

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TEDAVİSİNDE
BİYOLOJİK AJAN TEDAVİSİNİN RETROSPEKTİF
ANALİZİ

Dr. Hatice METİN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2020

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TEDAVİSİNDE
BİYOLOJİK AJAN TEDAVİSİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Hatice METİN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Doç. Dr. Tuncer TEMEL

ESKİŞEHİR

2020

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr.Hatice METİN'e ait "İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tedavisinde Biyolojik Ajan Tedavisinin Retrospektif Analizi" isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Doç.Dr. Tuncer TEMEL
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof.Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Dr.Öğr. Üyesi Süleyman COŞGUN
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../.....Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim sũresince ve tezimin hazırlanmasında her tũrlũ yardımı benden esirgemeyen tez danışmanım Doç.Dr. Tuncer TEMEL'e, veri analizi ve bulgular konusunda hiçbir yardımı esirgemeyen yũksek oğretim ũyesi sayın Ahmet MUSMUL'a, veri tarama konusunda yardımcı olan bilgi ve iŐlem bũlũmũnden sayın Erkan BOZDAĞ'a, tez sũrecimde her aŐamada yanımda olan değerli eŐim Tufan Fahri METİN'e sonsuz saygı ve teŐekkũrlerimi sunarım.



ÖZET

Metin, H. İnflamatuar Bağırsak Hastalığı Tedavisinde Biyolojik Ajan Tedavisinin Retrospektif Analizi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020. İnflamatuar bağırsak hastalıkları (İBH), Crohn Hastalığı (CH) ve Ülseratif Kolit (ÜK) olmak üzere iki klinik başlık altında tanımlanır. Bu hastalıklar gastrointestinal traktı etkileyen, kronik, tekrarlayıcı ve progresif olan inflamatuvar durumlardır. İnflamatuar bağırsak hastalığının etiyolojisi büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, son araştırmalar bireyin genetik duyarlılığının, dış ortamının, bağırsak mikrobiyal florasının ve immun sistem yanıtının İBH patogeneze dahil olduğunu göstermiştir. İBH'da tedavinin amacı, indüksiyon oluşturup bunun devamını sağlamak ve komplikasyonları önlemektir. Biyolojik ajanlar, remisyona ulaşılması ve idame ettirilmesinde çok etkilidirler. Tez çalışmamızda amacımız, 52 haftalık biyolojik ajan kullanımı sonrası hastalarda klinik ve endoskopik remisyona oranlarının tayinidir. Bu amaçla, tez çalışmamıza; infliximab, adalimumab, vedolizumab ve sertolizumab biyolojik ajanlarından birini, bir yıl süre ile tedavi olarak kullanan 113 İBH olan hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 68'i Crohn, 45'i Ülseratif Kolit tanılıdır. Hastalık tanı yaşları Crohn hastalarında 30,62 (min-maks:10-66), Ülseratif kolit hastalarında 37,80 (14-67) olarak hesaplanmıştır. Crohn hastalarının %45,6'sı (n=31) kadın; %54,4'ü (n=37) erkektir. Ülseratif Kolit hastalarının %42,4'si (n=19) kadın; %57,8'i (n=26) erkektir. Tez çalışmamızda 113 hastadan 83'ü tedavi sonrası klinik remisyondaydı (%74,7). Crohn hastalarında klinik remisyona oranı %77,2 (n=51) ve Ülseratif kolit hastalarında klinik remisyona oranı %71,1 (n=32) olarak ölçüldü. Sonuç olarak, çalışmamızda orta ve şiddetli inflamatuvar bağırsak hastalıklarında anti-TNF tedavisinin etkin ve güvenilir olduğu gösterilebilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı, Crohn Hastalığı, Ülseratif Kolit, Biyolojik Ajan

ABSTRACT

Metin, H. Retrospective Analysis of Biological Agent Treatment in Inflammatory Bowel Disease. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, Medical Specialty Thesis, Eskişehir, 2020. Inflammatory bowel diseases (IBD) is defined under two clinical titles as Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC). These diseases are chronic, recurrent and progressive inflammatory conditions affecting the gastrointestinal tract. Although the etiology of inflammatory bowel disease is largely unknown, recent research has shown that the individual's genetic sensitivity, external environment, intestinal microbial flora, and immune system response are involved in IBD pathogenesis. The purpose of treatment in IBD is to create and maintain induction and prevent complications. Biological agents are very effective in providing and maintaining remission. Our aim in the thesis is to determine the clinical and endoscopic remission rates in patients after 52 weeks of biological agent use. For this purpose, to our thesis; 113 patients with IBD using one of the infliximab, adalimumab, vedolizumab and sertolizumab biological agents as a treatment for one year were included. 68 of these patients are diagnosed with Crohn and 45 with Ulcerative Colitis. Disease diagnosis ages were calculated as 30.62 (min-max: 10-66) in Crohn's patients and 37.80 (14-67) in ulcerative colitis patients. 45.6% (n = 31) of Crohn's patients are women; 54.4% (n = 37) of them are men. 42.4% (n = 19) of ulcerative colitis patients are women; 57.8% (n = 26) are men. In our thesis study, 83 of 113 patients were in clinical remission after treatment (74.7%). The clinical remission rate was 77.2% (n = 51) in patients with Crohn's disease and 71.1% (n = 32) in ulcerative colitis patients. As a result, in our study, it has been shown that anti-TNF treatment is effective and reliable in moderate and severe inflammatory bowel diseases.

Key Words: Inflammatory Bowel Disease, Crohn Disease, Ulcerative Colitis, Biological Agent

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TABLolar	xi
1.GİRİŞ	1
1.1.Tanım	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Epidemiyoloji	2
2.1.1.İnsidans ve Prevalans	2
2.1.2.Demografik Bulgular	3
2.3.Etiyoloji	3
2.4.PatogeneZ	5
2.5.Patoloji	5
2.5.1. Ülseratif Kolit	5
2.5.2. Crohn Hastalığı	6
2.6.Klinik	7
2.6.1.Ülseratif Kolit	7
2.6.2.Crohn Hastalığı	11
2.7.Komplikasyonlar	15
2.7.1.Ülseratif Kolit	15

2.7.2.Crohn Hastalığı	16
2.8.Ekstraintestinal Bulgular	17
2.9.Tedavi	18
2.9.1.Glukokortikosteroidler	18
2.9.2.Budesonid	19
2.9.3.5-Aminosalisilatlar	19
2.9.4.Pürin Analogları	20
2.9.5.Metotreksat	21
2.9.6.Siklosporin	21
2.9.7.Takrolimus	21
2.9.8.Biyolojik Ajanlar	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1.İstatistiksel Analiz	28
4.BULGULAR	30
5.TARTIŞMA	49
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-ASA	5 aminosalisilik asit
6-MP	6-merkaptopürin
ANA	Anti Nükleer Antikor
ANCA	Antinötrofil Stoplazmik Antikor
ASCA	Anti Saccharomyces Cerevisia Antikor
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CDAI	Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi
CDEIS	Crohn Hastalığı Endoskopik Aktivite Skorlaması
CH	Crohn Hastalığı
CRP	C-reaktif Protein
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HLA-B27	Protein insan lökosit antijeni B27
HTCL	Hepatosplenik T hücreli lenfoma
IFN	İnterferon
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
IV	İntravenöz
İBH	İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
MR	Manyetik Rezonans
MTX	Metotreksat
OmpC	Escherichia Coli Dış Membran Porin C Prekürsörü
PGE2	Prostoglandin E 2
PML	Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PPD	Saflaştırılmış Protein Türevi

TBC	Tüberküloz
Th	T helper
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TxA2	Tromboksan A 2
UCEIS	Ülseratif Kolit Endoskopik Aktivite İndeksi
ÜK	Ülseratif Kolit



TABLOLAR

	SAYFA
2.1-İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı İnsidansı (9)	2
2.2-Truelove – Witts Ülseratif Kolit klinik aktivasyon skorlaması (30)	8
2.3-Ülseratif Kolit Endoskopik Aktivite İndeksi (UCEIS) (34)	10
2.4-CDAI (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi)	12
2.5-Crohn Hastalığı Endoskopik Aktivite Skorlaması (CDEIS) (40, 58)	15
4.6-Demografik bulgular	30
4.7-İnfliximab kullanan Crohn hastalarında laboratuvar değerleri	32
4.8-İnfliximab alan Crohn hastalarında tedavi öncesi klinik skorlama * tedavinin 1. yılı klinik skorlama karşılaştırılması çapraz tablo	33
4.9-İnfliximab alan Crohn hastalarında tedavi öncesi endoskopik skorlama * tedavinin 1. yılı endoskopik skorlama karşılaştırılması çapraz tablo	34
4.10-Adalimumab kullanan Crohn hastalarında laboratuvar değerleri	35
4.11-Adalimumab alan Crohn hastalarında tedavi öncesi klinik skorlama * tedavinin 1. yılı klinik skorlama karşılaştırılması çapraz tablo	36
4.12-Adalimumab alan Crohn hastalarında tedavi öncesi endoskopik skorlama * tedavinin 1. yılı endoskopik skorlama karşılaştırılması çapraz tablo	37
4.13-Vedolizumab kullanan Crohn hastalarında laboratuvar değerleri	38
4.14-Vedolizumab alan Crohn hastalarında tedavi öncesi klinik skorlama * tedavinin 1. yılı klinik skorlama karşılaştırılması çapraz tablo	39
4.15-Vedolizumab alan Crohn hastalarında tedavi öncesi endoskopik skorlama * tedavinin 1. yılı endoskopik skorlama karşılaştırılması çapraz tablo	40
4.16-Sertolizumab kullanan Crohn hastalarında laboratuvar değerleri	41
4.17-Sertolizumab alan Crohn hastalarında tedavi öncesi klinik skorlama * tedavinin 1. yılı klinik skorlama karşılaştırılması çapraz tablo	42
4.18-İnfliximab kullanan Ülseratif Kolit hastalarında laboratuvar değerleri	43
4.19-İnfliximab alan Ülseratif Kolit hastalarında tedavi öncesi klinik skorlama * tedavinin 1. yılı klinik skorlama karşılaştırılması çapraz tablo	44

- 4.20-Adalimumab kullanan Ülseratif Kolit hastalarında laboratuvar değerleri 45
- 4.21-Adalimumab alan Ülseratif Kolit hastalarında tedavi öncesi klinik skorlama * tedavinin 1. yılı klinik skorlama karşılaştırılması çapraz tablo 46
- 4.22-Vedolizumab kullanan Ülseratif Kolit hastalarında laboratuvar değerleri 47
- 4.23-Vedolizumab alan Ülseratif Kolit hastalarında tedavi öncesi klinik skorlama * tedavinin 1. yılı klinik skorlama karşılaştırılması çapraz tablo 48



1.GİRİŞ

1.1.Tanım

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), Crohn Hastalığı (CH) ve Ülseratif Kolit (ÜK) olmak üzere iki klinik başlık altında tanımlanır. Bu hastalıklar gastrointestinal traktı etkileyen, kronik, tekrarlayıcı ve progresif olan inflamatuvar durumlardır (1). Her iki hastalık ta erken yetişkinlikte ortaya çıkma eğilimindedir, ancak erken çocukluktan itibaren herhangi bir yaşta ortaya çıkabilirler (2). Crohn Hastalığı, tüm gastrointestinal sistemi (çoğunlukla terminal ileum ve perianal bölge) ağızdan anüse kadar etkileyebilir, apse ve fistül gibi komplikasyonlara neden olabilir (2, 3). Ülseratif Kolit ise esas olarak kolon mukozasını etkiler(2, 3). Ülseratif kolitteki inflamatuvar cevap genellikle mukozaya ve submukozaya sınırlıdır ancak Crohn hastalığındaki inflamasyon, mukozadan serozaya kadar tüm duvar boyunca yayılır ve bu durum sıklıkla darlıklar ve penetran komplikasyonlarla da sonuçlanmaktadır. Bu hastalıklarda klinik; göz, deri ve eklemlerin etkilendiği ektraintestinal bulgular ile de ortaya çıkabilir (2). İnflamatuvar bağırsak hastalığının etiyolojisi büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, son araştırmalar bireyin genetik duyarlılığının, dış ortamının, bağırsak mikrobiyal florasının ve immun sistem yanıtının İBH patogenezi dahil olduğunu göstermiştir (3). İBH tedavisindeki amacımız steroidsiz remisyon, endoskopik düzelme, bağırsak hasarının azaltılması ve komplikasyonların (striktür, fistül, abse vb.) engellenmesi olarak değişmektedir (4). Bu amacı gerçekleştirebilmek için İBH'da gelişen immun sürecin değişik basamaklarını engellemek hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Epidemiyoloji

2.1.1.İnsidans ve Prevalans

İBH görülme sıklığı coğrafi bölge, sosyoekonomik seviye, ırk ve etnik kökene göre değişkenlik göstermektedir. Her iki hastalığa da batı toplumlarında ve sanayileşmiş bölgelerde daha sık rastlanmaktadır. En yüksek insidans oranları Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, İngiltere ve Avustralya'dan bildirilmiştir. Kafkasyalılar ve Askenazi Yahudilerinde daha yaygındır (5). Populasyona dayalı çalışmaların sonucuna göre; Crohn hastalığı ve ülseratif kolit'in insidansı sırasıyla 0.1-16/100.000 ve 0.5-24.5/100.000 arasında değişmektedir (6, 7). Türkiye'den çok merkezli hastane verilerine dayalı bir çalışmada Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı insidansı sırası ile 4.4/100.000 ve 2.2/100.000 olarak bildirilmiştir (8). Türkiye'de İBH prevalansı Crohn hastalığı için 7.7/100.000 ve Ülseratif kolit için 25.2/100.000 arasındadır.

