

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TANILI
HASTALARDA ADALİMUMAB, İNFLİKSİMAB VE
VEDOLİZUMAB TEDAVİSİNE YANITIN KLİNİK,
ENDOSKOPIK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİYLE
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nuriye ÖZCAN ÖZER
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. M. Cem KOÇKAR

ISPARTA-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir uzman hekim olarak yetişmemde emeği olan, hekimlik bilgi ve görgümüzü arttırmamız için çabalayan başta değerli tez danışmanım Prof. Dr. Muhammet Cem KOÇKAR ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Altuğ ŞENOL olmak üzere tüm hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Klinikte geçirdiğim süre boyunca birçok şey paylaştığımız, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, iş arkadaşlarıma, yardım ve destekleri için ayrıca; Dr. Esra KARİP'e, Dr. Huzeyfe KARAOSMAN'a, Dr. Ezgi Dağlı'ya, Hem. Fatma ÖZDENİZ'e,

Büyük destekçilerim, her daim arkamda duran sevgili annem Kıymet ÖZCAN, babam Yusuf ÖZCAN'a, canım abim Alpaslan ÖZCAN'a,

Zorlu asistanlık sürecinde başıma gelen en güzel şey olan değerli eşim Dr. Tahir ÖZER'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nuriye ÖZCAN ÖZER

Isparta, 2022

ÖZET

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tanılı Hastalarda Adalimumab, İnfliksımab ve Vedolizumab Tedavisine Yanıtın Klinik, Endoskopik ve Laboratuvar Parametreleriyle Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Amaç: Çalışmamızın amacı Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit tanıları ile kliniğimizde takip ve tedavi edilen hastalara uygulanan biyolojik ajan tedavilerinin (adalimumab, infliksımab, vedolizumab) klinik kullanımda kısa ve uzun vadedeki etkinliklerinin gösterilmesi, idame tedavideki etkinlik süreleri ve güvenilirliklerinin değerlendirilmesi; ayrıca tedavi süresince bakılan inflamatuvar belirteçlerin tedavi yanıtı ve hastalık aktivasyonunu tahmin etmedeki etkinliklerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız için Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalında ‘Ülseratif Kolit’ veya ‘Crohn Hastalığı’ tanısı ile takip ve tedavi edilen, adalimumab, infliksımab veya vedolizumab tedavilerinden birini ardışık en az 3 doz kullanan 18 yaş ve üzeri hastaların verileri incelemeye alındı. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve endoskopik aktivite durumları, biyolojik ajan öncesi tedavi süreçleri, tutulum bölgeleri, uygulanan biyolojik ajanların etkinliği ve yan etki profilleri değerlendirildi. ENLİL HBYS Laboratuvar Bilgi Sisteminden inflamatuvar belirteçlerin biyolojik ajan tedavisinin başlangıcında ve sırasıyla 6. ayda ve 12. aydaki ölçümleri kaydedildi. İBH tedavisinde biyolojik ajan kullanımı ile bu belirteçlerdeki değişimler incelendi. Hastaların klinik aktivite indeksleri de aynı şekilde tedavi başlangıcı, 6. ay ve 12. ay olarak ayrı ayrı hesaplandı. Hastalık aktivite indeksleri ile inflamatuvar belirteçlerin korelasyonu istatistiksel olarak hesaplandı.

Bulgular: Çalışmamıza katılan 86 hastanın, 47’si ÜK, 39’u CH tanılıydı. Hastaların %47,7’si kadın, %52,3’ü erkekti ve ortalama yaşı 44,9±15,02’ydi. Hastaların biyolojik ajana geçmesinin en sık nedeni kortikosteroid + immünsupresif direnci olarak bulundu. Çalışmamızdaki hastaların %50’sinde ekstraintestinal bir tutulum mevcuttu, en sık enteropatik artrit saptandı. Tanıdan itibaren biyolojik ajana geçiş süresi CH’da ortalama 57,69±76,38 ay, ÜK hastalarında 81,11±63,93 ay olarak bulundu. Biyolojik ajana geçiş süre ortalamasının Crohn hastalarında ÜK’e göre anlamlı derecede daha kısa olduğu görüldü. Çalışmamızdaki biyolojik ajanlar içerisinde CH için en sık tercih edilenin adalimumab olduğu görüldü. ÜK’de ise infliksımab ve adalimumab yaklaşık olarak eşit derecede tercih edilmişti. Biyolojik ajan tedavisi sonrası her iki gruptaki hastaların klinik aktivite indeksleri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde daha düşük saptandı. Hastaların fekal kalprotektin (FC) düzeylerinde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalma görüldü. ÜK hastalarının hemoglobin düzeylerinde biyolojik ajan tedavisi ile anlamlı derecede yükselme görüldü. Crohn hastalarının ESH düzeylerinde tedavi sonrasında, öncesine göre anlamlı düşüş izlendi. Biyolojik ajanlar kendi aralarında karşılaştırmalı değerlendirildiğinde vedolizumab kullanan hastaların tedavi sonrası NLO diğer iki ilaca göre daha fazla düşüş gösterdiği görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda değerlendirmeye alınan adalimumab, infliksımab ve vedolizumab tedavileri sonrası hastaların, hastalık aktivasyon şiddetini öngörmede önemli olan FC ve ESH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş, hemoglobin

seviyelerinde anlamlı yükselme görülmüştür. Bu bulgular adalimumab, infliksimab ve vedolizumab tedavilerinin IBH’da aktif hastalığın kontrol altına alınmasında etkin olduğunu destekler niteliktedir. Çalışmamız ve literatür verilerinde de görüldüğü üzere, biyolojik ajanlar IBH’da güvenli ve etkin tedavi seçeneğidir. Ancak IBH olgularında biyolojik ajanlara yanıtın değerlendirilmesinde inflamatuvar belirteçlerin rolünün daha iyi anlaşılması için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, fekal kalprotektin, C-reaktif protein, CRP/albumin oranı, adalimumab, infliksimab, vedolizumab



ABSTRACT

The Retrospective Evaluation of Response to Adalimumab, Infliximab and Vedolizumab Treatment in Patients Diagnosed with Inflammatory Bowel Disease with Clinical, Endoscopic and Laboratory Parameters

Introduction: The aim of our study is to demonstrate the short and long-term efficacy of biologic agents in clinical use and to evaluate the efficacy and safety of maintenance therapy in patients diagnosed with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis and treated in our clinic; It is also to investigate the effectiveness of inflammatory markers measured during treatment in predicting treatment response and disease activation.

Materials and Methods: In the study, the data of patients aged 18 years and older who were followed up and treated with the diagnosis of 'Ulcerative Colitis' or 'Crohn's Disease' in the Department of Gastroenterology at Süleyman Demirel University Research and Application Hospital and who used at least 3 consecutive doses of adalimumab, infliximab or vedolizumab treatments were included in the study. Demographic characteristics of the patients, clinical and endoscopic activity status, treatment processes before biologic agents, sites of involvement, efficacy of applied biologic agents, and side-effect profiles were evaluated. The measurements of inflammatory markers at the beginning of the biological agent treatment and at the 6th and 12th months, respectively, were recorded from the ENLIL HBYS Laboratory Information System. The changes in these markers with the use of biologic agents in the treatment of IBD were examined. The clinical activity indices of the patients were also calculated separately as at the beginning of the treatment, at the 6th month, and at the 12th month. The correlation between disease activity indices and inflammatory markers was calculated statistically.

Findings: Of the 86 patients included in our study, 47 were diagnosed with UC and 39 with CD. %47,7 of the patients were female, %52,3 were male, and the mean age was 44.9 ± 15.02 years. The most common reason for patients to switch to biologic agents was found to be corticosteroid + immunosuppressive resistance. Extraintestinal involvement was present in %50 of the patients in our study, the most common finding was enteropathic arthritis. The mean time to transition to a biological agent from diagnosis was 57.69 ± 76.38 months in CD and 81.11 ± 63.93 months in UC patients. It was observed that the mean time to transition to a biologic agent was significantly shorter in Crohn's patients than in UC. Among the biological agents in our study, adalimumab was found to be the most preferred for CD. In UC, infliximab and adalimumab were preferred approximately equally. The clinical activity indices of the patients in both groups after the biologic agent treatment were found to be significantly lower than before the treatment. A statistically significant decrease was observed in the fecal calprotectin levels of the patients in both groups. A significant increase was observed in the hemoglobin levels of UC patients with biologic agent treatment. A significant decrease was observed in ESR levels of Crohn's patients after treatment compared to before. When the biologic agents were compared to before. When the biologic agents were compared among themselves, it

was observed that the NLO of patients using vedolizumab decreased more than the other two drugs.

Conclusion: After adalimumab, infliximab and vedolizumab treatments, which were evaluated in our study, a statistically significant decrease in fecal calprotectin and ESR levels, which are important in predicting the severity of disease activation, and a significant increase in hemoglobin levels were observed. These findings support that adalimumab, infliximab and vedolizumab treatments are effective in controlling active disease in IBD. As seen in our study and literature data, biologic agents are a safe and effective treatment option in IBD. However, prospective studies are needed to better understand the role of inflammatory markers in the evaluation of response to biological agents in IBD cases.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Fecal Calprotectin, C-reactive protein, CRP/albumin ratio, adalimumab, infliximab, vedolizumab



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji ve Patogenez	3
2.1.3.1. Genetik Faktörler	3
2.1.3.2. Çevresel Faktörler	4
2.1.3.3. Mikrobiyal Faktörler	5
2.1.3.4. İmmünolojik Faktörler	5
2.2. Ülseratif Kolit.....	6
2.2.1. Histopatoloji	6
2.2.2. Klinik	6
2.2.3. Tanı	8
2.2.3.1. Laboratuvar	8
2.2.3.2. Görüntüleme.....	9
2.2.3.3. Endoskopi-Kolonoskopi.....	10
2.2.4. Lokal Komplikasyonlar	11
2.2.4.1. Toksik Megakolon	11
2.2.4.2. Perforasyon	11
2.2.4.3. Striktür.....	11
2.2.4.4. Kolorektal Kanser	11
2.3. Crohn Hastalığı.....	12
2.3.1. Histopatoloji	12
2.3.2. Klinik	12

2.3.3. Tanı	14
2.3.3.1. Laboratuvar	14
2.3.3.2. Görüntüleme.....	14
2.3.3.3. Endo-Kolonoskopi	15
2.3.4. Lokal Komplikasyonlar	15
2.3.4.1. Striktür.....	15
2.3.4.2. Fistülizan Hastalık ve Perianal Abse.....	15
2.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Bulgular	16
2.4.1. Artropati.....	16
2.4.1.1. Periferik Artrit	16
2.4.1.2. Aksiyel Artrit	16
2.4.2. Anemi	17
2.4.3. Deri Bulguları	17
2.4.4. Göz Bulguları.....	18
2.4.5. Metabolik Kemik Hastalığı.....	18
2.4.6. Hepatobiliyer Tutulum.....	18
2.4.7. Nörolojik Tutulum	19
2.4.8. Kardiyovasküler Tutulum.....	19
2.4.9. Pulmoner Tutulum	19
2.4.10. Renal Tutulum	19
2.4.11. Koagülopati.....	20
2.5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Laboratuvar Bulguları	20
2.5.1. C- Reaktif Protein(CRP).....	20
2.5.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı(ESH).....	20
2.5.3. Lökosit Sayısı(WBC).....	20
2.5.4. Trombosit Sayısı ve Pıhtılaşma Faktörleri	20
2.5.5. Fekal Kalprotektin(FC).....	21
2.5.6. Nötrofil/Lenfosit Oranı(NLO)	21
2.5.7. CRP/albumin Oranı(CAO)	21
2.5.8. Diğer Belirteçler	22
2.6. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tedavi.....	22
2.6.1. Nutrisyonel Tedavi	22
2.6.2. İlaç Tedavisi.....	22
2.6.2.1. Aminosalisilatlar	22

2.6.2.2. Steroidler	23
2.6.2.3. Pürin Analogları	24
2.6.2.4. Metotreksat(MTX)	24
2.6.2.5. Siklosporin	24
2.6.2.6. Tümör Nekrozis Faktör Alfa(TNF-alfa) İnhibitörleri	24
2.6.2.6.1. İnfliksimab	25
2.6.2.6.2. Adalimumab.....	25
2.6.2.6.3. Sertolizumab Pegol	26
2.6.2.7. Diğer Biyolojik Tedaviler	26
2.6.2.7.1. Vedolizumab	26
2.6.2.7.2. Natalizumab	26
2.6.2.7.3. Ustekinumab	27
2.6.3. Cerrahi Tedavi	27
2.6.4. Antibiyotik Tedavisi	27
3. MATERİYAL ve METOD	28
3.1. Hastalar ve Takip.....	28
3.2. İstatistiksel Değerlendirme.....	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	50
SONUÇ.....	57
KAYNAKLAR	59

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Truleove & Wittz Sınıflaması	7
Tablo 2. Ülseratif Kolit Klinik Aktivite İndeksi(CAİ).....	7
Tablo 3. Mayo Skoru.....	8
Tablo 4. Ülseratif Kolit İçin Montreal Sınıflaması	8
Tablo 5. Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi(EAİ)	10
Tablo 6. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi	13
Tablo 7. Crohn Hastalığı Aktivite İndeks Değerlendirmesi.....	13
Tablo 8. Crohn Hastalığı için Montreal Sınıflaması	14
Tablo 9. Hastaların Değerlendirmeye Alınan Laboratuvar Parametreleri.....	29
Tablo 10. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi	29
Tablo 11. Crohn Hastalığı Aktivite İndeks Değerlendirmesi.....	30
Tablo 12. Ülseratif Kolit Klinik Aktivite İndeksi(CAİ).....	30
Tablo 13. Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi(EAİ)	30
Tablo 14. Biyolojik Ajana Geçiş Nedenlerinin Tanılara Göre Dağılımı.....	33
Tablo 15. Kullanılan Biyolojik Ajanların Tanılara Göre Dağılımı	34
Tablo 16. Biyolojik Ajan Öncesinde Alınan Tedavi Rejimlerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 17. Hastaların Tutulum Bölgelerinin İncelenmesi	35
Tablo 18. ÜK Tanılı Hastalarının Sınıflama ve Skorelama Bilgileri.....	36
Tablo 19. ÜK Tanılı Hastaların Truleove- Witts Sınıflaması ile Laboratuvar Değerlerindeki Değişimin Kıyaslaması	38
Tablo 20. Hastalardaki Extraintestinal Tutulum Varlığının Karşılaştırılması	39
Tablo 21. Mikrobiyolojik Verilerin Her İki Grupta İncelenmesi	39
Tablo 22. Biyolojik Ajan Kullanımına Bağlı Gözlenen Yan Etkiler ve Tanıların Göre Dağılımı.....	40
Tablo 23. Hastaların Biyolojik Ajan Değişikliği Olup Olmadığının İncelenmesi	40
Tablo 24. Crohn Hastaları'nın CHAI'e Göre Tedavi Başlangıcı, 6.ay ve 12.aydaki Dağılımı	41
Tablo 25. ÜK Hastalarının Tedavi Başlangıcındaki, 6. Ay ve 12. Aydaki Klinik Aktivasyon Durumları.....	41
Tablo 26. FC Değerlerinin Tedavi Öncesi Ve Sonrası Karşılaştırılması	42
Tablo 27. Hastaların başlangıç CAO'nın tedavi sonrası 1. yıldaki hastalık aktivitesi ile ilişkisinin incelenmesi.....	43

Tablo 28. Hastaların 12.aydaki Laboratuvar Parametrelerinin İlaçlara Göre Karşılaştırması.....	44
Tablo 29. Hastaların Ortalama WBC Değerlerinin Zaman İçerisindeki Değişimi ...	46
Tablo 30. Hastaların Ortalama NLO Değerlerinin Zaman İçerisindeki Değişimi	46
Tablo 31. Hastaların Ortalama Hb Değerlerinin Zaman İçerisindeki Değişimi.....	46
Tablo 32. Hastaların Ortalama Trombosit Değerlerinin Zaman İçerisindeki vDeğişimi	47
Tablo 32. Hastaların Ortalama CRP Değerlerinin Zaman İçerisindeki Değişimi	47
Tablo 33. Hastaların Ortalama ESH Düzeylerinin Zaman İçerisindeki Değişimi	48
Tablo 34. Hastaların Ortalama Ferritin Düzeylerinin Zaman İçerisindeki Değişimi	49



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hastaların Tanılara Göre Dağılımı	32
Şekil 2. Cinsiyetin Tanılara Göre Dağılımı	33
Şekil 3. Kullanılan Biyolojik Ajanların Tanılara Göre Dağılımı.....	34
Şekil 4. Crohn Tanılı Hastaların Montreal sınıflamasına göre dağılımı.....	36
Şekil 5. ÜK Hastalarının Truelove-Witts sınıflamasına Göre Hastalık Şiddetlerinin Dağılımı	37
Şekil 6. ÜK Montreal sınıflamasının dağılımı.....	37
Şekil 7. FC Değerlerinin Tedavi ile Birlikte Değişimi	42
Şekil 8. Hastaların 12.aydaki Ortalama NLO'nın İlaçlara Göre Dağılımı	45
Şekil 9. Hastaların Ortalama Hb Değerlerinin Zaman İçerisindeki Değişimi	47
Şekil 10. Hastaların Ortalama ESH Düzeylerinin Zaman İçerisindeki Değişimi.....	48

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

5-ASA	: 5-Aminosalisilik Asit
ALB	: Albümin
AZA	: Azatiopirin
CAO	: CRP/albumin oranı
CH	: Crohn Hastalığı
CHAI	: Crohn hastalığı aktivite indeksi
CMV	: Citalomegalovirüs
CRP	: C-reaktif Protein
EN	: Eritema Nodosum
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GİS	: Gastrointestinal sistem
Hb	: Hemoglobin
HLA-B27	: Human Leukocyte Antigene-B27
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
KRK	: Kolorektal Kanser
NLO	: Nötrofil/lenfosit Oranı
Ort.	: Aritmetik ortalama
n	: Kişi sayısı
p	: p değeri
PLT	: Platelet
PSK	: Primer Sklerozan Kolanjit
SS	: Standart sapma
Th	: T-helper
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
ÜK	: Ülseratif Kolit
WBC	: White Blood Cell

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları; gastrointestinal sistemi(GİS) etkileyen, özellikle bağırsaklarda, remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik inflamatuvar bir hastalık grubudur (1). Crohn Hastalığı (CH) , Ülseratif Kolit (ÜK) ve her iki hastalığın farklı bazı özelliklerini bir arada gösterebilen indetermine kolit bu başlık altında incelenen hastalıklardır (2). IBH'nın patogenezi oldukça karmaşık ve multifaktöriyeldir. Genetik, çevresel, mikrobiyal, immünolojik ve hatta psikojenik komponentleri son çalışmalarla birlikte daha net ortaya konmaya başlamıştır (3).

CH transmural tutulum paterniyle birlikte en sık terminal ileum ve kolonda yerleşir. Ancak ağızdan anüse kadar tüm GİS'te görülme olasılığı vardır. ÜK kolonda sınırlı mukozal ve submukozal inflamasyonla karakterizedir. Rektum tutulumu siktir (24).

Hastalık seyrinde bağırsaktaki inflamasyonla birlikte akut faz reaktanlarında artış ve bağırsakta lökosit migrasyonu gerçekleşir.

Laboratuavarda lökositoz, trombositoz, C-reaktif protein(CRP), fekal kalprotektin(FC), eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) yüksekliği, fibrinojen, ferritin artışı hastalık aktivitesini tahmin etmede faydalıdır (4). Tam kan sayımı, CRP, FC, ESH, dışkı incelemeleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler ilk basamakta istenmelidir.

Ağır şiddetli hastalıkta anemi, albümin düşüklüğü, ishal ve oral alım azlığına sekonder sıvı-elektrolit bozuklukları görülebilir (5).

ÜK ve CH olgularında tedavi planlanırken hastalığın süresi, lokalizasyonu, komplikasyonların varlığı ve önceki tedavilere alınan yanıt dikkate alınmalıdır.

Tedavide ilk basamakta 5-ASA preparatları hem remisyon indüksiyonunda hem idame tedavide her iki hastalıkta da yaygın olarak kullanılmaktadır. Ataklar esnasında etkin kontrol sağlayan kortikosteroid tedavisinin idame tedavi rejimlerinde yeri yoktur.

IBH'lı hastalarda remisyonun sağlanamadığı durumlarda immünsüpresif ajanlar ve biyolojik tedaviler gündeme gelmektedir. Biyolojik tedavide kullanılan ajanlar arasında tümör nekrozis faktör alfa inhibitörleri(anti-TNF alfa) (adalimumab, infliksimab, golimumab, sertolizumab) ve anti-integrinler (vedolizumab ve natalizumab) bulunur (6).

Çalışmamızda, ÜK ve CH'da 'adalimumab', 'infiximab' ve 'vedolizumab' tedavilerinin klinik kullanımda kısa ve uzun vadedeki etkinliklerinin gösterilmesi, idame tedavideki etkinlik süreleri ve güvenilirliklerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

2.1.1. Tanım

İBH; GİS'i etkileyen, özellikle bağırsaklarda, remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik inflamatuvar bir hastalık grubudur (1). CH, ÜK ve her iki hastalığın farklı bazı özelliklerini bir arada gösterebilen indetermine kolit bu başlık altında incelenen hastalıklardır (2).

2.1.2. Epidemiyoloji

İBH prevalansı başta Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika olmak üzere batı ülkelerinde sıktır (7). Ülkemizde İBH insidansına ait veriler kısıtlı olmakla birlikte, 2009 yılında raporlanan Tözün ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada ülkemizde ÜK insidansı 100.000'de 4,4, CH insidansı 100.000'de 2,2 olarak saptanmıştır (8). Bu oran Kuzey ve Batı Avrupa'dan daha düşük, diğer Ortadoğu ülkeleri ile benzerdir.

