

# Ülseratif Kolitte Güncel Tedavi

Muhsin KAYA, Nazım EKİN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır

Ülseratif kolit kolonun kronik, tekrarlayan, kontrolsüz inflamasyonu şeklinde kendini gösteren bir hastalıdır. Vakaların hemen hemen tamamında rektum tutulmuş olup, inflamasyon buradan proksimale doğru yayılım gösterir. Terminal ileum tipik olarak tutulmaz. Fakat tüm kolonun tutulduğu vakalarda endoskopik olarak 'backwash ileitis' bulguları olabilir. Hastalığın seyri ve yaygınlığı bireysel farklılık gösterdiği için, bireysel tedavi yaklaşımları gereklidir.

Ülseratif kolit tanısı konulduktan sonra, endoskopik olarak hastalığın yaygınlığı saptanmalıdır. Özellikle hastalığın topikal tedavinin ulaşabildiği inen kolon ve daha altındaki seviyede olması veya topikal tedavinin ulaşmadığı inen kolonun proksimalinde olması tedavi planlanmasından önce cevaplandırılması gereken anahtar sorulardır (1). Ülseratif kolit üç tip tutulum paterni (proktitis, sol kolon tipi, pankolitis), dört tip aktivite (remisyon, hafif, orta ve şiddetli aktivite) ve dört farklı hastalık seyri (ilk ataktan sonra asemptomatik seyreden, zamanla giderek aktivitesi şiddetlenen, kronik sürekli semptomlu ve kronik tekrarlayan semptomları olan) gösterebilir. Bundan dolayı ülseratif kolit için toplam 48 farklı klinik durum gözden geçirildikten sonra tedavi önerisinde bulunulabilir. Bunlara ilaveten ekstraintestinal bulgular, hastanın yaşı, beraberinde olan diğer hastalıklar, daha önce geçirilmiş ameliyatlar, ilaçlara karşı intolerans, yaşam tarzı ve kişisel tedavi tercihleri gibi ilave önemli faktörler de göz önünde bulundurulduğunda binlerce muhtemel tedavi rejimleri ortaya çıkabilir.

Ülseratif kolitte medikal tedavinin amacı kısa sürede remisyonu sağlamak, yaşam kalitesini iyileştirmek, uzun süreli steroid kullanım ihtiyacını azaltmak, hastalığın ve tedavide kul-

lanılan ilaçların komplikasyonlarını önlemektir (1). Tedavide basitten komplekse doğru giderek artan tedavi yaklaşımı benimsenmiştir. Tedavide kullanılan ilaçlardan 5-aminosalisilik asit (5-ASA) temel tedavi ajanı olarak kabul edilirken, steroidler ve immunomodulatorler tedaviyi yoğunlaştırıcı olarak ve infliksimab, kalsinörin inhibitörleri [siklosporin A (CsA) ve takrolimus] veya cerrahi, kurtarıcı tedavi olarak kabul edilir (1).

## AKTİF ÜLSERATİF KOLİTİN TEDAVİSİ

Yeni başlayan ülseratif kolit veya tekrarlayan alevlenme atakları genellikle karın ağrısı, kanlı ve/veya mukuslu ishal şeklinde kendini gösterir. Şiddetli vakalarda kilo kaybı, taşikardi, ateş, anemi ve karında distansiyon semptomları görülür. Medikal tedaviye başlamadan önce kolitis/enteritisin enfeksiyöz (*Clostridium difficile*, cytomegalovirus), toksik (antibiyotik, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar), mesenterik iskemi ve malignite gibi diğer sebepleri dışlanmalıdır.

Tedavinin seçimi hastalık aktivitesinin derecesine, yaygınlığına (proktitis, sol kolon tipi veya pankolonik), hastalığın seyrine, nükslerin sıklığına, ekstraintestinal bulgulara, daha önce alınan ilaçlara, ilaçların yan etkisine ve hastanın tercihine göre yapılır. Hastalık aktivitesinin şiddeti Montreal (Truelove-Witts kriterleri) sınıflamasına göre yapılabilir. Bu sınıflamaya göre Remisyon: günde üç veya üçden daha az sayıda defekasyon; Hafif şiddette: günde en fazla dört kez kanlı veya kansız defekasyon olması. Bu grupta nabız, ateş, hemoglobin düzeyi ve sedimentasyon normaldir. Orta şiddette: günde 4 ile 6 arasında kanlı defekasyon mevcut olup, sistemik semptom yoktur. Şiddetli, günde 6'dan fazla kanlı defekasyon mevcut

olup, genellikle sistemik semptomlar (ateş 37.5 °C'den fazla, nabız 90/dakikadan fazla), anemi (hemogloblin düzeyi 10.5 g/dL'den düşük) ve artmış sedimentasyon (>30 mm/saat) hızıyla beraberdir (1).