Tablo 2.1-İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı İnsidansı (9)

	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı
Yıllık insidans (Kuzey Amerika)	0-19.2/100.00	0-20.2/100.00
Başlangıç yaşı	2-4. Dekat arası ve 7-9. Dekat arası	2-4. Dekat arası ve 7-9. Dekat arası
Etnik köken	Yahudiler >Yahudi olmayan ırk>Afrikan Amerikalı>İspanyol >Asyalı	Yahudiler >Yahudi olmayan ırk>Afrikan Amerikalı>İspanyol >Asyalı
Kadın /erkek	0.51-1.58	0.34-1.65
Sigara kullanımı	Hastalığı önleyebilir (olasılık %0.58)	Hastalığa neden olabilir (olasılık %1.76)
Monozigot ikizler	%6-18 uyum	%35-58 uyum
Dizigotik ikizler	%0-2 uyum	%4 uyum

2.1.2.Demografik Bulgular

Başlangıç yaşı

İBH'da yaş dağılımı bimodal olup, en sık adolesan ve genç erişkinde görülürken ikinci pik 5.-6. dekatta görülür. İBH en sık 15-35 yaş arasında görülür. Crohn Hastalığında hastaların %25'i 20 yaş altında tanı alırken Ülseratif Kolitte bu oran %20'dir (10). Türkiye verilerine göre her iki hastalık için, 20-29 ve 40-49 yaşlar arasında iki pik saptanmıştır (8).

Cinsiyet

Genel olarak, İBH kadın ve erkekleri eşit olarak etkilese de, şimdiye kadar yapılan çalışmalarda ÜK daha çok erkeklerde görülürken, CH ise daha çok kadınlarda görülmektedir(11, 12). Ülseratif kolit %60 oranında erkeklerde daha sık görülürken, Crohn Hastalığı, yüksek insidanslı bölgelerde, %20-30 oranında kadınlarda daha sık görülür.

Pediyatrik hastalarda crohn hastalığı ve ülseratif kolit dağılımı erişkinlerin tam tersi olup crohn hastalığı erkeklerde sık görülürken, ülseratif kolit kızlarda siktir(11, 13).

İBH epidemiyolojik veri tabanına göre, Türkiye'de cinsiyet dağılımı her iki hastalık için de kadın predominant olup, kadın- erkek oranı crohn hastalığında 1.24, Ülseratif kolit hastalığında 1.27 olarak tespit edilmiştir (8).

2.3.Etiyoloji

İnfamatuvar bağırsak hastalığının etiyolojisi büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, son araştırmalar bireyin genetik duyarlılığının, dış ortamının, bağırsak mikrobiyal florasının ve immun sistem yanıtının İBH patogenezinde dahil olduğunu göstermiştir (3). Sorumlu faktörler genetik ve çevresel faktörler olarak olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.

a-Çevresel Faktörler: Çevresel faktörlerin İnfamatuvar bağırsak hastalığının oluşumuna ve seyrine etkileri tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar İnfamatuvar bağırsak Hastalığının genetik olarak duyarlı kişide değişik antijenler ya da çevresel faktörlere maruz kalma ile gelişebileceği, alevlenme ve remisyonların da bu faktörlerle ilişkili olabileceğini destekler niteliktedir. Prenatal olaylar, anne sütü ile beslenme, çocukluk çağı enfeksiyonları, mikrobiyal ajanlar, sigara içimi, oral kontraseptifler, diyet, hijyen, meslek, eğitim, iklim, stres, psikolojik faktörler, appendektomi, tonsillektomi, kan transfüzyonu, hayvanlarla temas, fiziksel aktivite ve diğer çevresel faktörler hastalığın ortaya çıkmasına ya da alevlenmesine yol açabilir(14).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar hastalığın alevlenmesine yol açabilirler. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların, prostanooidlerin azalması, lökosit adheransı ve migrasyonunun arttırılması ile intestinal bariyeri değiştirerek etkili oldukları düşünülmektedir(15).

Sigara içenlerde Ülseratif Kolit görülme sıklığının içmeyenlere göre daha azdır. Sigarayı bırakanlarda ise hastalık alevlenebilir. Nikotinin bu etkisi, IL-10 üretimini engelleyerek, Th2 hücre yolunu baskılamasına ve kolondaki mukus yapısını değiştirmesine bağlı olduğu gösterilmiştir. Crohn Hastalığında ise tam tersi olarak sigara bir risk faktörüdür. Nikotinin vasküler prostasiklin yapımını baskılayarak Crohn hastalığında en erken görülen lezyon olan mikrotrombüs oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (16, 17).

Bağırsak florası da İnfamatuvar bağırsak hastalığının gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotikler ve probiyotikler hastalarda yararlı olmaktadır (18).

Enfeksiyöz ajanların da etyolojide etken olabileceği ileri sürülmüştür. İBH olan bazı kişilerde, dışkıda, Shigella, E.coli, Campylobacter, Yersinia ve Salmonella gibi bakteriler üretilmiştir. Mycobacterium paratuberculosis, Crohn Hastalığı olan bazı hastaların dokularında izole edilmiştir (19). Ayrıca, Kızamık virus enfeksiyonunu perinatal veya çocukluk döneminde geçirenlerde Crohn hastalığının daha sık görülebileceği gösterilmiştir (20, 21).

b-Genetik Faktörler: İnfamatuvar bağırsak hastalığında genetik yatkınlık varsayımını destekleyen faktörler; hastalığın aile içi dağılımı, tek yumurta ikizlerinde görülmesi, değişik risk gruplarında özellikle Yahudi ırkında artmış prevalansı ve bazı genetik hastalıklarla birlikte görülmesidir (Turner sendromu, Glikojen depo hastalıkları).

İnfamatuvar bağırsak hastalığı %5-10 oranında ailesel geçişlidir. Crohn hastalığında, tek yumurta ikizlerinde fenotipik uyum %50-75 oranındadır ve Crohn Hastalığı gelişme riski normal popülasyona göre 800 kat fazladır. Ülseratif Kolitte tek yumurta ikizleri arası fenotipik uyum %10-20 kadardır (1).

2.4.Patogenez

İBH'da temel patofizyolojik mekanizmanın, Th1 ve Th2 lenfositlerinin aktivasyonunda bir bozukluk ya da proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-alfa, IFN-gama, TxA2) ile antiinflamatuvar sitokinler (IL-1, TNF bağlayan proteinler, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, PGE2) arasındaki dengenin bozulması olduğu düşünülmektedir. Th1 hücreleri inflamatuvar yanıtta abartılı olarak artar ve bu yanıtın süregenliğini sağlayan proinflamatuvar sitokinleri salgırlar, Th2 hücreleri ise antiinflamatuvar sitokinleri salgırlar. Crohn hastalığında Th1 lenfositler aktive olur ve IL-2 ile IFN-gama yapımını sağlar. Ülseratif kolitte ise Th2 lenfosit sitokinleri olan IL-4 ve IL-10 artar (22).

2.5.Patoloji

2.5.1. Ülseratif Kolit

Makroskopik Özellikler:

Ülseratif kolit kolon mukozasında sınırlı idiyopatik inflamatuvar bir patolojidir. Montreal sınıflamasına göre inflamasyonun kolondaki yaygınlığına bakılarak üçe ayrılır. Rektuma sınırlı hastalık distal tutulumlu, splenik fleksuraya kadar uzanan hastalık sol kolon tutulumlu, splenik fleksurayı aşan hastalık pankolit olarak isimlendirilir. Ülseratif kolit anorektal bileşmeden

başlayıp kolon boyunca diffüz kesintisiz ve simetrik olarak proksimale doğru yayılır. İnflamasyonlu bölge keskin bir şekilde sonlanarak normal mukozaya geçiş olur. Hemen her zaman rektum tutulumu vardır. Tüm kolon tutulduğunda hastaların %10-20'sinde inflamasyon terminal ileumun 1-2 cm'lik kısmına kadar yayılır. Bu backwash ileit olarak adlandırılır. Hafif inflamasyonda mukoza eritematözdür ve zımpara kağıdı gibi ince granüler yüzeye sahiptir. Daha şiddetli hastalıkta mukoza hemorajik, ödematöz ve ülseredir. Fulminan hastalığı olanlarda bağırsak duvarının incelendiği ve mukozada şiddetli ülserlerin olduğu bir toksik kolon veya megakolon gelişebilir (23).

Mikroskopik Özellikler:

Ülseratif Kolit, mukoza ve süperfisiyel submukoza ile sınırlıdır. Histolojik görünümde kolonun kript yapısı distorsiyonedir ve bazı hastalarda bazal plazma hücreleri ve multiple bazal lenfoid agregatlar vardır. Mukozal vasküler konjesyonla birlikte ödem, fokal hemoraji ve nötrofilleri, lenfositleri, plazma hücrelerini ve makrofajları içeren inflamatuvar bir hücre infiltrasyonu bulunabilir. Nötrofiller özellikle kriptlerde epiteli invaze ederek kriptite ve sonunda kript apselerine neden olur (23).

2.5.2. Crohn Hastalığı

Makroskopik Özellikler:

Gastrointestinal kanalda ağızdan anüse kadar her hangi bir bölgeyi tutabilir. Tutulum atlamalı olup, arada sağlam bölgeler bırakır. En sık ileoçekal bölgeye lokalize olur. Transmural tutulum yapar. Kaldırım taşı görünümü crohn hastalığı için karakteristiktir. Aktif crohn hastalığı fokal inflamasyon ve düzelmesi ile fibrosis ve barsağın daralmasına neden olan fistül traktının oluşumu ile karakterizedir (23).

Mikroskopik Özellikler:

En erken lezyonlar aftöz ülserasyonlar ve fokal kript apseleridir. Fokal kript apselerinde dağınık makrofaj kümeleşmeleri vardır. Bunlar bağırsak duvarının tüm tabakalarında nonkazeifiye granülomalar oluştururlar (23).

2.6.Klinik

2.6.1.Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit kolonun mukoza tabakasına sınırlı bölümlerinin tekrarlayan inflamasyonu ile karakterizedir. En sık rektumda görülür, kolonun diğer bölümlerine süreklilik arz ederek yayılır. Ülseratif kolitte genellikle sık tekrarlayan kanlı ishal şikayetleri mevcuttur. Semptomları kolik tarzda karın ağrısı, sıkışma ve tenesmus içerir. Hastalarda ateş, halsizlik ve kilo kaybı olabilir. Hastalığa bağlı rektal inflamasyon, kanlı ve/veya mukuslu ishale yol açar. Rektal ödem ise tenesmus şikayetine yol açar (24). ÜK genellikle adolesan dönem ve 3. dekatlar arasında belirti gösterir (5).

Ülseratif Kolit tutulum yerine göre üçe ayrılır. Rektum ve sigmoid kolon tutulumu, distal tutulumlu; sol hepatic fleksuraya kadar olan tutulum sol kolon tutulumlu; tüm kolonun tutulumu pankolit olarak sınıflandırılır. Distal tutulumlu Ülseratif Kolit en hafif formdur ve %25-30 oranında görülür. Hastalarda kanlı / mukuslu ishal, tenesmus gibi şikayetler vardır. Hastalık çoğunlukla rektumla sınırlı kalır, ancak hastaların 10-40%'ında inflamasyon proksimale ilerler ve hastaların yaklaşık %20'si kolektomiye giderler (25). Sol kolon tutulumlu Ülseratif Kolit %40 oranında görülür. Hastalarda sol kadran ağrısı, tenesmus, acil tuvalet ihtiyacı, rektal kanama, kabızlık veya ishal gibi şikayetler bulunabilir. Pankolit durumunda karın ağrısı, kilo kaybı, kanlı ishal, tenesmus şikayetleri olabilir. Kolonun emilim kapasitesi de bozulduğu için anemi gibi yandaş bulgular da görülebilir (26). Toksik megakolon, ülseratif kolonun en ağır klinik formatıdır ve daha çok pankolit hastalarında görülür. Hastalarda ateş, halsizlik, ağır kramplar, karın ağrısı, karında hassasiyet olabilir (26). Ülseratif Kolit çekum ve ileumu nadiren tutar. Terminal ileum'un tutulduğu

duruma backwash ileitis denir. Backwash terimi ileum mukozasının çekum içeriğine maruz kalması sonucunda geriye doğru olan inflamasyona verilen addır (27).

Hastalığın ağırlığını tanımlayan kriterler ilk olarak Truelove ve Witts tarafından tanımlanmıştır (28). Tuvalet ihtiyacı az, kramp hissetmeyen ve günde 4'ten az dışkı çıkaran hastalar hafif belirti göstermektedir. Acil tuvalet ihtiyacı ve günde 4-6 kez dışkı çıkartan hastaların orta ağırlıkta Ülseratif Kolit hastası olduğu belirtilmiştir. Ağır Ülseratif Kolit durumunda günde 6'dan fazla dışkılama, gece boyunca tuvalet ihtiyacı, tenezm ve inkontinans, subfebril ateş, terleme, halsizlik ve kilo kaybı görülür. Bu hastalarda, anemi, lökositoz ve hipoalbuminemi görülebilir (29).

Tablo 2.2-Truelove – Witts Ülseratif Kolit klinik aktivasyon skorlaması (30)

	hafif	orta	şiddetli
Kanlı ishal/gün	<4	4-6	≥6
Nabız	<90 bpm	≤90 bpm	>90 bpm
Ateş	<37.5 °C	≤37.8 °C	>37.8 °C
Hemoglobin	>11.5 g/dl	≥10.5 g/dl	<10.5 g/dl
Sedimentasyon	<20 mm/h	≤30 mm/h	>30 mm/h
CRP	normal	≤30 mg/L	>30 mg/L

Anamnezde sorulması gerekenler geçmişte ishal ve kanama semptomları, son dönemde hastanın tuvalet ihtiyacı, tuvaletini tutamama, kilo kaybı, artrit, bel ağrısı, cilt tahrişi, göz iltihabı ve ağızda ülserasyon gibi bilgilerdir. Alışkanlıklar (sigara kullanımı, vs.) seyahatler, enfeksiyonlar, kullanılan ilaçlar, aile öyküsü ve kanser geçmişi sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede sol kolonda sadece derin palpasyonda hafif ağrı dışında patolojik bulguya rastlanmaz. Ağır hastalık durumunda hassasiyet daha yaygındır. Karında şişkinlik, hassasiyet, oskültasyonda bağırsak

seslerinin azalması ani gelişen kolit veya toksik megakolon göstergeleridir. Sistemik muayenede hastalarda kronik hastalık anemisi, konjuktivit, eritema nodozum, piyodermi veya büyük eklemlerde artrit görülebilir.

