

**İNFLAMATUVAR  
BAĞIRSAK  
HASTALIĞINDA TEDAVİ  
YAKLAŞIMI VE  
HEDEFLER**



**Dr. Elif SAĞ**

İstanbul Tıp Fakültesi

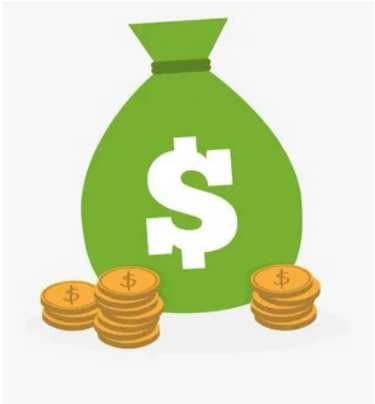
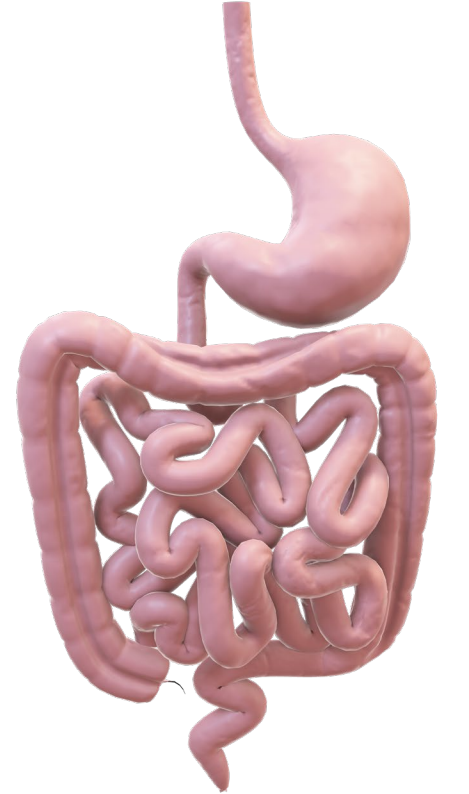
Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme BD

# İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH)

**Kronik, progresif, immun-aracılı inflamatuvar bir bozukluk**

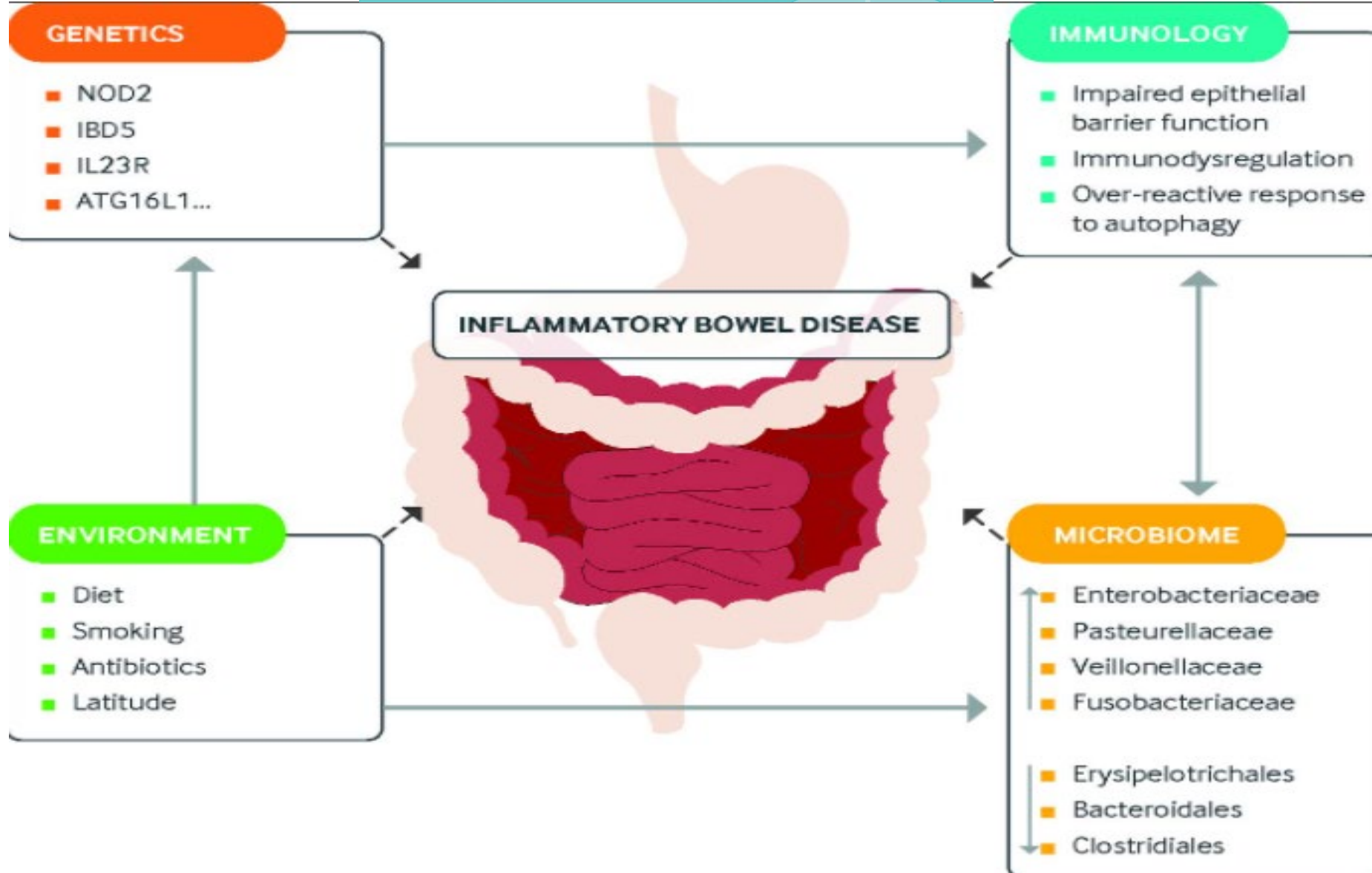
**Ülseratif kolit  
Crohn hastalığı  
indetermine kolit (%10-15)**

**İnsidansı tüm dünyada artmakta  
Prevelansı (çocuk ve erişkin) Avrupa'da 2,5-3 milyon, Kuzey  
Amerika'da 1,2 milyon kişi  
Hastalığın maliyet yükü fazla (USA'de x3 kat maliyet)**



**PAEDIATRIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (IBD)**

IBD is a chronic disorder of the gut that primarily affects people in adolescence or early adulthood. The two most common forms of IBD are ulcerative colitis and Crohn's disease.

