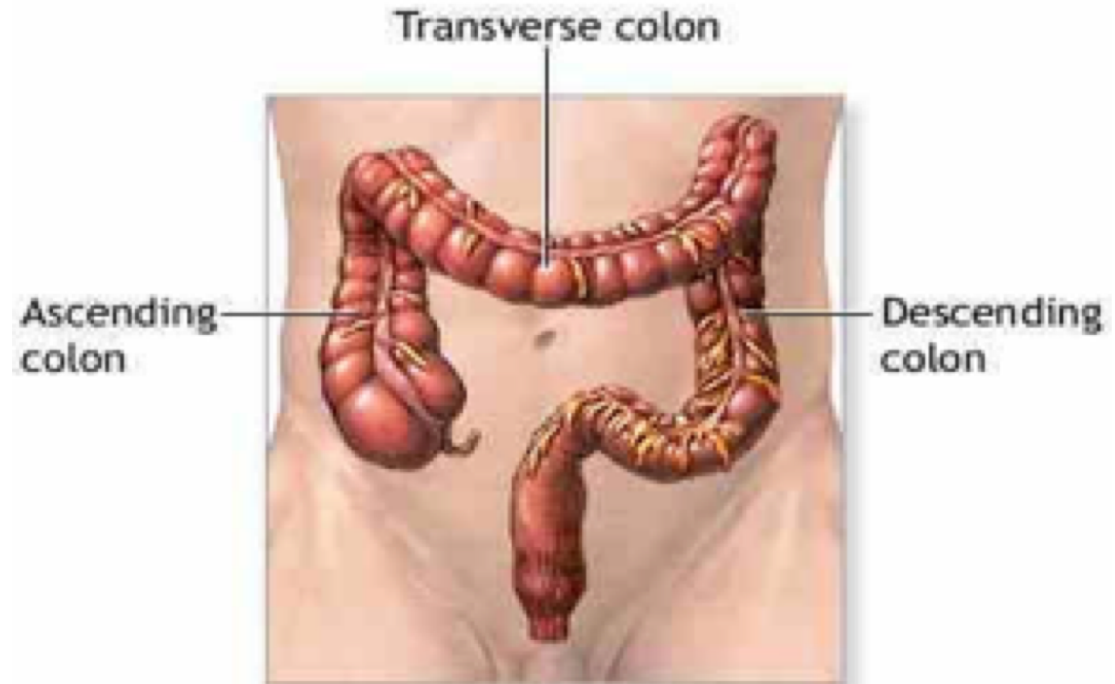
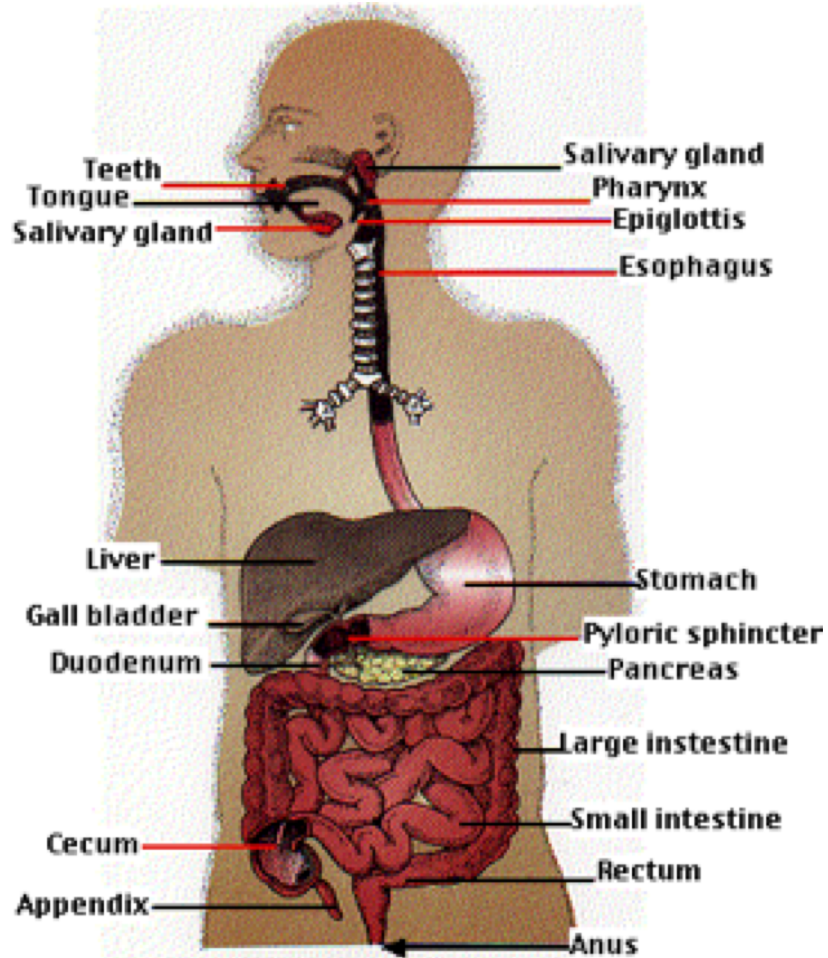


# İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

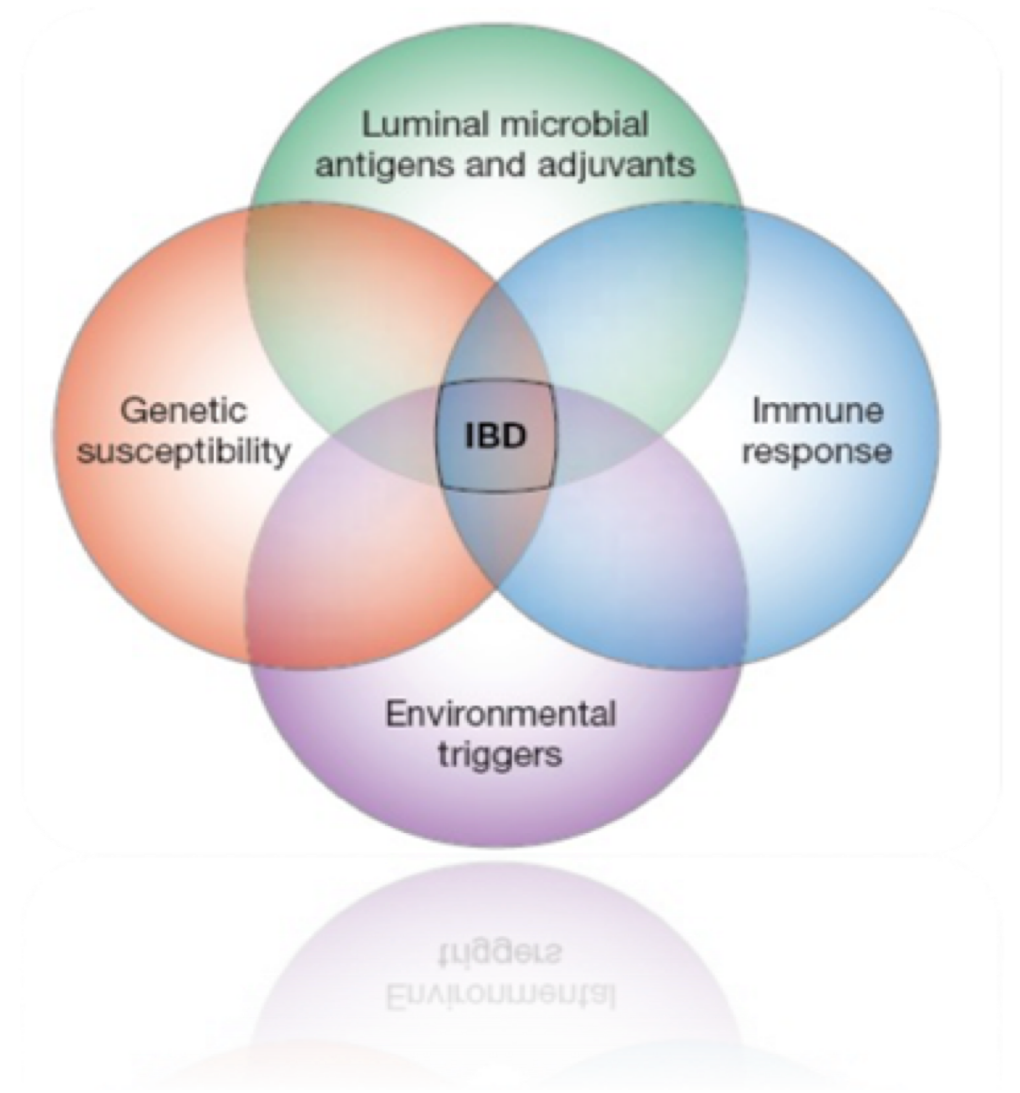
Prof. Dr. Murat Törüner  
2019-2020 Eğitim Yılı  
Dönem IV

# Gastrointestinal Sistem



# İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

- Ülseratif Kolit
- Crohn Hastalığı
- İndetermine Kolit
- Kollajenöz Kolit ?
- Lenfositik Kolit ?
- İBS ???



# İBH Tutulum Yerleri

## Ü. Kolit

- Ülseratif Proktit (sadece rektum tutulumu +) – en sık
- Ü. Kolit – sol tip (splenik fleksuraya kadar tutulum +)
- Ü. Kolit – ekstensif tip (splenik fleksura proksimalinde hastalık +)

## Crohn hastalığı

- İleoçekal Tutulum - en sık
- Kolonik tutulum
- İzole ince barsak Tutulumu
- Perianal hastalık
- Üst GİS Tutulumu



## İBH Epidemiyolojisi :

İlk verilerde ÜK ve CH sanayileşmiş ülkelerde fazla iken, 20 Avrupa ülkesinde yapılan çalışmada coğrafi farklılığın azaldığı görülmüştür. 2019 yılı verilerine göre Kuzey Amerika'da hastalık prevalansı 1/100 'e yaklaşmıştır.

## Türkiye'de İBH Epidemiyolojisi :

ÜK insidansı  $4.4/10^5$

CH'nin indisdansı ise  $2.2/10^5$  tir.

Kuzey ve Batı Avrupa'dan az, Ortadoğu ve güneydoğu Avrupa (Yunanistan v.b.) değerlerine yakındır.

ÜK erkeklerde, CH kadınlarda daha siktir.

ÜK'de distal kolit, CH'da ileokolit daha sık.

Her iki grupta şehirde oturanlar daha fazladır.

## Yaş ve Cins;

- İBH'nın en sık görüldüğü yaş, 15-25, ikinci sık görülme yaşı 55-65'tir.
- ÜK erkeklerde CH ise kadınlarda daha sık görülmektedir.

## genetik faktörler (CH>ÜK)

- Olguların 1. ve 2. derece akrabalarında hastalık görülme riski artmıştır: % 6-32
  - Genel populasyondan 30-100 misli fazla
- Monozigot ikizlerde, konkordans dizigotik ikizlerden anlamlı yüksek:
  - CH: % 37 > % 7
  - ÜK: % 10 > % 3
- Mendelian bir kalıtımı yoktur, multipl genetik bir hastalıktır.

## Genetik Faktörler;

- ÜK ve CH ile çeşitli HLA grupları arasında ilişki vardır.

## Ülkemizde yapılan bîr çalışmada;

- ÜK hastalarında HLA-DRB1\*1502 aleli ile pozitif, DR B1\*13 aleli ile negatif bir ilişki saptanmış.
- p-ANCA ÜK'in %40-80'inde, CH'nın %0-20'sinde(+) saptanmaktadır.
- ASCA ise erişkin CH'nın %60-70'inde pozitif olarak saptanmaktadır.