Laboratuarda tam kan sayımı, ayrıntılı biyokimyasal inceleme, akut faz reaktanları görülmeli, gaitada kalprotektin, mikroskopik inceleme ve gaita kültürü bakılmalıdır. Gaitada kalprotektin, hastalık aktivasyonunu değerlendirmede de kullanılır (31, 32).

Serolojik testler; Anti Saccharomyces Cerevisia Antikor (ASCA) ve pANCA'dır. ASCA Crohn Hastalığında %60 oranında pozitifdir (33, 34). Ülseratif Kolit hastalarında pANCA prevalansı %50-%80 arasındadır, bu değerler hastalık süresince korunur. pANCA Crohn hastalarının %31'inde de pozitif bulunmaktadır.

Ülseratif Kolitte endoskopide tipik olarak eritem, ödem, damarsal düzenin kaybolması, mukozada granülasyon, spontane kanamaya eğilim, yalancı polipler, erozyonlar ve ülserler görülebilir. Hastalık yayılımı rektum bölgesinde başlayıp proksimale ilerleyen kesintisiz bir iltihaba neden olur. İnflamasyonda mukoza eritemli, ödemli görünümüdür ve granüler yapı gösterir. Bağırsak mukozası ileri derecede frajildir ve toplu iğne başı şeklinde minik kanamalar görülebilir. Ülserler arasında normal mukoza yoktur ve birbiriyle devamlılık gösterir niteliktedir.

Tablo 2.3-Ülseratif Kolit Endoskopik Aktivite İndeksi (UCEIS) (34)

Tanımlayıcı	Likert ölçeği	Tanım
Vasküler patern	Normal (0)	Kapillerlerin açıkça görüldüğü ya da hafif kaybolduğu normal vasküler patern
	Yamalı tarzda kaybolmuş (1)	Vasküler paternin yamalı tarzda kaybolması
	Tamamen kaybolmuş (2)	Vasküler paternin tamamen kaybolması
Kanama	Yok (0)	Görünen kan olmaması
	Mukozal (1)	Yüzeyde, pıhtılaşmış, yıkamayla kolayca uzaklaştırılabilen, pıhtılaşmış kan parçacıkları
	Hafif luminal (2)	Lümende hafif kan görülmesi
	Şiddetli luminal (3)	Yıkama sonrası bile endoskopun önünde luminal ya da intraluminal sızıntı şeklinde kanama görülmesi
Erozyon ve ülser	Yok (0)	Normal mukozaya, görünürde erozyon ya da ülser olmaması
	Erozyon (1)	Sarı ya da beyaz renkli, üzeri düz, <5 mm mukozal defektler
	Yüzeyel ülser (2)	Yüzeyel, üzeri fibrinle kaplı, >5mm mukozal defektler
	Derin ülser (3)	Kenarları mukozadan hafif yüksek, orta kısmı derin olan mukozal defektler

Görüntülemelerde direk grafi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) kullanılabilir. Direk grafi, şiddetli hastalıkta hava dolu bağırsakta haustrasyonun olup olmadığını ya da yaygın dilatasyonu (toksik megakolon ayırıcı tanısında) gösterebilir. Kolon segmentlerinde bağırsak konturlarında ödeme bağlı olarak parmakla basılmış görünümü 'thumbprinting'

olabilir. Ancak bu bulgu Ülseratif Kolite özgü değildir. Ayrıca Ülseratif Kolitin kronik dönemlerinde kolonun haustrasyonlarının kaybına bağlı olarak kolon segmentlerinin düz “kurşun boru” görüntüsü olabilir (35). Manyetik rezonans inflamasyon varlığını araştırmak için kullanılabilir. Ancak hassasiyet ve özgüllüğü kolonoskopiden daha düşüktür. İBH’da erken bulgu olan mukozal değişiklikler, MR da kontrast madde verilmesi ile görülebilirler (36).

2.6.2.Crohn Hastalığı

Crohn Hastalığı, gastrointestinal sistemde ağızdan anüse kadar her yeri tutabilen, atlamalı ve transmural tutulum yapan, inflamatuvar bir hastalıktır. En sık terminal ileum ve çekumu tutar. Remisyon ve alevlenmelerle seyreder. Histolojik belirleyici bulgusu non kazeifiye granülomlardır ancak hastaların sadece %30’unda bulunur ve tanı için şart değildir.

Bu hastalıktaki transmural tutulum striktür ve fistül gibi bağırsak komplikasyonlarına eğilim yaratır. CH’ındaki inflamasyon şekli Ülseratif Koliddeki gibi yüzeysel lezyonlar şeklinde olabileceği gibi, bağırsak duvarını penetre eden fibröz-striktürel oluşumlara, mezenterik inflamatuvar kitlelere ya da bağırsakları çepeçevre saran apselerin eşlik ettiği fistüllere neden olabilir (37). Ülseratif Kolid cerrahi olarak kolon rezeksiyonu ile küre kavuşma şansına sahipken Crohn hastalarında cerrahi rezeksiyon yerinde ve diğer alanlarda hastalık tekrarlama eğilimindedir (38).

Hastalığın klinik şiddetini belirlemek için çoğunlukla Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) kullanılır. Klinik pratikte hastalığın ağırlığı; inflamatuvar semptomlar, obstrüksiyon, fistülizasyon, apse oluşumu, sistemik komplikasyonlar ve hastanın yaşam kalitesine etkisine göre değerlendirilir (30, 39, 40)

Tablo 2.4-CDAI (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi)

Yedi günlük cıvık veya çok yumuşak dışkılama sayısı	X2
Yedi günlük karın ağrısı (yok:0, hafif: 1, orta: 2, şiddetli: 3)	X5
Yedi günlük genel iyilik hali (iyi:0, normalin hafif altında:1, daha kötü: 2, oldukça kötü:3, çok kötü:4)	
Crohn hastalığı ile ilişkili diğer semptom ve bulgular (0-6) (her bir bulgu için 1 puan ekle, total 0-6) -Artrit veya artralji -İritis veya üveitis -Eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, aftöz stomatit -Fissür, anal fistül ve perirektal apse -Diğer intestinal fistüller -Ateş (>38, son haftada)	X20
Diyare için loperamid veya opiat kullanımı (hayır:0, evet:1)	X30
Abdominal kitle (yok:0, şüpheli:2, var:5)	X10
Hematokrit: Erkek: 47-hct Kadın:42-hct	X6
Ağırlık 100 x (1-şimdiki ağırlık/normal ağırlık)	

<150 remisyonda hastalar

150-220 hafif aktivite

221-400 orta aktivite

>400 ağır aktivite

Crohn Hastalığında en sık semptom kronik ishaldir. Hastaların %60'ında karın ağrısı ve kilo kaybı görülür. Karın ağrısı ve postprandiyal ağrı en sık görülen semptom iken bunlara diyare, rektal kanama, nokturnal bağırsak hareketleri, ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı sıklıkla eşlik eder (41).

Karın ağrısı Crohn hastalarında Ülseratif Kolitten daha sık görülür bunun nedeni ise Crohn Hastalığında transmural bağırsak tutulumuna bağlı olarak seroza ve peritonda yerleşik ağrı reseptörlerinin uyarılmasıdır. Hastalık sırasında görülebilecek en sık ekstraintestinal semptomlar periferik ya da aksiyel artrit gibi kas iskelet sistemi hastalıkları ya da primer eritema nodosum gibi cilt bulguları olabilir. Ekstraintestinal semptomlar, kolon tutulumu olan hastalarda daha sık görülür (42). Hastalığın erken yaşta başlaması, ilk tanı anında perianal hastalık olması, endoskopide şiddetli hastalık varlığı, steroid gereksinimi, serolojik testlerin (ASCA vs.) pozitifliği kötü prognozu gösterir (43, 44).

Üst gastrointestinal sistem tutulumlu Crohn Hastalığı; çoğunlukla ince ya da kalın bağırsak tutulumuna eşlik eder (45, 46).

Proksimal ince bağırsak tutulumlu Crohn Hastalığı, jejunoileitis olarak adlandırılır. Genellikle hastalar kusma, ishal, kramp şeklinde karın ağrısı ve kilo kaybı gibi semptomlarla karşımıza çıkarlar (26).

İleum ve çekum tutulumlu Crohn Hastalığında hastaların sağ alt kadranda ağrısı, kanamalı/kanamasız ishal, ateş, kilo kaybı, gece terlemesi gibi semptomları olur. Ağrı çoğunlukla postprandial ve kramp tarzındadır. Bazen ağrıya bulantı ve kusma eşlik edebilir. Bu durumda tablo akut apandisit tablosunu taklit edebilir.

Kolon tutulumu; hastalık, hastaların yaklaşık %15'inde kolona sınırlıdır. İshal, rektal kanama, tenesmus gibi şikayetlere neden olabilir ve Ülseratif Kolit ile karışabilir. Ancak Crohn Hastalığında kolon tutulumunda perianal bulgular (apse, skin tag veya fistül) gibi bulgular Ülseratif Kolite göre daha sıktır. Ülseratif Kolitte rektum her zaman tutulmuş iken, Crohn Hastalığında genellikle korunur (47).

Perianal tutulum Crohn hastalarının %25'inde hastalığın seyri sırasında görülebilir ve genellikle de kolon tutulumuyla beraberdir. Perianal apse ya da fistüle neden olur (48).

Crohn Hastalığında laboratuvarında anemi, lökositoz, trombositoz sık görülür. Nonspesifik akut faz reaktanlarında (C-reaktif protein, eritrosit

sedimentasyon hızı) artış sık görülür (49, 50). Anemi; demir, b12, folik asit emilim eksikliğine ya da kronik hastalığa bağlı olabilir. Hastalarda, kronik ishal nedenli elektrolit bozuklukları görülebilir. Malabsorbsiyona bağlı serum albümini düşük saptanabilir (51). ASCA pozitifliği ve Escherichia colinin dış membranına karşı oluşan antikörlerin (OmpC) varlığı Crohn Hastalığı için yüksek özgüllüğe sahiptir.

Görüntülemelerde çift kontrast grafiler, BT ve MR kullanılabilir. Çift kontrastlı grafiler mukozal aftöz ülserleri ve hastalığın yaygınlığını, kolonun esneyebilirliğini ve striktürlerin varlığını belirlemede faydalıdır. Ayrıca endoskopik olarak ulaşılamayan ince bağırsak segmentleri hakkında fikir verirler. BT, akut hastalıkta apse, obstrüksiyon gibi lümen dışı komplikasyonların ayırıcı tanısında kullanılır. MR, inflamasyonun aktivitesini ve perianal hastalığı görüntülemelerde kullanılır (52, 53)

Endoskopi, primer tanı aracıdır. Terminal ileum ve kolon tutulumunu göstermede, Ülseratif Kolitten ayırt etmede, hastalık şiddetini belirlemede, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır. Crohn Hastalığının en erken endoskopik bulgusu aftöz ülserlerdir. Aftöz ülserler sıklıkla multipldir ve aralarındaki mukoza normaldir. Crohn Hastalığında ayırıcı bulgular; rektal tutulumda diffüz yaygın inflamasyonun olmaması, mukozal vaskülaritenin artmamış olması, mukozal hassasiyetin olmadığı, aktif hastalık bölgelerinin normal mukoza alanlarıyla çevrelendiği ve derin keskin sınırlı ülserler, nodüler mukozanın lineer ülserlerle kesildiği 'kaldırım taşı' manzarasının olmasıdır. Crohn hastalarının endoskopik bulgularının incelendiği prospektif bir çalışmada %93 oranında süperfisyal erozyonlar, %74 derin erozyonlar, %48 mukozal ödem, %44 eritem, %41 psödopolip, %10 aftöz ülserler, %8 ülsere stenoz ve % 2 ülsere olmayan stenoz görülmüştür (54). Benzer endoskopik bulgular özofagus, mide ve duodenumda da bulunabilir ve genellikle ince ya da kalın bağırsak tutulumu ile beraberdir (55). Granülomatoz aktif gastrit varlığında Helicobacter pylori 'nin de biyopsi materyalinde bulunmadığı durumlarda akla mutlaka tüberküloz ve CH gelmelidir (56). Kapsül endoskopi ince bağırsakta standart endoskopi ile ulaşılamayan bölgelerdeki CH'ını belirleyebilmek için kullanılır. Şüpheli lezyonları belirlemede bu yöntem BT

enterografi veya ince bağırsak enteroklizisi gibi konvansiyonel yöntemlerden daha hassastır (57).

Terminal ileum ve kolondaki hastalığın şiddetini belirlemek üzere endoskopik aktivasyon skorlaması kullanılır.

Tablo 2.5-Crohn Hastalığı Endoskopik Aktivite Skorlaması (CDEIS) (40, 58)

	Rektum	Sigmoid ve sol kolon	Transvers kolon	Sağ kolon	İleum	Toplam
Derin ülser (var:12 yok:0)						a
Yüzeyel ülser (var:6 yok:0)						b
Hastalıktan etkilenen yüzey (cm)						c
Ülsere yüzey (cm)						d
$a + b + c + d = A$						
İncelenen segment sayısı = n						
A'nın n'e oranı = B						
Ülsere stenoz var ise 3, yok ise 0 → C						
Ülsere olmayan stenoz var ise 3, yok ise 0 → D						
Toplam skor $A + B + C + D = \text{CDEIS}$						

CDEIS \geq 12 : ciddi hastalık

CDEIS 9-12 : orta hastalık

CDEIS 3-9 : hafif hastalık

CDEIS 0-3 : remisyonda

2.7.Komplikasyonlar

2.7.1.Ülseratif Kolit

Toksik megakolon; şiddetli atakları olan ülseratif kolit hastalarında haustrasyonun kaybı ile birlikte transvers kolon çapının 5-6 cm'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktadır (9).

Perforasyon; lokal komplikasyonların en tehlikelidir. toksik megakolona sekonder gelişen perforasyonun mortalite oranı yaklaşık %15'tir. Ayrıca ciddi ülserasyon ve toksik koliti olan hastalarda dilatasyon gelişmeden perforasyon görülebilir (9).