### PROKTİTİS/DİSTAL KOLİTTE TEDAVİ

Rektuma sınırlı olan hafif ve orta şiddetli vakalar başlangıçta sadece topikal preparatlarla tedavi edilmelidir (2). Fital şeklindeki 5-ASA preparatları (meselamin 1 g/gün) ilk tedavi seçeneği olup vakaların %31-80'inde remisyona sağlar (3). Topikal olarak 1 g/günden daha fazla meselamine verilmesi cevap oranını arttırmaz. Lavman şeklindeki 5-ASA alternatif olmakla beraber, fitil şeklinde verilen ilaç daha düşük hacimli olduğundan hem hasta tarafından daha iyi tolere edilir ve hem de daha etkilidir (4).

Topikal steroidler (budesonide 2-8 mg/gün ve hidrokortizon 100 mg/gün) topikal meselamininden daha az etkilidir (5). Topikal tedavi ile fayda sağlanmadığı durumda topikal meselamin ve/veya topikal steroidle beraber oral meselamin (2-6 g/gün) kombinasyonları ikinci basamak tedavi olarak önerilir (1). Semptomlar 2-4 haftada kaybolmadığında, hastanın tedaviye uyumu gözden geçirilmelidir. Semptomların sebat ettiği vakalarda ayrıca ülseratif kolitle beraber olabilecek enfeksiyöz kolit ve spastik kolon varlığı tekrar gözden geçirilmelidir. Bu tedavilere rağmen sebat eden proktit varlığında, hasta daha yaygın ve şiddetli kolit gibi tedavi edilmelidir.

### SOL KOLON TİPİNDE TEDAVİ

Hafif ve orta şiddetteki sol kolon tipi ülseratif kolit başlangıçta topikal aminosalisilat ve oral meselamin (>2 g/gün) ile tedavi edilmelidir (1). Daha yüksek dozdaki oral meselamin tedavisiyle (2.4 g/gün vs 4.8 g/gün) daha hızlı klinik düzelme sağlandığı ve rektal kanamanın daha hızlı kesildiği (16 gün vs 9 gün, p<0.05), fakat remisyona sağlama açısından anlamlı fark olmadığı (%20.2 vs %17.7) bildirilmiştir (6,7). Kombine tedaviye 10-14 gün devam edilmesine rağmen rektal kanama devam ediyorsa, sistemik steroid (prednisolon 40-60 mg/gün, tek doz) tedaviye eklenmelidir (1). Üstünlüğü henüz kanıtlanmamış olmakla beraber, genellikle ilk hafta 40 mg/gün, ikinci hafta 30 mg/gün ve daha sonra 20 mg/gün bir ay süreyle devam edildikten sonra, doz haftada 5 mg/gün azaltıldıktan sonra steroid kesilir. Şiddetli sol kolon tipi ülseratif kolit genelde hastaneye yatırma ve sistemik tedavi başlama endikasyonu olarak kabul edilir (1).