## Mikrobiyal Faktörler:

- Bakteriler
- Mikrobiyal Ajanlara Karşı İmmün Reaktivite
- İntestinal Flora
- Fekal Akım ve Bakteriyel Staz
- Mikobakteriler
- Kızamık Virüsü ve Mezenterik Vaskülit

## Hazırlayıcı Nedenler Olarak Çevresel Faktörler :

1-Sigara

2-Apendektomi

3-Oral kontraseptivler

4-Diyet

a-Rafine şeker

b-Yağ asitleri

c-Lifli Gıdalar

d-Alkol Tüketimi

e-Fast Food tipi hazır beslenme

5- Anne sütü ile beslenme

6- Yüksek hijyen seviyesi

7- Yüksek Sosyoekonomik Seviye

8- NSAIİ'lar

9- Mevsimsel Değişiklikler

10- Solak Olma

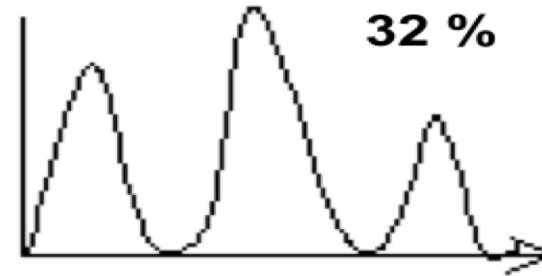
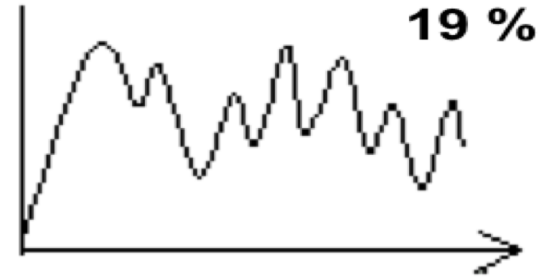
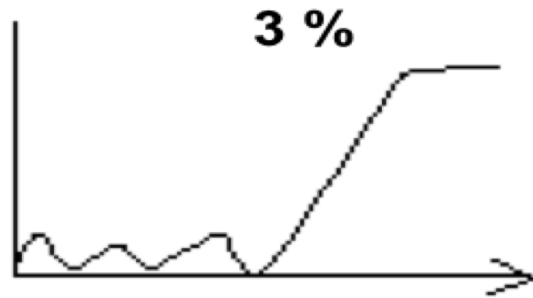
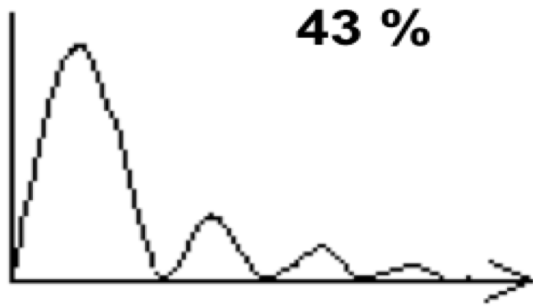
11- Stres

12- İntestinal Permeabilite

13- Antibiyotik Kullanımı

# Hastalığın Gidişatında Alevlenmeler ve Remisyonlar Mevcuttur .....

Hastalık aktivitesi



## *İBH'da Ekstraintestinal Bulgular*

Sıklığı %25-36 arasındadır.

- ✓%25'de birden fazla bulgu birlikte dir.
- ✓En sık eklem, göz ve deri bulgularıdır.
- ✓Tanıdan Önce;
- ✓Kullanılan ilaçlar,
- ✓Enfeksiyonlar,
- ✓Vaskülitik lezyonlar düşünölmelidir.



## 1-İskelet Sistemi Bulguları :

- Kolitik Artrit
- Aksiyel Artropati
- Hipertrofik Osteoartropati
- Osteoporozis – Osteomalasia

## 2-Deri ve Mukoza Bulguları :

## 3-Göz Bulguları :

## 4-Bronkopulmoner Belirtiler :

## 5-Pankreas ile ilgili Bozukluklar :

## 6-Renal Komplikasyon ve Bulgular :

## 7-Tromboembolizm :

## 8-Hepatobilier Bulgular :

- Primer Sklerozan Kolanjit
- Perikolanjitis,
- Kronik aktif hepatit,
- Siroz ,
- Kolanjiokarsinom,
- Yağlanma
- Safra taşı
- CH'da amiloid, granülom, karaciğer absesi.
- ÜK'de PBS olguları bildirilmiştir.

# İBH ve Kanser

- Hem Ü. Kolit hem de Crohn hastalığında (Crohn Kolitinde) Kolorektal kanser gelişimi riski artmaktadır,
- Risk hastalık yaşı 8-10 seneyi geçtikten sonra normal popülasyona oranla daha yüksektir.
- Hastalık yaşı 8-10 yılı geçtikten sonra kolon kanseri taraması yıllık veya her 2 yılda bir yapılmalıdır.
- Eğer hastada birlikte PSK mevcutsa, tanıdan sonra hemen kolorektal kanser taramasına başlanmalıdır.
- Ü. Kolit hastalarında kolonda darlık izlenirse kolorektal kanser riski artmıştır (darlık olan bölgede displazi/neoplazi olabilir)
- Crohn hastalığında darlık izlenmesi kanser riskini arttırmaz.

## *İBH'da Tanı*

• **Kesin tanı için, spesifik bir test yoktur !!!!.**

- ➤ Klinik
- ➤ Fizik Muayene
- ➤ Laboratuvar
- ➤ Radyoloji
- ➤ Endoskopik Görünüm
- ➤ Histopatolojik Bulgular

# Klinik Semptomatoloji

## Ülseratif Kolit

- Rektal kanama
- Kanlı İshal
- Mukus pasajı
- Karın ağrısı
- Ateş
- Kilo kaybı
- Konstipasyon (proktit)

## Crohn hastalığı

- İshal
- Karın ağrısı
- Kilo kaybı
- Ateş
- Perianal akıntı (fistülizan hastalık)
- Abse gelişimi

## *İBH'daki Laboratuvar :*

- Gaita tetkikleri
- Akut Faz Proteinleri
- Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR)
- Hemoglobin, Hemotokrit, Lökositoz
- Albümin
- Demir, ferritin, transferrin saturasyonu ve faktör 13.
- GGT ve ALP yüksekliği İBH'da PSK olasılığını düşündürür.
- Perinükleer Anti-Nötrofil Sitoplazmik Ab (P-ANCA):
  - UK'de %83 (+), CH'da % 5-25'dir.
- Anti Saccharomyces Cerevisiae Ab. (ASCA):
  - CH'da % 70- 80 civarındadır.