Striktürler, hastaların% 5-10'unda görülür ve Ülseratif Kolitli hastalarda neoplazinin altında yatan neden olabileceği akla gelmelidir. Kolonoskopinin geçişine izin vermeyen striktürlerin, aksi kanıtlanana kadar malign olduğu düşünülmelidir (9).

Kolon kanseri; kronik kolonik inflamasyon kolorektal malignite gelişimi için bir risk faktörüdür (59). Kolon kanseri için risk faktörleri arasında; ülseratif kolitin yaygınlığı ve süresi, eşlik eden primer sklerozan kolanjit varlığı, ailede sporadik kolorektal kanser öyküsü olması, histolojik olarak inflamasyonun şiddetli olması ve genç yaşta başlayan kolit yer alır (60). Ülseratif koliti olan hastalarda özellikle kolit ile ilişkili kanser gelişme riski yüksektir (61, 62). Tanıdan 10 yıl sonra bu risk % 2, 20 yıl sonra% 8 ve 30 yıllık hastalıktan sonra % 18 olarak tahmin edilmektedir (60). Ülseratif kolit ilişkili kanser, normal popülasyonda gelişen sporadik kolorektal kanserlere göre daha yüksek mortalite riskine sahiptir.

2.7.2.Crohn Hastalığı

Apse ve fistül; Crohn Hastalığında, transmural tutulum yapması nedeniyle, fistül oluşumu ve apse oluşumu görülebilir. İntraabdominal ve pelvik apseler hastalığın seyri boyunca Crohn hastalarının % 10-30'unda görülür (9). Fistüller, bazen traktüse ya da organ lümenine açılabilir. Böylece enteroenterik, enterokolik, gastrokolik, vezikorektal, rektovezikal, rektovajinal gibi fistüllerin oluşumuna neden olurlar.

Adhezyonlar ve perforasyon; Crohn Hastalığı transmural bir süreç olduğundan serozada sık adezyon görülür. Bu adezyonlar, fistül oluşumunu kolaylaştırdığı gibi serbest perforasyon insidansını da azaltırlar (9). Perforasyon hastaların yaklaşık % 1-2'sinde, genellikle ileumda, bazen de

jejunumda görülür ya da toksik megakolonun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar (9).

Obstrüksiyon; Crohn Hastalığının doğal seyrinde, hastaların %40'ında intestinal obstrüksiyonlar görülebilir (23).

2.8.Ekstraintestinal Bulgular

Periferik artrit; İBH'nın en sık ekstraintestinal belirtisi artrittir (63). Oligoartrit ya da poliartrit şeklinde görülebilir (23).

Aksiyal artrit; Ankilozan spondilit inflamatuvar bağırsak hastalığı ile birlikte görülebilir ancak hastalığın aktivitesi bağırsak hastalığının aktivitesi ile ilişkili değildir ve bağırsak hastalığının tedavi edilmesi spondiliti etkilemez (64). Ülseratif Kolitli hastalarda ankilozan spondilit riski 30 kat daha yüksektir. Ülseratif Kolitte HLA-B27 insidansında artış olmamasına rağmen, Ülseratif Kolit ve ankilozan spondilit birlikteliği olan hastaların %80'inde HLA-B27 pozitifdir.

Osteoporoz ve ya osteopeni; İBH olan kişilerin yaklaşık %50'sinde görülür (65). Bir çalışmada, İBH olan grupta, kontrol grubuna göre kemik kırığı insidansı %40 daha yüksek bulunmuştur (66).

Hepatobiliyer komplikasyonlar; Yağlı karaciğer, perikolanjit, kronik aktif hepatit, portal ven trombozu, ilaca bağlı pankreatit ve siroz inflamatuvar bağırsak hastalığının hepatik komplikasyonlarından. Safra yolları komplikasyonları arasında ise sklerozan kolanjit ve safra taşı sayılmaktadır. Sklerozan kolanjit, Ülseratif Kolute %1-4 oranında eşlik eder.

Renal Komplikasyonlar; İnflamatuvar bağırsak hastalarında renal taş oranı %1-25 oranındadır ve toplumdaki normal sıklığından birkaç kat fazla görülür (67). kalsiyum oksalat taşları, ince bağırsak tutulumu olan ve kolonda emilim sorunu olmayan Crohn hastalarında görülür (68).

Dermatolojik Bulgular; İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında iki yaygın cilt bulgusu bulunur. Eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum. Bu cilt

bulgularının aktivitesi bağırsak hastalığınıninkiyle korelasyon gösterir ve bağırsak hastalığının tedavisi ile düzelir.

Göz Komplikasyonları; İBH'nın yaklaşık %0.3-5'inde göz komplikasyonları olabilir. İBH'da izlenen göz komplikasyonları üveit ve episklerittir (69).

Tromboembolik Komplikasyonlar; İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan kişilerde %1-2 oranında tromboembolik komplikasyonlar olabilir (69). Derin ven trombozu ve pulmoner emboli aktif hastalık sürecinde görülebilir. İBH tanılı hastalarda derin ven trombozu ve pulmoner emboli riski normal topluma göre 3-4 kat daha fazladır.

2.9.Tedavi

İBH'da tedavinin amacı, indüksiyon oluşturup bunun devamını sağlamak ve komplikasyonları önlemektir. Konvansiyonel tedavide 5-aminosalisilatlar ve kortikosteroidler kullanılmaktadır. Tedaviye yanıtız hastalar için kullanılan immunsupresif ve biyolojik ajanlar, günümüzde, İBH'nın doğal seyrini değiştirmek için daha erken dönemlerde kullanılmaya başlanmıştır (70). İBH'nın patogenezinde immunitenin önemli yeri vardır. Bu nedenle tedavide immunsupresif ilaçların yeri önemlidir. Anti tümör nekroz faktör (Anti-TNF) antikolar, İBH ve birçok immun sistem hastalığının tedavisinde kullanılan monoklonal antikolardır. Monoklonal antikolar, remisyunun sağlanması ve idame ettirilmesinde çok etkilidirler (71).

2.9.1.Glukokortikosteroidler

Orta ve ağır aktiviteli İBH'da remisyunun sağlanması amacıyla kullanılan temel ilaçlardandır (72). İdame tedavide yan etkileri nedeniyle

kullanılmazlar. Konvansiyonel kortikosteroid kullanımında prednizolon 40-60 mg/gün, metil prednizolon 32-48 mg/gün 14 gün içinde remisyona sağlandıktan sonra haftada bir 4-5 mg azaltılarak kesilir.

Ülseratif kolitte kortikosteroid tedavisi hastalığın tutulum yeri ve şiddetine göre belirlenir. Hafif orta derecede aktif sol kolit ve proktitin tedavisinde steroidler, genellikle topikal ve oral 5-aminosalisilik asit (5-ASA) ile düzelmeyen hastalarda kullanılır. Hafif orta derecede aktif ekstensif kolitin tedavisinde de benzer şekilde ilk tedavi seçeneği olan 5-ASA tedavisine yanıt yoksa kullanılması düşünülür (73).

Crohn hastalığında kortikosteroidler klinik remisyona sağlanmasında yüksek etkinliğe sahip olup birinci basamak tedavisinde kullanılır.

Steroid preparatları batın içi enfeksiyon odağı ya da perineal bölgede absesi olan hastalarda drenaj ve/veya antibiyotik tedavisi ile enfeksiyon kontrolü sağlanmadan kullanılmamalıdır.

2.9.2. Budesonid

Orta- hafif aktiviteli, terminal ileum tutulumlu Crohn hastalığında kullanılabilir. Başlangıç tedavisi 9 gramdır. İlk 3 aydan sonra 6 grama inilmeli ve azaltılarak maksimum 6 ayda kesilmelidir. Budesonid'in lokal formu da mevcut olup enema şeklinde kullanılabilir.

Sol kolon tutulumlu Ülseratif kolit ve Crohn hastalarında geçici bir süre sistemik tedaviye ek olarak, lokal ve oral 5-ASA tedavisine yanıt vermeyen hastalarda uygulanmalıdır (73, 74).

2.9.3.5- Aminosalisilatlar

5-Aminosalisilat grubu ilaçlar sulfasalazin, mesalazin, olsalazin, balsalazid şeklinde sıralanabilir. Ülkemizde mesalazin ve sulfasalazin bulunmaktadır. 5-ASA antiinflamatuar ve immünsüpresan etkileri olan bir moleküldür. 5-ASA'lar Crohn Hastalığında remisyona indüksiyon tedavisinde

kullanılırlar ancak remisyona sürdürülmesinde etkisizdirler. Ülseratif Kolit'te hem remisyona indüksiyonda hem remisyona idamesinde kullanılabilirler (75).

Sülfasalazin; yan etkilerinden dolayı çok sık kullanılmamaktadır. Sülfasalazinin sık görülen yan etkileri bulantı ve baş ağrısıdır. Raş, hemolitik anemi, hepatik toksisite de görülebilir.

Mesalazin; yapılan bir çalışmada, hem aktif Crohn Hastalığında hem de Crohn Hastalığının remisyonda, plaseboya göre daha etkili bulunmuştur (76). Sol kolon ve distal kolon tutulumlu aktif Ülseratif Kolitte oral ve topikal form birlikte kullanılır. 4 gram/gün doz en etkili dozdur. 2-3 gram/gün doz, aktif Ülseratif Kolit tedavisinde kullanılır. 1-2 gram/gün doz Ülseratif Kolitte idame tedavide kullanılır (77). Mesalazin ile ilişkili diyare, baş ağrısı, bulantı, döküntü gibi yan etkiler bildirilmiştir.

2.9.4.Pürin Analogları

Azatioprin ve 6-merkaptopürin (6-MP) steroid bağımlı İBH'nın tedavisinde sıklıkla kullanılan pürin analoglarıdır. Etkilerini ortalama 2-3 ayda gösterirler, bu nedenle remisyona indüksiyon tedavisinde yerleri yoktur (78, 79). Bu immün modülatör ilaçların ülseratif kolit ve crohn hastalığının idame tedavisindeki ve crohn hastalığında görülen aktif perianal hastalık ve fistüllerin iyileştirilmesindeki rolleri umut vericidir (78, 79). Ayrıca 6-MP ve azatiopirin crohn hastalığının postoperatif profilaksisinde de etkilidir.

Bu ilaçlarla ilgili erken dönemde görülebilen, dozdan bağımsız olarak ortaya çıkan hepatit, pnemonitis, artrit ve ateşin yanında, ciddi olarak kabul edilen pankreatit tablosu ise hastaların %4'ünde meydana gelmektedir. Akut pankreatit geçiren hastalara tekrar tiopurin verilmesi önerilmemektedir. Bu ilaçların kullanımı sırasında lenfoma riski göz önünde bulundurulmalıdır (80). Hepatosplenik T hücreli lenfoma (HTCL) tiopurin kullanan hastalarda nadir de olsa görülebilen fatal bir lenfoma türü olup sıklıkla 10-35 yaşları arasında ve erkek cinsiyette görülmektedir.

2.9.5.Metotreksat

Metotreksat (MTX) bir folik asit antagonistidir. DNA sentezini kesintiye uğratıp adenozin miktarını arttırarak ve interlökin-1'i inhibe edip T hücre fonksiyonunu baskılayarak etki eder. MTX parenteral kullanımının, refrakter, steroid bağımlı Crohn Hastalığının hem indüksiyon hem de idame tedavisinde kullanımının yararlı olduğunu gösteren kanıtlar vardır (81). ÜK'de kullanımının yararlı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilememiştir. Lökopeni, hepatotoksisite, hipersensitivite pnömonisi ve fırsatçı enfeksiyonlar nadir görülen yan etkileridir. MTX teratojeniktir, gebelerde kullanılamaz.

2.9.6.Siklosporin

Siklosporin, bir kalsinörin inhibitörü olup pro-inflamatuar lenfokinlerin sekresyonunu azalttığı düşünülmektedir. Dirençli Ülseratif Kolitte remisyon indüksiyonunda etkilidir. Ancak standart dozlarda Crohn Hastalığında etkin bulunmamıştır (82). Klinik uygulamalarda, steroid dirençli Ülseratif Kolit hastalarında, tiopurin ile idame tedaviye geçişte köprü tedavi olarak kullanılır. Siklosporin, remisyonun başlatılması haricinde, kolektomiye geciktirme veya engel olmak için de kullanılabilir (83). Anafaksi, nöbet, Pneumocystis carinii pnömonisi ve kalıcı nefrotoksisite gibi ciddi yan etkiler görülebilir. Terapötik ve toksik düzeyleri birbirine çok yakın olup bu ilacın kan düzeyinin yakından takip edilmek zorunluluğu vardır (83).

2.9.7.Takrolimus

Siklosporine benzer şekilde immun-modülatör etkisi olan bir makrolid antibiyotiktir. Siklosporinden 100 kat daha güçlüdür. Refraktör İBH olan çocuklarda ve ince bağırsağın ekstensif tutulduğu erişkinlerde etkisi gösterilmiştir. Aynı zamanda erişkinlerde refrakter fistülizan Crohn Hastalığında olduğu gibi steroide bağımlı veya refrakter Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığında da etkilidir (84).

2.9.8.Biyolojik Ajanlar

Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) İBH immünoopatogenezinde merkezi bir role sahiptir. TNF- α çok yönlü aktif bir biyolojik molekül olup, immün yanıtta önemli roller üstlenir. TNF- α Th1 aracılıklı immün yanıtta kofaktör olarak rol oynar (85).

İBH'da biyolojik ajan tedaviler başlangıçta sadece Fistülizan Crohn Hastalığında kullanılmışken, günümüzde refrakter luminal Crohn Hastalığında, Ülseratif Kolit olgularında, tedaviye dirençli poşitlerde ve ekstraintestinal manifestasyonların tedavisinde kullanılmaktadır.