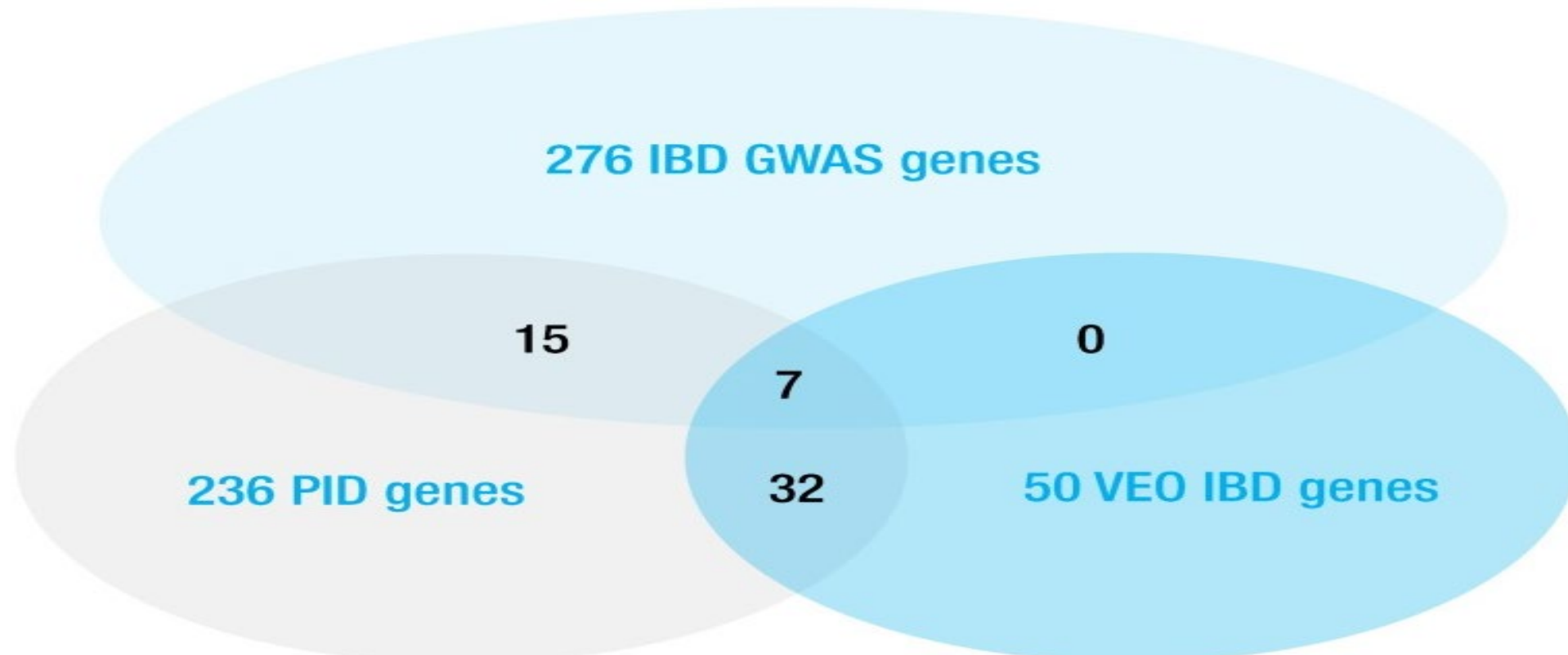


## IMMUNOLOGY

- Impaired epithelial barrier function
- Immunodysregulation
- Over-reactive response to autophagy

## GENETICS

- NOD2
- IBD5
- IL23R
- ATG16L1...

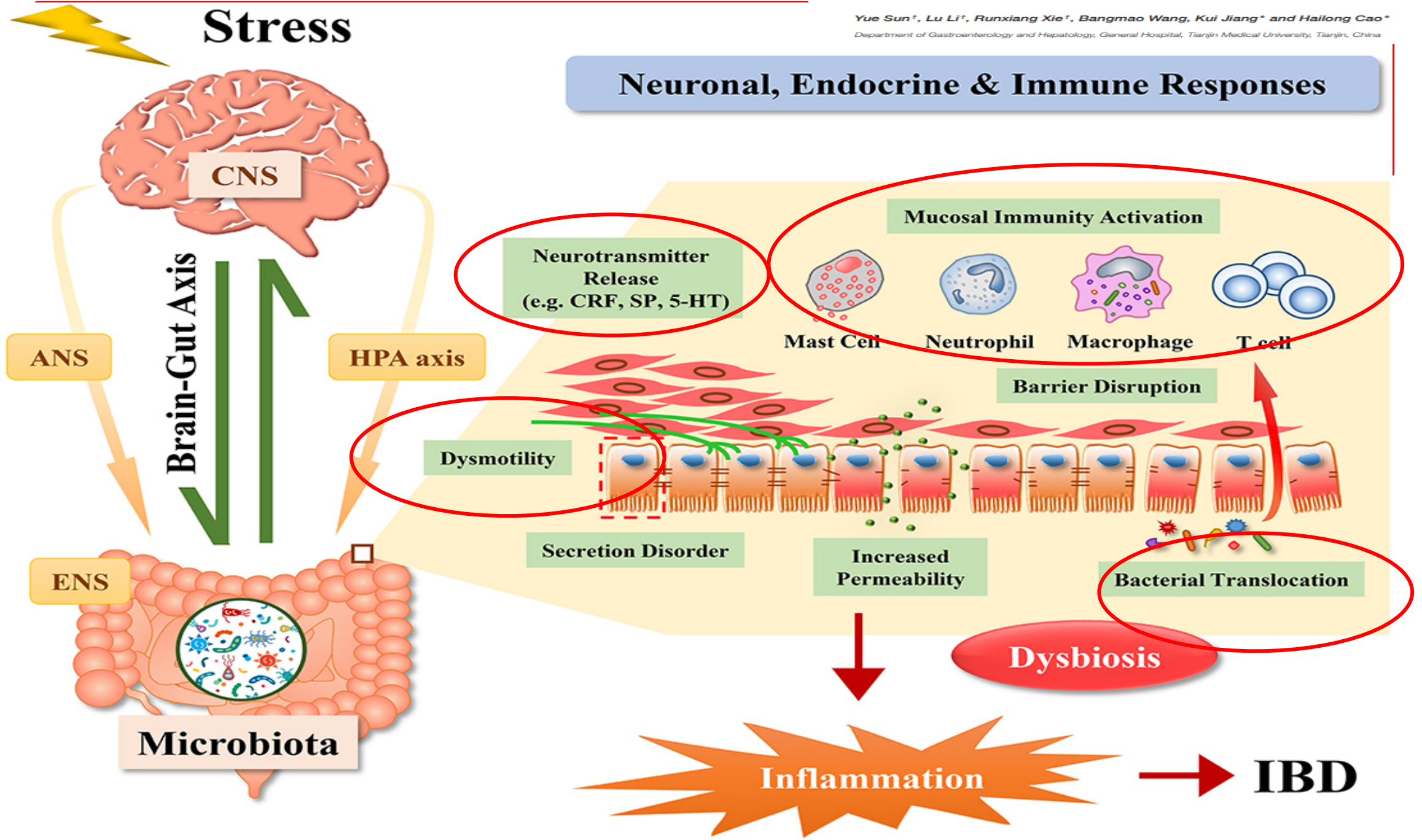


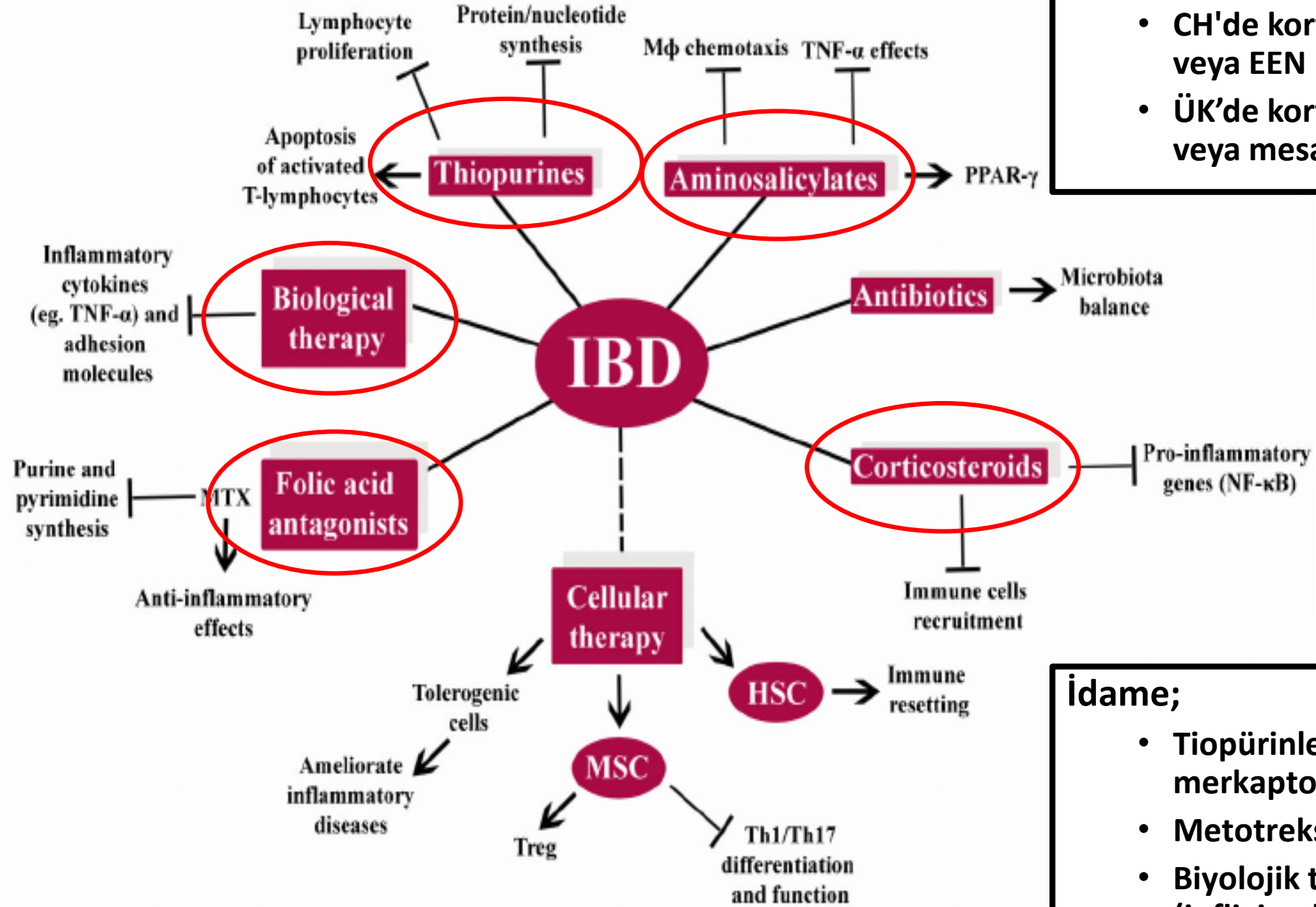
# Stress Triggers Flare of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adults

