ayrım oldukça önemlidir.

- CH'de 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.
- Tedavi planlanırken CH'nin tekrarlayıcı doğası göz önünde bulundurulmalıdır. Rezeksiyon planı yapılacaksa hastada tekrarlayan rezeksiyon öykülerini göz önünde bulundurmak ve hastayı kısa bağırsak riski açısından da değerlendirmek gereklidir. Geleneksel olarak bağırsak uzunluğunun korunması her durumda önceliklidir ancak, hastalıklı mezenterin korunmasının, nüks riskinde bir artışa neden olabileceği unutulmamalıdır.
- Hastanın multidisipliner bir ekip tarafından tüm yönleri ile değerlendirilmesi gerekir. Preoperatif faktörlerin, postoperatif dönemdeki sonuçlara önemli katkıda bulunduğu da unutulmamalıdır. Bunlar arasında; batın içi sepsis varlığı, serum albümin seviyesi, karın içi apse varlığı 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.<sup>(12)</sup>
- **Akut obstrüksiyonda** hastalar genellikle şiddetli bulantı, kusma, karın ağrısı 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 immünsupresyon durumunun optimize edilmesini 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. CH'ye bağlı darlıkların ve anastomoz darlıklarının cerrahi rezeksiyon veya striktüroplasti ihtiyacını önleyebilir veya geciktirebilir. Özellikle

kısa segment (<5 cm) darlık varlığında, kolonoskop ile kolay ulaşılabilir izole darlıklarda, ileokolik anastomoz darlıklarında balon dilatasyon cerrahiye bir alternatif olabilir.

- 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.

## Striktüroplasti

- Bağırsak uzunluğunun kaybına yol açmadığından ince bağırsak darlıklarının tedavisinde 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.<sup>(13,14)</sup>
- Uzun (>20 cm) terminal ileal darlığı olan hastalar için D'Hoore tekniği tanımlanmıştır. Bu, terminal ileumun modifiye edilmiş yan yana striktüroplastisidir ve Michelassi tekniği gibi izoperistaltiktir.
- Cerrahi morbidite, darlık uzunluğuyla ilişkili değildir. Uzun vadeli sonuçlar olumlu olup, striktüroplastinin rezeksiyona kıyasla daha iyi sonuçlar sağladığını göstermektedir.

## Rezeksiyon

- İleokolik rezeksiyon özellikle de ileal darlık varlığında en sık yapılan cerrahidir. Son yayınlar, ileokolik rezeksiyon yapılan hastalarda mezenteri de rezeksiyona dahil etmenin nüks riskini azaltabileceğini göstermektedir. Nüksü en aza indirmek için öneri, terminal ileal darlıklar için mezenterik rezeksiyon veya

mezenteri dışında bırakan bir anastomoz (örneğin Kono-S anastomozu) yapmaktır.<sup>(15,16)</sup>

- Çok sayıda 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 immünosupresif 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 değerlendirme 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 tanıması önemlidir. Kolonik darlıklarda striktüroplasti önerilmez.

## Diversiyon

- Crohn hastalığında, genellikle perianal fistül varlığında veya yüksek riskli bir anastomozdan kaçınmak için kullanılır. Bunun yanında obstrüksiyon gelişimini önlemek için de (örneğin anal kanalda darlık varlığı) bir seçenek olabilir.
- Diversiyon seçenekleri arasında ileostomiler ve kolostomiler bulunur.<sup>(17,18)</sup>

## 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.
- İntraabdominal apse varlığında tek başına antibiyoterapi yetersizdir ve apse varlığında mevcut immünosupresif 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.

