

BÖLÜM 70

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

Öykü Tayfur YÜREKLİ¹

Fatih KIVRAKOĞLU²

1. GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) bağırsağın alevlenme ve remisyonlarla seyreden immün aracılı ve kalıcı bağırsak hasarına neden olabilen kronik yangısal hastalıklardır. Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) İBH'nin iki ana formudur, hastaların %10'u endoskopik ve görüntüleme yöntemleriyle ayrılmazlar, bu hastalar “sınıflanmamış kolit” olarak adlandırılır. Benzer şekilde ilk 2 yıl içinde tanı değişikliği olan hasta oranı da %5 civarındadır. ÜK ilk olarak 1875'te Sir Walter Wilks tarafından tanımlanmışken CH 1932'te Burrill Bernard Crohn, Leon Ginzburg ve Gordon Oppenheimer tarafından yazılan bir makalede tanımlanmıştır.

2. İBH EPİDEMİYOLOJİSİ

İBH'nin en sık görüldüğü bölgeler Kuzey Avrupa, Birleşik Krallık, Kuzey Amerika'dır.

Yeni Zelanda ve Avustralya'da da sık görülme oranları bildirilmektedir. Kuzey Amerika'dan bildirilen oranlar ÜK için 19.2/100.000 kişi, CH için de 20.2/100.000 kişidir. Asya ülkelerinden ise 5-6 /100.000 kişi rakamları bildirilmektedir. ABD verilerine göre ülkede 1,5 milyon, Avrupa kıtasında da 2 milyon üzerinde İBH tanılı hasta bulunmaktadır. Prevalans oranları da Norveç'te ÜK için 505/100.000 ve İtalya'da CH için 322/100.000 gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir. Bu hastaların yaşam sürelerinin uzaması sonucu 2030'da bazı ülkelerde prevalans oranlarının %1'e yükseleceği şeklinde projeksiyonlar yapılmaktadır. Bu oranlardan da anlaşılabileceği gibi İBH Batı ülkelerinde daha sık görülen bir hastalıktır. Ancak Batı ülkelerinde hastalığın görülme sıklığı stabil hale gelmişken Batı tipi yaşam tarzının giderek yaygınlaştığı ülkelerde hastalığın görülme sıklığı giderek artmaktadır (Çin, Güney Kore, Lübnan, İran, Tayland, Güney Afrika gibi). Hatta Kore'de bir bölgede ÜK insidansında 10 kattan fazla artış olduğu ra-

¹ Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD., oykutayfur78@yahoo.com

² Uzm. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD., Yandal Asistanı, dr.fkivrakoglu@gmail.com



ile ilgili endişeler ve bebeğe genetik geçişle hastalık geçmesi korkularından dolayı istemli çocuksuzluk sıklığıdır. Ancak ileal poş oluşturma cerrahisi yapılan kadınlarda infertilite riski 3 kat artmaktadır, bu cerrahi sonrası gelişen adezyonlara bağlı fallop tüplerinde oluşan obstrüksiyonun sonucudur. İn-vitro fertilizasyon başarı oranları genel toplumla benzerdir. Erkeklerde ise reversibl azospermi yapan sulfasalazin hariç medikal tedaviler fertilitiyi etkilemez.

Gebelikten önceki dönemde hastalığın aktivitesi genel olarak gebelik sırasındaki aktivasyon için de belirleyicidir. Gebelik öncesi remisyonda olan kadınların %80'i gebelik boyunca remisyonda kalır ve relaps oranları gebe olmayan kadınlarla benzerdir. Öte yandan gebelik öncesi aktif hastalığı olanların 1/3'ünde semptomlar geriler, 1/3'ünde benzer şekilde devam eder, 1/3'ünde kötüleşir. Tiopürinler ve anti-TNF ajanların, konjenital anomaliler, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve diğer olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkisi gösterilmemiştir. Ancak MTX teratojendir ve gebelik planlayan genç kadınlarda kullanılmamalıdır. Yüksek doz glukokortikoidler yarı dudak ile ilişkilendirilmiştir ancak gebelik sırasında İBH için bu dozlara çıkılmamaktadır. IFX, adalimumab, vedolizumab ve ustekinumab IgG₁ antikorlardır. Bu antikorlar 2.trimestrden itibaren transplasental yolla aktif olarak taşınmaya başlar, doğuma yakın kord kanında ve infantta en yüksek seviyesine erişir. Sertolizumab pegol ise transplasental yolla geçmez ve kord kanında da saptanamaz. Bu özellikler anti-TNF ajanların kesilmesi için en uygun zamanı tartışmalı hale getirmiştir. Bir çalışmada remisyonundaki gebelerde son anti-TNF dozunun 28.haftada verilmesinin güvenli olduğunu ve yanıt kaybı oranlarını etkilemediği gösterilmiştir. Ancak bu karar vakaya göre verilmeli; hastalık aktivitesi, has-

tanın önceki tedaviler ve infantın bu ajanlara maruz kalmasının sonuçlarıyla ilgili bilgilerin eksik olması göz önüne alınmalıdır. Yeni kılavuzlarda relaps riski yüksek olan gebelerde doğuma kadar anti TNF verilebileceği belirtilmektedir. Adalimumab ve IFX bebekte 6-12.aya kadar saptanabilir düzeyde kalır. Bu nedenle biyolojik ajan kullanan anne bebeklerinde ilk 6-12.ayda yapılacak canlı aşılardan (BCG ve rotavirüs gibi) kaçınılmalıdır.