Yue Sun<sup>†</sup>, Lu Li<sup>†</sup>, Runxiang Xie<sup>†</sup>, Bangmao Wang, Kui Jiang\* and Hailong Cao\*

Department of Gastroenterology and Hepatology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin, China

## Neuronal, Endocrine & Immune Responses





**Remisyon indüksiyon;**

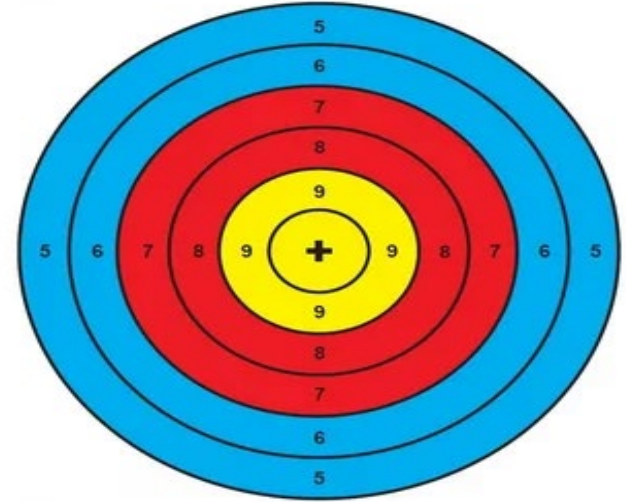
- CH'de kortikosteroidler veya EEN
- ÜK'de kortikosteroidler veya mesalazin

**İdame;**

- Tiopürinler [azatioprin ve 6-merkaptopurin]
- Metotreksat
- Biyolojik tedaviler (infiximab ve adalimumab)

# Tedavi

- Semptomları hafifletmek
- Büyüme optimize etmek
- İlaç toksisitesini en aza indirmek
- Yaşam kalitesini iyileştirmek

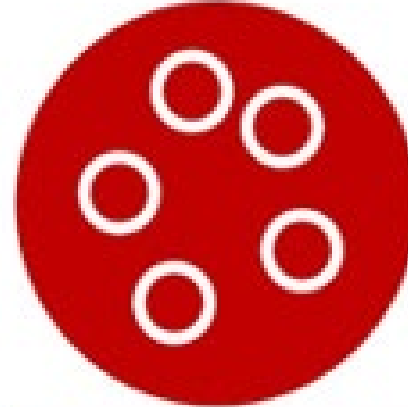




**Risk  
değerlendirmesi  
yap**



**Tedavi hedeflerini  
belirle**



**Tedaviyi belirle**



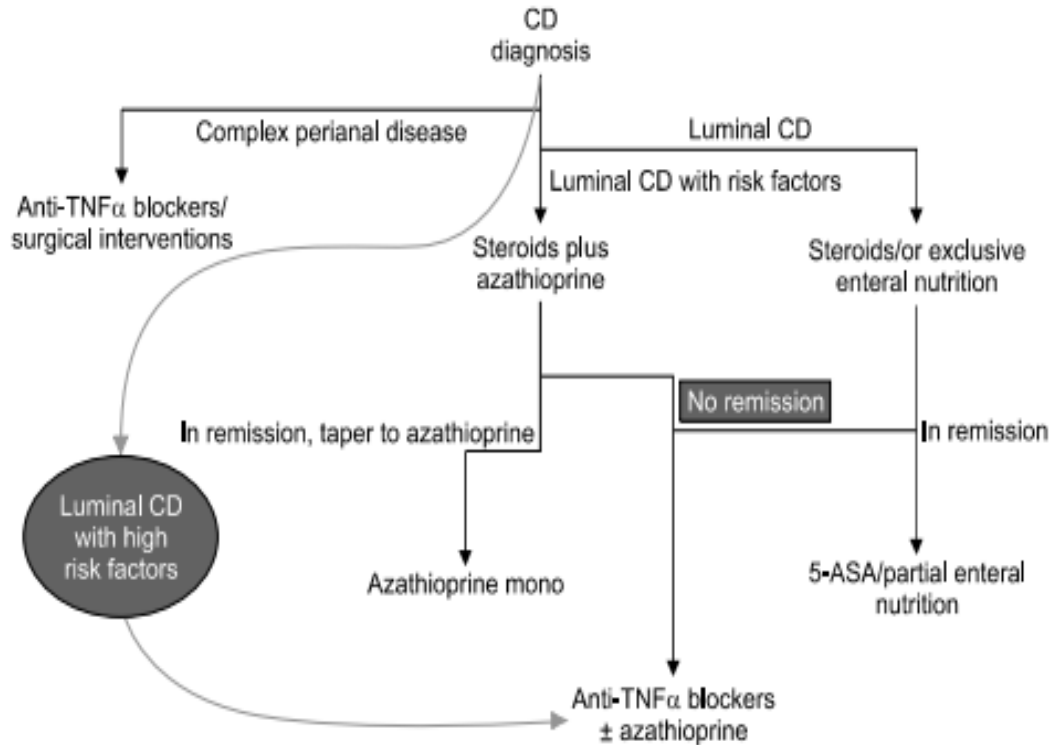
**Yakın takip-  
monitorizasyon**



## Clinical Aspects and Treatments for Pediatric Inflammatory Bowel Diseases

Jin Soo Moon

Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea



### YÜKSEK RİSK

Derin ülserler  
Yaygın hastalık  
Belirgin büyüme geriliği  
Şiddetli osteoporoz  
B2 ve/veya B3  
Perianal hastalık

### HAFİF RİSK

2'den fazla steroid kürü öyküsü  
Steroid bağımlılığı  
Hastaneye yatış  
Kronik (>12 ay) semptomlar  
Ameliyat endikasyonu  
Terminal ileal yerleşim  
Striktür ve penetran davranış  
Sigara kullanımı  
Pozitif serolojik belirteçler

# STRIDE

## (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease)

Gastroenterology 2021;160:1570–1583



Son 10 yılda hastalık yönetiminde ortak yaklaşım sağlamak amacıyla 2015 yılında komite oluşturulmuş ve bu uygulama pediatrik popülasyona da uygulanıp uyarlanmıştır.