# İBH'da Radyoloji (BT / MRI)

## Ülseratif Kolit

- Mural Kalınlaşma < 1.5 cm
- İnce Barsaklarda mural kalınlaşma olmaması
- Rektumun “hedef” şeklinde görülmesi
- LAP (+)
- Perirektal ve presakral bölgede yağ dokusunda artma

## Crohn Hastalığı

- Mural Kalınlaşma > 2cm
- İnce barsaklarda mural kalınlaşma olması
- Perianal hastalık (+)
- Abse, fistül
- LAP (+)

# İBH'da Endoskopik Bulgular

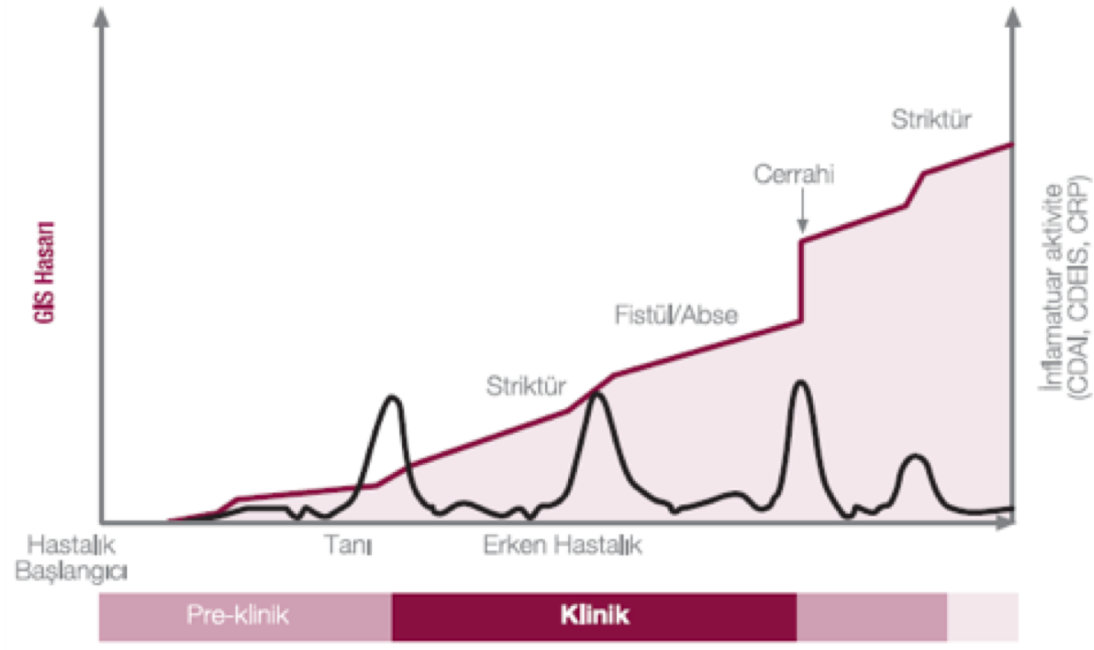
## Ülseratif Kolit

- Rektum Tutulumu (+)
- Vasküler yapıların kaybı
- Yaygın eritem
- Yaygın ve devamlı tutulum
- Mukozal granülarite ve frajilite

## Crohn Hastalığı

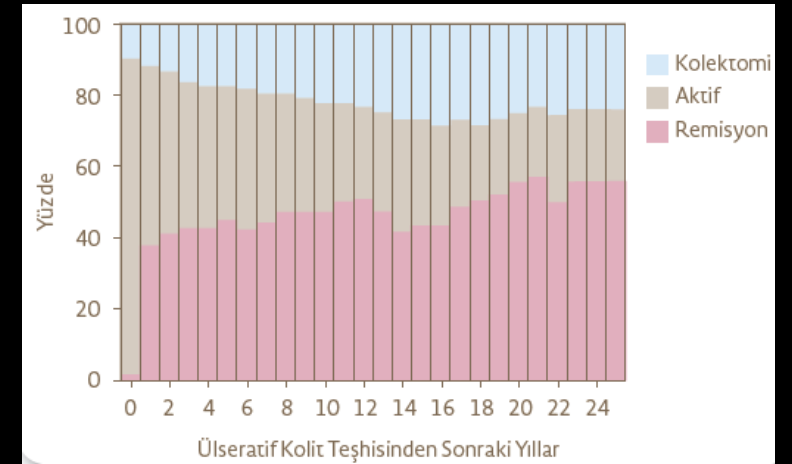
- Rektum Tutulumu (-)
- Aftöz ülserasyonlar (+)
- Segmenter, yama tarzı tutulumu
- Hasta Segmentler arası normal mukoza (+)
- Kaldırım taşı görünümü (+)
- Fistüller

# İBH'ları Tedavi Edilmezler ise Yapısal Olarak Hasar Ortaya Çıkmaktadır



- Crohn hastalarının çoğunda bir gün striktür ya da perforasyon ile sonuçlanan komplikasyon gelişebilir.<sup>2</sup>
- Hastalığın başlangıçtaki yerleşimi komplikasyon türünü belirler.<sup>2</sup>