Crohn Hastalığında, orta ve ağır aktiviteli hastalarda biyolojik ajanların endikasyonu vardır. Kortikosteroid ve/veya immünmodülatör kullanımına rağmen yanıtızsızlık veya bu ilaçlara intolerans veya kontrendikasyon olan luminal Crohn Hastalığında, antibiyotik, drenaj, immünmodülatör kullanımına yanıtızsızlık, intolerans veya kontrendikasyon olan fistülizan Crohn Hastalarında ve steroid bağımlılığı olan olgularda kullanılmalıdır (86-88)

Ülseratif Kolit olgularında; aminosalisilat, kortikosteroid ve/veya immünsüpresif kullanımına rağmen yanıtızsızlık veya bu ilaçlara intolerans veya bu ilaçlara bağlı komplikasyon varlığında, steroid bağımlılığında biyolojik ajan kullanım endikasyonu vardır (84, 86).

İBH'da biyolojik ajan kullanım endikasyonları (89)

- Refrakter luminal CH (üst gastrointestinal CH'da dahil)
- Steroid bağımlı CH
- Refrakter fistülizan CH
- Kronik refrakter ÜK
- Akut ağır aktiviteli ÜK
- İBH'nin sistemik manifestasyonlar (Ankilozan spondilit ve sakroileitis, Pyoderma gangrenosum, Kronik üveit)
- Postoperatif profilaksi

- İndetermine kolit
- Refrakter poşit

Biyolojik ajan tedavilerinin kontrendike olduğu durumlar (86, 89)

- Bu ilaçlara karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Daha önce kontrol edilemeyen infüzyon reaksiyonu varlığı
- Aktif infeksiyon, abse
- Tüberküloz (kuşkulu aktif Tbc, tedavisiz latent Tbc)
- Demiyelinizan bir hastalık varlığı (multipl skleroz, optik nöritis vb)
- Klas III/IV konjestif kalp yetersizliği
- Malignite varlığı/öyküsü
- İntestinal obstrüksiyon
- İndüksiyon tedavisine yanıtızsızlık, idamede yanıtın azalması ve tedavinin devamının ekonomik olmaması

Anti-TNF Ajanlar

Infliximab

Infliximab kimerik bir monoklonal antikor (%75 insan, %25 fare) olup, TNF-alfa'ya bağlanarak etki gösterir (90). İntravenöz (IV) infüzyon yolu ile 5 mg/kg dozuyla verilir. 0., 2., 6. haftalarda bir yükleme yapıldıktan sonra, 8 hafta ara ile infüzyon tekrar edilir.

İlk kez 1998 yılında, steroid refrakter hastalarda remisyonu sağladığı gösterildikten sonra, orta-şiddetli veya fistülü olan CH için kullanılmaya başlanmıştır (90). Yapılan çalışmalarda, steroid dirençli CH olanlarda remisyona sağladığı ve 1 yıl boyunca kullanımda %58 oranında remisyona devamlılığı olduğu görülmüştür (91). Başka bir çalışmada da tedavinin üçüncü ayında hem abdominal veya perianal fistüllerin kapanmasında etkili bulunmuş hem de kapanan fistüllerin remisyonununun 54 haftalık takipde önemli derecede devam etmesini sağlamıştır (92).

Infliximabın ÜK'de de, özellikle konvansiyonel tedavilerin etkisiz kaldığı durumlarda etkin olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda orta-şiddetli, konvansiyonel tedavilere dirençli ÜK hastalarında, plasebo grubuna göre, 54. haftada klinik yanıt daha iyi olup, kolektomiye gidiş oranı da daha düşük bulunmuştur (91).

Adalimumab

Adalimumab tam hümanize, rekombinan teknoloji ile üretilmiş bir anti-TNF antikorudur. Adalimumab subkutan olarak uygulanmaktadır. Başlangıç dozu 160 mg olup, 2 hafta sonra 80 ve sonra 40 mg ile 2 haftada bir uygulanan idame tedavisine geçilmektedir (93). Adalimumab tedavisi, CH'da hem Infliximab naif orta-şiddetli hastalarda, hem Infliximaba yanıtı kaybolmuş hastalarda hem de fistülü olan CH'da remisyonun sağlanması ve devam ettirilmesinde etkili bulunmuştur (94). Adalimumab kullanımında antikor oluşumu, Infliximaba göre daha düşüktür (94). Ancak Infliximabın fistül iyileştirici etkisi Adalimumaba göre daha güçlüdür.

Adalimumab, orta ve şiddetli ÜK'de steroidler, immünmodülatörler gibi konvansiyonel ve diğer anti-TNF'lere refrakter hastalıkta remisyonun başlatılması ve devamında etkili bulunmuş olsa da etkinlik daha önce anti-TNF kullanılmış hastalarda daha düşük bulunmuştur.

Sertolizumab Pegol

Sertolizumab pegol bir insan anti-TNF antikorunun pegile edilmiş Fab parçasıdır. Diğer monoklonal antikorlarda olan Fc parçası olmadığından antikor bağımlı hücrel sitotoksositeye neden olmaz. Orta-şiddetli aktiviteli CH'da ve fistül iyileşmesi üzerine etkinliği sınırlı bulunmuştur (95). Sertolizumabın Fc parçası olmaması nedeniyle gebelerde plasentadan aktif olarak transportu olmaz.

Golimumab

Golimumab tam insan anti-TNF antikoru olup Amerika'da refrakter ÜK için indüksiyon ve idame tedavisinde kullanılmaktadır.

Diğer Biyolojik Ajanlar

Vedolizumab

Vedolizumab humanize edilmiş bir monoklonal antikor olup alpha-4-beta-7 integrini seçici hedefleyip bağırsağa lenfositlerin hareketini durdurarak etkisini göstermektedir. Vedolizumab, IV olarak, 0.,2. Ve 6, haftalarda 300 mg doz ile yükleme, sonrasında 8 haftada bir 300 mg doz ile idame olarak uygulanır (96).

Natalizumab

Natalizumab selektif bir adhezyon molekülü inhibitörüdür. Selektif olarak barsak ve beyine lökosit geçişine katılan alfa-4-integrinlere karşı bir humanize monoklonal immünglobulin (Ig) G4 antikoru olup konvansiyonel tedavilere refrakter olan orta-şiddetli CH'ın tedavisinde kullanılmaktadır. JC virüsünün oluşturduğu progresif multifokal lökoensefalopati (PML) tablosuna yol açan santral sinir sistemi enfeksiyonu riskini arttırdığından sadece Amerika'da kısıtlı olarak kullanıma sunulmuştur (97).

Biyolojik Ajanların Yan Etkileri

İnfüzyon reaksiyonları; ilaç infüzyonu esnasında veya iki saat içinde görülür, klinik tablo ürtiker, pruritis'ten dispne, taşipne, bronkospazma kadar değişen bir spektrumda olabilir (98). İBH'da infüzyon reaksiyonları %7-17 arasında bildirilmiştir (86, 91, 92).

İnjesiyon yeri reaksiyonları; subkutan uygulanan ilaçların kullanımında saptanır. Lokal eritem, disestezi, ekimoz, ürtiker, pruritis görülebilir (98).

İnjesiyon yeri reaksiyonları adalimumab için %2-4, sertolizumab için ise %6.8 olarak bildirilmiştir (86).

Gecikmiş hipersensitivite benzeri infüzyon reaksiyonları (serum hastalığına benzer tablolar); tipik olarak infüzyondan 3-14 gün sonra görülürler. Miyalji, artralji, ateş, cilt döküntüsü, pruritis, ürtiker, disfaji, baş ağrısı olabilir. Sıklıkla uzun aralarla infliximab infüzyonu yapılan hastalarda saptanır. Düzenli idame tedavisi alan hastalarda genellikle izlenmez (86).

Antikor oluşumu; tüm biyolojik tedavi ajanlarına karşı oluşabilir. Antikor gelişimi ilaca yanıtın derecesi ve yanıt süresini azaltmaktadır. Birlikte immünsupresif ilaç kullanımı ile antikor gelişimi azaltılabilir (99).

Otoimmünite; en sık anti nükleer antikor (ANA) pozitifliği saptanır. ANA pozitifliği olguların yaklaşık yarısında ilk infüzyondan sonra görülür. ANA pozitifliği biyolojik ajan kullanımı ile ilgili kararlarımızı değiştirmez (86, 99-101)

İnfeksiyonlar; biyolojik ajan tedavisi sırasında daha çok mikobakteriyel infeksiyonlar, listeriosis, nokardiosis, invaziv aspergillozis gibi fırsatçı infeksiyonlara rastlanır (99). İBH tedavisinde steroid, immünmodulator ve biyolojik ajanların her biri tek başına ya da birlikte kullanımı bu riski arttırmaktadır (102). Aktif infeksiyonu olan, intraabdominal absesi olan olgularda anti-TNF tedavilerin kullanımı kontrendikedir. TNF- α granülom oluşumunu kolaylaştırıp, mikobakteriyel infeksiyonların savunmasında önemli rol oynayan bir sitokindir. Bu nedenle anti-TNF tedaviler granülom formasyonunu da bozarak, tüberküloz reaktivasyonuna yol açacaktır. Biyolojik ajan tedavisi öncesinde bir dizi araştırma tüm hastalara mutlak surette yapılmalıdır. Bunlar;

- Tüm hastalar tüberküloz olasılığı konusunda bilgilendirilmelidir.
- Tüberküloz öyküsü, tüberkülozlu bireyle temas anamnezi araştırılmalıdır.
- Akciğer grafisi çekilmelidir.
- PPD cilt testi veya quantiferon testi uygulanmalıdır.

- Daha önce tüberküloz öyküsü, temas olasılığı, pozitif cilt testi, akciğer grafisinde bulguları olan olgulara profilaktik izoniazid tedavisi verilmelidir.

- Aktif tüberküloz infeksiyonu saptanan olgularda biyolojik ajan tedavisi hemen kesilmeli ve anti-tüberküloz tedaviye başlanmalıdır.

Malignite ve lenfoproliferatif hastalıklar; biyolojik ajan tedavisi esnasında en çok kaygılanılan konulardan birisi de malignite gelişimidir. Anti-TNF tedavi ile solid organ malignitesi (karsinoma) sıklığında artış bildirilmemiştir (101). TREAT çalışmasında infliximab tedavisi esnasında malignite rölatif riski 1.1 bulunmuştur (103). Son yıllarda infliximab ve immünmodülatör kullanan genç erişkinlerde hepatosplenik T hücreli lenfoma olguları bildirilmiştir (104).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2012-Haziran 2019 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından takipli biyolojik ajan tedavisi (infiximab, adalimumab, vedolizumab ve sertolizumab) alan 113 İBH tanılı erişkin hasta dahil edilmiştir. Hasta bilgilerine gastroenteroloji poliklinik izlem notları ve epikrizleri ENLİL elektronik kayıt sistemi kullanılarak erişilmiştir.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik araştırmalar etik kurulu 25.06.2019 tarihli ve 13 karar numaralı izni ile geriye yönelik gözlemsel çalışma planlandı.

Hastanın demografik bulguları, hastalık tutulum yeri, klinik ve endoskopik aktivasyon skorlamaları, laboratuvar değerleri (tam kan sayımı, c-reaktif protein (CRP) , eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve kalprotektin) seçilen biyolojik ajan ilaç öncesi kullanılan tedaviler hastane otomasyon sistemi üzerinden hasta dosyaları kullanılarak taranıp elde edilmiştir.

Hasta tedavi yanıtları klinik ve endoskopik aktivasyon skorlamaları üzerinden analiz edilmiştir.

Yanıt değerlendirmede Crohn Hastalığı için kullanılan klinik skorlama; Crohn Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI) ve endoskopik skorlama Crohn Hastalığı Endoskopik Aktivite Skorlamasıdır (CDEIS). Ülseratif Kolit için kullanılan klinik skorlama Truelove - Witts ve endoskopik skorlama Ülseratif Kolit Endoskopik Aktivite İndeksidir (UCEIS).

3.1.İstatistiksel Analiz

Sürekli nicel değişkenler; n, ortalama ve standart sapma olarak ifade edilmiştir. Bağımsız ve bağımlı değişkenlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli veri setleri, **T Testi** ve **Paired Samples T Test** ile analiz edilmiş olup, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise **Mann-Whitney U testi** ve **Wilcoxon Signed Ranks Test** uygulanmıştır. Kategorik yapıdaki

değişkenlerde ise **Chi-square testleri** ve **Marginal Homogeneity Test** kullanılmıştır. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir. Tüm veri analizleri IBM SPSS Statistics 22 paket programları ile yapılmıştır.



4.BULGULAR

Çalışmaya 113 biyolojik ajan kullanımı olan İnflamatuvar barsak hastalığı olan hasta dahil edilmiştir. 68 hasta Crohn hastalığı tanılı, 45 hasta Ülseratif kolit tanılıdır.

Yaş ortancası Crohn hastalarında 38,93 (min-maks:20-68), Ülseratif Kolit hastalarında 46,53 (min-maks:20-72) olarak hesaplanmıştır. (Tablo-6)

Hastalık tanı yaşları Crohn hastalarında 30,62 (min-maks:10-66), Ülseratif kolit hastalarında 37,80 (14-67) olarak hesaplanmıştır. (Tablo-6) Crohn hastalarında kadınlarda hastalık başlangıç yaşı ortanca 27,87 ve erkeklerde 32,92'dir. Ülseratif kolit hastalarında kadınlarda 35,53 ve erkeklerde 39,46'dır.

Crohn hastalarında, tanı anından biyolojik ajan başlama anına kadar geçen süre yıl ortanca 6,04 yıl; ülseratif kolitte 7,31 yıldır.

Crohn hastalarının %45,6'sı (n=31) kadın; %54,4'ü (n=37) erkektir. Ülseratif Kolit hastalarının %42,4'si (n=19) kadın; %57,8'i (n=26) erkektir (Tablo-6).

Tablo 4.6-Demografik bulgular

Özellikler		Crohn Hastalığı	Ülseratif Kolit
Yaş ortanca (min-maks)		38,93 (20-68)	46,53 (20-72)
Hastalık başlangıç yaşı		30,62 (10-66)	37,80 (14-67)
Hastalık başlangıcından ilaç başlanana kadar geçen süre (yıl)		6,04	7,31
Cinsiyet	Kadın	%45,6'sı (n=31)	%42,4'si (n=19)
	Erkek	%54,4'ü (n=37)	%57,8'i (n=26)

Crohn hastalarının, hastalık tutulum yerlerine göre dağılımı; terminal ileum tutulumlu hastalar %30,9 (n=21) oranında, kolon tutulumlu hastalar %20,6 (n=14) oranında, ileokolon tutulumlu hastalar %48,5 (n=33) oranındadır.