İBH yönetiminde temel amaç;

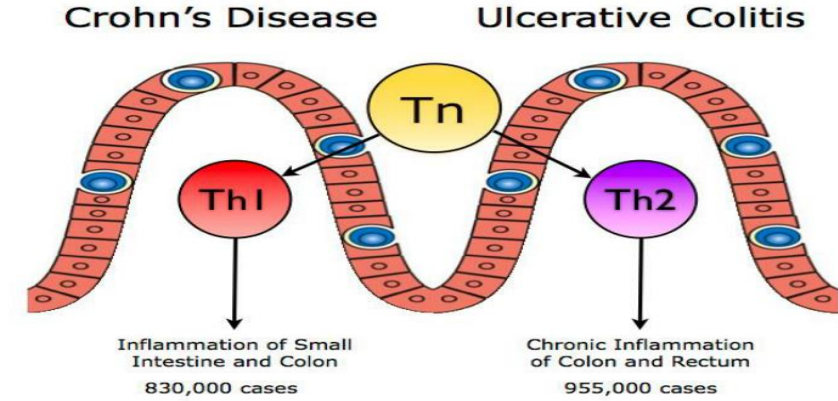
- semptomların kontrolü
- mukozal inflamasyonun iyileşmesini sağlamak

- Bağırsak hasarının objektif ölçümü-izlemi
- Tedavide başarısızlık durumunda yeni terapötik yaklaşımların oluşturulması

### STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for **Treat-to-Target** strategies in IBD

Dan Turner,<sup>1,\*</sup> Amanda Ricciuto,<sup>2,\*</sup> Ayanna Lewis,<sup>3,\*</sup> Ferdinando D'Amico,<sup>4,\*</sup> Jasbir Dhaliwal,<sup>5,\*</sup> Anne M. Griffiths,<sup>2</sup> Dominik Bettenworth,<sup>6</sup> William J. Sandborn,<sup>7</sup> Bruce E. Sands,<sup>8</sup> Walter Reinisch,<sup>9</sup> Jürgen Schölmerich,<sup>10</sup> Willem Bemelman,<sup>11</sup> Silvio Danese,<sup>4</sup> Jean Yves Mary,<sup>12</sup> David Rubin,<sup>13</sup> Jean-Frederic Colombel,<sup>14</sup> Laurent Peyrin-Biroulet,<sup>15</sup> Iris Dotan,<sup>16</sup> Maria T. Abreu,<sup>3</sup> and Axel Dignass,<sup>17</sup> on behalf of the International Organization for the Study of IBD

## IBD is the Manifestation of Chronic Inflammation of the GI Tract



- **STRIDE önerileri;**

- semptomların kontrolü
- endoskopik iyileşme
- morbiditeyi en aza indirmek
- çocuklarda yaşam kalitesini ve yeterli büyümeyi yeniden sağlamak için tasarlanmıştır

- Bu nedenle, tedavi düzenleniminde semptomların şiddetine göre değil, tedaviden hedefe yaklaşım ile endoskopik iyileşme ve inflamasyon kontrolü için uygun koşullarda erken ve agresif tedavi önerilmektedir.

Yüksek riskli hastalarda komplikasyon oranını %75 azaltmakta

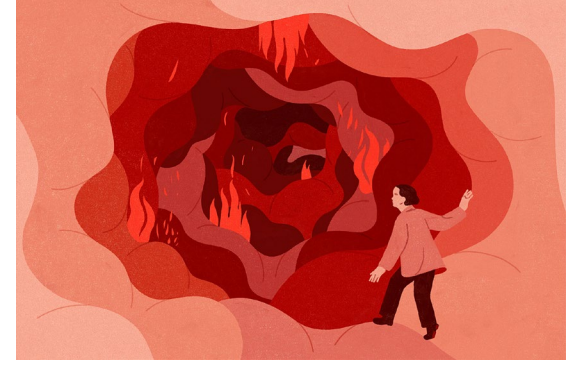


**Tedavi hedefleri;**

- i) Klinik hedef**
- ii) Endoskopik hedef**
- iii) Histolojik hedef**
- iv) Biyokimyasal hedef**
- v) Görüntüleme hedefi**

**STRIDE; hem CH hem de ÜK'de birincil terapötik hedef klinik remisyon ve endoskopik iyileşme**

# KLİNİK HEDEF



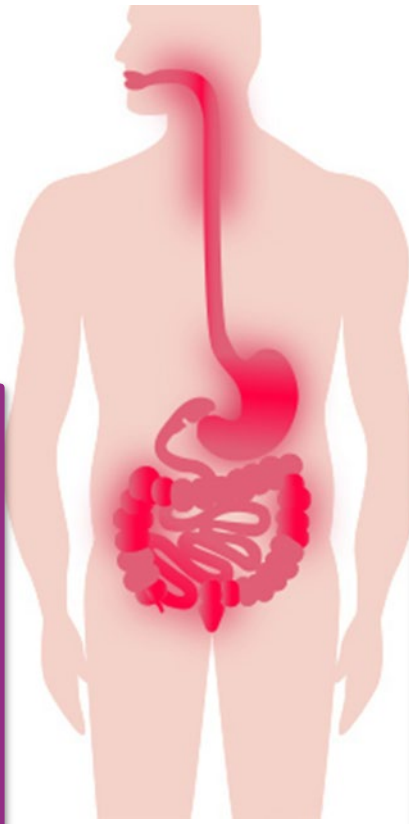
- Birincil hedef ----- Klinik remisyon
- Aktif hastalık sırasında **her 3 ayda bir**, semptomlar kontrol altındayken ise **6-12 ayda** bir klinik değerlendirme
- Fonksiyonel GIS bulguları ile örtüşebilir!!

# Birincil klinik hedef

CH için karın ağrısının ve  
bağırsak hareketlerinin  
düzelmesi

ÜK için rektal  
kanamanın düzelmesi,  
dışkı kıvamı ve dışkı  
sıklığının normale  
dönmesidir





**Klinik skorlama sistemleri ile inflamasyonun objektif belirteçleri arasında zayıf korelasyon olduğu için ciddi terapötik değişiklikler yapılması önerilmemekte**

**SONIC (Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients In Crohn's Disease) çalışmasında, CDAI skoruna göre klinik remisyonu olan hastaların yarısında endoskopik ve/veya biyolojik aktivasyon görülmüştür**

# Endoskopik skorlama

ÜK'de Mayo skoru ----- mukozal iyileşme 😊  
 PUCAI----- Mayo skoru 😊

Measure	Scoring system		
Stool frequency (per day)	0 = normal number of stools for patient		
	1 = 1–2 more stools than normal		
	2 = 3–4 more stools than normal		
	3 = 5+ more stools than normal		
Rectal bleeding	0 = no blood seen		
	1 = streaks of blood with stool less than 50% of time		
	2 = obvious blood with stool most of time		
	3 = passes blood without stool		
Findings on endoscopy	0 = normal or inactive disease		
	1 = mild disease		
	2 = moderate disease		
	3 = severe disease		
Physician's global assessment	0 = normal	Mayo skoru	
	1 = mild disease		
	2 = moderate disease		
	3 = severe disease		
		Abdominal pain	
		• No pain	0
		• Pain can be ignored	5
		• Pain cannot be ignored	10
		Rectal bleeding	
		• None	0
		• Small amount only, in <50% of stools	10
		• Small amount with most stools	20
		• Large amount (>50% of the stool content)	30
		Stool consistency of most stools	
		• Formed	0
		• Partially formed	5
		• Completely unformed	10
		Number of stools per 24h	
		• 0–2	0
		• 3–5	5
		• 6–8	10
		• >8	15
		Nocturnal stools (any episode causing waking)	
		• No	0
		• Yes	10
		Activity level	
		• No limitation of activity	0
		• Occasional limitation of activity	5
		• Severe restricted activity	10

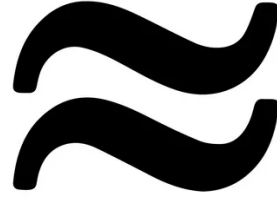
PUCAI



# ENDOSKOPIK HEDEF



Mukozal iyileşme, hem  
ÜK hem de CH'de temel  
terapötik hedeftir



Yetişkinlerde ameliyat  
riskinin ve hastaneye  
yatış sayısının  
azalması ile ilişkili

**STRIDE**

Ülseratif kolitte tedaviye başladıktan sonra **3-6. ayda**,  
Crohn hastalığında **6-9. ayda** endoskopik değerlendirme

**ECCO-ESPGHAN**

PUCAI ve fekal kalprotektin----- mukozal inflamasyon 😊  
tekrarlanan kolonoskopinin invaziv olması  
kolon kanserinin çocukluk çağında az olması  
anestezi yan etkisi ve riskleri

endoskopik inceleme sadece terapötik  
değişiklikten önce veya semptomlarla  
skorlar arasında tutarsızlık olması  
durumunda düşünülmelidir



# Crohn hastalığı endoskopik skorlama

- Basitleştirilmiş Endoskopik Şiddet İndeksi (Simplified Endoscopic Index of Severity - SES-CD)

ESPGHAN'ın Porto IBD Grubu, SES-CD  $\leq 2$  endoskopik remisyon olarak tanımlamakta Mukozal iyileşme ??