- İntraabdominal apsenin, drenaj ve antibiyoterapi ile kontrol altına alınmasından sonra ilgili bağırsak segmentinin rezeksiyonu için cerrahi gerekliliği hasta özeline 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.<sup>(19)</sup> Dirençli hastalık varlığı, darlık varlığı, enterokütan fistül varlığında cerrahi ihtiyacının olabileceği bilinmelidir. Yapılan çalışmalarda, 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.<sup>(20)</sup>
- CH'de penetran davranış paterni varlığında acil rezeksiyondan kaçınılmalıdır. Çünkü penetran hastalığın kronik ve karmaşık oluşu, operasyon sonrası kalan gastrointestinal traktın bütünlüğünü korumada oluşabilecek güçlükler, beslenme ilişkili doğabilecek problemler, postoperatif iyileşmeyi etkileyebilecek immünsüpresif ilaçların kullanımı göz önüne alındığında bu hastaların cerrahisinin de karmaşık 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 batın içi sepsisin kontrol altına alınması sonrasında planlı şekilde gerçekleştirilmelidir.

## ÖZEL DURUMLAR

### Enterovezikal ve Enterovajinal Fistül Varlığı

CH'de bu tür fistüllerin varlığı nadir ancak önemli bir sorundur. Yönetimi ile ilgili veriler de kısıtlıdır. Enterovezikal fistüllerde, sigmoid kaynaklı fistül, crohn hastalığının diğer komplikasyonlarının varlığı, obstrüksiyon gelişmesi, batın içi apse, üreterde tıkanıklık, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları cerrahi endikasyon oluşturmaktadır.<sup>(21)</sup>

Enterovajinal fistüllerle ilgili 47 hastalık bir seride, antibiyotiklerin kalıcı bir yararı olmadığı, tiopürinlerin %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 ve tekrarlı cerrahiler sonrası %39'unda tam yanıt elde edilmiştir. Fistül kapanması hastaların sadece üçte birinde gerçekleşmiştir.<sup>(22)</sup>

Medikal tedavi tek başına veya cerrahi ile birlikte bazı hastalara enterovajinal ve enterovezikal 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 uzlaşma rehberleri, bunların her zaman cerrahi gerektirmediğini kabul etmektedir.

## Enterokütan Fistüller

Enterokütan fistüller genellikle aktif CH'de inflamme segmentlerin olduğu alanlarda ortaya çıkar ve sıklıkla intraabdominal apse ve luminal darlıkla karşımıza gelir. Enterokütan 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 malnütrisyon veya fistül ilişkili luminal darlık durumunda cerrahi müdahale gerekecektir.

İmmünosupresif 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 fistülün kapanmasında medikal tedavinin yeri olmayacaktır. Enterokütan fistülü olan 48 hastalık retrospektif bir seride, hastaların yaklaşık dörtte birinde fistül postoperatif dönemde gelişmiştir. Bu hasta grubuna anti-TNF başlandığında üçte birinde fistülün iyileştiği görülmüştür ancak bunların yarısı 3 yıllık bir takip süresinde nüks etmiştir. Hastaların üçte birinde ise anti-TNF tedavisi sırasında intraabdominal apse gelişmiştir. Genel olarak hastala-



rın %54'ünde anti-TNF tedavisine rağmen cerrahi gerektiği görülmüştür.<sup>(23)</sup> Fistülün karmaşıklığının artması (birden fazla trakt, yüksek debili fistül, apse gelişimi) mortalite de dahil olmak üzere olumsuz sonuçlarla ilişkilidir.<sup>(24)</sup> Düşük debili enterokütan fistüllerin tedavisinde immünmodülatör ve biyolojik tedavinin yeri olabilir ancak yüksek debili ve kompleks fistüllerin kontrolü için cerrahi gereklidir. Tüm enterokütan fistülü olan hastaların multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmesi gerekmektedir.

