



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

HASTANEMİZDE İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIğI TANILI
HASTALARDA UYGULANAN TEDAVİLERİN ETKİNLİK, YAN
ETKİ VE HASTA UYUMU AÇISINDAN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Denizler Sezer

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**HASTANEMİZDE İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI TANILI
HASTALARDA UYGULANAN TEDAVİLERİN ETKİNLİK, YAN
ETKİ VE HASTA UYUMU AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Denizler Sezer

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Turan Çalhan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanmasında bana yol gösteren, her aşamasında desteğini esirgemeyen, sabırla değerli vaktini benimle paylaşan, eğitim sürecim boyunca bilgilerinden faydalandığım tez danışmanım sayın Doç. Dr. Turan Çalhan'a

Asistanlık eğitimimde ve tezimde çok büyük emeği olan, bilimsel yönüyle her zaman yol gösteren sayın Doç. Dr. Egemen Cebeci'ye,

Asistanlığım ve tez sürecim dahil her konuda yardımını esirgemeyen, engin bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, sabrı ve hoşgörüsüyle her zaman yanımda olan eğitim sorumlumuz değerli hocam Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na,

Eğitim sürecimin bir kısmında beraber çalışma fırsatı bulduğum, üzerimde büyük emeği olan, bilgisi ve insanlığı ile örnek aldığım, bana kattıklarından ötürü her zaman minnet duyacağım değerli hocam Prof. Dr. Zeynep Karaali'ye,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, eğitimimiz için her zaman çabalayan, bilgileriyle yol gösteren değerli hocam Uzm. Dr. Namık Yiğit'e

Servis vizitlerini ipe çektiğimiz bende emeği geçen servis uzmanımız değerli abim Uzm. Dr. Mehmet Burak Aktuğlu'ya,

Tezimin hazırlık sürecinde desteklerini benden esirgemeyen gastroenteroloji uzmanlarımız Uzm. Dr. Nurhan Demir ve Uzm. Dr. Bilgehan Yüzbaşıoğlu'na,

Birlikte çalışma şansı bulduğum tüm klinik şefi hocalarıma, uzmanlara ve asistan arkadaşlara,

Çalışmam boyunca desteklerini gördüğüm kliniğimiz tıbbi sekreterlerine ve hemşirelerine,

Beni bugünlere getiren, varlıkları ile hayatıma anlam katan, en büyük şansım olan canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. İnflamatuar Barsak Hastalıkları.....	5
2.1.1.Tanım.....	5
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Etyopatogenez.....	6
2.1.4. Ülseratif Kolit	8
2.1.5. Crohn Hastalığı.....	15
2.1.6. İndetermine Kolit	24
2.1.7. İnflamatuar Barsak Hastalıklarında Kullanılan İlaçların Etkinlik ve Yan Etki Profili.....	24
3.MATERYAL – METOD	30
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	57

7. KAYNAKÇA	58
-------------------	----



KISALTMALAR

5-ASA: 5-aminosalisilat

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

AZA: Azatioprin

CDAI: The Crohn's Disease Activity Index

CH: Crohn hastalığı

CRP: C-reaktif protein

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

FDA: Food and Drug Administration

İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı

İL: İnterlökin

KRK: Kolorektal kanser

PSK: Primer sklerozan kolanjit

SES-CD: The Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease

Th: T helper

TNF: Tümör nekrozis faktör

ÜK: Ülseratif kolit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Ülseratif kolitte Montreal Sınıflandırması.....	10
Tablo 2: Truelove ve Witts Klinik Aktivite İndeksi.....	11
Tablo 3: Mayo Klinik Aktivite İndeksi.....	11
Tablo 4: Crohn Hastalığında Montreal Sınıflaması.....	18
Tablo 5: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI).....	19
Tablo 6: Crohn Hastalığı Basit Endoskopik Skoru (SES-CD).....	20
Tablo 7: SES-CD skora şiddeti.....	21
Tablo 8: Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar bulguları ve ülseratif kolit ile Crohn hastalarının karşılaştırılması.....	36
Tablo 9: Tüm hastaların ilaç kullanım oranları, ülseratif kolit ve Crohn hastalarının ilaç kullanımlarının karşılaştırılması.....	37
Tablo 10: Tüm hastalarda, ülseratif kolit ve Crohn hasta gruplarında uygulanan tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi.....	38
Tablo 11: Tedavi öncesi ülseratif kolit ve Crohn hastalarının klinik ve endoskopik skorları	39
Tablo 12: Ülseratif kolit hastalarının kullanılan ilaçlara göre tedavi öncesi ve sonrası Mayo klinik skorlarının ve Mayo endoskopik skorlarının karşılaştırılması.	41
Tablo 13: Crohn hastalarının tedavi öncesi ve sonrası CDAI skorlarının ve SES-CD skorlarının karşılaştırılması	42
Tablo 14: Ülseratif kolit hastalarında kullanılan ilaçlara göre klinik ve endoskopik skor şiddetlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 15: Crohn hastalarında kullanılan ilaçlara göre klinik ve endoskopik skor şiddetlerinin karşılaştırılması	44

Tablo 16. Pariyel ve/veya tam remisyona giren hastalarla tedaviye cevapsız hastaların demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	44
Tablo 17: Cevapsızlık durumunu belirleyen faktörlerin çok değişkenli analizi	45
Tablo 18: Tüm hastalarda kullanılan ilaçların yan etkileri.....	48
Tablo 19: Tüm hasta gruplarında ilaç kullanan hastaların tedavi uyumsuzluğunun sebepleri.....	49



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Tüm hastaların ilaç kullanım oranları	34
Şekil 2: Ülseratif kolit hastalarının ilaç kullanım oranları.....	34
Şekil 3: Crohn hastalarının ilaç kullanım oranları.....	35
Şekil 4: Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının tedavi öncesi klinik aktivite durumları..	39
Şekil 5: Ülseratif kolit hastalarında tedavi sonrası Mayo klinik skoru ile tedavi sonrası Mayo endoskopik skorunun korelasyonu (a) ve Crohn hastalarında tedavi sonrası CDAI skoru ile tedavi sonrası SES-CD skorunun korelasyonu (b).....	46

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda hastanemizde inflamatuvar barsak hastalığı tanısı ile takip edilen hastalarda uygulanan tedavilerinin etkinliklerinin gösterilmesi, hasta uyumu ve güvenilirliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi gastroenteroloji polikliniğine Ocak 2019-Aralık 2021 yılları arasında başvurmuş 656 inflamatuvar barsak hastalığı tanılı hasta tarandı. Klinik, endoskopik ve histopatolojik olarak ülseratif kolit ve Crohn hastalığı tanısı alan, tarafımızca takibi ve tedavisi yapılan, dahil etme ve dışlama kriterlerimize uyan, minimum 6 ay olmak üzere tedavi almış, tedavi öncesi ve sonrası kontrol endoskopileri yapılmış olan 182 İBH olgusu çalışmamıza dahil edildi. Tedavilerin etkinliği, klinik ve endoskopik aktivite indeksleri kullanılarak karşılaştırıldı. Ülseratif kolit hastalarında klinik aktivite indeksi için Mayo Klinik Skor, endoskopik aktivite için Mayo Endoskopik Skor kullanıldı. Crohn hastalarında klinik aktivite için Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) ve endoskopik aktivite için Crohn Hastalığı için Basit Endoskopik Skor (SES-CD) kullanıldı. 21 Crohn hastası opere olduğundan klinik ve endoskopik skorlar kullanılamadığı için tedavi etkinliği 161 İBH olgusu üzerinden yapıldı. Tedavi yanıtı, tam remisyon (klinik ve endoskopik remisyonu içeren), parsiyel remisyon (klinik veya endoskopik remisyon) ve cevapsız olarak 3 grupta değerlendirildi. Hastaların tedaviye uyumu ve ilaç yan etkileri ayrı olarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 182 hastanın %63,2'si erkekti ve yaşları ortalanca 41,0 (32,7-51,0) yıl idi. Hastaların 108'i ülseratif kolit, 74'ü Crohn hastası ve %95,6'sı (n=174) ilaç kullanmaktaydı. Tüm hastaların %85,2'si (n=155) 5-ASA, %14,3'ü (n=26) kortikosteroid, %35,7'si (n=65) azatioprin, %26,9'u (n=49) biyolojik ajan almaktaydı. 161 İBH hastasının tedaviyle %45,3'ünde tam remisyon, %40,4'ünde parsiyel remisyon saptanmış olup %14,3'ü ise cevapsız idi. Tedaviyi takiben ülseratif kolit hastalarının klinik ve endoskopik skorlarında anlamlı bir düşüş görüldü (p=0,001); hastalarda tedavi öncesi ortalanca Mayo klinik skoru 7 (5-9) değerinde iken, tedavi sonrası bu değer 2 (1,0-4,7)'ye düştüğü görüldü. Mayo endoskopik skorunda ise ortalanca değer 2 (1-2) iken tedavi sonrası bu değer 1 (0-1)'e düştüğü görüldü. Crohn hastalarının tedavi öncesi CDAI skoru ortalanca 301 (194-342) iken tedavi

sonrası skoru ortanca 147 (81,5-195), SES-CD skoru ortanca 6 (4,5-9) iken tedavi sonrası ortanca 4 (3-6) saptanarak anlamlı düşüş saptandı ($p=0,001$). 5-ASA kullanan tüm hastaların %10,9'unda, kortikosteroid kullanan hastaların %53,8'inde, azatioprin kullanan hastaların %36,8'inde ve biyolojik ajan kullanan hastaların %30,5'inde yan etki görüldü. İlaç kullanan ülseratif kolit hastalarının %14,5'inde, Crohn hastalarının ise %29,5'inde ilaç uyumsuzluğu görüldü. Her iki grupta da tedavi uyumsuzluğunun en sık sebebi ilaç kullanım isteksizliği idi.

Sonuç: Çalışmamızdan çıkan sonuçlar İBH tedavisinde uygulanan birçok tedavi seçeneğine rağmen tam remisyon oranlarının istenilen düzeyde olmadığını göstermektedir. Geleneksel olarak kullanılan 5-ASA preparatları halen hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalarında yüksek oranda kullanılmaktadır. İBH tedavisinde kullanılan ilaçlar genel olarak hastalık klinik indekslerinde anlamlı azalmalar sağlarken aynı oranda endoskopik skorlarda iyileşme sağlamamaktadır. İBH tedavisinde kullanılan ilaçların nadir ağır yan etkiler hariç genel olarak güvenilir, iyi tolere edilebilir olduğu ve hasta uyumunun iyi olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar barsak hastalığı, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, medikal tedavi, güvenlik, uyum

ABSTRACT

Objective: In our study, it was aimed to demonstrate the effectiveness of the treatments applied to the patients followed up with the diagnosis of inflammatory bowel disease in our hospital, and to evaluate the patient compliance and reliability.

Materials and Methods: 656 patients with inflammatory bowel disease who approached to the gastroenterology outpatient clinic of The Health Sciences University, Haseki Training and Research Hospital between January 2019 and December 2021 were screened. A total of 182 cases of IBD who were clinically, endoscopically and histopathologically diagnosed with ulcerative colitis and Crohn's disease, followed up and treated by us, met our inclusion and exclusion criteria, received treatment for a minimum of 6 months, and underwent control endoscopies before and after treatment were included in our study. The efficacy of treatments was compared using clinical and endoscopic activity indices. Mayo Clinical Score was used for clinical activity index and Mayo Endoscopic Score was used for endoscopic activity in ulcerative colitis patients. The Crohn's Disease Activity Index (CDAI) was used for clinical activity in patients with Crohn's disease and the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) was used for endoscopic activity. Since 21 Crohn's patients were operated on and clinical and endoscopic scores could not be used, the efficacy of treatment was performed on 161 IBD cases. Treatment response was evaluated in 3 groups as complete remission (including clinical and endoscopic remission), partial remission (clinical or endoscopic remission) and no response. Patients' adherence to treatment and drug side effects were analyzed separately.

Results: 63.2% of the 182 patients included in our study were male and their median age was 41.0 (32.7-51.0 years). Of the patients, 108 had ulcerative colitis, 74 had Crohn's disease, and 95.6% (n=174) were using drugs. Of all patients, 85.2% (n=155) 5-ASA, 14.3% (n=26) corticosteroid, 35.7% (n=65) azathioprine, 26.9% (n=49) were taking biologic agents. Complete remission was found in 45.3% of 161 IBD patients, partial remission was found in 40.4%, and 14.3% were unresponsive. Following the treatment, a significant decrease in medical indicators of the ulcerative colitis patients was observed ($p=0.001$); while the median Mayo clinical score was 7 (5-9) before treatment, it has decreased to a median of 2 (1.0-4.7) after treatment. As for Mayo

endoscopic scores, a decrease from a median of 2 (1-2) to 1 (0-1) was observed. Similarly, a significant decrease in medical indicators of the Crohn's patients was observed ($p=0.001$); while the median CDAI score was 301 (194-342) before treatment, a median post-treatment score of 147 (81.5-195) was detected. As for the SES-CD score, a median of 6 (4.5-9) has decreased to a median of 4 (3-6) post-treatment. Side effects were seen in 10.9% of all patients using 5-ASA, 53.8% of patients using corticosteroids, 36.8% of patients using azathioprine, and 30.5% of patients using biologic agents. Medication incompatibility was observed in 14.5% of ulcerative colitis patients and 29.5% of Crohn's patients using medication. The most common reason for treatment non-adherence in both groups was drug use reluctance.

Conclusion: The results of our study show that complete remission rates are not at the desired level despite many treatment options used in the treatment of IBD. Traditionally used 5-ASA preparations are still highly used in both ulcerative colitis and Crohn's patients. While drugs used in the treatment of IBD generally provide significant reductions in disease clinical indices, they do not improve endoscopic scores at the same rate. It is thought that the drugs used in the treatment of IBD are generally safe, well tolerated, and patient compliance is good, except for rare severe side effects.

Key words: Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, medical treatment, safety, adherence

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH)'nı içeren genetik olarak yatkın bir bireyde çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı abartılı bir immün yanıt ile meydana gelen gastrointestinal sistemin bir grup kronik inflamatuvar hastalıklarıdır. İBH'nin hem insidansı hem de sağlık sistemi üzerindeki yükü dünya çapında giderek artırmaktadır.

İnflamatuvar barsak hastalarında küratif tedavi olmaması nedeniyle tedavinin amacı mümkün olduğu kadar uzun süreli remisyon durumunu sağlamak ve sürdürmektir. İBH tedavisinde klinik remisyon birincil hedef olup asıl amaç endoskopik ve histopatolojik remisyonun sağlanması olmalıdır. Klinik remisyona ulaşan hastaların %39-60'ında endoskopik olarak aktif hastalık devam etmektedir (1-3). Son zamanlarda mukozal iyileşme, İBH'de birincil tedavi hedefi olarak kabul edilmiştir. Yapılan çalışmalarda endoskopik ve histopatolojik tam remisyon uzun süreli düşük nüks riski ve daha az operasyon ihtiyacı ile ilişkili bulunmuştur (4-6). Mukozal iyileşme üzerindeki bu odaklanma, hastalık değerlendirmesi yapmak için endoskopinin vazgeçilmezliğinin altını çizmiştir.

Her ne kadar tedavide hedef tam remisyon olsa da klinik pratikte hastaların bir kısmında bu başarılamaz. Dolayısıyla hastalarda ilaç toksisitesi ve uzun süreli kortikosteroid kullanımından kaçınılması, yaşam kalitesinin artırılması, operasyon ihtiyacının olabildiğince geciktirilmesi ve kanser dahil birçok komplikasyonun önlenmesi tedavinin diğer önemli basamaklarını oluşturmaktadır (7,8). Tarihsel olarak terapötik seçenekler; 5-aminosalisilatlar (5-ASA), kortikosteroidler ve immünomodülatörlerden (6-merkaptopurin, azatioprin ve metotreksat) oluşmaktadır. Günümüzde anti-tümör nekroz faktör (TNF) alfa ajanları dahil birçok biyolojik ajanın ortaya çıkmasıyla birlikte, artık daha fazla klinik remisyonu ve mukozal iyileşmeyi hedefleyen seçeneklere sahip olduğumuz söylenebilir (9).

5-ASA preparatları İBH tedavisinde ilk kullanılan ajanlardır. ÜK'de remisyon indüksiyonunda ve idamesinde etkili olmalarına rağmen, CH'de ilk ajan olarak kullanımları tartışmalıdır. 5-ASA preparatlarıyla yapılan farklı çalışmalarda ÜK'de remisyon oranları %40-80 arasında bildirilmiştir (10-13). CH'de ise indüksiyon

tedavisinde plaseboya göre üstün bulunmadığı öne sürülmüştür. Buna rağmen CH'de klinik pratiğimizde sık olarak kullanımları devam etmektedir. 5-ASA'ların sık kullanılan ve güvenilir ilaçlar olduğu düşünülse de; baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı, ishal gibi hafif yan etkilerinin yanı sıra, pankreatit, perikardit, nefrotoksisite gibi nadir de olsa ciddi yan etkileri bildirilmiştir (14). Hastaların bir kısmı bu yan etkiler nedeni ile ilacı kullanamamaktadır. Aynı zamanda bu ilaçların günde 3 veya daha fazla dozlarda alınması ve çoklu tabletler içermesi de hastaların uyumsuzluğunu artırmaktadır.

Kortikosteroidler İBH'de remisyon indüksiyonunda sık olarak kullanılırlar, ancak idamede ağır yan etkileri nedeniyle kullanılmazlar. Uzun süreli kullanılamamaları ve ciddi yan etki potansiyelleri bu ilaçların kullanımını sınırlamaktadır. Kortikosteroidlerin kullanımındaki diğer bir sorun; steroid bağımlılığı ve steroide direnç gelişmesidir. Literatürde 4 haftalık steroid küründen sonra ÜK'li hastaların %54'ünde tam remisyon, %30'unda parsiyel remisyon olduğu; 1. sene sonunda ise %49'unun remisyonu sürdürdüğü, %22'sinin steroid bağımlı olduğu ve %29'unda ise cerrahiye ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (15). CH'li hastalarda yapılan bir çalışmada steroid küründen sonra hastaların %58'inin tam remisyonda, %26'sının parsiyel remisyonda olduğu görülmüştür. 1. senenin sonunda bu hastaların %32'si remisyonu sürdürürken %28'i steroide bağımlı hale gelmiş, %40'ında ise cerrahiye gereksinim duyulduğu belirtilmiştir (15). Buradan anlaşılabileceği üzere, bir taraftan kortikosteroidler hızlı etki süreleri ve hızlı klinik yanıtları gibi özellikleri ile reçetelerimizde yer alırken, diğer taraftan klinik yanıtlarının genelde çabuk kaybolması ve birçok yan etki riski barındırmaları nedeniyle hekim ve hastalara sorun oluşturmaya devam edecek gibi görünmektedir.

Prototip olarak azatioprin (AZA) ve diğer immünomodülatörler İBH'de genel olarak remisyon idamesinde, bazı durumlarda da remisyon indüksiyonunda kullanılan, uzun zamandır reçetelerde yerini alan değerli ilaçlardır. Ayrıca steroid bağımlılığı veya direnci geliştiğinde immünomodülatörlerin tedaviye eklenmesi hem remisyon oranlarını iyileştirmekte hem de steroid ihtiyacını azaltabilmektedir. Yapılan bir meta-analizde ÜK'de AZA remisyon idamesinde plaseboya göre üstün bulunmuştur (16). CH'li hastalarda yapılan bir meta-analizde de steroidsiz remisyon idamesinde AZA'nın plaseboya göre üstün bulunduğu gösterilmiştir (17). Ancak bu ilaçların karın

ağrısı, bulantı, kusma, ateş, artralji, hepatit, pankreatit, miyelotoksisite gibi yan etkilerinden dolayı istenilen etkin doza çıkılamamaktadır. Yan etkiler hem hasta uyumsuzluğunu artırmakta hem de tedavi başarısını azaltmaktadır.

İnflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisinde 5-ASA ve steroid yanıtsızlığında başta anti-TNF ajanlar olmak üzere biyolojik ajanlar gündeme gelmektedir. Günümüzde anti-TNF ajanlar (infliximab, adalimumab ve golimumab), anti-integrin (vedolizumab) ve anti interlökin (IL) 12/23 (ustekinumab) klinik partikte hem remisyon indüksiyonunda hem de idamesinde sık olarak kullanılmaktadır. Bazı biyolojik ajanlarda antikor oluşumu nedeniyle tedaviye yanıt kısıtlı olabilmektedir. Bu nedenle immünomodulatorler ile kombinasyon önerilmektedir. Bir meta-analizde ÜK hastalarında remisyon indüksiyonunda infliximab, adalimumab ve golimumabdan üstün bulunmuştur (18). Literatürde infliximab tedavisine başlangıçta klinik yanıt veren ÜK'li hastaların 1. yıl sonunda plaseboya göre %57 remisyonda kaldığı, adalimumab ile yapılan çalışmada ise 1.yıl sonunda plaseboya göre %16,5 remisyonda kaldığı gösterilmiştir (19,20). ÜK'li hastalarda vedolizumabla yapılan çalışmada ise başlangıçta klinik yanıt veren hastaların 1. yılın sonunda %42'sinin remisyonu idame ettirdiği görülmüştür (21). CH'de yapılan bir meta-analizde infliximabın, AZA ile kombinasyonu ve adalimumab monoterapisi, remisyon indüksiyonu için sertolizumab pegolden üstün bulunmuştur (22). Literatürde infliximab tedavisine klinik yanıt veren CH'lilerin 1. yılın sonunda %39'unun, adalimumab ile yapılan çalışmada klinik yanıt veren hastaların 1. yılın sonunda %36'sının remisyonda kaldığı gösterilmiştir (23,24). Vedolizumab ile yapılan çalışmada ise klinik yanıt veren hastaların 1. yılın sonunda %39'unun remisyonda kaldığı gösterilmiştir (25). Biyolojik ajanların hasta uyumu ve yan etki profili oldukça olumlu olup bazen infüzyon reaksiyonları ve cilt döküntüleri gibi hafif yan etkiler görülebilmektedir. Lenfoma, tüberküloz ve deri kanseri gibi ciddi yan etkilere çok düşük oranlarda rastlanmaktadır. Bu nedenle İBH tedavisinde gelecekte geleneksel tedavilerden daha fazla tercih edilecekleri yorumu yapılabilir.