İBH'nın sık görüldüğü iki yaş aralığı 15-25 yaş ve 50-65 yaş olarak belirtilmektedir. Cinsiyet dağılımı benzer özellikte olmakla birlikte, ÜK erkeklerde, CH kadınlarda biraz daha sık görülmektedir (7).

2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

İBH'nın patogenezi oldukça karmaşık ve multifaktöriyeldir. Genetik, çevresel, mikrobiyal, immünolojik ve hatta psikojenik komponentleri son çalışmalarla birlikte daha net ortaya konmaya başlamıştır (3).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

İBH gelişiminde, genetik faktörlerin önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır. Hastaların %15'inde aile öyküsü mevcuttur (9). Aile öyküsü pozitif olan popülasyonda, olmayanlara göre İBH insidansının anlamlı ölçüde daha yüksek olması, her iki hastalık grubunun monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre çok daha

sık görülmesi bunu destekler niteliktedir. Ayrıca CH'da ÜK'e göre genetik faktörlerin daha etkin olduğu gösterilmiştir.

CH için tanımlanan ilk gen, 16.kromozomda kodlanan NOD2 genidir. IBD5, OCTN2 genleri CH ile ilişkilendirilen diğer bağlantı bölgeleridir.

1. kromozomda bulunan IL-23 reseptör mutasyonunu kodlayan gen hem CH hem de ÜK ile ilişkilendirilmiştir (10).

2.1.3.2. Çevresel Faktörler

İBH gelişimine katkısı olabilecek potansiyel çevresel risk faktörleri arasında sigara kullanımı, beslenme alışkanlıkları, oral kontraseptif kullanımı, obezite, psikojenik stres, apendektomi öyküsü sayılabilir (11,12).

Sigara kullanımının; ÜK'e karşı koruyucu CH için ise tabloyu kötüleştirici etkisi olacağını gösteren çalışmalar mevcuttur. Sigaranın bu etkisi hücresel ve humoral cevabın etkilenmesi, nikotinin Th2 hücre inhibisyonu yapması ve CH için koruyucu bir mekanizma olan otofajinin bozulması gibi yollarla açıklanabilir (11,13).

Beslenme, hem ÜK hem de CH patogenezinde rol oynar. Asya Çalışma Grubunun 2019 yılında yayınlanan yönergesinde yer alan öneriler doğrultusunda, 'Batı Diyeti' olarak anılan, meyve ve sebzeden fakir, yağdan zengin, omega-6 yağ asitleri, kırmızı et ve işlenmiş gıdalardan zengin beslenmenin İBH insidansını arttırdığı gösterilmiştir.

Ayrıca D vitamininin koruyucu özelliği olduğu bildirilmiştir (14).

Süt tüketiminin ÜK için risk faktörü, CH için koruyucu olduğu ifade edilmiştir (15).

Obezite ve eşlik eden mezenterik yağlı doku artışının peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama (PPAR- γ)'yı daha fazla aktifleyip, TNF- α aracılığıyla inflamatuvar süreci tetiklediği belirtilmiştir (16).

Oral kontraseptif kullanımının, ihtiva ettiği östrojen sebebiyle İBH yatkınlığını arttırabileceğine dair veriler mevcuttur (17).

Apendektomi hastalarda ÜK gelişim ve aktivitesi riskini anlamlı ölçüde azaltır. CH ile ilişkisi gösterilememiştir (18).

2.1.3.3. Mikrobiyal Faktörler

Normal bir insanda kolon ve özellikle distal ileum yüksek miktarda bakteri barındırmaktadır(>10¹² organizma/gr): Bu bakterilere karşı antijenik yanıt oluşumu beklenmez ancak İBH'da bozulan immuntolerans sonucunda floral mikroorganizmalara karşı anormal inflamatuvar yanıt oluşur. Sonuçta kronik destrüktif immün yanıt gözlenir.

Bağırsak mikrobiyotasındaki dengenin bozulması, İBH'ın hem patogenezinin, hem de seyri esnasında görülen osteoporoz gibi sekonder bazı durumlardan sorumlu tutulmaktadır (19). Disbiyoz olarak da anılan bu durum bağırsaktaki yararlı bakterilerin azalıp bunun yerine potensiyel patojenik bakterilerin aşırı çoğalması olarak tanımlanabilir (20).

Patogenezdaki rolü net anlaşılmayan ancak suçlanan bakteriler arasında *Helicobacter Pylori*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium paratuberculosis* sayılabilir (21–23). Ayrıca kızamık virüsü de İBH patogenezinde suçlanmıştır (24)

2.1.3.4. İmmünolojik Faktörler

İBH patogenezinde lökositlerin bağırsak mukozasına göçü ve anti-inflamatuvar ve pro-inflamatuvar sitokinler arasındaki bozulmuş denge sorumlu tutulmuştur. Özellikle CH'da artmış Th1 ve Th17 aktivasyonu saptanmıştır. Buna sekonder salınımı artan IL-17, IFN-gama, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlere etkisiyle kendini tekrarlayan bir inflamasyon döngüsü görülür.

ÜK'de ise ön planda humoral immünite-Th2 ilişkili tek tip mukozal inflamasyon gösterilmiştir. Th2 aracılığıyla artan IL-5 salınımı B hücrelerinin kuvvetli aktivasyonu ve immün yanıtın indüklenmesi ile ilişkilendirilmiştir (25). Ayrıca ÜK'de 40-kd epitelyal antijene karşı antikor oluşumu gösterilmiş olup, ÜK tanılı hastalarda bu antijenin bulunduğu safra kanalı, kolon ve deride eşlik eden otoimmün hastalık görülme olasılığı artmıştır (26).

2.2. Ülseratif Kolit

2.2.1. Histopatoloji

Ülseratif Kolit, kolonun mukoza tabakasıyla sınırlı inflamasyon ile karakterizedir. Hemen daima rektum tutulumu mevcuttur. Diffüz tutulum mevcuttur. Ve proksimal kolonik segmentlere yayılan tutulum paterni gösterir.

Ülsere dokuda, rejenerasyon döneminde mukoza adacıkları yüzeye çıkıntı yaparak psödopolipleri oluşturur. Yaygın kript distorsiyonu, kript duvarına infiltrate nötrofiller, kript abseleri histopatolojide görülen diğer karakteristik özelliklerdir (27).

2.2.2. Klinik

ÜK için kardinal semptom kanlı ve mukuslu diyaredir. Ateş, halsizlik, karın ağrısı, iştahsızlık, kilo kaybı, eklem ağrıları görülebilir. Aktif rektum tutulumunda tenezm hissi sıktır. Özellikle postprandiyal diyare ve gece diyaresi sık görülür (28).

Nadir fakat ölümcül komplikasyon olarak kabul edilen toksik megakolon tablosunda iste hastalarda genellikle toksemi bulguları mevcuttur. Hastalar hipotansiyon, sıvı-elektrolit bozukluğu, batın distansiyonu, organ yetmezliği bulguları ile başvurabilir (29).

ÜK tutulum paterni 3 tiptir.

1.Proktit: Rektumla sınırlı tutulum.

2.Sol taraflı ÜK (distal ÜK): Splenik fleksuraya kadar olan bölgede tutulum.

3.Pankolit: Splenik fleksuranın proksimalini içeren tutulum (28).

Hastalardaki tutulum paterni uygulanacak tedavinin seçimi için esastır ve hem kısa hem uzun vadede takip için prognostik öneme sahiptir. Tanı konulmasını takiben mümkünse hemen sınıflandırılmalıdır (30).

ÜK aktivite paterni 4 tiptir.

1.Asemptomatik ÜK: Semptomun olmadığı dönemdir. Günde 3 den az dışkılama, laboratuvar belirteçleri normal, endoskopide mukozal lezyon yoktur.

2.Hafif Şiddette ÜK: Günde 4 veya daha az dışkılama, kanlı/kansız olabilir. Sistemik belirtiler yoktur. İnflamasyon belirteçleri normaldir.

3.Orta Şiddette ÜK: Günde 4 ve daha sık dışkılama mevcuttur. Minimal toksisite bulguları görülebilir.

4.Ağır Şiddette ÜK: Günde 6'dan fazla dışkılama, ateş, taşikardi, anemi gibi sistemik semptomlar mevcuttur. İnflamasyon belirteçleri yüksek olabilir (31).

Hastalık şiddetinin sınıflandırılması günlük dışkılama sayısı, ateş, taşikardi varlığı, sistemik inflamasyon belirtilerinin varlığı/yokluğuna göre yapılır. Bunun için Truleove & Witts, Ülseratif Kolit Klinik Aktivite İndeksi(CAİ), Mayo Klinik İndeksi kullanılmaktadır (Tablo 1,2,3) (32,33).

Tablo 1. Truleove & Wittz Sınıflaması

	HAFİF	ORTA	CİDDİ
Kanlı Gaita/gün	<4	4-5	≥6
Nabız (atım/dk)	<90	≤90	>90
Vücut Isısı (°C)	<37,5	≤37,8	>37,8
Hemoglobin (g/dL)	>11,5	≥10,5	<10,5
ESH (mm/h)	<20	≤30	>30
CRP (mg/dL)	Normal	≤30	>30

Tablo 2. Ülseratif Kolit Klinik Aktivite İndeksi(CAİ)

	0	1	2	3	4
Defekasyon sıklığı/hafta	<18	18-35	36-60	>60	
Kanlı dışkılama/hafta	Yok		Az	Çok	
Hastanın global değerlendirilmesi	İyi	Orta	Kötü	Çok Kötü	
Karın ağrısı/kramp	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	
Kolite bağlı ateş	37-38°C			>38 °C	
Extraintestinal belirti				Artrit/İritis/Eritema Nodosum	
Laboratuvar		ESH>50 mm/h	ESH>100 mm/h		Hb<10 g/dL

Skorun ≤4 olması remisyon olarak kabul edilir.

Tablo 3. Mayo Skoru

	0	1	2	3
Defekasyon sıklığı	Normal	Normalden 1-2/gün fazla	Normalden 3-4/gün fazla	Normalden 5/gün fazla
Rektal kanama	Yok	İnce çizgilenme	Aşık ar	Çoğunluğu kan
Mukoza	Normal	Hafif frajil	Orta dereceli frajil	Spontan kanama
Değerlendirme	Normal	Hafif	Orta	Ciddi

Tutulum paterni için ÜK Montreal Klasifikasyonu kullanılabilir (Tablo 4) (31).

Tablo 4. Ülseratif Kolit İçin Montreal Sınıflaması

E1 (proktit)	Rektum ile sınırlı inflamasyon
E2 (Sol taraflı distal)	Splenik fleksura ile sınırlı inflamasyon
E3 (Pankolit)	Splenik fleksuranın proksimalini de kaplayan inflamasyon
S0 (Remisyon)	Semptom yok
S1 (Hafif)	Günde 4 kez veya daha az sayıda dışkılama (kanlı ya da kansız), sistemik belirtiler yok, infalamatuvar belirteçler normal
S2 (İlımlı/Orta)	Günde 4 kez dışkılama, sistemik belirtiler minimum
S3 (Şiddetli)	Günde 6 ve üzeri dışkılama, nabız ≥ 90 /dk, ateş $\geq 37,5$ °C Hb $\leq 10,5$ g/dL, ESH ≥ 30 mm/h

2.2.3. Tanı

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında tanıda ilk basamağı ayrıntılı öykü ve fizik muayene oluşturur. Hastaların anamnezinde seyahat öyküsü, NSAİİ ve antibiyotikler başta olmak üzere ilaç kullanım öyküsü ile birlikte aile öyküsü, sigara gibi risk faktörlerinin varlığı sorgulanmalıdır (2).

Tanı için standart kriterler bulunmamakta olup klinik, laboratuvar, görüntüleme ve endoskopik incelemelerle konur.

2.2.3.1. Laboratuvar

Tam kan sayımı, CRP, FC, ESH, Dışkı İncelemeleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler ilk basamakta istenmelidir. Şiddetli ÜK olan hastalarda anemi, kalprotektin ve CRP yüksekliği, albümin düşüklüğü, ishal ve oral

alım azlığına sekonder sıvı-elektrolit bozuklukları görülebilir (5). ÜK ve eşlik eden Primer Sklerozan Kolanjit(PSK) olan hastalarda Serum Alkalen Fosfataz(ALP) düzeyinde yükselme olabilir.

2.2.3.2. Görüntüleme

Radyolojik tetkikler İBH tanısında endoskopik incelemeleri tamamlayıcı rol oynar.

- **Düz Grafi:** Acil servislerde halen yaygın ve pratik şekilde kullanılmaktadır. Özellikle akut dilatasyon (transvers kolon çapı $\geq$ 5,5 cm), obstrüksiyon ve perforasyon durumlarında hızlı değerlendirme sağlaması nedeniyle tercih edilmektedir (34). Perforasyon şüphesi varsa hem ayakta hem sırtüstü çekim yapılmalıdır. Hasta ayakta durmayı sağlayamıyorsa sol lateral dekübit pozisyonu önerilir (35). Düz grafide görülen diğer bulgular arasında ‘parmak izi belirtisi (thumbprinting)’, kronik süreçte kolonda haustrasyon kaybına sekonder görülen ‘kurşun boru manzarası’ sayılabilir (36).
- **Baryumlu Tetkikler:** Mukozayı detaylı şekilde değerlendirmeye imkan sağlayan baryum çalışmaları klinik şüphe halinde tanıyı doğrulamada faydalıdır. ÜK için baryumlu grafide en erken bulgu mukozada ödem ve hipereminin neden olduğu ince granüler bir görünümdür. İleri evrelerde yaygın ülserler, haustral kıvrımların yokluğu, kolonun rektumdan çekuma doğru daralması ve kısalması, psödopoliplerin varlığı görülür (36). Baryumlu tetkikler perforasyon şüphesi varlığında kontrendikedir. Ayrıca duyarlılığın düşük olması, yüksek radyasyon içermesi gibi sebeplerden dolayı Avrupa CH ve ÜK topluluğu (ECCO) yönergelerinde geleneksel baryum serileri yerine kesitsel tetkikler önerilmektedir (31).
- **Bilgisayarlı Tomografi(BT):** Özellikle fistül gibi ekstraluminal komplikasyonların saptanmasında etkilidir. BT görüntülerinde duvar kalınlaşması, mukozal kontrastlanma izlenebilir. Ayrıca apse, perforasyon ve ekstraintestinal belirtilere ait kolelitiazis, sakroileit, PSK, pankreatit BT ile teşhis edilebilir (34).

- **Manyetik Rezonans Görüntüleme(MR):** İnflamasyon varlığını erken dönemde gösterme amaçlı kullanılabilir. Avantajları radyasyon kullanmaması, MR enterografi, MR enteroklizis, MR kolonografi gibi spesifik incelemeye olanak vermesi iken, dezavantajları arasında çekim süresinin uzunluğu, yüksek maliyet, kısmen daha zor ulaşılabilirlik yer alır (37).

2.2.3.3. Endoskopi-Kolonoskopi

Tanıda, hastalık lokalizasyonu ve şiddetin belirlenmesinde, uzun dönem takipte, endoskopik değerlendirmeler en uygun seçenektir. ÜK için tipik olarak kolonoskopi ve rektosigmoidoskopide ödem, vaskülarite kaybı, granüler görünüm, dokularda spontan kanamaya meyil, psödopolip, erozyon ve ülserler görülür. Ülserler yüzeysel yerleşimlidir, çekum ve ileum tutulumu nadirdir. Yapılan kolonoskopiler çekum ve terminal ileumu da içermelidir. Terminal ileum tutulumu varsa ‘backwash ileit’ olarak isimlendirilir (32). ÜK’de saptanan endoskopik bulgular ‘Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi’ne göre değerlendirilir. Skorun 4’ün altında olması remisyon, 4’ün üzeri olması aktif hastalık göstergesidir (Tablo 5) (38).

Tablo 5. Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi(EAİ)

ENDOSKOPIK BULGU		SKOR
GRANÜLASYON	YOK	0
	VAR	2
VASKÜLER PATTERN	NORMAL	0
	AZALMIŞ	1
	YOK	2
FRAJİLİTE	YOK	0
	DOKUNMAYLA KANAMA	2
	SPONTAN KANAMA	4
MUKOZAL HASAR (mukus, fibrin, eksuda, erozyon)	YOK	0
	HAFİF	2
	ŞİDDETLİ	4

2.2.4. Lokal Komplikasyonlar

2.2.4.1. Toksik Megakolon

Toksik Megakolon, ÜK atağı esnasında kolonun non-obstruktif dilatasyonu(total ya da parsiyel) ile karakterize (transvers kolon çapı $\geq$ 5,5 cm), toksemi bulgularının eşlik ettiği tablodur. Akut şiddetli kolit ile başvuran hastaların %5'inde görülür. Vakaların çoğu pankolit bir kısmı da sol koliti olan hastalardır. Klinikte primer semptom şiddetli kanlı ishaldir. Buna hipotansiyon, taşikardi, ateş, batın distansiyonu, yaygın karın hassasiyeti ve bağırsak seslerinde azalma eşlik eder (39). Predispozan faktörleri arasında antikolinerjik veya narkotik analjezik ilaç kullanımı, hipokalemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları, şiddetli atak esnasında baryumlu grafi veya kolonoskopi yer alır. Tedavide glukokortikoidlerin yanında geniş spektrumlu ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır. Eşlik eden sıvı-elektrolit bozuklukları düzeltilmeli ve 72 saate kadar yanıt vermeyen olgularda cerrahi planlanmalıdır. (40)

2.2.4.2. Perforasyon

İBH tanılı hastalarda intestinal perforasyon, bir diğer acil cerrahi sebebidir.

ÜK tanılı hastalarda CH'a göre serbest perforasyon daha sıktır. Hastaların %2'sinde görülür ve çoğunlukla Toksik megakolonla ilişkilidir (41). %50 oranında mortal olduğu bildirilmiştir (42).

2.2.4.3. Striktür

ÜK'in yıllar içindeki seyrinde intestinal dokuda muskularis proprianın hipertrofisine sekonder oluştuğu bilinmektedir. Özellikle ÜK için, artmış malignite riski ile ilişkilendirilmiştir (43).

2.2.4.4. Kolorektal Kanser

Kolorektal kanser etiyolojisinde en önemli risk faktörlerinden biri İBH varlığıdır. Risk faktörleri içinde, ailevi adenomatöz polipozis (FAP) ve kalıtsal nonpolipozisli kolorektal kanser sendromundan sonra 3. sırada yer alır (44).

Patogenezinde genetik faktörler, mukozal mediatörlerle tetiklenen immün yanıt, oksidatif stres ve bağırsak mikrobiyotası yer alır. En önemli belirleyici faktör ise hastalığın yaşıdır. Uzun süredir tanılı İBH olan hastaların kolorektal kanser geliştirme riski daha yüksektir. Bu risk uzun atak süresi, inflamasyonun şiddeti, ailede kolorektal kanser öyküsü, eşlik eden PSK gibi durumlarda daha da artar (45).

2.3. Crohn Hastalığı

2.3.1. Histopatoloji

CH transmural inflamasyon ile karakterizedir. Oral kaviteden perianal bölgeye kadar herhangi bir bölgeyi tutabilir (46). En sık tutulum bölgesi hastaların %45'inde saptanan terminal ileum'dur. Bunu kolon (%32), ileokolon (%19) ve üst GIS (%4) takip eder. Tutulum paterni atlamalıdır (47).

Fokal transmural inflamasyon, yamalı kronik inflamasyon, fokal kript düzensizliği ve granülomlar biyopsi örneklerinin incelenmesinde saptanan bulgulardır. Non-kazeifiye granülomlar CH için belirleyici histopatolojik bulgudur, epitelooid histiyositlerin bir araya gelmesiyle oluşur. Ancak hastaların sadece %30'unda gösterilmiş olup tanı için mutlak kriter değildir (48).

Yaygın CH, kolorektal kanser riski taşımakta olup incelemelerde displazi bulguları saptanabilir (45).

2.3.2. Klinik

Klinikte tutulan bölgeye bağlı heterojen bulgular görülür. En yaygın semptomlar karın ağrısı, kronik ishal, kilo kaybı olup hastaların üçte birinde perianal hastalık bulguları gözlenir. Diğer klinik bulgular arasında, oral aftlar, özofagus tutulumuna bağlı disfaji, substernal ağrı, ateş sayılabilir.

Rektum tutulumu nadir olduğundan tenesmus da nadir bir semptomdur. CH'daki karın ağrısı ÜK'e göre daha şiddetli, sık ve dirençlidir.

CH klinik şiddetinin belirlenmesinde sıklıkla CH Aktivite İndeksi (CDAI) kullanılır (49).