### PANKOLONİK TİPTE TEDAVİ

Hafif ve orta şiddetteki ülseratif kolitte, inflamasyon topikal tedavinin ulaşabileceği seviyenin üstünde olduğunda (inen kolonun proksimalinde) tek başına veya topikal tedaviyle beraber oral tedavi başlanmalıdır. Klinik olarak hafif-orta koliti olup yaygın hastalığı olanlarda ilk tedavi seçeneği olarak oral sulfasalazin (4-6 g/gün) (7'in 3'ü) veya oral ve topikal meselamin ile tedavi edilmelidir (8). Sulfasalazine cevap doz bağımlı olup, günde 4-6 g alanlarda, vakaların %80'inde dört hafta içinde tam cevap veya belirgin klinik düzelme gözlenirken, bu vakaların yaklaşık yarısında sigmoidoskopik remisyona sağlanır. Ford ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde hem 5-ASA ve hem de sulfasalazin, hem remisyona indüksiyonunda ve hem de remisyondaki ülseratif kolitin nüksünü engellemede etkili bulunmuştur (1). Sulfasalazin 5-ASA preparatları kadar etkili ve onlardan daha ucuz olduğu için, yapılan meta-analizlerin çoğunda remisyona indüksiyonunda ve idame tedavisinde ilk seçenek olarak sulfasalazin önerilmiştir. Sulfasalazini tolere edemeyen vakalarda 5-ASA kullanımı önerilir (9). Bu vakalarda oral 5-ASA preparatları vakaların sadece %20'sinde remisyona sağlar (10). Oral ve topikal aminosalisilat tedavisine 10-14 gün içinde cevap vermeyen veya şiddetli semptomu olan vakalarda oral steroid tedavisi eklenmelidir (1). Steroid bağımlı veya steroid refrakter olan vakalarda remisyona sağlanması ve remisyona idamesi için tedaviye azatioprin (2.5 mg/kg/gün) veya 6-merkaptopurin (1.5 mg/kg/gün) eklenmelidir (1). Steroid refrakter vakalarda, yeterince tiopurin aldığı halde steroid bağımlı olan vakalarda veya tiopurin tedavisini tolere edemeyen vakalarda tümör nekrosis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) blokleri olan infliksimab etkili bir tedavi seçeneğidir. Remisyona sağlanması için başlangıç dozu olarak 5 mg/kg intravenöz olarak 0, 2 ve 6. haftada verildikten sonra, idame tedavisine geçilir. İlk iki doza cevap veremeyenlerde üçüncü doza cevap verme ihtimali oldukça düşüktür (11). İnfliksimab tedavisine başlandıktan sonra tiopurinlere devam etmenin faydalı olup olmadığı bilinmemektedir (16). Aktif enfeksiyon, tedavi edilmemiş latent tüberküloz, multiple sklerosis, optik nörit, orta veya şiddetli konjestif kalp yetmezliği veya malignite varlığında infliksimab kontrendikedir (1).

### ŞİDDETLİ ÜLSERATİF KOLİTİN TEDAVİSİ

Şiddetli ülseratif kolit günde altıdan fazla kanlı ishal ve ateş, taşikardi ve anemi gibi sistemik bulguların beraber varlığı ola-

rak tanımlanır. Hayatı tehdit edebilen toksik megakolon ve perforasyon gelişme riski olduğundan dolayı, bu hastaların yoğun tedavi ve gözlem amacıyla hastaneye yatırılması önerilir (1). Bu vakalarda intravenöz metilprednisolon (60 mg/gün) veya hidrokortizon (400 mg/gün) remisyon sağlamak için temel tedavi seçeneğidir (1). En yüksek dozdaki oral steroid ve 5-ASA tedavisine dirençli vakalarda infliksimab (5 mg/kg) verilebilir (1).

Şiddetli ülseratif koliti olup, intravenöz steroid tedavisine gereksinim duyan vakaların %29'unda kolektomi gerekebilir (13). Bu nedenle bu vakaların hastaneye yatışı sırasında kolorektal cerrah tarafından görülmesi gerekir. Yedi günlük steroid tedavisinin etkisinin gözlenmediği vakalarda tedaviyi uzatmanın faydası olmadığı gibi, postoperatif yara iyileşmesini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle üç günlük intravenöz steroid tedavisine rağmen genel durumu kötüleşen veya hiçbir klinik iyileşme gözlenmeyen vakalarda kolektomi tartışılmalıdır (14). İntravenöz steroid tedavisine cevap tedavinin üçüncü günündeki defekasyon sıklığı, serum CRP düzeyi ve karın grafisi ile değerlendirilir. İlaç tedavisi yetersiz olan vakalarda proktokolektomi (1) veya CsA tedavisi (1) önerilir.

Steroidlere rezistans vakalarda hemen cerrahi tedaviden kaçınmak için CsA, takrolimus ve infliksimab ikinci basamak tedavisi olarak uygulanabilir. CsA tedavisi özellikle steroid tedavisine cevap vermeyen şiddetli hastalığı olanlarda faydalıdır. Bu vakalarda hastalığın hızlı kontrolü açısından intravenöz CsA tedavisi oldukça etkili olup, hastayı cerrahi tedaviden korur. Ancak bir yıllık takipte bu vakaların %70-80'inde hala cerrahi tedavi gerekir. Bu nedenle, bir çok vakada CsA'nın esas etkisi hastayı acil cerrahi operasyondan koruyup daha az riskli olan elektif cerrahiye alınmasına imkan sağlamaktır (15).