Tüm bu tedavilere rağmen İBH tedavisinde kullanılan ilaçların hem etkinliği hem de yan etkileri ile ilgili birçok sorun hekimleri uğraştırmaya devam etmektedir. Diğer taraftan azımsanamayacak miktarda hastada remisyona ulaşılamamakta ve sonuçta cerrahi dahil istenmeyen birçok sonuçla karşılaşılmalıdır. Günümüzde bu konu güncel araştırma konusu olup dünya çapında birçok araştırma yapılmakta ve

yapılmaya devam edilmektedir. Türkiye’de bu konuya dair sınırlı veri olduğu düşünülmektedir. Biz bu çalışmada; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde İBH tanısı ile takip edilen hastalarda uyguladığımız tedavilerin etkinlik, yan etki ve hasta uyumu açısından değerlendirilmesini amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARI

2.1.1. Tanım

İnflamatuvar barsak hastalıkları, etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, genetik olarak yatkın bireylerde çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı abartılı bir immün yanıt ile meydana gelen kronik, relapslarla seyreden bir hastalık grubudur (26). Esas olarak iki majör formu içerir: Crohn hastalığı ve Ülseratif Kolit.

2.1.2. Epidemiyoloji

İnflamatuvar barsak hastalıklarının prevalansı coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermekle birlikte günümüzde küresel olarak artmaktadır (27,28). Dünya genelinde İBH'den etkilenen bireylerin sayısı 1990'da 3,7 milyondan 2017'de 6,8 milyona yükselmiştir (28). Kuzey Amerika'da ÜK prevalansı 37,5-238/100.000, CH prevalansı 44-201/100.000 bildirilirken Avrupa'da ÜK prevalansı 44-201/100.000, CH prevalansı 8-214/100.000 olarak bildirilmiştir. CH ve ÜK insidansı ve prevalansı Asya ve Orta Doğu'da daha düşük görülmektedir. Bununla birlikte Asya, Afrika ve Güney Amerika gibi endüstriyellemenin yeni olduğu ülkelerde insidansı giderek artmaktadır (30-31). Türkiye'de ise yapılan bir çalışmada ÜK insidansı 4,4/100.000 kişi-yıl, CH insidansı 2,2/100.000 kişi-yıl olarak bildirilmiştir (32).

İnflamatuvar barsak hastalıkları her yaşta görülmekle birlikte ÜK en sık 30-40 yaşlarında, CH ise 20-30 yaşlarında pik yapmaktadır. Bimodal yaş dağılımı ve 60-70 yaşları arasında ikinci pik yaptığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (34).

Cinsiyete göre İBH insidansında küçük farklılıklar bildirilmiştir. Erişkin başlangıçlı CH'de hafif bir kadın baskınlığı vardır, bu da hastalık prezentasyonunda hormonal faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık ÜK'de hafif bir erkek baskınlığı bildirilmiştir (26,35). Türkiye'de yapılan bir çalışmada hem ÜK hem CH erkeklerde daha sık olarak bildirilmiştir (33).

2.1.3. Etyopatogenezi

İnflamatuvar barsak hastalıkları etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber genetik olarak yatkın bireylerde barsak florası ile etkileşime giren bilinmeyen bir çevresel tetikleyiciye karşı kontrolsüz bağışıklık aracılı inflamatuvar yanıtın bir sonucu olduğu düşünülmektedir (35).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

İnflamatuvar barsak hastalıkları gelişiminde yapılan klinik çalışmalarda bulunan en önemli risk faktörlerinden biri aile öyküsüdür. İBH tanılı hastaların %10-25'inin birinci derece akrabalarında İBH saptandığı gösterilmiştir (36). Monozigot ikizlerde insidansın artmış olduğu gösterilmiştir (37). CH'de ÜK'ye göre genetik faktörlerin daha ön planda olduğu düşünülmektedir (38).

Yapılan genom çalışmalarında İBH gelişimi ile ilişkili 200'ün üzerinde genetik lokus tanımlanmıştır (39). Sitoplazmada mikrobiyal ürünleri tanıyan hücre içi doğuştan gelen bağışıklık yolları ile ilişkili NOD2 (CARD15) proteinini kodlayan IBD1 geni; otofaji ile ilişkili ATG16L1, IRGM ve LRRK genleri; kazanılmış bağışıklık ile ilişkili IL23R, IL12B, STAT3, JAK2, TNFSF15 ve TYK2 genleri; epitelyal fonksiyonları düzenleyen yollarla ilgili OCTN2, ECM1, CDH1, HNF4A, LAMB1, GNA12, Xbp-1, NOD2, ATG16L1 genleri İBH gelişimiyle ilişkili bulunmuşlardır (40).

Majör histokompatibilite kompleksi çalışmalarında HLA-DR2 ÜK ile; HLA-A2, HLA-DR1 ve DQw5 CH'de ekstraintestinal manifestasyonlar ile ilişkili bulunmuştur (41).

Bazı genetik sendromlar İBH ile ilişkili bulunmuştur. Bunlardan bazıları Turner Sendromu, glikojen depo hastalığı tip 1b, Hermansky-Pudlak Sendromu'dur (41).

2.1.3.2. Çevresel Faktörler

İBH gelişiminde tanımlanan çevresel faktörlerden en güçlüleri sigara içimi ve apendektomidir (42). Yapılan çalışmalarda sigara içimi CH gelişiminde risk artışına yol açmakta, içmeyenlere göre fistülizan, perianal hastalık ve cerrahi gereksinimine

daha fazla neden olmaktadır (43-45). ÜK'de yapılan çalışmalarda ise veriler aktif sigara içmenin ÜK gelişimi için bir risk faktörü olmadığını ve bu riski azaltabileceğini düşündürmektedir (43,46).

Apendektomi ve İBH arasındaki ilişki, tanının ÜK mı yoksa CH mi olduğuna bağlıdır. Bazı çalışmalar, apendektomiden sonra CH riskinin arttığını öne sürmüştür (47). Bununla birlikte, bir meta-analiz, görünürdeki artan riskin, yeni başlayan Crohn hastalığı olan hastalarda yanlış tanıya bağlı olabileceğini öne sürmüştür (48). Yapılan çalışmalardaki veriler, apendektominin ÜK geliştirme riskini azaltabileceğini düşündürürken, koruyucu etki mekanizması bilinmemektedir (49-52).

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar siklooksijenaz inhibisyonu aracılığı ile intestinal epitelyal bariyere zarar vererek İBH gelişimine neden olmakta ve hastalarda atak sıklığını artırmaktadır (54-56). Oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisi, östrojenin inflamatuvar yanıtı artırıcı ve mikrovasküler trombotik etkisi nedeni ile İBH riskini artırmaktadır (56).

Uyku süresi, obezite, stres, hava kirliliği, çeşitli enfeksiyonlar ve antibiyotikler İBH gelişiminde suçlanan diğer faktörlerdir.

2.1.3.3. Mikrobiyal Faktörler

Tüm insan barsak mikrobiyomu yaklaşık olarak 1150 bakteri türüne ev sahipliği yapar. Barsak mikrobiyomu yaşamın ilk 2 haftasında kurulur ve sonrasında genellikle stabil kalır. Barsak mikrobiyomundaki değişikliklerin İBH patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Birçok çalışmada, CH ve ÜK'de hem inflamasyonlu hem de inflamasyon olmayan segmentlerde barsak florası incelenmiş ve sağlıklı kontrollere göre İBH'de fekal mikrobiyomda önemli ölçüde azalmış bir biyoçeşitlilik olduğu bulunmuştur. Sağlıklı barsakta Firmicutes ve Bacteroidetes filumları baskındır ve epitelyal metabolik substratların üretimine katkıda bulunur. CH'de göreceli olarak Firmicutes ve Bacteroidetes eksikliği, enterobakterilerin ise artışı bildirilmiştir. ÜK'de ise Clostridium spp'de azalma ve Escherichia'da artış bildirilmiştir (26).

2.1.3.4. İmmünolojik faktörler

İBH patogenezi mukozal immünite, özellikle T hücre yanıtı çalışmaları, uzun süre hakim olmuştur. Mevcut kanıtlar doğal ve edinilmiş immün sistemdeki disfonksiyonun İBH’de intestinal inflamasyona neden olduğunu göstermektedir. Edinilmiş immün yanıt odaklanıldığında CH’nin T helper (Th)-1, ÜK’nin Th-2 yanıtı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (57,58). Yeni tanımlanan Th-17 hücreleri de İBH’de inflamatuvar yanıtta rol oynar (59).

Doğal immünite patojenlere karşı ilk savunma hattını oluşturur. Spesifik değildir, vücudun uyarılara genellikle dakikalar veya saatler içinde hızlı bir şekilde yanıt vermesine izin verir. Doğal immüniteyi; epitel hücreleri, nötrofiller, dendritik hücreler, monositler, makrofajlar ve doğal öldürücü hücreler oluşturur (60).

Doğuştan gelen immün yanıtın aksine, edinilmiş immünite oldukça spesifiktir, yanıt vermesi genellikle birkaç gün sürer ve T hücrelerinin tipine ve sayısına bağlıdır. IL-12 tarafından indüklenen Th-1 hücreleri yüksek miktarda interferon gama, TNF-alfa üretirken, Th-2 hücreleri IL-4, IL-5 ve IL-13 salgılar. Oluşan anormal immün yanıt barsak mukozasında inflamasyona yol açar ve kronik inflamatuvar bir süreçte neden olur (61).

2.1.4. Ülseratif Kolit

2.1.4.1. Tanım

Ülseratif kolit kolon ile sınırlı, sadece mukozayı etkileyen ve en sık 30-40 yaş arası yetişkinlerde görülen kronik bir hastalıktır. İlk olarak 1859’da Samuel Wilks tarafından tanımlanmıştır (62). Rektumdan başlayıp diffüz olarak kolonun proksimal segmentlerine uzanım gösterebilmektedir (63,64).

2.1.4.2. Klinik Özellikleri

Ülseratif kolitli hastalar genellikle ishal veya dışkıda kan nedeniyle başvurur. Semptomlar kolik tarzında karın ağrısı, sıkışma hissi, tenesmus ve inkontinans içerir. Semptomların şiddeti, kanlı veya kansız günde dört veya daha az dışkı ile hafif hastalıktan, günde 10’den fazla dışkı ile şiddetli kramplar ve sürekli kanama ile şiddetli hastalığa kadar değişebilir (65). Hastalarda ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi sistemik

semptomlar olabilir. Hastalarda ayrıca kan kaybından kaynaklanan demir eksikliğine bağlı anemi, kronik hastalık anemisi veya otoimmün hemolitik anemi nedeniyle nefes darlığı ve çarpıntı olabilir. Sistemik semptomların varlığı ve şiddeti, barsak hastalığının klinik şiddetine bağlıdır.

Fizik muayene, özellikle hafif hastalığı olan hastalarda genellikle normaldir. Orta-şiddetli ülseratif koliti olan hastalarda palpasyonla abdominal hassasiyet, ateş, hipotansiyon, taşikardi ve solgunluk olabilir. Rektal muayenede kan görülebilir. Uzun süreli ishal semptomları olan hastalarda kilo kaybı ve yetersiz beslenme nedeniyle kas kaybı, deri altı yağ kaybı ve periferik ödem belirtileri olabilir (65).

2.1.4.3. Laboratuvar, Endoskopik ve Histopatolojik Bulgular

Laboratuvar ölçümleri hastalık aktivitesini belirlemede ve ülseratif koliti diğer formlardan ayırmada yardımcı olur. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), dışkıda laktoferrin ya da kalprotektin ölçümleri inflamasyonun şiddetinin belirlenmesinde yardımcı olur. Dışkıda Clostridium difficile, Campylobacter türleri ve Escherichia coli 0157:H7 kültürleri bulaşıcı bir nedeni veya komplikasyonu dışlamak için tavsiye edilir. Şiddetli, refrakter hastalığı olan hastalar sitomegalovirüs enfeksiyonu açısından histolojik, serolojik, immunokimyasal, kültür veya deoksiribo nükleik asit testi yoluyla değerlendirilmelidir (66).

Endoskopik görüntülemelerde hafif şiddetli ÜK'de mukozada vasküler patern silinmiştir, mukoza fragil, granüler eritemli bir yapıya sahiptir. Orta şiddetli ÜK'de ise erozyonlar ve mikroülserasyonlar belirgindir. Ağır şiddetli ÜK'de ise spontan kanamalı ülserasyonlar görülür (67). Pankolitte ise inflamasyon ileoçekal valvde durur ancak zaman zaman geriye doğru distal ileumla sınırlı olan 'backwash ileit' adı verilen tutulum olur (68).

Histopatolojide ÜK'de inflamasyon karakteristik olarak mukozal tabaka ile sınırlıdır, aktif hastalık ve remisyon dönemlerinde değişen yoğunlukta inflamatuvar birikimin olduğu infiltratlar vardır. Bu infiltratlar esas olarak lenfositler, plazma hücreleri ve granülositleri içerir. Akut alevlenmelerde belirginleşerek kript apselerini

oluşturur (69). Diğer tipik özellikleri arasında goblet hücreleri, kript distorsiyonu ve ülserasyonlar yer alır (67).

2.1.4.4. Tanı

Ülseratif kolitte tanı; klinik yakınmalar ve öykü, endoskopik görüntüleme ve histolojik bulguların kombinasyonu ile genelde konulabilmektedir (11,70). ESH ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamasyon belirteçleri yükselebilir. Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikorlar yükselebilir ancak spesifik değildir ve düşük duyarlılığa sahiptir. Bu nedenle tanı testi olarak önerilmez (11,70-72). Fekal kalprotektin, barsakta artan nötrofillerle ilişkili olan dışkıda saptanabilen bir proteindir. İnflamatuvar barsak hastalığını ekarte etmede yardımcı olabilir, çünkü düşük fekal kalprotektinli hastalarda inflamatuvar barsak hastalığına yakalanma olasılığı %1'den azdır (73-75). Radyolojik görüntüleme çalışmalarının tanıyı koymada sınırlı kullanımı vardır. Akut şiddetli ÜK'si olan hastalarda toksik megakolon değerlendirmesi ayakta direkt batın filmi ile yapılmalıdır. Batın tomografisi ve manyetik rezonans görüntüleme kalınlaşmış, haustraları silinmiş kolonu gösterebilir, ancak tanı aracı olacak kadar duyarlı veya özgül değildir (76).

2.1.4.5. Sınıflandırma ve Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Ülseratif kolitte hastalığın yaygınlık derecesinde Montreal sınıflandırılması kullanılmaktadır.

Tablo 1: Ülseratif kolitte Montreal Sınıflandırması (71)

Tutulum Yeri	Anatomi
E1: Ülseratif proktit	Rektum ile sınırlı
E2: Sol taraflı ÜK (distal ÜK)	Splenik fleksuranın distaline kadar olan tutulum
E3: Ekstensif ÜK (pankolit)	Splenik fleksuranın proksimaline kadar olan tutulum

Hastaların %30-60'ı proktit, %16-45'i sol taraflı kolit, %15-30'u ekstensif kolit paternindedir (77).

ÜK hastalık aktivitesini değerlendirmek için birçok klinik aktivite indeksi kullanılmıştır. Truelove ve Witts Aktivite İndeksi 1955 yılında tanımlanmıştır. Akut şiddetli hastalıkta kortikosteroidlerin etkinliğinin objektif olarak değerlendirilmesi için

oluşturulmuştur (78). Steroide dirençli ÜK’de siklosporin çalışmasında kullanılan Lihtiger İndeksi ise Truelove ve Witts Aktive İndeksinin bir modifikasyonudur (79).

Tablo 2: Truelove ve Witts Klinik Aktivite İndeksi (78)

	HAFİF	ORTA	AĞIR
Kanlı dışkı sayısı	<4	≥4	≥6
Nabız	<90/dk	<90/dk	>90/dk
Ateş	<37°C	<37,8°C	>37,8°C
Hemoglobin	>11,5	>10,5	<10,5
Sedimentasyon	<20 mm/saat	<30 mm/saat	>30 mm/saat

Hastalık aktivitesini değerlendirmede diğer en sık kullanılan indekslerden biri Mayo Klinik Aktivite İndeksidir.

Tablo 3: Mayo Klinik Aktivite İndeksi (80)

	0	1	2	3
Dışkı sıklığı	Normal sayıda	Normalden 1-2 fazla	Normalden 3-4 fazla	Normalden 5 veya daha fazla
Rektal kanama	Kan yok	Çizgiler şeklinde	Dışkıyla beraber belirgin kan	Sadece kan
Endoskopik bulgular	Normal	Hafif frajilite	Orta derecede frajilite	Spontan kanama
Hekimin global değerlendirmesi	Normal	Hafif	Orta	Ciddi

Puanlama 0-12 arasındadır. 0-2 arası klinik remisyon, 3-5 arası hafif aktivite, 6-10 arası orta aktivite, 11-12 arası ciddi aktivite olarak değerlendirilir.

Mayo Klinik Aktivite İndeksinin endoskopik bulguları 4 puanlık skalaya göre belirlenmiştir: 0-normal, 1- eritem, azalmış vaskülerite, hafif frajilite, 2- belirgin eritem, vasküler patern yok, frajilite, erozyonlar, 3- ülserasyon, spontan kanamadır. Mayo klinik skorun endoskopik komponenti Mayo endoskopik skorlama klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılır (81). Mayo endoskopik skorlamaya göre mukozal iyileşme 0-1 puan olarak değerlendirilmiştir (6).

2.1.4.6. Ülseratif Kolitte Tedavi

Medikal tedavinin primer amacı klinik ve endoskopik iyileşmeyi sağlayarak uzun dönemde kolektomiye ve kolorektal kansere gidişi önlemektir. Remisyon hedefleri, rektal kanamanın kesilmesi ve barsak alışkanlıklarında iyileşme olarak tanımlanan klinik semptomların çözülmesini ve sıklıkla endoskopik Mayo skorunun sıfır veya bir olarak tanımlanan endoskopik iyileşmesini içerir (82,83). İlaç seçimi, hastalığın şiddeti ve yaygınlık derecesine göre yapılır.

2.1.4.7. Hafif-Orta Hastalık Yönetimi

Hafif-orta dereceli hastalıkta birinci basamak tedavi; fitiller, lavmanlar veya oral formülasyonlar olarak uygulanabilen 5-ASA'lardır. Farklı 5-ASA formülasyonları arasında etkinlik veya güvenlik açısından herhangi bir fark yok gibi görünmektedir (84). 5-ASA'ya metabolize olan sülfasalazin, 5-ASA ilaçlarına benzer etkinliğe sahip gibi görünmektedir, ancak daha az tolere edilme eğilimindedir (83).

Proktitli hastalar, doğrudan inflamasyon bölgesini hedefledikleri ve oral 5-ASA'dan daha etkili göründükleri için, başlangıçta 5-ASA fitilleri ile tedavi edilmelidir (83,85,86). Sol taraflı veya yaygın hastalığı olan hastalarda, remisyon sağlamak için oral 5-ASA'nın topikal 5-ASA ile kombinasyon halinde kullanılması önerilir (83,85). Günde 2 g veya daha yüksek oral 5-ASA dozları, remisyon indüksiyonunda ve idamesinde daha düşük dozlardan etkilidir (84,85). 5-ASA günde 2.0-2.4 g dozunda başlanabilir ve gerekirse 4.8 g'a kadar çıkarılabilir (87,88). Hastalarda tipik olarak 14 gün içinde klinik yanıt görülür, ancak bu yanıt bazen 8 haftaya kadar sürebilir (83).

5-ASA ilaçlarına yanıt vermeyen veya remisyon sağlanamayan hastalar kortikosteroidlerle tedavi edilebilir. Rektal kortikosteroidler, proktit veya sol taraflı ÜK'de remisyon sağlamak için ikinci basamak ek tedavi olarak denenebilir. Topikal 5-ASA, remisyon sağlamada topikal kortikosteroidlerden üstündür (83). Rektal 5-ASA ve kortikosteroidler kombine edildiğinde klinik ve endoskopik iyileşme daha yüksek olabilir (89). 5-ASA tedavisinden fayda görmeyen hafif ve orta derecede hastalığı olan hastalarda remisyon sağlamak için oral kortikosteroidlere ihtiyaç vardır. Budesonid-multimatriks ve uzun süreli salınımlı beklometazon dipropionat

gibi minimal sistemik aktiviteye sahip oral steroidler, ÜK'de remisyon indüksiyonunda etkili olduğu saptanmıştır (90-92). Sistemik yan etki riskinin daha düşük olduğu göz önüne alındığında, bu ilaçlar 5-ASA yanıtı hafif-orta dereceli ÜK için alternatif birinci basamak indüksiyon ilaçları olarak düşünülebilir. Sistemik glukokortikoidler, ÜK'de remisyon indüksiyonunda etkilidir (93). Tipik başlangıç dozu, günlük 40-60 mg prednizon veya eş değeri oral steroiddir. Yanıt 2 hafta içinde görülmeli ve daha sonra steroid dozu azaltılmalıdır (11). Kortikosteroidler, uzun vadeli etkinlik eksikliği ve yan etki riski nedeniyle remisyonun sürdürülmesi için kullanılmamalıdır (83). Kötü prognostik faktörleri olan (hastalığın başlangıç yaşının genç olması, yaygın kolit, derin ülserasyonlar), yılda iki veya daha fazla steroid tedavisi gerektiren veya steroidleri etkili bir şekilde azaltamayan hastalar, tedavide hızlı basamak atlamalı, tiyopurinler veya biyolojik ilaçlar (anti-TNF alfa veya anti-integrin tedavisi) ile tedaviye devam edilmelidir (83).