## CROHN HASTALIĞININ CERRAHİ TEDAVİSİNDE CERRAHİ TEKNİKLER

- Uygun hastada ve cerrahin tecrübesine de bağlı olarak laparoskopik cerrahi ön planda tercih edilmelidir. Laparoskopik cerrahi ve açık cerrahi arasında postoperatif yönetimde farklılık olmadığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte, laparoskopik cerrahide postoperatif komplikasyonların ve insizyonel hernilerin daha az olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>(25)</sup>
- Steroid kullanan hastalarda preoperatif dönemde steroid kesilemediyse veya azaltılmadıysa geçici stoma açılması bir seçenek olarak düşünülebilir.
- Primer anastomoz ve koruyucu stoma veya anastomoz olmadan ve stoma sonrası sekonder anastomoz stratejilerini karşılaştıran çalışma yoktur. Burada karar hastanın mevcut klinik durumuna ve cerrahin tecrübesine göre verilmelidir. Bununla birlikte, 6 haftadan uzun süredir ve 20 mg ve üzerinde prednizolon eşdeğerinde steroid kullanımının, 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.<sup>(26)</sup>
- Bir tek kolon segmenti etkilendiğinde, segmental kolon rezeksiyonu bir seçenek olabilir. Birden fazla kolon segmentinin tutulumu varlığında genellikle tercih edilen yaklaşım subtotal/total kolektomidir. Üç yöntemin karşılaştırıldığı bir meta-analizde nüks ve komplikasyonlar açısından fark gösterilmemiş<sup>(27)</sup> olsa da bir başka meta-analizde komplikasyon oranları segmenter rezeksiyonda en yüksek, subtotal kolektomide en düşük bulunmuştur.<sup>(28)</sup> 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.<sup>(26)</sup>

## Saptırıcı Stoma

- 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 disfonksiyonu, prolapsus ve herniler, fazla sıvı kaybına bağlı akut renal yetersizliktir.<sup>(29)</sup>
- 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.<sup>(26)</sup>
- Perianal hastalık öyküsü ve ileal tutulumu olmayan refrakter pankolonik tutulumlu seçilmiş hastalarda restoratif proktokolektomi ile ileal poş anal anastomoz düşünülebilir. Ancak poş disfonksiyonu ihtimali her zaman akılda tutulmalıdır.<sup>(26)</sup>
- Yapılan çalışmalarda total kolektomi ve IPAA yapılmış ÜK'li hastalar ile CH tanılı hastalar karşılaştırılmış ve erken dönem komplikasyonlar (anastomoz kaçakları, pelvik sepsis gibi) arasında anlamlı fark gözlenmezken, anastomoz darlıkları, poş disfonksiyonu, end ileostomiye geçiş, uzun dönem komplikasyonlar CH grubunda anlamlı oranda fazla bulunmuştur.<sup>(30-32)</sup>
- 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 bir arada kullanılmasını 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 + fistüloplasti uygulananlar olarak 3 gruba ayrılmış, takip süresinin sonunda en çok nüks seton uygulanan grupta en az nüks ise anti TNF + fistüloplasti grubunda görülmüştür. Yaşam kalitesi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.<sup>(33)</sup>
- 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.

## 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.<sup>(34)</sup> Ağır malnütrisyon (BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup> ve son zamanlarda vücut ağırlığının %10'un üzerinde kaybı), özellikle intraabdominal 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 bağırsak cerrahisi geçirecek ve hafif derecede malnütrisyon yaşayan hastalarda cerrahi öncesi 7-10 gün süreyle beslenme desteği önermektedir.<sup>(35)</sup> 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.<sup>(38)</sup> Hipoproteinemi (albümin <30 g/L), ciddi inflamasyon varlığında veya malabsorpsiyona bağlı oldukça sık görülse de beslenme durumunu tümü ile yansıtmaz. Bu düzeydeki hipoproteinemi, postoperatif intraabdominal sepsis riskiyle ilişkilidir. İntravenöz albümin kullanımını destekleyen kanıt zayıftır ve beslenme desteği tek başına düşük albümin seviyelerini normale döndürmek için çok olası değildir. Ancak beslenme albümin değerlerini yükseltmede önemli bir destekleyici önlemdir.
- Preoperatif anemi (erkeklerde Hb <130 g/L ve kadınlarda <120 g/L) postoperatif intraabdominal 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.