Tablo 6. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi

Klinik veya Laboratuvar Değişkenler	Faktör Ağırlık Katsayısı
7 gün boyunca her bir gün sulu veya yumuşak dışkılama sayısı	X2
7 gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 puan arası değerlendirilir)	X5
7 gün boyunca her bir gün genel iyilik hali(0-4 arası değerlendirilir.0=iyi 4:çok kötü)	X7
Ekstraintestinal komplikasyon varlığı	X20
İshal nedenli loperamid veya opiat kullanmış olmak	X30
Abdominal kitle varlığı (0=yok 2=olası 5=kesin)	X10
Hematokritteki düşüş (erkekler için: 47-mevcut htc / kadınlar için: 42-mevcut htc)	X6
Vücut ağırlığındaki standart sapma (ideal/mevcut kilo)	X1

Tablo 7. Crohn Hastalığı Aktivite İndeks Değerlendirmesi

Aseptomatik Remisyon(<150)	Hasta spontan tıbbi veya cerrahi sonrası aseptomatiktir. (Steroid tedavisi almakta olan hastalar remisyonda kabul edilmez.)
Hafif-Orta Şiddette CH(150-220)	Ayaktan tedaviyi tolere eden ve oral beslenebilen hastalardır. Toksikite bulgusu, dehidratasyon, abdominal defans, kitle, obstrüksiyon veya %10'dan fazla kilo kaybı yoktur.
Orta Şiddette CH(220-450)	Hafif-orta şiddette tedaviye yanıtız ve/veya ateş, kilo kaybı, karın ağrısı, defans, bulantı, kusma ve anemi gibi toksisite bulguları olan hastalar
Ciddi-Fulminan Hastalık(>450)	Konvansiyonel kortikosteroid tedavisi veya biyolojik ajan tedavisine rağmen semptomatik olan ayaktan hastalar, ateş, kusma, obstrüksiyon bulguları mevcut olan kaşektik hastalar, abse saptanan hastalar bu gruptadır.

CDAİ ile aktivite değerlendirilmesinin yanında, CH fenotiplemesi için Viyana sınıflandırmasının Montreal revizyonu kullanılmakta ve uluslararası standart olarak kabul edilmektedir (35).

Tablo 8. Crohn Hastalığı için Montreal Sınıflaması

<u>TANI YAŞI</u>	
A1 <16 YAŞ	
A2 17-40 YAŞ	
A3 >40 YAŞ	
<u>LOKALİZASYON</u>	<u>ÜST GİS</u>
L1 TERMİNAL İLEUM	L1+L4
L2 KOLON	L2+L4
L3 İLEOKOLON	L3+L4
L4 ÜST GİS	-
<u>DAVRANIS</u>	<u>PERİANAL HASTALIK</u>
B1 STENOZAN VE PENETRAN OLMAYAN HASTALIK	B1+p
B2 STENOZAN	B2+p
B3 PENETRAN	B3+p

2.3.3. Tanı

Tanıda en değerli veriler, endoskopik görünüm ve endoskopik biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesiyle elde edilir. İyi bir anamnez ve ayrıntılı fizik muayeneyi takiben kan ve gaita incelemeleri, görüntülemeler tanıda katkısı olan diğer faktörlerdir (47).

2.3.3.1. Laboratuvar

Laboratuvar testleri tanıyı destekleme, ayırıcı tanı yapılması ve hastalık şiddetini belirlemede faydalı olabilir. Tam kan sayımı, hemoglobin, CRP, FC, ESH, C.difficile için dışkı çalışmaları, gaita parazit incelemeleri, gaita kültürü, laktoferrin düzeyi, serum demir ve ferritin düzeyi istenecek tetkiklerdendir (50).

2.3.3.2. Görüntüleme

BT, MR, USG Crohn Hastalığının seyri esnasında intestinal obstrüksiyon olup olmadığı, fistülizan hastalık varlığının araştırılması gibi durumlarda endoskopik tetkiklere yardımcıdır. Güncel standartlarda BT ve MR incelemeleri ön plana çıkmaktadır. Her iki tetkikte duvar kalınlığı ve kontrast tutulumu değerlendirmesiyle hastalık şiddeti hakkında fikir edinilebilir. İnce bağırsak görüntülemesinde

enteroklizis ile kontrast madde verilmesi orale göre daha etkili bulunmuştur. İntraabdominal abse ve derin yerleşimli ülser değerlendirmesinde BT daha yüksek doğruluğa sahip bulunmuştur (35). Perianal Crohn hastalığı ve perirektal abse karakterizasyonu için Pelvik MRG kullanılabilir (51).

2.3.3.3. Endo-Kolonoskopi

Crohn tanısından şüphelenilen tüm hastalara endo-kolonoskopi ve biyopsi yapılmalıdır. Crohn tanısını destekleyen mukozal bulgular; nodülarite, granülomatöz inflamasyon, ödem, ülserasyon, fragilite ve stenozdur. Atlamalı tutulum paterni ve korunmuş alanlar gözlenir. ÜK'in aksine rektumun normal vizüalize edildiği olgular sıktır (51). Genel olarak kabul edilen tetkik terminal ileum görüntülenmesini de içeren kolonoskopidir. Kapsül endoskopi ve çift balon enteroskopi de gerekli olgularda kullanılabilir (52).

2.3.4. Lokal Komplikasyonlar

2.3.4.1. Striktür

Crohn tanısı alan hastaların yaklaşık yarısında tanıdan sonraki 10 yıl içinde striktür veya penetran komplikasyonlar saptanır. Bu sık görülen komplikasyon hastaların konforunu bozan, zayıflatıcı bir durumdur. Özellikle striktüre sekonder intestinal obstrüksiyon gelişen hastalarda cerrahi gerekebilir. Striktürler, inflamatuvar ve/veya fibrotik olabilir. Bu ayırımı yapmak tedavi kararını etkiler. Örneğin inflamatuvar struktürlerde anti-TNF'ler gibi immünsupresif tedaviler etkili iken, fibrotik striktürlere genellikle endoskopik veya cerrahi girişim gerekir (53).

2.3.4.2. Fistülizan Hastalık ve Perianal Abse

Crohn Hastalığı'nda transmural tutulum paterni nedeniyle fistül ve abse gelişim riski artmıştır. Perianal abse riski, anorektal darlık saptanan hastalarda, saptanmayanlara göre belirgin yüksektir (54). Fistülün sebep olduğu bulgular, yerleşim yerine göre çeşitlilik gösterir. En az ileuma sınırlı tutulumda, en sık kolon tutulumunda; özellikle rektum tutulumu varlığında görülür (55). Basit/ komplike veya İnternal/ eksternal olarak gruplamalar yapılmaktadır (56). En sık internal fistül

görülür. Üzerinde en sık durulan ve literatürde hakkında en çok bilgi mevcut olan alt tip ise eksternal fistül grubunda yer alan perianal fistüllerdir. Yönetiminde özellikle infliximab ilk basamak tedavidir (57). Azatiopürin ve adalimumab dirençli vakalarda denenebilir. Antibiyotikler de özellikle tamamlayıcı tedavide etkilidir (58).

2.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Bulgular

Ekstraintestinal bulgular, İBH'lı hastalarda ciddi morbidite nedenidir. %5-50 hasta grubunda mevcuttur (59). Hatta yapılan araştırmalara göre hastaların dörtte birinde ekstraintestinal tutulum, İBH tanısından önce de mevcuttur (60). Ekstraintestinal tutulumun varlığı ve şiddeti, hastalık şiddetiyle her zaman korele olmayabilir. Cilt bulguları, eritema nodozum(EN), aftöz ülserler genellikle hastalık şiddetiyle korele alevlenirken, AS ve üveit bağırsak hastalığı aktivitesinden bağımsızdır (61). Risk faktörleri arasında perianal Crohn hastalığı, kolon tutulumu, sigara kullanımı yer alır. Ayrıca herhangi bir ekstraintestinal tutulumu olan hastada başka bir ekstraintestinal bulgu görülme sıklığı da artmıştır (62).

2.4.1. Artropati

2.4.1.1. Periferik Artrit

Hastaların %40'ını etkileyen, en sık görülen ekstraintestinal bulgu artritir (62). Aksiyel veya periferik tutulum ile seyredebilir.

Periferik tutulum da kendi içerisinde iki tipe ayrılır. Tip 1 periferik artrit, en fazla altı eklemi etkileyen (esas olarak büyük eklemler) akut, asimetrik artrit olarak kendini gösterir. Her bir atak genellikle 10 haftadan önce kendini sınırlar ve bağırsak hastalığı aktivitesiyle koreledir. Bağırsak hastalığına yönelik verilen tedavilerden fayda görür. Tip 2 periferik artrit küçük eklemlerde simetrik artrit ile karakterizedir. İBH aktivitesinden bağımsızdır (63). Tedavide salazopyrin, metotreksat ya da biyolojik ajanlar kullanılabilir (31).

2.4.1.2. Aksiyel Artrit

AS ve sakroileit bu grupta incelenir. Ankilozan spondilit İBH tanılı hastalarda %5-10 sıklıkta görülmektedir (64). HLA-B27 ilişkilidir, genç erişkinlerde

inflamatuvar bel ağrısı, sabah tutukluğu ile kendini gösterir. İlerleyici seyir vardır, görünütlemelerde aksiyel deformiteler izlenir (63). Sakroileit ve AS varlığını araştırmada MR altın standarttır. Aksiyel artropati tedavisinde İnfliximab, Adalimumab ve Golimumab önerilmektedir. NSAİİ kullanımı bağırsakta hastalık aktivitesine sebep olabileceğinden önerilmemektedir (31).

2.4.2. Anemi

Hastaların üçte ikisinde saptanır. En sık görülen alt tipleri demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisidir (65). Demir eksikliği insidansı, ülserasyonlara bağlı kronik kanama ve inflamasyona sekonder bozulmuş demir emilimi nedeniyle yüksek iken, kronik hastalık anemisinde karaciğer tarafından üretilen bir protein olan hepsidin suçlanmıştır (66).

Ferritin düzeyi <30 ug/l ise demir eksikliği anemisi, 30-100 arasında kronik hastalık anemisi ile birlikte demir eksikliği, >100 ise daha çok kronik hastalık anemisi lehine değerlendirilir.

Demir eksikliği tedavisinde oral olarak alınan ferröz sülfat, ferröz fumarat, ferröz glukonat gibi preparatların, emilmeyen miktarının bağırsak lümeninde oksidatif strese neden olabileceği bildirilmiştir (67).

Intravenöz yolla verilen demir tedavisi hemoglobin ve ferritin yükseltilmesinde daha hızlı ve etkin fayda sağlamaktadır (68).

2.4.3. Deri Bulguları

Bu grupta en sık gözlenen bulgular EN, pyoderma gangrenozum, Sweet sendromu ve aftöz stomatit tablosudur. Son zamanlarda üzerinde durulan anti-TNF ajan kullanımına bağlı gözlenen cilt belirtileri de bu grupta incelenmektedir (69).

EN, tipik olarak alt ekstremitelerde ağrılı deriden kabarık kırmızı-mor subkutan nodüller olarak görünür. Kadınlarda erkeklerden daha sıktır (63). EN ve oral aftöz lezyonlar bağırsak hastalık aktivitesi ile ilişkili olup İBH tedavisinden fayda görür (70).

Pyoderma Gangrenozum nadir bir ekstraintestinal bulgudur, hastalık aktivitesinden bağımsızdır ancak hastalığın ağır seyredeceğinin habercisi olabilir. Paterji testi pozitif saptanır.

Sweet Sendromu, diğer adıyla akut febril nötrofilik dermatoz nisbeten nadir bir kutanöz bulgudur. Ateş, artrit, lökositoz ve konjonktivit gibi sistemik bulgularla da ortaya çıkabilir. Topikal ve/veya sistemik steroid tedavisine iyi yanıt verir (63).

Oral aftöz ülserler, İBH hastalarında en yaygın oral mukoza bulgusudur. Normal popülasyonun yaklaşık %20'sinde saptanan oral aftlar İBH'lı hastaların yaklaşık üçte birinde mevcuttur. Hastalık aktivitesi, stres, gıda veya ilaç alerjileri, travma tetikleyici olabilir. Tedavide İBH yönetimine ek olarak anestezipler ve topikal steroidlerle lokal semptomatik tedavi uygulanır (71).

2.4.4. Göz Bulguları

Göz tutulumu sklerit, episklerit ve üveiti içerir. Oküler ağrı, yanma, kızarıklık, fotofobi, bulanık görme gibi semptomların varlığında göz tutulumu akılda tutulmalı ve göz hastalıkları uzmanı görüşü alınmalıdır. Tedavide steroidler, NSAİİ ve Anti-TNF ajanlar fayda sağlar (63).

2.4.5. Metabolik Kemik Hastalığı

Gerek hastalık yaşı ilerledikçe, gerekse tedavide kullanılan kortikosteroidlere bağlı olarak osteoporoz riski artmıştır. DEXA takibi yapılarak, osteopeni saptanırsa gerekli kalsiyum (500-1000 mg/gün) ve D vit (800-1000 IU/gün) desteği yapılmalı, T skoru -1,5 değerinin altına indiğinde ise bifosfonat ve diğer kemik koruyucu tedaviler başlanmalıdır (69).

2.4.6. Hepatobiliyer Tutulum

PSK en ciddi hepatobiliyer tutulumdur (72). PSK tanılı hastaların %75'i İBH tanısı aldığı görülmüştür (73). PSK; ateş, yorgunluk, sarılık, kilo kaybı ile kendini gösterir. Tanıda MRG faydalıdır. Seyri İBH aktivitesinden bağımsızdır ve İBH tedavisi ile iyileşmez. Tek kesin tedavisi karaciğer transplantasyonudur. Hastalar

KRK açısından artmış risk ile karşı karşıyadır. Bu nedenle hastalara CA 19-9 takibi ve yılda bir/ iki yılda bir kolonoskopi önerilir (31).

Bunun yanında hastalarda otoimmün/granülomatöz hepatit, NAYK, safra taşı ve kolestaz, otoimmün pankreatit görülme sıklığı da artmıştır (74).

2.4.7. Nörolojik Tutulum

Nadiren de olsa periferik nöropati saptanabilir. Hastalarda MSS tutulumu normal popülasyondan daha sıktır. Kendini sinüs ven trombozu, serebrovasküler olay veya demyelinizan hastalık şeklinde gösterebilir. Demyelinizan hastalık varlığında anti-TNF kullanımı kontrendikedir (69).

2.4.8. Kardiyovasküler Tutulum

İskemik kalp hastalığı riski, özellikle IBH tanılı kadınlarda artmıştır. Bunun sebebi kronik sistemik inflamasyonun ateroskleroza kötü yönde etkilemesidir (69).

2.4.9. Pulmoner Tutulum

Sıklıkla büyük hava yollarını tutma eğilimi ile birlikte farklı hava yolu hastalıkları görülür. Bronşial aşırı duyarlılık, KOAH insidansında artış, intersitisyel organize pnömoni ve tedaviye bağlı pulmoner yakınmalar bildirilmiştir (69).

2.4.10. Renal Tutulum

İBH tanılı hastalarda böbrek taşı sıklığı %1-25 oranındadır. Toplumdan birkaç kat fazla görülür (75). Ayrıca mesaneyi ilgilendiren fistül varlığında tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları görülebilir (76). Crohn hastalarında nadir olarak amiloidoz görülebilir. Rezeksiyon uygulanan ince barsak segmentinin uzunluğu, hastanın yaşı, hastalığın yaşı ve nefrolityazis öyküsü ile ilişkili olarak böbrek yetmezliği riski de artmıştır (69).

2.4.11. Koagülopati

Venöz tromboemboli riski normal popülasyona göre 2 kat yüksektir ve İBH aktivitesi ile ilişkilidir. Özellikle hospitalize edilen hastalara antikoagülan profilaksi önerilir (69).

2.5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Laboratuvar Bulguları

İBH’da tanı anında, hastalık şiddetinin belirlenmesinde, komplikasyon olasılığının değerlendirilmesinde, tedavi yanıtının izlenmesinde kullanılan çeşitli laboratuvar parametreleri araştırılmıştır (77).

2.5.1. C- Reaktif Protein(CRP)

CRP karaciğerde üretilen protein yapıda bir moleküldür. IL-6, IL-1 beta ve TNF-alfa uyarısı ile serumdaki düzeyi yükselir. Serum CRP seviyeleri özellikle CH aktivitesi ve tedavi yanıtı ile ilişkilidir. İnflamasyonun objektif bir göstergesidir (78).

2.5.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı(ESH)

ESH, eritrositlerin plazmadan geçiş hızıdır ve bu nedenle eritrosit sayısı, boyutu ile ölçülen ESH düzeyi değişebilir. Anemi, polisitemi, talasemi gibi durumlar ESH’yi etkilemektedir (79). CRP’ye göre daha yavaş yükselir ve geç düşer. Yaş ilerledikçe ESH düzeyi artar (80).

2.5.3. Lökosit Sayısı(WBC)

Akut faz yanıtına uygun olarak inflamasyonda düzeyi artar. Ancak İBH için bir spesifitesi yoktur. İnflamasyon dışındaki faktörlerden etkilenebilir. Örneğin tedavide kullanılan steroidlere bağlı olarak lökosit sayısı artabilir; AZA kullanımında ise düşebilir (77).

2.5.4. Trombosit Sayısı ve Pıhtılaşma Faktörleri

İBH seyri esnasında trombosit sayı ve fonksiyonlarında anormallikler gözlenir. Trombosit sayısında artış gözlenebilir (81) Trombosit aktivasyonu artar ve mikrotrombüsler içinde trombosit kümeleri görülür. Yapılan araştırmalarda ÜK tanılı

hastalardan alınan trombosit ekstraktının, sağlıklı bireye enjeksiyonu sonrası kişilerde yoğun inflamatuvar reaksiyona neden olabileceği görülmüş, nötrofil ve bazofil ekstraktlarında böyle bir olay gözlenmemiştir (82,83)

İBH tanılı hastalarda yapılan bazı çalışmalarda fibrinojen, faktör II, V ve VIII düzeylerinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (84,85)

2.5.5. Fekal Kalprotektin

Kalprotektin, nötrofiller tarafından salgılanan antimikrobiyal bir proteindir. Yapılan bazı çalışmalarda, İBH tanısında FCin CRP ve ESH'dan daha değerli olduğu bildirilmiştir (86,87). Kalprotektinin normal düzeyinin 4 yaş altındaki çocuklarda ve 60 yaş üzeri bireylerde 10-59 yaş arasına göre daha yüksek değerler olduğu görülmüştür (88).

2.5.6. Nötrofil/Lenfosit Oranı

CH ve ÜK gibi sistemik inflamatuvar durumlarda periferik kandaki lökositlerin sayısında artış gözlenirken lenfosit sayısının azaldığı görülmüştür (89) Yapılan çalışmalar nötrofil/ lenfosit oranının akut inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur (90–92) İBH aktivitesini öngörmeye faydalı olduğu gibi; kolorektal kanser, mide, over, pankreas kanserleri gibi birçok malignitede de bu oranın yükseldiği gösterilmiştir (93–96).

2.5.7. CRP/albumin Oranı

Bir akut faz reaktanı olarak CRP, her merkezde yaygın olarak ölçülebilmesi, maliyet açısından ucuz olması nedeniyle İBH aktivitesini değerlendirmede sıklıkla tercih edilmektedir. Serum albumin düzeyi ise genellikle beslenmeyle ilişkilidir. Aynı zamanda albumin bir negatif akut faz reaktanıdır. Sistemik inflamasyon ile birlikte sentezi baskılanmaktadır (97). CRP düzeyinin albumin düzeyine bölünmesiyle elde edilen CAO, başlarda acil servisten hospitalize edilen tüm ağır hastalarda ciddiyeti belirlemek için kullanılmıştır (98). Yakın dönemde yapılan 2 çalışma ile CAO'nın, İBH'lı hastalarda hastalık aktivitesini göstermede faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (99,100).

2.5.8. Diğer Belirteçler

Diğer akut faz reaktanlarından fibrinojen, laktoferrin, beta-2 mikroglobulin, sialik asit, alfa 1 glikoprotein, serum amiloid A gibi belirteçler hem yarılanma ömürlerinin uzun olması, hem de yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunması nedeniyle CRP'ye üstünlükleri yoktur (77).

Yeni bir biyobelirteç olarak platelet/lenfosit oranı (PLR) da inflamasyonu saptama ve derecesini belirlemede yardımcıdır (101).

2.6. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tedavi

2.6.1. Nutrisyonel Tedavi

IBH için nutrisyonel tedavide başlıca hedefler, malnutrisyon tedavisi, hastalığın kontrol altına alınması, semptomların kontrolü olarak sıralanabilir. IBH'lı hastalar malnutrisyon açısından risk altındadır ve tanıdan itibaren belirli aralıklarla bu açıdan taranmalıdır. Hastalarda protein-enerji malnutrisyonu varlığının yanısıra demir, folik asit, vitamin B12, magnezyum düzeyleri görülmeli ve eksikler uygun şekilde düzeltilmelidir.

Normal popülasyona göre IBH'da özellikle aktif dönemde protein ihtiyacı artmıştır ve alım artırılmalıdır.

Hafif anemiye sahip, klinik olarak inaktif durumda ve bilinen oral demir intoleransı olmayan hastalarda birinci basamak olarak oral demir tedavisi önerilirken, aktif IBH'ı olan, daha önce demir intoleransı yaşamış ve Hb düzeyi <10g/dL olan hastalarda intravenöz demir önerilir (102).

2.6.2. İlaç Tedavisi

2.6.2.1. Aminosalisilatlar

5-aminosalisilik asit(5-ASA) grubu ilaçlardan ülkemizde mesalazin ve sulfasalazin bulunmaktadır. Bu gruptaki ilaçlar siklooksijenaz, lipoksijenaz ve bazı inflamatuvar sitokinleri inhibe ederek anti-inflamatuvar etkinlik gösterirler (103).

ÜK remisyonun indüksiyonu ve idamesine kullanımı vardır. Rektal 5-ASA distal ÜK için etkin bir idame tedavidir (104,105).

Hafif-orta dereceli ÜK’da önerilen oral 5-ASA dozu 2-3gr/gündür. Özellikle 2gr/gün’ün üzeri dozlarda daha etkin olduğu gösterilmiştir. 4gr/gün lavman form ile kombine edilerek verilebilir. Günde tek doz veya bölünmüş dozlar yaklaşık olarak aynı etkinliktedir (106). 5-ASA grubundaki ilaçların birbirlerine karşı üstünlükleri gösterilememiştir.