2.1.4.8. Orta-Şiddetli Hastalık Yönetimi

Orta-şiddetli koliti olan hastalarda 5-ASA tedavisinin yanında remisyon indüksiyonu için ilk seçenek oral prednizondur ve daha şiddetli durumda intravenöz steroidlerdir. Steroidden bağımsız uzun süreli remisyon idamesi için ek olarak ilaca steroid koruyucu bir ajan eklenmelidir. Hangi ilacın ekleneceğinin seçimi hastalığın ciddiyetine, hasta tercihin ve hekimin kararına bağlıdır (94,95). Tiyopurinler, anti TNF-alfa ilaçları, anti integrinler ve janus kinaz inhibitörleri remisyon idamesinde kullanılabilir. Tiyopurin ilaç grubu hariç diğer ajanların hepsi hem remisyon indüksiyonunda hem de idamesinde etkilidir. (94,96). Tipik olarak, yalnızca bir immünosupresan veya biyolojik ajan kullanılır, ancak bazı veriler, bir anti-TNF ile bir immünosupresan kombinasyonunun, her iki ajanın tek başına kullanılmasından daha etkili olduğunu düşündürür (97).

Infliximab, ciddi ÜK ile hastaneye başvuran hastalarda da kullanılabilir ve ÜK için en yaygın kullanılan biyolojik olmaya devam etmektedir. AZA tek başına hem klinik remisyon hem de endoskopik iyileşme sağlamak için infliximab ile kombinasyondan daha az etkilidir, ancak tek başına AZA ve infliximab monoterapisi arasındaki fark sadece endoskopik iyileşme için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (97). Yeni bir biyolojik ilaç sınıfı olarak vedolizumab ise standart ilaçlara

dirençli orta-şiddetli ÜK için onaylanmıştır. Etkinlik ve güvenlik verileri temelinde vedolizumab, ÜK için birinci basamak biyolojik olarak kabul edilebilir (98).

2.1.4.9. Akut Şiddetli Hastalık Yönetimi

Şiddetli hastalıkta 5-ASA tedavisinin yanında ilk seçenek tedavi intravenöz steroiddir. Steroid yanıtızlığında siklosporin veya infliximab ile tıbbi kurtarma tedavisi denenebilir. Her iki ilaç da akut şiddetli ÜK’de eşit derecede etkilidir (99,100). Hastalar tedavi yanıtı açısından yakın monitörize edilmelidir. Medikal tedavi yanıtızlığında cerrahi tedavi öncelikle düşünölmelidir. ÜK de cerrahi tedavi total proktokolektomidir (101,102).

2.1.4.10. Cerrahi

Cerrahi tedavi ÜK’de kúratiftir. Uygun medikal tedaviye rağmen hastaların yaklaşık %15’i cerrahi operasyona ihtiyaç duyar. (78,85). Cerrahi için yaygın endikasyonlar toksik megakolon, perforasyon, kontrol edilemeyen kanama, medikal tedavi başarısızlığı (ya da steroid bağımlılığı), kanser ve rezeke edilemeyen displazidir. 70 yaşından genç hastalarda tipik cerrahi tedavi, total proktokolektomi ile beraber uç ileostomi ya da ileal poş-anal anastomozudur (103). Birçok hasta ileal poş-anal anastomozunu tercih eder çünkü dışkı akışı anüs yoluyla sağlanır ve kalıcı ostomiden kaçınılır (78,85). Cerrahi sonrası hastaların yaklaşık %50’si J-poşun inflamasyonuna bağılı poşit atakları yaşar. Yaklaşık %15 hastada ise bu komplikasyon kronik poşit olarak seyreder (104,105). Birçok durumda poşit, antibiyotik ve probiyotiklerle kolayca tedavi edilir. Çoğı hasta cerrahi sonrası yaşam kalitesinde dramatik bir iyileşme olduğunu bildirmiştir.

2.1.4.11. Komplikasyonlar

Ülseratif kolitin akut komplikasyonları ciddi kanama, perforasyon, fulminan kolit ve toksik megakolondur. Kronik komplikasyonları ise striktür, displazi ve kolorektal kanser (KRK) gelişimidir. KRK gelişimi için en önemli risk faktörleri hastalığın yaygınlık derecesi ve hastalık süresidir (106). Pankoliti olan hastalarda KRK riski, proktit ve proktosigmoiditi olan hastalara göre hastalığın süresinden bağımsız daha yüksektir (107). Pankolitli hastalarda semptomların başlamasından 8-10 yıl sonra KRK riski artmaya başlar (108-110). Artan KRK riski ile ilişkili diğér faktörler

arasında endoskopik ve histolojik inflamasyonun şiddeti, ailede sporadik kolorektal kanser öyküsü (iki kat artmış risk), postinflamatuvar psödopolipler (iki kat artmış risk) ve primer sklerozan kolanjit (PSK) varlığı yer alır (111-116).

2.1.4.12. Ekstraintestinal Manifestasyonlar

Ülseratif kolit kolona sınırlı olsa da birçok ekstraintestinal bulgularla ilişkilidir. Bunlardan en çok cilt, eklemler, göz ve karaciğer etkilenir (117-122). Artropati en sık görülen ekstraintestinal bulgudur (123). Artritler periferik veya aksiyal hastalık olarak ayrılır. Aksiyal artrit, ankilozan spondilit ve sakroileit olarak ortaya çıkabilir (119).

Eritema nodosum ve pyoderma gangrenosum ÜK'de en sık görülen immünolojik cilt bulgusudur. PSK'nın ÜK'de prevalansı yaklaşık %5'dir ve erkeklerde daha sık görülür. 30-40 yaşlarında sıklıkla tanı koyulur. Çoğu hasta tanı anında asemptomatiktir. Laboratuvarla ilgili bulgular yüksek transaminaz ve alkalen fosfataz seviyeleridir. Tipik olarak teşhis manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi ile yapılır. PSK, kolanjiyokarsinom ve kolon kanseri gelişimi için bir risk faktörüdür (124).

Ülseratif kolitte görülen diğer ekstraintestinal bulgular; osteopeni, osteoporoz, aftöz stomatit, üveit, episklerit ve venöz tromboembolizmdir (125).

2.1.5. Crohn Hastalığı

2.1.5.1. Tanım

Crohn hastalığı, ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü etkileyen kesintili atlamalı lezyonlar ile karakterize bir hastalıktır. İlk olarak 1932'de Dr. Burril B. Crohn ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (62). İnflamasyon klasik olarak transmuraldır ve patolojide granülomlar mevcut olabilir (126).

2.1.5.2. Klinik Özellikleri

Semptomlar sinsi olabilir, spesifik olmayabilir ve hastalığın lokasyonuna ve şiddetine bağlı olabilir. Bazı hastalarda CH teşhisinden yıllar önce semptomlar olabilir (127). İshal ve karın ağrısı, CH'li hastalar tarafından bildirilen başlıca semptomlardır

(128). Diğer semptomlar yorgunluk, kilo kaybı, ateş, anemi, tekrarlayan fistüller ve diğer perianal bulgulardır. Striktüran hastalığı olan hastalarda barsak tıkanıklıkları, barsak hareketlerinin eksikliğine neden olarak hiperaktif barsak seslerine, bulantı ve kusmaya neden olabilir. Fistüller veya apseler, penetran hastalığın bir belirtisi olabilir (120,129). Apse mevcut olduğunda, hastalarda ateş ve titreme gibi sistemik semptomlar olabilir. Fistüllerden kaynaklanan semptomlar fistülün konumuna bağlıdır: enteroenterik fistül durumunda ishal, enteroveziküler (barsak ve mesane arasında) veya enteroüreteral fistül durumunda idrar yolu enfeksiyonları, enterovajinal fistül durumunda vajinaya dışkı geçişi ve enterokutanöz fistül durumunda ise mide veya barsak içeriğinin deriden drenajı meydana gelir.

2.1.5.3. Laboratuvar, Endoskopik ve Histopatolojik Bulgular

Laboratuvar testleri, hastalık komplikasyonlarını değerlendirmek için tamamlayıcı ve faydalıdır, ancak tek bir laboratuvar testi CH tanısını koyamaz (130). Şüphelenilen hastalarda tam kan sayımı, elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, serum demir, d vitamini ve b12 vitamin düzeyi, CRP, ESH bakılmalıdır. Serum CRP düzeylerinin CH aktivitesi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (131,132). Hipoalbuminemi ve vitamin eksiklikleri yaygın ince barsak hastalığında mevcut olabilir. Hastaların %60-70'inin serumlarında anti mikrobiyal antikorlar mevcut olabilir. Bunlardan en yaygın olanı anti-Saccharomyces cerevisiae immunoglobulin A antikorudur (133). Bu antikorların duyarlılığı ve özgüllüğü tanı için çok düşüktür ancak yüksek titrelerde ve birçok pozitif belirteçle başvuran hastaların agresif fenotip geliştirme olasılığı daha yüksektir (134).

İshalli hastalarda diğer enterik patojenleri ekarte etmek amacıyla dışkı kültürü, yumurta ve parazit muayenesi, yakın zamanda antibiyotik kullanımı olanlar için Clostridioides difficile toksini için dışkı örneği gönderilmelidir. Fekal kalprotektin veya laktoferrin testleri tanı amaçlı rutin olarak kullanılmazsa da bağırsak iltihabı olan hastaları fonksiyonel bağırsak hastalığı olan hastalardan ayırmaya yardımcı olabilir (75,130,135,136). İBH düşünülen hastalarda 40 µg/g'dan daha düşük bir fekal kalprotektinin İBH geliştirme olasılığının %1 olduğu görülmüştür (137). CH'de fekal kalprotektin endoskopik aktivite ile iyi koreledir ve hastalık aktivitesini izlemek, tedaviye yanıtı değerlendirmek, klinik nüksü ve post operatif nüksü belirlemek için iyi

bir biyobelirteçtir (75,138). Mukozal inflamasyonu ayırt etmek için sınır değerleri teste bağlıdır ve 50 ile 250 µg/g arasında değişebilir (139). Ameliyat sonrası, fekal kalprotektin konsantrasyonunun 100 µg/g'dan fazla olması endoskopik nüks tahmini için yüksek duyarlılığa sahiptir (138).

Endoskopi tanı için altın standart olmaya devam etmektedir. Segmental inflamasyon, aftoid, longitudinal ve serpiginöz ülserasyonlar tipik bulgulardır. Nodüler ödemli mukoza ile serpiştirilmiş serpiginöz ülserasyonlar, kaldırım taşı görünümünü oluşturur (140). Üst gastrointestinal sistem endoskopisi, CH şüpheli ve üst gastrointestinal semptomu olan hastalar için yapılır. Video kapsül endoskopisi ince barsak mukozasını görüntülemek için alternatif bir yöntemdir. Kapsül darlıktan geçemeyebileceğinden ve bu nedenle cerrahi veya endoskopik olarak çıkarılması gerekebileceğinden, barsak darlığı şüphesi olan hastalarda yapılmamalıdır (125).

Histopatolojik özellikler arasında kronik fokal, yamalı, atlamalı, transmural inflamatuvar infiltratlar ve goblet hücreleri yer alır. Transmural lenfoid agregatlar ve pilorik bez metaplazisi yaygın bulgulardır. CH için karakteristik olan epitelyal granülomlar ise mukozal biyopsilerin %15'inde, cerrahi örneklerinin %70'den fazlasında görülür (141,142).

2.1.5.4. Tanı

Crohn hastalığı tanısı, uyumlu klinik prezentasyonu (örn. karın ağrısı, kronik aralıklı ishal) olan bir hastada luminal gastrointestinal sistemin segmental ve transmural inflamasyonunu gösteren radyolojik, endoskopik ve/veya histolojik bulgular temelinde konur (125). Laboratuvar testleri tanıda yardımcıdır.

Radyolojik olarak hem bilgisayarlı tomografi enterografisi hem de manyetik rezonans enterografisi barsak duvarı, mukozası ve ekstraluminal komplikasyonların görüntülenmesine izin verir (124). Manyetik rezonans enterografi barsak iltihabını, komplikasyonlarını (örn. striktür hastalığı ve enterik fistül), hastalık dağılımını ve yaygınlığını gösterir (143-145). Perianal fistülü saptamak ve fistül yolunu tanımlamak için pelvis manyetik rezonans görüntülemesi kullanılır (125).

2.1.5.5. Sınıflandırma ve Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Crohn hastalığı fenotipik olarak alt gruplara ayrılmıştır. Bunlar inflamatuvar, striktüran ve fistülizandır. Hastalık fenotipinin sınıflandırmasını standardize etmek için Montreal Sınıflandırması kullanılır (126). Bu sınıflandırma tanı yaşı, hastalığın yeri ve davranışını içerir.

Tablo 4: Crohn Hastalığında Montreal Sınıflaması (126)

Tanı yaşı	A1	<17
	A2	17-40
	A3	>40
Tutulum yeri	L1	Terminal ileal±sınırlı çekal hastalık
	L2	Kolonik
	L3	İleokolonik
	L4	İzole üst hastalık (terminal ileumun proksimali)
Davranış	B1	Striktürel ve penetran olmayan
	B2	Striktürel
	B3	Penetran
Hastalık Değiştirici	P	Perianal hastalık (perianal ülser, apse veya fistül)

Crohn hastalığı klinik aktivitesini değerlendirmek için çok sayıda aktivite indeksi mevcuttur (146). En sık kullanılan klinik aktivite indeksleri Harvey-Bradshaw İndeksi, Crohn Disease Activity Index (CDAI) ve Perianal Hastalık Aktivite İndeksi'dir (128).

CDAI 1976 yılında Best ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (147). CDAI toplam sekiz faktörden oluşur. Remisyon, CDAI <150 olarak tanımlanır ve >450 değeri ciddi hastalığı temsil eder. İlaçlarla yapılan çoğu çalışmada yanıt CDAI'da >70 puanlık bir azalma olarak tanımlanır ancak bazı çalışmalarda yanıt için 100 puanlık bir düşüş baz alınmıştır (148). CDAI fistülizasyon veya stenotik davranışı olan hastalarda doğru değildir ve daha önce geniş ileokolonik rezeksiyonları veya stomaları olan hastalarda yararlı değildir. Ancak şu anda, CDAI klinik araştırmalar için en sık kullanılan indekstir (149).

Harvey-Bradshaw İndeksi ise 1980 yılında CDAI'nın daha basit bir versiyonu olarak geliştirilmiştir (150).

Tablo 5: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) (147)

Klinik veya Laboratuvar Değişkeni	Faktör Katsayısı	Ağırlık
Yedi gün boyunca her gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	x 2	
Yedi gün boyunca her gün karın ağrısı (Şiddete göre 0-3 arası derecelendirilir.)	x 5	
Yedi gün boyunca her gün için iyilik hali; 0 (iyi) ile 4 (berbat) arasında subjektif olarak değerlendirilir.	x 7	
Komplikasyonlar (artralji veya artrit; irit veya üveit;eritema nodozum, pyoderma gangrenozum veya aftöz ülser; anal fissür, fistül veya apse; diğer fistül; geçen hafta ateş)	x 20 (her biri için)	
Diyare nedeniyle difenoksilat veyaopiyo kullanımı	x 30	
Abdominal kitle (0: Yok, 2: Şüpheli, 5: Belirgin)	x 10	
Hematokritin mutlak sapması (erkeklerde %47 – ölçülen hematokrit, kadınlarda %42 – ölçülen hematokrit)	x 6	
Standart kilodan sapma yüzdesi ($100 \times [\text{ideal kilo} - \text{ölçülen kilo}] / \text{ideal kilo}$)	x 1	

CDAI <150 ise remisyon, CDAI 150-220 ise hafif-orta aktivite, CDAI 221-450 ise orta-şiddetli aktivite, CDAI >450 ise ciddi aktivite-fulminan hastalık olarak sınıflandırılır.

Şu anda CH için üç endoskopik skorelama sistemi vardır: Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS), Simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD) ve postoperatif nüks için Rutgeerts endoskopik skorelama kullanılmaktadır (151-154).

SES-CD, CDEIS'i basitleştirmek için geliştirilmiştir. SES-CD, her biri beş bağırsak segmentinde (ülser boyutu, ülserli yüzeyin kapsamı, etkilenen yüzeyin kapsamı ve stenoz) olarak ele alınan dört değişken içerir. Puanlar 0 ile 6 arasında değişmektedir (153).

Tablo 6: Crohn Hastalığı Basit Endoskopik Skoru (SES-CD) (153)

	İleum	Sağ kolon	Transvers kolon	Sol kolon	Rektum
Ülser büyüklüğü 0: Yok 1: Aftöz (0,1-0,5 cm) 2: Geniş (0,5-2 cm) 3: Çok geniş (>2 cm)					
Ülserli yüzey 0: Yok 1: <%10 2: %10-30 3: >%30					
Etkilenen yüzey 0: Etkilenmemiş 1: <%50 2: %50-75 3: >%75					
Darlık varlığı 0: Yok 1: Tek, geçilebilir 2: Multipl, geçilebilir 3: Geçilemez					

Toplam SES-CD= (...)

Tablo 7: SES-CD skor şiddeti (155)

Puan	
0-2	Remisyon
3-6	Hafif endoskopik aktivite
7-15	Orta endoskopik aktivite
>15	Ciddi endoskopik aktivite

2.1.5.6. Tedavi

Tedavi hastalığın ciddiyetine, tutulum yerine ve fenotipine (inflamatuar, striktüran veya penetran) bağlıdır. Ayrıca kimin CH açısından daha agresif ve erken tedaviye ihtiyacı olduğuna karar verilmelidir. Agresif CH için risk faktörleri arasında hastalık tanı yaşının 30'dan küçük olması, yaygın anatomik tutulum, perianal hastalık, derin ülserler, önceki cerrahi ve striktüran/penetran hastalık yer alır (156).

2.1.5.7. Hafif Hastalık Yönetimi

İleum ve proksimal kolonda hafif derecede aktif CH olan düşük riskli hastalarda remisyon indüklemek için ilk basamak tedavi olarak enterik kaplı

budezonid önerilir (128,13,157,158). Budesonide yanıt vermeyen düşük riskli hastalara prednizon verilebilir. Prednizonun başlangıç dozu bir hafta boyunca günde 40-60 mg'dır. Prednizon başlandıktan sonra bir ila iki ay içinde kesilmesi amacıyla haftada 5 ila 10 mg kademeli bir azalma başlatılmalıdır. 5-ASA'ların CH için kullanımı tartışmalıdır ve glukokortikoidlerden kaçınmayı tercih eden, sınırlı ileokolonik tutulumu olan hafif CH olan hastalarla sınırlıdır.

Hafif-yaygın Crohn koliti veya sol taraflı kolon hastalığı olan hastalar için, 5-ASA tedavisinin yanında sistemik steroid kullanılabilir.

Sülfasalazin hafif kolonik (sol taraflı) CH olan hastaların başlangıç tedavisi için alternatif bir seçenek olabilir, özellikle eklem ağrılı olgularda tercih edilebilir (159-161). 5-ASA veya sülfasalazin ile remisyon sağlanan düşük riskli Crohn kolitli hastalarda idame tedavide aynı ajana uzun süre devam edilmelidir (128).

2.1.5.8. Orta-Şiddetli Hastalık Yönetimi

Orta-şiddetli CH'de bugüne kadar remisyon indüklemek için en etkili tedavi anti TNF alfa tedavisi olarak görünmektedir, tek başına veya bir immünomodülatör ile birlikte kullanılabilir (126,162-164). Amerika'da bugüne kadar Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından üç anti TNF ajanı onaylanmıştır. Bunlar infliximab, adalimumab ve sertolizumab pegoldür (165,166). CH olan hastalarda anti TNF ajanlarını doğrudan karşılaştıran hiçbir randomize kontrollü çalışma bulunmamakla birlikte dolaylı kanıtlar, infliximab ve adalimumab arasında etkililik açısından anlamlı bir fark olmadığını ancak sertolizumabın remisyon indüklemeye diğerlerinden daha az etkili olabileceğini düşündürmektedir (167-169). Fistülize CH için infliximab etkinlik ve spesifiklik için FDA endikasyonu gösteren faz 3 çalışmasına sahiptir (170). Bir anti TNF ajana başlanmadan önce hastaların latent tüberküloz ve hepatit B enfeksiyonu ekarte edilmelidir (171).

İmmünomodülatörlerden AZA ve merkaptopurin remisyon indüksiyonda kullanılmaz, remisyon idamesinde kullanılırlar (17,15,172,173). Yapılan bir çalışmada infliximab ve AZA kombinasyonu, infliximab monoterapisi veya AZA monoterapisi ile karşılaştırıldığında remisyon indüksiyonu için daha etkili bulunmuştur (163).

Metotreksat, tiyopurinleri tolere edemeyen veya Crohn ile ilişkili artropatisi olanlar hastalarda alternatif tedavi olarak kullanılabilir (174).

Ustekinumab, orta ve şiddetli CH'de kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmış anti IL 12/23 antikorudur. Biyolojik ajan naif veya standart tedavide (örn., glukokortikoidler, immünosupresif ajanlar veya anti TNF ajanları) başarısız olan hastaları tedavi etmek için kullanılır (130,175).

Vedolizumab, insanlaştırılmış bir anti-alfa-4-beta-7 integrin monoklonal antikorudur. Genellikle 60 yaşın üzerinde hastalarda, malignite veya enfeksiyöz komplikasyon öyküsü olanlarda kullanılır (176). Birinci basamak biyolojik tedavi için monoterapi olarak vedolizumab kullanılabilir, ancak ikinci veya üçüncü basamak ajan olarak kullanılıyorsa ve/veya hastanın monoklonal ajanlara karşı anti-ilaç antikorları öyküsü varsa, bir immünomodülatör ile kombinasyon halinde kullanılabilir (174).

Kortikosteroidler, semptomların daha çabuk giderilmesini gerektiren orta-şiddetli CH olan hastalarda birincil ilk tıbbi tedavi için yaygın olarak kullanılır ve birçok uzun vadeli yan etki ilişkilerinden dolayı kısa vadeli indüksiyon tedavileri olarak kullanılır. Genellikle uzun süreli bir idame tedavisine köprü görevi görürler (177).