Ülseratif kolitte, hastaların dörtte biri 10 yıl içinde kolektomiye maruz kalır



**Kolektomi Riski:**

**24% - 10 yıl**  
**~ 30% - 20 yıl**



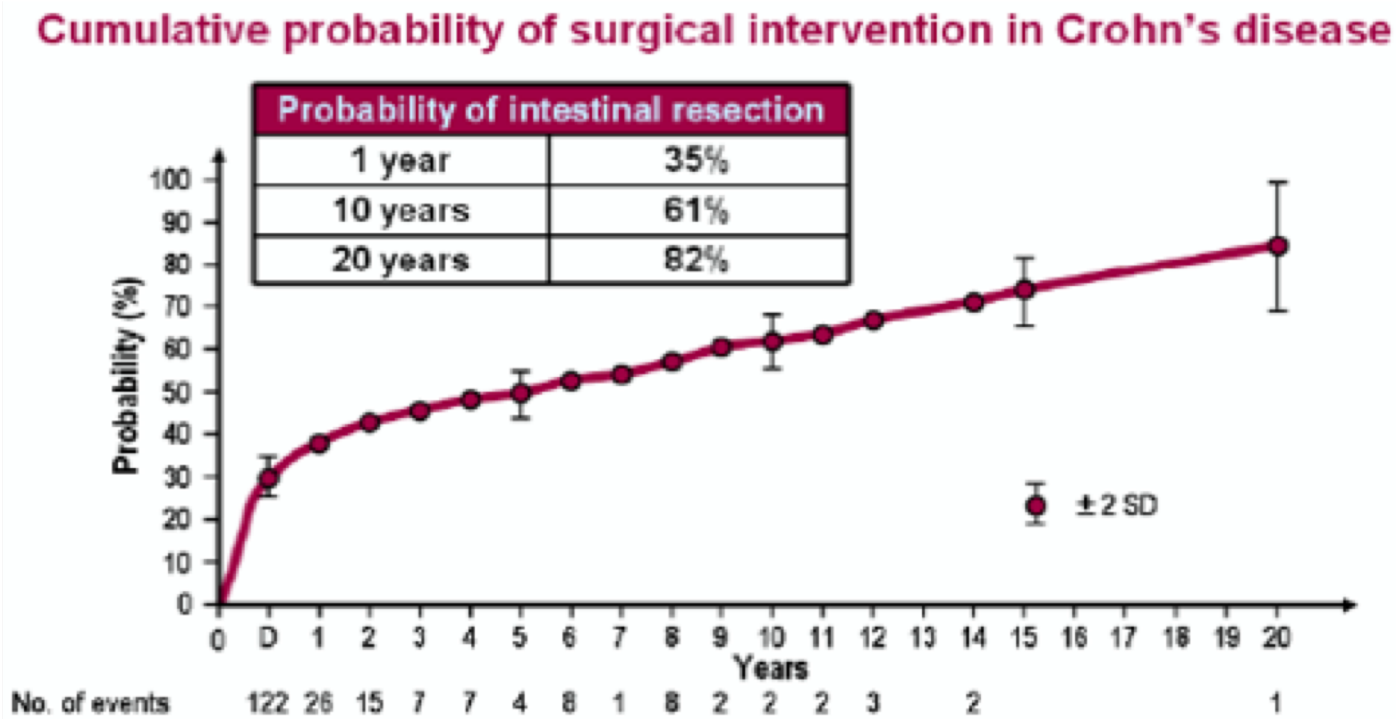
# Cerrahi Sonrası Komplikasyonlar Olabilmektedir

## Ülseratif Kolit Cerrahisi (Total Kolektomi +IPAA) Sonrası Komplikasyonlar

- Mortalite (<0.5%) <sup>1</sup>
- Anormal defekasyon sayısı (3-10/24 saat) <sup>1</sup>
- İmpotans (%1.5) <sup>2</sup>
- Poşit (%10-60) <sup>1</sup>
- İnce Barsak Obstrüksiyonu (%20) <sup>1</sup>
- Fertilitede azalma (%56-98) <sup>3-5</sup>
- Poş-vajinal fistül oluşumu (%4) <sup>1</sup>

1. Sagar PM, Pemberton JH. In Satsangi J, et al. eds. *Inflammatory Bowel Diseases*. Spain: Elsevier Limited; 2003:491–511.  
2. Pemberton JH, et al. *Ann. Surg.* 1987;206(4):504–13.  
3. Olsen, KO, et al. *Gastroenterology*. 2002;122:15–9.  
4. Johnson P, et al. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1119–26.

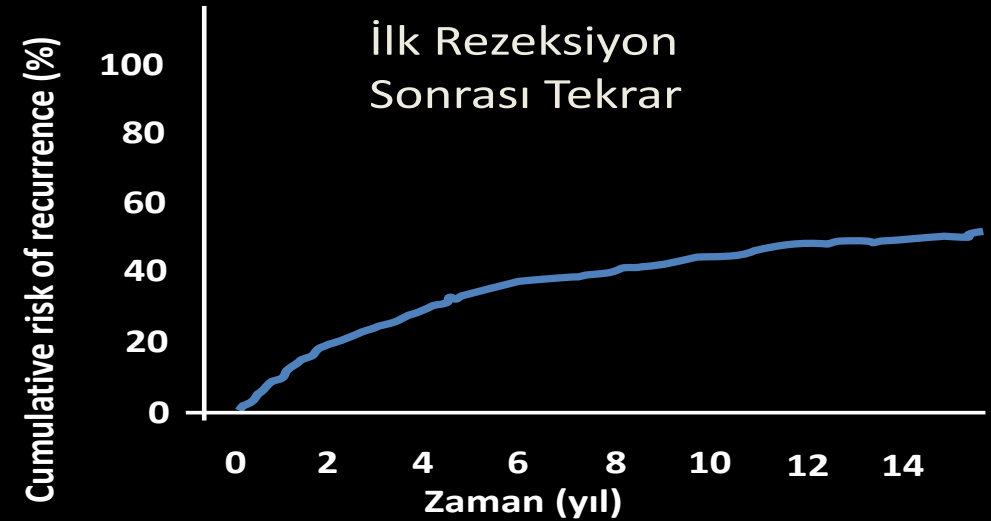
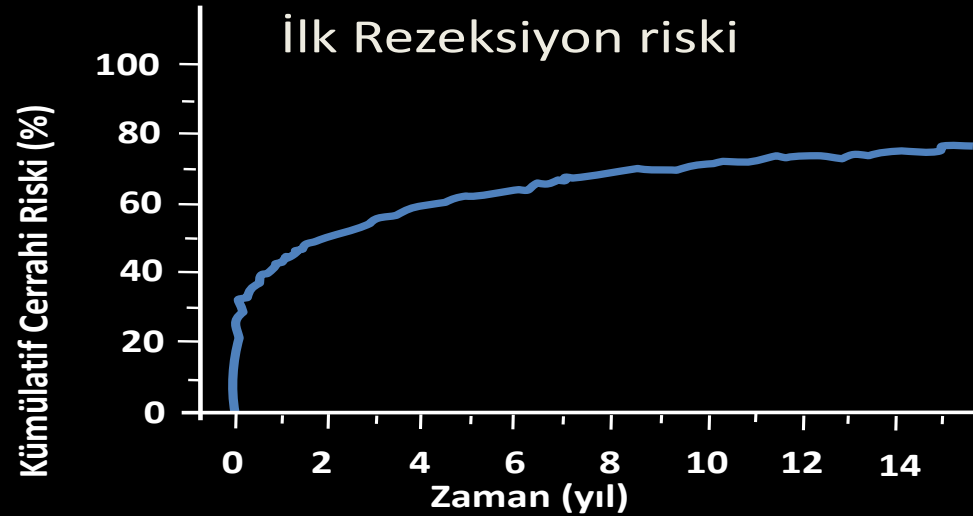
# Crohn Hastalığında da Zaman Geçtikçe Cerrahi Riski Artmaktadır