### Medikal Tedavi ve Cerrahi

- 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 olarak planlanmış cerrahilerden önce kortikosteroidler mümkünse kesilmeli veya mümkün olan en düşük doza geçilmelidir.
- İmmünosupresif tedavinin (tiopürinler ve metotreksat) cerrahiye kadar kullanımı ile ilgili postoperatif komplikasyon riskinde bir artışla ilişkili olduğuna dair veri yoktur.<sup>(36,37)</sup>
- Perioperatif dönemde anti-TNF tedavisi alan hastalarda 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.<sup>(38)</sup> Operatif risk, anti-TNF tedavisine ek olarak fistül varlığı, apse varlığı, düşük albümin, 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 infliksimabın cerrahi öncesinde 6-8 hafta, adalimumabın ise 4 hafta öncesinde kesilmesi önerilebilir. Kesmek uygun değil ise enjeksiyonların operasyondan önce mümkün olduğunca uzun bir ara ile düzenlenmesi önerilir.

## Cerrahi Tedavinin Türü

- 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 yaklaşım hem kortikosteroid kullanan hastalarda hem de anti-TNF kullanımı durumunda daha emniyetli olacaktır. Kortikosteroid ve anti-TNF'lerin kesilebildiği hastalarda elektif cerrahi daha uygun olacaktır.

İBH'de tıbbi tedaviler ve özellikle de biyolojiklerin cerrahi gereksinimini azaltacağı düşünülse de bazı hastalar gruplarında halen tekrarlayan cerrahi girişimler gerekli olabilmekte ve bu hastaların cerrahi yönetimi hala zorlu bir süreç olmaya devam etmektedir. Cerrahi yönetim, hastalığın prezantasyonu, tutulum alanı ve şiddeti de dahil olmak üzere hem bireysel hastalık özelliklerine hem de hastaya ait sosyodemografik özelliklere göre planlanmalıdır.

Cerrahinin zamanlaması ve türü İBH'de oldukça önemlidir bu nedenle cerrahi süreç her zaman gastroenteroloji, genel cerrahi, radyoloji başta olmak üzere farklı disiplinlerin yer aldığı bir ekip tarafından yürütülmelidir.

Cerrahinin zamanlaması oldukça önemlidir, çünkü cerrahiye ertelemek bu hastaların kronik sorunlardan muzdarip olmalarına, sosyoekonomik hayatlarını tehlikeye atmalarına ve istenmeyen sonuçlar elde etmeden pahalı tıbbi tedavilerin daha fazla kullanılmasına neden olabilir. Gecikmiş cerrahi çoğu zaman daha karmaşık hastalık, daha fazla komplikasyon ve daha büyük bağırsak rezeksiyonu ile sonuçlanacaktır.

### Ana Noktalar

- Cerrahi tedavi seçenekleri, medikal tedaviye refrakter veya komplike inflamatuvar bağırsak hastalıkları için son tedavi olarak değil; etkinlik, yaşam kalitesi ve tedavi maliyeti açısından birinci basamak tedavi veya belirli durumlar için biyolojiklerle kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak düşünülmelidir.

## 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/jjad106. PMID: 37345930; PMCID: PMC10798867.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.032.
8. 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.
9. Fadel MG, Geropoulos G, Warren OJ, Mills SC, Tekkis PP, Celentano V, Kontovounisios C. Risks Factors Associated with the Development of Crohn's Disease After Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Crohns Colitis*. 2023 Oct 20;17(9):1537-1548. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad051. PMID: 36961323; PMCID: PMC10588783.
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 strictuoplasty 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. He X, Lin X, Lian L, et al. Preoperative percutaneous drainage of spontaneous intra-abdominal abscess in patients with Crohn's disease: a metaanalysis. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:e82–90.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jz187>
27. 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.