Yan etkiler arasında aşırı duyarlılık, bulantı, kusma, baş ağrısı, artralji gösterilmiştir (103). Çok düşük de olsa böbrek fonksiyonlarını bozma riski mevcut olup, buna eğilimli hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (107).

2.6.2.2. Steroidler

Anti-inflamatuvar etkilerinden faydalanılarak orta ve ağır aktivite gösteren İBH’da remisyon sağlanması amacıyla kullanılırlar. İdame tedavide kullanılmazlar.

ÜK hastalarında hafif-orta hastalıkta topikal ve oral 5-ASA preparatlarına yanıtız vakalarda tercih edilir. Ağır şiddetli ÜK’de parenteral olarak verilirler. Prednizon 40-60 mg/gün veya metilprednizolon 32-48 mg/gün olarak başlanır. Remisyon sağlandıktan sonra haftada 4-5 mg azaltılarak kesilir.

Budesonid, sistemik etkinliği nisbeten daha az olan bir glukokortikoiddir (108). Oral ve rektal budesonid, hafif- orta aktivite gösteren ileal tutulumlu CH ve distal ÜK’de etkilidir (109).

Kortikosteroidler CH için klinik remisyon sağlamada ilk basamak tedavide kullanılır. Ancak batın içi enfeksiyon veya perianal abse gibi komplikasyonların varlığı araştırılmalı, öncesinde uygun antibiyoterapi ile kontrol sağlanmadan kullanılmamalıdır (110,111). Ayrıca osteoporotik hastalarda da dikkatli kullanılmalıdır.

- **Steroid bağımlı hastalık:** Üç aylık süre boyunca metilprednizolon dozunun 10 mg/gün (veya budesonid 3mg/gün) altına düşülememesi veya steroid tedavisi kesildikten sonra 3 ay içerisinde nüks olmasıdır. Steroid

bağımlı IBH hastaları azatiopürin, Anti-TNF, vedolizumab veya metotreksat ile tedavi edilmelidir. Cerrahi gerekebilir.

- **Steroid refrakter hastalık:** En az 4 hafta boyunca 1mg/kg/gün steroid tedavisine rağmen remisyona girmeyen aktif hastalık varlığıdır. Steroid refrakter IBH hastalarda antif-TNF ile ıv steroid kombinasyonu veya infliximab ve azatiopürin kombinasyonu tercih edilebilir (31).

2.6.2.3. Pürin Analogları

6-MP ve azatiopürin, CH'da remisyon idamesi için ve steroid bağımlı ÜK tedavisinde kullanılabilen pürin analoglarıdır. Önerilen AZA dozu oral yolla 2-2,5 mg/kg/gün'dür. Etkisi 2-3 ay gibi bir sürede ortaya çıktığından remisyon indüksiyonunda kullanımı yoktur (112,113). Yan etkileri; dozdan bağımsız pankreatit, ateş, kızarıklık, bulantı, ishal iken doza bağımlı olarak lökopeni ve hepatit görülebilir (112).

2.6.2.4. Metotreksat(MTX)

Bir folik asit antagonisti olan MTX, steroid bağımlı ve steroid refrakter CH vakalarında hem indüksiyon hem de idame tedavide fayda sağlayabilmektedir (114). 25 mg/ hafta dozunda subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır (31). Lökopeni, hipersensitivite pnömonisi, fırsatçı enfeksiyonlar ve hepatotoksisite nadir görülen yan etkileridir.

2.6.2.5. Siklosporin

Ağır şiddetli ÜK'de tercih edilebilir. Özellikle yan etkilerden dolayı kortikosteroid tedavisi alamayan hastalarda 2mg/kg/gün siklosporin kullanılabılır (115). CH'da kullanımı sınırlıdır (31).

2.6.2.6. Tümör Nekrozis Faktör Alfa(TNF-alfa) İnhibitörleri

Tümör nekrozis faktör-alfa, IBH patogenezindeki temel sitokinlerdendir (116). Th1 aracılı immün yanıtta kofaktördür. Bunun bloke edilmesi ile semptomların ortadan kaldırılması amaçlanır. Hem remisyon indüksiyonu hem de

idame tedavide etkindirler. Kullanılan ajanlar arasında, infliksimab, adalimumab, sertolizumab pegol öne çıkmaktadır.

2.6.2.6.1. İnfliksimab

TNF-alfa'ya karşı şimerik bir IgG1 monoklonal antikordur(%75 insan, %25 fare). Fistülizan CH, steroid refrakter hastalık, orta-şiddetli aktiviteli IBH gibi durumlarda etkindir. İntravenöz yolla 5mg/ kg dozunda 2 saatlik infüzyon tercih edilen veriliş şeklidir. 0, 2 ve 6. Haftalarda indüksiyon tedavi yapılır, bunu takiben 8 haftada bir tedaviye devam edilir (117). Steroid refrakter CH hastalarında yapılan bir çalışmada remisyon sağlamada etkili olduğu ve sonraki 1 yılda hastaların %58'inde remisyonun devamı ettiği saptanmıştır (118). Bir başka çalışmada 3. Aydan itibaren hem abdominal hem de perianal fistüllerin kapanmasında etkili bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca 54 haftalık süreçte remisyonun anlamlı derecede sürdürülebildiği sonucuna ulaşılmıştır (119).

Görülebilecek yan etkilerden biri olan infüzyon reaksiyonları genellikle hafif şiddette olup hastaların %1'den daha azında ilacı kesmeyi gerektirmiştir. %1 hastada lenfoma ve melanom dışı cilt kanseri gözlenmiştir. Enfeksiyon riski ve mortalite açısından infliksimab ve diğer immunomodulator ilaçlar karşılaştırıldığında birbirlerinden ve CH tanılı diğer popülasyondan anlamlı fark bulunamamıştır (120).

2.6.2.6.2. Adalimumab

Tamamen humanize IgG1 monoklonal antikordur. Subkutan yolla, başlangıçta 160 mg, 2 hafta sonra 80 mg, sonrasında 2 haftada bir 40 mg enjeksiyon olarak uygulanır (121). CH'da dirençli fistülizan hastalıkta, infliximab'a yetersiz yanıt veren ya da yanıtı kaybolmuş hastalarda etkin bulunmuştur.

Adalimumab alan hastalarda antikor oluşumu infliksimaba göre daha düşüktür (122). Ancak fistülizan hastalıkta infliksimab, adalimumabdan daha güçlü iyileştirici etkiye sahiptir.

Adalimumab kullanan hastalarda artmış lenfoma ve lösemi riski mevcuttur. Yeni gelişen psöriazis saptanma sıklığı da artmıştır (123).

2.6.2.6.3. Certolizumab Pegol

İnsan anti-TNF antikorunun pegile edilmiş Fab parçasıdır. Diğer monoklonal antikorlarda bulunan Fc parçasını içermediğinden antikor bağımlı hücrel sitotoksiste gözlenmez. 0-2 ve 4. Haftada 400 mg subkutan uygulama sonrası 4 haftada bir 400 mg ile devam edilir. Özellikle CH için hem remisyon indüksiyonu hem de remisyon idamesinde değerlendirilmiştir (124,125).

Yan etkiler; vaskülitik veya psöriazis benzeri döküntü, lupus benzeri sendrom, infüzyon reaksiyonları bulunur. Kalp yetmezliğini alevlendirme riski vardır. Malignite riskini ve enfeksiyona yatkınlığı arttırabilir.

2.6.2.7. Diğer Biyolojik Tedaviler

2.6.2.7.1. Vedolizumab

Spesifik olarak alfa4-beta7 integirini hedef alan hümanize monoklonal antikordur. Özellikle lenfositlerin barsak endotelindeki MAdCAM-1'e bağlanmasını önlediğinden, sistemik immüsupresyon yapmadan GİS'deki inflamasyonu düzenler. Anti-TNF yanıtı IBH, steroid refrakter hastalıkta ve streoid bağımlı hastalıkta endikedir. İntravenöz yolla 300 mg olarak 0, 2, 6. Haftada uygulanır. 8 haftada bir 300 mg dozunda uygulama tekrarlanır. Yapılan çalışmalarda enfeksiyona yatkınlık, malignite gelişimi gibi istenmeyen riskleri anlamlı olarak arttırmadığı gösterilmiştir. İnfüzyon reaksiyonları, enterik enfeksiyonlar ve otoimmünite gelişimi nadirdir. Malignite görülme sıklığı tüm diğer IBH popülasyonundan farklı bulunmamıştır (126).

2.6.2.7.2. Natalizumab

Bağırsak ve beyine lökosit göçünü bloke eden alfa-4 integrine karşı etkili olan rekombinant insan IgG4 antikorudur. CH tedavisinde etkin olmasına karşın artmış progresif multifokal lökoensefalopati insidansı nedeniyle kullanımı oldukça kısıtlıdır (123).

2.6.2.7.3. Ustekinumab

Tamamen humanize IgG1 monoklonal antikordur. IL-12 ve IL-23de ortak olarak bulunan p40 subüniți bloke ederler. Böylece bu sitokinlerin diğer savunma hücrelerinin reseptörleriyle iletişimi bloke edilmiş olur. CH için remisyon indüksiyonu ve idamede önerilmektedir. İntravenöz yolla uygulanır. İndüksiyon dozu olarak genellikle 6 mg/kg uygulanır. Takipte tedavi yanıtına göre 12 haftada bir veya 8 haftada bir uygulama tekrarlanır (127).

2.6.3. Cerrahi Tedavi

ÜK için cerrahi %25 hastada gerekli olmaktadır. Kolektomi genellikle ÜK'da kütatif tedavi sağlar. Cerrahi elektif veya acil olarak uygulanabilir. Toksik megakolon, perforasyon ve masif kanama acil cerrahi endikasyonu iken, obstrüksiyon, striktür, kanser veya displazi varlığında ve medikal tedaviye yanıtız vakalarda elektif cerrahi uygundur (32).

CH'de cerrahi genellikle komplikasyonların kontrolü için gerekli olmaktadır. Kütatif tedavi şansı mümkün değildir. Akut ataklar esnasında her zaman öncelikle medikal tedavi uygulanır. Ancak hastalığın seyri esnasında cerrahi girişim, çoğu vakada gündeme gelmektedir. Obstrüksiyon, abse, fistül, toksik dilatasyon, perforasyon, ürolojik komplikasyonlar, displazi-kanser gelişimi, cerrahi endikasyonlarını oluşturmaktadır (128).

2.6.4. Antibiyotik Tedavisi

ECCO'ya göre ÜK yönetiminde, kanıtlanmış enfeksiyon varlığı dışındaki durumlarda antibiyoterapi önerilmemektedir (129).

CH'da enfekte fistül varlığında, perianal komplikasyonlarda, abse varlığında, aşırı bakteriyel çoğalmada metronidazol+siprofloksasin kombinasyonu kabul edilen bir yaklaşımdır (130). Emilmeyen makrolid grubu antibiyotiklerden rifaksimin kullanımı önerilmektedir (131).

3. MATERİYAL ve METOD

Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 01.04.2021 tarih ve 175 sayılı kararı ve katılımcıların onamı alınarak yapılmıştır. Retrospektif özelliktedir. Veriler otomasyon sistemi ve hasta dosyaları üzerinden taranmıştır.

3.1. Hastalar ve Takip

Çalışmamız için Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalında ‘ÜK veya ‘CH’ tanısı ile takip ve tedavi edilen Ocak 2011 ile Aralık 2021 tarihleri arasında adalimumab, infliximab veya vedolizumab tedavilerinden birini ardışık en az 3 doz kullanan 18 yaş ve üzeri 86 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, klinik özellikleri, tanıdan itibaren biyolojik ajana geçiş süreleri, tutulum bölgeleri, endoskopik aktivasyon skorlamaları, laboratuvar parametreleri, tedavi süreçleri, biyolojik ajan öncesi aldıkları tedaviler, biyolojik ajan kullanımına bağlı gözlenen yan etkiler, biyolojik ajan değişikliği yapıp yapılmadığı hastane otomasyon sistemi üzerinden hasta dosyaları taranarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların ENLİL HSYS Laboratuvar Bilgi Sistemi yardımı ile tam kan sayımı, NLO, CRP, FC, CAO, ESH, gaita incelemeleri, CMV DNA, ferritin düzeyleri incelenmiştir. Hastaların serumdaki inflamatuvar belirteçlerinin ve FC düzeylerinin başlangıç değerleri ile birlikte 6. ve 12. aydaki değerleri analiz edilmiş ve bunların biyolojik tedavilerle değişimleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 9. Hastaların Değerlendirmeye Alınan Laboratuvar Parametreleri

LABORATUVAR	TEDAVİ BAŞLANGICI	TEDAVİNİN 6. AYI	TEDAVİNİN 1. YILI
WBC	+	+	+
NLO	+	+	+
Hb	+	+	+
Plt	+	+	+
CRP	+	+	+
ESH	+	+	+
Ferritin	+	+	+
FC	+	-	+
CAO	+	-	-
Gaita Kültürü	+	-	-
Gaitada Parazit Amip Bakısı	+	-	-
Gaitada C. Difficile Toxin A-B	+	-	-
CMV DNA	+	-	-

Ayrıca hastaların tedavi yanıtlarını ve hastalık aktivitelerini değerlendirmede, CH için CH Aktivasyon İndeksi kullanılmıştır(Tablo 10).

Tablo 10. CH Aktivite İndeksi

Klinik veya Laboratuvar Değişkenler	Faktör Ağırlık Katsayısı
7 gün boyunca her bir gün sulu veya yumuşak dışkılama sayısı	X2
7 gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 puan arası değerlendirilir)	X5
7 gün boyunca her bir gün genel iyilik hali(0-4 arası değerlendirilir.0=iyi 4:çok kötü)	X7
Ekstraintestinal komplikasyon varlığı	X20
İshal nedenli loperamid veya opiat kullanmış olmak	X30
Abdominal kitle varlığı (0=yok 2=olası 5=kesin)	X10
Hematokritteki düşüş (erkekler için: 47-mevcut htc / kadınlar için: 42-mevcut htc)	X6
Vücut ağırlığındaki standart sapma (ideal/mevcut kilo)	X1

CHAI skorlarına göre remisyonda, hafif-orta, orta, ciddi olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 11) (49).

Tablo 11. Crohn Hastalığı Aktivite İndeks Değerlendirmesi

Asemtomatik Remisyon(<150)	Hasta spontan tıbbi veya cerrahi sonrası asemtomatiktir. (Steroid tedavisi almakta olan hastalar remisyonunda kabul edilmez.)
Hafif-Orta Şiddette CH(150-220)	Ayaktan tedaviyi tolere eden ve oral beslenebilen hastalardır. Toksikite bulgusu, dehidratasyon, abdominal defans, kitle, obstrüksiyon veya %10'dan fazla kilo kaybı yoktur.
Orta Şiddette CH(220-450)	Hafif-orta şiddette tedaviye yanıtızsız ve/veya ateş, kilo kaybı, karın ağrısı, defans, bulantı, kusma ve anemi gibi toksisite bulguları olan hastalar
Ciddi-Fulminan Hastalık(>450)	Konvansiyonel kortikosteroid tedavisi veya biyolojik ajan tedavisine rağmen semptomatik olan ayaktan hastalar, ateş, kusma, obstrüksiyon bulguları mevcut olan kaşektik hastalar, abse saptanan hastalar bu gruptadır.

ÜK için Ülseratif Kolit Klinik Aktivite İndeksi kullanılmıştır(Tablo 12).
Skorun ≤ 4 olması remisyon >4 olması aktif hastalık olarak kabul edilmiştir(32).

Tablo 12. Ülseratif Kolit Klinik Aktivite İndeksi(CAİ)

	0	1	2	3	4
Defekasyon sıklığı/hafta	<18	18-35	36-60	>60	
Kanlı dışkılama/hafta	Yok		Az	Çok	
Hastanın global değerlendirilmesi	İyi	Orta	Kötü	Çok Kötü	
Karın ağrısı/kramp	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	
Kolite bağlı ateş	37-38			>38	
Extraintestinal belirti				Artrit/İritis/Eritema Nodosum	
Laboratuvar		ESH>50	ESH>100		Hb<10

ÜK endoskopik aktivite indeksi olarak Rachmilewits Endoskopik Aktivite İndeksi'nde 4 bulguya göre skorelama yapılmıştır(Tablo 13) (38).

Tablo 13. Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi(EAİ)

ENDOSKOPIK BULGU		SKOR
GRANÜLASYON	YOK	0
	VAR	2
VASKÜLER PATTERN	NORMAL	0
	AZALMIŞ	1
	YOK	2
FRAJİLİTE	YOK	0
	DOKUNMAYLA KANAMA	2
	SPONTAN KANAMA	4
MUKOZAL HASAR (mukus, fibrin, eksuda, erozyon)	YOK	0
	HAFİF	2
	ŞİDDETLİ	4

Skorlama 0-12 arasında değişmektedir. Elde edilen skor 0-4 arasında ise hastalık remisyonda kabul edilirken, skorun >4 olması aktif hastalık olarak kabul edilmiştir.

NLO, CAO formülleri aşağıda verilmiştir:

Nötrofil lenfosit oranı (NLO)= Mutlak Nötrofil Sayısı/Mutlak Lenfosit Sayısı

CAO oranı= Serum CRP Düzeyi/Serum Albümin Düzeyi

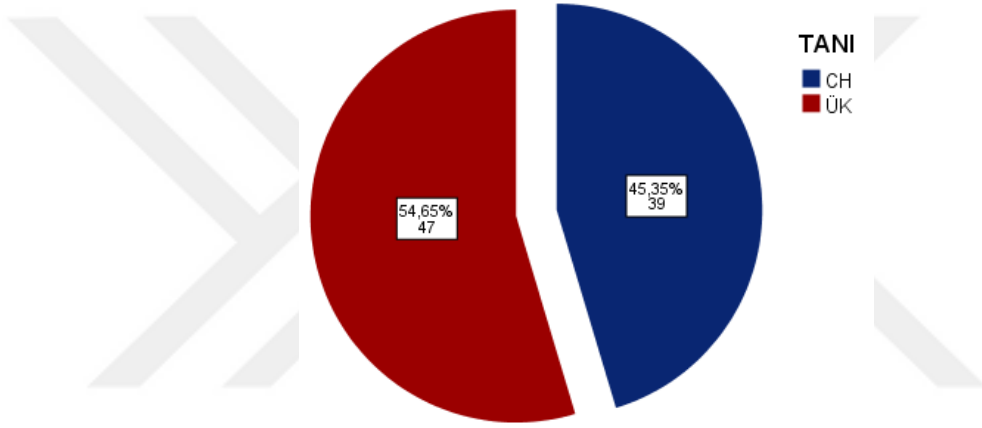
3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler, IBM SPSS.23 (IBM Inc., Chicago, IL, ABD) programına aktarılarak istatistiksel analizlerle değerlendirildi. İstatistiksel analizlere geçmeden önce veri giriş hatasının olmaması ve parametrelerin beklenen aralıkta olup olmadığı ile ilgili kontroller yapıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenlerin tanımlanmasında ise kişi sayısı (n) ve yüzde (%) değerleri verildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki kare test analizi ile incelendi. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov normallik testi ile varyans homojenliği ise Levene's testi ile kontrol edildi. İki düzeyli karşılaştırmalar normal dağılım sağlanan durumlarda bağımlı ve bağımsız T testi, 3 düzeyli karşılaştırmalar ise tek yönlü ANOVA ile yapıldı. İki düzeyli karşılaştırmalar normal dağılım görülmeyen durumlarda Mann Whitney-U testi, bağımlı örneklem Wilcoxon Signed Rank testi, Friedman's testi, 3 düzeyli karşılaştırmalar ise Kruskal Wallis-H testi ile yapıldı. İlişki görülmesi durumunda Post-Hoc analizleri yapıldı. Bütün analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ değeri kabul edildi. Şekillerde sütun, çizgi ve pasta grafikleri kullanıldı.

4. BULGULAR

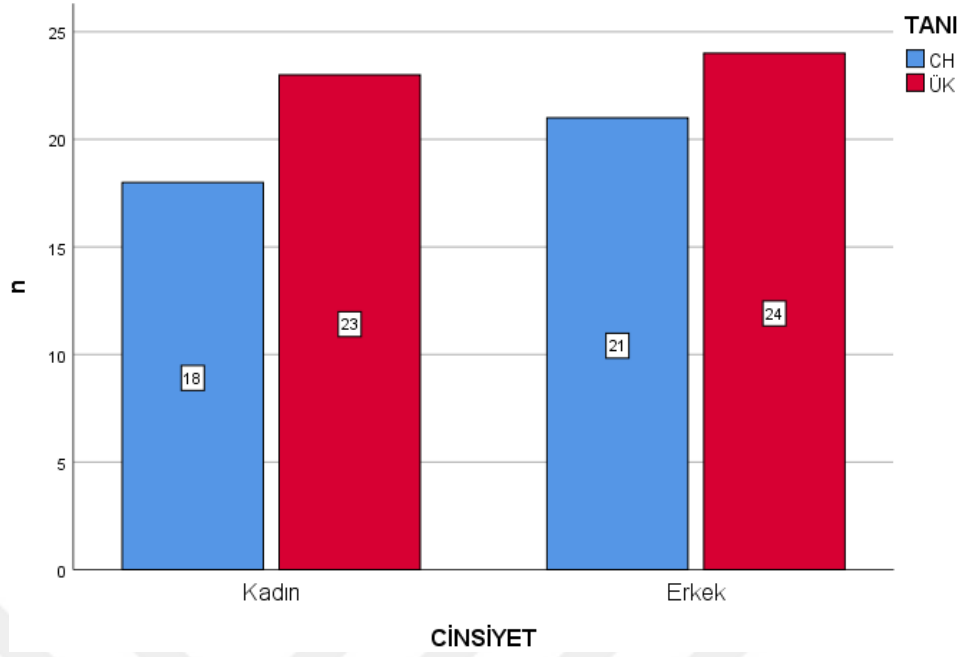
Çalışmamıza Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen adalimumab, infliksimab ve vedolizumab tedavilerinden en az bir tanesini, ardışık en az 3 uygulama olarak almış olan 47'si (%54,65) ÜK, 39'u (%45,35) CH tanılı olmak üzere 86 hasta katıldı.