*Inception cohort of 373 patients diagnosed with CD in Denmark from 1962-1987*

# Crohn Hastalığında Cerrahi Sonrası Hastalık Sıklıkla Tekrar Edebilmektedir

- Crohn Hastaları'nın %75'i hayatlarında en az 1 defa cerrahi rezeksiyon geçiriyor,
- Ancak bu hastaların yaklaşık %50'si tekrar alevlenme gösteriyor



# Hastalık Şiddetini Belirlemek için Kullanılan Parametreler Mevcuttur

## Harvey Bradshaw İndeksi

- Genel iyilik hali (iyi=0, averajın altında=1, orta=2, kötü=3, çok kötü=4)
- Abdominal ağrı (yok=0, hafif=1, orta=2, kötü=3)
- Günlük sulu defekasyon sayısı,
- Abdominal kitle (yok=0, kesin değil=1, mevcut=2, kitlede hassaiyet=3)
- Komplikasyonlar (her biri için 1 puan)

*Harvey R and Bradshaw J. Lancet 1980*

## Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi

- Son 7 günde yumuşak veya sulu defekasyon sayısı X 2
- Son 7 gün içinde günlük karın ağrısı (Şiddeti 0-3) X 5
- Son 7 günde genel iyilik hali, her gün için (0-4) X 7
- Komplikasyonlar X 20
- Diyare için Lomotil veya Opiyat kullanımı X 30
- Abdominal kitle (yok=0, soru=2, kesin=5) X 10
- Hematokrit erkeklerde <0.47, bayanlarda <0.42 X 6
- Standart ağırlıktan kayıp X 1

*Best WR et al., Gastroenterology 1976*

# İBH Tedavi Hedefleri



1. Walsh A et al. Prim Care Clin Office Pract 2011; 38; 415-432

2. Ghosh S. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2003; 3: 587-598

3. Feagen BG et al. Inflamm Bowel Dis 2012; 18(1): 152-160

4. Judge TA, Lichtenstein GR. Gastroenterol Clin North Am 2004; 33(2): 421-54

# İnflamatuvar Barsak Hastalığı Tedavisi Hastalık Aktivitesine Bağlı Olarak Basamak Şeklinde Uygulanmaktadır

<b>Hafif</b>	<b>Orta</b>	<b>Şiddetli</b>
Aminosalisilatlar	Oral/Parenteral Glukokortikoidler	Parental Glukokortikoidler Anti-TNF
(Antibiotikler) (Elemental Dietler)	(Elemental Diet)	Anti-İntegrinler
Oral Glukokortikoidler	Antimetabolitler	Barsak İstirahati
Antimetabolitler	Anti-TNF	Cerrahi
Anti-TNF	Anti - İntegrinler	

# Aminosalisilatlar

- Sülfasalazin
  - Hafif ve orta şiddette hastalık için indüksiyon tedavisi ve
  - Tedavinin idamesinde kullanılır.
  - Romatolojik ekstraintestinal manifestasyonları olan hastalarda tercih sebebi olabilir.
  - Mesalazin kullanıma girdikten sonra kullanımını azalmıştır.
- Mesalazin
  - Hafif ve orta şiddette hastalık için indüksiyon ve idamesinde kullanılır,
  - Crohn hastalığında kullanımı kısıtlıdır, Crohn kolitinde ve cerrahi sonrası relapse önlemede kullanılabilir.
  - Ü. Kolit tedavisinde steroidlerle birlikte indüksiyon tedavisinde kullanılabilir.
  - Mesalazin'in tablet ve granüstix şeklinde oral formları, suppozotuar ve lavman şeklinde topikal formları mevcuttur.

# Aminosalisilatlar

- Ü. Proktit'de mesalazin topical formları ilk tercihtir,
- Ü. Pankolit'te ise mesalazin'in oral formları ilk tercih olarak kullanılır.
- Ü. Pankolit ve sol tutulumlu kolitte oral form ile lavman formunun kombinasyonu daha hızlı ve başarılı bir şekilde etki eder.
- Remisyonun indüksiyonunda mesalazin oral formlarının dozu 4-4.8 gr/gün, lavman 4 gr/gün, suppozotuar 1 gr/gün olarak ayarlanır,
- Remisyonun idamesinde ise mesalazin oral formlarının dozu 2-2.4 gr/gün, lavman 4 gr/gün, suppozotuar 1 gr/gün olarak ayarlanabilir.



# Aminosalisilatlar

- Mesalazin kullanan hastalarda seyrek olarak Akut Pankreatit gelişebilir,
- Mesalazin kullanan hastalarda seyrek olarak renal hasar oluşabilir, oluşan renal hasara çoğunlukla geri dönüşlüdür. Bu sebep ile mesalazin kullanan hastalarda 3-6 ayda bir renal fonksiyon testlerine bakılması uygundur.

# Kortikosteroidler

- Hem Ü. Kolit hem de Crohn hastalığında, orta ve ciddi derecede aktivite varlığında remisyon indüksiyonunda tedavinin temel taşıdır.
- Etkisi hızlı olarak başlar,
- Uzun dönem yan etkileri fazla olduğu için remisyon idamesinde kullanılmaz, 3-4 Aydan uzun süre devamlı kullanılmaları önerilmez
- Yan etkileri arasında;
  - DM, HT
  - Katarakt
  - Tromboembolik olaylar
  - Osteoporoz
  - Cushingoid görünüm v.s. sayılabilir
- Kullanılan doz 40-60 mg/gün (1 mg/kg/gün) metil prednizolon eşdeğeridir

# Steroid tedavisi Remisyon idamesinde faydalı değildir !

NCCDS/ECCDS, her 2 çalışma da büyük, iyi planlanmış çalışmalardır, bu çalışmalarda steroidler cevap araştırılmıştır,

		<b>NCCDS (n=274)</b>	<b>ECCDS (n=215)</b>
<b>Remisyon Oranları</b>	<b>GCS</b>	<b>25%</b>	<b>23%</b>
	<b>Plasebo</b>	<b>24%</b>	<b>30%</b>

NCCDS, National Cooperative Crohn's Disease Study 1979 Gastroenterology;  
ECCDS, European Cooperative Crohn's Disease Study. 1984 Gastroenterology

