

Ülseratif kolitte tedavi yaklaşımı

Prof. Dr. Ömer ŞENTÜRK

(Not: Bu yazı yayına hazırlanmakta olan “İnflamatuvar Barsak Hastalıkları” adlı kitabın bir bölümünde yazılan yazıyı içermektedir)

Ülseratif kolitli bir hastanın tedavisini düzenlemeden önce hasta(lıkla) ile ilgili aşağıdaki soruların cevaplanmış olması gerekir:

1. Hastalığın tutulum yeri (endoskopik olarak);
 - a. Proktit,
 - b. Distal veya sol kolon tutulumu,
 - c. Pankolit
2. Hastalığın aktivitesi;
 - a. Hafif,
 - b. Orta,
 - c. Şiddetli veya fulminan

Bu konu (hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesi) kitabın diğer bölümlerinde daha geniş olarak incelendiğinden burada değinilmeyecektir.
3. Hastalığın davranış şekli;
 - a. Önceki tedavilere cevaplı,
 - b. Sık-sık relaps gösteriyor,
 - c. İlaçlara dirençli (steroid),
 - d. İlaçlara bağımlı (steroid)
4. Önceki tedavilerde ciddi ilaç yan etkileri ortaya çıkmış mı?
5. Hastada barsak dışı tutulum (komplikasyon) gelişimi var mı?
6. Hastalığı nedeniyle operasyon geçirmiş mi?
7. Başka bir nedenle dahi olsa özellikle NSAİİ kullanımı başta olmak üzere diğer ilaç öyküleri ve komorbid hastalıkları ve
8. Bayan hastalar için gebelik veya emzirme dönemi olup olmadığı sorgulanmalıdır

Bunlara ilave olarak tedavi hedeflerinin de belirlenmesi gerekir. Örneğin sadece klinik iyileşme (düzelmeye) ise hedef, buna ulaşmak daha kolay olacaktır. Bu amaçla da daha etkili ilaç(lara) ihtiyaç olmayacaktır. Oysa mukozal iyileşme hedeflenmişse, o takdirde daha agresif tedaviye ihtiyacın olacağı aşıkardır. Uzun süreli sağlanan mukozal iyileşme displazi riskini azaltabilir. Bu durum ise prognoza olumlu olarak yansıma gösterir. Bundan dolayı günümüzde inflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisindeki hedeflerimiz değişmiştir (1). Önceleri sadece klinik remisyona sağlanması ve bunun sürdürülmesi amaçlanırken, günümüzde bunlara yeni hedefler ilave edilmiştir:

- Klinik remisyona sağlanması,
- Klinik remisyona sürdürülmesi,
- Hastanın yaşam kalitesinin düzeltilmesi (hastalıkla ilgili kaygıları, gebelik, doğum, gelecek beklentileri...),
- Komplikasyonların önlenmesi ve/veya azaltılması (kanseri dahil...),
- İlaç toksisitesinin azaltılması ve
- Hastaneye yatma/cerrahi gereksinim ile toplam maliyetin azaltılması.

Rutin aşılama durumu hastalarda tedavi öncesi mutlaka gözden geçirilmelidir. İmmunosupresif tedavi altındaki hastalarda canlı aşılarda olduğu kadar riskli olduğu unutulmamalıdır. Bu hastalarda influenza ve pnömokok aşılı rutin olarak, tetanoz ve

meningokok ise gerektiğinde yapılabilir. Biyolojik tedavi (örneğin infliximab) başlanacak hastalarda hepatit B durumu sorgulanarak, negatif olanlarda aşı yapılmalıdır (2).

Kortikosteroid ve immunosupressif tedavi alan bayan hastalarda anormal Pap smear oranı arttığından, bu tedavi planlanan hastalarda rutin Pap smear testleri yapılmalıdır (servikal displazi taraması amacıyla) (3).

Tedaviye başlamadan önce hasta ve hastalığı ile ilgili yeterli bilgilere sahip olunduktan sonra hekimin kullanacağı ilaçlar hakkında da asgari bilgiye sahip olmalıdır. İlaçlarla ilgili genel olarak bilinmesi gerekenleri aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz:

- Tedavinin hangi aşaması veya aşamalarında kullanılır?
- Kaçınıcı seçenektir?
- Uygun doz nedir?
- Yeterli süre ne kadar olmalıdır?
- Farmakolojik yapı ve bu yapının kazandırdıkları nelerdir?
- İlaçla ilişkili genetik bağlantılar var mıdır, varsa nelerdir?
- İlaçların yan etkileri nelerdir?
- İlaçların birbirleri veya başka ilaçlarla etkileşimi var mıdır?
- Gebelik ve süt veren annelerde kullanılabilir mi?

Özet olarak ülseratif kolitli bir hastada tedavinin amacı öncelikle remisyonun sağlanması ve sürdürülmesi şeklinde olmalıdır. Aynı zamanda hastanın yaşam kalitesinin düzeltilmesi, kanser dahil komplikasyonların önlenmesi ve/veya azaltılması, ilaç toksisitesinin azaltılması ve hastaneye yatma/cerrahi gereksinim ile toplam maliyetin azaltılması da hedeflenmelidir.

I. Hafif-orta aktiviteli distal ülseratif kolitte remisyonun sağlanmasına yönelik tedavi

Hafif-orta distal ülseratif kolitli olgularda hem topikal ve hem de oral tedavi yaklaşımı uygulanabilirse de, topikal tedavi hem daha kısa sürede etki etmesi ve hem de daha etkili olması nedeniyle tercih edilmelidir. Bununla beraber bazı hastalar topikal tedaviyi uygulamada isteksiz olduklarından tedavi seçeneği hastanın tercihinine bırakılmalıdır.

Oral olarak verilen aminosalisilatların (sulfosalazin, olsalazin, mesalamin) bu grup hastalarda remisyonun sağlanmasında plaseboya göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (4). Farklı ilaçlarla (aminosalisilat grubundaki) yapılan çalışmalarda bu etki %40 ile %80 arasında değişkenlik göstermektedir. Aminosalisilatların etkisi ortalama 2–4 hafta arasında ortaya çıkmaktadır. Kullanım dozları olarak sırasıyla; sulfosalazin günde dört eşit dozda olmak üzere toplam 4–6g, mesalamin günde üç eşit dozda olmak üzere toplam 2–4,8g ve olsalazin günde iki eşit dozda olmak üzere toplam 1,5–3g olarak önerilmektedir. Mesalaminin yeni formülü olan multimatrix formu günde tek dozda (aynı miktarda -2,4–4,8g-) aynı etkiyi göstermektedir (5-8). (Tablo 1’de aminosalisilatların etki yerleri ve dozları belirtilmiştir).

Preparat	Formülasyon	Taşınm	Doz(g)	Başarı(%)
Azo bağlı grup				
Sulfasalazin	Sulfapiridin+5-ASA	Kolon	3–6	60–84
Olsalazin	5-ASA dimer	Kolon	1–3	
Balsalazid	Aminobenzoil-alanin	Kolon	6,75	
pH'a bağlı salınım				
Mesalamin	Eudragid S (pH7)	Distal ileum–Kolon	2,4–4,8	40–74
	Eudragid L (pH6)	İleum–Kolon	2,4–4,8	40–74
Kontrollü salınım				
Pentasa	Etilsellüloz	Mide–Kolon	2–4	
Topikal preparatlar				
Mesalamin	Supposituvar	Rektum	1–1,5	
	Enema	Sol kolon	1–4	60–89

Tablo I. Aminosalisilatlar; etki yerleri, kullanım dozları ve başarı oranları

Aminosalisilatlar etkilerini 3 ayrı yolak üzerinden gösterirler (9):

1. Epitel üzerine etkileri
 - a. COX inhibisyonu ile lokal PG üretimini azaltırlar
 - b. TxB2 düzeyini azaltırlar
 - c. LTB4 düzeyini azaltırlar
 - d. PAF sentezini azaltırlar
 - e. Serbest O₂ radikallerini temizlerler
 - f. Kolonositlerin bozulmuş butirat metabolizmasını düzeltirler
 - g. Kolonositte aberran HLA DR ekspresyonunu azaltırlar
2. Lenfosit ve monositler üzerine etkileri
 - a. Sulfosalazin NK aktivitesini inhibe eder
 - b. B lenfositlerin antikor üretimini inhibe ederler
3. Sitokin sinyalizasyonu üzerine etkileri
 - a. IL 1 üretimini azaltırlar
 - b. Monositler üzerindeki IL2 ekspresyonunu azaltırlar
 - c. TNF ile indüklenen adhezyon molekülleri ile monosit, granülosit bağlanmasını engellerler
 - d. NF k B transkripsiyonunu engellerler

Sulfosalazine ve diğer aminosalisilatların hem doza ve hem de kullanılan dozdan bağımsız yan etkileri söz konusudur. Özellikle sulfosalazinin sulfopridin kısmına olan entolerans sık olarak görülür. Bulantı, kusma, dispepsi, iştahsızlık ve baş ağrısı bu grupta sayılabilir. Daha ciddi, bununla beraber daha nadir görülen etkiler; alerjik reaksiyonlar, pankreatit, hepatotoksisite, kollagen doku hastalığı, kemik iliği supresyonu, interstisyel nefrit, hemolitik ve megaloblastik anemi sayılabilir. Ayrıca yine sulfopridine bağlı olmak üzere sperm sayısında, motilite ve morfolojisinde anormallikler gözlemlenebilir (9,10)(Tablo II' de aminosalisilatların yan etkileri görülmektedir).

Aminosalisilatlarla bağlı nefrotoksisite oldukça nadir olup, yıllık %0,26 olarak bildirilmiştir. Sıklıkla tedavinin ilk yılında ve de interstisyel nefrit şeklinde görülür. Dozdan bağımsız ve idiyosenkratik olarak ortaya çıkar. Diğer yandan hastalarda aktif barsak hastalığına bağlı olarak mikroalbuminüri gelişebilir. Bu nedenlerden dolayı İBH'lı hastalarda tedavi öncesi ve

aralıklarla serum kreatinin ölçümleri yapılmalıdır (başlangıçta 3–6 ay, sonraları ise yıllık olarak ölçümlerin yapılması önerilmektedir)(11).

Sulfasalazin	2. Diğer aminosalisilatlar (5-ASA)
A.Doza bağlı	A.Doza bağlı
1) Bulantı, kusma	1) Nefrotoksisite
2) Dispepsi	2) Olsalazine bağlı diyare
3) Baş ağrısı	
4) Folat eksikliği	
5) Anormal semen kalitesi	
B.Doza bağlı olmayan	B.Doza bağlı olmayan
1) Anafilaksi	1) Ateş
2) Ateş	2) Raş
3) Pankreatit	3) Cilt döküntüleri
4) Kolitte alevlenme	4) Pankreatit
5) Agranülositosis, aplastik anemi, lökopeni, otoimmün hemoliz	5) Hepatotoksisite
6) Hepatotoksisite	6) Kolitte alevlenme
7) Stevens-Johnson sendromu	7) Pankreatit
8) Pnömonitis	
9) Kollagen doku hastalığı (SLE)	

Tablo II. Aminosalisilatların yan etkileri

Sülfosalazine entolerans olan hastaların yaklaşık %80'i diğer aminosalisilatlarla (mesalamin, olsalazin, balsalazid) tolerans gösterebilir (12).

Oral aminosalisilatlarla alternatif olarak topikal aminosalisilatlar kullanılabilir. Günlük bölünmüş iki eşit dozda veya tek doz halinde 1000mg mesalamin suppozituarlar proktitin tedavisinde etkilidir. Bu ilaçların enema formları ise günlük 1-4g dozlarda splenik fleksuraya kadar etkilerini gösterebilirler. Ayrıca aynı endikasyonda bu ilaçların köpük formları da (özellikle de enemayı tolere edemeyen -rektumda ilacı tutamayan-) hastalarda kullanılabilir. Topikal olarak kullanılan suppozituarların ilk 10cm'e, köpüklerin 15-20cm'e ve enemaların da splenik fleksuraya kadar etkilerinin görülebileceği bilinmelidir (13-16).

Topikal kortikosteroidler de distal ÜK' de etkilidir. Bu ilaçların da enema ve köpük formları değişik ülkelerde bulunmaktadır. Bununla beraber distal ÜK'li hastalarda remisyonun sağlanmasında mesalamin enemanın steroid enemadan daha etkili olduğu gösterilmiştir. İkinci kuşak kortikosteroid olan budesonidin de enema formu olup aynı endikasyonda standart steroid enemalar kadar etkili olduğu, bununla beraber yan etkilerinin daha az olması nedeniyle de tercih edilebileceği söylenebilir (17, 18).