2.1.5.9. Perianal Fistülizan Hastalık Yönetimi

Perianal CH anal fissür, perianal fistül veya perirektal apse şeklinde prezente olabilir. Hem perianal fistül hem de apse sıklıkla drenaj ve cerrahi olarak seton yerleştirilmesini gerektirebilir.

Apsesiz kompleks perianal fistül için başlangıç ilaç tedavisi, anti TNF ajanı ile birlikte antibiyotik tedavisini içerir. Antibiyotik olarak metronidazol veya siprofloksasin tercih edilir. Anti TNF ajanları, perianal fistülün iyileşmesi ve kapatılması için etkilidir (24,170,178-181). CH ve perianal fistülü olan hastalarda yapılan bir çalışmada infliximab ile indüksiyon tedavisi, plaseboya kıyasla daha yüksek tam fistül kapanma oranları ile ilişkilendirilmiştir (170). Perianal fistülün uzun süreli tedavisi için anti-TNF ajanları tercih edilir; bununla birlikte, tiyopürinler, bir anti TNF ajanı tolere edemeyen veya başlanmak istenmeyen hastalarda alternatif bir

tedavi olarak ya da kombinasyonun bir parçası olarak kullanıldıklarında faydalı olabilir (182).

2.1.5.10. Cerrahi

Crohn hastalığı için 10 yıllık cerrahi rezeksiyon riski yaklaşık %50'dir (183). Obstrüktif semptomları olan striktüran CH, enfeksiyöz komplikasyonları olan veya fistül drenajı ile ilgili sorun olan fistülizan veya perianal CH, tıbbi tedavi başarısızlığı, displazi veya kanser durumlarında cerrahi endikedir (184). Ne yazık ki, hastaların yaklaşık %50'si ameliyatlardan sonraki 5 yıl içinde klinik nüks geliştirecek ve %40 kadarı 10 yıl içinde ikinci bir ameliyat gerektirecektir (126,162).

2.1.5.11. Komplikasyonlar

Crohn hastalığında kronik barsak inflamasyonu darlık, fistül veya apse gibi komplikasyonlara yol açabilir. Popülasyona dayalı bir kohort çalışması, inflamatuvar CH'li hastalarda barsak komplikasyonları geliştirme riskinin tanıdan 20 yıl sonra %50 olduğunu ve ileal tutulumun komplikasyonların başlamasına kadar daha kısa bir zaman aralığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (185). Progresif hastalık için risk faktörleri yaş <40, sigara kullanımı, perianal veya rektal tutulum, glukokortikoid gerektiren hastalıktır (186,187).

Uzun süreli kolonu tutan CH'de kolorektal kanser riski muhtemelen ÜK ile karşılaştırılabilir ancak tüm çalışmalar sonuçlara ulaşamamış bu nedenle CH'li hastalarda riskin büyüklüğü belirsizliğini korumaktadır (188-190). Anüs ve derinin skuamöz hücreli karsinomu, ince barsak adenokarsinomu, duodenal neoplazi, testis kanseri ve lösemi insidansındaki artışların tümü CH'de rapor edilmiştir, ancak bu ilişkilerin gücü belirsizdir (191).

Crohn hastalarında genel popülasyona kıyasla genel mortalite biraz daha yüksek olabilir. 35 çalışmanın meta-analizinde standardize mortalite oranı %1.38 bulunmuştur (95% CI 1.23-1.55) (192).

2.1.5.12. Ekstraintestinal Bulgular

Crohn hastalığı cildi, eklemleri, gözü, karaciğeri, kan damarlarını ve böbrekleri etkileyen birçok ekstraintestinal bulgu ile ilişkilidir (193). Artrit, Crohn hastalarının

%25'ini etkileyen en sık ekstraintestinal bulgudur. Semptomlar luminal hastalığın alevlenmesi ile başlasa da genellikle hastalık aktivitesinden bağımsızdır ve CH tedavisinden sonra da devam edebilir. Artritte sinoviyal destrüksiyon yoktur. Aksiyal artropati, ankilozan spondilit ve sakroileiti içerir (193).

Crohn hastalığı ile ilişkili en sık deri tutulumu eritema nodozum ve pyoderma gangrenozumdur. Çoğu durumda eritema nodozum luminal hastalık aktivitesini yansıtırken piyoderma gangrenozum hastalık aktivitesinden bağımsızdır (120-122). PSK en sık ÜK'de görülür ancak CH'de de ortaya çıkabilir (194).

Crohn hastalığı ile ilişkili diğer ekstraintestinal bulgular üveit, sklerit, osteoporoz, psöriazis, depresyon, nefrolitiazis, B12 vitamin eksikliği, derin ven trombozu, kronik bronşit, bronşektazi ve çocuklarda büyüme bozukluğudur (120-122,193).

2.1.6. İndetermine Kolit

İndetermine kolit terimi ilk kez 1978 yılında Price tarafından tanımlanmıştır (195). Rezeke edilen kolonların %9'unda, çakışan patolojik özellikler nedeniyle CH veya ÜK kesin tanısının mümkün olmadığını bulmuştur. O zamandan beri inflamatuvar barsak hastalığı vakalarının %9-20'sinin indetermine kolit olarak kategorize edildiği tahmin edilmektedir (195-197).

2.1.7. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Kullanılan İlaçların Etkinlik ve Yan Etki Profili

2.1.7.1. 5-Aminosalisilatlar

5-aminosalisilat grubunu meselazin, sülfasalazin, olsalazin ve balsalazide oluşturur. Ülkemizde sülfasalazin ve meselazin preparatları bulunmaktadır. 5-ASA bileşiklerinin klinik etkinliğinden sorumlu kesin mekanizma bilinmemekle birlikte, topikal olarak hareket ettikleri düşünülmektedir. Sitokin sentezinin inhibisyonu, prostaglandin ve lökotrien sentezinin inhibisyonu, serbest radikal süpürme, immünosupresif aktivite, lökosit yapışması ve işlevinde bozulma gibi mekanizmalara sahip olduğu düşünülmektedir (14). 5-ASA bileşikleri hafif orta dereceli ÜK'de remisyon indüksiyonunda ve idamesinde kullanılırlar. Aktif distal ÜK'de remisyon

indüksiyonu için topikal 5-ASA prepatları etkili bulunmuştur (198). Aktif ÜK'si en az rektosigmoid ölçüde olan erişkin hastalarda remisyon indüksiyonu için oral 5-ASA monoterapisi yerine topikal (rektal) 5-ASA ile birlikte oral 5-ASA kullanılması önerilmektedir (198). CH'de ise remisyon indüksiyonu için etkisizdirler (199).

5-ASA bileşiklerinin yan etkileri; baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı, ishal, semptomlarda paradoksal kötüleşme, ateş, pankreatit, perikardit, pnömoni, intestisyel nefrit (14). Sülfasalazin ile 5-ASA'ya göre daha fazla yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Sülfasalazin ile ortaya çıkan yan etkiler; şiddetli olabilen deri döküntüsü, hepatit, pankreatit, pnömoni, agranülositoz ve aplastik anemidir (14).

2.1.7.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler remisyon indüksiyonu için kullanılır ancak etkili bir idame ajanı değildirler (200,201). İntravenöz steroidler, prednizon ve sistemik olarak daha az emilen budesonid olmak üzere çeşitli formülasyonları mevcuttur (201,202). Aktif hafif-orta dereceli ÜK'li hastalarda remisyon indüksiyonu için kolonik salınlı kortikosteroidlerin kullanılır. Orta-şiddetli derecede aktif ÜK'si olan hastaneye yatırılmamış hastalarda remisyon indüksiyonu için oral prednizolon kullanılır (198). İleum ve/veya çıkan kolonla sınırlı aktif hafif-orta derecede CH olan hastalarda klinik remisyon indüksiyonu için budesonid kullanılır. Aktif, orta-şiddetli CH olan hastalarda, klinik yanıt ve remisyon indüksiyonu için sistemik kortikosteroidler kullanılır (199).

Kortikosteroidlerin yan etkileri; osteopeni, osteoporoz, avasküler nekroz, ciddi enfeksiyon, kilo alımı, uykusuzluk, duygu durum değişikliği, delirium, katarakt, glokom, cilt değişiklikleri, yara iyileşmesinde gecikme ve adrenal yetmezliktir (204).

2.1.7.3. Tiyopurinler

Tiyopurinler, AZA ve 6-merkaptopurinden oluşur. İmmünosupresif etkilerini, lenfositlerde pürin ve protein sentezini inhibe ederek gösterirler (205). İlaçlar çok yavaş etki başlangıcına sahiptir, farmakolojik kararlı duruma 2-3 hafta içinde ulaşılır, ancak terapötik bir etkinin elde edilmesi tipik olarak 12 haftaya kadar sürer. Terapötik bir etkinin elde edilmesindeki bu gecikme nedeniyle, tiyopurin tedavisine başlarken uzun süreli kortikosteroid kürleri yaygındır (124). Steroid bağımlı ÜK'si olan veya 5-

ASA'ya karşı toleransı olmayan hastalarda remisyonun idamesi için tiyopürinler monoterapi olarak kullanılır (198). Orta-şiddetli lüminal CH'nin remisyonunun indüklenmesi için monoterapi olarak tiyopürinlerin kullanılması önerilmez. Biyolojik ajanlarla kombinasyon olarak kullanılması önerilir. Konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt veren orta-şiddetli CH olan hastalarda remisyon sağlamak için infliximab başlatılırken bir tiyopurin ile kombinasyon tedavisi kullanılır (198). Yapılan bir çalışma, her iki tedaviyi de görmemiş hastalarda klinik remisyon indüksiyonu için adalimumab monoterapisi ile karşılaştırıldığında adalimumabın tiopürin ile kombinasyon tedavisinin kullanımını incelemiştir. Bu çalışmada, kombinasyon tedavisi, klinik remisyon indükleme açısından adalimumab monoterapisinden üstün bulunmamıştır. Steroide bağımlı CH olan hastalarda remisyonun sürdürülmesi için tiyopurinler kullanılır (199).

Tiyopurinlerin yan etkileri; bulantı, kusma, transaminazlarda yükselme, kemik iliği süpresyonu, pankreatit, enfeksiyon riskinde artış, non-Hodgkin lenfoma, non-melanom cilt kanseri ve servikal displazidir (204). 25 yaşından küçük hastalarda Epstein-Barr virüsü kontrol edilmeli ve negatifse, hemofagositik lenfositosis ve primer tiroid lenfoma riskinde artış nedeniyle ilaçtan muhtemelen kaçınılmalıdır (206-207).

2.1.7.4. Metotreksat

Metotreksat dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eden bir folik asit antagonistidir. Deoksiribo nükleik asit sentezini inhibe ederek hücre ölümüne neden olur. CH'de hem indüksiyon remisyonunda hem de remisyon idamesinde kullanılır (173,208,209). İndüksiyon remisyonu için sadece subkutan enjeksiyon faydalı bulunmuştur (209). Remisyon idamesinde metotreksat, AZA ve merkaptopurine göre biraz daha fazla etkili bulunmuştur (173). Etki başlangıcı 8 ila 16 hafta içindedir (210). ÜK'deki rolü ise halen araştırılmaktadır. Gebelikte kullanımı kontrendikedir.

Metotreksatın yan etkileri; bulantı, kusma, grip benzeri sendrom, enfeksiyon, sitopeniler, transaminazlarda artış, siroz, oral ülserler ve akciğer toksisitesidir (204).

2.1.7.5. Siklosporin

Siklosporin kalsinörünü seçici olarak inhibe ederek IL-2'yi ve diğer bazı sitokinlerin T lenfositlerinde transkripsiyonunu bozar. İntravenöz kortikosteroidlere yanıt vermeyen şiddetli refrakter ÜK vakalarında siklosporin, kurtarma tedavisi için infliximaba bir alternatif olarak düşünülebilir. Yapılan bir çalışmada bu durumda infliximab ile eşit etkinlik rapor edilmiştir (211).

Siklosporin yan etkileri; nefrotoksisite, hipertansiyon, nörotoksisite, enfeksiyonlar, bulantı, kusma, gingival hiperplazi, hirsutizm, artmış skuamöz hücreli cilt kanseri riski ve iyi huylu veya kötü huylu lenfoproliferatif bozukluklardır (212).

2.1.7.6. Tofasitinib

Tofasitinib, oral yolla kullanılan janus kinaz inhibitörü küçük bir moleküldür. Orta-şiddetli ÜK'de kullanılır. Anti TNF naif ve daha önce anti TNF kullanmış hastalarda etkilidir. Yapılan bir meta-analizde tofasitinibin remisyon indüksiyonunda en yüksek dereceye sahip olduğunu göstermiştir (213,214). İntravenöz kortikosteroidlere yanıt vermeyen ÜK'li hastalarda bir kurtarma tedavisi olarak kullanılıp kullanılmayacağı bilinmemektedir.

Tofasitinib, anti TNF ajanlarınıninkine benzer yan etkilerle ilişkilidir. En yaygınları enfeksiyonlar ve herpes zoster reaktivasyonudur (215).

2.1.7.7. Biyolojik Ajanlar

2.1.7.7.1. Anti Tnf Ajanları

İnfliximab, adalimumab, sertolizumab pegol ve golimumab İBH için kullanılan anti TNF ajanlarıdır. İnfliximab TNF alfa için yüksek bir özgüllüğe ve afiniteye sahip, yüzde 75 insan ve yüzde 25 murin dizilerinden oluşan kimerik bir monoklonal antikordur. Adalimumab TNF-alfaya bağlanan, böylece TNF-alfa reseptör bölgelerine bağlanmayı ve ardından sitokin güdümlü inflamatuvar süreçleri engelleyen rekombinant, tamamen insan monoklonal bir antikordur. Adalimumabın insanlaştırılmış yapısının, infliximab ile karşılaştırıldığında anti-ilaç antikorları oluşturma riskini azalttığı varsayılmaktadır. Golimumab, TNF-alfa aktivitesini nötralize eden tamamen insan monoklonal bir antikordur. Golimumab adalimumabdan

daha az bir yarı ömre sahiptir. Sertolizumab pegol, insanlaştırılmış anti TNF molekülünün Fab parçasıdır (216).

Konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen orta-ağır şiddetli ÜK’de infliximab, adalimumab ve golimumab kullanılır. Anti TNF ajanlarını doğrudan karşılaştıran çalışmalar mevcut değildir. Dolaylı karşılaştırmalar yapan iki meta-analiz infliximabın klinik remisyon indüksiyonu açısından adalimumabdan üstün olduğunu göstermiştir (18,217). Bir meta-analizde de infliximabın klinik yanıtın indüklenmesi için adalimumab ve golimumabdan üstün olduğu sonucuna varılmıştır (18). Anti TNF ajanıyla indüksiyon tedavisine yanıt veren ÜK hastalarında remisyon sürdürülmesinde aynı ilaçla devam önerilir (198).

Konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen orta-şiddetli CH’de infliximab, adalimumab ve sertolizumab pegol kullanılması önerilir. Yapılan bir meta-analizde infliximabın AZA ile kombinasyonu ve adalimumab monoterapisi, remisyon indüksiyonu için sertolizumab pegolden üstün bulunmuştur (22). Anti TNF ajanlarla remisyon sağlanan CH’de, aynı tedavi kullanılarak idame tedavisi önerilir (199).

CH’de kompleks perianal fistüllerde remisyonun başlatılması ve idamesi için infliximab önerilir (199).

Biyolojik ajanların yan etkileri; infüzyon/enjeksiyon yeri reaksiyonları, enfeksiyon, alerjik reaksiyonlar, non Hodgkin lenfoma, hepatosplenik T hücreli lenfoma, melanom, latent tüberküloz ve hepatit B reaktivasyonu, ilacın indüklediği lupus eritematozus, demiyelinizan hastalık, psöriyatik form ve egzematik reaksiyonlar, kalp yetmezliğinde kötüleşmedir (204).

2.1.7.7.2. Selektif Adhezyon Molekül İnhibitörü

Vedolizumab barsak seçici, anti-alfa-4-beta-7 integrin heterodimer adezyon molekülünü hedef alan ve lökosit göçünü inhibe eden hümanize bir monoklonal IgG antikorudur (218,219). Konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt veya intoleransı olan orta-şiddetli aktif ÜK hastalarında remisyon indüksiyonu için vedolizumab tedavisi önerilir (198). İndüksiyon tedavisine yanıt verenlerde remisyon idamesinde de kullanılır. Konvansiyonel tedaviye ve/veya anti TNF tedavisine yetersiz yanıt veren orta-şiddetli Crohn hastalığı olan hastalarda yanıt indüksiyonu ve remisyon için

vedolizumab önerilir. CH ve kompleks perianal fistülü olan hastalarda fistül iyileşmesi için vedolizumab kullanımı için yeterli kanıt yoktur (199).

Vedolizumab yan etkisi, infüzyon reaksiyonları, enfeksiyon, baş ağrısı, artralji, nazofarengeal polip ve progresif multifokal lökoensefalopati'dir (204).

2.1.7.7.3. İnterlökin İnhibitörü

Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ün p-40 alt birimine karşı tamamen insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur. Konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt veya intoleransı olan orta-şiddetli aktif ÜK hastalarında remisyon indüksiyonu için ustekinumab tedavisi önerilir (198). Ustekinumab ile indüksiyon tedavisine yanıt veren ÜK'li hastalarda remisyonun sürdürülmesi için ustekinumaba devam edilir.

Konvansiyonel tedaviye ve/veya anti TNF tedavisine yetersiz yanıt veren orta-şiddetli Crohn hastalığı olan hastalarda remisyon indüksiyonu için ustekinumab önerilir. Ustekinumab ile remisyona ulaşan CH'de klinik remisyon sağlamak için ustekinumaba devam edilmesi önerilir. CH ve kompleks perianal fistülü olan hastalarda fistül iyileşmesi için ustekinumab kullanımını önermek için yeterli kanıt yoktur (199).

Ustekinumab yan etkileri; infüzyon reaksiyonu, cilt kanseri, reverzibl posterior lökoensefalopati ve tüberkülozdur (199).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ARAŞTIRMANIN TÜRÜ

Tek merkezli, retrospektif çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19.01.2022 tarih ve 15-2022 numaralı kararıyla etik kurul onamı alınarak başlanmıştır.

3.2 KATILIMCI SEÇİMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi gastroenteroloji polikliniğine Ocak 2019-Aralık 2021 tarihleri arasında inflamatuvar barsak hastalığı tanısı ile başvuran 656 hasta tarandı.

3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri

- 18- 70 yaş arası hastalar
- İnflamatuvar barsak hastalığı tanısı almış olması
- En az 6 ay ve daha fazla süreyle tedaviye devam eden ve takipte olan hastalar

3.2.2. Dışlama Kriterleri

- İnflamatuvar barsak hastalığı ilişkisiz malignitesi olanlar
- Ağır sistemik kronik hastalığı olanlar (ağır kalp yetmezliği, akciğer yetersizliği ...gibi)

3.3.ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi gastroenteroloji polikliniğine Ocak 2019-Aralık 2021 tarihleri arasında inflamatuvar barsak hastalığı tanısı ile başvuran 656 hasta tarandı. Veriler retrospektif olarak hastaların kayıtlı dosyalarından ve hastane otomasyon sistemi incelenerek elde edildi. Klinik, endoskopik ve histopatolojik olarak ülseratif kolit ve Crohn hastalığı tanısı alan, tarafımızca tedavisi ve takibi yapılan, dahil etme ve dışlama kriterlerimize uyan,

minimum 6 ay olmak üzere tedavi almış, tedavi öncesi ve sonrası kontrol endoskopileri yapılmış olan 182 İBH olgusu çalışmamıza dahil edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, tanı aldıkları yaş, hastalık süresi, sigara kullanımı varsa paket/yıl öyküsü, ailede İBH öyküsü, gastrointestinal sistem operasyon öyküsü, barsak dışı bulguları, laboratuvar bulguları, endoskopik tutulum yerleri, hastalık aktivite indeksleri, kullandıkları ilaçlar, ilaç yan etkileri ve ilaç uyumsuzlukları kayıtlı dosyalarından ve hastane otomasyon sistemi incelenerek kayıt edildi. İlaç yan etkileri; yan etki ve ciddi yan etki olarak iki grupta değerlendirildi. Ciddi yan etki; hayati tehlikeye, hastane yatışına, kalıcı veya belirgin iş göremezliğe neden olabilecek etki olarak değerlendirildi.

182 İBH olgusunun tedavi öncesi ve sonrası klinik ve endoskopik aktivite indeksleri hastaların kayıtlı dosyalarından ve hastane otomasyon sistemindeki verilerinden hesaplanarak kayıt edildi. Crohn hastalarından hastalığı nedeni ile opere olanlar klinik ve endoskopik skorlamalara dahil edilmedi. 182 İBH olgusundan 108 ÜK ve opere olmamış 53 CH'nin tedavi öncesi ve sonrası klinik ve endoskopik aktivite indeksleri karşılaştırıldı.

Hastalığın yaygınlık derecesi ÜK ve CH için Montreal sınıflaması kullanılarak yapıldı (71,126). ÜK için proktit, sol taraflı kolit ve ekstensif kolit olarak belirtildi. CH için ileal, ileokolonik, kolonik, izole üst GİS tutulumu olarak belirtildi. CH'de hastalık davranışı Montreal sınıflamasına göre inflamatuvar, strüktüran, penetran ve perianal hastalık olarak belirtildi.

Ülseratif kolit klinik aktivite değerlendirmesi Mayo Klinik Skor, endoskopik aktivite değerlendirmesi ise Mayo Endoskopik Skor kullanılarak yapıldı (80). Mayo Klinik Skor için puanlama (0-12) arasında değişmekte olup (0-2 puan) arası klinik remisyon, (3-5 puan) arası hafif aktivite, (6-10 puan) arası orta aktivite, (11-12 puan) arası ciddi aktivite olarak belirtildi. Mayo Endoskopik Skor puanlaması (0-3 puan) arasında değişmekte olup remisyon (<2 puan) olarak belirtildi (6).