# Kortikosteroidler

- Septik komplikasyonlar varlığında kullanılmamalıdır,
- Perioperatif kullanımları ve postop kullanımları önerilmemektedir,
- Perianal Crohn hastalığında ve fistülizan Crohn hastalığında kullanılmamalıdır.
- Şiddetli Ü. Kolit ve Fulminan Kolit'te 1 mg/kg/gün İV olarak uygulanabilirler, 3 gün içinde yanıt alınmayan hastalar yanıtız olarak kabul edilir.
  - Yanıtız hastalar cerrahiye adaydırlar veya biyolojik tedaviye adaydırlar

# Budesonid

- Glukokortikoid reseptörlerine karşı yüksek affinitesi olan steroid,
- Düşük sistemik biyoyararlanım,
- Düşük adrenokortikal süpresyon;
  - Yine de yan etkiler görülebilmektedir,
  - Crohn hastalığının remisyon idamesinde ve post-op nöksleri önlemede yetersiz kalmıştır

# Budesonid

- Meta-analiz (2005), 8 randomize kontrollü çalışma,
- Remisyon indüksiyonunda 8. hafta sonunda plasebo'ya oranla daha iyi 2.85 (95% CI 1.67 - 4.87 )
- Remisyon indüksiyonunda 8. hafta sonunda konvansiyonel kortikosteroidlere oranla daha kötü 0.69 (95% CI 0.51 - 0.95)
- Remisyon indüksiyonunda 8. hafta sonunda mesalamin'e oranla daha iyi 2.80 (95% CI 1.50 - 5.20)

# İmmün Modölatör İlaçlar

- Azathioprin (AZA)/6-merkaptopurin (6-MP)
  - Aktif Crohn hastalığında remisyon idamesinde
  - Steroid bağımlı Crohn hastalığında remisyon idamesi (steroid kesilerek)
  - Fistülizan CH
  - Ü. Kolit remisyonun idamesinde
  - Post-Op Crohn hastalığı relapsının önlenmesi
  - Refrakter Poşit tedavisi
- Metotreksat (MTX)
  - Aktif Crohn hastalığında remisyon idamesi
  - Steroid bağımlı Crohn hastalığında remisyon idamesi (steroid kesilerek)
  - Ü. Kolit Remisyon idamesi

# İmmün Modölatör İlaçlar

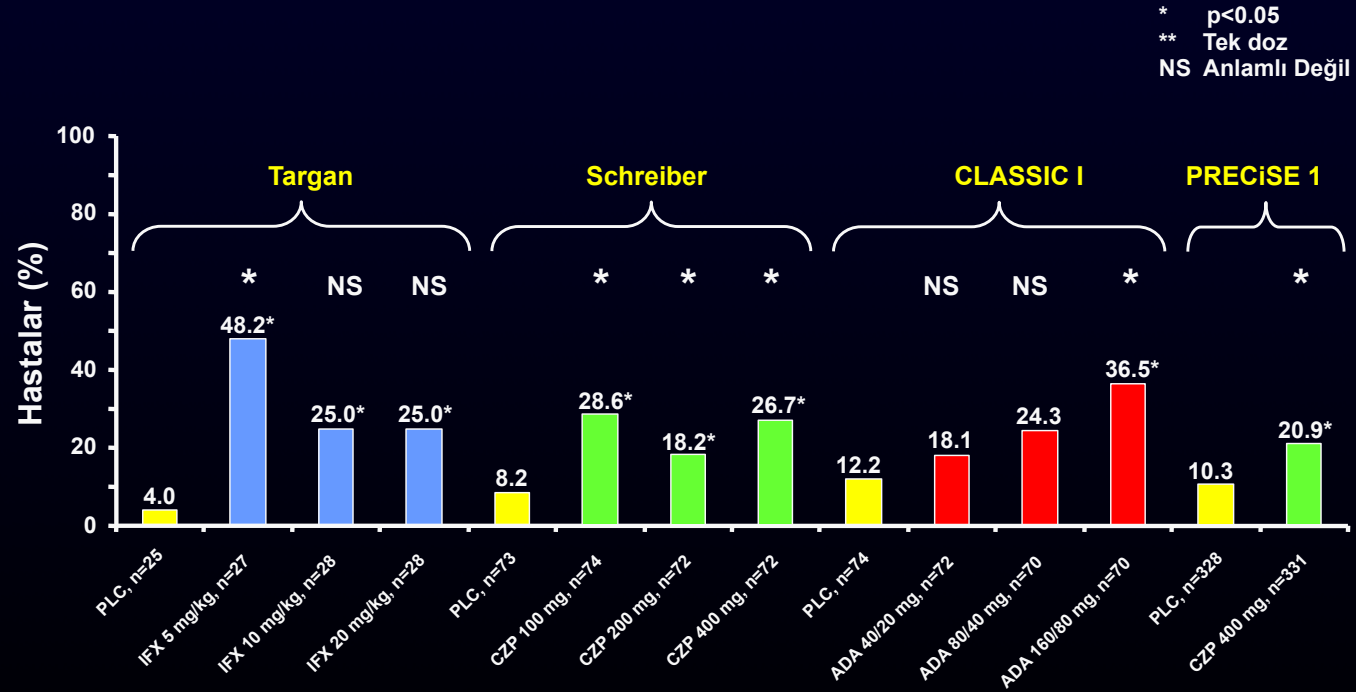
- Azathioprin 1.5-2.5 mg/kg/gün, 6-Merkaptopürin 1-1.5 mg/kg/gün dozlarında kullanılır.
- Azathioprin ve 6-Merkaptopürin kullanımında yan etki olarak, gastrointestinal intolerans (bulantı, kusma v.b.) Kemik iliği süpresyonu, pankreatit ve hepatotoksisite görülebilir.
- Azathioprin ve 6-Merkaptopürin ile birlikte mesalazin kullanılıyorsa toksisite daha sık izlenebilir.
- Azathioprin ve 6-Merkaptopürin kullanımı ile birlikte non-melanoma cilt kanserleri gelişimi ve viral enfeksiyonlar (VZV v.b.) artabilir.
- Metotreksat 15 – 25 mg, haftada tek doz IM veya SC olarak uygulanabilir.
- Metotoksata bağlı gastrointestinal intolerans veya hepatotoksisite izlenebilir.