Çalışmaya katılan hastaların en küçüğü 19, en büyüğü ise 85 yaşındaydı. Hastaların ortalama yaşı $44,92 \pm 15,02$ 'ydi.



Şekil 1. Hastaların Tanılara Göre Dağılımı

Katılımcıların 41'i (%47,7) kadın, 45'i (%52,3) erkekti. CH hastalarının 18'i (%46,2) kadın, 21'i (%53,8) erkekti. ÜK tanılı hastaların 23'ü (%48,9) kadın, 24'ü (%51,1) erkekti.



Şekil 2. Cinsiyetin Tanılara Göre Dağılımı

CH tanılı hastaların ortalama yaşı $44,4 \pm 17,4$, ÜK hastalarının ortalama yaşı $45,2 \pm 12,8$ 'di.

Tablo 14. Biyolojik Ajana Geçiş Nedenlerinin Tanılara Göre Dağılımı

		CH	ÜK	
		n (%)		p
Biyolojik ajana geçiş nedeni	Kortikosteroid+immunsupresif direnci	20 (51,3)	27 (57,4)	0,729
	Tedaviye dirençli enteropatik artrit	3 (7,7)	5 (10,6)	
	Adalimumaba yanıtızsızlık	6 (15,4)	7 (14,9)	
	İnfliksimaba yanıtızsızlık	3 (7,7)	4 (8,5)	
	Allerjik reaksiyon-ilaç torelansı	2 (5,1)	3 (6,4)	
	Steroid bağımlılığı	3 (7,7)	1 (2,1)	
	Cerrahi rezeksiyon sonrası aktif hastalık	2 (5,1)	0 (0,0)	
		Medyan (Ort. ± SS)		
Tanıdan itibaren biyolojik ajana geçiş süresi(ay)		18,00(57,69±76,38)	72,00(81,11± 63,93)	0,027*

*: $p < 0,05$

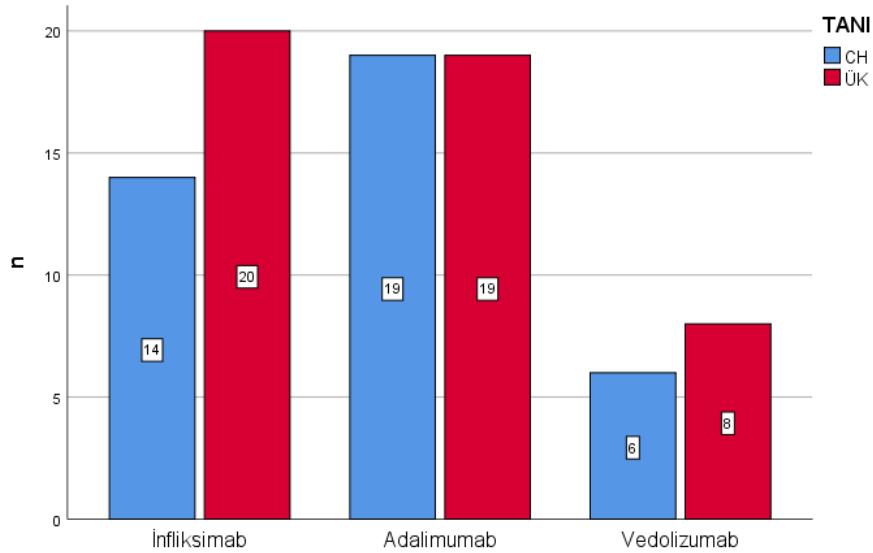
Hem CH hem de ÜK tanılı hastalarda biyolojik ajana geçişin en sık sebebi kortikosteroid ve immunsupresif direnci olarak bulundu (Tablo 14).

Tanıdan itibaren biyolojik ajana geçiş süresi CH’da ortalama 58 ay ($\pm 76,38$) medyan değeri 18 ay; ÜK tanılı hastalarda ise 81 ay ($\pm 63,93$), medyan değeri 72 ay olarak görüldü. Bu süre ile tanılar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0,027$). ÜK hastalarının tanıdan itibaren biyolojik ajana geçiş süre ortalaması, CH tanılı hastalara göre anlamlı derecede daha uzundu.

Tablo 15. Kullanılan Biyolojik Ajanların Tanılara Göre Dağılımı

İlaç Türü	CH	ÜK	
	n (%)		p
İnfliksımab	14 (35,9)	20 (42,6)	0,739
Adalimumab	19 (48,7)	19 (40,4)	
Vedolizumab	6 (15,4)	8 (17,0)	

Kullanılan biyolojik ajanların tanılara göre dağılımı incelendi (Tablo 15). CH tanısı ile takipli hastaların %48,7’sinin ($n=19$) adalimumab, %35,9’unun ($n=14$) infliksımab, %15,4’ünün ($n=6$) vedolizumab kullanmakta olduğu görüldü. ÜK tanılıların ise %42,6’sı ($n=20$) infliksımab, %40,4’ü ($n=19$) adalimumab, %17’si ($n=8$) vedolizumab kullanmaktaydı (Şekil 3).



Şekil 3. Kullanılan Biyolojik Ajanların Tanılara Göre Dağılımı

Çalışmaya katılan hastaların biyolojik ajan öncesinde aldıkları tedavi rejimleri incelendi (Tablo 16). Biyolojik ajan kullanımı öncesinde en sık seçilen

tedavi rejimi ÜK için tek başına 5-ASA ile 5-ASA (mesalazin ve sulfasalazin) + AZA kombinasyonu, CH için ise tek başına AZA ile 5-ASA (sadece sulfasalazin) + AZA kombinasyonuydu. Biyolojik ajan öncesinde alınan tedavi rejimlerinin tanılara göre anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi ($p=0,023$).

Tablo 16. Biyolojik Ajan Öncesinde Alınan Tedavi Rejimlerinin Karşılaştırılması

Biyolojik ajan öncesinde alınan tedavi	CH	ÜK	
	n (%)		p
5-ASA	4 (10,3)	17 (36,2)	0,023*
5-ASA+AZA	11 (28,2)	16 (34,0)	
5-ASA+Adalimumab	0 (0,0)	5 (10,6)	
5-ASA+İnfliksimab	1 (2,6)	2 (4,3)	
5-ASA+ AZA+ İnfliksimab	1 (2,6)	2 (4,3)	
5-ASA+ AZA+ Adalimumab	2 (5,1)	1 (2,1)	
Adalimumab	3 (7,7)	2 (4,3)	
İnfliksimab	0 (0,0)	1 (2,1)	
Metilprednizolon	2 (5,1)	1 (2,1)	
AZA	12 (30,7)	0 (0,0)	
AZA+Adalimumab	2 (5,1)	0 (0,0)	
AZA+İnfliksimab	1 (2,6)	0 (0,0)	

*: $p<0,05$

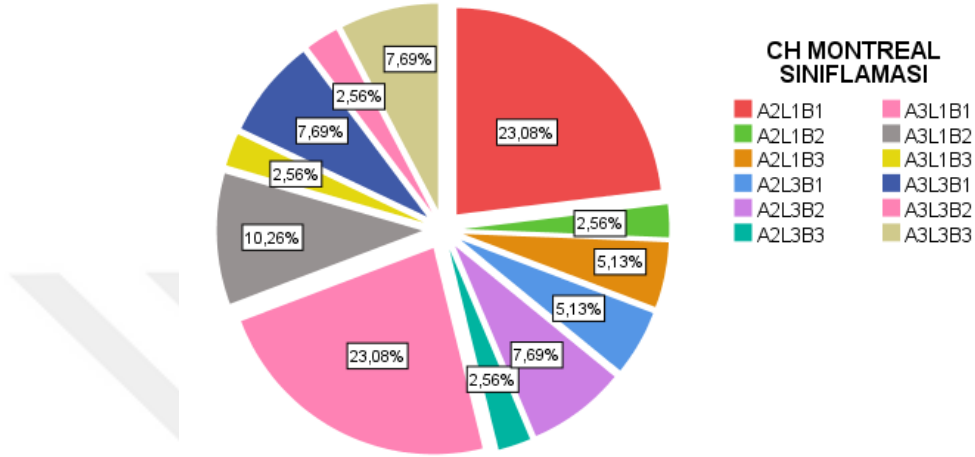
Hastaların tutulum bölgelerine göre dağılımına bakıldı(Tablo 17). CH tanılı hastalarda terminal ileum tutulumu %59 ($n=23$), ileokolon tutulumu %33,3 ($n=13$), yaygın ince bağırsak tutulumu %7,7 ($n=3$) iken, ÜK hastalarının % 57,4'ü ($n=27$) sol kolon yerleşimli ÜK, %42,6 ($n=20$)'sında pankolit şeklindeydi.

Tablo 17. Hastaların Tutulum Bölgelerinin İncelemesi

Tutulum bölgesi	CH	ÜK
	n (%)	
Sol kolon	0 (0,0)	27 (57,4)
Pankolit	0 (0,0)	20 (42,6)
Terminal ileum	23 (59,0)	0 (0,0)
Yaygın ince barsak	3 (7,7)	0 (0,0)
İleokolon	13 (33,3)	0 (0,0)

CH tanısı olanların Montreal sınıflamasına göre fenotipik dağılımları incelendiğinde, A2L1B1 sınıfında 9 (%23,1), A3L1B1 sınıfında 9 (%23,1), A3L1B2

sınıfında ise 4 (%10,3) hasta bulunmaktaydı. Buna göre A2 grubunda 17-40 yaş aralığında 18 hasta, A3 grubunda 40 yaş üzeri 21 hasta görüldü. 18 yaş altı hastalar çalışmaya dâhil edilmediğinden A1 grubunda hasta yer almamaktaydı. CH tanılı hastaların %23,2'sinde(n=9) fibrostenotik CH, %18'inde(n=7) fistülizan CH saptandı(Şekil 4).



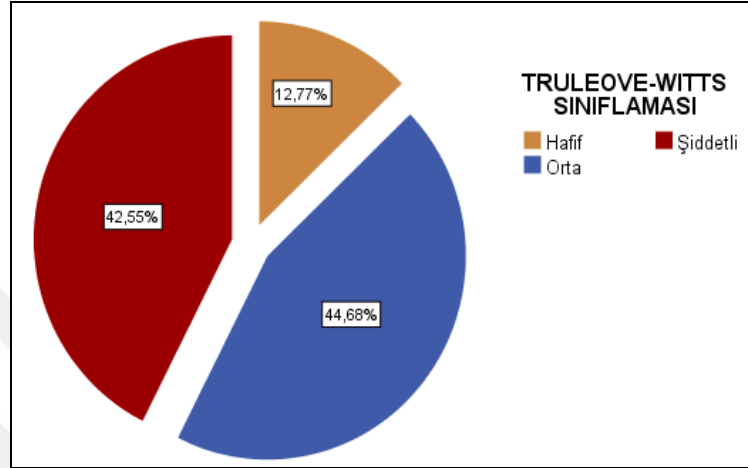
Şekil 4. Crohn Tanılı Hastaların Montreal sınıflamasına göre dağılımı

ÜK tanılı hastaların Truleove-witts sınıflamasına göre dağılımı, Montreal sınıflamasına göre dağılımları, ortalama Mayo skorları ve Rachmilewitz EAİ değerleri incelendi(Tablo 18).

Tablo 18. ÜK Tanılı Hastalarının Sınıflama ve Skorlama Bilgileri

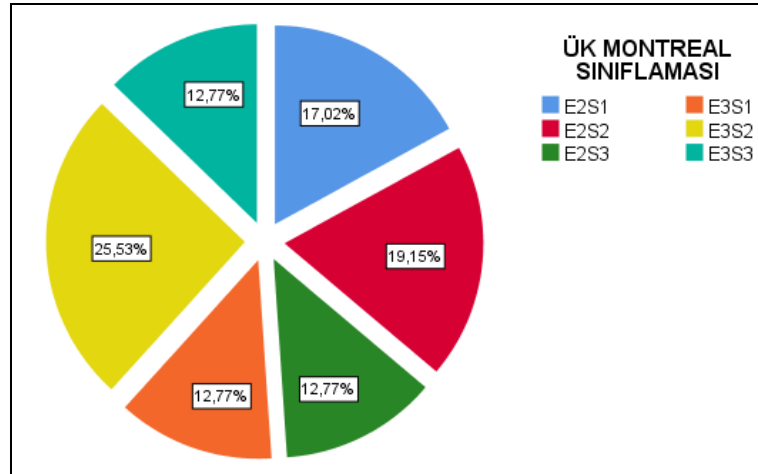
	n (%)
Truleove- witts sınıflaması	
Hafif	6 (12,8)
Orta	21 (44,7)
Şiddetli	20 (42,6)
ÜK Montreal sınıflaması	
E2S1	8 (17,0)
E2S2	9 (19,1)
E2S3	6 (12,8)
E3S1	6 (12,8)
E3S2	12 (25,5)
E3S3	6 (12,8)
	Ort. ± SS
MAYO Skoru	7,43 ± 2,26
Rachmilewitz EAİ	7,34 ± 1,91

ÜK tanılı hastalar, günlük kanlı dışkılama sayısı, nabız, vücut sıcaklığı, hemoglobin, ESH, CRP düzeyleri kullanılarak yapılan Truelove-Witts sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Buna göre; hafif şiddette hastalığı olan 6 (%12,8), orta şiddette hastalığı olan 21 (%44,7), şiddetli hastalığa sahip ise 20 (%42,6) hasta mevcuttu(Şekil 5).



Şekil 5. ÜK Hastalarının Truelove-Witts sınıflamasına Göre Hastalık Şiddetlerinin Dağılımı

Montreal sınıflamasına göre hastaların çoğunluğunda kliniğin, orta şiddette pankolit (%25,53), orta şiddette sol kolon tutulumlu ÜK (%19,15) veya hafif şiddetli sol kolon tutulumlu ÜK(%17,02) şeklinde olduğu saptandı(Şekil 6).



Şekil 6. ÜK Montreal sınıflamasının dağılımı

ÜK hastalarının klinik ve endoskopik verileri kullanılarak hesaplanan Mayo skoru ortalamaları $7,43 \pm 2,26$, endoskopik değerlendirme ile hesaplanan Rachmilewitz EAI ortalamaları ise $7,34 \pm 1,91$ olarak hesaplandı.

Tablo 19. ÜK Tanılı Hastaların Truleove- Witts Sınıflaması ile Laboratuvar Değerlerindeki Değişimin Kıyaslaması

	Hafif Hastalık	Orta Şiddette Hastalık	Şiddetli Hastalık
	Ort. ± SS		
6. ay WBC	11,50 ± 5,97	6,64 ± 1,89	7,10 ± 2,58
12. ay WBC	9,97 ± 4,46	7,18 ± 3,08	7,75 ± 1,71
	<i>p=0,688</i>	<i>p=0,250</i>	<i>p=0,365</i>
6. ay NLO	1,80 ± 1,01	2,03 ± 0,80	2,39 ± 1,50
12.ay NLO	2,05 ± 1,65	2,53 ± 1,48	3,04 ± 1,98
	<i>p=0,828</i>	<i>p=0,312</i>	<i>p=0,420</i>
6. ay HB	13,10 ± 2,21	11,95 ± 2,17	11,73 ± 2,47
12. ay HB	12,45 ± 1,91	12,13 ± 2,62	12,40 ± 2,50
	<i>p=0,118</i>	<i>p=0,612</i>	<i>p=0,251</i>
6. ay PLT	445,00 ± 258,90	257,05 ± 56,27	320,06 ± 76,85
12. ay PLT	358,25 ± 96,75	296,40 ± 108,14	327,33 ± 75,24
	<i>p=0,407</i>	<i>p=0,065</i>	<i>p=0,557</i>
6. ay CRP	13,75 ± 20,27	6,82 ± 7,34	5,81 ± 6,43
12. ay CRP	14,68 ± 16,42	13,30 ± 17,29	11,39 ± 14,31
	<i>p=0,825</i>	<i>p=0,099</i>	<i>p=0,191</i>
6. ay ESH	30,25 ± 21,33	27,20 ± 22,36	37,67 ± 36,00
12. ay ESH	23,00 ± 16,73	26,90 ± 25,61	34,78 ± 34,35
	<i>p=0,375</i>	<i>p=0,932</i>	<i>p=0,962</i>
6. ay Ferritin	75,25 ± 103,73	26,05 ± 34,69	155,85 ± 510,49
12. ay Ferritin	78,00 ± 89,07	49,28 ± 87,51	210,25 ± 510,16
	<i>p=0,880</i>	<i>p=0,281</i>	<i>p=0,187</i>

ÜK tanılı hastalar değerlendirildiğinde, Truleove-Witts sınıflamasına göre hafif, orta veya şiddetli hastalığa sahip olmak ile zaman içindeki WBC, NLO, HB, PLT, CRP, ESH ve ferritinindeki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Tablo 20. Hastalardaki Extraintestinal Tutulum Varlığının Karşılaştırılması

		CH	ÜK	
		n (%)		
Extraintestinal Tutulum Tanısı	Yok	16 (41,0)	27 (57,4)	<i>p=0,070</i>
	Enteropatik artrit	20 (51,3)	19 (40,4)	
	Fistülizan hastalık	3 (7,7)	0 (0,0)	
	Psöriazis	0 (0,0)	1 (2,1)	

Çalışmaya dâhil edilen 86 hastadan, CH grubundakilerin 23'ünde, ÜK grubundakilerin 20'sinde extraintestinal tutulum bulunmaktaydı(Tablo 20). Crohn tanısı olanların 20'sinde (%51,3) enteropatik artrit, 3'ünde (%7,7) fistülizan hastalık görüldü. ÜK tanılı hastaların ise 19'unda (%40,4) enteropatik artrit, 1'inde (%2,1) psöriazis mevcuttu. Tanılar ile extraintestinal tutulum olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,070$).

Tablo 21. Mikrobiyolojik Verilerin Her İki Grupta İncelenmesi

		CH	ÜK	
		n (%)		<i>p</i>
Gaita Kültürü	Salmonella pozitif	0 (0,0)	1 (2,1)	<i>0,999</i>
	Üreme yok	39 (100,0)	45 (95,7)	
Gaitada Parazit Bakısı	Pozitif (Cryptosporidium+)	0 (0,0)	1 (2,1)	<i>0,999</i>
	Negatif	39 (100,0)	45 (95,7)	
C.Difficile Toxin A-B	Negatif	39 (100,0)	46 (97,9)	-
	Pozitif	0 (0,0)	0 (0,0)	
CMV DNA	Negatif	30 (76,9)	36 (76,6)	<i>0,271</i>
	Pozitif	1 (2,6)	5 (10,6)	

Mikrobiyoloji verileri incelendiğinde ÜK tanılı hastaların 1'inde (%2,1) gaita kültüründe salmonella üremesi olduğu görüldü. Yine ÜK tanılı başka bir hastada gaita incelemesinde Cryptosporidium kistleri görüldü. Ayrıca CH'nın 1'inde, ÜK tanılıların ise 5'inde CMV DNA pozitif gözlemlendi(Tablo 21).

Tablo 22. Biyolojik Ajan Kullanımına Bağlı Gözlenen Yan Etkiler ve Tanılara Göre Dağılımı

		CH	ÜK	<i>p</i>
		n (%)		
Biyolojik Ajan Kullanımına Bağlı Yan Etki	Yok	34 (94,4)	41 (89,1)	0,458
	Var	2 (5,6)	5 (10,9)	

CH tanılı hastaların 2'sinde (%5,6), ÜK tanılı hastaların ise 5'inde (%10,9) biyolojik ajan kullanımı ile ilişkili yan etki gözlemlendi(Tablo 22).

Toplam 7 hastada gözlenen yan etkiler; İnfliksımab kullanan 1 hastada sitopeni, infliksımab kullanan başka 1 hastada menenjit, adalimumab kullanan 1 hastada tüberküloz alevlenmesi, biri infliksımab biri adalimumab kullanan toplam 2 hastada allerjik reaksiyon, adalimumab kullanan 1 hastada akciğer kanseri, infliksımab kullanan 1 hastada prostat kanseri saptandı.

Tablo 23. Hastaların Biyolojik Ajan Değişikliği Olup Olmadığının İncelenmesi

	CH		ÜK	p
Biyolojik ajan değişikliği	n (%)			
	Yok	25 (64,1)	29 (63,0)	0,919
	Var	14 (35,9)	17 (37,0)	

CH tanılı hastaların 14'ünde (%35,9), ÜK tanılı hastaların ise 17'sinde (%37,0) biyolojik ajan değişikliği mevcuttu(Tablo 23). Biyolojik ajan değişikliği olup olmasının tanılara göre anlamlı farklılık göstermediği görüldü ($p=0,919$).

ÜK tanılı olup biyolojik ajan değişikliği yapılan 17 hastadan; 5 hastanın adalimumab'dan vedolizumab'a, 4 hastanın infliksımab'dan vedolizumab'a, 3 hastanın infliksımab'dan adalimumab'a, 3 hastanın adalimumab'dan infliksımab'a, 1 hastanın vedolizumab'dan ustekinumab'a geçtiği saptandı. CH tanılı biyolojik ajan değişikliği yapılan 14 hastadan; 1 hastanın adalimumab'dan vedolizumab'a, 2 hastanın infliksımab'dan vedolizumab'a, 3 hastanın infliksımab'dan adalimumab'a, 7 hastanın adalimumab'dan infliksımab'a, 1 hastanın infliksımab'dan sertolizumab'a geçtiği görüldü.