28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.  
in patients with enterocutaneous fistulas. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1111–21.
33. 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.
34. 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. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>
35. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 2017;36:623–50.
36. 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.
37. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, et al. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003;125:320–7.
38. 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





## Gizem Dağcı, Filiz Akyüz

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

### Tanım

ESPEN'e göre 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.<sup>(1)</sup>

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.<sup>(2-4)</sup>

### 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.<sup>(6)</sup>




### Patofizyoloji

- KBS klinik olarak genellikle toplam ince bağırsak uzunluğunun 150-200 cm'den az olduğu durumlarda aşikar hale gelir. Nutrisyonel prognoz; geride kalan anatomi, hasta ve tedaviyle ilişkili faktörlerle yakından bağlantılıdır.
- Sadece jejunal rezeksiyon yapılması problemsizdir [Jejuno-ileostomi (kolon ve ileoçekal valv salim)]. >35 cm ince bağırsak yeterli olabilir. Kolon salim, ileoçekal rezeksiyon yapılmış (Jejuno-ileo-kolostomi) ise safra tuzu diyaresi, yağlı ishal ve B12 eksikliği olabilir. Bu durumda >60 cm ince bağırsak gereklidir.
- End-jejunostomi yapılması durumunda ise >100 cm ince bağırsak olmalıdır. >200 cm ince bağırsak ve kısmi kolon rezeksiyonu mutlaka adaptasyon programı içine alınmalıdır.
- <60 cm bağırsak kalması veya sadece duodenum kalması yani masif rezeksiyon ise evde TPN ve oral tedavi desteği gerektirmektedir.<sup>(4-6)</sup>

# İBH'DE İNTESTİNAL YETMEZLİK VE YÖNETİMİ

## Sınıflama

**Tablo 1.** Kısa Bağırsak Sendromunda Sınıflama<sup>(3,4,11)</sup>

Kısa Bağırsak Sendromu Sınıflaması		
Anatomik Sınıflama	<b>Tip I:</b> Terminal jejunostomi (kalan bağırsak uzunluğu <50 cm ise)	
	<b>Tip II:</b> Jejunoesendostomi, jejunotransversostomi, jejunodesendostomi (nadiren kolostomi ile birlikte)	
	<b>Tip III:</b> Jejunioileotransversostomi (çok nadiren kolostomi ile birlikte)	
Fonksiyonel Sınıflama	<b>Tip I:</b> 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.	
	<b>Tip II:</b> Uzun süreli akut durum, genellikle metabolik olarak stabil olmayan hastalarda ortaya çıkar ve haftalar ile aylar boyunca karmaşık multidisipliner tedavi ve parenteral destek gerektirir.	
	<b>Tip III:</b> 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**.

# İBH'DE İNTESTİNAL YETMEZLİK VE YÖNETİMİ

- 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 vitamininin %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 laktöz alımı ile diyare veya stoma çıkışı artışı arasında objektif bir ilişki) belgelenmediği sürece laktöz KBS hastalarının diyetinden **çıkartılmamalıdır**.
- KBS'li hastalar negatif kalsiyum balansına sahip olduğundan günlük 800-1500 mg Ca<sup>+2</sup> alımı önerilmektedir.
- Steatore ve malabsorbsiyonu azaltmak amacıyla emilim için miçel gerektirmeyen orta zincirli yağ asitleri (OZYA) diyetle eklenerek kalori defisiti azaltılır.

**Tablo 2.** Kısa Bağırsak Sendromunda Semptomatik Tedavi Yaklaşımları<sup>(1-3,10,11)</sup>

Semptom	Tedavi	Doz (günlük)
Gastrik Hipersekresyon	PPI	20-40 mg IV (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)
Laktöz Malabsorbsiyonu	Laktaz replasmanı	Ciddiyete göre
Safra asiti Malabsorbsiyonu	Kolestiramin, Kolestipol	2-4 g/gün, 1-2g/gün; yemeklerle birlikte

# İBH'DE İNTESTİNAL YETMEZLİK VE YÖNETİMİ

- 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 intestinal atrofiyi önler ve adaptasyonu hızlandırır. Bazı hastalarda bu süre 1-2 yıl sürebilir.<sup>(1-3,7,8)</sup>