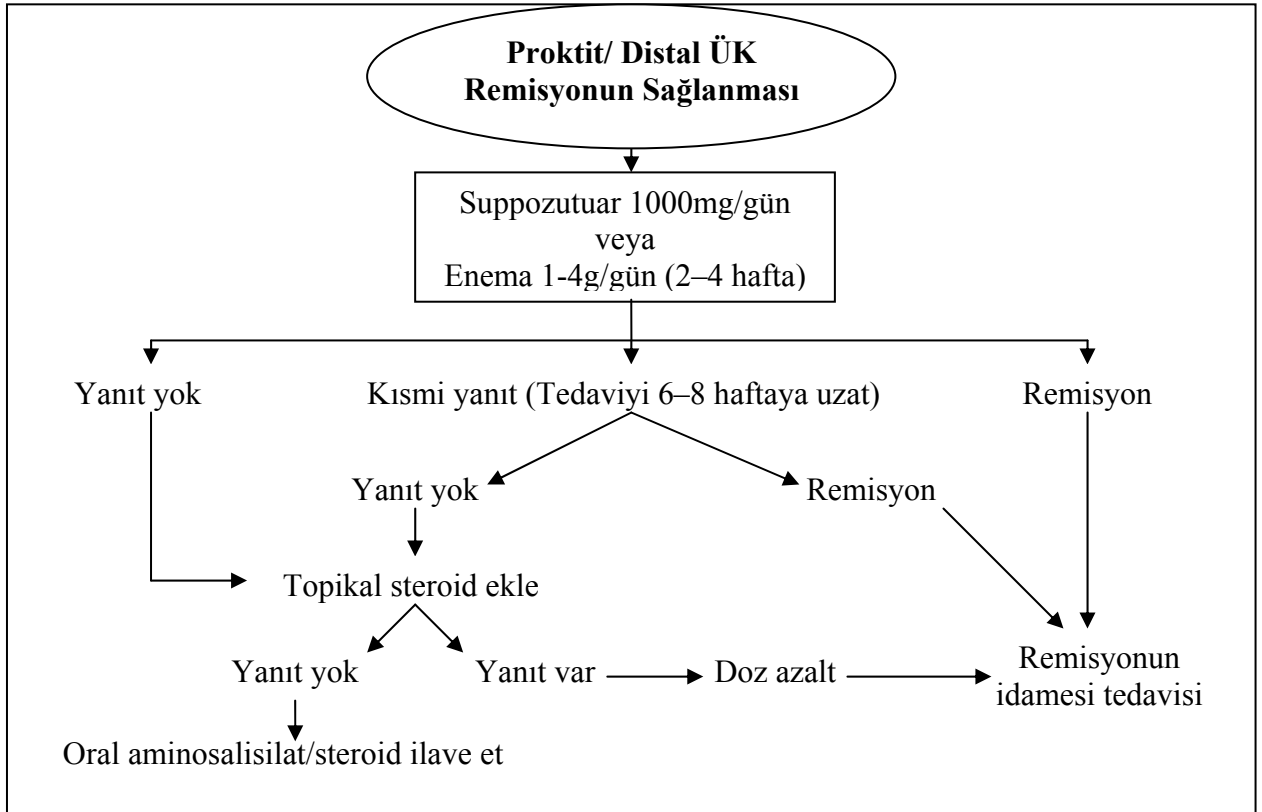
Bazı hastalar ise oral tedavi ile birlikte topikal tedaviden maksimum fayda görürler (19). Bazen de topikal tedaviye oral aminosalisilat ilavesi hastalığın proksimale yayılımının engellenmesi amacıyla yapılabilir.

Distal ülseratif kolitli hastalarda remisyonun sağlanmasında bazen oral ve topikal aminosalisilatlar yetersiz kalırlar, remisyon sağlanamaz. Bu tür olgularda yeterli doza çıkılmış ve gerekli süre beklenmişse steroid ve diğer immunosupressif ilaçlara geçilmelidir (20).

Burada refrakter İBH tedavisinde ayrıntılı olarak değinildiği gibi hastaların remisyona girmelerini engelleyici durumları (tedaviye uyum, NSAİİ veya antibiyotik kullanımı, süperenfeksiyon, ilaç direnci v.b) mutlaka araştırmak ve sonrasında daha ciddi immunosupressif tedavilere geçmek uygun olacaktır.

Distal ülseratif kolitli hastalarda remisyona sağlanması için tedavi algoritması Tablo III' de gösterilmiştir.

Özetle hafif-orta aktiviteli distal tutulumlu (ve proktitli) hastalar oral aminosalisilatlar, topikal mesalamin ve topikal steroidlerle tedavi edilebilirler. Topikal mesalamin preparatları topikal steroidler ve oral aminosalisilatlara göre daha etkilidirler. Bununla beraber topikal aminosalisilatlar ile oral aminosalisilatların kombine edilmesi daha uygun bir tedavi yaklaşımını oluşturur. Tüm bu tedavi yaklaşımlarına dirençli hastalarda ise oral prednison kullanılabilir. Bununla remisyona sağlanan hastalarda doz azaltılarak kesilir ve önceki tedavilerle (veya gerekirse diğer immunosupressif ajanlarla –tiopurinler-) remisyona sürdürülür. Bu grup hastalarda infliximab kullanımı ile ilgili deneyimler henüz yeterli değildir.



Tablo III. Proktit ve distal ülseratif kolitte remisyona sağlanmasına ait tedavi algoritması.

II. Hafif-orta aktiviteli distal ülseratif kolitte remisyunun sürdürülmesine (idame) yönelik tedavi

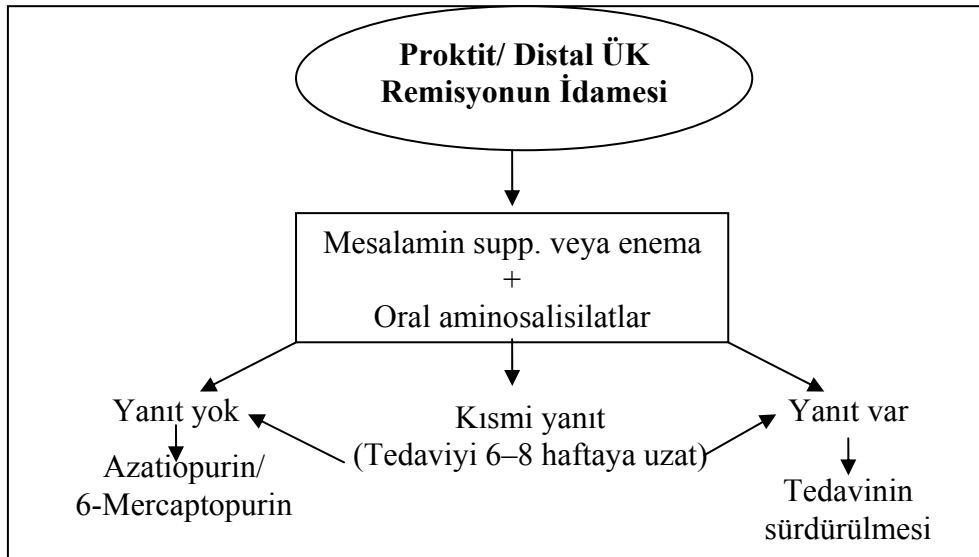
Bu grup hastada remisyunun sürdürülmesinde topikal mesalamin preparatlarının etkileri doza bağımlıdır. Örneğin günlük 2x500mg mesalamin suppozutuvarı alan hastalarda birinci yılın sonunda %10 düzeyinde relaps olurken, 1x500mg alanlarda bu oran %36'ya çıkmaktadır. Benzer şekilde günlük 2-4g mesalamin enema alan hastalarda bir yıllık remisyon oranı %78, aynı miktarı gün aşırı alanlarda %72 iken, haftada 2 kez alanlarda bu oran %65'lere düşmektedir. Topikal tedavilerin yanı sıra oral aminosalisilatlar da bu grup hastada remisyunun sürdürülmesinde yine doza bağlı olarak etkilidir (sülfosalazin 2g, olsalazin 1g, multimatrix mesalamine 1,5 g/gün) (21, 22).

Remisyunun sağlanmasında olduğu gibi sürdürülmesinde de aminosalisilatların oral ve topikal formlarının birlikte kullanımı daha etkilidir (1,5–1,6g oral mesalamin + haftada 2 gün 4g mesalamin enema kombinasyonu) (23).

Topikal kortikosteroidler (ister hidrokortizon ve isterse de budesonid olsun) distal kolitte remisyunun sağlanmasında kullanılırken, idamesinde tercih edilmezler (24).

Bu grup hastada eğer remisyon oral steroidlerle sağlanmışsa idame için öncelikle aminosalisilatlar denenmelidir. Bir diğer ifadeyle oral steroidlerle remisyona giren hastaların tamamında idame tedavi için tiopurinler kullanılmaz.

Distal ülseratif kolitli hastalarda remisyunun sürdürülmesinde tedavi yaklaşımı Tablo IV' de gösterilmiştir.



Tablo IV. Hafif-orta aktiviteli distal ülseratif kolitte remisyunun sürdürülmesi.

Özetle mesalamin suppozutuvarlar proktitli hastalarda remisyunun sürdürülmesinde etkilidirler. Distal tutulumlu hastalarda ise remisyonu idamesinde suppozutuvar yerine enema formları kullanılır. Bununla beraber oral ve topikal formların birlikte kullanımı daha etkilidir. Topikal steroidler (budesonid dahil) remisyunun idamesinde tercih edilmezler. Eğer tüm bu yaklaşımlarla remisyon sürdürülemezse tiopurinler kullanılabilir. Aynı endikasyonda infliximab kullanımına ait veriler yeterli değildir.

III. Hafif-orta aktiviteli yaygın ülseratif kolitte remisyonun sağlanması yönelik tedavi

Enflamasyon splenik fleksuranın (inen kolonun proksimali) üzerine kadar uzanıyorsa topikal tedaviler yetersiz kalır. Bu durumda oral tedaviler ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Bununla beraber rektumdaki enflamasyonun azaltılması amacıyla (oral tedaviye ilaveten) topikal tedavi de uygulanmalıdır.

Hafif-orta aktiviteli hastalarda oral tedavide öncelikle aminosalisilatlardan yararlanır. Grubun ilk üyesi olan sülfosalazin doza bağlı olarak (4-6g/gün) %80'ler düzeyinde klinik remisyonu sağlayabilmektedir. Bu hastalarda endoskopik remisyon (sülfosalazin ile sağlanan) ise %50 oranındadır (25).

Aynı endikasyonda kullanılan yeni aminosalisilatlar sülfosalazinden bir miktar daha fazla etkilidirler (Cochrane Systematic Review) (26). Ayrıca sülfosalazinin yan etkileri (özellikle de sulfopridinden kaynaklanan) daha fazla görülür. Bununla beraber sülfosalazin yeni aminosalisilatlarla göre daha ekonomiktir. Yeni aminosalisilatlarda da etkinlik özellikle orta aktiviteli hastalıkta doza bağlı iken, hafif formlarda düşük dozlarda da etkinlik söz konusudur. Örneğin pH'a bağımlı Eudragit-S-kaplı mesalamin preparatında günlük 2,4g ile 4,8g arasında hafif olguların remisyona girmesinde bir farklılık yoktur. Multimatrix-mesalamin ile yapılan çalışmalarda ise sadece hafif olgularda değil, ama aynı zamanda orta aktiviteli kolitlerde de günlük 2,4g ile 4,8g aynı etkiye sahiptirler (27-29).

Bu grup hastaların tedavisinde oral aminosalisilatlarla topikal formların da ilave edilmesiyle daha fazla remisyon oranları sağlanır (30).

Oral aminosalisilatlara cevap vermeyen hastalarda kortikosteroidler kullanılır. Bunların etkileri de doza bağımlı olarak görülür. Günlük 60mg steroid 40mg'a göre daha etkili bulunmuştur (31). Bununla beraber doz artımı yan etkilerin daha sık ve de daha şiddetli ortaya çıkmasına neden olur.

Kortikosteroidler;

- Sitokin ve growth faktör üretimini,
- NFkB ekspresyonunu,
- Siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerini,
- i NO sentezini,
- Adhezyon molekülleri ekspresyonunu,
- Supresor T hücre fonksiyonlarını,
- Hücrel sitotoksiteyi ve Ig üretimini azaltarak etkili olurlar (32).

Ciddi klinik düzelme sağlanınca (ortalama 4-6 hafta sonra) doz azaltılmaya başlanır. Doz azaltılması toplam günlük doz 20mg'a düşüncüye kadar haftalık 5-10mg şeklinde yapılır. Bu dozdan itibaren ise haftalık azaltma miktarı 2,5mg olarak yapılır (31). Remisyonun sağlanmasında ortalama 12 hafta kadar kullanılan kortikosteroidler bu dönem içerisinde özellikle de riskli hastalarda (sigara içen, alkol kullanan, diyabet ve obesitesi olan, v.b) ciddi yan ve toksik etkiler ortaya çıkartırlar (33) (Tablo V'de kortikosteroidlere ait yan etkiler görülmektedir).