Tablo 24. CH tanılı hastaların CHAI'e Göre Tedavi Başlangıcı, 6.ay ve 12.aydaki Dağılımı

CHAI'e göre hastalık aktivitesi	Tedavi Başlangıcı	6. ay	12. ay
	n (%)		
Remisyonunda Hastalık	0 (0,0)	0 (0,0)	29 (78,4)
Hafif-Orta Şiddette CH	17 (43,6)	15 (38,5)	6 (16,2)
Orta Şiddette CH	17 (43,6)	19 (48,7)	1 (2,7)
Ciddi-Fulminan Hastalık	5 (12,8)	4 (10,3)	1 (2,7)

Tedavi başlangıcında CH tanılıların %43,6'sı (n=17) hafif-orta şiddette, %43,6'sı (n=17) orta şiddette, %12,8'i ise ciddi-fulminan hastalığa sahipti. Başlangıçta ve tedavinin 6. ayında CHAI'si 150'nin altında olan hasta bulunmamaktaydı. Tedavi başlangıcından 12. aya kadar olan süre boyunca CHAI'de düşüş görüldü. 12. ayda hastaların %78,4'ünün (n=29) remisyonunda olduğu, %16,2'sinin (n=6) hafif hastalık aktivitesine sahip olduğu saptandı. 12 aylık süre sonunda 1 hasta orta şiddetli aktivite gösterirken, 1 hasta ciddi fulminan hastalık aktivitesine sahipti (Tablo 24).

Tablo 25. ÜK Hastalarının Tedavi Başlangıcındaki, 6. Ay ve 12. Aydaki Klinik Aktivasyon Durumları

	Tedavi başlangıcı	6.ay	12.ay
	n (%)		
Remisyon	4 (8,5)	33 (70,2)	34 (81,0)
Aktif Hastalık	43 (91,5)	14 (29,8)	8 (19,0)

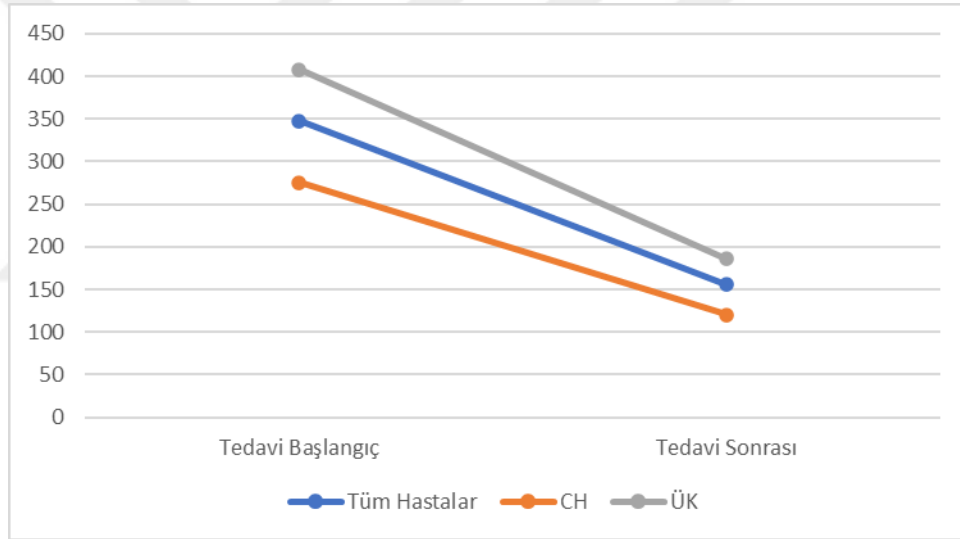
ÜK hastalarında biyolojik ajan kullanımı öncesi ÜCAİ 4'ün üzerinde olan yani aktif hastalığa sahip 43 (%91,5) hasta bulunmaktaydı. 6. aydaki değerlendirmede halen aktif hastalığa sahip 14 (%29,8) hasta, remisyonunda 33 (%70,2) hasta görüldü. 12. aydaki skorlamada ise hastaların %81'inde (n=34) remisyon sağlandığı saptandı (Tablo 25).

Tablo 26. FC Değerlerinin Tedavi Öncesi Ve Sonrası Karşılaştırılması

	Tüm Hastalar	CH	ÜK
	Medyan (Ort. ± SS)		
Başlangıç	257(348,01± 276,54)	186(275,50 ± 264,63)	305(408,15±274,82)
Sonrası	68,5(155,97 ± 179,39)	64(120,26 ± 166,11)	138(185,59±186,52)
p	<0,001*	<0,001*	<0,001*

*: p<0,05

Hastaların FC düzeylerinin başlangıçtaki ve tedavi sonrasındaki medyan değerleri incelendiğinde; zaman içindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p<0,001). Her iki gruptaki medyan FC düzeylerinin tedavi sonrasında anlamlı düzeyde azaldığı saptandı (p<0,001). (Tablo 26, Şekil 7)



Şekil 7. FC Değerlerinin Tedavi ile Birlikte Değişimi

Hastaların başlangıçtaki CAO'nın 12. ayın sonundaki tedavi yanıtına etkisi incelendi (Tablo 27). Bunun için hastaların 12. aydaki ÜK klinik aktivite indeksleri ve CH aktivasyon indeksleri kullanıldı.

Tablo 27. Hastaların başlangıç CAO'nın tedavi sonrası 1. yıldaki hastalık aktivitesi ile ilişkisinin incelenmesi

		CAO		<i>p</i>
		n	Medyan(Ort. ± SS)	
1 yıllık tedavi sonrası ÜK hastalarının klinik aktivite durumu	Remisyon-Stabil Hastalık	34	6,5(12,14±18,89)	0,694
	Aktif Hastalık	8	3,8(21,21±34,93)	
1 yıllık tedavi sonrası Crohn hastalarının klinik aktivite durumu	Remisyon-Hafif Hastalık	35	8,5(17,22±31,16)	0,443
	Aktif Hastalık	2	30,85(30,85±26,52)	

1 yıllık tedavi sonrası remisyonunda olarak kabul edilen ÜK tanılı 34 hastanın, CAO 12,14±18,89, medyan değeri 6,5, aktif hastalığa sahip olan 8 hastanın ise 21,21±34,93, medyan değeri 3,8 olarak elde edildi. Remisyondaki grubun başlangıç CAO'ları aktif gruba göre daha düşüktü. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,694).

CH tanılı hastaların, tedavi ile 12.ayda remisyonunda olduğu görülen 35'inin ortalama CAO 17,22±31,16, medyan değeri 8,5; remisyonunda olmayan-aktif durumdaki 2 hastanın ise 30,85±26,52, medyan değeri 30,85 saptandı. Remisyondaki grubun başlangıç CAO'ı aktif gruba göre daha düşüktü. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,443)

Tablo 28. Hastaların 12.aydaki Laboratuvar Parametrelerinin İlaçlara Göre Karşılaştırması

		İnfliksımab n=34	Adalimumab n=38	Vedolizumab n=14	p
	Birim	Medyan (Ort. ± SS)			
WBC	10 ³ /μL	7,0 (6,98 ± 2,37)	7,0 (7,37 ± 2,18)	7,0 (8,12 ± 3,45)	0,618
NLO	-	2,6 (2,76 ± 1,26)	2,1 (2,11 ± 0,91)	3,1 (3,74 ± 2,59)	0,038*
Hb	g/dL	12,0 (12,35 ± 2,74)	11,8 (12,55 ± 2,22)	12,5 (11,78 ± 2,48)	0,638
PLT	10 ³ /μL	277,5 (291,00±99,66)	304,0 (305,18 ± 90,34)	279,0 (296,54 ± 114,34)	0,841
CRP	mg/L	3,0 (13,53 ± 23,04)	9,0 (14,17 ± 15,22)	2,0 (7,88 ± 16,10)	0,188
ESH	mm/h	21,5 (29,22 ± 31,62)	20,0 (22,56 ±18,47)	14,0 (24,00 ± 16,64)	0,756
Ferritin	ml/ng	31,5 (68,15 ± 79,24)	39,0 (147,28 ± 370,30)	43,0 (71,50 ± 113,29)	0,748

*: p<0,05

İnfliksimab kullanan hastaların tedavinin 12.ayında WBC ortalaması 6,98 x 10³/μL, adalimumab kullananların 7,37 x 10³/μL, vedolizumab kullananların ise 8,12 x 10³/μL olarak elde edildi.

İnfliksimab kullananların tedavinin 12.ayında bakılan Hb ortalaması 12,35 g/dL, adalimumab kullananların 12,55 g/dL, vedolizumab kullananların ise 11,78 g/dL olarak tespit edildi.

İnfliksimab kullananların tedavinin 12.ayında PLT ortalaması 291.000/μL, adalimumab kullananların 305.000/μL, vedolizumab kullananların ise 296.000x/μL idi.

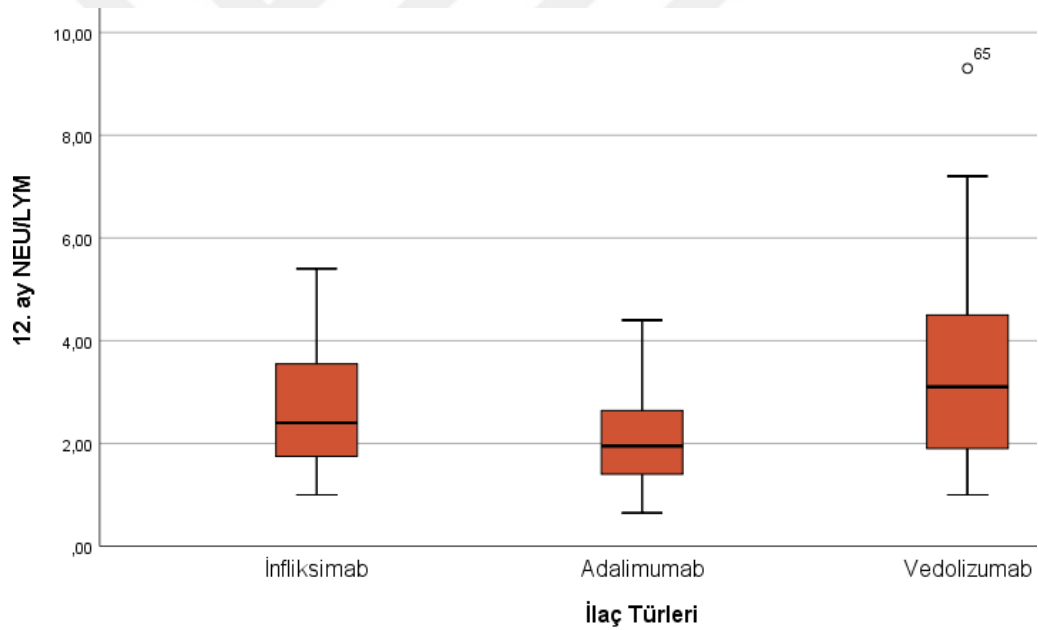
İnfliksimab kullananların tedavinin 12.ayında CRP ortalaması 13,5 mg/L, medyan değeri 3; adalimumab kullananların 14,1 mg/L, medyan değeri 9; vedolizumab kullananların ise 7,8 mg/L, medyan değeri 2 olarak hesaplandı.

İnfliksimab kullananların tedavinin 12.ayında ESH ortalaması 29,2 mm/h, adalimumab kullananların 22,5 mm/h, vedolizumab kullananların ise 24 mm/h olarak tespit edildi.

İnfliksımab kullananların tedavinin 12.ayında Ferritin ortalaması 68,1 ml/ng, adalimumab kullananların 147,2 ml/ng, vedolizumab kullananların ise 71,5 ml/ng olarak tespit edildi.

Karşılaştırmalı olarak yapılan istatistiksel analizde, kullanılan biyolojik ajana göre, 12.ayda ölçülen ortalama WBC, hemoglobin, trombosit sayısı, CRP, ESH, ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Ancak hastaların NLO oranlarındaki değişimin, kullanılan biyolojik ajana göre anlamlı farklılık gösterdiği gözlemlendi ($p=0,038$). İnfliksımab kullananların NLO ortalaması $2,76\pm1,26$, adalimumab kullananların $2,11\pm0,91$, vedolizumab kullananların ise $3,74\pm2,59$ olarak hesaplandı. Vedolizumab kullananların ortalama NLO değerleri diğer biyolojik ajanlara göre anlamlı derecede daha yüksekti(Şekil 8).



Şekil 8. Hastaların 12.aydaki Ortalama NLO Oranlarının İlaçlara Göre Dağılımı

WBC ortalamalarının başlangıçtan 12.aya kadar geçen süredeki değişimi incelendiğinde; zaman içindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,232$). CH tanılı hastalardaki ortalama WBC değerleri zamanla düşüş göstermekteydi ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,952$) (Tablo 29).

Tablo 29. Hastaların Ortalama WBC Değerlerinin Zaman İçerisindeki Değişimi

	Tüm Hastalar	CH	ÜK
	Ort. ± SS		
Başlangıç	8,06 ± 3,45	7,90 ± 3,77	8,19 ± 3,20
6. ay	7,35 ± 2,89	7,48 ± 2,88	7,23 ± 2,94
12. ay	7,34 ± 2,50	6,94 ± 2,10	7,69 ± 2,77
p	0,232	0,952	0,119

Tablo 30. Hastaların Ortalama NLO Oranlarının Zaman İçerisindeki Değişimi

	Tüm Hastalar	CH	ÜK
	Ort. ± SS		
Başlangıç	3,56 ± 3,27	3,84 ± 3,51	3,32 ± 3,07
6. ay	2,61 ± 2,03	3,05 ± 2,62	2,23 ± 1,25
12. ay	2,64 ± 1,53	2,57 ± 1,32	2,71 ± 1,72
p	0,158	0,267	0,184

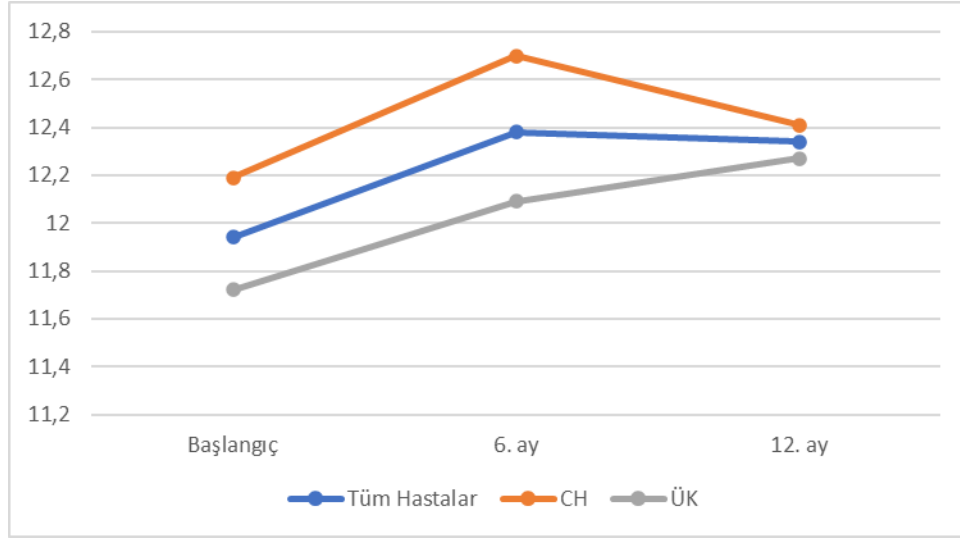
NLO oranlarının başlangıçtan 12.aya kadar geçen süredeki değişimi incelendiğinde; zaman içindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p=0,158). Crohn hastalarında ortalama NLO oranlarında zamanla düşüş görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,267) (Tablo 30).

Tablo 31. Hastaların Ortalama Hb Değerlerinin Zaman İçerisindeki Değişimi

	Tüm Hastalar	CH	ÜK
	Ort. ± SS		
Başlangıç	11,94 ± 2,20	12,19 ± 2,07	11,72 ± 2,30
6. ay	12,38 ± 2,31	12,72 ± 2,27	12,09 ± 2,34
12. ay	12,34 ± 2,47	12,41 ± 2,51	12,27 ± 2,46
p	0,008*	0,098	0,034*

*: p<0,05

Hastaların hemoglobin düzeylerinin başlangıçtan 12.aya kadar geçen süredeki değişimi incelendi. Zaman içerisinde hastaların hemoglobin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme olduğu saptandı (p=0,008) (Şekil 9).



Şekil 9. Hastaların Ortalama Hb Değerlerinin Zaman İçerisindeki Değişimi

Tablo 32. Hastaların Ortalama Trombosit Değerlerinin Zaman İçerisindeki Değişimi

	Tüm Hastalar	CH	ÜK
	Ort. ± SS		
Başlangıç	309,93 ± 100,32	281,39 ± 79,18	334,130 ± 110,39
6. ay	295,35 ± 103,75	294,03 ± 101,64	296,48 ± 106,62
12. ay	298,01 ± 97,24	278,11 ± 98,08	315,55 ± 94,18
p	0,166	0,953	0,067

PLT ortalamalarının başlangıçtan 12.aya kadar geçen süredeki değişimi incelendiğinde; zaman içindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,166$) (Tablo 32).

Tablo 32. Hastaların Ortalama CRP Değerlerinin Zaman İçerisindeki Değişimi

	Tüm Hastalar	CH	ÜK
	Medyan (Ort. ± SS)		
Başlangıç	7,0(22,54 ± 41,15)	9,0(25,19 ± 41,64)	5,0(20,29 ± 41,06)
6. ay	4,0(11,77 ± 22,78)	5,5(16,00 ± 30,05)	3,0(8,27 ± 13,67)
12. ay	3,0(12,91 ± 18,75)	3,0(13,28 ± 21,97)	4,0(12,56 ± 15,50)
p	0,306	0,421	0,100

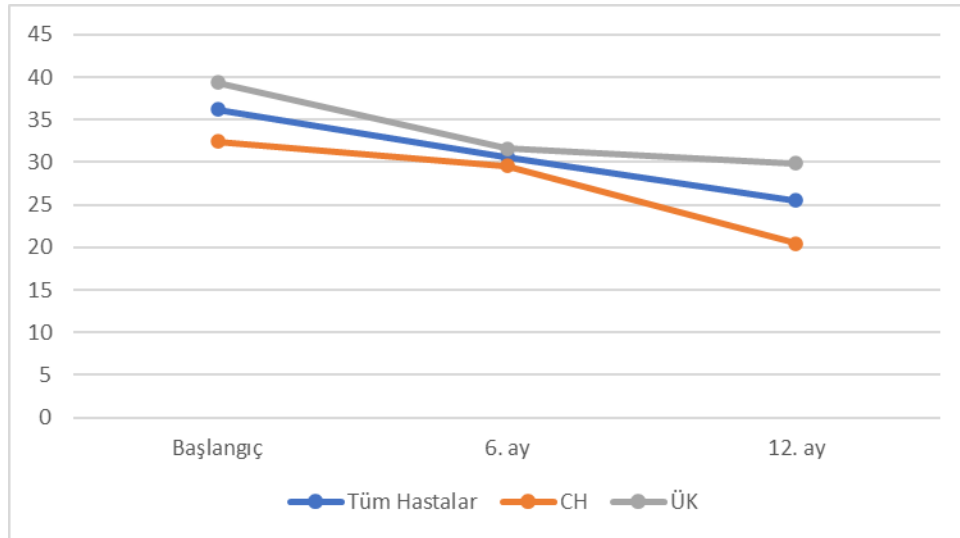
CRP ortalamalarının başlangıçtan 12.aya kadar geçen süredeki değişimi incelendiğinde; zaman içindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,306$). Crohn hastalarında, CRP düzeylerinde zaman içindeki düşüş olduğu görüldü, ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,421$).

Tablo 33. Hastaların Ortalama ESH Düzeylerinin Zaman İçerisindeki Değişimi

	Tüm Hastalar	CH	ÜK
	Medyan (Ort. $\pm$ SS)		
Başlangıç	30(36,23 $\pm$ 27,49)	29,0(32,46 $\pm$ 21,77)	31,0(39,36 $\pm$ 31,36)
6. ay	24,5(30,67 $\pm$ 27,01)	23,0(29,59 $\pm$ 25,41)	26,0(31,59 $\pm$ 28,54)
12. ay	19,5(25,49 $\pm$ 24,38)	13,0(20,49 $\pm$ 17,03)	23,0(29,90 $\pm$ 28,86)
p	0,001*	0,003*	0,068

*: $p<0,05$

ESH ortalamalarının başlangıçtan 12.aya kadar geçen süredeki değişimi incelendiğinde; zaman içindeki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,001$). CH tanılı hastalardaki ortalama ESH'nin zaman içindeki düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$) (Tablo 33) (Şekil 10).



Şekil 10. Hastaların Ortalama ESH Düzeylerinin Zaman İçerisindeki Değişimi

Tablo 34. Hastaların Ortalama Ferritin Düzeylerinin Zaman İçerisindeki Değişimi

	Tüm Hastalar	CH	ÜK
	Medyan (Ort. ± SS)		
Başlangıç	16,5(89,20 ± 299,35)	23,0(103,74 ± 317,68)	12,0(76,59 ± 285,54)
6. ay	24,5(70,50 ± 226,22)	29,0(55,65 ± 62,61)	13,0(84,62 ± 311,33)
12. ay	34(100,77 ± 246,11)	39,0(83,90 ± 103,27)	31,0(117,64 ± 334,03)
<i>p</i>	<i>0,309</i>	<i>0,515</i>	<i>0,561</i>

Ferritin ortalamalarının başlangıçtan 12.aya kadar geçen süredeki değişimi incelendiğinde; zaman içindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,309$). ÜK hastalarında ferritin seviyelerinde tedavi ile birlikte yükselme olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,561$) (Tablo 34).