	Ileum	Right colon	Transverse colon	Left colon	Rectum	Total
Presence and size of ulcers (0-3)	--	2	1	1	1	5
Extent of ulcerated surface (0-3)	--	1	1	1	1	4
Extent of affected surface (0-3)	--	2	1	1	1	5
Presence and type of narrowings (0-3)	--	3	0	0	0	3
<b>SES-CD =</b>						<b>17</b>

# Crohn hastalığı endoskopik skorlama

- Crohn Hastalığı Endoskopik Şiddet İndeksi (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity-CDEIS)

CDEIS						
	Ileum	Right colon	Transverse	Left and Sigmoid colon	Rectum	Sum
Deep ulceration (0 for none, 12 points if present)	0	0	0	0	0	0
Superficial ulceration (0 for none, 6 points if present)	0	0	0	0	0	0
Surface involved by disease (cm on a 10 cm VAS *)	10	0	0	0	0	10
Surface involved by ulceration (cm on a 10 cm VAS *)	0	0	0	0	0	0
Total: A						10
Number of segments explored						5
Total A/ number of segments explored: B						2
If ulcerated stenosis present: add 3: C						0
If non ulcerated stenosis present: add 3: D						0
<b>Total CDEIS score = B + C + D</b>						<b>2</b>

\*: range 0 – 10 (as the VAS is 10 cm long)

# Ülseratif kolit endoskopik skorlama

## Mayo skoru

ÜK'de  $\leq 1$  puan, mukozal

iyileşme ile eşdeğer

➤ kolektomi ve relaps riskinin azalması ile ilişkili

Measure	Scoring system
Stool frequency (per day)	0 = normal number of stools for patient 1 = 1–2 more stools than normal 2 = 3–4 more stools than normal 3 = 5+ more stools than normal
Rectal bleeding	0 = no blood seen 1 = streaks of blood with stool less than 50% of time 2 = obvious blood with stool most of time 3 = passes blood without stool
Findings on endoscopy	0 = normal or inactive disease 1 = mild disease 2 = moderate disease 3 = severe disease
Physician's global assessment	0 = normal 1 = mild disease 2 = moderate disease 3 = severe disease

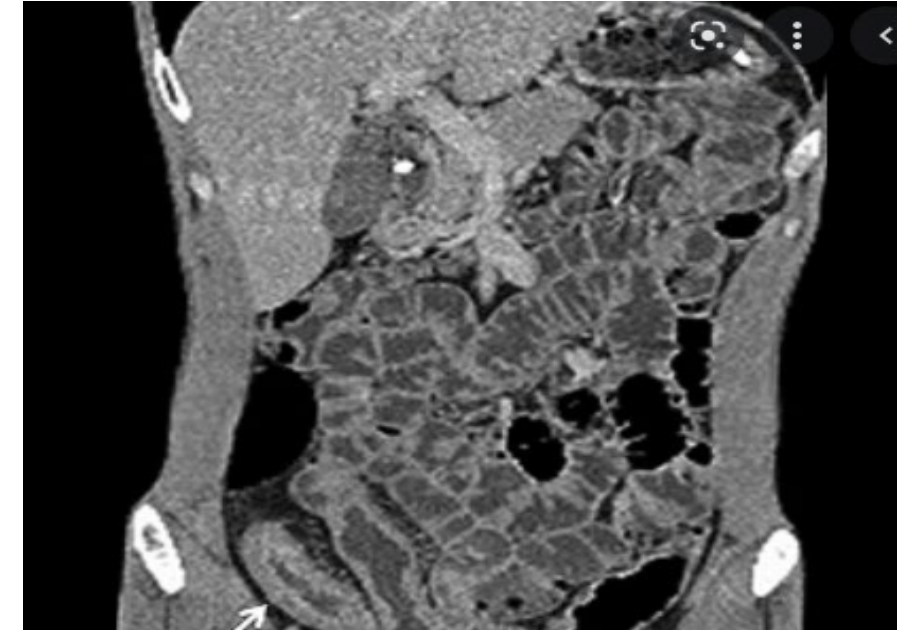
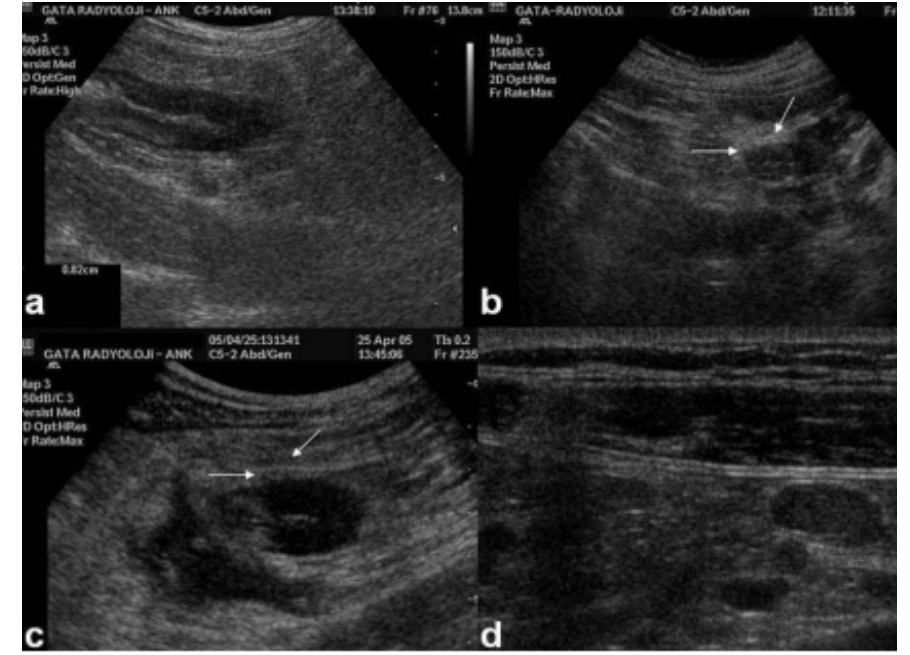
# Ülseratif kolit endoskopik skorlama

ÜK endoskopik şiddet indeksi (UCEIS), Mayo ile karşılaştırıldığında, mukozal iyileşmeyi saptamada daha hassas alternatif bir skorlama sistemi (STRIDE için hedef 1 puan olması)

ULCERATIVE COLITIS ENDOSCOPIC INDEX OF SEVERITY (UCEIS®) (À remplir par le médecin lors de la coloscopie)			
Trame vasculaire	<input type="checkbox"/> 0 : Normal	Trame vasculaire normale avec arborisation capillaire nettement visible	__
	<input type="checkbox"/> 1 : Disparition partielle	Disparition partielle de la trame vasculaire	
	<input type="checkbox"/> 2 : Disparition	Disparition complète de la trame vasculaire	
Saignement	<input type="checkbox"/> 0 : Aucun	Absence de sang visible	__
	<input type="checkbox"/> 1 : Muqueux	Traces de sang coagulé à la surface de la muqueuse, lavable lors de l'endoscopie	
	<input type="checkbox"/> 2 : Luminal, discret	Présence de sang frais en faible quantité dans la lumière	
	<input type="checkbox"/> 3 : Luminal modéré ou sévère	Présence nette de sang frais dans la lumière OU suintement hémorragique de la muqueuse persistant après lavage	
Erosions & Ulcères (lésions les plus sévères)	<input type="checkbox"/> 0 : Aucune	Absence d'ulcération visible	__
	<input type="checkbox"/> 1 : Erosions	Ulcérations planes (< 5 mm) à fond blanc ou jaune	
	<input type="checkbox"/> 2 : Ulcérations superficielles	Ulcérations planes (> 5 mm), recouvertes d'un enduit fibrineux	
	<input type="checkbox"/> 3 : Ulcérations profondes	Ulcérations creusantes, à bords surélevés	