Kortikosteroidlere ait yan etkiler:

- Kutanöz; atrofi, stria, purpura, alopesi, akne, kolay kanama
- Kardiyovasküler; hipertansiyon, ödem, ateroskleroz
- Gastrointestinal sistem; bulantı, kusma, pankreatit
- Jinekolojik; amenore, gestasyonel diyabet, infantta adrenal supresyon
- Nöropsikiyatrik; psikoz, periferik nöropati, depresyon, irritabilite, psödötumor serebri, uykusuzluk
- Metabolik; hiperglisemi, hiperlipidemi, obezite, hipokalsemi, hipopotasemi, metabolik alkaloz, su ve sodyum tutulması, buffalo hörgücü
- İskelet sistemi; osteoporoz/osteopeni, aseptik nekroz, adele atrofiksi, miyopati
- Hematolojik; lökositoz, lenfopeni, eozinopeni, immunsupresyon
- Oftalmolojik; katarakt, glokom, hemoraji, enfeksiyon
- Endokrin; hipotalamik-pitüitir-adrenal supresyon, hirsutizm, ay dede yüz
- Pediatrik: hüvümede duraklama

Tablo V. Kortikosteroidlerin yan ve toksik etkileri

İskelet sistemi ile ilgili yan etkilerin özellikle de bayanlarda postmenapozal dönemde daha sık görülme olasılığı nedeniyle hastalara günlük 1000-1500mg kalsiyum ile 800U D vitamini önerilir. Bu hastalara ayrıca östrojen replasmanı da düşünölmelidir. İBH olmayan hasta gruplarında yapılan çalışmalarda alendronate, risedronate, etidronate ve teriparatide glukokortikoidlerin oluşturduğu osteoporozu önlemede etkili bulunmuştur. İBH olan hastalarda ise clodronate glukokortikoidlere bağı kemik kayıplarını önlemede faydalı bulunmuştur (34-36).

Hastalarda değıştirilebilir risk faktörleri (sigara, alkol ve sedanter yaşam gibi) mutlaka sorgulanarak ortadan kaldırılmalıdır. *T skoru* -2,5 altında olanlara bifosfonatlar verilmelidir. Steroid kullanan İBH olan hastalarda fırsatçı enfeksiyonların riski 3 kat artmıştır. Bu risk için ilacın dozu ve hastanın yaşı (50 yaş üzeri) önemli faktörleri oluşturur (37).

Yan etkiler dışında kortikosteroid kullanımında temel sorun bu ilaçlara karşı **direnç gelişimi** ve **bağımlılıktır**. *Steroid direnci* 4 hafta süreyle 0,75mg/kg/gün prednisolon kullanımına rağmen aktif hastalığın devam etmesi iken, *steroid olan bağımlılık* ise 3 ay geçmesine rağmen prednisolon miktarının günlük 10mg altına düşürölememesi veya steroid kesildikten sonra 3 ay içerisinde hastalığın nüks etmesi olarak kabul edilmektedir (38).

Steroid bağımlılığında; yeterli doz kullanmamak, hızlı steroid doz azatılımı yapmak ve sık olarak steroid tedavisine başvurmak riskleri oluştururken, **steroid direncinde;** kısa hastalık süresi, daha önce steroid kullanımı, CRP yüksekliğı ve hipoalbuminemi risk faktörleri olarak bulunmuştur (39, 40).

Steroid bağımlı hastalarda ilk seçenek azathiopurindir. Bu grup hastalarda günlük 2mg/kg dozunda verildiğinde %54 oranında steroidsiz remisyon sağladığı gösterilmiştir (mesalamin için bu oran %21 olarak bulunmuştur) (41). Steroid bağımlı hastalarda bir diğör seçenek 8 haftada bir verilen infliximab tedavisidir. Plaseboyla karşılaştırmalı yapılan çalışmada infliximab grubunda steroidsiz remisyon oranı %21 iken, plaseboda %7 olarak bulunmuştur (42). Aynı endikasyonda üçüncü seçenek ise cerrahi yaklaşımdır. Bu tedavi yaklaşımında hastanın yaşı, hastalık süresi ve diğör risk faktörleri de göz önünde bulundurulmalıdır (43).

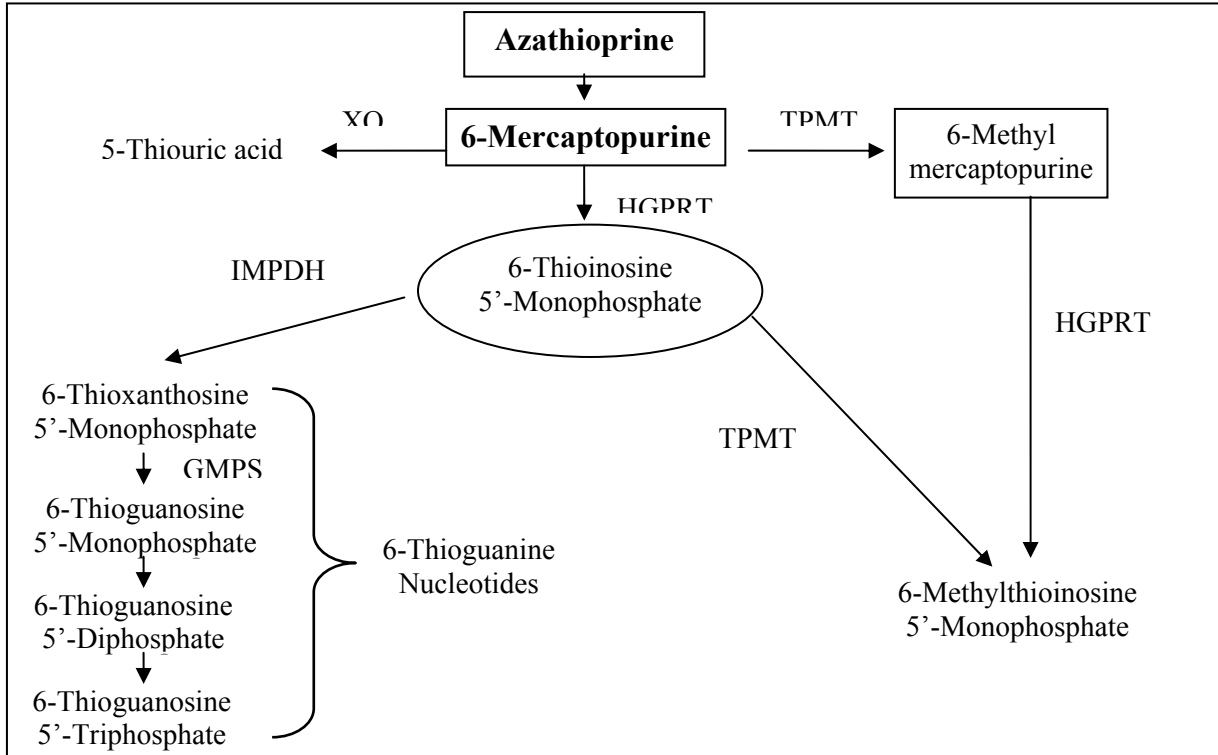
Steroid dirençli ülseratif kolitli hastalarda öncelikli olarak semptomları persiste edebilecek nedenleri dışlamak gerekir. Sonrasında ise immunomodölatör ilaçlar, kalsinörin inhibitörleri, biyolojik ajanlar ve gerekirse de cerrahi tedaviler tartışılmalıdır.

Purin Metabolitleri

Purin metabolitleri olarak iki ilaç kullanılmaktadır; azathiopurin (AZA) ve 6-mercaptopurin (6-MP). Remisyonun sağlanmasından ziyade, remisyonun sürdürülmesinde etkili olan bu ilaçların temel etkileri: purin nükleotid sentezi, DNA sentez ve tamirinin inhibisyonu, hücre bölünmesi ve proliferasyonunda inhibisyon şeklindedir. Bununla beraber;

- Antijen ile uyarılmış lenfosit sayısında azalma,
- NK hücrelerinde ve sitotoksitesinde azalma ve
- Lamina propriadaki plazma hücrelerinde azalma gibi etkileri de vardır (44).

Bu ilaçların immunosupressif etkileri bunların 6-methyl-mercaptopurine ve 6-TG'ne dönüşmesine bağlıdır. 6-Methylmercaptopurine bir katabolik metabolittir ve TPMT enziminin aktivitesine bağlı olarak oluşur. TPMT enzim aktivitesinde genetik farklılık AZA ve 6-MP'ne olan cevaptaki farklılığın nedenini oluşturur. Eritrositlerdeki TPMT aktivitesi ile 6-TG metabolitlerinin (anabolik etkili) birikimi arasında ters bir ilişki vardır. Yüksek enzim aktivitesi myelotoksosite (standart dozlarda dahi) anlamına gelir. Bu ilaçların toksisitetlerine karşı uygun klinik stratejiler geliştirebilmek için TPMT'in aktivitesinin genetik olarak saptanması bazen faydalı olabilir. Toplumda 300 hastadan birinde bu enzimin aktivitesi hafif veya yoktur. On hastadan birinde orta düzeyde enzim aktivitesi varken, dokuzunda enzim aktivitesi normaldir. TPMT aktivitesi düşük veya orta düzeyde olanlarda standart dozlarda erken dönemde myelosupresyon (lökopeni) görülür. Eritrosit 6-TG konsantrasyonu yüksek hastalarda klinik cevap oranları da yüksektir. Bununla beraber önceden klinik cevabı belirleme amacıyla rutin olarak 6-TG ölçümleri önerilmemektedir (sadece hastanın 6-MP veya AZA'ne olan uyumunu değerlendirmek ve kısa barsak sendromu veya malabsorpsiyonu olan hastalarda bu ölçüm yapılabilir). Eğer lökopeni olursa ilaç kesilir veya doz azaltılır. Bir diğer önemli husus da aminosalisilatların TPMT inhibe ederek bu ilaçların toksik etkilerini arttırabilme potansiyeline sahip olmalarının bilinmesidir (Şekil 1'de AZA ve metabolitlerine ait yollar görülmektedir) (44, 45).



Şekil 1. Azatiopurin ve metabolitleri

Bu ilaçların kullanımında değişik stratejiler uygulanabilir. AZA veya 6-MP düşük dozlarda başlanarak hedef doza ulaşıncaya kadar (AZA 1,5–2,5 mg/kg ve 6-MP 1,0–1,5 mg/kg) her 2–4 haftada 25 mg arttırılır. Bununla beraber hastaların ancak %50'si maksimum dozu tolere edebilir. Öte yandan bu yaklaşımda maksimum doza ulaşmak için uzun süreye ihtiyaç vardır ve bu nedenle de klinik cevap gecikir. Ayrıca düşük dozda başlamak maliyeti de indirekt olarak artırmaktadır. Bu yaklaşımın olumlu tarafı ilaçlara karşı entoleransın daha az görülmesidir (entolerans doza bağımlı da olabilir). Hızlı klinik cevap oluşturmak isteniyorsa hedef dozda AZA veya 6-MP başlanmasını önerilir. Çeşitli klinik çalışmalar bu metodun hastalar tarafından iyi tolere edildiğini ortaya koymaktadır (46) Bu ilaçlara bağlı görülen yan etkiler doza bağımlı veya alerjik reaksiyonlar şeklinde ortaya çıkarlar (45)(Tablo VI).

Doza bağımlı	Alerjik
• Kemik iliği supresyonu	* Pankreatit
• Lökopeni	* Ateş
• Anemi	* Rash
• Trombositopeni	* Halsizlik
• Fırsatçı enfeksiyonlar	* Bulantı
• Hepatit	* Diyare
(Lökosit<3000, PLT<50000 ise ilaç kesilir)	* Hepatit

Tablo VI. Purin metabolitlerinin yan ve toksik etkileri

Methoteraxate

Folik asit antagonistidir. Başlangıçta steroid bağımlılığı olup, AZA veya 6-MP'i tolere edemeyen hastalarda kullanılabilceği düşünülmüştür. Bununla beraber bugüne kadar yapılan çalışmalarda ne yüksek dozlarda ve ne de parenteral formlarda etkinliği gösterilememiştir. Başlıca yan etkileri bulantı, kusma, stomatit, diyare, halsizlik, depresyon ve hepatotoksitesidir (47, 48).

Bilinmesi gereken önemli bir husus da yeni kullanıma giren biyolojik ajan dışındaki immunosupressif ilaçlar (örn. AZA, 6-MP) bir yılda yaklaşık %40 düzeyinde remisyonda kalmayı sağlarken, aynı oranda endoskopik remisyon sağlayamamaları ve hastalığın doğal seyri değiştirememeleridir. Dolayısıyla günümüzde hastalığın remisyona girmesinde aynı zamanda hastalığın doğal seyri üzerine de etkileri olan biyolojik ajanlar giderek tercih edilmeye başlanmıştır (özellikle de şiddetli ülseratif kolit olgularında).

Kalsinörin İnhibitörleri

Bu grupta İBH tedavisinde en fazla kullanılan siklosporindir (CsA). Grubun diğer üyeleri takrolimus ile yeni saptanan sirolimusdur. Bu ilaçların etki mekanizmaları:

- T-helper lenfositlerin IL-2 üretimini bloke ederek ve stoplazmik bir enzim olan kalsinörini bağlayarak immun yanıtı baskılar.
- Siklosporin ayrıca IgE ile uyarılmış mast hücre degranülasyonunu inhibe eder ve TGF-β ekspresyonunu uyarır (49, 50).