5. TARTIŞMA

İBH, sistemik inflamasyon mevcudiyeti nedeniyle bağırsaklar başta olmak üzere tüm organ ve dokuları etkileyebilen, hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde bozan kronik bir hastalık grubudur (1).

İBH tedavisinde amaç inflamatuvar sürecin kontrol altına alınarak, remisyon halinin devamının sağlanmasıdır (132).

Çalışmamıza İBH yönetiminde son yıllarda kullanımı giderek yaygınlaşan ve etkinlikleri kanıtlanmış biyolojik ajanlardan adalimumab, infliksimab ve vedolizumab tedavileri altındaki İBH tanılı toplam 86 hasta dâhil edilmiştir. Bu hastaların 47'si ÜK, 39'u CH tanılıdır.

Literatürdeki İBH'da cinsiyet dağılımı ile ilgili veriler incelendiğinde ÜK'in erkek popülasyonda, CH ise kadınlarda biraz daha sık görüldüğüne dair çalışmalar öne çıkmıştır (132–134). Türkiye'de ise Can ve arkadaşlarının yaptığı bir kohort çalışmasında her iki hastalıkta da erkek predominansı olduğu görülmüştür (135). Yine Özın ve arkadaşlarının 702 hastayı içeren çalışmasında hem ÜK hem CH grubunda erkek cinsiyet predominansı görülmüştür (136).

Bizim hastalarımızın cinsiyet dağılımına bakıldığında, ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak, hem ÜK hem CH grubunda erkek hastaların sayısının kadınlardan fazla olduğu saptanmıştır.

İBH epidemiyolojisini belirlemek üzere farklı ülkelerde yapılan çalışmalarla ortalama tanı yaşı ÜK için 37-44 yaş CH için 33-34 yaş olarak belirlense de, hastalığın 15-25 yaş ve 40-60 yaş aralığında pik yaptığı bildirilmiştir (133,134,137,138). Bizim çalışmamızdaki ÜK hastalarının ortalama tanı yaşı 45,2 CH ortalama tanı yaşı 44,4 saptanmış olup ikinci pik dönemi yaş aralığı ile uyumludur.

İBH'nın tedavi basamaklarında biyolojik ve non-biyolojik ajanlar yer almaktadır. Genellikle ilk seçenek olarak non-biyolojik ajanlar kullanılmaya eğilimindedir ancak hastalığın ve inflamasyonun kontrol altına alınmasında biyolojik ajanlar daha etkindir.

Çalışmamızda ilk basamak olarak biyolojik ajanla tedaviye başlanan hastalar da mevcuttu. Buna karşılık; çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğu non-biyolojik çeşitli tedavi rejimlerinden, farklı nedenlerle biyolojik ajan tedavisine geçilen hastalardı.

Çalışmamızda biyolojik ajan kullanımına geçişin en sık nedeni kortikosteroid ve diğer kombine immünsupresif tedavilere direnç olarak görüldü. Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde ÜK hastalarının non-biyolojik tedaviye direnç ve tedaviye dirençli enteropatik artrit görülme sıklığı CH tanılı hastalara göre daha fazlaydı. Bunu tedaviye dirençli enteropatik artrit (%9,6) takip etmekteydi. Ayrıca öncesinde biyolojik ajan tedavisi kullanan; ancak yanıtızsızlık/direnç gelişen 11 ÜK, 9 CH hastası mevcuttu.

Çalışmamızdaki hastalar arasında biyolojik ajan öncesi en sık seçilen tedavi rejiminin ÜK için 5-ASA preparatları (%36,2), CH için ise AZA ile enteropatik artrite yönelik başlanan Sulfasalazin kombinasyonu (%28,2) olduğu görüldü.

Hastaların tanı aldıkları andan itibaren biyolojik ajan tedavisine başlama süreleri incelendiğinde; bu sürenin ÜK için 81,11 ay, CH için ise 57,69 ay olduğu görüldü. CH tanılı hastaların biyolojik ajana geçiş sürelerinin ortalaması ÜK hastalarına göre anlamlı derecede daha kısa olarak saptandı. Bunun nedeni ÜK hastalarının kanlı dışkılama, tenezm gibi yakınmalarla daha erken tanı almaları ve non-biyolojik tedavi ile daha uzun süre remisyonda seyredebilmelerine karşın CH hastalarının başlangıçta karın ağrısı gibi non-spesifik semptomlarla seyretmesi ve hastalığın daha geç döneminde tanı almaları olabilir.

İnfliksimab, anti-TNF ajanlar arasında İBH tedavisinde ilk kullanılanıdır (120). Halen yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir. Bir diğer TNF-alfa blokörü ajan olan adalimumab özellikle CH'da hem infliximab'a dirençli vakalarda, hem fistülizan hastalıkta remisyon sağlanması ve sürdürülmesinde etkin bulunmuştur. Çalışmamızda 3 ilaçtan CH hastalarında en çok tercih edilenin adalimumab (%48,7) olduğu görülmüştür. ÜK hastaları içinde infliksimab(%42,6) ve adalimumab (%40,4) yaklaşık olarak eşit oranda tercih edilmiştir.

Her iki gruptaki hastalar için anti-integrin grubuna ait olan vedolizumab kullanımı diğer iki ilaca göre daha nadirdi. Vedolizumab kullanımının Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından Mayıs 2014’de onaylandığı da göz önüne alındığında bu beklenen bir sonuçtu. Ancak son 10 yılı kapsayan çalışmamızda Vedolizumab kullanımının özellikle son birkaç yılda azımsanamayacak ölçüde artmakta olduğu izlendi. Bu da IBH yönetiminde vedolizumab kullanımının; anti-TNF direnci ve yanıtısızlığı, fistülizan hastalık, anti-TNF kullanımının kontrendike olduğu vs. gibi durumlarda giderek yaygınlaşacağına işaret etmektedir.

İBH tanılı hastaların seçilen tedaviye yanıtı ve tedavi başarısını değerlendirmede hasta temelli klinik aktivite skorlamaları ve laboratuvar belirteçleri etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Endoskopik incelemeler histolojik olarak doku hasarı ve inflamasyon derecesini net olarak gözlemleme şansı verse de bu iki gruba göre daha invaziv ve maliyeti yüksek bir yaklaşımdır.

Çalışmamızda klinik aktivite skorlaması olarak CH tanılı hastalarda CH Aktivite İndeksi (CDAİ) kullanıldı. Bunların biyolojik ajanla tedavi sonrası 6.aydaki ve 12.aydaki değişimleri incelendi. Her 3 ilacı alan grupta da zaman içerisinde CDAİ değerlerinde düşüş izlendi. 12. ayın sonunda biyolojik ajan kullanan 39 Crohn hastasından 29’u (%78,4) remisyonda idi.

ÜK hastaları için klinik değerlendirmede Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi(ÜKAİ) ile değerlendirme yapıldı. 12. ayın sonunda biyolojik ajan kullanan 47 ÜK hastasından 34’ü (%81) remisyonda idi.

Klinik pratikte hastalık aktivitesinin belirlenmesinde FC, CRP, ESH, tam kan sayımı(lökositöz), NLO gibi belirteçler yaygın olarak kullanılmaktadır (4). İBH için hastalık aktivite skorlamalarında yer alan bu laboratuvar parametrelerindeki değişiklikler tedavi yanıtının değerlendirmesinde de faydalıdır.

American College of Gastroenterology (ACG) klinik uygulama kılavuzuna göre, CRP’nin 0,8 mg/dL üzerindeki değerleri, orta şiddetli hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (139). Jurgens ve arkadaşlarının, 268 CH olgusu ile yapılan çalışmasında 4 haftalık infliksimab tedavisi sonrası CRP normal düzeye inen hastaların 5 yıllık remisyon durumlarını öngörmede %63’lük pozitif prediktif değeri olduğu saptanmıştır (140). Çalışmamızda tedavi başlangıcı ve sonrası bakılan

ölçümlerde CRP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmamıştır. Ancak 3 ilaç arasında tedavinin 12. ayında bakılan ölçümlerde vedolizumab kullananların CRP ortalamasının diğer iki ilaca göre daha düşük olduğu görülmüştür.

Nötrofiller tarafından salgılanan antimikrobiyal bir protein olan FC düzeyinin ölçülmesinin, İBH aktivasyonunu saptamada CRP ve ESH'dan daha değerli olduğu kanıtlanmıştır (86,87). İsviçre'de adalimumab tedavisi alan 72 IBH hastasının tedavi sonrası bakılan FC düzeyleri, remisyonda olanlarda, tedavi revizyonuna ihtiyaç duyan gruba göre anlamlı derecede daha düşük izlenmiştir (140) Wei Chen ve arkadaşlarının Asya'da yaptıkları 88 hastalık çalışmasında FC düzeylerinin tedavi sonrası endoskopik remisyon ile korele olduğu saptanmıştır (141). Yang ve arkadaşlarının çalışmasında FC ölçümleri, hem hastalık aktivite indeksleri hem diğer serolojik belirteçler hem de endoskopik aktivite durumu ile anlamlı düzeyde ilişkili saptanmıştır(142). Bizim çalışmamızda da tedaviyi takiben bakılan FC düzeylerinin tedavi öncesi ölçümlere göre anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür.

Literatürde CRP ile beraber ölçülen Eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) düzeyleri, CRP gibi hastalık aktivitesi ile koreledir. Ancak tedavi yanıtı takibinde, remisyonu öngörmeye CRP'nin daha sensitif ve spesifik olduğu ortaya konmuştur (143,144) Aynı zamanda, bazal yüksek giden CRP değerleri, tedaviye yantısızlık ve artmış cerrahi ihtiyacı ile ilişkili saptanmıştır (145).

Sachar ve arkadaşları tarafından İBH'da klinik aktivitenin bir öngörücüsü olarak ESH'nın güvenilirliğini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, çeşitli aktivasyon derecesine sahip 77 hasta değerlendirilmiş ve hastaların aktivasyon dereceleri ile ESH yükseklikleri arasında korelasyon saptanmıştır (146). Çalışmamızda tedavi öncesi aktif hastalık durumunda bakılan ESH düzeylerinin, tedavi sonrası ve remisyon döneminde bakılan ESH düzeylerinden anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu fark özellikle Crohn hastalarında gözlemlenmiştir.

IBH seyri esnasında trombosit fonksiyonlarında bozukluk ve ölçümlerde trombositoz görülebilmektedir (81). Çalışmamızdaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası ölçülen trombosit sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Anemi hastalık şiddeti ile ilişkilendirildiğinden çalışmamızda biyolojik ajan tedavisi öncesi ve tedavi sonrası hemoglobinin düzeyleri karşılaştırılmıştır. CH için anlamlı bir yükselme saptanmazken, ÜK hastalarının hemoglobinin düzeylerinin tedavi sonrasında başlangıca göre anlamlı düzeyde yükseldiği görülmüştür.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda NLO oranının aktivite tayininde kullanılabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur. İnflamasyon durumunda bir yanıt olarak nötrofillerde artış ve lenfositlerde azalma bekenir. Bu iki parametrenin birbirine oranının inflamasyon belirteci olabileceği düşünülmektedir (147,148)

Literatürde NLO'nın hastalık aktivitesi ile ilişkisini değerlendiren Torun ve arkadaşlarının ÜK hastaları ile yaptıkları çalışmada aktif ÜK olanlarda, NLO, inaktif gruba göre daha yüksek ölçülmüştür (149) Çelikkalek ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da NLO, aktif ÜK ile ilişkili saptanmıştır (150) Yine üniversitemiz bünyesinde 114 IBH hastası ile yapılan bir tez çalışmasında NLO'nın aktif hastalığa sahip grupta remisyonda olanlara göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır(139). Bizim çalışmamızda NLO'nın tedavi ile zaman içerisindeki değişimi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ancak şiddetli hastalığa sahip olan, özellikle vedolizumab tedavisi alan hastaların tedavi süresi boyunca NLO'ı diğer gruplara göre anlamlı ölçüde daha yüksek saptanmıştır.

CRP düzeyinin ALB düzeyine bölünmesiyle elde edilen CAO başlarda çeşitli nedenlerle hospitalize edilen hastalarda genel durum ciddiyetini belirlemek amaçlı kullanılmıştır. Literatürde IBH ve CAO ilişkisini değerlendiren 2 çalışma mevcuttur. Qin ve arkadaşlarının IBH hastaları ve normal bireyleri karşılaştıran çalışmasında CAO değerlerinin IBH tanılı grupta daha yüksek olduğu görülmüştür(99). 876 IBH hastası ile yapılan bir çalışmada ise CAO'nın aktif hastalığa sahip olanlarda aktif hastalık göstermeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür (100).

Bizim çalışmamızda da hastaların tedavi öncesi-sonrası klinik aktivasyon durumları ile başlangıçtaki CAO değerleri arasındaki ilişki incelendi. Klinik olarak aktif hastalığa sahip olan hem CH hem ÜK hastalarının başlangıç CAO değerleri aktif olmayanlara göre daha yüksekti ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

İBH yönetiminde etkin şekilde kullanılan biyolojik ajanların ciddi yan etki riski mevcut olup, tedavi revizyonu gerektirecek düzeyde olabilir. Literatürdeki Bau ve arkadaşları tarafından adalimumab ve infliximab tedavilerinin alan 130 Crohn hastası ile yapılan bir çalışmada, infliximab alan hastaların %63,2'sinde; adalimumab alanların %64,5'inde en az bir yan etki görülmüştür. Görülen yan etkiler arasında; infüzyon reaksiyonları, cilt lezyonları, artralji, Herpesvirüs enfeksiyonları, akut üst solunum yolu enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, baş ağrısı, tüberküloz alevlenmesi ve psödomembranöz kolit raporlanmıştır (151). Bizim çalışmamızdaki CH tanılı hastaların 2'sinde (%5,6), ÜK tanılı hastaların ise 5'inde (%10,9) biyolojik ajan kullanımı ile ilişkili yan etki gözlemlendi.

Toplam 7 hastada gözlenen yan etkiler; infüzyon reaksiyonları, sitopeni, menenjit, tüberküloz alevlenmesi olarak saptandı. Ancak bizim çalışma popülasyonumuz biyolojik ajanlara bağlı yan etki profili hakkında kesin bir çıkarım yapabilmek için yeterli değildir. Biyolojik ajanların karsinojenik potansiyeli de istenmeyen etkiler altında araştırılmış olup çalışmamızdaki adalimumab kullanan 1 hastada akciğer kanseri, infliksimab kullanan 1 hastada prostat kanseri saptanmıştır. Ancak şaşırtıcı bir şekilde Danimarka'da Nyboe ve arkadaşları tarafından yapılan geniş çaplı bir çalışmada TNF-alfa antagonisti alan hastaların %1,8'inde, almayanların ise %6,7'sinde kanser geliştiği görülmüştür (152). Gary ve arkadaşları tarafından ÜK tanılı hastalarla yapılan bir diğer çalışmada, plasebo ve infliksimab alan hastalar karşılaştırılmış, sonuçta infliksimab grubundaki hastaların malignite insidansının plasebo grubundan farklı olmadığı görülmüştür (153). Williams ve arkadaşlarının 7054 hastalık metaanaliz çalışmasında da anti-TNF kullanımı sonrası 1 yıllık izlemde malignite riskinde anlamlı artış görülmemiştir (154).

İBH'nın GİS dışında da ciddi tutulumlara yol açtığı bilinmektedir. En sık ekstraintestinal tutulum Kas-iskelet sistemi ile ilişkili tutulumlardır. Artrit başta olmak üzere ankilozan spondilit ve sakroileit sık görülür. Literatürde Vahedi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hem ÜK, hem CH'da en sık ekstraintestinal tutulum artrit iken, ikinci sırada sakroileit yer almıştır (138). Ülkemizde Özin ve arkadaşlarının çalışmasında artrit ve sakroileit'in yanısıra eşlik eden göz problemleri ve EN mevcudiyeti görülmüştür. Ayrıca ekstraintestinal tutulum'un CH'da ÜK'e göre daha yaygın görüldüğü saptanmıştır (136). Bizim çalışmamızda, ülkemiz

verileri ile uyumlu olarak Crohn hastalarının %59'unda (n=23), ÜK hastalarının %42,5'unda (n=20) herhangi bir sistemi etkileyen ekstraintestinal tutulum saptanmıştır. En sık görülen ekstraintestinal tutulum, hem ülkemiz verilerindeki, hem genel literatürdeki gibi artrit ve sakroileit olarak izlendi. Bunu Ankilozan spondilit ve cilt bulguları takip etmekte idi. Ekstraintestinal tutulum üzerine biyolojik ajanların etkinliği, çalışmamızın uzun süreli olmaması nedeniyle literatür ile karşılaştırılamamıştır. Ancak hiçbir hastada biyolojik ajan tedavisi altında yeni gelişen ekstraintestinal tutulum izlenmemiştir.

Çalışmamızdaki hastalar, tedaviye direnç, tedavi yanıtıslığı yapabilecek, kolektomi riskini ve diğer morbiditeleri arttırabilecek faktörlerden olan gaitada amip varlığı, C.Difficile enfeksiyonu, diğer enterik bakteriyel enfeksiyonlar, CMV varlığı açısından incelendi. İncelemeler doğrultusunda, 1 hastada Salmonella spp.'a bağlı gastroenterit, 1 hastada Cryptosporidiuma bağlı ishal, 6 hastada CMV DNA pozitifliği görüldü.

Çalışmamızdaki 31 hastada en az bir kez olmak üzere biyolojik ajan değişikliği mevcuttu. Hastanın ÜK veya CH tanılı olması ile biyolojik ajan değişikliği olup olmaması arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamıza katılan hastalarda çeşitli nedenlerle yapılan biyolojik ajan revizyonunda en sık vedolizumab'a geçiş yapıldığı görüldü.

Sonuç olarak çalışmamızdaki adalimumab, infliksimab ve vedolizumab kullanan hastaların tedavi sonrası 6. ay ve 12. ay kontrollerinde Crohn hastalığı olanlarda Crohn hastalığı aktivite indeksi, ÜK hastalarında Ülseratif Kolit Klinik aktivite indeksi, tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır.

Adalimumab, infliksimab ve vedolizumab tedavileri sonrası hastaların NLO, ESH ve FC düzeylerinde anlamlı düşüş, hemoglobin seviyelerinde anlamlı artış görülmüştür. Bulgularımız bu tedavilerin İBH'da aktif hastalığı kontrol altına almada etkin rol oynadığını destekler niteliktedir. ÜK ve CH için remisyona girme oranları benzer saptanmış olup, CH'da 12. Aydaki remisyonundaki hasta oranı ÜK'den biraz daha fazladır.

SONUÇ

Çalışmamız ve literatür verilerinde de görüldüğü üzere, biyolojik ajanlar İBH’da güvenli ve etkin tedavi seçeneğidir. Biyolojik ajanların kullanımı ile IBH tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Bizim bu çalışmadaki amacımız hastaların laboratuvar parametreleri, klinik geri bildirimleri ve endoskopik verileri yardımı ile bu ajanlara tedavi yanıtının tespiti.

Çalışmamızda varılan sonuçlar;

1. Tanı aldıkları andan itibaren CH tanılı hastaların biyolojik ajana geçiş sürelerinin, ÜK hastalarına göre anlamlı derecede daha kısa olduğu görüldü.
2. Adalimumab, infliksimab ve vedolizumab tedavisi sonrası, CH olanların CH aktivite indeksi, ÜK tanılı hastaların ÜK klinik aktivite indeksi tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde daha düşüktür.
3. Hem ÜK hem Crohn tanılı biyolojik ajan kullanan hastaların FC düzeylerinin tedavi sonrası dönemde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı saptanmıştır.
4. Biyolojik ajan kullanan ÜK hastalarının, tedavi başlangıcı, tedavinin 6. ayı ve 12. ayında incelenen Hb düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artış olduğu görülmüştür.
5. Biyolojik ajan kullanan CH tanılı hastaların, tedavi başlangıcı, tedavinin 6. ayı ve 12. ayında incelenen ESH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalma olduğu görülmüştür.
6. Hastalık aktivasyonunu öngörmede önemli olan FC, ESH düzeylerindeki tedavi ile görülen anlamlı düşüş ve HB düzeylerinde görülen anlamlı yükseliş nedeniyle; adalimumab, infliksimab ve vedolizumab tedavisinin IBH’da aktif hastalığın kontrol altına alınmasında etkin olduğu görülmüştür.
7. Ayrıca çalışmamıza dâhil edilen biyolojik ajanlar arasında, bakılan NLO değişiminin ilaca bağlı olarak farklılık gösterdiği görülmüştür. Buna göre çalışmamızdaki vedolizumab kullanan hastaların NLO, tedavi öncesi

döneme göre adalimumab ve infliksimab kullananlardan anlamlı derecede daha fazla düşüş göstermiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmanın bazı sınırlamaları mevcuttur. Bunların ilki çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle, hatalı veya eksik kayıtlardan etkilenmesidir. Bir diğeri, çalışmamız sadece bizim kliniğimize başvuran hastaları kapsadığından ve örneklem büyüklüğümüz nispeten küçük olduğundan, ülkemizde biyolojik ajan kullanımının genel özelliklerini yansıtmayabilir ve bu yüzden topluma genellenemez.