Doğum şekli perianal hastalık varlığına bağlıdır. Aktif perianal hastalığı varsa sezaryen ile doğum tercih edilmelidir. Öte yandan perianal hastalığı olmayan hastalarda vajinal doğum perianal hastalık gelişmesine yol açmaz, bu hastalarda vajinal doğum, doğum şekli olarak tercih edilebilir. Ciddi ÜK olan hastalarda ileriki dönemde poş cerrahisi geçirme riski öngörülüyorsa sezaryen ile doğum tercih edilebilir. Bu karar alınırken vajinal doğum ile doğan bebeklerde pek çok çalışmada ilerleyen dönemlerde İBH riskinin azaldığının gösterildiği akıldan tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Adamina, M., et al., ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*, 2020. **14**(2): p. 155-168.
2. Akobeng, A.K., et al., Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews*, 2016(9).
3. Ananthakrishnan, A.N., et al., Systematic Review and Meta-analysis: Phenotype and Clinical Outcomes of Older-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*, 2016. **10**(10): p. 1224-36.
4. Ansari, A., et al., Prospective evaluation of the pharmacogenetics of azathioprine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2008. **28**(8): p. 973-983.
5. Bar-Yoseph, H., et al., Prevention of Antidrug Antibody Formation to Infliximab in Crohn's Patients With Prior Failure of Thiopurines. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017. **15**(1): p. 69-75.
6. Benchimol, E.I., et al., Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews*, 2008(2).

7. Bonovas, S., et al., 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. 14(10): p. 1385-1397.e10.
8. Cahn, P., et al., Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2020. 83(3): p. 310-318.
9. Campieri, M., et al., Efficacy of 5-aminosalicylic acid enemas versus hydrocortisone enemas in ulcerative colitis. *Digestive diseases and sciences*, 1987. 32(12): p. S67-S70.
10. Chande, N., D.J. Tsoulis, and J.K. MacDonald, Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews*, 2013(4).
11. Christensen, B., et al., Safety and Efficacy of Combination Treatment With Calcineurin Inhibitors and Vedolizumab in Patients With Refractory Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019. 17(3): p. 486-493.
12. Colombel, J.F., et al., Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, 2007. 132(1): p. 52-65.
13. Colombel, J.F., et al., Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2011. 141(4): p. 1194-1201.
14. Colombel, J.F., et al., Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*, 2010. 362(15): p. 1383-1395.
15. Connell, W.R., et al., Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut*, 1993. 34(8): p. 1081-5.
16. De Cruz, P., et al., Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet*, 2015. 385(9976): p. 1406-17.
17. De Jong, D., et al., Maintenance treatment with budesonide 6 mg versus 9 mg once daily in patients with Crohn's disease in remission. *Neth J Med*, 2007. 65(9): p. 339-45.
18. Doherty, G.A., et al., Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for post-operative Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. 31(8): p. 802-9.
19. Ford, A.C. and L. Peyrin-Biroulet, Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*, 2013. 108(8): p. 1268-76.
20. Ford, A.C., et al., Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 2011. 106(4): p. 617-629.
21. Ford, A.C., et al., Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 2011. 106(4): p. 590-599.
22. Frøslie, K.F., et al., Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*, 2007. 133(2): p. 412-422.
23. Gearry, R.B. and M.L. Barclay, Azathioprine and 6-mercaptopurine pharmacogenetics and metabolite monitoring in inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2005. 20(8): p. 1149-1157.
24. Gisbert, J.P. and F. Gomollón, Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am J Gastroenterol*, 2008. 103(7): p. 1783-800.
25. Gisbert, J.P., Y. González-Lama, and J. Maté, Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*, 2007. 102(7): p. 1518-27.
26. Greenberg, G.R., et al., Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease: a placebo-controlled, dose-ranging study. *Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. Gastroenterology*, 1996. 110(1): p. 45-51.
27. Hanauer, S.B., et al., Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared with 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: the ASCEND I trial. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 2007. 21(12): p. 827-834.
28. Hanauer, S.B., et al., Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *American Journal of Gastroenterology*, 2005. 100(11): p. 2478-2485.
29. Hanauer, S.B., et al., Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*, 2006. 130(2): p. 323-33; quiz 591.
30. Harbord, M., et al., The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*, 2016. 10(3): p. 239-54.
31. Jones, J.L., et al., Effects of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Crohn's Disease: A Meta-analysis of Placebo-controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015. 13(13): p. 2233-40.e1-2; quiz e177-8.
32. Khan, A.A., J. Piris, and S. Truelove, An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *The Lancet*, 1977. 310(8044): p. 892-895.
33. Kiilerich, S., et al., Prophylactic effects of olsalazine v sulphasalazine during 12 months maintenance treatment of ulcerative colitis. *The Danish Olsalazine Study Group. Gut*, 1992. 33(2): p. 252-255.