Oral biyoyararlanımları düşük ve değişkendir (siklosporin: %20–50; takrolimus: % 6–56). İkisi de CYP3A enzimleri tarafından karaciğerde metabolize edildikten sonra safra ile atılır. Biyoyararlanımları ilaç etkileşimlerinden etkilendiklerinden kan düzeyleri artabilir veya azalabilir. Kalsiyum kanal blokerleri, antifungal ilaçlar, makrolid antibiyotikler, glukokortikoidler, allopurinol, metklopramide ve klorokin siklosporin kan düzeyini artırırken, antibiyotiklerden nafcilin, rifampin ve trimetoprin, antikonvülzanlardan fenobarbital ve fenitoin, ve ayrıca da octreotid ile ticlopidin siklosporin kan düzeyini azaltırlar (49,50).

Siklosporinin önemli 3 özelliği vardır:

1. Süpresör T lenfosit fonksiyonunu etkilemez,
2. Miyelosupresyon (kemik iliği supresyonu) yapmaz,
3. Makrofajlara inhibitör etkinliği az olduğundan çoğunlukla kortikosteroidlerle birlikte kullanılır (49).

Kullanım kılavuzu;

- Günlük 2–4 mg/kg İV sürekli infüzyon şeklinde tedaviye başlanır ve bu tedavi 7–10 gün sürdürülür
- İV tedaviden sonra günlük 4–8 mg/kg olacak şekilde oral siklosporin başlanır
- Oral tedaviye geçildikten sonra 150–250 ng/ml kan düzeyi sağlanmaya çalışılır
- Kullanım öncesi kan basıncı kontrolü, kan kolesterol ve magnezyum düzeyi, karaciğer ve böbrek fonksiyonları değerlendirilir
- Hipertansiyon, böbrek yetmezliği ve epilepsi durumunda kullanılmamalıdır
- Oral tedavinin etkinliği görüldükten sonra tedaviye purin analogları eklenmelidir (20).

Standart tedaviye yanıt vermeyen ve oldukça fazla sayıda hastanın (604 hasta) incelendiği çok merkezli bir çalışmada, hastaların ortalama yanıt oranları %70 olarak bulunmuştur (422/604). Bu hastaların uzun süreli yanıtlarına bakıldığında ancak yarısına yakını (%47) kolektomiden kurtulabildikleri görülmektedir. Öte yandan siklosporin kullanımının başarısız olduğu hastalarda bu ilaç cerrahi girişimi olumsuz yönde etkilemediği ve postoperatif dönemde de komplikasyon riskini artırmadığı bulunmuştur (50, 51).

Retrospektif seriler tiopurinlerin Cs A ile indüksiyon periyodu sonrası kolektomi ihtiyacını azalttıklarını göstermektedir. Yapılan bir çalışmada, Cs A ile başarılı şekilde tedavi edilen 29 hastanın ortalama 92 haftalık takipleri sonucu idame tedavisi olarak 6-MP alan hastaların %22'sinde kolektomi ihtiyacı olurken, almayanlarda bu oran %72 olarak bulunmuştur (52).

Siklosporinin yan etkilerine ait geniş kapsamlı bir araştırmada (27 çalışma, 343 inflamatuvar barsak hastası) bulunan yan etkiler aşağıdaki şekilde rapor edilmiştir (49):

- Parestezi (%26)
- Hipertrikozis (%13)
- Hipertansiyon (%11)
- Tremor (%7)
- Bulantı-kusma (%6)
- Böbrek yetmezliği (%6)
- Baş ağrısı (%5)
- Enfeksiyon (%3)
- Hepatotoksisite (%2,6)
- Gingival hiperplazi (%2)
- Epileptik nöbet (%1)
- İnfüzyon esnasında anafilaksi (%0,3)

Takrolimus; immunmodülatör etkisi sikloprine benzer. Makrolid grubu bir antibiyotiktir. Olgu serilerinde takrolimusun hem oral hem de parenteral uygulanımı siklosporine benzer sonuçlar göstermiştir. Karaciğer ve böbrek transplantasyonunda siklosporinden daha etkili immunmodülatör olmasına rağmen birçok riski de (nefrotoksisite dahil) beraberinde taşır (20).

Anti TNF Antikorları

İnfliximab

1975 yılında, tümör dokusunda nekroz ve hemorajiye neden olabilen bir molekül olarak keşfedildikten sonra, 1984 yılında fare makrofajlarından purifiye edilmiştir (cachectin, TNF). TNF'ye TNF- α adı da verilir ve böylece TNF- β (lenfotoksin)'den ayrılır.

Etkileri:

- Hem fiziksel ve hem de enfeksiyöz strese cevap olarak en çabuk salınan ve diğer bazı proinflamatuvar mediyatörlerin de (*IL-1, IL-6, IL-8 makrofaj, inflamatuvar mediyatörler vs*) salınımını uyaran potent bir moleküldür
- Viral replikasyonun inhibisyonunu artırır
- Makrofajların nonviral patojenleri yıkım potansiyellerini artırır
- İnflamasyonda ateş ve lökosit mobilizasyonunu sağlar.

Çeşitli organ sistemlerine olan etkileri ise:

- Kardiyovasküler: Taşikardi, hipotansiyon, myokard depresyonu, kapiler kaçak, endotel değişiklikleri
- Merkezi Sinir Sistemi: Anoreksi, ateş, baş ağrısı
- Metabolik-Hormonal: Asidoz, kemik rezorpsiyonu, kaşeksiye giden katabolik durum, hipofiz ve stres hormonları yapımı
- Hematolojik: Eritropoez ve myelopoez inhibisyonu, lökopeni, DIC
- Renal: Oligürik böbrek yetmezliği, renal kortikal nekroz

Etkilerinin ortaya çıkmasında reseptörlerinin önemli fonksiyonu vardır. TNF hücre yüzey reseptörlerine bağlandığında birçok destrüktif olayı başlatır, diğer proinflamatuvar sitokinlerin de oluşumunu indükler (IL-1 de dahil). Bu nedenle TNF reseptör inhibisyonu, TNF ve diğer sitokinlerin oluşturduğu destrüktif olayları önleyebilir (53, 54).

TNF ve İnflamatuvar Barsak Hastalığı

TNF, İBH dahil pek çok hastalıkta anahtar role sahip bir proinflamatuvar sitokindir. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit tanısı alan hastaların enflame bağırsaklarında yüksek TNF konsantrasyonu tespit edilmiştir. İBH olan kişilerin gaita ve mukozalarında TNF konsantrasyonları ile klinik hastalık aktivitesi arasında uyumluluk olduğu gösterilmiştir (55).

TNF alfaya karşı ilk geliştirilen antikor olan infliximab özellikle romatolojik hastalıklar başta olmak üzere çeşitli grup hastalıklarda giderek yaygın olarak kullanılmaktadır. Benzer şekilde ÜK hastalarının tedavisinde de infliximab etkinliğini araştıran kontrollü çalışmalar her geçen gün artmaktadır.

İlk olarak Sands ve ark. nın (56) yapmış olduğu küçük bir çalışmada, plasebo ile tedavi edilen 3 hastanın sadece birinde tek doz infliximab infüzyonundan 2 hafta sonra, steroid dirençli 8 ÜK hastasının ise 4 tanesinde tedavi başarısı gözlenmiştir. Bunu takiben Probert ve ark.nın (57) yaptığı çalışmada ise steroid dirençli ÜK hastalarında, infliximab ile plasebo arasında 6 haftalık tedavi ile remisyon oranlarında istatistikî farklılık bulunmamıştır (%39 ve %30).

İnfliximab ile ilgili geniş çalışmalar bu iki çalışmayı takip eden ACT 1 ve ACT 2 çalışmalarıdır (42). Çalışmalar 5-ASA, kortikosteroidler ve immunosupresiflere dirençli, aktif ülseratif kolitli 728 hasta (her bir çalışmada 364 hasta) üzerinde yapılmıştır. ACT-1 çalışmasında hastalar 5 mg/kg infliximab, 10 mg/kg infliximab ve plasebo gruplarına ayrılmıştır. İnfliximab 0., 2., 6. haftalarda, sonrasında ise 8 haftada bir olmak üzere 46 hafta

süre ile verilmiştir. Hastalar 54 hafta boyunca takip edildikten sonra, klinik yanıt Mayo skorunda en az 3 puan ve en az %30 azalma olarak belirlenmiştir. ACT 1 çalışmasının sonuçları;

- 8. haftada her 2 infliximab grubunda plaseboya göre klinik yanıt oranı daha yüksek (%69,4; %61,5; %37,2 p<0.001)
- 30. haftada infliximab ile tedavi edilen hastalarda klinik yanıt daha iyi (%52,1; %50,8; %29,8 p≤0.002)
- 54. haftada her 2 infliximab grubunda plaseboya göre klinik yanıt oranı daha yüksek (%45,5; %44,3; %19,8 p<0.001)

ACT-2 çalışmasında hastalar 5 mg/kg infliximab, 10 mg/kg infliximab ve plasebo gruplarına ayrılmıştır. Hastalara 0., 2., 6. haftalarda, sonrasında 8 haftada bir olmak üzere 22 hafta süre ile infliximab verildikten sonra 30 hafta boyunca takip edilmişlerdir. Klinik yanıt ACT 1 çalışmasında olduğu gibi Mayo skorunda en az 3 puan ve en az %30 azalma olarak belirlenmiştir. ACT 2 çalışmasının sonuçları;

- 8. haftada her 2 infliximab grubunda plaseboya göre klinik yanıt oranı daha yüksek (%64,5, %69,2, %29,3, p<0.001)
- 8. haftada klinik remisyon oranları: %33,9; %27,5; %5,7 (p<0.001)
- 30. haftada klinik remisyon oranları: %25,6; %35,8; %10,6 (p<0.001)
- 30. haftada klinik remisyonda olan ve steroidin kesildiği hasta oranları: %18,3; %27,3; %3,3 (p<0.001)

Her iki çalışmanın ortak sonuçları şu şekilde belirtilmiştir:

Klinik remisyon ve endoskopik iyileşme infliximab grubunda daha fazla iken ciddi yan etki spektrumu plasebo ve infliximab gruplarında benzer bulunmuştur. ACT-1’de yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesen hasta sayısı plasebo ve infliximab gruplarında benzer iken, ACT 2’de yan etki nedeniyle tedaviyi kesen hasta sayısının plasebo grubundan daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre infliximab alan hastalarda klinik cevap ve remisyon oranları plaseboya göre daha iyi bulunmuştur. Ancak remisyonun sürdürülmesi konusunda yeterli veri söz konusu değildir. Total kolektomi ile kür sağlanabilecek bir hastalıkta, uzun dönem TNF blokörü kullanmanın artı ve eksileri hasta ile tartışılarak karar verilmelidir. Bununla beraber TNF blokerleri ile cevap alınan hastalarda, cerrahi konusunda kararsızlık varsa infliksimab ile idame tedavi alternatif olabilir. Steroide dirençli olgularda remisyon elde edebilmek için siklosporin yerine infliksimab tercih edilebilir.

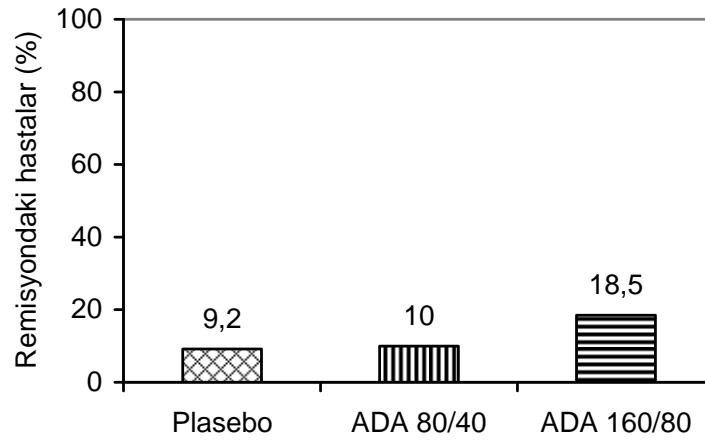
Adalimumab

Adalimumab (ADA) TNF α ’ya karşı oluşturulan, tamamen insan kaynaklı rekombinan bir monoklonal antikordur. TNF α ’nın eriyebilen ve transmembran formlarına spesifik ve yüksek afinite göstererek bağlanır ve böylece onun reseptörlere bağlanmasını inhibe eder. ABD ve Avrupa’da ADA’ın romatoid artrit, juvenil idiopatik artrit, psöriatik artrit, ankilozan spondilit, psöriazis ve Crohn hastalığında kullanımı onay almıştır. Orta ve şiddetli Crohn hastalığında etkili ve güvenilir bir şekilde kullanılmaktadır.