# Anti-TNF ilaçlar İBH Tedavisinde Hem Remisyon İndüksiyonunda

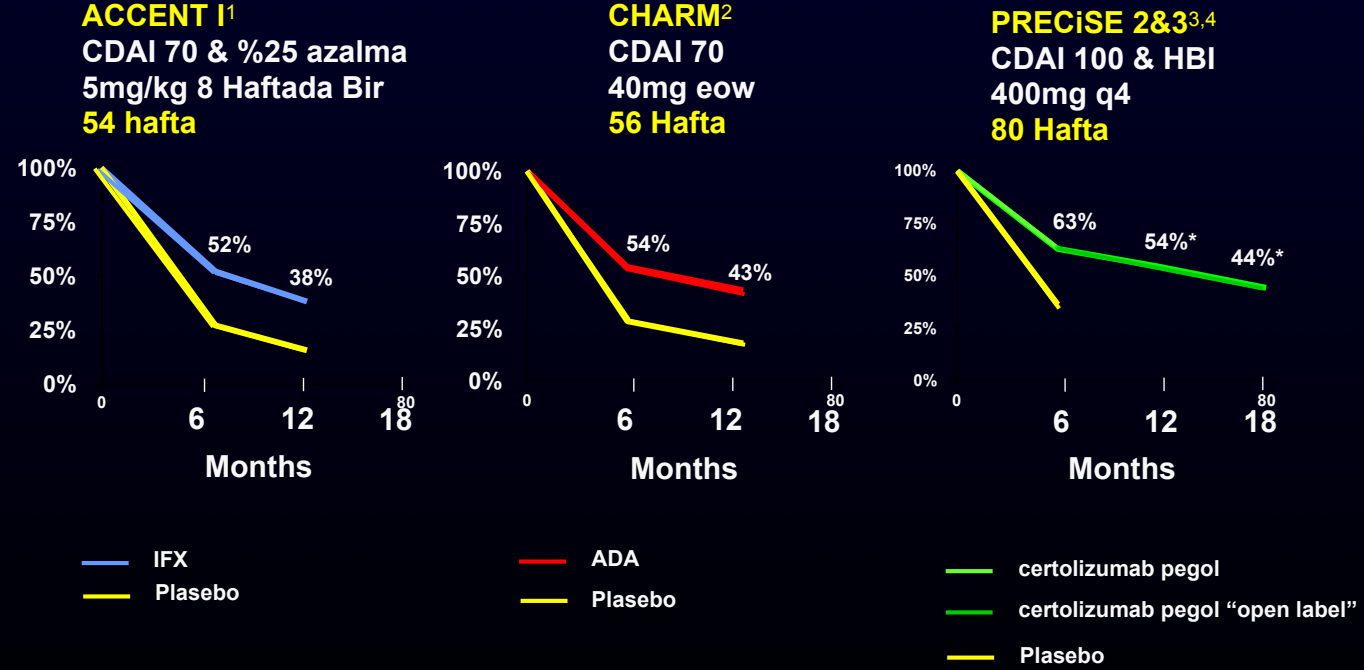
## Etkinik – İndüksiyon Tedavileri

### 4. Hafta Remisyon



# Hem de Remisyonun İdamesinde Etkilidir

## Etkinik – İdame Tedavileri



# Anti-TNF İlaçlardan Optimum Etkiyi Alabilmek için,

- Hastalığın erken dönemlerinde ilaca başlanması,
- Tedavi başladıktan sonra hastalığın iyi monitorizasyonun yapılması (ilaca karşı klinik <3 aylık periodlar>, laboratuvar <3 aylık periodlar> ve endoskopik yanıtın takibi <6-12 aylık periodlar>)
- Tedaviye yanıt tam değil veya yanıt kaybı oluyorsa – Töropedik ilaç monitorizasyonu (serum ilaç seviyesi/ antikör düzeyi) yapılması
- Gerekli hallerde Anti-TNF ilaçlar ile İmmün Modülatör ilaçların kombinasyonun yapılması gerekmektedir

# Anti-TNF İlaçların Ciddi Yan Etkileri

- <math>1</math> – Hospitalizasyonu gerektirecek Enfeksiyonlar (ülkemiz için mutlaka Tbc monitorizasyonu yapılmalıdır)
- % 0.05 Lenfoproliferatif Hastalık gelişimi
- Melanoma benzeri cilt kanseri gelişimi

# İBH Tedavisinde Yeni Jenerasyon Biyolojik İlaçlar

- Anti-İntegrinler – Vedolizumab, Hem Crohn hastalığı hem Ü. Kolit remisyon indüksiyonu ve idamesinde (Türkiye’de ruhsatlı ve geri ödemesi mevcut)
- Anti IL12-23 Blokeri – Ustekinumab, Crohn hastalığı remisyon indüksiyonu ve idamesinde (Türkiye’de ruhsatlı ancak geri ödemesi mevcut değil)
- Tofacitinib – JAK-kinase inhibitörü, Ü. Kolit remisyon indüksiyonu ve idamesinde (Türkiye’de ruhsatsız ve geri ödemesi mevcut değil)

# İBH Tedavisinde Biyolojik İlaçların Doz Aralıkları

**Table 3.** Route of administration and dosage of biologics in inflammatory bowel disease

	Mechanism	Route of administration	Induction Dose (interval)	Maintenance Dose (interval)
Infliximab	Anti-TNF alpha	IV	5 mg/kg (w0-2-6)	5 mg/kg (e8w)
Adalimumab	Anti-TNF alpha	SC	160 mg (w0), 80 mg (w2)	40 mg (e2w)
Certolizumab	Anti-TNF alpha	SC	400 mg (w0-2-4)	400 mg (e4w)
Golimumab	Anti-TNF alpha	SC	200 mg (w0), 100 mg (w2)	50-100 mg (e4w)
Natalizumab	Anti integrin alpha 4	IV	300 mg (w0-4-8)	300 mg (e4w)
Vedolizumab	Anti integrin alpha 4/beta 7	IV	300 mg (w0-2-6)	300 mg (e8w)
Ustekinumab	Anti IL12/IL23	IV/SC	ND	ND

w: week, e: every, ND: not determined

# Sonuç olarak,

- İBH, giderek artan bir sıklıkta karşımıza çıkmaktadır,
- Hastaların ve hasta yakınlarının sosyal ve çalışma hayatını çok etkilemektedir,
- Kronik ve remisyon/alevlenmelerle seyreden bir hastalık grubudur
- Tedavisinde medical tedavi ve cerrahi tedaviler uygulanabilmektedir.