Crohn hastalığı klinik aktivite değerlendirmesi için CDAI ve endoskopik aktivite değerlendirmesi için SES-CD skorları kullanıldı (147,153). CDAI için remisyon (<150 puan), hafif şiddetli aktivite (150-220 puan), orta şiddetli aktivite

(220-450 puan), ağır aktivite (>450 puan) olarak belirtildi ve CDAI skorunda 70 puanlık düşüş klinik yanıt olarak kabul edildi. SES-CD skorlamasına göre remisyon (0-2 puan), hafif endoskopik aktivite (3-6 puan), orta endoskopik aktivite (7-15 puan), ağır endoskopik aktivite (>15 puan) olarak belirtildi (155).

Tedavi yanıtı, tam remisyon (klinik ve endoskopik remisyonu içeren), parsiyel remisyon (klinik veya endoskopik remisyon) ve cevapsız (klinik ve endoskopik olarak yanıtızsız) olarak 3 grupta değerlendirildi.

Ayrıca çalışma için eksik bilgiler hastalarla veya birinci derece yakınlarıyla birebir görüşme yöntemi (poliklinik kontrolü esnasında veya telefon) ile öğrenildi. Hastaların hiçbir kimlik bilgisi kullanılmadı. Her hasta için bir form oluşturularak bilgileri Excel'e aktarıldı.

Hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit gibi hemogram değerleri Roche COBAS 8000 cihazında; üre, kreatinin, AST, ALT albümin, CRP ve diğer biyokimyasal değerleri Mindray CAL 8000 cihazında çalışıldı.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

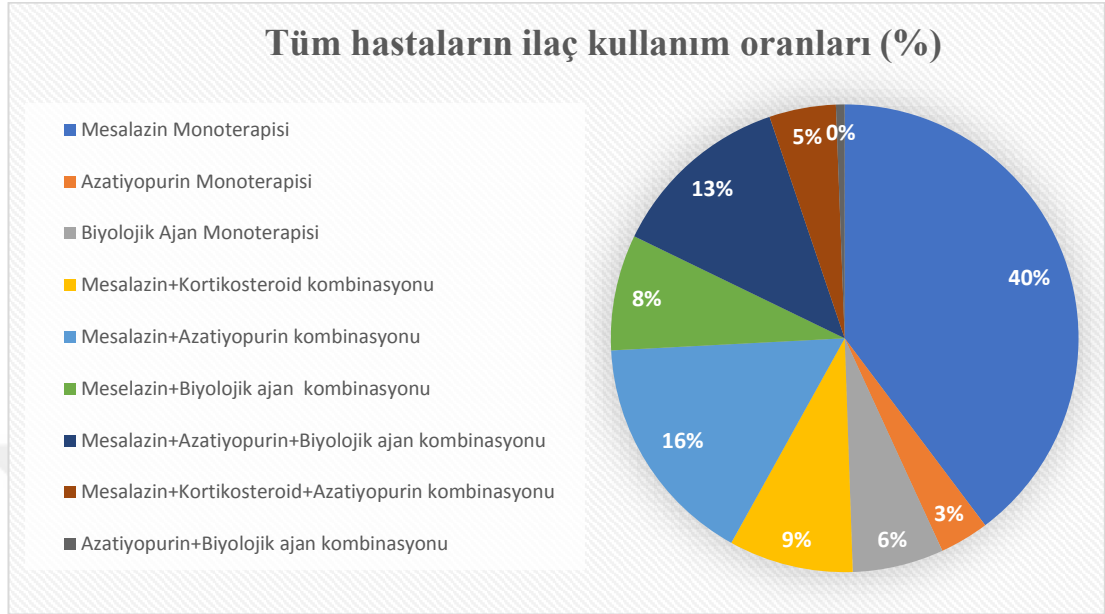
İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics for Windows 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testiyle analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için dağılımı normal olan verilerde ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı anormal olanlar için ortanca interquartile range (%25-75) olarak verildi. İki grubun normal dağılım olan sayısal verilerini karşılaştırmak için independent sample t-test, dağılımı normal olmayan sayısal verilerini karşılaştırmak için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin iki grup karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Çok bölmeli karşılaştırılması Bonferroni düzeltmesi yapılarak uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası nonparametrik değerlerinin karşılaştırılmasının değerlendirilmesinde Wilcoxon testi kullanıldı. Korelasyon analizleri Spearman korelasyon analizi ile yapıldı. Cevapsızlık durumunu belirleyen faktörlerin çok değişkenli analizi lojistik regresyon analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

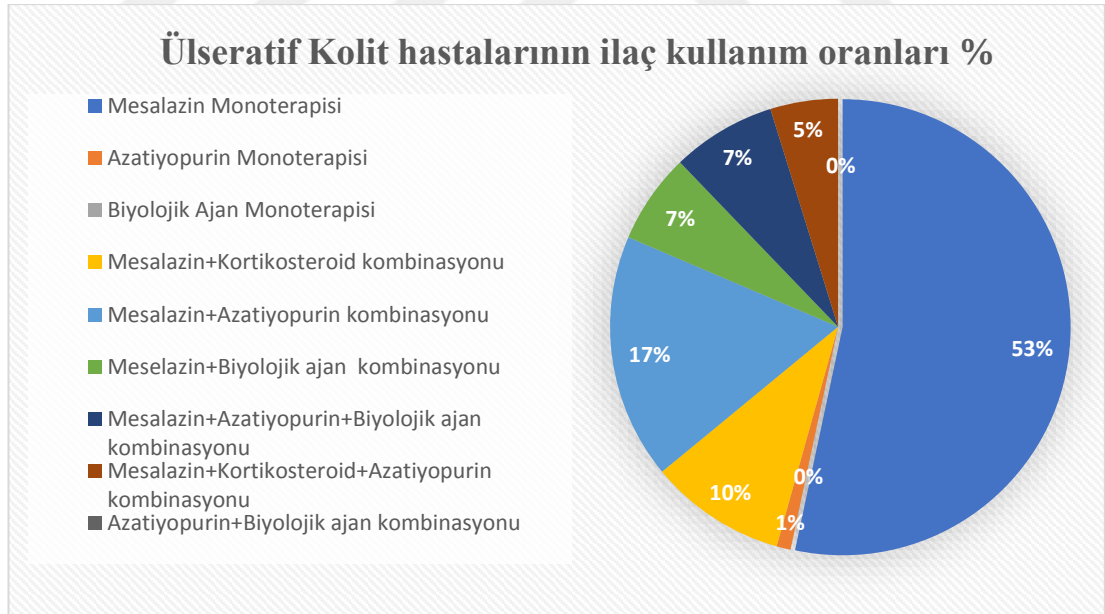
Çalışmaya 115'i (%63,2) erkek, 67'si kadın (%36,8) olmak üzere 182 inflamatuvar barsak hastası dahil edildi. Hastaların yaşları ortanca 41,0 (IQR 32,7-51,0) yıl idi. Hastalık süreleri ortanca 7 (IQR 3-11) yıl arasında değişmekteydi. Çalışmaya katılanların 108'i (%59,3) ÜK, 74'ü (%40,6) CH tanılıydı. ÜK ve CH hastalarının yaşları, hastalık süreleri, aile öyküsü ve tanı yaşı benzerken, ÜK hasta grubunda erkek cinsiyet CH hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla %70,4 ile %52,2, $p=0,015$). Sigara kullanım oranı ve ekstraintestinal bulgular CH hasta grubunda ÜK'ye göre daha sıklıkla (sırasıyla, $p=0,024$ ve $p=0,001$). ÜK hasta grubunda operasyon öyküsü yok iken CH'lerin %28,4'ünde operasyon öyküsü mevcuttu. ÜK hasta grubunun hastalık tutulum yerine göre %13,9'u proktit, %24,1'i sol taraflı kolit, %62'si ekstensif kolitti. CH hasta grubunun hastalık tutulum yerine göre %23'ü ileal, %70,3'ü ileokolonik, %6,8'i kolonikti. CH'de hastalık davranışına göre %52,7'si inflamatuvar, %32,5'i striktüran, %14,8'i penetran karakterde iken %10,3'ünün ise perianal hastalığı vardı. Laboratuvar bulgularından hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, üre, kreatinin, AST, amilaz, lipaz, albümin ve sedimentasyon değerleri her iki grupta benzer saptandı. CRP değeri CH hasta grubunda daha yüksek saptandı ($p=0,032$). Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar bulguları ve ÜK ile CH hastalarının karşılaştırılması Tablo 8'de verilmiştir.

Tüm hastaların %95,6'sı medikal tedavi alırken tedavi almayan 8 hastanın 5'i ÜK ve 3'ü CH idi. Tüm hastaların %26,9'u biyolojik ajan tedavisi kullanmakta iken çoğunlukla biyolojik ajan olarak infliximab tercih edilmişti. ÜK hastalarında mesalazin kullanımı daha sık iken CH'de biyolojik ajan kullanımı daha sık idi, diğer ilaç kullanım oranları ise iki grup arasında benzerdi. Mesalazin monoterapisi alan ÜK hastaları CH grubuna göre daha yüksek orandaydı (%52,4 ile %19,7, $p<0,001$). Biyolojik ajan monoterapisi alan CH hasta grubu ÜK hastalarına göre daha yüksek orandaydı (%15,5 ile %0, $p<0,001$). Mesalazin+azatioprin+biyolojik ajan kombinasyon tedavisi CH'de daha sıklıkla ($p=0,02$). Diğer tedavi rejimlerinde her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tüm hastaların ilaç kullanım oranları Şekil 1'de verilmiştir. Tüm hastaların, ÜK ve CH grubunun ilaç kullanımlarının

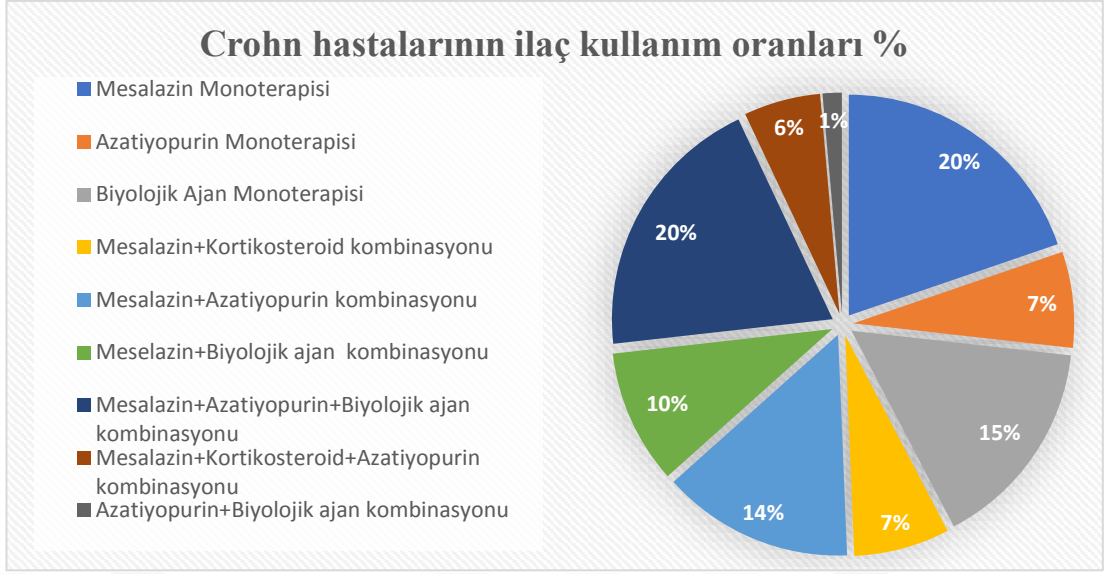
karşılaştırılmalı tablosu Tablo 9’da verilmiştir. ÜK hastalarının ilaç kullanım oranları Şekil 2’de verilmiştir. Crohn hastalarının ilaç kullanım oranları Şekil 3’de verilmiştir.



Şekil 1. Tüm hastaların ilaç kullanım oranları



Şekil 2. Ülseratif Kolit hastalarının ilaç kullanım oranları



Şekil 3. Crohn hastalarının ilaç kullanım oranları

Tablo 8: Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar bulguları ve Ülseratif Kolit ile Crohn hastalarının karşılaştırılması

	Total (N=182)	Ülseratif Kolit (N=108)	Crohn Hastalığı (N=74)	p
Demografik ve klinik karakteristikler				
Yaş (yıl), Median (Q1-Q3)	41,0 (32,7-51,0)	41,0 (34,2-51,0)	41,0 (30,7-48,5)	0,361
Cinsiyet, n/N (%)	Erkek	115/182 (63,2)	76/108 (70,4)	0,015
Sigara kullanımı, n/N (%)	73/182 (40,1)	36/108 (33,3)	37/74 (50)	0,024
Sigara (paket/yıl), Median (Q1-Q3)	10,0 (5,0-20,0)	10,0 (5,0-20,0)	15,0 (6,5-30,0)	0,255
Aile Öyküsü, n/N (%)	12/182 (11,5)	4/108 (3,7)	8/74 (10,8)	0,058
Operasyon öyküsü, n/N (%)	21/182 (11,5)		21/74 (28,4)	
	İnce barsak operasyonu		1/74 (1,4)	
	İleoçekal rezeksiyon		14/74 (18,9)	
	Sağ hemikolektomi		6/74 (8,1)	
	Proktit	15/108 (13,9)		
	Sol taraflı kolit	26/108 (24,1)		
	Ekstensif kolit	67/108 (62,0)		
Tutulum yeri, n/N (%)	İleal		17/74 (23,0)	
	İleokolonik		52/74 (70,3)	
	Kolonik		5/74 (6,8)	
	İnflamatuvar		39/74 (52,7)	
	Striktürel		24/74 (32,5)	
Hastalık davranışı, n/N (%)	Penetran		11/74 (14,8)	
	Perianal hastalık		10/74 (10,3)	
Ekstraintestinal bulgu, n/N (%)	86/182 (47,3)	39/108 (36,1)	47/74 (63,5)	0,001
Hastalık süresi (yıl), Median (Q1-Q3)	7 (3-11)	7 (3-10)	6,5 (3-13,25)	0,524
Tanı yaşı (yıl), Median (Q1-Q3)	32 (24-40)	34 (25,25-43)	31 (22-37,5)	0,081
Laboratuvar Bulguları				
Hemoglobin (g/dL), Mean±Std	13,2±2,2	13,4±2,3	12,9±2,0	0,193
Hematokrit (%), Mean±Std	39,5±5,2	39,8±5,6	38,9±5,1	0,295
Trombosit (10 ³ /uL), Median (Q1-Q3)	265 (215-317)	265 (212-319)	264 (233-311)	0,828
Lökosit (10 ³ /uL), Mean±Std	7176±2040	7134±1926	7237±220	0,747
Üre (mg/dL), Median (Q1-Q3)	26 (21-31)	27 (21-32)	25 (21-30)	0,401
Kreatinin (mg/dL), Median (Q1-Q3)	0,78 (0,63-0,90)	0,80 (0,66-0,89)	0,75 (0,60-0,91)	0,158

AST (U/L), Median (Q1-Q3)	17,5 (14,0-21,0)	18,0 (14,0-21,0)	17,0 (14,0-21,0)	0,876
ALT (U/L), Median (Q1-Q3)	15,0 (11,0-23,0)	16,0 (12,0-24,0)	13,5 (10,0-21,2)	0,039
Amilaz (U/L), Median (Q1-Q3)	68,0 (53,0-84,5)	68,5 (53,2-82,0)	67,0 (52,5-89,5)	0,781
Lipaz (U/L), Median (Q1-Q3)	30,0 (23,0-42,0)	30,0 (23,0-40,0)	31,0 (23,5-42,0)	0,359
Albümin (g/L), Mean±Std	4,43±0,3	4,4±0,35	4,3±0,35	0,061
CRP (mg/L), Median (Q1-Q3)	3,0 (0,9-6,05)	1,8 (0,9-5,4)	3,8 (1,4-9,0)	0,032
Sedimentasyon (mm/saat), Median (Q1-Q3)	12,0 (5,0-24,0)	12,0 (5,0-24,0)	16,0- (5-25)	0,606

ALT: Alanin amino transferaz, AST: Aspartat amino transferez, CRP: C-reaktif protein

Tablo 9: Tüm hastaların ilaç kullanım oranları, Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının ilaç kullanımlarının karşılaştırılması

	Total (N=182)	Ülseratif Kolit (N=108)	Crohn Hastalığı (N=74)	p
İlaç Kullanımı, n/N (%)	174/182 (95,6)	103/108 (95,4)	71/74 (95,9)	0,852
Mesalazin, n/N (%)	155/182 (85,2)	102/108 (94,4)	53/74 (71,6)	<0,001
Kortikosteroid, n/N (%)	26/182 (14,3)	17/108 (15,7)	9/74 (12,2)	0,498
Azatioprin, n/N (%)	65/182 (35,7)	31/108 (29,7)	34/74 (45,9)	0,017
Biyolojik Ajan, n/N (%)	49/182 (26,9)	15/108 (13,9)	34/74 (45,9)	<0,001
İnfliximab	30/182 (83,0)	9/108 (8,3)	21/74 (28,4)	<0,001
Adalimumab	12/182 (6,6)	4/108 (3,7)	8/74 (10,8)	0,058
Vedolizumab	4/182 (2,2)	1/108 (0,9)	3/74 (4,1)	0,157
Diğer	3/182 (1,6)	1/108 (0,9)	2/74 (2,7)	0,355
Mesalazin Monoterapisi, n/N (%)	69/174 (39,7)	55/103 (53,4)	14/71 (19,7)	<0,001
Azatioprin Monoterapisi, n/N (%)	6/174 (3,4)	1/103 (1,0)	5/71 (7,0)	0,031
Biyolojik Ajan Monoterapisi, n/N (%)	11/174 (6,3)	0/103 (0)	11/71 (15,5)	<0,001
Mesalazin+Kortikosteroid, n/N (%)	15/174 (8,6)	10/103 (9,7)	5/71 (7,0)	0,538
Mesalazin+Azatioprin, n/N (%)	28/174 (16,1)	18/103 (17,4)	10/71 (14,0)	0,550
Mesalazin+Biyolojik Ajan, n/N (%)	14/174 (8,0)	7/103 (6,4)	7/71 (9,8)	0,465
Mesalazin+Azatioprin+Biyolojik ajan, n/N (%)	22/174 (12,6)	8/103 (7,4)	14/71 (19,7)	0,020
Mesalazin+Kortikosteroid+Azatioprin, n/N (%)	8/174 (4,6)	4/103 (3,8)	4/71 (5,6)	0,588
Azatioprin+Biyolojik Ajan, n/N (%)	1/174 (0,6)	0/103 (0)	1/71 (1,4)	0,227

Tüm ÜK ve opere olmamış CH'lerin %85,7'si medikal tedaviyle tam veya parsiyel remisyona girerken, %14,3'ü ise cevapsızdı. ÜK hasta grubunun tam remisyona girme oranı CH'ye göre anlamlı yüksek iken, CH hasta grubunun parsiyel remisyona girme oranı daha yüksekti (sırasıyla %58,3 ile %18,8 ve %28,7 ile %64,1, $p<0,001$). Her iki grubun cevapsızlık oranları ise benzerdi. Tüm hastaların, ÜK ve CH grubunun tam remisyon, parsiyel remisyon ve cevapsızlık oranları Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Tüm hastalarda, ülseratif kolit ve Crohn hasta gruplarında uygulanan tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi

	Tüm grup (N=161)	Ülseratif Kolit (N=108)	Crohn Hastalığı (N=53)	P
Tam Remisyon, n/N (%)	73/161 (45,3)	63/108 (58,3)*	10/53 (18,8)	
Parsiyel Remisyon, n/N (%)	65/161 (40,4)	31/108 (28,7)	34/53 (64,1)*	<0,001
Cevapsız, n/N (%)	23/161 (14,3)	14/108 (12,9)	9/53 (16,9)	

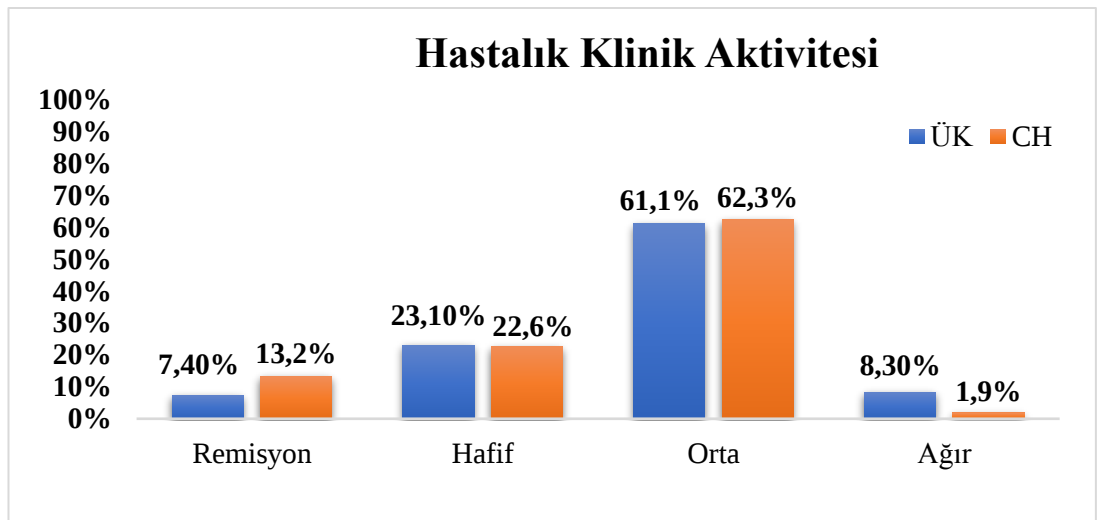
* $p<0,05$

Çalışmaya katılan ÜK hastalarının tedavi öncesi Mayo klinik skora göre %7,4'ü remisyonda, %23,1'i hafif, %61,1'i orta, %8,3'ü ağır aktiviteydi. ÜK hasta grubunun tedavi öncesi Mayo endoskopik skora göre %10,2'si remisyonda, %23,1'i hafif, %42,6'sı orta, %24,1'i ağır endoskopik aktiviteye sahipti. ÜK hasta grubunun Mayo klinik skoru ortanca değeri 7 (5-9), Mayo endoskopik skoru ortanca değeri ise 2 (1-2) saptandı. Crohn hastalarından operasyon öyküsü olan 21 hasta, klinik aktivite skorlamasına ve endoskopik skorlamaya dahil edilmeyerek toplamda 53 Crohn hastasının klinik ve endoskopik skorları değerlendirildi. CH'lerin CDAI skoruna göre %13,2'si remisyonda, %22,6'sı hafif, %62,3'ü orta, %1,9'u ağır klinik aktiviteydi. CH hasta grubunun SES-CD skoruna göre %52,3'ü hafif, %47,2'si orta endoskopik aktiviteydi. Crohn hastalarının CDAI skoru ortanca değeri 301 (194-342), SES-CD skoru ortanca değeri 6,0 (4,5-9,0) saptandı (Tablo 4). Çalışmaya katılan ÜK ve CH gruplarının tedavi öncesi klinik aktivite durumları Şekil 4'de verilmiştir.