Steroid tedavisinin kontrendike olduğu vakalarda sürekli intravenöz CsA monoterapisi (4 mg/kg/gün) etkili alternatif tedavi seçeneğidir. Bununla remisyon sağlandıktan sonra kısa sürede azatioprin (2.5 mg/kg/gün) eklenmeli ve daha sonra intravenöz CsA'dan oral takrolimus tedavisine geçilmeli ve daha sonra 3-6 ayda doz düşürülmelidir. Azatioprin ve 6-merkaptopurin'in etkisi 3 ay gecikebilir. CsA ve takrolimus'un idame tedavisinde yeri yoktur (8). İntravenöz CsA tedavisi vakaların %50 ile %80'inde kısa sürede belirgin düzelme sağlar (16,17). Ancak uzun süreli takiplerde bu vakaların %58 ile %88'inde 7 yıl içinde kolektomi gerektiğini bildirilmiştir (17,18). Bu tür vakalarda CsA kullanımının infliksimaba göre

önemli avantajlarından biri CsA'nın yarılanma ömrünün kısa olmasıdır. CsA etkisiz olduğunda birkaç saat içinde kandan tamamen temizlenirken, infliksimab birkaç hafta vücutta kalır.

Takrolimus oral (0.1-0.2 mg/kg/gün) ve intravenöz (0.01-0.02 mg/kg/gün) verilebilen başka bir kalsinörin inhibitörüdür (19). Takrolimus etkisi CsA'ya benzemekle beraber, onun ağızdan alınan formu CsA'dan daha iyi emilir (15).

İnfliksimab kolektomi önlemede etkili olabilir (1). Yarı ömrünün uzun olması nedeniyle CsA'dan sonra ikinci alternatif olarak kabul edilir. İnfliksimab intravenöz olarak (5 mg/kg/gün) ilk dozdan sonra 2. ve 6. haftadan sonra 8 hafta arayla düzenli olarak verilir. Orta ve şiddetli ülseratif koliti olan toplam 1226 hastayı içine alan 9 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde 806 hastaya TNF- $\alpha$  blokleri (8 çalışmada infliksimab ve bir çalışmada adalimumab) ve 420 hastaya plasebo veya başka ilaç verilmiş. TNF- $\alpha$  blokleri alan hastalarda daha iyi kısa süreli cevap, kısa süreli düzelme, uzun süreli cevap ve uzun süreli düzelme ( $p < 0.05$ ) ve kolektomi gereksiniminde anlamlı olarak azalma ( $p < 0.05$ ) gözlenirken, mukozal iyileşme ve hayat kalitesi bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (20). Steroide şiddetli refrakter olan 45 vakalık kontrollü bir çalışmada, infliksimab ile sürekli intravenöz betametazon karşılaştırılmıştır. Üç aylık tedavi boyunca infliksimab alan hastalarda anlamlı olarak daha az kolektomi yapılmıştır (7/24 vs 14/21,  $p = 0.017$ ) (21). Başka bir çalışmada takrolimusa refrakter 24 hastanın 6'ında infliksimab ile cevap alınmıştır (22). Remisyon sağlanması için infliksimab tedavisine en az 6 ay süreyle düzenli olarak devam edilmesi gerekir.

Lökosit aferesisi ülseratif kolit için önerilmiş alternatif bir tedavi olup, tedavideki etkinliği tartışmalıdır. Bu tedavide amaç kolondaki inflamasyonda rol alan aktive olmuş immun hücreleri dolaşımdan uzaklaştırmaktır. Japonya'da yapılmış çalışmalarda remisyon sağlamada aferesisin steroid kadar etkili ve yan etkilerinin daha az olduğu bildirilmiş olsa da (23,24), son zamanlarda yapılan uluslararası çalışmalarda aferesisin etkisi gösterilmemiştir (25). Bununla beraber aktif ülseratif kolitli olup, granülosit ve monosit aferesisi ile tedavi edilen 594 hastayı içeren yedi randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde aferesisin klasik tedaviye göre anlamlı olarak daha fazla klinik remisyon sağladığı bildirilmiştir (26). Ülseratif kolitte metotreksat kullanımıyla ilgili çok az sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan bir randomize kontrollü çalışma-

da metotreksatın remisyona sağlamada herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Mevcut guidelineler genellikle ülseratif kolit tedavisinde metotreksat kullanımını önermemektedir (8).