Ülseratif kolitte Reinisch W. ve ark.nın (58) çok merkezli çalışmasına kadar ADA ile ilgili çalışmalar daha çok streoid ve immunosupresiflere cevap vermeyip de infliximab kullanan ve ona da cevap alınamayan az sayıda olgu üzerinedir. Son çalışma dışında en fazla olgunun bulunduğu Afif W ve ark.nın (59) çalışmasında (13’ü daha önce infliximab kullanan toplam

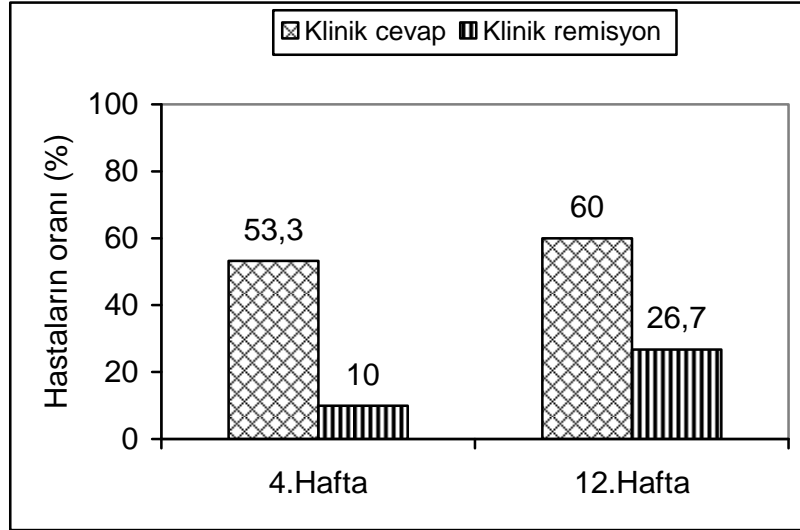
20 hasta) 8.haftada %25 ve 24.haftada %50 klinik cevap gözlenmiş, klinik remisyona ise 24.haftada %20 olarak bulunmuştur. Çalışmanın en dikkat çeken tarafı klinik cevap ve remisyona oranları ile mukozal iyileşme, daha önce infliximab alanlarla almayanlarda benzer bulunmasıdır. Bir diğer önemli nokta da hastaların hiçbirinde hipersensitivite reaksiyonu görülmemesidir.

Reinisch W. ark. (58) ABD ve Avrupa’da 94 merkezde, 390 orta-şiddetli ÜK’li hastalar üzerinde ADA’nın klinik remisyona sağlama etkileri araştırılmıştır. Hastalar 3 gruba ayrılarak incelenmiş, sırasıyla ADA 160/80, ADA 80/40 veya plasebo verilmiştir. Tüm hastalar kortikosteroid ve/veya immunosupresif tedaviler cevapsız olup, 8. haftada ADA 160/80 grubunda %18,5 ADA 80/40 grubunda %10 ve plasebo alanlarda ise %9,2 remisyona sağlanmıştır (Grafik 1). Birinci grupta sağlanan remisyona oranları 2. ve 3.gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışma halen devam etmekte olup, uzun süreli sonuçları beklenmektedir.



Grafik 1. 8.haftada elde edilen klinik remisyona oranları (59).

ADA ile ilgili bir diğer çalışma daha önce infliximab kullanıp da cevapsız olan hastalarda yapılan çalışmadır. Tamamına yakınının infliximab öncesi diğer immunosupresif tedavileri (AZA/6-MP/CsA) de kullandığı 30 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada 4 ve 12.haftalarda elde edilen klinik cevap sırasıyla %53’e, %60, aynı haftalarda elde edilen klinik remisyona oranları %10’a, %27 bulunmuştur (Grafik 2). Çalışmada ADA tedavisi hastaların yarısında 48 hafta sürdürülmüş olup, 12.haftada klinik cevap elde edilen tüm hastalarda kolektomi ihtiyacı olmadığı ortaya konmuştur (60).



Grafik 2. ADA tedavisi ile 4. ve 12.haftalarda elde edilen klinik cevap ve remisyon oranları (60).

Anti TNF antikorlarına karşı dikkatli olunması gereken ve göreceli olarak da bu ajanların kullanılmaması gereken durumlar söz konusudur (61). Bunlar:

- SLE, multiple sklerozis, optik nörit,
- Aktif ciddi enfeksiyon varlığı,
- Kronik ya da tekrarlayan enfeksiyon varlığı,
- Tüberküloz öyküsü ya da pozitif PPD (tedavisiz),
- Konjestif kalp yetmezliği olarak sayılabilir.

Anti TNF ilaçların oldukça geniş yelpazede ortaya çıkabilen yan etkileri mevcuttur (61,62). Bunlar:

1. Uygulama yeri reaksiyonları
Sıklıkla ilk hafta içerisinde, en sık görülen ve genellikle de ilaç kesilmesine gerek kalmadan 3–5 günde spontan iyileşen yan etkidir.
2. İnfüzyon reaksiyonları
İki tipte olur;
a) Akut reaksiyonlar (tip 1 hipersensitivite reaksiyonu): İnfliksımab infüzyonunun ilk 10 dk ile 4–5 saat içinde başlar. Anafilaksi, hipotansiyon ve ürtiker şeklinde görülür.
b) Gecikmiş reaksiyonlar (tip 3 hipersensitivite reaksiyonu -immunkompleks ilişkili-): 1–14 gün içinde -genellikle de ilk hafta- ortaya çıkar. Serum hastalığı ile benzer özellikler gösterir. Cilt döküntüleri, artralji, miyalji, ateş ve halsizlik şeklinde kendini gösterir.
3. Demiyelinizan hastalıklar
Konfüzyon, ataksi, disestezi ve parestezi demiyelinizan hastalıklar için başlangıç semptomları olabilir. Fasiyal paralizi, optik nörit, hemiparezi, transvers miyelit ve Gullian-Bare sendromu da görülebilir.
4. Enfeksiyonlar
Anti-TNF uygulamaları immunsupresyon etkileri ile ciddi enfeksiyonlar için kolaylaştırıcı olabilir. Bakteriyel enfeksiyonlar, özellikle pnömoni, tüberküloz ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar görülebilir.

Tüberküloz (tbc) anti-TNF uygulamalarında en önemli noktayı oluşturur. Diğer tbc olgularına göre ekstrapulmoner ve dissemine tbc daha sıktır. Ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneye ek olarak PPD veya IGRA (interferon-gama release assay) (**Quantiferon Testi**) kullanılabilir. Özellikle PPD 5–10 mm arasında olanlar ile PPD + veya şüpheli bulgu var ise ek olarak akciğer grafisi çekilmelidir. Latent tbc düşündüren; PPD \geq 5 mm (BCG durumuna bakılmaksızın) ya da IGRA pozitif olması durumunda anti-TNF tedavisinden en az 1–2 ay önce izoniazid tedavisi başlanmalıdır (9 ay süreyle). PPD (<5mm) ya da IGRA negatif olsa bile klinik-radyolojik olarak şüpheli (regional fibrozis +/- hilar lenfadenopati) varsa veya tbc ile temas öyküsü veriyorsa (yakın temas veya endemik bölgede yaşam öyküsü) latent tbc olarak tedavi başlanmalıdır. Anti-TNF tedavisi altında tbc gelişen hastalarda biyolojik tedavi kesilmeli, tbc tedavisi bittikten sonra endikasyon devam ediyorsa dikkatli bir şekilde başlanmalıdır. (Bakınız; Tablo VII).

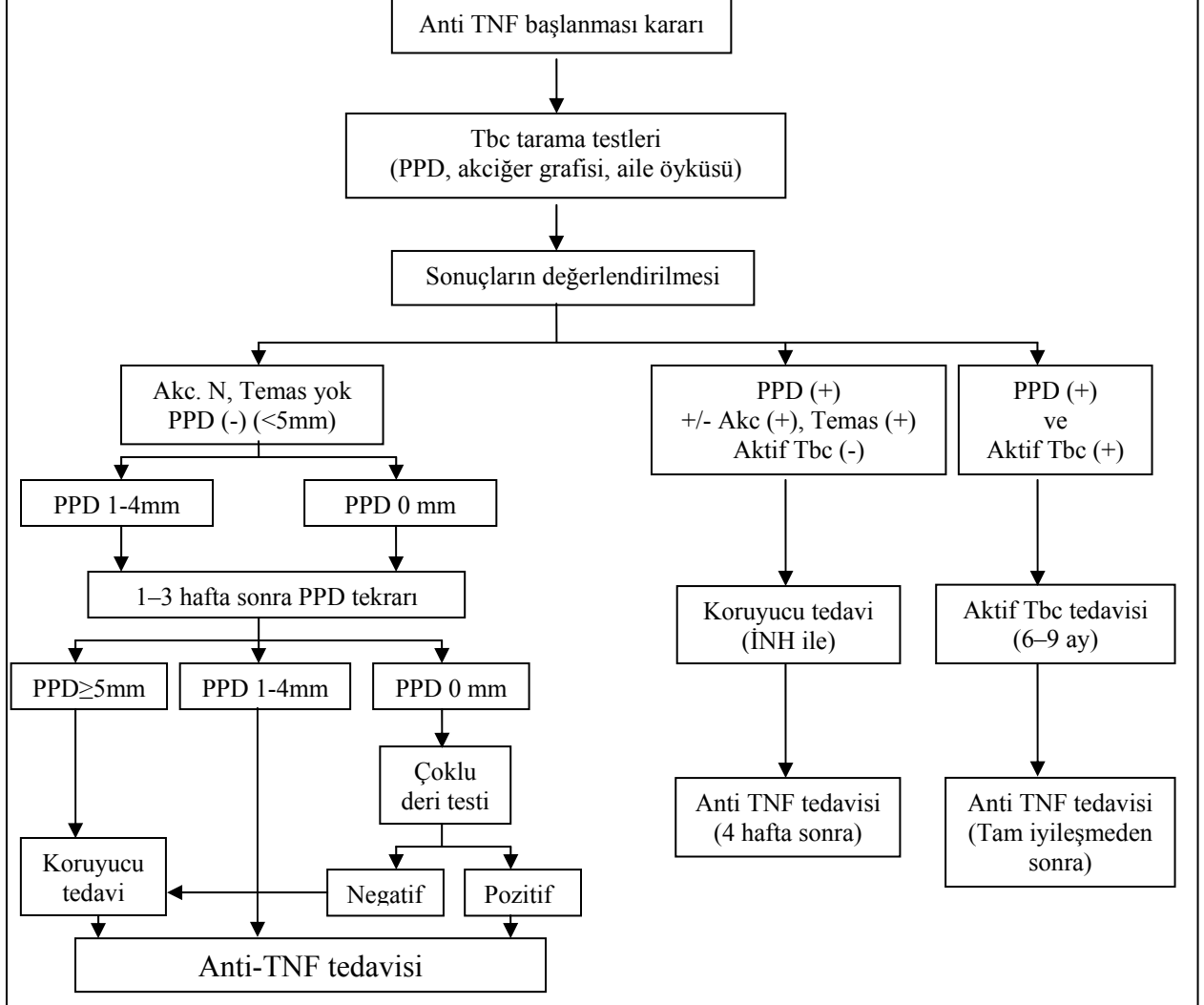
Tbc varlığında, anti-TNF tedavinin kesilmesi, bazen paradoksal olarak tbc kliniğinde kötüleşmeyle sonuçlanabilir: **Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)**. Bu durumda glukokortikoidler faydalı olabilir. Hatta bazen anti-TNF tedaviye tekrar başlamanın da olumlu etkileri olabileceği bildirilmiştir. Yine de bu konu tartışmalıdır. TNF alfa inhibitörleri tbc dışı mikobakteri enfeksiyonu riskini de arttırabilir.

5. Kalp yetmezliği
Maksimum 5 mg/kg dozunda kullanılmalı ve eğer NYHA > 2 ise kontrendikedir.
6. Hepatik yan etkiler
Hepatotoksisite riski oldukça düşüktür. Akut karaciğer yetmezliği, hepatit ve kolestaz olguları bildirilmiştir. HBs Ag pozitif ise profilaksi verilebilir.
7. Dermatolojik yan etkiler
Psöriyazis ve benzeri cilt lezyonları, egzematöz dermatit, kutanöz SLE, liken planus ve benzeri cilt lezyonları, lökositoklastik vaskulite yol açabilir. Ayrıca viral, bakteriyel ve fungal cilt enfeksiyonlarına karşı risk artmıştır.
8. Sitopeniler
Nadiren pansitopeni ve aplastik anemi olguları bildirilmiştir. Kemik iliği supresyonu yapan başka bir ilaç kullanırsa dahi anti-TNF alanlarda tam kan sayımı takibi yapılmalıdır.
9. Maligniteler
Lenfoma, lösemi ve solid malignite riskinde artış bildirilmiştir. Siklofosfamid ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Genç ve erkek hastalarda görece risk fazladır. Lenfoproliferatif ve cilt maligniteleri, immunosupresif tedavi ile ilişkilendirilmiştir. Risk, immunomodülatörlerle kombine ve uzun süre kullanımda artar.
10. Otoimmün hastalıklar
İmfiliximaba karşı HAMA (human anti-mouse antibodies) gelişebilir. Beşinci infüzyondan sonra oran %60 olarak bildirilmiştir. Anti-dsDNA pozitifliği, lupus benzeri sendromlar ve vaskulitler de gelişebilir. Çoğu olguda otoimmün hastalık anti-TNF kesilmesi ile geriler.