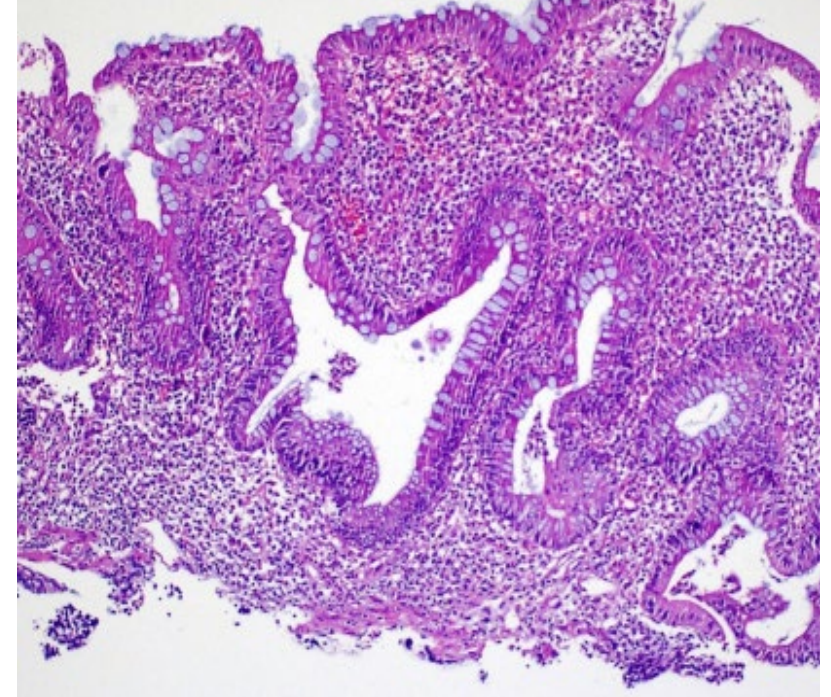
# GÖRÜNTÜLEMEDE HEDEF

- Primer tedavi hedefi değil
- Hızlı tanı ve hastalık monitorizasyonu için kullanılmakta
- Manyetik rezonans enterografisi
- İnce bağırsak ultrasonografisi (duvar kalınlık artışı)
- Bilgisayarlı tomografi enterografisi ☹️



# HİSTOLOJİK HEDEF

Histolojik remisyonu olan hastaların, mukozal iyileşme ve klinik remisyonu olan hastalara kıyasla nüks riski daha düşük





# BIYOKİMYASAL HEDEF



İntestinal inflamasyonu saptayabilir

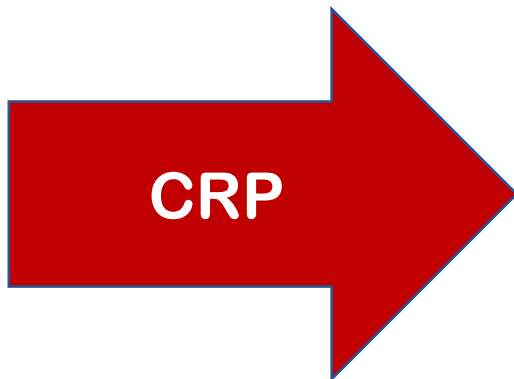
Histolojik aktivite ile korelasyon gösterebilir

Asemptomatik hastalarda ve mukozal iyileşmesi olan hastalarda FK yüksekliği, nüks habercisi

Semptomlar başlamadan 3 ay önce bile yüksek

FK'nın cut-off değeri **250  $\mu\text{g/g}$** ----- mukozal inflamasyon

Ara değerlerde (100–250  $\mu\text{g/g}$ ) yakın klinik izlem ve tekrarlanan FK ölçümü



CRP mukozal inflamasyonu göstermede daha az duyarlı

- AGA kılavuzu, hedef ilaç konsantrasyonu ve tedavide başarısızlık durumunda anti-ilaç antikorlarının bakılmasını önermekte

Drug	Target	BRIDGE <sup>141</sup>	AGA Guideline <sup>121</sup>
Thiopurine monotherapy	Clinical remission	—	6-TGN 230–450 pmol/8 × 10 <sup>8</sup>
Infliximab (and biosimilars)	Clinical remission Endoscopic healing	wk 14 and beyond: ≥3 µg/mL <sup>a</sup> ≥7 µg/mL	≥5 µg/mL
Adalimumab <sup>b</sup>	Clinical remission Endoscopic healing	wk 4 and beyond: ≥5 µg/mL <sup>a</sup> ≥7 µg/mL	≥7.5 µg/mL
Certolizumab	Clinical remission	wk 6: ≥32 µg/mL Remission: ≥15 µg/mL	≥20 µg/mL
Golimumab	Clinical remission	wk 6: ≥2.5 µg/mL Remission: ≥1 µg/mL	No recommendation
VDZ <sup>c</sup> and UST <sup>d</sup>		No recommendation	No recommendation

# Psychosocial Issues in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

\*Laura M. Mackner, †Rachel Neff Greenley, ‡Eva Szigethy, §Michele Herzer,  
||Kate Deer, and ¶Kevin A. Hommel

(JPGN 2013;56: 449–458)

İBH, diğer kronik hastalıklardan daha çok depresyona yol açmakta (%25)

Anksiyete  
Depresyon  
Uyku bozukluğu  
OKB  
Fobi

Proinf. sitokinler  
Hiperaleji  
Steroid kullanımı

Okul başarısında düşüş  
Sosyal çevrede başarısızlık  
Tedaviye uyumsuzluk

TABLE 2. MESSAGE acronym for depression screening

M	Mood (depressed or irritable) and motor (hyper or hypo)
E	Energy (fatigue)
S	Sleep (insomnia or hypersomnia)
S	Suicide and self-esteem
A	Anhedonia (lack of pleasure)
G	Guilt
E	Eating (change in appetite)



# Long-term Health Outcomes in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study

Pieta Turunen, BMed,\* Merja Ashorn, MD, PhD,\*<sup>†</sup> Anssi Auvinen, MD, PhD,\*<sup>‡</sup> Sari Iltanen, MD, PhD,\*  
Heini Huhtala, MSc,<sup>‡</sup> and Kaija-Leena Kolho, MD, PhD<sup>§</sup>

(*Inflamm Bowel Dis* 2009;15:56–62)

## Pediatric İBH tanılı 368 hasta / kontrol grup

- %58 ÜK
- %8.5 CH
- İntestinal rezeksiyon, eklem tutulumu, safra yolu tutulumu ☹️

	Patients (n=368)	Controls (n=646)	Significance
Overall quality of life (mean ± SD)	5.7 ± 1.2	6.0 ± 1.0	< 0.001
Physical functioning (mean ± SD)	5.7 ± 1.3	5.9 ± 1.0	0.004
Emotional functioning (mean ± SD)	5.6 ± 1.2	5.7 ± 1.0	0.255
Social functioning (mean ± SD)	5.9 ± 1.1	6.0 ± 0.9	0.815

- Yaşam kalitesi
- Fiziksel fonksiyon
- Emosyonel fonksiyon
- Sosyal fonksiyon



# Skeletal Health of Children and Adolescents With Inflammatory Bowel Disease

*\*Helen Pappa, †Meena Thayu, ‡Francisco Sylvester, §Mary Leonard, †Babette Zemel, and ||Catherine Gordon*



(JPGN 2011;53: 11–25)

- Trabeküler kemik döngüsünde azalma
- İnflamasyon kemik için katabolizan
- Kas kitlesinin azalması
- Steroid kullanımı

- Anti-TNF tedavisi;
  - Anabolizan
  - Antikatabolizan
  - Lineer büyümeyi hızlandırır

- Tanı anında hastaların (özellikle CH) 1/5'inde osteoporoz mevcut

- DEXA
- yaş ve cinsiyete göre BMD
- Boy z skoru <-2SD ve BMD <-1SD





## Treat-to-Target Approach in Inflammatory Bowel Disease: The Role of Advanced Practice Providers



Heidi Drescher, MMS, RD, PA-C, Trevor Lissoos, MBBCh, Elaine Hajisafari, MMS, RD, PA-C, Elisabeth R. Evans, MSN, FNP-BC

### Health Factors That Can Be Assessed During Routine Consultations of Patients With Inflammatory Bowel Disease<sup>1,27,41</sup>