### **ŞİDDETLİ ÜLSERATİF KOLİTTE ADJUVAN TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**

Sadece enfeksiyon düşünüldüğünde antibiyotik tedavisi verilmesi önerilir. Metranidazol veya tobramisinin şiddetli ülseratif kolit tedavisinde etkisi gösterilmemiştir (8,27). Hasta tolere ediyorsa ileus olmayan vakalarda enteral beslenme verilmesi önerilir. Akut kolitisli vakalarda barsak istirahatinin hastalık seyrini değiştirmedigi ve enteral beslenmenin parenteral beslenmeye göre anlamlı olarak daha az komplikasyona sebep olduğu bildirilmiştir (%9 vs %35) (28).

### **HASTALIK SEYRİNİ BELİRLEYEN FAKTÖRLER VE CERRAHİ TEDAVİ**

Avrupada yapılan popülasyon temelli çalışmalarda, ülseratif kolitli hastalarda kolektomi geçirme riski 10 yılda %8,7 civarında bulunmuştur. Yapılan popülasyon çalışmalarında başlangıçta pankolitinin varlığı, artmış eritrosit sedimentasyon hızı (> veya =30 mm/h) ve sklerozan kolanjit varlığının kolektomi riskini arttırdığı saptanmıştır (27,28). Buna karşılık hastalığın ileri yaşta başlaması (yaş ≥50) (34) ve sigara içimi kolektomi riskini azaltan faktörler olarak bildirilmiştir (8,31). Şiddetli ülseratif koliti olan 49 hastayı içeren bir prospektif çalışmada steroid ve/veya CsA alan hastalarda, tedavinin üçüncü gününde günde 8'den fazla dışkılama olması veya günde 3-8 kez dışkılama ile beraber artmış CRP düzeyi (> 0.45 mg/L) olması %85 oranında kolektomi ihtimalinin olduğunu ortaya koymuştur (32).

Tedaviye refrakter toksik megakolon varlığı, perforasyon ve şiddetli rektal kanama acil cerrahi gerektiren durumlardır (33,34). Acil cerrahi sırasında genellikle rektumu bırakacak şekilde kolektomi ile beraber ileostomi yapılması önerilir. Akut cerrahi sırasında ileo-anal poş yapılması önerilmez.

İmmunosupresif tedaviye dirençli kronik kolitis varlığı, displazi veya malignite varlığı, total veya kısmi tıkanıklığa sebep olan striktür varlığı elektif cerrahi için girişim endikasyonudur. Elektif cerrahi sırasında sıklıkla total proktokolektomi ile beraber ileal-J poş anal anastomoz yapılması tercih edilen tedavi yöntemidir. Kolektomi küratif tedavi imkanı sağlamakta

beraber yüksek oranda (%20) abse, sepsis ve fistül gibi postoperatif komplikasyonlar (35) ve bozulmuş fertilitte ve seksual fonksiyon bozuklukları ameliyat sonrası görülebilen önemli problemlerdir (36,37).

### **REMİSYONDAKİ ÜLSERATİF KOLİTİN TEDAVİSİ**

Ülseratif kolitli bir hastada tenezzim olmaksızın, günde üç veya daha az sayıda defekasyon olması remisyona kabul edilir. İdame tedavisindeki amaç steroid kullanmaksızın idameyi sürdürmektir. Bu amacı sağlamayan sürekli medikal tedavinin devam ettirilmemesi ve değiştirilmesi önerilir (1). Ülseratif kolit tanısı yeni konulmuş 1575 hastanın takiplerinde, vakaların %13'ünde beş yıl içinde nüks görülmemiş, %74 vakada 5'den az nüks görülmüş ve %13 vakada yılda bir seferden fazla nüksle kendini gösteren şiddetli klinik seyir gözlenmiştir (38). Bu nedenle idame tedavisi tüm vakalara önerilir (1). Bununla beraber hafif seyreden bazı vakalarda aralıklı tedavi de uygulanabilir.

Remisyona idamesi için önerilen ilk basamak tedavisi ağızdan veya rektal yoldan (sol kolon tipi için) alınan 5-ASA preparatlarıdır (7,39). Sulfasalazin 5-ASA preparatlarına eşit veya biraz daha fazla etkilidir. Amerika kaynaklı guidelineler sulfasalazini hem remisyona indüksiyonu ve hem de remisyona idamesi için önerirken (1), Avrupa kaynaklı guidelineler yüksek toksisite nedeniyle sadece eklem bulguları olan ülseratif kolitliler için tercih ederler (1). Proktitis ve sol kolon tipi ülseratif kolit remisyona idamesi için topikal 5-ASA preparatları (minimum 1 g, haftada üç kez) ilk tercihtir. Topikal tedaviye ilaveten ağızdan alınan 5-ASA preparatları monoterapiye daha üstündür ve uzun süreli rektal tedaviyi kabul etmeyenlerde tek başına da verilebilir. Pankolonik hastalığı olanlarda oral 5-ASA preparatları (800 mg/gün) ilk tercihtir (7).