Sonuç olarak anti-TNF tedavisine başlamadan önce;

- Malignite öyküsü var mı?
- Apse veya başka bir enfeksiyon odağı var mı?
- Kalp yetmezliği var mı?
- Nörolojik ya da otoimmün hastalık öykü/bulgusu var mı? **mutlaka sorgulanmalı,**

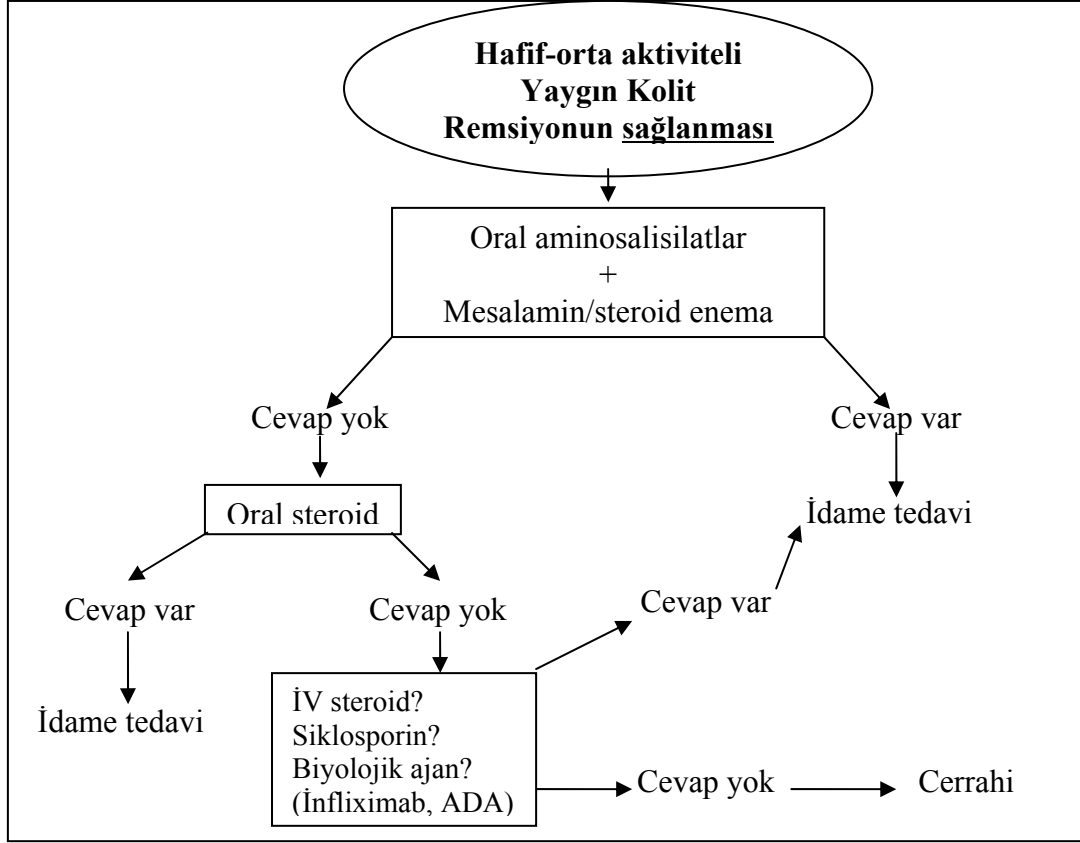
- Tam ve detaylı bir fizik muayene,
- Tüberküloz yönünden ayrıntılı bir değerlendirme,
- HBs Ag, Anti-HCV testleri,
- Hemogram ve rutin biyokimya testleri,
- Batın içi ya da perianal apse yönünden görüntüleme **mutlaka yapılmalıdır.**



Tablo VII. Anti TNF başlanacak olan hastalarda tbc araştırmasına ait kılavuz

Hafif-orta aktiviteli yaygın ülseratif kolitte remisyonun sağlanmasına ait tedavi algoritması Tablo VIII'de görülmektedir.

Özetle hafif-orta aktiviteli yaygın ülseratif kolitli hastalarda ne tek başına topikal tedaviler ve ne de oral aminosalisilatlar tek başına yeterli etki oluşturamazlar. Bu nedenle topikal+oral tedaviler kombine edilirler. Topikal tedavide aminosalisilatlar steroidlerden daha etkiliyken, oral tedavide de yeni kuşak 5-ASA preparatları sülfosalazinden bir miktar daha etkili görülmektedir. Kombine tedaviye (oral 5-ASA+topikal mesalamin) cevap vermeyen hastalarda sistemik steroidlerden yararlanır. Oral steroid tedavisi ile remisyon sağlanamayan hastalar ise hastaneye yatırılarak tedavi edilirler.



Tablo VIII. Hafif-orta aktiviteli yaygın ülseratif kolitte remisyonun sağlanmasına ait tedavi algoritması. (ADA: Adalimumab)

IV. Hafif-orta aktiviteli yaygın ülseratif kolitte remisyonun sürdürülmesine (idame) yönelik tedavi

Bu amaçla ilk olarak aminosalisilatlardan yararlanılmalıdır. Grubun ilk üyesi olan sülfosalazin kullanımı doza bağlı olarak relaps oranını azaltır. Günlük doz aralığı 2-4g arasında tutulmalıdır. Dozun artırılması remisyonunda kalma oranını artırırken, yan etki sıklığını da artırır. Dolayısıyla da hastaların yüksek dozlara uyumu azalmıştır (63, 64). Yeni 5-ASA preparatları ile remisyonun sürdürülme oranları sülfosalazine benzerdir. Bunlarda da etkinlik doza bağımlıdır. Bununla birlikte dozun artırılmasına olan hasta uyumu sülfosalazinden daha iyidir. Uzun süreli ilaç kullanımında sülfosalazinin maliyeti ile yeni 5-ASA preparatlarına olan hasta uyumu dikkate alınarak hastalar tedavi edilmelidir (65, 66).

Yaygın ülseratif kolitli olgularda remisyonun sürdürülmesinde tek başına topikal aminosalisilatlar yeterli değildir. Oral tedaviye ilave edilmelerinin remisyonun sürdürülmesine ilave bir katkıları olmaz.

Oral aminosalisilatlarla remisyonun sürdürülemediği veya sık-sık steroid tedavisine ihtiyaç gösteren hastalarda immünmodülatör (AZA, 6-MP) ilaçlar kullanılmalıdır (67). Yapılan tüm çalışmalarda (kontrollü, kontrolsüz, retrospektif ve meta-analiz) remisyonun sürdürülmesinde bu ilaçlar etkili bulunmuştur. Remisyonun sağlanmasında olduğu gibi sürdürülmesinde de AZA ile 6-MP'nin karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur. Bununla beraber her birinin ayrı olarak kullanıldığı çalışmalarda AZA bir miktar daha etkili görülmektedir. AZA ve 6-MP kullanan 1632 hastayı kapsayan 30 çalışmanın sistemik değerlendirilmesinde bu ilaçlarla remisyonun

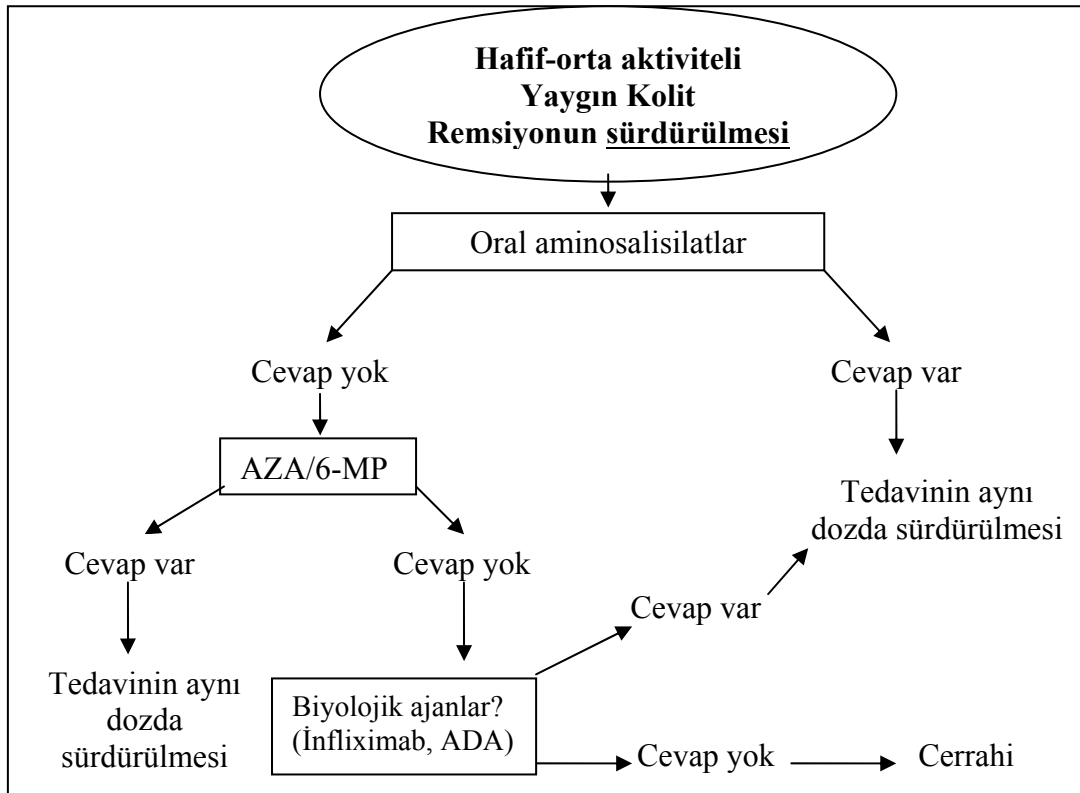
sürdürülme oranı %76 bulunmuştur (68, 69). Tiopurinlerle sürdürülmekte olan remisyona aminosalisilat ilavesinin cevaba pozitif bir katkısı olmaz.

Önceki bölümde bu ilaçların gerek etki mekanizmaları ve gerekse de yan etkilerine değinildiğinden burada ayrıntılı olarak bahsedilmeyecektir. Bununla beraber son değerlendirmeler ışığında uzun süreli tiopurin kullanımının solid tümör gelişim riskini artırmadığı, fakat lenfoma riskini yaklaşık 4 kat arttırdığı ortaya konduğundan, bu tarz kullanımda fayda/risk oranı dikkate alınarak ilaç seçimi yapılmalıdır (70).

Remisyonun sürdürülmesinde infliximab da kullanılabilir. ACT 1 ve ACT 2 çalışmalarında infliximab ile başlangıçta yanıt alınan hastalarda uzun süreli remisyon başarı ile sürdürülmüştür (30.haftada %53'e %32, 54.haftada %45'e %42 remisyon kalma oranları) (42). Bununla beraber bu ilaçlara ait daha uzun süreli sonuçlar ve birlikte tiopurin kullanımının etkileri bilinmemektedir.

Remisyonun sürdürülmesinde maksimum ilaç süresi ne kadar olmalıdır sorusu cevabını bulmuş değildir. Bir yandan hastalığın kontrol altında bulundurulması ile sağlanan fayda, öte yandan uzun süreli ilaç kullanımına ait olası yan etkiler sorunun cevapsızlığının nedenini oluşturur. Bununla beraber ilk atağı hafif olanlar, çok nadiren relaps gösterenler veya çok kolay kontrol altına alınabilen hastalar için çok uzun süre ilaç kullanılmayabilir.

Hafif-orta aktiviteli yaygın ülseratif kolitte remisyonun sürdürülmesine (idame) yönelik tedavi Algoritması Tablo IX'da görülmektedir.



Tablo IX. Hafif-orta aktiviteli yaygın ülseratif kolitte remisyonun sürdürülmesine ait tedavi algoritması. (ADA: Adalimumab, AZA: Azatiopurin, 6-MP: 6-Mercaptopurin)

Özetle ilk atak kontrol altına alındığında (remisyon sağlandığında) relapsın engellenmesi için tedavinin sürdürülmesi gerekmektedir. Bu amaçla kullanılan oral aminosalisilatlar etkili ilaçlar olup, steroidle remisyona girenlerde dahi ilk olarak tercih edilmelidirler. Oral aminosalisilatların yetersiz olduğu olgularda (sıklıkla da steroidle remisyona girenler veya steroid bağımlı olanlarda) AZA veya 6-MP remisyonun sürdürülmesinde kullanılır. Steroidler remisyonun idamesinde kullanılmaz. İnfliximab ile remisyona sokulan hastalarda aynı ilaçla remisyon başarılı bir şekilde sürdürülebilir.