Crohn hastalarında seçilen biyolojik ajan tedavilerin dağılımı; infliximab %23,5 (n=16) hastaya, adalimumab %52,9 (n=36) hastaya, vedolizumab %19,1 (n=13) hastaya, sertolizumab %4,4 (n=3) hastaya verilmiştir.

Ülseratif Kolit hastalarının, hastalık tutulum yerlerine göre dağılımı; distal kolon tutulumlu hastalar %4,4 (n=2) oranında, sol kolon tutulumlu hastalar %37,8 (n=17) oranında, pankolit tutulumlu hastalar %57,8 (n=26) oranındadır.

Ülseratif Kolit hastalarında seçilen biyolojik ajan tedavilerin dağılımı; infliximab %15,6 (n=7) hastaya, adalimumab %60 (n=27) hastaya, vedolizumab %22,2 (n=10) hastaya, sertolizumab %2,2 (n=1) hastaya verilmiştir.

Advers olaylar genel olarak incelendiğinde; biyolojik ajan tedavi alan Crohn hastalarının 3'ünde (%4,5) alerji - ürtiker, 3'ünde (%4,5) enfeksiyon - apse, 2'sinde (%3) tüberküloz enfeksiyonu, 1'inde (%1,5) atopik dermatit, 1'inde (%1,5) çarpıntı – karın ağrısı geliştiği görülmüştür. 1 (%1,5) hastada ileus ve çekum perforasyonu gelişmesi üzerine ilaç bırakılmıştır. 1 (%1,5) hastada malignite (kolon kanseri) gelişmesi üzerine ilaç bırakılmıştır. Bu hastada kolon kanseri gelişmesi, hastalığın bir komplikasyonu da olabilir. Hastalardan 1'inde (%1,5) pyoderma gangrenozum görülmüştür, bu durum ekstraintestinal bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Biyolojik ajan alan Ülseratif Kolit tanılı hastalarda advers olaylar incelendiğinde; 1 (%2,2) hastada alerji, 1 (%2,2) hastada trombositopeni geliştiği görülmüştür.

Araştırmamızda hastaların verileri, tanılarına ve verilen biyolojik ajan tedavilerine göre ayrı ayrı incelenmiştir.

İnfliximab tedavisi alan Crohn hastalarında, laboratuvar değerlerinde, 1 yıl anti-TNF ilaç kullanımı sonrası değişimler Tablo-7'de verilmiştir. Anlamlı bulunan laboratuvar değişimleri; ilaç başlangıcında hemogloblin ortalama değeri 12,34 iken 1. yılda 13,26'ya ($p=0,035$) yükselmiştir. İlaç başlangıcında trombosit değeri 399.200 iken 1. yılda 349.866'ya ($p=0,047$) düşmüştür.

Tablo 4.7-İnfliximab kullanan Crohn hastalarında laboratuvar değerleri

Laboratuvar	N	Ortalama	P
Hemogloblin	15	12,34	0,035
Hemogloblin 1.yıl	15	13,26	
Lökosit	15	10,010	0,158
Lökosit 1.yıl	15	8,564	
Nötrofil	15	6,729	0,118
Nötrofil 1.yıl	15	5,590	
Trombosit	15	399,200	0,047
Trombosit 1.yıl	15	349,866	
CRP	14	31,9	0,790
CRP 1.yıl	14	30,6	
ESH	11	32,7	0,328
ESH 1. Yıl	11	27,5	
Kalprotektin	7	188,7	0,833
Kalprotektin 1.yıl	7	227,4	

İnfliximab alan Crohn hastalarının infliximab öncesi kullandıkları tedaviler; %68,8 (n=11) hasta mesalazin, %12,5 (n=2) hasta budenosid, %43,8 (n=7) hasta sistemik steroid, %93,8 (n=15) hasta azatiopyrin, %12,5 (n=2) hasta methotrexate, %18,8 (n=3) hasta adalimumab, %18,8 (n=3) hasta vedolizumab kullanmıştır. İnfliximab; hastaların %91,2'sinde (n=13) ilk tercih edilen anti-TNF ajan olmuştur.

İnfliximab alan Crohn hastalarının tedavi öncesi klinik skorlamaları ve tedavinin 1. yılı klinik skorlamaları karşılaştırılması Tablo-8'de verilmiştir. Hastaların %38,5'i (n=5) ilaç başlandığında klinik olarak remisyondaydı ve ilacın 1. yılında klinik remisyonları devam etti. Hastaların %53,3'ü (n=8) tedavi

başlangıcında klinik olarak hafifti, 6 hasta tedavinin 1. yılında klinik remisyondaydı, 1 hastanın 1. yıl klinik skorlaması hafifti, 1 hastanın 1. yıl klinik skorlaması şiddetliydi. Hastaların %13,3'ünün (n=2) tedavi başlangıcında klinik skorlaması ortaydı, bu hastaların tamamı tedavinin 1. yılında klinik olarak remisyondaydı. 1 hastanın klinik skorlamasına ulaşılammıştır.

İnfliximab alan Crohn hastalarının tedavi öncesi klinik skorlamaları ve tedavinin 1. yılı klinik skorlamaları karşılaştırılmasının marjinal homojenite testi yapılmış olup P değeri 0,059 bulunmuştur.

Tablo 4.8-İnfliximab alan Crohn hastalarında tedavi öncesi klinik skorlama * tedavinin 1. yılı klinik skorlama karşılaştırılması çapraz tablo

Tedavi öncesi klinik skorlama	Birinci yıl klinik skorlama				Toplam
	remisyon <150	hafif 151-219	orta 220-450	şiddetli >450	
remisyon <150	5 38,5%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	5 38,5%
hafif 151-219	6 46,2%	1 100,0%	0 0,0%	1 100,0%	8 53,3%
orta 220-450	2 15,4%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 13,3%
şiddetli >450	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
Toplam	13 100,0%	1 100,0%	0 0,0%	1 100,0%	15 100,0%

İnfliximab alan Crohn hastalarının tedavi öncesi endoskopik skorlamaları ve tedavinin 1. yılı endoskopik skorlamaları karşılaştırılması Tablo-9'de verilmiştir. Tedavi öncesi endoskopik skorlaması hafif olan 2 (%28,6) hastadan birinin 1. yıl endoskopik skorlaması hafif, birinin ortadır. Tedavi öncesi endoskopik skorlaması orta olan 2 (%28,6) hastanın da 1. yıl endoskopik skorlaması hafiftir. Tedavi öncesi endoskopik skorlaması şiddetli olan 3 (%42,9) hastanın ikisinin 1. yıl endoskopik skorlaması hafif, birinin

şiddetlidir. Toplam 7 hastanın endoskopik verilerine ulaşılmıştır. 11 hastanın verilerine ulaşılamamıştır.

İnfliximab alan Crohn hastalarının tedavi öncesi endoskopik skorlamaları ve tedavinin 1. yılı endoskopik skorlamaları karşılaştırılmasının marjinal homojenite testi yapılmış olup P değeri 0,023 bulunmuştur ve anlamlıdır.

Tablo 4.9-İnfliximab alan Crohn hastalarında tedavi öncesi endoskopik skorlama * tedavinin 1. yılı endoskopik skorlama karşılaştırılması çapraz tablo

Tedavi öncesi endoskopik skorlama	Birinci yıl endoskopik skorlama				Toplam
	remisyon <3	hafif 3-8	orta 8-12	şiddetli >12	
remisyon <3	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
hafif 3-8	1 20,0%	1 100,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 28,6%
orta 8-12	2 40,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 28,6%
şiddetli >12	2 40,0%	0 0,0%	1 100,0%	0 0,0%	3 42,9%
Toplam	5 100,0%	1 100,0%	1 100,0%	0 0,0%	7 100,0%

Adalimumab tedavisi alan Crohn hastalarında, laboratuvar değerlerinde, 1 yıl anti-TNF ilaç kullanımı sonrası değişimler Tablo-10'da verilmiştir.

Tablo 4.10-Adalimumab kullanan Crohn hastalarında laboratuvar değerleri

Laboratuvar	N	Ortalama	P
Hemoglobin	36	12,80	0,065
Hemoglobin 1.yıl	36	13,27	
Lökosit	36	8,400	0,577
Lökosit 1.yıl	36	8,370	
Nötrofil	36	5,740	0,456
Nötrofil 1.yıl	36	5,580	
Trombosit	36	341,750	0,451
Trombosit 1.yıl	36	326,300	
CRP	36	28,5	0,517
CRP 1.yıl	36	26,0	
ESH	33	42,0	0,134
ESH 1. Yıl	33	33,1	
Kalprotektin	20	127,5	0,943
Kalprotektin 1.yıl	20	138,8	

Adalimumab alan Crohn hastalarının adalimumab öncesi kullandıkları tedaviler; %75,0 (n=27) hasta mesalazin, %38,9 (n=14) hasta budenosid, %50,0 (n=18) hasta sistemik steroid, %77,8 (n=28) hasta azatiopyrin, %11,1 (n=4) hasta methotrexate, %13,9 (n=5) hasta infliximab kullanmıştır. Adalimumab; hastaların %86,1'inde (n=31) ilk tercih edilen anti-TNF ajan olmuştur.

Adalimumab alan Crohn hastalarının tedavi öncesi klinik skorlamaları ve tedavinin 1. yılı klinik skorlamaları karşılaştırılması Tablo-11'de verilmiştir. Hastaların %36,4'ü (n=12) tedavi başlangıcında klinik olarak remisyondaydı. Bu hastaların 11'i tedavinin 1. yılında klinik olarak remisyondaydı, birinin klinik skorlaması hafifti. Hastaların %24,2'sinin (n=8) tedavi başlangıcında klinik skorlamaları hafifti. Bu hastaların 7'si tedavinin 1. yılında klinik remisyondaydı, birinin klinik skorlaması hafifti. Hastaların %33,3'ünün (n=11) tedavi başlangıcında klinik skorlamaları ortaydı. Bu hastalardan 8'i tedavinin 1. yılında klinik remisyondaydı, birinin klinik skorlaması hafif, ikisinin ortaydı. Hastaların %6,1'inin (n=2) tedavi başlangıcında klinik skorlamaları şiddetliydi. Bu hastalardan biri tedavinin 1. yılında klinik remisyondaydı, birinin klinik

skorlaması hafifti. Toplam 33 hastanın klinik skorlaması yapılmış, 3 hastanın klinik verilerine ulaşılamamıştır.

Tablo 4.11-Adalimumab alan Crohn hastalarında tedavi öncesi klinik skorlama * tedavinin 1. yılı klinik skorlama karşılaştırılması çapraz tablo

Tedavi öncesi klinik skorlama	birinci yıl klinik skorlama				Toplam
	remisyon <150	hafif 151-219	orta 220-450	şiddetli >450	
remisyon <150	11 40,7%	1 25,0%	0 0,0%	0 0,0%	12 36,4%
hafif 151-219	7 25,9%	1 25,0%	0 0,0%	0 0,0%	8 24,2%
orta 220-450	8 29,6	1 25,0%	2 100,0%	0 0,0%	11 33,3%
şiddetli >450	1 3,7%	1 25,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 6,1%
Toplam	27 100,0%	4 100,0%	2 100,0%	0 0,0%	33 100,0%

Adalimumab alan Crohn hastalarının tedavi öncesi klinik skorlamaları ve tedavinin 1. yılı klinik skorlamaları karşılaştırılmasının marjinal homojenite testi yapılmış olup P değeri <0,005 bulunmuştur ve anlamlıdır.

Adalimumab alan Crohn hastalarının tedavi öncesi endoskopik skorlamaları ve tedavinin 1. yılı endoskopik skorlamaları karşılaştırılması Tablo-12'de verilmiştir. İlaç başlangıcında %16,7 (n=2) hastanın endoskopik skorlaması hafiftir ve bu hastaların endoskopik skorlamaları tedavinin birinci yılında da hafif bulunmuştur. İlaç başlangıcında %16,7 (n=2) hastanın endoskopik skorlaması ortadır ve bu hastalar tedavinin 1.yılında remisyondadırlar. İlaç başlangıcında %66,7 (n=8) hastanın endoskopik skorlaması şiddetlidir. Bu hastalardan biri tedavinin 1.yılında remisyonda, 4'ünün endoskopik skorlaması hafif, 3'ünün şiddetlidir. Toplam 12 hastanın endoskopik verilerine ulaşılmıştır. 24 hastanın verilerine ulaşılamamıştır.

Tablo 4.12-Adalimumab alan Crohn hastalarında tedavi öncesi endoskopik skorlama * tedavinin 1. yılı endoskopik skorlama karşılaştırılması çapraz tablo

Tedavi öncesi endoskopik skorlama	Birinci yıl endoskopik skorlama				Toplam
	remisyon <3	hafif 3-8	orta 8-12	şiddetli >12	
remisyon <3	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
hafif 3-8	0 0,0%	2 33,3%	0 0,0%	0 0,0%	2 16,7%
orta 8-12	2 66,7%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 16,7%
şiddetli >12	1 33,3%	4 66,7%	0 0,0%	3 100,0%	8 66,7%
Toplam	3 100,0%	6 100,0%	0 0,0%	3 100,0%	12 100,0%

Adalimumab alan Crohn hastalarının tedavi öncesi endoskopik skorlamaları ve tedavinin 1. yılı endoskopik skorlamaları karşılaştırılmasının marjinal homojenite testi yapılmış olup P değeri 0,009 bulunmuştur ve anlamlıdır.

Vedolizumab tedavisi alan Crohn hastalarında, laboratuvar değerlerinde, 1 yıl ilaç kullanımı sonrasındaki değişimler Tablo-13'da verilmiştir. Anlamlı bulunan laboratuvar değişimleri; ilaç başlangıcında lökosit ortalama değeri 10,050 iken 1. yılda 11,940'a (p=0,016) yükselmiştir. İlaç başlangıcında nötrofil ortalama değeri 6,890 iken 1. yılda 8,980'e (p=0,011) yükselmiştir.