Hastalık kontrolü ve remisyona idamesinde hastanın uyumu çok önemli bir faktördür. 5-ASA tedavisi alan 1595 ülseratif kolitli hastanın internet üzerinden yapılan anketinde tedaviye uyumsuzluğun en önemli sebebi olarak çok sayıda tabletin çok seferde alınması gösterilmiştir (40). Başka bir çalışmada hekim tarafından önerilen tedavinin sadece vakaların %71'inde düzenli olarak kullanıldığı saptanmıştır. Bununla ilgili olarak devam eden çalışmada orta-ağır ülseratif koliti olan hastalarda günde tek sefer alınan ve günde iki veya daha fazla sefer alınan 5-ASA preparatları karşılaştırılmış ve günde tek bir seferde alınanların daha iyi hasta uyumu dolayısıyla çok



sefer alınanlara göre daha az etkili olmadığı ve hatta daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (41,42).

Remisyonun idamesi sırasında kullanılan 5-ASA preparatlarının yan etkileri görüldüğünde, *Escherichia coli* Nissle ile yapılan probiyotik tedavisinin 5-ASA kadar etkili olduğu bildirilmiştir (42,43).

Steroid bağımlı olan veya 5-ASA ile yeterince remisyonla girmeyip sıklıkla nükseden vakalarda steroid gereksinimini azaltmak için azatioprin (2,5 mg/kg/gün) ve 6-merkaptopurin (1,5 mg/kg/gün) kullanılır. Bu ilaçlar günde bir kez kullanılabilir. Bu ilaçlarla tedavi sırasında lökosit sayısı  $<4.5 \times 10^9/L$  ile  $>2,5 \times 10^9/L$  arasında tutulmalıdır. Bu ilaçların kullanım süresiyle ilgili kesin bir fikir birliği olmamakla beraber, sürekli remisyon sağlanan vakalarda, bu ilaçlara en az 3-5 yıl kadar devam edilmesi önerilir (46,47). Bu ilaçları kullananlarda kemik iliği baskılanması, karaciğer enzimlerinin sürekli yükselmesi ve toksik pankreatitis gibi yan etkiler görülebilir. Bu etkiler genellikle ilk haftalarda görülür ve ilacın hemen kesilmesini gerektirir. Özellikle steroid ve infliksimab ile beraber azatioprine tedavisi alanlarda fırsatçı enfeksiyon riski yaklaşık 3 kat kadar artar.

İnfliksimab remisyon sağlanmasında ve remisyonun idame ettirilmesinde etkili bir tedavidir. Bu nedenle başlangıçta infliksimab ile remisyon sağlanan vakalarda, remisyonun idame ettirilmesi için infliksimab kullanılabilir (48). Standart infliksimab dozu 5 mg/kg'dır. Crohn hastalığında olduğu gibi, başlangıçta infliksimab tedavisine cevap veren hastaların %25-40'ında daha sonra bu tedaviye karşı direnç gelişir. Bu vakalarda dozun 10 mg/kg'a çıkarılması veya tedaviler arası sürenin kısaltılması gerekebilir (49,50).

İdame tedavisi için, her 8 haftada bir alınan ilacın muhtemelen daha az oranda anti TNF antikor oluşumuna sebep olması nedeniyle, rastgele alınan tedaviye göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (51,52). Çoğu infüzyon reaksiyonları hafif ve orta şiddette olup, ciltte kızarıklık, baş ağrısı, kulak çınlaması, göğüs ağrısı, nefes darlığı, ateş ve kaşıntı şeklindedir. Bu reaksiyonların önlenmesi için infüzyon öncesi steroid alınması önerilir. İnfliksimab tedavisi alanların %3'ünde şiddetli enfeksiyon varlığı bildirilmiştir (48). İnfliksimab tedavisinin fırsatçı enfeksiyon riskini üç kat kadar artırdığı bildirilmiştir (53,54). İnaktif tüberküloz ve hepatit B'nin alevlenmesini engellemek amacıyla tedavi öncesi göğüs grafisi çekilmesi ve hepatit B yüzeyel antijeninin bakılması önerilir.