V. Şiddetli ülseratif kolitte tedavi

Şiddetli ülseratif kolit olguları mutlaka hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Hastaların %20-40'lık bir bölümü yoğun tıbbi tedavilere rağmen cerrahiye gereksinim duyar. Bu nedenle de hastaneye kabul edildiklerinde mutlaka cerrahi ekip tarafından da değerlendirilmelidirler (71).

Hastaların tedavisinde total parenteral beslenmenin (TPN) faydası gösterilememiştir. Hatta kolonik enterositlerin yaşamsal fonksiyonları için (örn.metabolizma ve yenilenme gibi) oral beslenme teşvik edilmelidir. Bununla beraber şiddetli beslenme bozukluğu olanlarda TPN uygulaması yapılabilir (72, 73).

Oral alımı devam eden şiddetli ülseratif kolit hastalarında oral tedavi sürdürülebilirse de bu olgularda ne oral ve ne de topikal aminosalisilatların etkinliği gösterilememiştir ve dolayısıyla da tedavide bu ilaçların yeri yoktur. Günlük dışkılama sayısı fazla olan, toksik tablo içerisinde olmayan ve ilacı tutabilen hastalara ilave olarak topikal tedaviler uygulanabilir.

Crohn hastalığında remisyonun sağlanmasında herhangi bir süperenfeksiyon olmasa dahi antibiyotiklerden (örn.metronidazol, ciprofloksasin gibi) yararlanılırken, ülseratif kolit olgularında antibiyotikler ancak bir enfeksiyon varlığında etkili olmaktadır. Ancak şiddetli ülseratif koliti olup da ciddi toksik tablo gösteren veya standart tedavilere yanıt vermeyen ve giderek durumu kötüleşen hastalara parenteral, geniş spektrumlu antibiyotikler verilmelidir (74, 75).

Şiddetli ülseratif kolit olgularında özellikle, *C.difficile*, *CMV* ve *E.hystolitica* enfeksiyonları dışlanmalıdır. Alevlenme gösteren İBH hastalarında *C.difficile* pozitifliği %28 'e kadar çıkabilir. Özellikle yaygın kolonik tutulumlu refrakter olgularda test edilmelidir. Antibiyotik kullanım öyküsü olmadan da saptanabilir. Endoskopik bulguları nonspesifik olup, en iyi tanı testi dışkıda toksinlerin (toksin A ve B) bakılmasıdır. İmmunosupressif ilaç almakta olan hastalarda tedavisi zordur. Tedavide metronidazol kullanılabilirse de, en etkin ajan vankomisinidir (76-78).

CMV enfeksiyonu tüm İBH hastalarında %0.53–3,4, steroid rezistan akut şiddetli kolitte ise oranın %19–36'a kadar çıkabileceği gösterilmiştir. Proktitten pankolite kadar bütün olgularda saptanabilir. Steroid veya diğer immunosupresif tedavi altında daha sık olarak görülse de, bazen steroid naif hastalarda da saptanabilir. İBH olan hastalarda *CMV* koliti;

- Refrakter hastalık,
- Şiddetli akut kolit,
- Toksik megakolon ve
- Ölüme neden olabilir.

CMV enfeksiyonu tanısında histoloji (intranükleer inklüzyon cisimleri gösterilmesi) altın standarttır. Bunun için sigmoidoskoik biyopsi yeterlidir. İnküzyon cisimleri görülmemesine

rağmen CMV düşünülüyorsa immunohistokimyasal boyalar yardımcı olabilir. Son zamanlarda dışkıda CMV DNA'nın saptanmasıyla da tanının koyulabileceği ileri sürülmektedir. Tedavisinde ganciclovir, valganciclovir ve foscarnet kullanılır (79-81).

Amibik kolit klinik olarak 3 şekilde karşımıza çıkabilir:

1. İBH ile aynı anda görülen,
2. İBH'nı taklit eden ve
3. Altta yatan İBH'nı aktiveştiren klinik tablo.

E.hystolitica'nın 2 formu bulunur; lüminal form olan non-invaziv form ve patojenik olan invaziv form. İnvaziv olmayan formda (*E.dispar*) parazit herhangi bir semptom veya belirtiyeye yol açmaz. Bu form sık görülen formdur (10 kat daha fazla). Patojenik form ise (*E.hystolitica*) mukozaya invaze olarak dizanteri, ameboma veya kan yoluyla ekstraintestinal lezyonlara (başlıca karaciğer olmak üzere) yol açar. Hastaların %0,5'inde fulminan veya nekrotizan kolit gelişir ki, bu durumda mortalite %40'lara çıkmaktadır. Ayrıca toksik megakolon gelişimine de yol açabilir. İBH'lı olgularda ortaya çıkan amibik kolit gençlerde, gebelerde, beslenme bozukluğu olanlarda ve steroid kullananlarda daha şiddetli seyreder (82).

Batı ülkelerinde hastalık nadirdir. Londra merkezli bir çalışmada 213 İBH hastasında görülen 237 aktivasyonda *E.histolytica* sadece 3 olguda saptanmıştır (83). Ülkemizden bildirilen veriler oldukça farklılıklar arz etmektedir (%0–69 arasında, doğudan bildirilen rakamlar batıya göre yüksek) (84).

Hastalığın tanısında tek bir dışkı örneğinin mikroskopik incelenmesinin duyarlılığı %33–50 arasındadır. Dışkıda *E.hystolitica*'ya karşı (patojenik entamoeba) antijen testleri ("sensitive ELISA") kullanılabilir (testin duyarlılığı ve özgüllüğü %85'in üzerindedir). Amibe karşı oluşan antikorları saptama temeline dayalı serolojik testlerden de yararlanılabilir. Bunlar amibik karaciğer apsesini saptamada %90 duyarlılığa sahipken, amibik koliti saptamada duyarlılıkları azalmaktadır (%70'ler düzeyinde). Burada esas sorun başlangıç enfeksiyonundan yıllar sonra da antikorların pozitif kalmasıdır. Dolayısıyla da özellikle endemik bölgelerde eski ve yeni enfeksiyonun ayrımı zor olabilir (85).

Dışkı örneğinde PCR ile *E.hystolitica* saptanabilir. Testin duyarlılığı %87'dir. Kolonoskopik incelemede ülser kenarından alınan biyopsi örneklerinde hareketli trofozoitler görülebilir. Bunun dışında bazı histolojik özellikler de tanıya yardımcı olabilir.

Hastalığın tanısında iki farklı formun birbirinden ayrılması gereksiz tedavileri önlenmesi bakımından oldukça önemlidir. Patojenik olan *E.hystolitica* ile non-patojen olan *E.dispar*'ın trofozoid formları mikroskop altında aynı görünüme sahiptir. Dışkının "Trichrome boyası" ile boyanarak incelenmesi tanıya yardımcı olabilirse de izoenzim elektroforezi ile bu ayrım daha kolay yapılabilir (85).

Tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan herhangi biri seçilebilir:

- Metronidazole tb 3x500-750mg/gün (10 gün süreyle)
- Tinidazole tb 2x600mg/gün (5 gün süreyle)
- Iodoquinol tb 3x650mg (20 gün süreyle)
- Paromomycin tb 25-35mg/kg/gün (Günde 4 kez, 7 gün süreyle)
- Diloxanide tb 3x500mg/gün (10 gün süreyle)

Hastalarda toksik tablo ile birlikte veya olmaksızın megakolon gelişmiş olabilir. Bu durum total veya segmental non-obstruktif dilatasyon (≥ 6 cm) ile anlaşılır. Hipokalemi veya hipomagnezemi kolonik dilatasyon için risk oluştururlar, bu nedenle de mutlaka düzeltilmelidirler. İster toksik tablo olsun (ateş, lökositoz ve semptomların şiddetlenmesi), ister olmasın, megakolon saptanan hastalarda antikolinergik ve narkotik ilaçlardan sakınılmalıdır (kolonik atoni ve dilatasyon oluşturma potansiyelleri nedeniyle) (86).

Şiddetli ülseratif kolitli hastalara gerek yardımcı tedavi amacıyla olsun ve gerekse de olası derin ven trombozu riskini önlemek amacıyla olsun düşük molekül ağırlıklı heparin verilebilir (87).

Yoğun tedaviye rağmen 3–5 gün içerisinde düzelme göstermeyen şiddetli ülseratif kolitli hastalara ya İV 2-4mg/kg/gün dozunda CsA veya infliximab başlanmalı yahut da bu hastalar cerrahiye yönlendirilmelidir. Steroide refrakter şiddetli ÜK hastalarında İV CsA verilerek yapılan bir çalışmada, hastaların %82'nin akut dönemde cerrahi ihtiyacının ortadan kalktığı bulunmuştur (88). Ateş, taşikardi, hipoalbuminemi, CRP yüksekliği ve derin kolonik ülserasyonların varlığı CsA olan cevapsızlığın belirteçleri olabilir. İV CsA tedavisi sırasında (erken veya akut dönemde) AZA veya 6-MP kullanımının klinik cevaba olumlu bir katkısı gösterilememiştir. Ancak oral CsA tedavisine geçildiğinde AZA/6-MP ilavesinin kolektomi ihtiyacını belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Ne yazık ki CsA tedavisinin akut dönemdeki bu başarılı etkisi AZA ilave tedavisine rağmen idamede sürdürülemez ve ilk yılda sadece %33 olan kolektomi ihtiyacı 7.yılda %80'lere çıkar (89).

CsA ile ilgili daha geniş bilgilere (etki mekanizması, yan etkiler v.s gibi) “Hafif-orta aktiviteli yaygın ülseratif kolitte remisyonun sağlanmasına yönelik tedavi” bölümünden ulaşılabilir.

İV steroidlere dirençli şiddetli veya fulminan ÜK'li hastalarda infliximabın etkinliğine ait veriler kısıtlıdır. Böylesi bir grup hasta üzerinde plasebo kontrollü tek doz infliximabın (5mg/kg) etkinliğini araştıran bir çalışmada, (değerlendirme infliximab infüzyondan 90 gün sonra yapılmış) infliximab grubunda %29 olan kolektomi oranı plasebo grubunda %67 olarak bulunmuştur. Bununla beraber uzun süreli sonuçlar aynı başarıyı göstermemekte ve infliximab grubunda da 5 yıl sonra olguların yarısı kolektomi geçirmektedirler (90).

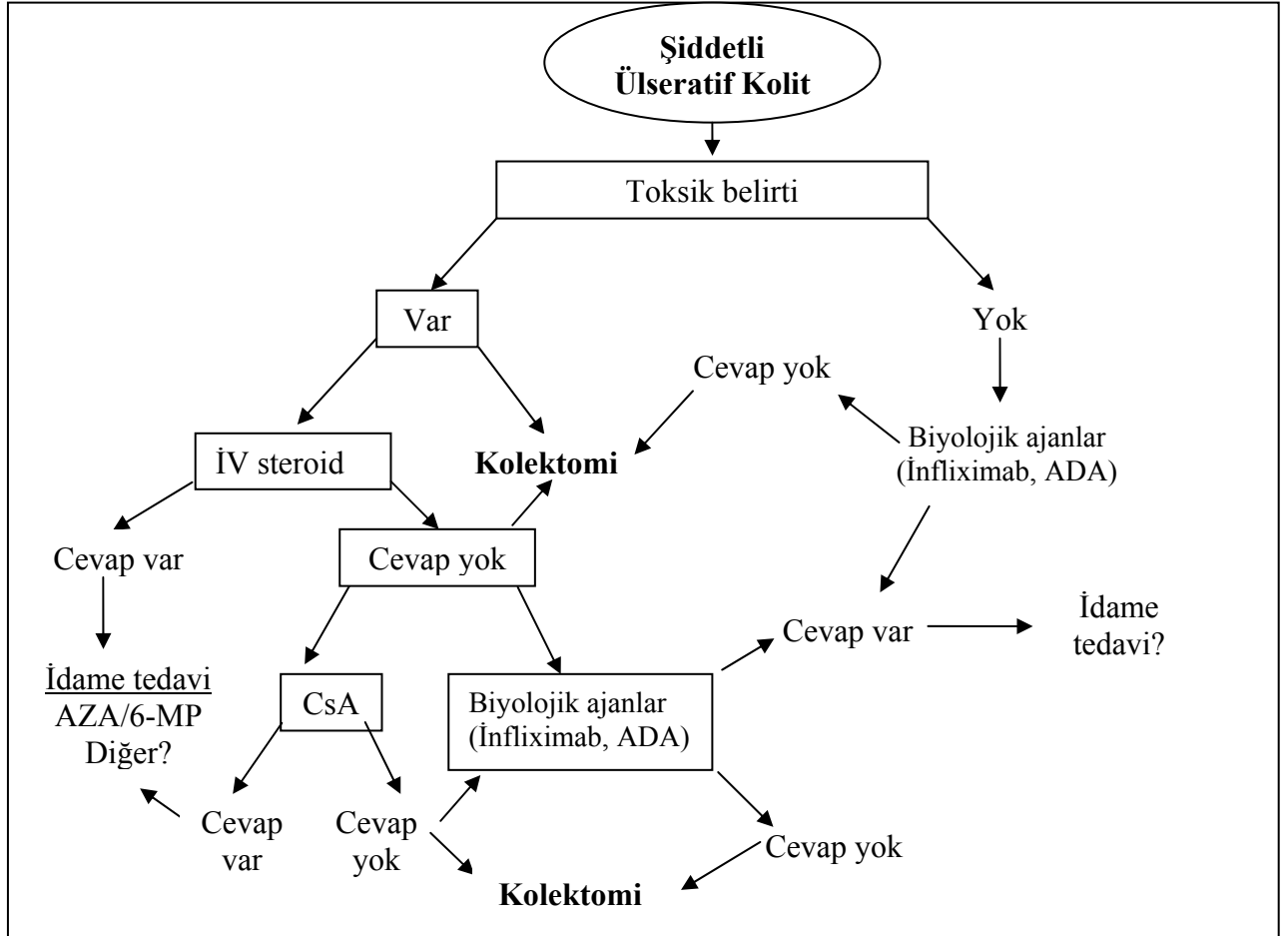
CsA ve infliximabın birbirleri ile karşılaştırmalı (kontrollü) çalışması mevcut olmamakla beraber, bunlardan herhangi birine cevap vermeyen hastaların bir diğeri verilerek yapılan çalışmada 2.tedavi ile hastaların %30 oranında kolektomiden kurtulduğu bulunmuştur (91). CsA postoperatuvar komplikasyon riskini artırmazken, infliximabın bu noktadaki etkileri çelişkilidir. Bazı çalışmalarda infliximabın postoperatuvar enfeksiyon riskini arttırdığı ileri sürülmektedir (tümüyle cerrahi morbidite riskinde bir artış bulunmamıştır).