Prevention/risk factor management

Treatment

Disease control and monitoring

Next steps

- Vaccination status
- Smoking
- Nutrition
- Bone health
- Contraception/pregnancy
- Colorectal, cervical, and skin cancer screening
- Medication adherence
- Adverse events
- Clinical/patient-reported outcomes
- Assessment procedures (eg, endoscopy and imaging)
- Laboratory testing/monitoring
- Quality of life measures, including
  - Impact on daily activities
  - Fatigue
  - Stress
  - Anxiety
  - Depression
  - Social support
- Patient education
- Schedule further monitoring and assessment
- Personal care plan



CH-tanı anında 1/3'ünde  
gelişme geriliği (+)

Pediyatrik hastalarda büyümeyi sağlamak için inflamasyonun agresif kontrolü esas  
Nütrisyon dengesi, İBH'da hastalığı kontrol etmek için önemli  
Büyümenin desteklenmesi ve minimum steroid kullanımı

**PUBERTAL**  
gelişim



# REVIEWS IN BASIC AND CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Douglas J. Robertson and Vincent W. Yang, Section Editors

## Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User's Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists

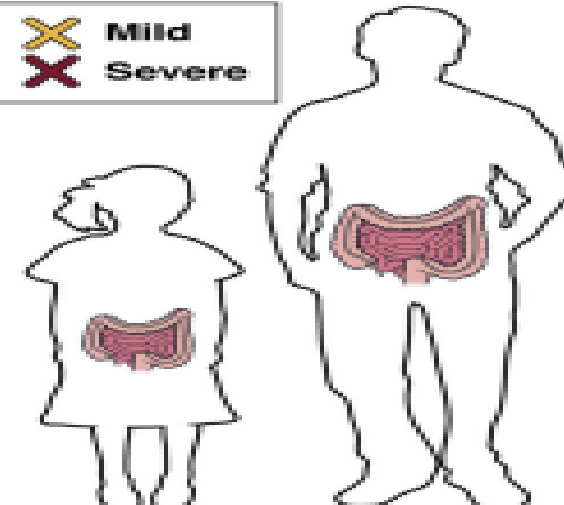


Manasi Agrawal,<sup>1,\*</sup> Elizabeth A. Spencer,<sup>2,\*</sup> Jean-Frederic Colombel,<sup>1</sup> and Ryan C. Ungaro<sup>1</sup>

Gastroenterology 2021;161:47-65

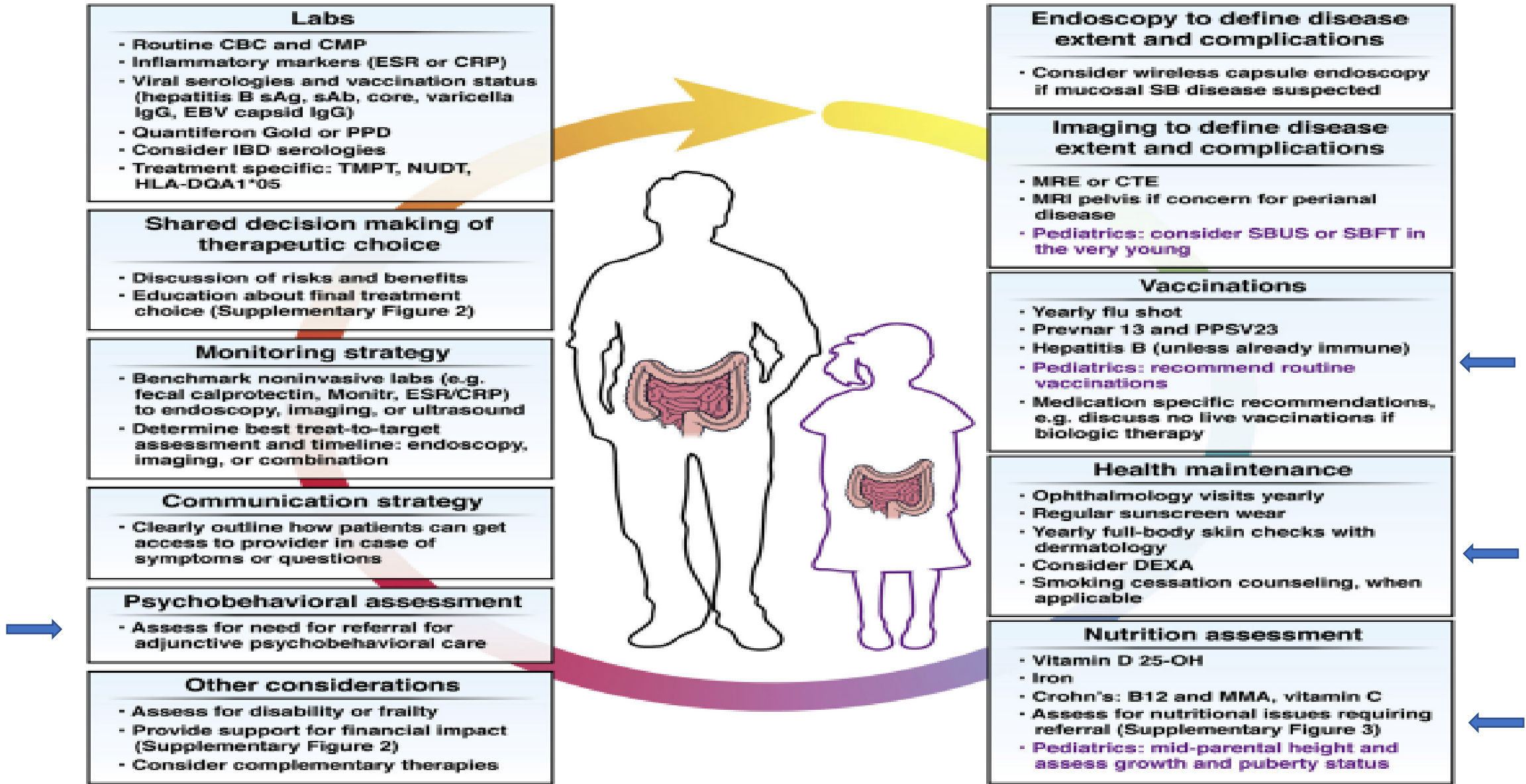
Disease severity variables	CD	UC	Disease activity variables*
<b>Clinical</b>			<b>Clinical</b>
Limited anatomic extent	X	X	<b>Symptoms</b>
Growth impairment (pediatric)	X		<b>Biomarkers</b>
Age at diagnosis <14 years	X	X	C-reactive protein
Age at diagnosis <40 years (adults)	X	X	Fecal calprotectin
Smoking history	X		Albumin
Perianal or severe rectal disease	X		Hemoglobin
Penetrating disease	X		<b>Endoscopic</b>
Stricturing disease	X		Disease activity scores
Multi- or long-segment ileal (>20 cm), disease proximal to TI	X		
Extensive bowel involvement	X	X	
Emergent diagnosis, hospitalization	X	X	
Delay in diagnosis	X	X	
Need for systemic steroids	X	X	
<i>C difficile</i> , cytomegalovirus infection		X	
<b>Serologies</b>			
ASCA (+)	X		
ANCA (+)		X	
Anti-Cbir (+) (UC: pediatric)	X	X	
Anti-GMCSF (+)	X		
<b>Genetic</b>			
NOD2 mutation	X		