Sürekli remisyonunda olan ülseratif kolitli vakalarda infliksimab tedavisiyle ilgili net önerilen bir süre yoktur. Bu nedenle uzun süreli remisyonu olanlarda infliksimab tedavisine ara verilip 5-ASA veya idame azatioprin/6-merkaptopurin tedavisine geçilebilir.

## GELECEKTE RUTİN UYGULANABİLECEK ALTERNATİF TEDAVİLER

Ülseratif kolit tedavisinde birçok alternatif tedavi denenmiştir. Çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda patojen olmayan *Trichuris suis* yumurtalarının ağızdan alınmasıyla hasta grubunda %43 olguda remisyon sağlanırken, plasebo grubunda %16.7 vakada remisyon olduğu gözlenmiştir (55). Rektal bizmut subsalisilat tedavisinin ülseratif kolit tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bizmut tuzları mucusu parçalayan ve kolonik bakteriler tarafından salınan sulfataz ve sialidaz enzimlerini inhibe ederek ve dokuda prostoglandin seviyesini artırarak etki yapar (15). Transdermal nikotin uygulamasının etkili olduğu ileri sürülmüş olmakla beraber, 5-ASA ile karşılaştırmalı çalışma mevcut değildir. Çoğunlukla balık yağında olan omega-3 yağ asitlerinin lökotrien B<sub>4</sub> sentezini azaltarak anti inflamatuvar etki yaptığı gözlenmiştir (56). Ancak remisyonunda olan 138 ülseratif kolit hastasını içeren üç çalışmanın meta-analizinde, remisyonun idamesinde omega-3 yağ asitlerinin kullanımını destekleyecek sonuçlar bulunmamıştır (57). Sonuç olarak bu tedavilerin etkinliği, güvenilirliği ve yan etkileri ile ilgili yeterince veri olmadığından, ülseratif kolit tedavisinde bunların rutin kullanımını destekleyen yeterince veri yoktur. Barsak lümeninde yaşayan probiyotiklerin ülseratif kolit tedavisinde faydalı olduğu saptanmıştır. Ayrıca probiyotikler potansiyel olarak zararlı olabilecek bakterilerin çoğalmasını engelleyerek, inflamasyonu azaltarak ve barsak epitelini örten koruyucu mucus miktarını artırarak etki ederler (58). Bu amaçla ülseratif kolit tedavisinde *Bifidobacterium* kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır (59).

Certolizumab, etanercept ve adalimumab gibi yeni anti TNF- $\alpha$  inhibitörleri gelecekte ülseratif kolit tedavisinde rutin kullanıma girebilir. Natalizumab (anti- $\alpha$  4-integrin antikor), visilizumab (anti CD3 reseptör antikor), fontolizumab (anti-interferon gamma antikor), alicaforsen (insan ICAM1'una karşı anti-sense oligonükleotide), basiliximab (IL-2 reseptör antikor), anti IL-12 antikor ve anti IL-6 antikor akut steroide refrakter ülseratif kolitte test edilmiş olmakla beraber, bu ilaçların remisyonun idame ettirilmesinde kullanılmasıyla ilgili henüz veri yoktur (8).

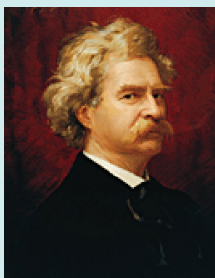
## Ülseratif Kolit Tedavisinde Önemli Noktalar

- Ardışık tedavi ülseratif kolitte tercih edilen bir yaklaşım olup, etkili olan tek bir tedavi seçeneği mevcut olmadığından, uygulanacak tedavi hastaya göre seçilir.
- Hafif ve orta şiddetli yaygın koliti olanlarda oral 5-ASA tedavisi başlanmalı ve cevap alınmazsa kortikosteroid tedavisi eklenmelidir.
- Kortikosteroidlere cevap verenlerde azatioprine/6-merkaptopurin tedavisine geçilerek tedrici olarak kortikosteroid kesilmelidir.
- Klasik kortikosteroid ve azatioprine/6-merkaptopurin tedavisine cevap vermeyenlerde infliksimab başlanabilir (9).