## 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 yapılmaktadır.

İntestinal büyüme faktörü tedavisine aday olan KBS hastaları için, şu ana kadar FDA ve EMA tarafından onaylanmış tek GLP-2-analogu olan teduglutid (TED) ilk tercih olmalıdır. Bir 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.<sup>(1,12,13)</sup>

## 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 uyarılma, LILT) ve STEP (Seri transvers enteroplasti) yöntemleri en bilinen yaklaşımlardır.<sup>(11,15)</sup>

# İBH'DE İNTESTİNAL YETMEZLİK VE YÖNETİMİ

**Tablo 3.** İntestinal Yetmezlikte Kronik Komplikasyonlar ve Özel Durumlar<sup>(1,6,11,14)</sup>

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 sınırlanması (50 mg/gün, ispanak, 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 malabsorpsiyonu, intestinal adaptasyonun gecikmesiyle ilişkili	Klinik şüphe varlığında 7-10 günlük bir süre boyunca aralıklı-alternatif antibiyotik tedavisi rifaksimim 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 intakt 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 nütrisyonun sürdürülmesi, ince bağırsak inkontinansı olmayan hastalarda distal enteral nütrisyon 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 endürazyon	Önlemede; Uygun kateter (tünelli, Hickmann) bakımı ve kullanımı Tedavide; warfarin, tPA ile yıkama, non trombotik oklüzyonda etanol ya da HCl
Metabolik Kemik Hastalığı	Kalsiyum ve D vitamini malabsorpsiyonu, immobilizasyon	Kalsiyum ve D vitamini monitörizasyonu, replasmanı, senelik kemik dansitometrisi, endikasyon varsa intravenöz bifosfonat tedavisi

# İBH'DE İNTESTİNAL YETMEZLİK VE YÖNETİMİ

## İntestinal Transplantasyon

İntestinal transplantasyon (İT) için ana endikasyon, progresif karaciğer hastalığıyla komplike olmuş parenteral nütrisyon bağımlı kısa bağırsak sendromudur. Ancak başarısı oldukça sınırlıdır. Pratikte uygulanamamaktadır.

## İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları ve İntestinal Transplantasyon

- ÜK İT için nadir bir endikasyondur ve evde PN uygulanan hastaların %1'inden azını ve Avrupa'da İT için aday olan hastaların %1,3'ünü oluşturur. CH, yetişkin nakillerinin %11'inin altında yatan endikasyondur ve İT için ikinci en yaygın benign endikasyondur.
- CH'de İT için önemli husus, allogreft İBH nüksü olasılığıdır. İT'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.<sup>(15,16,17)</sup>

### 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 T.J. 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. 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
6. 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
7. Woolf GM, Miller C, Kurian R, Jeejeebhoy KN. Diet for patients with a short bowel: high fat or high carbohydrate? *Gastroenterology.* Apr 1983;84(4):823-8.
8. Jeppesen PB, Høy CE, Mortensen PB. Deficiencies of essential fatty acids, vitamin A and E and changes in plasma lipoproteins in patients with reduced fat absorption or intestinal failure. *Eur J Clin Nutr.* Aug 2000;54(8):632-42. doi:10.1038/sj.ejcn.1601067
9. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology.* Apr 2003;124(4):1111-34. doi:10.1016/s0016-5085(03)70064-x
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. 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
12. 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
13. 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
14. Chungfat N, Dixler I, Cohran V, Buchman A, Abecassiss 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



15. Selvaggi G, Gyamfi A, Kato T, et al. Analysis of vascular access in intestinal transplant recipients using the Miami classification from the VIIIth International Small Bowel Transplant Symposium. *Transplantation*. Jun 27 2005;79(12):1639-43. doi:10.1097/01.tp.0000164317.38855.60
16. Kaufman SS, Atkinson JB, Bianchi A, et al. Indications for pediatric intestinal transplantation: a position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transplant*. Apr 2001;5(2):80-7. doi:10.1034/j.1399-3046.2001.005002080.x
17. 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