Tablo 4.13-Vedolizumab kullanan Crohn hastalarında laboratuvar değerleri

Laboratuvar	N	Ortalama	P
Hemoglobin	13	12,24	0,484
Hemoglobin 1.yıl	13	11,80	
Lökosit	13	10,050	0,016
Lökosit 1.yıl	13	11,940	
Nötrofil	13	6,890	0,011
Nötrofil 1.yıl	13	8,980	
Trombosit	13	426,070	0,093
Trombosit 1.yıl	13	365,610	
CRP	13	37,5	0,196
CRP 1.yıl	13	68,5	
ESH	13	58,7	0,969
ESH 1. Yıl	13	56,3	
Kalprotektin	12	180,5	0,410
Kalprotektin 1.yıl	12	147,9	

Vedolizumab alan Crohn hastalarının vedolizumab öncesi kullandıkları tedaviler; %69,2 (n=9) hasta mesalazin, %7,7 (n=1) hasta budenosid, %53,8 (n=7) hasta sistemik steroid, %76,9 (n=10) hasta azatiopyrin, %30,8 (n=4) hasta methotrexate, %38,5 (n=5) hasta infliximab, %84,6 (n=11) hasta adalimumab, %7,7 (n=1) hasta sertolizumab kullanmıştır. Vedolizumab; hastaların %7,7'sinde (n=1) ilk tercih edilen biyolojik ajan olmuştur.

Vedolizumab alan Crohn hastalarının tedavi öncesi klinik skorlamaları ve tedavinin 1. yılı klinik skorlamaları karşılaştırılması Tablo-14'de verilmiştir. Hastaların %53,8'i (n=7) tedavi başlangıcında klinik olarak remisyondaydı. Bu hastaların' i tedavinin 1. yılında 4 hasta klinik olarak remisyondaydı, 3'ünün klinik skorlaması hafifti. Hastaların %23,1'i (n=3) tedavi başlangıcında klinik skorlamaları hafifti. Bu hastaların biri tedavinin 1. yılında klinik remisyondaydı, 2'sinin klinik skorlaması hafifti. Hastaların %15,4'ünün (n=2) tedavi başlangıcında klinik skorlamaları ortaydı. Bu hastalar tedavinin 1. yılında klinik remisyondaydı. Hastaların %7,7'si (n=1) tedavi başlangıcında klinik

skorlamaları şiddetliydi. Bu hastanın, tedavinin 1. yılında klinik skorlaması ortaydı.

Tablo 4.14-Vedolizumab alan Crohn hastalarında tedavi öncesi klinik skorlama * tedavinin 1. yılı klinik skorlama karşılaştırılması çapraz tablo

Tedavi öncesi klinik skorlama	Birinci yıl klinik skorlama				Toplam
	remisyon <150	hafif 151-219	orta 220-450	şiddetli >450	
remisyon <150	4 57,1%	3 60,0%	0 0,0%	0 0,0%	7 53,8%
hafif 151-219	1 14,3%	2 40,0%	0 0,0%	0 0,0%	3 23,1%
orta 220-450	2 28,6%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 15,4%
şiddetli >450	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%	0 0,0%	1 7,7%
Toplam	7 100,0%	5 100,0%	1 100,0%	0 0,0%	13 100,0%

Vedolizumab alan Crohn hastalarının tedavi öncesi klinik skorlamaları ve tedavinin 1. yılı klinik skorlamaları karşılaştırılmasının marjinal homojenite testi yapılmış olup P değeri <0,405 bulunmuştur.

Vedolizumab alan Crohn hastalarının tedavi öncesi endoskopik skorlamaları ve tedavinin 1. yılı endoskopik skorlamaları karşılaştırılması Tablo-15'de verilmiştir. Toplam 3 hastanın endoskopik verilerine ulaşılmıştır. 10 hastanın verilerine ulaşılamamıştır. Hastalardan birinin (%33,3) endoskopik skorlaması tedavi başlangıcında hafif, tedavi 1.yılında da hafiftir. Hastalardan ikisinin (%66,7) tedavi başlangıcında endoskopik skorlaması şiddetlidir. Tedavi 1.yılında bir hastanın endoskopik skorlaması hafif, bir hastanın şiddetli bulunmuştur.

Tablo 4.15-Vedolizumab alan Crohn hastalarında tedavi öncesi endoskopik skorlama * tedavinin 1. yılı endoskopik skorlama karşılaştırılması çapraz tablo

Tedavi öncesi endoskopik skorlama	Birinci yıl endoskopik skorlama				Toplam
	remisyon <3	hafif 3-8	orta 8-12	şiddetli >12	
remisyon <3	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
hafif 3-8	0 0,0%	1 50,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 33,3%
orta 8-12	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
şiddetli >12	0 0,0%	1 50,0%	0 0,0%	1 100,0%	2 66,7%
Toplam	0 0,0%	2 100,0%	0 0,0%	0 0,0%	3 100,0%

Vedolizumab alan Crohn hastalarının tedavi öncesi endoskopik skorlamaları ve tedavinin 1. yılı endoskopik skorlamaları karşılaştırılmasının marjinal homojenite testi yapılmış olup P değeri 0,317 bulunmuştur.

Sertolizumab tedavisi alan Crohn hastalarında, laboratuvar değerlerinde, 1 yıl anti-TNF ilaç kullanımı sonrası değişimler Tablo-16'da verilmiştir.

Tablo 4.16-Sertolizumab kullanan Crohn hastalarında laboratuvar değerleri

Laboratuvar	N	Ortalama	P
Hemoglobin	3	12,37	0,285
Hemoglobin 1.yıl	3	11,00	
Lökosit	3	8,260	0,593
Lökosit 1.yıl	3	12,350	
Nötrofil	3	4,710	0,593
Nötrofil 1.yıl	3	9,300	
Trombosit	3	353,330	0,109
Trombosit 1.yıl	3	509,660	
CRP	3	20,5	0,285
CRP 1.yıl	3	15,0	
ESH	3	28,6	0,655
ESH 1. Yıl	3	30,6	
Kalprotektin	2	65,0	0,317
Kalprotektin 1.yıl	2	120,0	

Sertolizumab alan Crohn hastalarının sertolizumab öncesi kullandıkları tedaviler; %66,7 (n=2) hasta mesalazin, %33,3 (n=1) hasta budenosid, %66,7 (n=2) hasta sistemik steroid, %66,7 (n=2) hasta azatiopyrin, %33,3 (n=1) hasta methotrexate, %33,3 (n=1) hasta infliximab, %100 (n=3) hasta adalimumab, %33,3 (n=1) hasta vedolizumab kullanmıştır.

Sertolizumab alan Crohn hastalarının tedavi öncesi klinik skorlamaları ve tedavinin 1. yılı klinik skorlamaları karşılaştırılması Tablo-17'de verilmiştir. Hastalardan ikisi (%66,7) tedavi başlangıcında klinik remisyonda olup, tedavinin 1.yılında bir hasta klinik remisyonda, bir hastanın klinik skorlaması ortadır. Hastalardan birinin (%33,3) tedavi başlangıcında kliniği orta olup, tedavi 1.yılında remisyondadır. Kliniğimizde 1 yıl sertolizumab tedavisi kullanmış olan toplam 3 Crohn hastamız mevcuttur. Bu hastaların endoskopik verileri yeterli olmadığı için endoskopik skorlama karşılaştırması yapılamamıştır. Hastaların tedavi öncesi klinik skorlamaları ve tedavinin 1. yılı

klirik skorlamaları karşılaştırılmasının marjinal homojenite testi yapılmış olup P değeri 1,000 bulunmuştur.

Tablo 4.17-Sertolizumab alan Crohn hastalarında tedavi öncesi klinik skorlama * tedavinin 1. yılı klinik skorlama karşılaştırılması çapraz tablo

Tedavi öncesi klinik skorlama	Birinci yıl klinik skorlama				Toplam
	remisyon <150	hafif 151-219	orta 220-450	şiddetli >450	
remisyon <150	1 50,0%	0 0,0%	1 100,0%	0 0,0%	2 66,7%
hafif 151-219	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
orta 220-450	1 50,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 33,3%
şiddetli >450	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
Toplam	2 100,0%	0 0,0%	1 100,0%	0 0,0%	3 100,0%

İnfliximab tedavisi alan Ülseratif Kolit hastalarında, laboratuvar değerlerinde, 1 yıl anti-TNF ilaç kullanımı sonrası değişimler Tablo-18'de verilmiştir. Anlamlı bulunan laboratuvar değişimi; ilaç başlangıcında trombosit değeri 401,850 iken 1. yılda 271,140'ya ($p=0,018$) düşmüştür.

Tablo 4.18-İnfliximab kullanan Ülseratif Kolit hastalarında laboratuvar değerleri

Laboratuvar	N	Ortalama	P
Hemoglobin	7	11,70	0,063
Hemoglobin 1.yıl	7	12,90	
Lökosit	7	8,480	0,150
Lökosit 1.yıl	7	6,950	
Nötrofil	7	4,940	0,204
Nötrofil 1.yıl	7	3,830	
Trombosit	7	401,850	0,018
Trombosit 1.yıl	7	271,140	
CRP	6	7,5	0,753
CRP 1.yıl	6	6,3	
ESH	6	31,6	0,249
ESH 1. Yıl	6	22,1	
Kalprotektin	4	102,5	1,000
Kalprotektin 1.yıl	4	87,5	

İnfliximab alan Ülseratif Kolit hastalarının infliximab öncesi kullandıkları tedaviler; %100 (n=7) hasta mesalazin, %14,3 (n=1) hasta budenosid, %71,4 (n=5) hasta sistemik steroid, %85,7 (n=6) hasta azatiopyrin, %14,3 (n=1) hasta adalimumab kullanmıştır. İnfliximab; hastaların %85,7'sinde (n=6) ilk tercih edilen anti-TNF ajan olmuştur.

İnfliximab alan Ülseratif Kolit hastalarının tedavi öncesi klinik skorlamaları ve tedavinin 1. yılı klinik skorlamaları karşılaştırılması Tablo-19'da verilmiştir. Tedavi öncesi kliniği orta olan 1 (%14,3) hastanın kliniği tedavi sonrası hafiflemiştir. Tedavi öncesi kliniği şiddetli olan 6 (%85,7) hastadan 4'ünün kliniği tedavi sonrasında hafiflemiş, 2'sinin kliniği orta olarak ölçülmüştür. Hastaların tedavi öncesi klinik skorlamaları ve tedavinin 1. yılı klinik skorlamaları karşılaştırılmasının marjinal homojenite testi yapılmış olup P değeri 0,012 bulunmuştur ve anlamlıdır.

Tablo 4.19-İnfliximab alan Ülseratif Kolit hastalarında tedavi öncesi klinik skorlama * tedavinin 1. yılı klinik skorlama karşılaştırılması çapraz tablo

Tedavi öncesi klinik skorlama	Birinci yıl klinik skorlama			Toplam
	hafif	orta	şiddetli	
hafif	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
orta	1 20,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 14,3%
şiddetli	4 80,0%	2 100,0%	0 0,0%	6 85,7%
Toplam	5 100,0%	2 100,0%	0 0,0%	7 100,0%

Hastaların tedavi öncesi endoskopik skorlamalarının ortalaması 5,67 (n=6) ve tedavi sonrası endoskopik skorlamalarının ortalaması 1,83 (n=6) bulunmuştur. P değeri 0,027 bulunmuştur ve anlamlıdır.

Adalimumab tedavisi alan Ülseratif Kolit hastalarında, laboratuvar değerlerinde, 1 yıl anti-TNF ilaç kullanımı sonrası değişimler Tablo-20'de verilmiştir. Anlamlı bulunan laboratuvar değişimi; ilaç başlangıcında lökosit değeri 9,200 iken 1. yılda 7,910'a (p=0,049) düşmüştür. Nötrofil değeri 6,460 iken 4,820'ye (p=0,021) düşmüştür. Trombosit değeri 338,140 iken 1. yılda 290,480'e (p=0,029) düşmüştür.

Tablo 4.20-Adalimumab kullanan Ülseratif Kolit hastalarında laboratuvar değerleri

Laboratuvar	N	Ortalama	P
Hemoglobin	27	12,70	0,052
Hemoglobin 1.yıl	27	13,40	
Lökosit	27	9,200	0,049
Lökosit 1.yıl	27	7,910	
Nötrofil	27	6,460	0,021
Nötrofil 1.yıl	27	4,820	
Trombosit	27	338,140	0,029
Trombosit 1.yıl	27	290,480	
CRP	26	16,0	0,074
CRP 1.yıl	26	14,1	
ESH	22	33,8	0,089
ESH 1. Yıl	22	21,6	
Kalprotektin	19	135,5	0,069
Kalprotektin 1.yıl	19	101,1	

Adalimumab alan Ülseratif Kolit hastalarının adalimumab öncesi kullandıkları tedaviler; %92,6 (n=25) hasta mesalazin, %3,7 (n=1) hasta budenosid, %81,5 (n=22) hasta sistemik steroid, %66,7 (n=18) hasta azatiopyrin, %7,4 (n=2) hasta methotrexate, %3,7 (n=1) hasta sertolizumab kullanmıştır. Adalimumab; hastaların %96,3'ünde (n=26) ilk tercih edilen anti-TNF ajan olmuştur.

Adalimumab alan Ülseratif Kolit hastalarının tedavi öncesi klinik skorlamaları ve tedavinin 1. yılı klinik skorlamaları karşılaştırılması Tablo-21'de verilmiştir. Tedavi başlangıcında kliniği orta olan 4 (%14,8) olan hastanın, tedavi sonrası kliniği hafiflemiştir. Tedavi başlangıcında kliniği şiddetli olan 23 (%85,2) hastadan, tedavi 1. yılında, 15'inin kliniği hafiflemiş, 4'ünün kliniği orta, 4'ünün kliniği şiddetli olarak ölçülmüştür. Hastaların tedavi öncesi klinik skorlamaları ve tedavinin 1. yılı klinik skorlamaları karşılaştırılmasının marjinal homojenite testi yapılmış olup P değeri <0,005 bulunmuştur ve anlamlıdır.