## KAYNAKLAR

1. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-23.
2. Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F, et al. Review article: treatment of mild to moderate ulcerative colitis and pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 4):13-9.
3. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997;40:775-81.
4. Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, et al. 5-Aminosalicylic acid as enemas or suppositories in distal ulcerative colitis? *J Clin Gastroenterol* 1988;10:406-9.
5. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Comparison of mesalazine suppositories in proctitis and distal proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:1053-7.
6. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, 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. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2478-85.
7. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD000543.
8. Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2011;17:3204-12.
9. Blonski W, Buchner MA, Lichtenstein GR. Inflammatory bowel disease therapy: current state-of-the-art. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:346-57.
10. Bebb JR, Scott BB. How effective are the usual treatments for ulcerative colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:143-9.
11. Clark M, Colombel JF, Feagan BC, et al. American Gastroenterological Association Consensus Development Conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, 21-23 June, 2006. *Gastroenterology* 2007;133:312-39.
12. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
13. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:103-10.
14. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, et al. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003;125:320-7.
15. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacological Reports* 2011;63:629-42.
16. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1587-92.
17. 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;4:760-5.
18. Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:79-84.
19. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1255-62.
20. Huang X, Lv B, Jin HF, Zhang S. A meta-analysis of therapeutic effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers on ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:759-66.
21. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
22. Herrlinger KR, Barthel DN, Schmidt KJ, et al. Infliximab as rescue medication for patients with severe ulcerative/indeterminate colitis refractory to tacrolimus. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1036-41.
23. Sawada K, Muto T, Shimoyama T, et al. Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Curr Pharm Des* 2003;9:307-21.
24. Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y, et al. Leukocytapheresis in ulcerative colitis: results of a multicenter double-blind prospective casecontrol study with sham apheresis as placebo treatment. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1362-9.
25. Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, et al. A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008;135:400-9.
26. Habermalz B, Sauerland S. Clinical effectiveness of selective granulocyte, monocyte adsorptive apheresis with the Adacolumn device in ulcerative colitis. *Dis Dis Sci* 2010;55:1421-8.
27. Mantzaris GJ, Hatzis A, Kontogiannis P, Triadaphyllou G. Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:43-6.
28. González-Huix F, Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M, et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:227-32.
29. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2080-8.
30. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009;44:431-40.

31. Szamosi T, Banai J, Lakatos L, et al. Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and nonsmokers with Crohn's disease, while smoking decreases the risk of colectomy in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:872-9.
32. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905-10.
33. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg* 2002;184:45-51.
34. Andersson P, Söderholm JD. Surgery in ulcerative colitis: indication and timing. *Dig Dis* 2009;27:335-40.
35. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009;44:431-40.
36. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1575-80.
37. Hueting WE, Buskens E, van der Tweel I, et al. Results and complications after ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of 43 observational studies comprising 9,317 patients. *Dig Surg* 2005;22:69-79.
38. Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:481-9.
39. Orchard T, Probert CS, Keshav S. Review article: maintenance therapy in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(Suppl 1):17-22.
40. Loftus EV. A practical perspective on ulcerative colitis: patients' needs from aminosalicilate therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1107-13.
41. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:762-9.
42. Kane S, Huo D, Magnanti K. A pilot feasibility study of once daily versus conventional dosing mesalamine for maintenance of ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:170-3.
43. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut* 2008;57:893-902.
44. Böhm SK, Kruis W. Probiotics: do they help to control intestinal inflammation? *Ann N Y Acad Sci* 2006;1072:339-50.
45. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53:1617-23.
46. Mantzaris GJ, Sfakianakis M, Archavlis E, et al. A prospective randomized observer-blind 2-year trial of azathioprine monotherapy versus azathioprine and olsalazine for the maintenance of remission of steroid-dependent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1122-8.
47. Lopez-Sanroman A, Bermejo F, Carrera E, Garcia-Plaza A. Efficacy and safety of thiopurinic immunomodulators (azathioprine and mercaptopurine) in steroid-dependent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:161-6.
48. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
49. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
50. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58:492-500.
51. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1248-54.
52. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1315-24.
53. Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol* 2008;159:1217-28.
54. Hansen RA, Gartlehner G, Powell GE, Sandler RS. Serious adverse events with infliximab: analysis of spontaneously reported adverse events. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:729-35.
55. Summers RW, Elliott DE, Urban JF, et al. Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005;128:825-32.
56. MacLean CH, Mojica WA, Newberry SJ, et al. Systematic review of the effects of n-3 fatty acids in inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82:611-9.
57. Turner D, Steinhart AH, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD006443.
58. Dotan I, Rachmilewitz D. Probiotics in inflammatory bowel disease, possible mechanisms of action. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:426-30.
59. Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, et al. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis, a randomised controlled pilot trial. *Gut* 2005;54:242-9.



**Mark Twain**  
**1835-1910**

“Doğruyu söylersen, hiçbir şeyi hatırlamak zorunda kalmazsın.”