Tablo 11: Tedavi öncesi ülseratif kolit ve Crohn hastalarının klinik ve endoskopik skorları

		Ülseratif Kolit (N=108)	Crohn Hastalığı (N=53)
Mayo Klinik Şiddeti, n/N (%)	Remisyon	8/108 (7,4)	
	Hafif	25/108 (23,1)	
	Orta	66/108 (61,1)	
	Ağır	9/108 (8,3)	
Mayo Klinik Skoru, Median (Q1-Q3)		7 (5-9)	
Mayo Endoskopik Skor Şiddeti, n/N (%)	Remisyon	11/108 (10,2)	
	Hafif	25/108 (23,1)	
	Orta	46/108 (42,6)	
	Ağır	26/108 (24,1)	
Mayo Endoskopik Skoru, Median (Q1-Q3)		2 (1-2)	
CDAI, n/N (%)	Remisyon		7/53 (13,2)
	Hafif		12/53 (22,6)
	Orta		33/53 (62,3)
	Ağır		1/53 (1,9)
CDAI Skoru, Median (Q1-Q3)			301 (194-342)
SES-CD Şiddeti, n/N (%)	Remisyon		0/53 (0)
	Hafif		28/53 (52,3)
	Orta		25/53 (47,2)
	Ağır		0/53 (0)
SES-CD Skoru, Median (Q1-Q3)			6,0 (4,5-9,0)

CDAI: Crohn hastalığı aktivite indeksi, SES-CD: Crohn hastalığı için basit endoskopik skorlama



Şekil 4. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının tedavi öncesi klinik aktivite durumları

Çalışmaya katılan ÜK hasta grubunun tümünün tedaviyle Mayo klinik skorlarında ve Mayo endoskopik skorlarında anlamlı düşüş saptandı ($p<0,001$). Mesalazin, mesalazin+kortikosteroid, mesalazin+azatioprin, mesalazin+biyolojik ajan tedavisini alan hastalarda hem klinik hem de endoskopik skorlarında anlamlı düşüş saptanırken, mesalazin+azatioprin+kortikosteroid alan grupta klinik ve endoskopik aktivite skorlarında anlamlı düşüş saptanmadı. Mesalazin+azatioprin+biyolojik ajan alan grubun tedaviyle klinik aktivite skorlarında anlamlı düşüş saptanırken ($p=0,025$), endoskopik skorlarında anlamlı düşüş saptanmadı ($p=0,139$) (Tablo 12).

Çalışmaya katılan opere olmayan Crohn hastalarının tümünde tedaviyle CDAI skorlarında ve SES-CD skorlarında anlamlı düşüş saptandı ($p<0,001$). Mesalazin, mesalazin+kortikosteroid, mesalazin+azatioprin, azatioprin monoterapisi ve mesalazin+azatioprin+biyolojik ajan alan hastaların CDAI skorlarında anlamlı düşüş saptandı (sırasıyla $p<0,005$, $p=0,043$, $p=0,043$, $p=0,043$, $p=0,005$). Mesalazin monoterapisi, mesalazin+azatioprin+biyolojik ajan alan hastaların SES-CD skorlarında anlamlı düşüş saptandı ($p=0,007$ ve $p=0,008$) (Tablo 13)

Ülseratif kolit hastalarında tedavi hedefi olarak tam remisyon açısından bakıldığında mesalazin monoterapisi hastaların %69'unda klinik, %40'ında endoskopik remisyon sağlandı. Aynı şekilde mesalazin + azatioprin kombinasyon tedavisinde hastaların %61'inde klinik, %50'sinde endoskopik remisyon sağlanırken, mesalazin+ biyolojik ajan alan hastalarında %25'inde klinik remisyon, %25,2'sinde endoskopik remisyon sağlandı. Mesalazin+azatioprin+biyolojik ajan hastaların %57,1'inde klinik remisyon sağlanırken %27,6'sında endoskopik remisyon sağlandı (Tablo 14).

Crohn hastalarında tedavi hedefi olarak tam remisyon açısından bakıldığında mesalazin monoterapisi hastaların %60'ında klinik, %10'unda endoskopik remisyon sağlandı. Aynı şekilde biyolojik ajan monoterapisi alan hastaların %37,5'inde klinik, %25'inde endoskopik remisyon sağlandı. Mesalazin+ azatioprin+ biyolojik ajan kombinasyon tedavisinde ise hastaların %70'inde klinik remisyon sağlanırken %40'ında endoskopik remisyon sağlandı (Tablo 15).

Tablo 12: Ülseratif kolit hastalarının kullanılan ilaçlara göre tedavi öncesi ve sonrası Mayo klinik skorlarının ve Mayo endoskopik skorlarının karşılaştırılması

		Tedavi Öncesi Mayo Klinik Skor	Tedavi Sonrası Mayo Klinik Skor	Tedavi Öncesi Mayo Endoskopik Skor	Tedavi Sonrası Mayo Endoskopik Skor	P
Ülseratif Kolit	Tüm grup Median (Q1-Q3) (N=108)	7 (5-9)	2 (1-4,7)	2 (1-2)	1 (0-1)	<0,001 ^a <0,001 ^b
	Mesalazin monoterapisi Median (Q1-Q3) (n=54)	6 (4-8,2)	2 (1-3,2)	2 (1-2,2)	1 (0-1)	<0,001 ^a <0,001 ^b
	Mesalazin+Kortikosteroid Median (Q1-Q3) (n=10)	9 (7,7-10)	3 (1,7-10)	2 (2-3)	1 (1-2)	0,017 ^a 0,024 ^b
	Mesalazin+Azatioprin Median (Q1-Q3) (n=18)	7,5 (6-9)	2 (0,7-4,2)	2 (1-2,2)	0,5 (0-1)	0,001 ^a 0,005 ^b
	Mesalazin+Azatioprin+Kortikosteroid Median (Q1-Q3) (n=5)	9 (7-10)	2 (1,5-5)	3 (1,5-3)	1 (0,5-1,5)	0,066 ^a 0,066 ^b
	Mesalazin+Biyolojik Median (Q1-Q3) (n=7)	9 (5-10)	2 (1-6)	2 (2-3)	1 (1-2)	0,028 ^a 0,024 ^b
	Mesalazin+ Azatioprin +Biyolojik Median (Q1-Q3) (n=8)	8,5 (7,2-11,5)	4,5 (2,2-5)	2,5 (2-3)	1,5 (0,2-2)	0,025 ^a 0,139 ^b
	Azatioprin monoterapisi Median (Q1-Q3) (n=1)	4 (4-4)	1 (1-1)	1 (1-1)	0 (0-0)	*
	İlaçsız Median (Q1-Q3) (n=5)	8 (4-9)	5 (0,5-6,5)	2 (1-2,5)	1 (0-2)	0,660 ^a 0,157 ^b

^a= Tedavi öncesi Mayo Klinik skor ile tedavi sonrası Mayo Klinik skor

^b= Tedavi öncesi Mayo endoskopik skor ile tedavi sonrası Mayo endoskopik skor

*Vaka ağırlıklarının toplamı 1'e eşit veya daha küçük olduğu için korelasyon ve t hesaplanamadı.

Tablo 13: Crohn hastalarının tedavi öncesi ve sonrası CDAİ skorlarının ve SES-CD skorlarının karşılaştırılması

		Tedavi Öncesi CDAİ Klinik Skor	Tedavi Sonrası CDAİ Klinik Skor	Tedavi Öncesi SES- CD Skor	Tedavi Sonrası SES- CD Skor	P
Crohn Hastalığı	Tüm grup, Median (Q1-Q3) (N=53)	301 (194-342)	147 (81,5-195)	6 (4,5-9)	4 (3-6)	<0,001 ^{a, b}
	Mesalazin monoterapisi Median (Q1-Q3) (n=10)	309 (139-341)	107 (47-166)	5,0 (4,0-6,7)	3,5 (3,0-4,2)	<0,005 ^a 0,007 ^b
	Mesalazin+Kortikosteroid Median (Q1-Q3) (n=5)	266 (136-336)	127 (71-219)	4,0 (4,0-7,0)	4,0 (3,0-6,5)	0,043 ^a 0,461 ^b
	Mesalazin+Azatioprin Median (Q1-Q3) (n=5)	325 (157-366)	140 (91-276)	9,0 (4,5-9,0)	4,0 (3,5-7,0)	0,043 ^a 0,109 ^b
	Mesalazin+Azatioprin+Kortikosteroid Median (Q1-Q3) (n=4)	291 (224-346)	185 (122-262)	4,5 (4,0-5,7)	2,5 (0,0-5,7)	0,068 ^a 0,285 ^b
	5-ASA+Biyolojik Median (Q1-Q2) (n=3)	315 (138-315)	154 (132-154)	6 (4-6)	5 (3-5)	0,285 ^a 0,276 ^b
	Mesalazin+ Azatioprin +Biyolojik Median (Q1-Q3) (n=10)	321 (258-397)	91 (67-256)	8,5 (6,5-9,0)	3,5 (1,0-7,0)	0,005 ^a 0,008 ^b
	Azatioprin monoterapisi Median (Q1-Q3) (n=5)	205 (149-322)	74 (39-227)	7 (6-9)	7 (0-9)	0,043 ^a 0,461 ^b
	Biyolojik ajan monoterapisi Median (Q1-Q3) (n=8)	315 (224-391)	171 (141-212)	8 (5-9)	5,0 (1,5-7,5)	0,012 ^a 0,074 ^b
	Biyolojik ajan+ Azatiyopurin, Median (Q1-Q3) (n=1)	151	190	5	6	*
	İlaç kullanmayan, Median (Q1-Q2) (n=2)	223 (192-223)	162 (154-162)	5 (3-5)	2,5 (0,0-2,5)	0,180 ^a 0,180 ^b

CDAİ: Crohn hastalığı aktivite indeksi, SES-CD: Crohn hastalığı için basit endoskopik skorlama

^a= Tedavi öncesi CDAİ skor ile tedavi sonrası CDAİ skor ^b= Tedavi öncesi SES-CD skor ile tedavi sonrası SES-CD skor

*Vaka ağırlıklarının toplamı 1'e eşit veya daha küçük olduğu için korelasyon ve t hesaplanamadı.

Tablo 14: Ülseratif kolit hastalarında kullanılan ilaçlara göre klinik ve endoskopik skor şiddetlerinin karşılaştırılması

	Ülseratif Kolit (Klinik Skor)								Ülseratif Kolit (Endoskopik Skor)							
	Tedavi öncesi				Tedavi Sonrası				Tedavi öncesi				Tedavi Sonrası			
	Remisyon	Hafif	Orta	Ağır	Remisyon	Hafif	Orta	Ağır	Remisyon	Hafif	Orta	Ağır	Remisyon	Hafif	Orta	Ağır
Mesalazin Monoterapisi (n=55)	%10,9	%34,5	%49,1	%5,5	%69,1	%16,1	%14,5	%0	%18,2	%25,5	%40,0	%16,4	%40,0	%45,5	%15,5	%0
Mesalazin+AZA (n=18)	%5,6	%11,1	%77,8	%5,6	%61,1	%27,8	%5,6	%5,6	%0	%33,3	%44,4	%22,2	%50	%33,3	%5,6	%11,1
Mesalazin+Biyolojik ajan (n=7)	%0	%28,6	%57,1	%14,3	%57,1	%14,3	%28,6	%50	%0	%14,3	%57,1	%28,6	%28,6	%57,1	%14,3	%0
Mesa+AZA+Biyolojik ajan (n=8)	%0	%12,5	%62,5	%25	%25	%50	%25	%0	%0	%12,5	%37,5	%50	%25,2	%25	%37,5	%12,5
Mesalazin+Steroid (n=10)	%0	%0	%80	%20	%50	%10	%30	%10	%0	%10	%50	%40	%10	%50	%30	%10

Tablo 15: Crohn hastalarında kullanılan ilaçlara göre klinik ve endoskopik skor şiddetlerinin karşılaştırılması

	Crohn Hastalığı (Klinik Skor)								Crohn Hastalığı (Endoskopik Skor)							
	Tedavi Öncesi				Tedavi Sonrası				Tedavi öncesi				Tedavi Sonrası			
	Remisyon	Hafif	Orta	Ağır	Remisyon	Hafif	Orta	Ağır	Remisyon	Hafif	Orta	Ağır	Remisyon	Hafif	Orta	Ağır
Mesalazin Monoterapisi (n=10)	%30	%10	%60	%0	%60	%40	%0	%0	%0	%80	%20	%0	%10	%90	%0	%0
Mesalazin+AZA+Biyolojik ajan (n=10)	%0	%10	%80	%10	%70	%0	%30	%0	%0	%20	%80	%0	%40	%30	%30	%0
Biyolojik ajan monoterapisi (n=8)	%12,5	%12,5	%75	%0	%37,5	%50	%12,5	%0	%0	%37,5	%62,5	%0	%25	%50	%25	%0

İnflamatuvar barsak hastalığına sahip 182 hastadan opere olan 21 CH dışlandığında toplam 161 hastanın 138'inde (%85,7) parsiyel veya tam remisyon sağlanmıştı. Parsiyel veya tam remisyona giren hastalarla tedaviye cevapsız hastaların demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo 16'da verilmiştir. Tam veya parsiyel remisyon sağlanmayan hastaların lökosit sayıları yüksek, AST ve albümin değerleri ise remisyon sağlananlara göre düşüktü. Tedaviye cevapsızlık durumunu etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi yapıldığında yaş (yıl), erkek cinsiyet, albumin (g/L), AST (U/L), lökosit (log) ($10^3/uL$) değerlerine bakıldığında sadece albümin değeri bağımsız değişken olarak saptandı ($p=0,037$, %95 CI 0,080-0,927) (Tablo 17).

Tablo 16: Parsiyel ve/veya tam remisyona giren hastalarla tedaviye cevapsız hastaların demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Parsiyel ve/veya Tam Remisyon (N=138)	Cevapsız (N=23)	p
Yaş (yıl), Median (Q1-Q3)	40,5 (33,0-51,0)	40 (28-46)	0,250
Erkek cinsiyet, n/N (%)	84/138 (60,8)	17/23 (73,9)	0,231
Hastalık süresi (yıl), Median (Q1-Q3)	7,0 (3,0-10,2)	6 (2-10)	0,245
Tanı anı yaşı (yıl), Median (Q1-Q3)	31,5 (25,0-41,0)	32 (22-39)	0,457
Sigara kullanımı, n/N (%)	53/138 (38,4)	9/23 (39,1)	0,947
Hemoglobin (g/dL), Median (Q1-Q3)	13,7 (11,6-15,0)	13,8 (11,7-15,0)	0,985
Hematokrit (%), Median (Q1-Q3)	41,0 (35,5-44,0)	41,0 (37,0-44,4)	0,739
Trombosit ($10^3/uL$), Median (Q1-Q3)	257 (212-317)	299 (248-360)	0,078
Lökosit ($10^3/uL$), Median (Q1-Q3)	6965 (5637-8102)	8240 (5900-9700)	0,042
Sedimentasyon (mm/saat), Median (Q1-Q3)	11 (5-24)	14 (3-29)	0,751
Üre (mg/dL), Median (Q1-Q3)	26 (21-31)	27 (24-29)	0,688
Kreatinin (mg/dL), Median (Q1-Q3)	0,78 (0,62-0,89)	0,80 (0,66-0,90)	0,608
AST (U/L), Median (Q1-Q3)	18 (15-21)	14 (12-19)	0,045
ALT (U/L), Median (Q1-Q3)	14 (11-21)	18 (9-23)	0,618
Amilaz (U/L), Median (Q1-Q3)	69,0 (56,5-84,0)	69 (48-86)	0,524

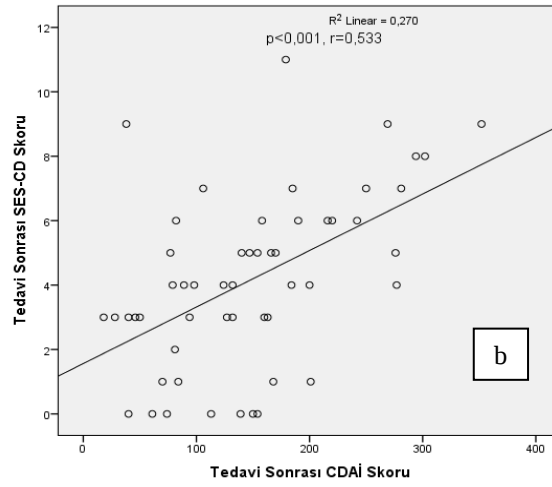
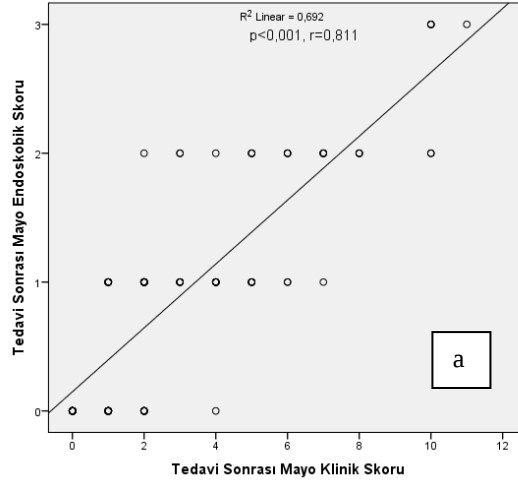
Lipaz (U/L), Median (Q1-Q3)	30 (24-39)	33 (19-49)	0,708
Albümün (g/L), Median (Q1-Q3)	4,5 (4,3-4,7)	4,3 (4,1-4,6)	0,006
CRP (mg/L), Median (Q1-Q3)	2,2 (0,9-5,6)	4,3 (1,2-10)	0,218

AST: Aspartat amino tranferaz, ALT: Alanin amino tranferaz, CRP: C-reaktive protein

Tablo 17: Cevapsızlık durumunu belirleyen faktörlerin çok değişkenli analizi

		B	p	Exp(B)	95% C.I.	
					Lower	Upper
Değişkenler	Erkek Cinsiyet	0,972	0,079	2,642	0,894	7,808
	AST (U/L)	-0,037	0,360	0,964	0,890	1,043
	Albumin (g/L)	-1,302	0,037	0,272	0,080	0,927
	Yaş (yıl)	-0,024	0,218	0,977	0,940	1,014
	Lökosit (log) (10³/uL)	2,576	0,210	13,140	0,235	735,745

Ülseratif kolit hastalarında tedavi öncesi Mayo klinik skoru, tedavi öncesi Mayo endoskopik skoru ile pozitif korele idi ($p<0,001$, $r=0,797$). ÜK hastalarında tedavi sonrası Mayo klinik skoru, tedavi sonrası Mayo endoskopik skoru ile pozitif korele idi ($p<0,001$, $r=0,811$) (Şekil 5a). CH’lerde tedavi öncesi CDAI skoru, tedavi öncesi SES-CD skoru ile pozitif korele idi ($p<0,001$, $r=0,559$). CH’lerde tedavi sonrası CDAI skoru tedavi sonrası SES-CD skoru ile pozitif korele idi ($p<0,001$, $r=0,533$) (Şekil 5b).



Şekil 5. Ülseratif Kolit hastalarında tedavi sonrası Mayo klinik skoru ile tedavi sonrası Mayo endoskopik skorunun korelasyonu (a) ve Crohn hastalarında tedavi sonrası CDAI skoru ile tedavi sonrası SES-CD skorunun korelasyonu (b)

Çalışmamızda mesalazin kullanan 155 hastanın %9'unda yan etki, %1,9'unda ciddi yan etki görüldü. Ciddi yan etkileri; böbrek yetmezliği, akut perikardit ve akut pankreatitti. Kortikosteroid kullanan 26 hastanın %50'sinde yan etki, %3,8'inde ciddi yan etki görüldü. Ciddi yan etkisi olarak avasküler nekroz görüldü. AZA kullanan 65 hastanın %27,6'sında yan etki, %9,2'sinde ciddi yan etki görüldü. Ciddi yan etki olarak transaminazlarda yükselme ve lökopeni görüldü. Biyolojik ajan kullanan hastaların %22,4'ünde yan etki, %6,1'inde ciddi yan etki görüldü. Çalışmamızda ilaç kullanan ÜK hastalarının %14,5'inde, CH'lerin ise %29,5'inde ilaç uyumsuzluğu saptandı. Tüm hastaların kullanılan ilaçlara göre yan etki verileri Tablo 18'de verilmiştir.