CsA'de olduğu gibi infliximab ile de daha geniş bilgilere (etki mekanizması, yan etkiler v.s gibi) “Hafif-orta aktiviteli yaygın ülseratif kolitte remisyonun sağlanmasına yönelik tedavi” bölümünden ulaşılabilir.

Şiddetli ülseratif kolitte tedavi algoritması Tablo X'da görülmektedir.

Özet olarak oral olarak verilen steroid, aminosalisilat veya topikal tedavilere yanıtız şiddetli ülseratif kolitli olgular eğer toksik tablo da gösteriyorsa mutlaka hastaneye yatırılarak tedavi altına alınmalıdır. Bu hastalara İV steroidlerle birlikte geniş spektrumlu antibiyotikler de başlanmalıdır. 3–5 gün içerisinde tedaviye cevap vermeyen hastalara ya İV CsA başlanmalı

veya kolektomi (cerrahi tedavi) yapılmalıdır. Uzun süreli remisyonun sağlanmasında ise oral CsA tedavisine geçildiğinde AZA/6-MP tedaviye ilave edilmelidir. Gerek toksik tablo içerisinde olmayan ve oral olarak verilen maksimum tedavilere yanıtız hastalar olsun ve gerekse de İV streoid tedavisine yanıtız olan hastalar olsun infliximab tedavisi akut dönemde iyi cevap verirler. Bu hastalarda kolektomi ihtiyacı bu belirgin olarak azalır ise de uzun dönem sonuçları yeterli değildir.



Tablo X. Şiddetli ülseratif kolitte tedavi algoritması. (ADA: Adalimumab, CsA: Siklosporin A, AZA: Azatiopurin, 6-MP: 6-Mercaptopurin)

Kaynaklar

1. Su C, Lichtenstein GR. Ulcerative colitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8 th Edn., 2008; 2499-2588
2. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule: United States, 2009. Ann Intern Med 2009; 150: 40-4.
3. Singh H, Demers AA, Nugent Z, et al. Risk of cervical abnormalities in women with inflammatory bowel disease: a population-based nested case – control study. Gastroenterology 2009; 136: 451-8.
4. Regueiro M, Loftus EV Jr, Steinhardt AH, et al. Medical management of left -sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. Inflamm Bowel Dis 2006; 12: 979-94.
5. Kornbluth AA, Salomon P, Sacks HS, et al. Meta-analysis of the effectiveness of current drug therapy of ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 1993; 16: 215-8.
6. Kornbluth AA, Sachar DB. Ulcerative Colitis Practice Guidelines In Adults American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 2010; 105: 501-523.
7. Lichtenstein GR, Kamm MA, Sandborn WJ, et al. MMX mesalazine for the induction of remission of mild-to-moderately active ulcerative colitis: efficacy and tolerability in specific patient subpopulations. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27: 1094-102.
8. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, et al. Effect of extended MMX mesalazine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2009; 15: 1-8.
9. Sandborn WJ, Hanauer SB. Systematic review: the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 29-42.
10. de Jong DJ, Tielen J, Habraken CM, et al. 5-Aminosalicylates and effects on renal function in patients with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2005; 11: 972-6.

11. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 629–38.
12. Gjaffer MH, O'Brien CJ, Holdsworth CD. Clinical tolerance to three 5-aminosalicylic acid releasing preparations in patients with inflammatory bowel disease intolerant or allergic to sulphasalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6: 51–9.
13. Campieri M, De Franchis R, Bianchi Porro G, et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) suppositories in the treatment of ulcerative proctitis or distal proctosigmoiditis. A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 663–8.
14. Sutherland LR, Martin F, Greer S, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology* 1987; 92: 1894–8.
15. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 293–300.
16. Sutherland LR. Topical treatment of UC. *Med Clin North Am* 1990; 74: 119–31.
17. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids vs. alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997; 40: 775–81.
18. Hanauer SB, Robinson M, Pruitt R, et al. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a dose-ranging study. US Budesonide Enema Study Group. *Gastroenterology* 1998; 115: 525–32.
19. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral vs. rectal mesalamine vs. combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1867–71.
20. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008; 2: 24–62.
21. Hanauer S, Good LI, Goodman MW, et al. Long-term use of mesalamine suppositories in remission maintenance of ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1749–54.
22. 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: 799–803.
23. d'Albasio G, Pacini F, Camarri E, et al. Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1143–7.
24. Lindgren S, Lofberg R, Bergholm L, et al. Effect of budesonide enema on remission and relapse rate in distal ulcerative colitis and proctitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 705–10.
25. Dick AP, Grayson MJ, Carpenter RG, et al. Controlled trial of sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1964; 5: 437–42.
26. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD000543.
27. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 66–75.
28. Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8g/day compared to 2.4g/day for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: The ASCEND I Trial. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 827–834.
29. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: The ASCEND II Trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2478–2485.
30. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa 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: 960–5.
31. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 940–987.
32. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci* 1998; 94(6): 557–572.
33. Hanauer S. *Kirsner's Inflammatory Bowel Disease*. 2004, 7th ed; 31: 503–531
34. AGA Committee on Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003; 124: 791–4.
35. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 292–299.
36. Abitbol V, Briot K, Roux C, et al. A double-blind placebo-controlled study of intravenous clodronate for prevention of steroid-induced bone loss in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1184–1189.
37. Bernstein CN, Katz S. Guidelines for Osteoporosis and Inflammatory Bowel Disease: A Guide to Diagnosis and Management for the Gastroenterologist. American College of Gastroenterology, Bethesda, MD, 2003.
38. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008; 2: 1–23.
39. Tung J, Loftus EV Jr, Freese DK, et al. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12: 1093–1100.
40. Cacheux W, Seksik P, Lemann M, et al. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(3): 637–642.
41. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 47–53.
42. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 233: 2462–76.
43. Cantor M, Bernstein C. *Kirsner's Inflammatory Bowel Disease* 6th ed. 2004; 19: 280–8
44. Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 651–62.
45. Lichtenstein GL. Use of Laboratory Testing to Guide 6-Mercaptopurine/Azathioprine Therapy. *Gastroenterology* 2004; 127(5): 1558–1564.
46. de Boer NK, van Bodegraven AA, Jharap B, et al. Drug insight: pharmacology and toxicity of thiopurine therapy in patients with IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 686–94.
47. Oren R, Arber N, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996; 110: 1416–21.
48. Mate-Jimenez J, Hernida C, Cantero-Perona J, et al. 6-Mercaptopurine methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid dependent inflammatory bowel disease. *Eur J gastroenterol Hepatol*. 2000; 12: 1227–1233.
49. Sandborn WJ. A critical review of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1995; 1: 48–63.
50. Loftus CG, Egan LJ, Sandborn WJ. Cyclosporine, tacrolimus and mycophenolate in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2004; 33: 141–169.
51. Kornbluth A. Is there still a role for cyclosporine in the treatment of inflammatory bowel disease? Pro argument. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 194–197

52. Marion JF, Present D. 6 MP maintains cyclosporine induced response in patients with severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 19-25.
53. Dharmani P, Chadee K. Biologic therapies against inflammatory bowel disease: a dysregulated immune system and the cross talk with gastrointestinal mucosa hold the key. *Curr Mol Pharmacol*. 2008;1(3):195-212.
54. Baumgartner SW. Tumor Necrosis Factor inactivation in the management of rheumatoid arthritis. *South Med J* 2000; 93: 753-759
55. Papadakis KA, Targan SR. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med* 2000; 51: 289-298
56. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:83-88.
57. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2003;52:998-1002
58. 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; Jan 5. [Epub ahead of print].
59. Afif W, Leighton JA, Hanauer SB, et al. Open-label study of Adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1302-7.
60. Taxonera C, Estelles J, Fernandez-Blanco I, et al. Adalimumab induction and maintenance therapy for patients with ulcerative colitis previously treated with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 340-348.
61. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organization: When to Start, When to Stop, Which Drug to Choose, and How to Predict Response? *Am J Gastroenterol* 2010; 392:1-14
62. Panaccione R, Fedorak RN, Aumais G, et al. Review and clinical perspectives for the use of infliximab in ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 261-272
63. Azad Khan AK, Howes DT, Piris J, et al. Optimum dose of sulphasalazine for maintenance treatment in ulcerative colitis. *Gut* 1980; 21: 232-240.
64. Dissanayake AS, Truelove SC. A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphasalazine (salazopyrin). *Gut* 1973; 14: 923-926.
65. Dew MJ, Harries AD, Evans N, et al. Maintenance of remission in ulcerative colitis with 5-amino salicylic acid in high doses by mouth. *BMJ* 1983; 287: 23-24.
66. Sachar DB. Maintenance therapy in ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 117-122.
67. Cassinotti A, Actis GC, Duca P, et al. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors at drug withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2760-2767.
68. Leung Y, Panaccione R, Hemmelgarn B, et al. Exposing the weaknesses: a systematic review of azathioprine efficacy in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1455-1461.
69. Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD000478.
70. Masunaga Y, Ohno K, Ogawa R, et al. Meta-analysis of risk of malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. *Ann Pharmacother* 2007;41:21-28.
71. Kornbluth A, Marion JF, Salomon P, et al. How effective is current medical therapy for severe ulcerative and Crohn's colitis? An analytic review of selected trials. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 280-284.
72. Roediger WE. The starved colon-diminished mucosal nutrition, diminished absorption, and colitis. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 858-862.
73. Koretz RL, Lipman TO, Klein S, et al. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001; 121: 970-1001.
74. Jarnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzen H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985; 89: 1005-1013.
75. Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, et al. A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 971-974.
76. Farrell RJ, LaMont JT. Pathogenesis and clinical manifestations of *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2000; 250: 109-125
77. Markowitz JE, Brown KA, Mamula P, et al. Failure of single-toxin assays to detect *clostridium difficile* infection in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(9): 2688-2690.
78. Navaneethan U, Venkatesh PG, Shen B. *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease: understanding the evolving relationship. *World J Gastroenterol*. 2010 Oct 21;16(39):4892-904.
79. Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(7): 2137-2142
80. Pfau P, Kochman ML, Furth EE, et al. Cytomegalovirus colitis complicating ulcerative colitis in the steroid-naive patient. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(3): 895-899.
81. Herfarth HH, Long MD, Rubinas TC, et al. Evaluation of a non-invasive method to detect cytomegalovirus (CMV)-DNA in stool samples of patients with inflammatory bowel disease (IBD): a pilot study. *Dig Dis Sci*. 2010; 55(4): 1053-1058.
82. Nanda R, Baveja U, Anand BS. *Entamoeba histolytica* cyst passers: clinical features and outcome in untreated subjects. *Lancet*. 1984; 2(8398):301-303.
83. Mylonaki M, Langmead L, Pantas A, et al. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 16(8): 775-778.
84. Ustun S, Dageci H, Aksoy U, et al. Prevalence of amebiasis in inflammatory bowel disease in Turkey. *World J Gastroenterol*. 2003; 9(8): 1834-1835.
85. Doganci L, Tanyuksel M, Doganci T. Accurate diagnosis is essential for amebiasis. *World J Gastroenterol*. 2004; 10(8): 1231.
86. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2363-2371.
87. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2272-2280.
88. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-1845.
89. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 760-765.
90. Jarnerot G, Hertvig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-1811.
91. Maser EA, Deconda D, Lichtiger S, et al. Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1112-1116.