Çalışmamızın güçlü yönleri ise kliniğimize başvuran hastaların tüm kayıtları, hem hasta dosyalarından hem de bilgisayar sisteminden ayrıntılı olarak incelenmiş olmasıdır. Çalışmamızda İBH tanılı hastalarda biyolojik ajan kullanımı esnasında inflamatuvar belirteçler ve hastanın iyilik halleri düzenli aralıkla takip edilmiştir. Bu şekilde birçok parametrenin aynı anda karşılaştırmalı değerlendirilmesine imkân sağlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Zhang Y-Z, Li Y-Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan;20(1):91–9.
2. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am*. 2019 Dec;99(6):1051–62.
3. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019;2019:7247238.
4. Ince MN, Elliott DE. Effective Use of the Laboratory in the Management of Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019 Jun;48(2):237–58.
5. Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, Pallone F, Marcheggiano A, Iannoni C, et al. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. *J Clin Gastroenterol*. 1988 Feb;10(1):41–5.
6. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017 Sep;153(3):827–34.
7. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet (London, England)*. 2017 Dec;390(10114):2769–78.
8. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol*. 2009 Jan;43(1):51–7.
9. ÇAKIR ÖÖ. Bölgemizdeki inflamatuvar barsak hastalıkları tanılı olguların insidansı, demografik ve klinik özellikleri. *Akad Gastroenteroloji Derg [Internet]*. 2019 Sep 15 [cited 2022 Jan 17];18(2):49–58. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/agd/issue/49518/521248>
10. Zhang H, Massey D, Tremelling M, Parkes M. Genetics of inflammatory bowel disease: clues to pathogenesis. *Br Med Bull*. 2008;87:17–30.
11. Hibi T, Ogata H. Novel pathophysiological concepts of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2006 Jan;41(1):10–6.
12. Ho S-M, Lewis JD, Mayer EA, Plevy SE, Chuang E, Rappaport SM, et al. Challenges in IBD Research: Environmental Triggers. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 May;25(Suppl 2):S13–23.
13. Ardizzone S, Bianchi Porro G. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Drugs*. 2005;65(16):2253–86.
14. Sood A, Ahuja V, Kedia S, Midha V, Mahajan R, Mehta V, et al. Diet and inflammatory bowel disease: The Asian Working Group guidelines. *Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol*. 2019 Jun;38(3):220–46.

15. TRUELOVE SC. Ulcerative colitis provoked by milk. *Br Med J*. 1961 Jan;1(5220):154–60.
16. Desreumaux P, Ernst O, Geboes K, Gambiez L, Berrebi D, Müller-Alouf H, et al. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999 Jul;117(1):73–81.
17. Cutolo M, Capellino S, Sulli A, Seriola B, Secchi ME, Villaggio B, et al. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Nov;1089:538–47.
18. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008 Nov;103(11):2925–31.
19. Lakatos PL. Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress? *Dig Dis*. 2009;27(3):215–25.
20. Teofani A, Marafini I, Laudisi F, Pietrucci D, Salvatori S, Unida V, et al. Intestinal Taxa Abundance and Diversity in Inflammatory Bowel Disease Patients: An Analysis including Covariates and Confounders. *Nutrients*. 2022 Jan;14(2).
21. Papamichael K, Konstantopoulos P, Mantzaris GJ. *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: is there a link? *World J Gastroenterol*. 2014 Jun;20(21):6374–85.
22. Main J, McKenzie H, Yeaman GR, Kerr MA, Robson D, Pennington CR, et al. Antibody to *Saccharomyces cerevisiae* (bakers' yeast) in Crohn's disease. *BMJ*. 1988 Oct;297(6656):1105–6.
23. Sousa T, Costa M, Sarmiento P, Manso MC, Abreu C, Bull TJ, et al. DNA-based detection of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in domestic and municipal water from Porto (Portugal), an area of high IBD prevalence. *AIMS Microbiol*. 2021;7(2):163–74.
24. Azimi T, Nasiri MJ, Chirani AS, Pouriran R, Dabiri H. The role of bacteria in the inflammatory bowel disease development: a narrative review. *APMIS*. 2018 Apr;126(4):275–83.
25. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019 Jan;94(1):155–65.
26. Wen Z, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: autoimmune or immune-mediated pathogenesis? *Clin Dev Immunol*. 2004;11(3–4):195–204.
27. Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res*. 2014;7:113–20.
28. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, 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 Sep;19 Suppl A:5A-36A.
29. Skomorochow E, Pico J. Toxic Megacolon. In *Treasure Island (FL)*; 2022.

30. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* (London, England). 2012 Nov;380(9853):1606–19.
31. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017 Jun;11(6):649–70.
32. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010 Mar;105(3):501–23; quiz 524.
33. Kedia S, Ahuja V, Tandon R. Management of acute severe ulcerative colitis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014 Nov;5(4):579–88.
34. Biernacka KB, Barańska D, Grzelak P, Czekwianianc E, Szabelska-Zakrzewska K. Up-to-date overview of imaging techniques in the diagnosis and management of inflammatory bowel diseases. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(1):19–25.
35. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, 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*. 2017 Jan;11(1):3–25.
36. Ambrosini R, Barchiesi A, Di Mizio V, Di Terlizzi M, Leo L, Filippone A, et al. Inflammatory chronic disease of the colon: how to image. *Eur J Radiol*. 2007 Mar;61(3):442–8.
37. Schreyer AG, Rath HC, Kikinis R, Völkl M, Schölmerich J, Feuerbach S, et al. Comparison of magnetic resonance imaging colonography with conventional colonoscopy for the assessment of intestinal inflammation in patients with inflammatory bowel disease: a feasibility study. *Gut*. 2005 Feb;54(2):250–6.
38. Coated Mesalazine (5-Aminosalicylic Acid) Versus Sulphasalazine In The Treatment Of Active Ulcerative Colitis: A Randomised Trial on JSTOR [Internet]. [cited 2022 Jan 24]. Available from: https://www.jstor.org/stable/29703173?seq=1#metadata_info_tab_contents
39. Desai J, Elnaggar M, Hanfy AA, Doshi R. Toxic Megacolon: Background, Pathophysiology, Management Challenges and Solutions. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020;13:203–10.
40. Hartong WA, Arvanitakis C, Skibba RM, Klotz AP. Treatment of toxic megacolon. A comparative review of 29 patients. *Am J Dig Dis*. 1977 Mar;22(3):195–200.
41. Freeman HJ. Spontaneous free perforation of the small intestine in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 2002 Jan;16(1):23–7.
42. Danovitch SH. Fulminant colitis and toxic megacolon. *Gastroenterol Clin North Am*. 1989 Mar;18(1):73–82.

43. Ignjatovic A, Tozer P, Grant K, Wilson J, Hart AL, Jenkins JT, et al. Outcome of benign strictures in ulcerative colitis. *Gut* [Internet]. 2011 Apr 1;60(Suppl 1):A221 LP-A222. Available from: http://gut.bmj.com/content/60/Suppl_1/A221.2.abstract
44. Kulaylat MN, Dayton MT. Ulcerative colitis and cancer. *J Surg Oncol*. 2010 Jun;101(8):706–12.
45. Azer SA. Overview of molecular pathways in inflammatory bowel disease associated with colorectal cancer development. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;25(3):271–81.
46. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009 Nov;361(21):2066–78.
47. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* (London, England). 2012 Nov;380(9853):1590–605.
48. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* (London, England). 2017 Apr;389(10080):1741–55.
49. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern FJ. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976 Mar;70(3):439–44.
50. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2018 Dec;98(11):661–9.
51. Lichtenstein GR, Loftus E V, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018 Apr;113(4):481–517.
52. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2005 Jan;3(1):11–24.
53. Chan WPW, Mourad F, Leong RW. Crohn's disease associated strictures. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 May;33(5):998–1008.
54. Fields S, Rosainz L, Korelitz BI, Panagopoulos G, Schneider J. Rectal strictures in Crohn's disease and coexisting perirectal complications. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Jan;14(1):29–31.
55. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmström B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut*. 1980 Jun;21(6):525–7.
56. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003 Nov;125(5):1508–30.
57. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999 May;340(18):1398–405.
58. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov;14(11):652–64.

59. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct;10(10):585–95.
60. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1794–800.
61. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006 Aug;12(30):4819–31.
62. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jan;106(1):110–9.
63. Malik TF, Aurelio DM. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. In Treasure Island (FL); 2022.
64. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1982–92.
65. Bager P, Befrits R, Wikman O, Lindgren S, Moum B, Hjortswang H, et al. The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD outpatients in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol*. 2011 Mar;46(3):304–9.
66. Dudkowiak R, Neubauer K, Poniewierka E. Hepcidin and its role in inflammatory bowel disease. *Adv Clin Exp Med Off organ Wroclaw Med Univ*. 2013;22(4):585–91.
67. Gasche C, Lomer MCE, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004 Aug;53(8):1190–7.
68. Murawska N, Fabisiak A, Fichna J. Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 May;22(5):1198–208.
69. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Mar;10(3):239–54.
70. Timani S, Mutasim DF. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol*. 2008;26(3):265–73.
71. Hagen JW, Swoger JM, Grandinetti LM. Cutaneous Manifestations of Crohn Disease. *Dermatol Clin*. 2015 Jul;33(3):417–31.
72. Lunder AK, Hov JR, Borthne A, Gleditsch J, Johannesen G, Tveit K, et al. Prevalence of Sclerosing Cholangitis Detected by Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2016 Oct;151(4):660-669.e4.

73. Broomé U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis.* 2006 Feb;26(1):31–41.
74. Yarur AJ, Czul F, Levy C. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Sep;20(9):1655–67.
75. Pohjonen J, Nurmi R, Metso M, Oksanen P, Huhtala H, Pörsti I, et al. Inflammatory bowel disease in patients undergoing renal biopsies. *Clin Kidney J.* 2019 Oct;12(5):645–51.
76. Moniuszko A, Sarnowska A, Rogowski W, Durlík M, Wluka A, Rydzewska G. Successful treatment of an enterovesical fistula due to Crohn's disease with stem cell transplantation: a case report. *Prz Gastroenterol.* 2018;13(4):332–6.
77. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.* 2006 Mar;55(3):426–31.
78. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004 Sep;10(5):661–5.
79. Thomas RD, Westengard JC, Hay KL, Bull BS. Calibration and validation for erythrocyte sedimentation tests. Role of the International Committee on Standardization in Hematology reference procedure. *Arch Pathol Lab Med.* 1993 Jul;117(7):719–23.
80. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999 Feb;340(6):448–54.
81. Yazar S, Kamış F, Onsekiz Ç, Üniversitesi M, Fakültesi T, Hastalıkları İ, et al. Ülseratif kolitte hastalık aktivitesini değerlendirmede ortalama trombosit hacmi ile nötrofil-lenfosit oranı ve platelet-lenfosit oranlarının değerlendirilmesi. *J Med Palliat Care [Internet].* 2020;1(2):28–33. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/jompac/issue/55365/731466>
82. Mannaioni PF, Di Bello MG, Masini E. Platelets and inflammation: role of platelet-derived growth factor, adhesion molecules and histamine. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc . [et al].* 1997 Jan;46(1):4–18.
83. Webberley MJ, Hart MT, Melikian V. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: role of platelets. *Gut.* 1993 Feb;34(2):247–51.
84. Wakefield AJ, Sawyerr AM, Dhillon AP, Pittilo RM, Rowles PM, Lewis AA, et al. Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction. *Lancet (London, England).* 1989 Nov;2(8671):1057–62.
85. Edwards RL, Levine JB, Green R, Duffy M, Mathews E, Brande W, et al. Activation of blood coagulation in Crohn's disease. Increased plasma fibrinopeptide A levels and enhanced generation of monocyte tissue factor activity. *Gastroenterology.* 1987 Feb;92(2):329–37.
86. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol.* 2008 Jan;103(1):162–9.

87. Moein S, Qujeq D, Vaghari Tabari M, Kashifard M, Hajian-Tilaki K. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin in assessing the severity of inflammatory bowel disease: From laboratory to clinic. *Casp J Intern Med*. 2017;8(3):178–82.
88. Joshi S, Lewis SJ, Creanor S, Ayling RM. Age-related faecal calprotectin, lactoferrin and tumour M2-PK concentrations in healthy volunteers. *Ann Clin Biochem*. 2010 May;47(Pt 3):259–63.
89. Schneider C, Zanetti M, Romeo D. Surface-reactive stimuli selectively increase protein phosphorylation in human neutrophils. *FEBS Lett*. 1981 May;127(1):4–8.
90. Sen BB, Rifaioğlu EN, Ekiz O, Inan MU, Sen T, Sen N. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014 Sep;33(3):223–7.
91. Gökmen F, Akbal A, Reşorlu H, Gökmen E, Güven M, Aras AB, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Connected to Treatment Options and Inflammation Markers of Ankylosing Spondylitis. *J Clin Lab Anal*. 2015 Jul;29(4):294–8.
92. Xue T-C, Zhang L, Xie X-Y, Ge N-L, Li L-X, Zhang B-H, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in primary liver cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(5):e96072.
93. Gao S-Q, Huang L-D, Dai R-J, Chen D-D, Hu W-J, Shan Y-F. Neutrophil-lymphocyte ratio: a controversial marker in predicting Crohn's disease severity. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(11):14779–85.
94. Demir AK, Demirtas A, Kaya SU, Tastan I, Butun I, Sagcan M, et al. The relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and disease activity in patients with ulcerative colitis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015 Nov;31(11):585–90.
95. Kaynar M, Yıldırım ME, Badem H, Caviş M, Tekinarslan E, Istanbuluoğlu MO, et al. Bladder cancer invasion predictability based on preoperative neutrophil-lymphocyte ratio. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. 2014 Jul;35(7):6601–5.
96. Viers BR, Boorjian SA, Frank I, Tarrell RF, Thapa P, Karnes RJ, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with advanced pathologic tumor stage and increased cancer-specific mortality among patients with urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy. *Eur Urol*. 2014 Dec;66(6):1157–64.
97. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial*. 2004;17(6):432–7.
98. Fairclough E, Cairns E, Hamilton J, Kelly C. Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome. *Clin Med*. 2009 Feb;9(1):30–3.

99. Qin G, Tu J, Liu L, Luo L, Wu J, Tao L, et al. Serum Albumin and C-Reactive Protein/Albumin Ratio Are Useful Biomarkers of Crohn's Disease Activity. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2016 Nov;22:4393–400.
100. Chen Y-H, Wang L, Feng S-Y, Cai W-M, Chen X-F, Huang Z-M. The Relationship between C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2020;2020:3467419.
101. Feng J-R, Qiu X, Wang F, Chen P-F, Gao Q, Peng Y-N, et al. Diagnostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Crohn's Disease. Day AS, editor. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2017;2017:3526460. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/3526460>
102. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2020 Mar;39(3):632–53.
103. Ford AC, Achkar J-P, Khan KJ, Kane S V, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):601–16.
104. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database Syst Rev*. 2012 Nov;11:CD004118.
105. Ford AC, Khan KJ, Sandborn WJ, Hanauer SB, Moayyedi P. Efficacy of topical 5-aminosalicylates in preventing relapse of quiescent ulcerative colitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2012 May;10(5):513–9.
106. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1–106.
107. Oikonomou K, Kapsoritakis A, Eleftheriadis T, Stefanidis I, Potamianos S. Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Apr;17(4):1034–45.
108. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2015 Jun;(6):CD000296.
109. Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World J Gastroenterol*. 2008 Jan;14(3):354–77.
110. de Jong DJ, Bac DJ, Tan G, de Boer SY, Grabowsky ILF, Jansen JBMJ, et al. Maintenance treatment with budesonide 6 mg versus 9 mg once daily in patients with Crohn's disease in remission. *Neth J Med*. 2007 Oct;65(9):339–45.
111. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet (London, England)*. 1974 Jun;1(7866):1067–70.

112. 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 May;302(18):981–7.
113. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):630–42.
114. Feagan BG, Alfadhli A. Methotrexate in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2004;33(2):407–20. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889855304000305>
115. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003 Oct;125(4):1025–31.
116. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jan;25(1):3–12.
117. Sandborn WJ, Faubion WA. Biologics in inflammatory bowel disease: how much progress have we made? *Gut*. 2004 Sep;53(9):1366–73.
118. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* (London, England). 2002 May;359(9317):1541–9.
119. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004 Feb;350(9):876–85.
120. Laharie D, Bourrille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. *Gut*. 2018 Feb;67(2):237–43.
121. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1232–9.
122. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2):323–33; quiz 591.
123. Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, 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.
124. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005 Sep;129(3):807–18.

125. Winter TA, Wright J, Ghosh S, Jahnsen J, Innes A, Round P. Intravenous CDP870, a PEGylated Fab' fragment of a humanized antitumour necrosis factor antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: an exploratory study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Dec;20(11–12):1337–46.
126. Colombel J-F, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2017 May;66(5):839–51.
127. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016 Nov;375(20):1946–60.
128. Singh S, Nguyen GC. Management of Crohn's Disease After Surgical Resection. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017 Sep;46(3):563–75.
129. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2021;16(1):2–17. Available from: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>
130. Knutson D, Greenberg G, Cronau H. Management of Crohn's disease--a practical approach. *Am Fam Physician.* 2003 Aug;68(4):707–14.
131. Lauritano EC, Gabrielli M, Lupascu A, Santoliquido A, Nucera G, Scarpellini E, et al. Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Jul;22(1):31–5.
132. Park SJ, Kim WH, Cheon JH. Clinical characteristics and treatment of inflammatory bowel disease: a comparison of Eastern and Western perspectives. *World J Gastroenterol.* 2014 Sep;20(33):11525–37.
133. Hilmi I, Singh R, Ganesanathan S, Yatim I, Radzi M, Chua ABS, et al. Demography and clinical course of ulcerative colitis in a multiracial Asian population: a nationwide study from Malaysia. *J Dig Dis.* 2009 Feb;10(1):15–20.
134. Wiercinska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Flisiak R, Prokopowicz D. Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in North-Eastern Poland. *World J Gastroenterol.* 2005 May;11(17):2630–3.
135. Can G, Poşul E, Yılmaz B, Can H, Korkmaz U, Ermiş F, et al. Epidemiologic features of inflammatory bowel disease in Western Blacksea region of Turkey for the last 10 years: retrospective cohort study. *Korean J Intern Med.* 2019 May;34(3):519–29.
136. Ozin Y, Kilic MZY, Nadir I, Cakal B, Disibeyaz S, Arhan M, et al. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkey. *J Gastrointest Liver Dis.* 2009 Jun;18(2):157–62.
137. Park SH, Kim YM, Yang S-K, Kim S-H, Byeon J-S, Myung S-J, et al. Clinical features and natural history of ulcerative colitis in Korea. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Mar;13(3):278–83.

138. Vahedi H, Merat S, Momtahn S, Olfati G, Kazzazi A-S, Tabrizian T, et al. Epidemiologic characteristics of 500 patients with inflammatory bowel disease in Iran studied from 2004 through 2007. *Arch Iran Med*. 2009 Sep;12(5):454–60.
139. Anab H, Tez DU, Prof MAN, Ko C. İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI İLE TAKİPLİ HASTALARDA AKTİF DÖNEMDE NÖTROFİL / LENFOSİT ORANININ KLİNİK VE ENDOSKOPİK AKTİVİTE DERECESİYLE İLİŞKİSİ , KALPROTEKTİN , ESR VE CRP İLE. 2020.
140. Jürgens M, Mahachie John JM, Cleynen I, Schnitzler F, Fidder H, van Moerkercke W, et al. Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2011 May;9(5):421-7.e1.
141. Orfanoudaki E, Drygiannakis I, Theodoraki E, Foteinogiannopoulou K, Mantaka A, Koutroubakis IE. Real-life utility and diagnostic accuracy of a home-performed fecal calprotectin test to predict endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease under maintenance treatment with adalimumab. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Dec;33(1S Suppl 1):e777–82.
142. Lee YW, Lee K-M, Lee JM, Chung YY, Kim DB, Kim YJ, et al. The usefulness of fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease activity. *Korean J Intern Med*. 2019 Jan;34(1):72–80.
143. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest*. 1982 Aug;12(4):351–9.
144. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology*. 2002 Aug;123(2):450–60.
145. Arias MT, Vande Casteele N, Vermeire S, de Buck van Overstraeten A, Billiet T, Baert F, et al. A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2015 Mar;13(3):531–8.
146. Sachar DB, Smith H, Chan S, Cohen LB, Lichtiger S, Messer J. Erythrocytic sedimentation rate as a measure of clinical activity in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 1986 Dec;8(6):647–50.
147. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Eichler HG, Vondrovec B, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Mar;159(3):857–63.
148. O'Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, McIrvine A, Rodrick ML, Demling RH, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma*. 1984 Oct;24(10):869–75.

149. Torun S, Tunc BD, Suvak B, Yildiz H, Tas A, Sayilir A, et al. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: a promising marker in predicting disease severity. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Oct;36(5):491–7.
150. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zararsiz G, Küçük H, Gürsoy S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal*. 2013 Jan;27(1):72–6.
151. Bau M, Zacharias P, Ribeiro DA, Boaron L, Steckert Filho A, Kotze PG. Safety Profile Of Anti-Tnf Therapy in Crohn's Disease Management: A Brazilian Single-Center Direct Retrospective Comparison Between Infliximab And Adalimumab. *Arq Gastroenterol*. 2017 Dec;54(4):328–32.
152. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanström H, Caspersen S, et al. Association between tumor necrosis factor- α antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA*. 2014 Jun;311(23):2406–13.
153. Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Diamond RH, Blank M, et al. A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jul;107(7):1051–63.
154. Williams CJM, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Mar;39(5):447–58.