Ülseratif kolit hastalarının %15,5'inde tedavi uyumsuzluğu gözlemlenirken CH grubunda bu oran %29,5 idi. Her iki grupta da tedavi uyumsuzluğunun en sık sebebi ilaç kullanım isteksizliği idi. ÜK ve CH gruplarında hastaların ilaç uyumsuzluğu nedenleri Tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 18: Tüm hastalarda kullanılan ilaçların yan etkileri

Tüm hastalar (N=182)		
Mesalazin	Yan etki, n/N (%)	14/155 (9,0)
	Ciddi yan etki, n/N (%)	3/155 (1,9)
	Dispepsi	8/155 (5,1)
	Çarpıntı	2/155 (1,2)
	Baş ağrısı	3/155 (1,9)
	Göğüs ağrısı	1/155 (0,6)
	Böbrek yetmezliği	1/155 (0,6)
	Akut pankreatit	1/155 (0,6)
	Akut perikardit	1/155 (0,6)
Kortikosteroid	Yan etki, n/N (%)	13/26 (50)
	Ciddi yan etki, n/N (%)	1/26 (3,8)
	Kilo alımı	4/26 (15,3)
	Hirsutizm	2/26 (7,6)
	Akne	3/26 (11,5)
	Osteoporoz	4/26 (15,3)
	Avasküler nekroz	1/26 (3,8)
Azatioprin	Yan etki, n/N (%)	18/65 (27,6)
	Ciddi yan etki, n/N (%)	6/65 (9,2)
	Bulantı	6/65 (9,2)
	Artralji	2/65 (3,0)
	Saç dökülmesi	3/65 (4,6)
	Tat değişikliği	3/65 (4,6)
	Göğüs ağrısı	2/65 (3,0)
	Akut pankreatit	1/65 (1,5)
	Lökopeni	4/65 (6,1)
	Transaminaz yüksekliği	2/65 (3,0)
Biyolojik Ajan	Yan etki, n/N (%)	11/49 (22,4)
	Ciddi yan etki, n/N (%)	3/49 (6,1)
	İnfüzyon reaksiyonu	9/49 (18,3)
	Saç dökülmesi	1/49 (2,0)
	Depresyon	1/49 (2,0)
	Tüberküloz	3/49 (6,1)

Tablo 19: Tüm hasta gruplarında ilaç kullanan hastaların tedavi uyumsuzluğunun sebepleri

	Ülseratif Kolit (N=103)	Crohn Hastalığı (N=71)
İlaç yan etkisi, n/N (%)	3/103 (2,9)	6/71 (8,4)
İlaç kullanım isteksizliği, n/N (%)	8/103 (7,7)	7/71 (9,8)
İlaç yan etkisi nedeniyle hekim kararı ile kesilmesi, n/N (%)	4/103 (3,8)	5/71 (7,0)
İlaca cevapsızlık nedeni ile ilacın kesilmesi, n/N (%)	1/103 (0,9)	3/71 (4,2)

5. TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastalarında günümüzde birçok tedavi ajanının varlığına rağmen hastaların bir kısmında remisyon sağlanamamakta ve kaçınılmaz olarak komplikasyonlar ile karşılaşmaktadır. Ayrıca kullanılan ajanlar masum olmayıp hastayı birçok yan etkiye maruz bırakmaktadır. Gelecekte hastalık patogenezinde yaşanacak olumlu gelişmeler daha etkili ve daha güvenli tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesine olanak tanıyacaktır.

Literatüre baktığımızda 5-ASA preparatlarıyla yapılan farklı çalışmalarda ÜK'li hastalarda %40-80'e varan remisyon oranları bildirilmiştir (10-13). CH'de ise 5-ASA'ların etkinliğine dair önemli kanıtlar yoktur ancak klinik pratikte sık olarak kullanılmaktadır. Kortikosteroidlerle yapılan çalışmalarda ise 1. senenin sonunda ÜK'li hastalarda %49'unun remisyonda olduğu, CH'lilerin ise %32'sinin remisyonda olduğu görülmüştür (15). AZA ise remisyon idamesinde kullanılır ve monoterapiden daha çok kombinasyon tedavisinde tercih edilmektedir. Steroid bağımlı veya 5-ASA intoleransı olan 232 ÜK hastasında yapılan bir çalışmada, AZA klinik remisyon idamesinde plaseboya göre %56 oranında etkili bulunmuştur (220-223). CH'de kortikosteroidsiz remisyon sürdürülmesinde ise AZA plaseboya karşı üstün bulunmuştur (224). Konvansiyonel tedavilere yanıtız orta-şiddetli ÜK ve CH'de biyolojik ajanlar hem remisyon indüksiyonu hem de idamesinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır. ÜK'li hastalarda yapılan bir meta analizde infliximab hem klinik hem de endoskopik remisyonda, adalimumab ve golimumabdan daha etkili bulunmuştur (18). Ayrıca AZA ile kombinasyon tedavi başarısını arttırmaktadır (97). İnfliximab, fistülide CH'de diğer biyolojik ajanlara oranla daha üstün bulunmuştur (170). CH'de ise yapılan diğer çalışmalarda anti TNF ilaçların etkinliği açısından tartışmalı sonuçlar yayınlansa da infliximabın etkinlikte biraz daha önde olduğu söylenebilir (167-169). Bunun dışında İBH tedavisine diğer birçok biyolojik ajan da eklenmiştir. Ancak tüm bu tedavilere rağmen İBH tedavisi klinisyenler için önemli sorun olmaya devam etmektedir. Bizim çalışmamızda monoterapiden daha çok kombinasyon tedavileri kullanıldı. Ve genel olarak tekil bir ilacın etkinliğinden ziyade kliniğimiz şartlarında kullanılan kombine tedavilerin etkinliği araştırıldı. Şu anki

çalışmada İBH hastalarımızın %45,3'ünde tam remisyon, %40,4'ünde kısmi remisyon ve %14'ünde ise yanıtızlık elde edildi. Diğer bir ifade ile hastalarımızın %54,7'ünde tam remisyon elde edilememiştir. Bu sonuçlar İBH tedavisinde hedeflediğimiz endoskopik-histopatolojik remisyon oranlarına ulaşmamıza daha çok zaman olduğunu göstermektedir.

5-ASA preparatlarının ÜK'de remisyon indüksiyonunda ve idamesinde etkili olduğu bilinse de CH'deki etkinliğine dair bilimsel kanıtlar klinik uygulama ile tezat içerisinde. Literatürde 4-12 hafta boyunca değerlendirilen 5-ASA alan 2156 ÜK hastanın olduğu bir meta-analizde, 5-ASA grubu klinik remisyon elde etmede plaseboya göre önemli ölçüde yüksek etkinliğe sahip bulunmuştur. Yine 4-12 hafta boyunca izlenen 5-ASA alan 416 ÜK hastasının değerlendirildiği bir meta analizde 5-ASA'nın endoskopik yanıt üzerindeki etkinliği plaseboya göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (198). 5-ASA'nın aktif CH'li hastalarda remisyon indüksiyonu ve mukozal iyileşmenin sağlanması için plasebo ile karşılaştırıldığında tutarlı bir şekilde etkili olduğu gösterilmemiştir (225-227). ÜK'de rektal ve sigmoid hastalıkta, 5-ASA fitil ve lavman preparatlarının remisyon indüksiyonu ve idamesi için etkili olduğu bilinmekle beraber CH'de topikal 5-ASA'larla yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışmada ise 5-ASA monoterapisi alan 55 ÜK hastasının %10,9'u klinik, %18,2'i endoskopik remisyonda iken; tedavi sonrası %69,1'i klinik, %40'ı endoskopik remisyona ulaşmıştır. 5-ASA monoterapisi alan 10 CH'nin %30'u klinik remisyonda iken %60 klinik remisyona ulaşmıştır. Endoskopik remisyonda olan CH yok iken tedaviyle %10'u endoskopik remisyona ulaşmıştır. Çalışmamızda hem ÜK hem de CH grubunda 5-ASA monoterapisiyle klinik ve endoskopik skorlarda anlamlı düşüş sağlanmıştır. Bu sonuçlar, hali hazırda İBH hastalarında sıklıkla reçete ettiğimiz 5-ASA preparatlarının etkili olduğunu ve kullanımlarının devam edeceğine işaret etmektedir.

Kortikosteroidlerin ÜK'de remisyon indüksiyonundaki başarılı etkilerine karşın CH'de aynı şekilde etkili olmadığı uzun zamandır bilinmektedir. Truelove ve ark. yaptıkları çalışmada, ÜK'de steroid kullanımının endoskopik bulguların normalleşmesini veya iyileşmesini sağladığını göstermiştir (78). Ardizzone ve ark., 157 ÜK hastasında yaptıkları bir çalışmada hastaların ilk steroid kürlerinde yaklaşık %35'inin klinik ve endoskopik remisyona ulaştığı, %25'inin klinik remisyona ulaştığı

ancak endoskopik remisyon sağlayamadığı, %35'inin ise cevapsız kaldığı gösterilmiştir (228). İleokolonik CH'de steroidle sağlanan klinik remisyona sahip 131 hastanın endoskopik durumunu değerlendiren bir çalışma, steroid tedavisinden sonra klinik remisyonundaki hastaların sadece %29'unun aynı zamanda endoskopik remisyonunda olduğunu, geri kalan %71'inde endoskopik aktivitenin devam ettiğini ortaya koymuştur (229). Kortikosteroidler, CH'de mukozal iyileşmeyi sağlamada çok etkili değildir. Bu ilaçlar tarihsel olarak immünomodülatörler ve/veya biyolojik ajanlar etkili hale gelene ve mukozal iyileşmeyi sağlayana kadar semptom kontrolüne izin vermek için bir “köprü” olarak kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda steroidlerin primer etkinliği değerlendirilmedi, ancak ÜK'de 5-ASA +kortikosteroid kombinasyon tedavisiyle klinik ve endoskopik skorlarda anlamlı düşüş sağlanırken, CH'de aynı kombinasyon tedavisiyle sadece klinik skorlarda anlamlı düşüş sağlandı.

Tiyopurinler, yavaş etki başlangıcı nedeniyle remisyon indüksiyonu için monoterapi olarak çok etkili olmadıklarından, genelde remisyon idamesinde kullanılırlar. Sood ve ark. steroid ile remisyon indüksiyonu sağlanan ÜK'li hastalarda yaptıkları çalışmada AZA ile hastaların %42'sinin remisyonu idame ettirildiği görülmüştür (230). Steroide bağımlı 489 CH ile yapılan bir meta-analizde hastaların AZA monoterapisi ile klinik remisyonu, plaseboya göre üstün bulunmuştur (17). Yapılan bir diğer çalışmada 20 CH en az 9 ay boyunca AZA ile tedavi edilmiş; hastaların %54'ünde ileal lezyonlarda, %70'inde kolonik lezyonlarda iyileşme olduğu gözlenmiştir (231). Yaptığımız çalışmada ÜK grubunda AZA monoterapisi alan 1 hastamız olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamadı. CH grubunda ise AZA monoterapisi ile sadece klinik skorlarda anlamlı düşme saptandı. Çalışmamızda AZA monoterapisi alan hasta sayısı çok az olduğundan verilerimizin genelleştirilmesi güçtür.

5-ASA + AZA kombinasyonu İBH tedavisinde uzun süredir denenen bir rejimdir. 5-ASA, tiopurin S-metil transferaz enzim aktivitesini inhibe ettiği için iki ilaç arasında olası bir sinerjizm olduğu düşünülmektedir (232). Yaptığımız çalışmada ÜK'li hastalarda 5-ASA +AZA kombinasyon tedavisi ile hem klinik hem endoskopik skorlarda anlamlı düşüş saptandı. CH grubunda ise 5-ASA +AZA kombinasyon tedavisi ile sadece klinik skorlarda anlamlı düşüş saptandı. Sonuçlarımız geleneksel olarak kullanılan bu kombinasyonun güncel önemini koruduğuna işaret etmektedir.

İnflamatuvar barsak hastalarında uygulanan tedavilerde en önemli ilerleme anti TNF-alfa ajanlarının ortaya çıkışı ve sonrasında yeni biyolojik ajan tedavilerinin eklenmesiyle olmuştur. İlk zamanlar anti TNF-alfa ajanlar fistülizan CH’de kullanılırken; günümüzde refrakter luminal CH’de, konvansiyonel tedavilere yanıtız orta-ağır şiddetli ÜK olgularında, tedaviye dirençli poşitlerde ve ekstraintestinal bulguların tedavisinde olmak üzere kullanım alanı genişlemiştir. ACT-1 ve ACT-2 çalışması infliximabın orta-şiddetli aktif ÜK tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir (19). UC-SUCCES çalışması, infliximab monoterapisi veya AZA monoterapisi ile kombinasyon tedavisi almak üzere randomize edilen orta-şiddetli, biyolojik ajan naif ancak AZA’ya maruz kalmış, ÜK hastalarının sonuçlarını incelemiştir. Sonuçlar, kombinasyon tedavisinin, kortikosteroidsiz remisyon sağlanması ve önemli ölçüde iyileştirilmiş mukozal iyileşme açısından monoterapilerden üstün olduğunu göstermiştir (97). ULTRA-2 çalışmasında orta-ağır şiddetli ÜK hastalarında adalimumab ile yapılan çalışmada klinik remisyon oranları plaseboya göre üstün bulunmuştur (20). Bir meta-analizde de infliximabın ÜK’de remisyon indüksiyonunda adalimumab ve golimumabdan üstün olduğu belirtilmiştir (18). Yaptığımız çalışmada biyolojik ajan kullanan ÜK hastalarının 9’u infliximab, 4’ü adalimumab, 1’i vedolizumab, 1’i sertolizumab pegol almaktaydı. Monoterapi olarak biyolojik ajan alan ÜK hastamız yoktu. 5-ASA + biyolojik ajan kombinasyon tedavisi alan ÜK hastalarında klinik ve endoskopik skorlarda anlamlı düşüş saptandı. Başka bir ifade ile ÜK hastalarında bu kombinasyon ile klinik skora göre %57, endoskopik skora göre %28,6 remisyon oranı elde edildi. Biyolojik ajan kullanımına rağmen endoskopik skordaki remisyon oranlarının düşüklüğü dikkat çekicidir. Bulgularımız İBH patogenezi ve tedavisinde katedeceğimiz yolun çok uzun olduğunu göstermektedir.

D’Haens ve ark. 30 CH hastası ile yaptıkları çalışmada 5-10-20 mg/kg’lık tek doz infliximab infüzyonu ile plaseboya karşı endoskopik ve histolojik yanıtta anlamlı iyileşmeler yaptığı bildirilmiş ve endoskopik skorlar ile CDAI skorları arasında pozitif bir korelasyon olduğu vurgulanmıştır (233). Hem immünomodülatörleri hem de anti TNF-alfa ajanlarını kullanmamış orta-şiddetli CH grubunda yapılan SONIC çalışmasının post-hoc analizinde ise infliximab+AZA grubunda tam remisyon oranı %52,3, sadece infliximab grubunda %26,5, sadece AZA grubunda ise %12,9 olarak bulunmuştur (163). Hazlewood ve ark. yaptıkları çalışmada CH’de remisyon

idamesinde infliximab + AZA kombine tedavisinin infliximab monoterapisinden daha üstün olduğunu göstermiştir (22). Adalimumab için kombinasyon tedavisinin klinik yararına ilişkin kanıtlar, infliximab ile karşılaştırıldığında zayıftır. DIAMOND çalışmasında adalimumab + AZA kombinasyonu monoterapiye kıyasla üstün olmasa da daha yüksek serum adalimumab seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (235). Bu çalışmada CH grubunda biyolojik ajan alan hastaların 21'i infliximab, 8'i adalimumab, 3'ü vedolizumab ve 2'si diğer biyolojik ajan tedavilerini almaktaydı. CH grubunda infliximab kullanımı ÜK grubuna göre anlamlı yüksekti. CH grubunda biyolojik ajan monoterapisi alan hastaların klinik skorlarında anlamlı düşüş sağlanırken endoskopik skorlarında anlamlı düşüş sağlanmadı. Çalışmamızda biyolojik ajan+AZA+5-ASA kombinasyon tedavisi alan 10 CH grubunda tedavi öncesi klinik ve endoskopik remisyonda olan hasta yok iken tedaviyle %70 klinik remisyon, %40 endoskopik remisyon sağlanmıştır. Bulgularımız CH'de biyolojik ajanların tedavide birinci seçenek olduklarına dair bilimsel verileri desteklemektedir.

İBH tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri ve hasta uyumu günümüzde iyi monitörize edilmesi gereken önemli bir konudur. Tarihsel olarak en sık kullanılan ve en güvenli olduğu düşünülen 5-ASA tedavisinde bile birçok sorun gelişmektedir. Literatürde hafif yan etkiler sık bildirilirken pankreatit insidansı %0,3-1,8 oranında, perikardit ise vaka sunumları olarak bildirilmiştir (236). 5-ASA kullanan 155 hastanın %9'unda hafif yan etki olarak dispepsi, baş ağrısı, göğüs ağrısı görülürken, %1,9'unda ise ciddi yan etki görüldü. Bunlar böbrek yetmezliği (%0,6), akut pankreatit (%0,6), akut perikardit (%0,6) idi.

Kortikosteroidler İBH'de orta-şiddetli hastalığın temel tedavi dayanağını oluşturmaktadır. Ayrıca önemli yan etkileri ve hastalığın uzun vadeli doğal seyri üzerindeki yetersiz etkisi nedeniyle, steroidden uzak durmak İBH yönetiminde önemli bir terapötik hedef haline gelmiştir. Literatürde genel olarak, bir inflamatuvar durum için sistemik kortikosteroid alan hastaların çoğunun (%90) en az 1 kortikosteroid ilişkili yan etki yaşayacağı bildirilmiştir (237,238). Yaptığımız çalışmada kortikosteroid kullanan 26 hastanın %50'sinde yan etki olarak kilo alımı, hirsutizm, akne, osteoporoz gibi yan etkiler görülürken, %3,8'inde ciddi yan etki olarak avasküler nekroz saptandı.

Azatioprinin güvenliği ile ilgili İspanyolların ülke çapında 3931 İBH tanılı hastada yaptığı bir çalışmada yan etkiler, tedaviye başladıktan ortalama 1 ay sonra meydana gelmiş. Yan etkilerin kümülatif insidansı %26 olup, yıllık risk hasta-yıllık tedavi başına %7 olarak bulunmuştur. En sık görülen yan etkiler bulantı (%8), hepatotoksisite (%4), miyelotoksisite (%4) ve pankreatit (%4) iken 4 hastada lenfoma görülmüş (239). Yaptığımız çalışmada ise 65 AZA kullanan hastanın %27,6'sında yan etki görüldü. Literatürle uyumlu olarak en sık bulantı (%9,2) görülürken, lökopeni (%6,1), tat değişikliği (%4,6), saç dökülmesi (%4,6), göğüs ağrısı (%3), transaminaz yüksekliği (%3), akut pankreatit (%1,5) görülen diğer yan etkilerdi.

Biyolojik ajanlarla yapılan çalışmalarda bu ajanların güvenlik profili genel olarak uygun ve kabul edilebilir sınırlarda saptanmıştır. Williams ve ark. yaptıkları bir meta-analizde, anti TNF-alfa ajanı alan CH ve ÜK hastalarının plasebo ile karşılaştırıldığında malignite rölatif riskinin anti TNF-alfa ajanı alanlarda önemli ölçüde yüksek olmadığını göstermiştir (240). İnfliximab, adalimumab, sertolizumab pegol, golimumab ve vedolizumabın İBH için değerlendirilmeye alındığı bir meta-analizde, tüm bu biyolojik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda yan etkilerde anlamlı bir farklılık saptanmamış. İBH tedavisinde yapılan ilaç güvenlik çalışmaları infliximabın orta-uzun vadede en iyi seçenek olduğunu göstermiştir (241). Yaptığımız çalışmada ise biyolojik ajan kullanan hastalarda malignite gelişimine rastlanmadı. Biyolojik ajan kullanan 49 hastanın %22,4'ünde hafif yan etki, %6,1'inde ciddi yan etki görüldü. Bunlar infüzyon reaksiyonu (%18,3), saç dökülmesi (%2), depresyon (%2) ve tüberküloz gelişimi (%6,1) idi.

İlaç yan etki sorunu gibi ilaç uyumu da kronik hastalıkların tedavisinde önemli bir sorun teşkil etmektedir. Literatürde İBH'li hastaların 5-ASA tedavisine uyumsuzluk oranları %9,5-63, AZA'ya uyumsuzlukları %3-64 aralığında bildirilmiştir (242-250). İnfliximab tedavisinin değerlendirildiği bir meta-analizde ilaca uyum oranı %70,7, adalimumaba uyum oranı ise %83,1 bulunmuştur (251). Bizim çalışmamızda hastaların ilaç uyumsuzluğuna bakıldığında ÜK hastalarının %15,5'inde uyumsuzluk gözlemlenirken, CH grubunda bu oran %29,5 idi. Her iki grupta da tedavi uyumsuzluğunun en sık sebebi ilaç kullanım isteksizliği idi.

Yaptığımız çalışmada hastaların tedaviye cevapsızlık durumunu etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi yapıldığında; yaş (yıl), erkek cinsiyet, albumin (g/L), AST (U/L) ve lökosit (log) ($10^3/uL$) gibi parametrelerden sadece albumin bağımsız değişken olarak saptandı. Albumin değeri ne kadar düşüğe tedaviye cevapsızlığın o oranda arttığı öngörülebilir. Literatürde de hipoalbumineminin ciddi hastalıkta görülebildiği bu nedenle kolektomiye gidişin bir öngörücüsü ve biyolojik ilaçlara zayıf yanıtın bir göstergesi olabileceği gösterilmiştir (252,253).