34. Krupoves, A., et al., Associations between variants in the ABCB1 (MDR1) gene and corticosteroid dependence in children with Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 2011. 17(11): p. 2308-2317.
35. Lemaitre, M., et al., Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Jama*, 2017. 318(17): p. 1679-1686.
36. Lewis, J.D., et al., Immunosuppressant medications and mortality in inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology*, 2008. 103(6): p. 1428-1435.
37. Lichtenstein, G.R., et al., Budesonide MMX for the induction of remission of mild to moderate ulcerative colitis: a pooled safety analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015. 9(9): p. 738-746.
38. Lichtenstein, G.R., et al., Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2006. 4(5): p. 621-630.
39. Lindgren, S., et al., Effect of budesonide enema on remission and relapse rate in distal ulcerative colitis and proctitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 2002. 37(6): p. 705-710.
40. Linton, M.S., et al., Prevalence of Epstein-Barr Virus in a population of patients with inflammatory bowel disease: a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013. 38(10): p. 1248-54.
41. Loftus Jr, E., S. Kane, and D. Bjorkman, Short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2004. 19(2): p. 179-189.
42. Mahadevan, U., et al., Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology*, 2007. 133(4): p. 1106-12.
43. Mahida, Y. and D. Jewell, Slow-release 5-amino-salicylic acid (Pentasa®) for the treatment of active Crohn's disease. *Digestion*, 1990. 45(2): p. 88-92.
44. Marteau, P., et al., Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*, 2005. 54(7): p. 960-965.
45. Ordás, I., B.G. Feagan, and W.J. Sandborn, Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012. 10(10): p. 1079-87.
46. Maaser, C., et al., ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohn's Colitis*, 2019. 13(2): p. 144-164.
47. Osterman, M.T., et al., Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 2006. 130(4): p. 1047-1053.
48. Panaccione, R., et al., Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2014. 146(2): p. 392-400.e3.
49. Panés, J., et al., Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet*, 2016. 388(10051): p. 1281-90.
50. Peyrin-Biroulet, L., et al., Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *American Journal of Gastroenterology*, 2015. 110(9): p. 1324-1338.
51. Ponsioen, C.Y., et al., Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017. 2(11): p. 785-792.
52. Rasmussen, S., et al., 5-aminosalicylic acid in the treatment of Crohn's disease: a 16-week double-blind, placebo-controlled, multicentre study with Pentasa®. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 1987. 22(7): p. 877-883.
53. Samaan, M.A., et al., A systematic review of the measurement of endoscopic healing in ulcerative colitis clinical trials: recommendations and implications for future research. *Inflammatory bowel diseases*, 2014. 20(8): p. 1465-1471.
54. Sandborn, W., B. Feagan, and G. Lichtenstein, Medical management of mild to moderate Crohn's disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2007. 26(7): p. 987-1003.
55. Sandborn, W.J., et al., Budesonide foam induces remission in patients with mild to moderate ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis. *Gastroenterology*, 2015. 148(4): p. 740-750. e2.
56. Sandborn, W.J., et al., Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2007. 357(3): p. 228-38.
57. Sandborn, W.J., 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): p. 1218-1226. e2.
58. Sandborn, W.J., et al., Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 2012. 367(7): p. 616-24.
59. Sandborn, W.J., et al., Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2012. 367(16): p. 1519-28.
60. Sands, B.E., et al., A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2008. 135(2): p. 400-9.
61. Sc, T. and W. Lj, Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British medical journal*, 1955. 2(4947): p. 1041-1048.

62. Siegel, C.A., et al., Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009. 7(8): p. 874-81.
63. Singh, S., et al., Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*, 2018. 12(6): p. 635-643.
64. Stuck, A.E., C.E. Minder, and F.J. Frey, Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Reviews of infectious diseases*, 1989. 11(6): p. 954-963.
65. Summers, R.W., et al., National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1979. 77(4): p. 847-869.
66. Sturm, A., et al., ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis*, 2019. 13(3): p. 273-284.
67. Sutherland, L.R. and J.K. MacDonald, Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006(2).
68. Torres, J., et al., ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*, 2020. 14(1): p. 4-22.
69. Van Assche, G., et al., Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2005. 353(4): p. 362-8.
70. Waljee, A., et al., Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut*, 2006. 55(11): p. 1575-80.
71. Williams, J.G., et al., Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016. 1(1): p. 15-24.
72. Yanai, H., et al., Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015. 13(3): p. 522-530.