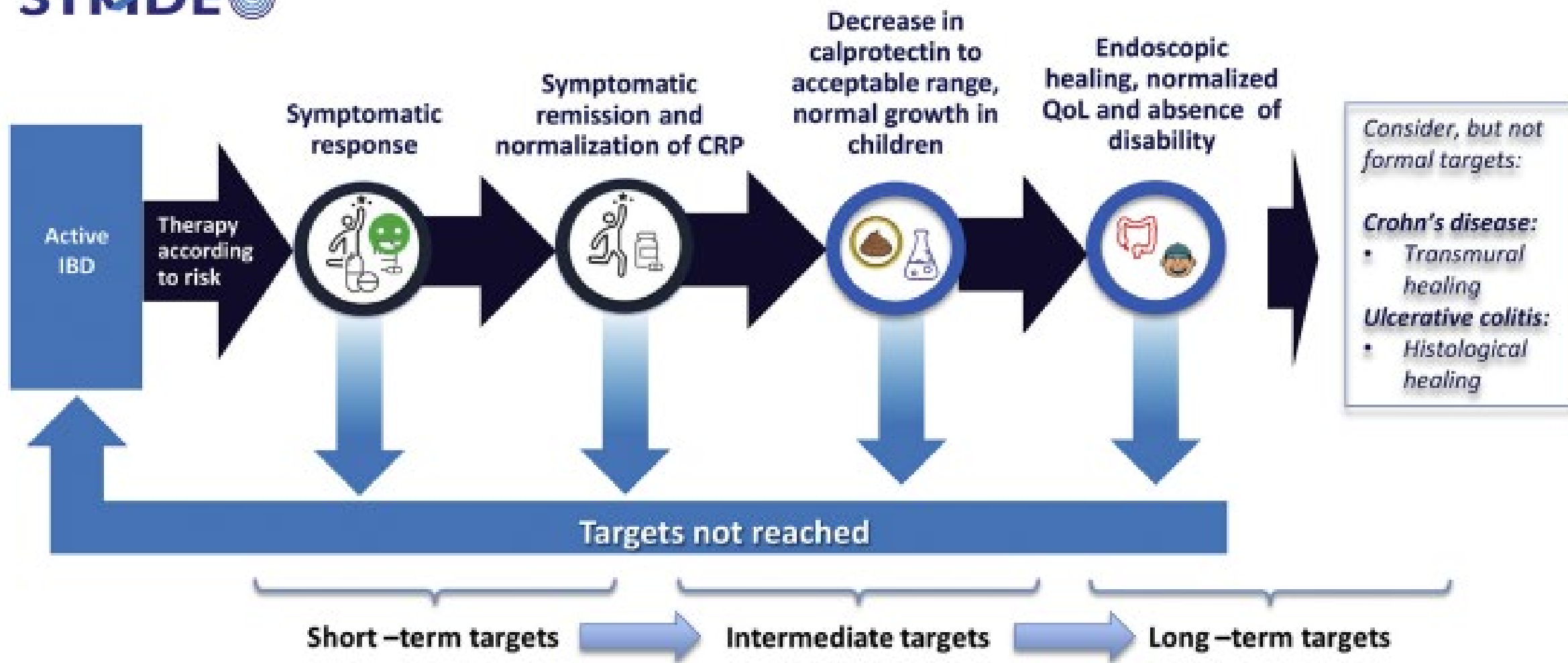
X Mild  
X Severe

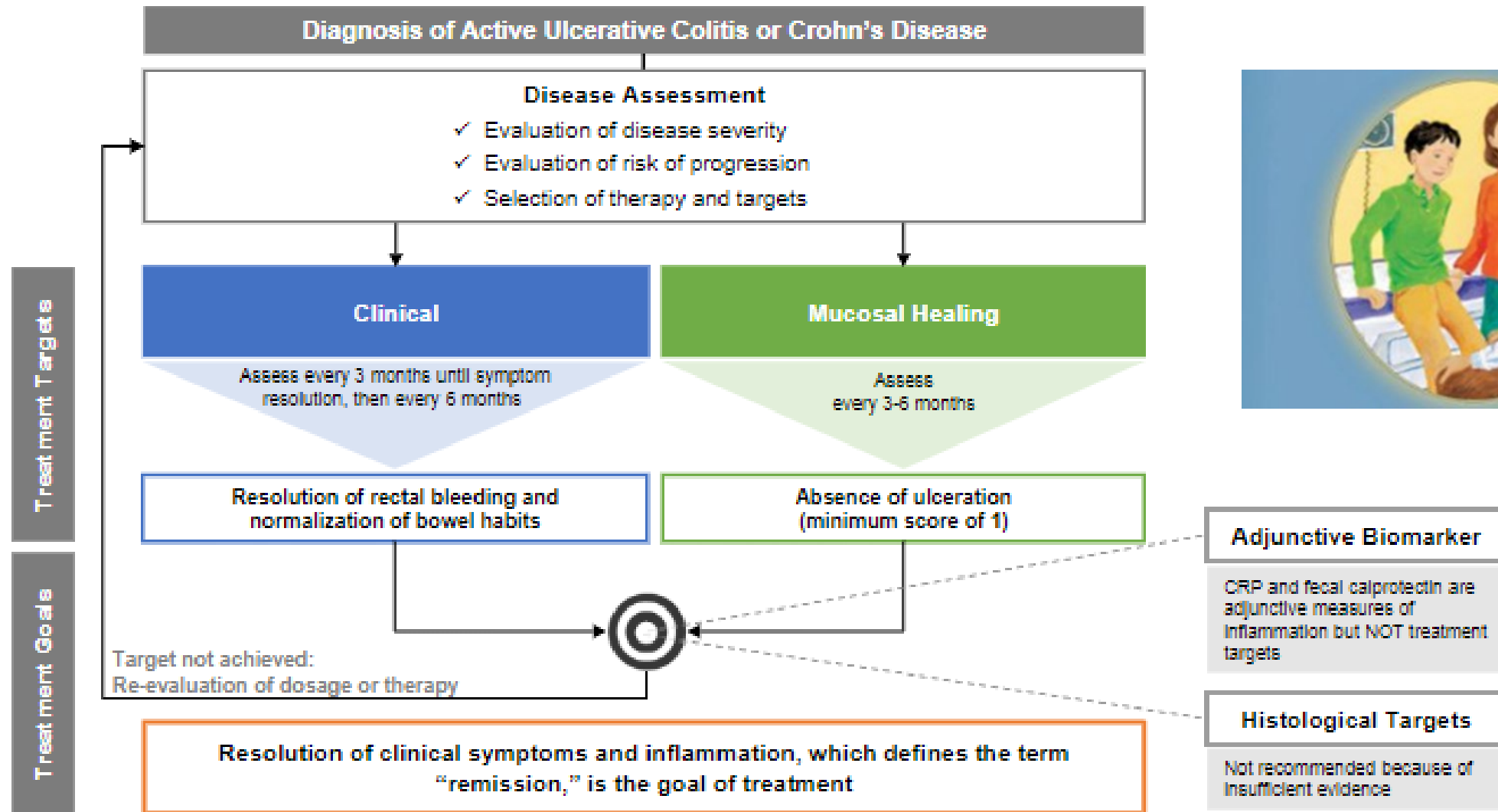


\* Based on data from Torres et al, Lancet, 2017 (CD) and Rubin et al, AJG, 2019 (UC)



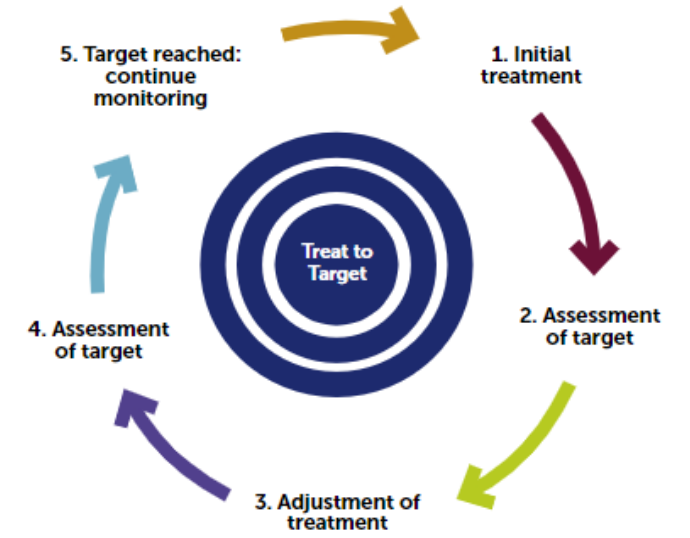






# Sonuç olarak

- İBH'da temel amaç;
  - Hastalık aktivitesinin kontrolü
  - Büyüme ve gelişim sağlanması
- Hastaların sağlıklı gelişimi için erken ve agresif tedavi düşünmeli
- Tanı anında risk değerlendirilmesi mutlaka yapılmalı ve yüksek riskli hastalarda erken ve agresif tedavi (biyolojik ajan kullanımı) planlanmalı
- Minimum steroid kullanımı hedeflenmeli





***TEŞEKKÜRLER***