Limitasyonlar:

Çalışmamızın tek merkezli olmasına rağmen üçüncü basamak hastane olmamız ve referans merkez olarak hizmet vermesi nedeniyle çalışma sonuçlarımız kıymetlidir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen 182 hasta ile çalışmamızın istatistiksel gücü yeterlidir. Ancak tüm ilaç ve ilaç kombinasyonlarının etkinliği değerlendirildiğinden tedavi rejimi başına düşen hasta sayısı düşük olmaktadır, bu nedenle sonuçlarımızın genelleştirilmesi güçtür. Çalışmamızda hastalarda kullanılan ilaçların etkinliği ayrı ayrı değerlendirilmediğinden özellikle kombinasyonlarda elde edilen tedavi başarısının-başarısızlığının hangi ilaca bağlı olduğu konusu muğlak kalmıştır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak bu tez çalışmasında da gösterildiği üzere İBH tedavisinde kullanılan birçok tedavi ajanına rağmen hedeflenen tam remisyon oranları düşük görülmektedir (tüm grupta tam remisyon oranı %45). Crohn hastalarında tam remisyon oranları ÜK hastalarına göre daha düşük bulunmuştur. Nüksü ve komplikasyonları öngörmede kullanılan endoskopik remisyonun ise özellikle Crohn hastalarında daha düşük oranlarda olduğu saptanmıştır. İBH tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri ve hasta uyumu literatür verileri ile paralel şekilde görüldü. Çalışmamızdan çıkan sonuçlar İBH tedavisinin halen gelişmeye açık olduğunu, daha çok araştırma ve tedavi seçeneğine olan gereksinimi göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Truelove SC, Richards WC. Biopsy studies in ulcerative colitis. *Br Med J*. 1956; 1: 1315-8.
2. Matts SG. The value of rectal biopsy in the diagnosis of ulcerative colitis. *Q J Med*. 1961; 30:393-407.
3. Dick AP, Holt LP, Dalton ER. Persistence of mucosal abnormality in ulcerative colitis. *Gut*. 1966; 7: 355-60.
4. Fujiya M, Saitoh Y, Nomura M, et al. Minute findings by magnifying colonoscopy are useful for the evaluation of ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc*. 2002; 56: 535-42.
5. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007; 133: 412-22.
6. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011; 141: 1194-201.
7. Hommes D, Colombel J-F, Emery P, et al. Changing Crohn's disease management: need for new goals and indices to prevent disability and improve quality of life. *J Crohns Colitis* 2012;6:S224-34.
8. Reenaers C, Belaiche J, Louis E. Impact of medical therapies on inflammatory bowel disease complication rate. *World J Gastroenterol* 2012;18(29):3823.
9. Oussalah A, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy of TNF antagonists beyond one year in adult and pediatric inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Curr Drug Targets* 2010;11(2):156-75.
10. 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.
11. Kornbluth AA, Sachar DB. Ulcerative Colitis Practice Guidelines In Adults American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501-523.
12. 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.
13. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, et al. Effect of extended MMX mesalamine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1-8.
14. Cheifetz AS, Cullen GJ. Sulfasalazine and 5-aminosalicylates in the treatment of inflammatory bowel disease. In UpToDate. (Accessed on 03.03.2022).
15. Faubion WJ, Loftus EJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255-60.
16. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016:CD000478.
17. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10):CD000067

18. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Editorial: tofacitinib and biologics for moderate-to-severe ulcerative colitis-what is best in class? Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:540–1.
19. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New Eng J Med* 2005;353:2462–76.
20. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142: 257–65.e1.
21. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699–710.
22. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;148:344–54.e5; quiz e14–5.
23. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541–9.
24. Colombel JF, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial *Gastroenterology* 2007 Jan;132(1):52-65.doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.041.
25. Sandborn WJ, Sands BE, Colombel JF, et al. Vedolizumab induction therapy for Crohn's disease: results of GEMINI II, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter phase 3 trial. *Am J Gastroenterol* 2012;107:S624–5. SRC-BaiduScholar.
26. Zhang YZ, Li Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterology* 2014 Jan 7;20(1):91-9.doi: 10.3748/wjg.v20.i1.91.
27. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV Jr. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15:857.
28. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:17.
29. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142:46.
30. Ng SC, Tang W, Ching JY, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013; 145:158.
31. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017; 390:2769.
32. Tozun, N., Atug, O., Imeryuz, N., Hamzaoglu, H., Tiftikci, A., & Parlak, E. et al. (2009). Clinical Characteristics of Inflammatory Bowel Disease in Turkey. *Journal Of Clinical Gastroenterology*, 43(1), 51-57. doi: 10.1097/mcg.0b013e3181574636.

33. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011 May;140(6):1785-94. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055.
34. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, et al. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000; 46:336.
35. Malik T, Mannon P. Inflammatory bowel diseases: emerging therapies and promising molecular targets. *Front Biosci* 2012;4:1172-89.
36. Kabaçam G, Törüner M. (2011). İltihabi Barsak Hastalıkları. Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji - Özel Konular, 4(1), 8-18. Retrieved from <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-iltihabi-barsak-hastaliklari-59931.html>.
37. Tysk, C., Lindberg, E., Järnerot, G., & Flodérus-Myrhed, B. (1988). Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut*, 29(7), 990-996. <https://doi.org/10.1136/gut.29.7.990>.
38. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology* 2001; 120:816.
39. Monsén U, Broström O, Nordenvall B, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22:214.
40. Snapper SB, McGovern DPB. Genetic factors in inflammatory bowel disease. In: UpToDate. (Accessed on 05.03.2022).
41. Okada Y, Yamazaki K, Umeno J, et al. HLA-Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 haplotype increases risk for ulcerative colitis but reduces risk for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2011; 141:864.
42. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-1517 [PMID: 15168363]
43. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1462.
44. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120:1093.
45. Louis E, Michel V, Hugot JP, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 2003; 52:552.
46. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, et al. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23:1147.
47. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124:40.
48. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2925.
49. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45:1464.

50. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, et al. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 106:1251.
51. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344:808.
52. Okazaki K, Onodera H, Watanabe N, et al. A patient with improvement of ulcerative colitis after appendectomy. *Gastroenterology* 2000; 119:502.
53. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156:350.
54. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1949.
55. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:196.
56. Cutolo M, Capellino S, Sulli A, et al. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089:538.
57. Cobrin GM, Abreu MT. Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Immunol Rev* 2005; 206: 277-295 [PMID:16048555 DOI: 10.1111/j.0105-2896.2005.00293.x]
58. Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunol Rev* 2005; 206: 296-305 [PMID:16048556 DOI: 10.1111/j.0105-2896.2005.00286.x]
59. Geremia A, Jewell DP. The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6:223-237 [PMID: 22375527 DOI: 10.1586/egh.11.107]
60. Medzhitov R, Janeway C. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000; 343: 338-344 [PMID: 10922424 DOI: 10.1056/NEJM200008033430506]
61. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 485-517 [PMID: 19132915 DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132710]
62. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *London Med Times Gazette*. 1859;2:264.
63. Hoivik ML, Moum B, Solberg IC, et al. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. *Gut* 2013; 62: 368–75.
64. Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1356–63.
65. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A:5A.
66. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009;3:47-91.
67. Silvio Danese, Claudio Fiocchi. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011 Nov 3;365(18):1713-25. doi: 10.1056/NEJMra1102942.

68. Goldstein N, Dulai M. Contemporary morphologic definition of backwash ileitis in ulcerative colitis and features that distinguish it from Crohn disease. *Am J Clin Pathol* 2006;126:365-76.
69. Loddenkemper C. Diagnostic standards in the pathology of inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2009;27:576-83.
70. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 965–90.
71. Satsangi J, Silverberg M S, Vermeire S, Colombel JF. (2006). The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 55(6), 749–753. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909>.
72. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2410–22.
73. Sands BE. Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 1275–85.e2.
74. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 50–54.
75. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 444–54.
76. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis* 2013;7: 556–85.
77. Ryan Ungaro, Saurabh Mehandru, Patrick B Allen, Laurent Peyrin-Biroulet, Jean-Frédéric Colombel. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017 Apr 29;389(10080):1756-1770. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2.
78. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041–8.
79. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841–5.
80. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625–9.
81. D’Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indexes and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763–86.
82. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1324–38.

83. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015; 148: 1035–58.e3
84. Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis Evidence from cochrane reviews. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2031–40.
85. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991–1030.
86. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 93–97.
87. Lie MRKL, Kanis SL, Hansen BE, van der Woude CJ. Drug therapies for ulcerative proctitis: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2157–78.
88. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD000544.
89. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 549–53.
90. Van Assche G, Manguso F, Zibellini M, et al. Oral prolonged release beclomethasone dipropionate and prednisone in the treatment of active ulcerative colitis: results from a double-blind, randomized, parallel group study. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 708–15.
91. Sandborn WJ, Danese S, D’Haens G, et al. Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3 studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 409–18.
92. Danese S, Siegel CA, Peyrin-Biroulet L. Review article: integrating budesonide-MMX into treatment algorithms for mild-to-moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1095–103.
93. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 590–99.
94. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-1770.
95. Yadav A, Foromera J, Feuerstein I, Falchuk KR, Feuerstein JD. Variations in health insurance policies regarding biologic therapy use in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(6):853-857.
96. Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6- mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD000478.
97. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(2):392-400.e3.

98. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2016; published online Feb 18. DOI:10.1136/gutjnl-2015-311079
99. Laharie D, Bourrille A, Branche J, et al, for the Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1909–15.
100. Duijvis NW, Ten Hove AS, Ponsioen CIJ, et al. Similar short- and long-term colectomy rates with ciclosporin and infliximab treatment in hospitalised ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 821–27.
101. Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, Korzenik J, Hodin R, Sands BE. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008; 134: 680–87.
102. Randall J, Singh B, Warren BF, Travis SPL, Mortensen NJ, George BD. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg* 2010; 97: 404–09.
103. Bohl JL, Sobba K. Indications and options for surgery in ulcerative colitis. *Surg Clin North Am.* 2015;95(6):1211-1232.
104. Shen B. Pouchitis: what every gastroenterologist needs to know. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(12):1538-1549.
105. Gorgun E, Remzi FH. Complications of ileoanal pouches. *Clin Colon Rectal Surg.* 2004;17(1):43-55.
106. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:789.
107. Levin B. Inflammatory bowel disease and colon cancer. *Cancer* 1992; 70:1313.
108. Gyde SN, Prior P, Allan RN, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut* 1988; 29:206.
109. Lennard-Jones JE. Cancer risk in ulcerative colitis: surveillance or surgery. *Br J Surg* 1985; 72 Suppl:S84.
110. Collins RH Jr, Feldman M, Fordtran JS. Colon cancer, dysplasia, and surveillance in patients with ulcerative colitis. A critical review. *N Engl J Med* 1987; 316:1654.
111. Rodgers AD, Cummins AG. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52:2063.
112. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, et al. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1998; 115:1079.
113. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:145.
114. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126:451.

115. Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology* 2006; 130:1941.
116. Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, et al. Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:1601.
117. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2011; 365(18):1713-1725.
118. Ford AC, Moayyedi P, Hanauer SB. Ulcerative colitis. *BMJ*. 2013;346:f432.
119. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*.2015;21(8):1982-1992.
120. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(10):585-595.
121. Timani S, Mutasim DF. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol*. 2008;26(3):265-273.
122. Williams H, Walker D, Orchard TR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10(6):597-605.
123. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, Weel AEAM. The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: a systematic review and metaanalysis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(5):631-642.
124. Joseph D, Feuerstein Alan C Moss, Francis A Farraye. Ulcerative colitis. *Mayo Clin Proc* 2019 Jul;94(7):1357-1373.doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.018.
125. Mark A Peppercorn, Sunanda V Kane, Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults In: UpToDate (Accessed on 06.03.2022).
126. Cheifetz AS. Management of active Crohn disease. *JAMA*.2013;309(20):2150-2158.
127. Danese, S. et al. Development of red flags index for early referral of adults with symptoms and signs suggestive of Crohn's disease: an IOIBD initiative. *J. Crohns Colitis* 9, 601–606 (2015).
128. Gomollón F. et al. 3rd European evidence- based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J. Crohns Colitis* 11, 3–25 (2017).
129. Peyrin- Biroulet L. et al. Perianal Crohn's disease findings other than fistulas in a population-based cohort. *Inflamm. Bowel Dis*. 18, 43–48 (2012).
130. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:481.
131. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 1982; 12:351.
132. Chamouard P, Richert Z, Meyer N, et al. Diagnostic value of C-reactive protein for predicting activity level of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:882.
133. Vermeire S, Peeters M, Vlietinck R, et al. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families. *Infl amm Bowel Dis* 2001; 7: 8–15.

134. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, et al. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1105–11
135. Sipponen T. Diagnostics and prognostics of inflammatory bowel disease with fecal neutrophil-derived biomarkers calprotectin and lactoferrin. *Dig Dis* 2013; 31:336.
136. Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:802.
137. van Rheeën PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3369.
138. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* 2015; 148: 938–47.e1.
139. Kristensen V, Moum B. Correspondence: fecal calprotectin and cut-off levels in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 1183–84.
140. Joana Torres, Saurabh Mehandru, Jean-Frédéric Colombel, Laurent Peyrin-Biroulet. Crohn's disease. *Lancet* 2017 Apr 29;389(10080):1741-1755. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1. Epub 2016 Dec 1.
141. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7: 827–51
142. Feakins RM, British Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol* 2013; 66: 1005–26
143. Masselli G, Casciani E, Poletti E, Gualdi G. Comparison of MR enteroclysis with MR enterography and conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *Eur Radiol* 2008; 18:438.
144. Lin MF, Narra V. Developing role of magnetic resonance imaging in Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24:135.
145. Fidler J. MR imaging of the small bowel. *Radiol Clin North Am* 2007; 45:317.
146. D'Inca R, Caccaro R. Measuring disease activity in Crohn's disease: what is currently available to the clinician. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;7:151–61.
147. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National cooperative Crohn's disease study. *Gastroenterology* 1976;70:439–44.
148. Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K, et al. Optimising monitoring in the management of Crohn's disease: a physician's perspective. *J Crohns Colitis* 2013;7:653–69.
149. Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, Lavagna A, Rocca R, Pera A. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17[Suppl 2]:11–7.
150. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:707–12.
151. Annesse V, Daperno M, Rutter MD, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence-based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:982–1018.

152. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [GETAID]. *Gut* 1989;30:983–9.
153. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, *et al.* Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60:505–12.
154. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956–63.
155. Moskovitz DN, Daperno M, Van Assche G. Defining and validating cut-offs for the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2007; 132: S1097.
156. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, Inadomi JM, Hanauer SB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, anti TNF- α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1464-1478:e1-e5.
157. Sandborn WJ. Crohn's disease evaluation and treatment: clinical decision tool. *Gastroenterology* 2014; 147:702.
158. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, *et al.* British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019; 68:s1.
159. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, *et al.* National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77:847.
160. Van Hees PA, Van Lier HJ, Van Elteren PH, *et al.* Effect of sulphasalazine in patients with active Crohn's disease: a controlled double-blind study. *Gut* 1981; 22:404.
161. Sandborn WJ, Feagan BG, Lichtenstein GR. Medical management of mild to moderate Crohn's disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:987.
162. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380(9853):1590-1605
163. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, *et al*; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-1395
164. Dulai PS, Siegel CA, Colombel JF, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: monotherapy with antitumor necrosis factor α agents versus combination therapy with an immunosuppressive for IBD. *Gut*. 2014;63(12):1843-1853.
165. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, *et al.* Human antitumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323-333:quiz 591.
166. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, *et al.* Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357(3):228-238.
167. Kestens C, van Oijen MG, Mulder CL, *et al.* Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor- α agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:826.

168. Osterman MT, Haynes K, Delzell E, et al. Comparative effectiveness of infliximab and adalimumab for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:811.
169. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:1349.
170. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340(18):1398-1405.
171. Gary R Lichtenstein et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults *Am J Gastroenterol* 2018 Apr;113(4):481-517.doi: 10.1038/ajg.2018.27. Epub 2018 Mar 27.
172. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine: a long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med*. 1980;302(18):981-987.
173. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD006884.
174. Jana Al Hashash, Miguel Regueiro. Overview of medical management of high-risk, adult patients with moderate to severe Crohn disease In: UpToDate (Accessed on 08.03.2022).
- 175 Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367:1519
176. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:1370.
177. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; :CD006792.
- 178 Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350:876.
- 179 Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009; 58:940.
180. Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ, et al. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3490.
181. Hinojosa J, Gomollón F, García S, et al. Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective, open-label, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:409.
182. Steinhart AH, Panaccione R, Targownik L, et al. Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Perianal Fistulizing Crohn's Disease: The Toronto Consensus. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25:1.
- 183.Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology* 2013; 145:996.
184. Yamamoto T, Watanabe T. Surgery for luminal Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):78-90

185. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010; 139:1147.
186. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130:650.
187. Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, et al. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut* 2012; 61:1140.
188. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 336:357.
189. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001; 120:820.
190. Maykel JA, Hagerman G, Mellgren AF, et al. Crohn's colitis: the incidence of dysplasia and adenocarcinoma in surgical patients. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:950.
191. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Cancer risks in Crohn disease patients. *Ann Oncol* 2009; 20:574.
192. Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:599.
193. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al; European Crohn's and Colitis Organisation. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-254.
194. Feuerstein JD, Tapper EB. Primary sclerosing cholangitis: an update. *OA Hepatol*. 2013;1(1):6.
195. Price AB (1978) Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease – 'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol* 31:567–577
196. Lee KS, Medline A, Shockey S (1979) Indeterminate colitis in the spectrum of inflammatory bowel disease. *Arch Pathol Lab Med* 103:173–176
197. Farmer M, Petras RE, Hunt LE, Janosky JE, Galanduik S (2000) The importance of diagnostic accuracy in colonic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 95:3184–3188
198. Raine T. et al. ECCO Guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2022 Jan 28;16(1):2-17.doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178.
199. Torres J. et al. ECCO Guidelines on therapeutics in Crohn's diseases: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2020 Jan 1;14(1):4-22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180.
200. Steinhardt AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD000301.
201. Rutgeerts P. Review article: the limitations of corticosteroid therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(10):1515-1525.
202. Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1994;331(13):842-845
203. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):635

204. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management Mayo Clin Proc. 2017 Jul;92(7):1088-1103.doi: 10.1016/j.mayocp.2017.04.010. Epub 2017 Jun 7.
205. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15:1699.
206. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al; CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. Lancet. 2009;374(9701):1617-1625.
207. Smith MA, Irving PM, Marinaki AM, Sanderson JD. Review article: malignancy on thiopurine treatment with special reference to inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32(2):119-130.
208. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med. 2000;342(22):1627-1632.
209. McDonald JWD, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(8):CD003459.
210. Feldman PA, Wolfson D, Barkin JS. Medical management of Crohn's disease. Clin Colon Rectal Surg. 2007;20(4):269-281.
211. Kornbluth A. Cyclosporine versus infliximab for the treatment of severe ulcerative colitis. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2011;7(10):677-679.
212. Kahan BD. Cyclosporine. N Engl J Med 1989; 321:1725.
213. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(2):162-175
214. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al; OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2017;376(18):1723-1736.
215. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al; Study A3921063 Investigators. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. N Engl J Med. 2012;367(7):616-624.
216. A-Rahim YI, Farrell RJ. Overview of dosing and monitoring of biologic agents and small molecules for treating ulcerative colitis in adults In: UpToDate (Accessed on 15.03.2022).
217. Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2020. doi: 10.1016/j.cgh.2020.01.008.
218. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013;369(8):711-721.
219. Cominelli F. Inhibition of leukocyte trafficking in inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 2013;369(8):775-776.
220. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. Br Med J 1974;4:627-30.

221. Sood A, Midha V, Sood N, Kaushal V. Role of azathioprine in severe ulcerative colitis: One-year, placebo- controlled, randomized trial. *Indian J Gastroenterol* 2000;19:14–6.
222. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, *et al.* Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992;305:20–2.
223. Sood A, Kaushal V, Midha V, Bhatia KL, Sood N, Malhotra V. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2002;37:270–4.
224. Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M, *et al.* Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:375-382.
225. Ford A, Kane S, Khan K *et al.* Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 617 – 29 .
226. Hanauer SB, Stromberg U. Oral pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 2 : 379 – 88 .
227. Singleton JW, Hanauer SB , Gitnick GL *et al.* Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Pentasa Crohn's Disease Study Group . *Gastroenterology* 1993 ; 104 : 1293 – 301.
228. Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, *et al.* Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011;9:483–9.
229. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, *et al.* Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990;98:811–8.
230. Sood A, Midha V, Sood N, *et al.* Azathioprine versus sulfasalazine in maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol* 2003;22:79–81
231. D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histological healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. *Gastrointestinal Endoscopy* 1999;50:667–71
232. Xin H, Fischer C, Schwab M, Klotz U. Effects of aminosalicylates on thiopurine S-methyltransferase activity: an ex vivo study in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1105-1109.
233. D'Haens G, van Deventer S, van Hogezand R, *et al.* Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: a European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999;116:1029–34.
235. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, *et al.* Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: a prospective, randomized trial. *J Crohn's Colitis* 2016;10:1259-1266.
236. P Sehgal, JF Colombel, A Aboubakr, N Narula. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Jun;47(12):1597-1609. doi: 10.1111/apt.14688. Epub 2018 May 3.
237. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, *et al.* Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum.* 2006;55:420–426.

238. Morin C, Fardet L. Systemic glucocorticoid therapy: risk factors for reported adverse events and beliefs about the drug. A cross-sectional online survey of 820 patients. *Clin Rheumatol*. 2015;34:2119–2126
239. Chaparro M. et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jun;19(7):1404-10. doi:10.1097/MIB.0b013e318281f28f.
240. Williams CJM, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- a therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(5):447–58. doi:10.1111/apt.12624.
241. Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety Profile of Biologic Drugs in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.
242. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, et al. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2929-33.
243. Loftus EV Jr. A practical perspective on ulcerative colitis: patients' needs from aminosalicylate therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1107-13.
244. Moody GA, Jayanthi V, Probert CS, et al. Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:1179-83.
245. Shale MJ, Riley SA. Studies of compliance with delayed-release mesalazine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:191-8.
246. van Hees PA, van Tongeren JH. Compliance to therapy in patients on a maintenance dose of sulfasalazine. *J Clin Gastroenterol* 1982;4:333-6.
247. Bloomfeld RS, Onken JE. Mercaptopurine metabolite results in clinical gastroenterology practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:69-73.
248. Bokemeyer B, Teml A, Roggel C, et al. Adherence to thiopurine treatment in out-patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:217-25.
249. Mantzaris GJ, Roussos A, Kalantzis C, et al. How adherent to treatment with azathioprine are patients with Crohn's disease in long-term remission? *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:446-50.
250. Wright S, Sanders DS, Lobo AJ, et al. Clinical significance of azathioprine active metabolite concentrations in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004;53:1123-8.
251. Lopez A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, et al. Adherence to anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1528-33.
252. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, Spicer CC. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut* 1975; 16: 579–84.
253. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1079–87.