Tablo 4.21-Adalimumab alan Ülseratif Kolit hastalarında tedavi öncesi klinik skorlama * tedavinin 1. yılı klinik skorlama karşılaştırılması çapraz tablo

Tedavi öncesi klinik skorlama	Birinci yıl klinik skorlama			Toplam
	hafif	orta	şiddetli	
hafif	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
orta	4 21,1%	0 0,0%	0 0,0%	4 14,8%
şiddetli	15 78,9%	4 100,0%	4 100,0%	23 85,2%
Toplam	19 100,0%	4 100,0%	4 100,0%	27 100,0%

Hastaların tedavi öncesi endoskopik skorlamalarının ortalaması 6,47 (n=15) ve tedavi sonrası endoskopik skorlamalarının ortalaması 4,07 (n=15) bulunmuştur. P değeri 0,006 bulunmuştur ve anlamlıdır.

Vedolizumab tedavisi alan Ülseratif Kolit hastalarında, laboratuvar değerlerinde, 1 yıl ilaç kullanımı sonrasındaki değişimler Tablo-22'de verilmiştir. Anlamlı bulunan laboratuvar değişimi; ilaç başlangıcında hemoglobin değeri 12,91 iken 1. yılda 13,93'e (p=0,02) yükselmiştir.

Tablo 4.22-Vedolizumab kullanan Ülseratif Kolit hastalarında laboratuvar değerleri

Laboratuvar	N	Ortalama	P
Hemoglobin	10	12,91	0,022
Hemoglobin 1.yıl	10	13,93	
Lökosit	10	9,160	0,374
Lökosit 1.yıl	10	8,660	
Nötrofil	10	6,460	0,214
Nötrofil 1.yıl	10	4,920	
Trombosit	10	319,200	0,169
Trombosit 1.yıl	10	278,300	
CRP	10	37,7	0,203
CRP 1.yıl	10	29,0	
ESH	7	43,5	0,128
ESH 1. Yıl	7	32,5	
Kalprotektin	10	142,0	0,386
Kalprotektin 1.yıl	10	146,4	

Vedolizumab alan Ülseratif Kolit hastalarının vedolizumab öncesi kullandıkları tedaviler; %80 (n=8) hasta mesalazin, %70 (n=7) hasta sistemik steroid, %70 (n=7) hasta azatiopyrin, %20 (n=2) hasta methotrexate, %20 (n=2) hasta infliximab, %90 (n=9) hasta adalimumab, %10 (n=1) hasta sertolizumab kullanmıştır. Vedolizumab; kliniğimizde ülseratif kolit hastalarında ilk tercih biyolojik ajan olarak seçilmemiştir.

Vedolizumab alan Ülseratif Kolit hastalarının tedavi öncesi klinik skorlamaları ve tedavinin 1. yılı klinik skorlamaları karşılaştırılması Tablo-23'de verilmiştir. Tedavi başlangıcında kliniği hafif olan 2 (%20) hastanın, tedavinin 1.yılında da kliniği hafiftir. Tedavi başlangıcında kliniği orta olan 4 (%40) hastanın, tedavinin 1. yılında, 3'ünün kliniği hafif, 1'inin ortadır. Tedavi başlangıcında kliniği şiddetli olan 4 (%40) hastanın, tedavinin 1. yılında, 2'inin kliniği hafif, 2'sinin şiddetlidir. Hastaların tedavi öncesi klinik skorlamaları ve tedavinin 1. yılı klinik skorlamaları karşılaştırılmasının marjinal homojenite testi yapılmış olup P değeri <0,035 bulunmuştur ve anlamlıdır.

Tablo 4.23-Vedolizumab alan Ülseratif Kolit hastalarında tedavi öncesi klinik skorlama * tedavinin 1. yılı klinik skorlama karşılaştırılması çapraz tablo

Tedavi öncesi klinik skorlama	Birinci yıl klinik skorlama			Toplam
	hafif	orta	şiddetli	
hafif	2 28,6%	0 0,0%	0 0,0%	2 20,0%
orta	3 42,9%	1 100,0%	0 0,0%	4 40,0%
şiddetli	2 28,6%	0 0,0%	2 100,0%	4 40,0%
Toplam	7 100,0%	1 100,0%	2 100,0%	10 100,0%

Hastaların tedavi öncesi endoskopik skorlamalarının ortalaması 6,50 (n=4) ve tedavi sonrası endoskopik skorlamalarının ortalaması 5,75 (n=4) bulunmuştur. P değeri 0,414 bulunmuştur.

Kliniğimizde, 1 yıl sertolizumab kullanmış 1 Ülseratif Kolit hastamız çalışmaya dahil edilmiştir. Karşılaştırma yapılacak hasta olmadığı için bu hastanın verileri tablo olarak sunulamamıştır.

5.TARTIŞMA

Tez çalışmamıza; infliximab, adalimumab, vedolizumab ve sertolizumab biyolojik ajanlarından birini, bir yıl süre ile tedavi olarak kullanan 113 İBH olan hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 68'i Crohn, 45'i Ülseratif Kolit tanılıdır. Tez çalışmasında amacımız, 52 haftalık biyolojik ajan kullanımı sonrası hastalarda klinik ve endoskopik remisyon oranlarının tayinidir. Bu amaçla hastaların laboratuvar bulguları, klinik geri bildirimleri, endoskopik incelemeleri araştırılmıştır. Crohn hastalığı için klinik skorlama olarak Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAİ), endoskopik skorlama olarak Crohn Hastalığı Endoskopik Aktivite İndeksi (CDEİS) kullanılmıştır. Ülseratif kolit için klinik skorlama olarak Truelove – Witts, endoskopik skorlama olarak Ülseratif Kolit Endoskopik Aktivite İndeksi (UCEİS) kullanılmıştır.

İBH, iltihabi bir hastalıktır. Tedavide temel prensip, iltihabi kaskadın durdurulması ve remisyon halinin devamıdır. Tedaviye cevap ve başarıyı belirlemede hasta temelli geri bildirim ve iltihabi reaksiyonu gösteren belirteçler günlük pratikte yaygın olarak kullanılır. Endoskopi ise mukozal hasarın histolojik olarak gösterilmesini sağlayan invaziv ve pahalı bir işlemdir. Klinik pratikte kullanımı, hasta temelli geri bildirim alınması ve iltihabi belirteçlerin laboratuvar testleri kadar yaygın değildir.

İBH için demografik veriler hastalığın epidemiyolojisini anlamak açısından önemli ipuçları vermektedir. CH sıklıkla 20-30, ÜK ise 30-40 yaşlar arasında tanı almaktadır. Ancak, 50-60'lı yaşlarda bu hastalıkların insidansında tekrar bir artış olduğu bilinmektedir (105). Dağlı ve İBH Çalışma Grubu tarafından ülkemizin verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada, her iki hastalığın daha çok 20-39 ve 40-49 yaşlar arasında görüldüğü gösterilmiştir (106). Bizim çalışmamızda, ortalama tanı yaşı bu verilerle uyumludur. Cinsiyet dağılımı açısından incelendiğinde, İBH kadın ve erkekleri eşit olarak etkilese de, şimdiye kadar yapılan çalışmalarda ÜK daha çok erkeklerde görülürken, CH ise daha çok kadınlarda görüldüğü gösterilmiştir (11, 12). Ülkemizde yapılan çok merkezli epidemiyolojik çalışmada her iki hastalıkta da erkek egemenliği görülmüştür (106). Can G. ve ark. yaptığı bölgesel bir çalışmada

erkek/kadın oranı ÜK'de 1.28 iken, CH'da 2.00 bulunmuştur (107). Akdeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada; ÜK hastalığı %50.9 ile erkek cinsiyette daha sık görülürken, CH %52.1 ile kadın cinsiyette daha sık gözlenmiştir (108). CH için kadın/erkek oranı; Kanada da yapılan popülasyon temelli bir çalışmada 1.31 bulunmuştur (109). Bizim çalışmamızda Bizim hasta grubumuz erkek predominanttı; kadın/erkek oranı CH ve ÜK için sırasıyla 0.83 ve 0.73 bulundu. Bunun sebebi, sadece biyolojik ajan başlanan hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması olabilir. Buradan yola çıkarak, erkek cinsiyetin biyolojik ajan başlama ihtiyacı için bir risk faktörü olabileceği öngörülebilir. Ek olarak, çalışmamız epidemiyolojik bir çalışma olmadığı için cinsiyet oranları hastalık için gerçek dağılımı yansıtmayabilir.

İBH tedavisinde non-biyolojik ve biyolojik ajanlar kullanılmaktadır. Her ajan belirli avantaj ve dezavantajlara sahip olmakla birlikte; hastalığın klinik yönetiminde non-biyolojik ajanlar ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Biyolojik ajanların altta yatan inflamatuvar süreç üzerine olumlu etkileri vardır. Kullanılan ajanın non-biyolojik veya biyolojik olmasına bakılmaksızın, ciddi yan etkiler gelişebilir ve hastalık remisyonunun devamı için bir ajandan diğerine geçiş yapmak gerekebilir. Biyolojik ajanların başında ise monoklonal anti-TNF-alfa antikoları yer almaktadır. Bu ajanların da çeşitli yan etkileri bulunmaktadır. Ocak 2008 ve Nisan 2016 yılları arasında, Brezilya'nın güneyinde yapılan retrospektif bir çalışmada, adalimumab (n=68) ve infliximab (n=62) tedavisi almış olan 130 Crohn hastası incelenmiştir. İnfliximab alan hastalarda %63.2; adalimumab alan hastalarda %64.5 oranında yan etki görülmüştür. Bu yan etkiler; cilt lezyonları, artralji, infüzyon reaksiyonu, herpes virüs enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı, idrar yolu enfeksiyonu, tüberküloz, psödomembranöz kolit olarak raporlanmıştır (110). Bizim çalışmamızda da; Crohn hastalarının 3'ünde alerji - ürtiker, 3'ünde enfeksiyon - apse, 2'sinde tüberküloz enfeksiyonu, 1'inde atopik dermatit, 1'inde pyoderma gangrenozum, 1'inde çarpıntı – karın ağrısı geliştiği görülmüştür. 1 hastada malignite (kolon kanseri) gelişmesi üzerine ilaç bırakılmıştır. 1 hastada ileus ve çekum perforasyonu gelişmesi üzerine ilaç bırakılmıştır. Ülseratif Kolit tanılı hastalarda advers olaylar incelendiğinde; 1 hastada alerji, 1 hastada

trombositopeni geliştiği görülmüştür. Ancak, örneklem büyüklüğümüz biyolojik ajanlara bağlı yan etki profili hakkında kesin bir sonuca varmak için yeterli değildir. Anti-TNF grubu ajanların karsinojenik potansiyeli de bu ajanlara bağlı olumsuz etkiler başlığı altında araştırılmıştır. Danimarka'da 1999-2012 yılları arasında kayıtlar esas alınarak yapılan geniş çaplı bir çalışma TNF-alfa antagonistleri lehine sonuçlanmıştır; TNF-alfa antagonistlerine maruz kalan 4553 hastanın % 1.8'inde, maruz kalmayanların % 6.7'sinde kanser gelişmiştir (111). Bizim çalışmamızda, anti-TNF ajan alan bir Crohn hastasında, tedavi sırasında kolon kanseri saptanması üzerine ilaç kesilmiştir.

Tez çalışmamızda 113 hastadan 111'inin klinik geri bildirimine ulaşıldı. Bu hastaların 66'sı CH, 45'i ÜK idi. 111 hastadan 83'ü tedavi sonrası klinik remisyundaydı (%74,7). Hastaların %25,3'ünde klinik yanıt parsiyeldi ya da yoktu.

Crohn hastalarında klinik remisyon oranı %77,2 (n=51) olarak ölçüldü. Bu hastalardan infliximab kullananlarda klinik remisyon oranı %86,6 (n=13); adalimumab kullananlarda klinik remisyon oranı %82,8 (n=29); vedolizumab kullananlarda klinik remisyon oranı %53,8 (n=7); sertolizumab kullananlarda klinik remisyon oranı %66,7 (n=2) olarak ölçüldü.

Ülseratif kolit hastalarında klinik remisyon oranı %71,1 (n=32) olarak ölçüldü. Bu hastalardan infliximab kullananlarda klinik remisyon oranı %71,4 (n=5); adalimumab kullananlarda klinik remisyon oranı %70,4 (n=19); vedolizumab kullananlarda klinik remisyon oranı %70 (n=7); sertolizumab kullananlarda klinik remisyon oranı %100 (n=1) olarak ölçüldü.

Ülseratif kolit hastalarında ilaçlara oluşan klinik yanıt oranları benzer bulunmuştur. Crohn hastalarında infliximab ve adalimumab ilaçlarına yanıt oranı benzer ve vedolizumab'a göre daha iyi olarak bulunmuştur. Ancak tez çalışmamızda hasta sayısının az olması ve ilaç dağılımının eşit olmaması nedenli klinik yanıtlar açısından ilaçların birbiriyle karşılaştırılması, doğru sonuçlar vermeyebilir.

Adalimumab verilen Crohn hastalarında klinik remisyon durumunu araştıran çift-kör randomize çok merkezli bir çalışmada (CHARM) hastalara

haftalık adalimumab tedavisi, 2 haftada 1 adalimumab tedavisi ve plasebo verilmiştir, sonuçlar karşılaştırılmıştır (112). Çalışmada 778 hasta değerlendirilmiştir. 261 hasta plasebo, 260 hasta 2 haftada 1 adalimumab tedavisi, 257 hasta haftalık adalimumab tedavisi almıştır. 26. haftada alınan klinik remisyon oranları sırasıyla 2 haftada 1 adalimumab alan hastalarda %40, haftalık adalimumab tedavisi alanlarda %47, plasebo alan grupta %12 olarak ölçülmüştür. 56 haftalık değerlendirme sonrasında klinik remisyon oranları sırasıyla %36, %41 ve %12 olarak ölçülmüştür. Bu çalışmada adalimumab tedavisinin plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir (112). Hollanda'da 6 hastanenin verilerinden yapılan retrospektif bir çalışmada, Crohn hastalarında, adalimumab ve infliximab etkinliği karşılaştırılmıştır (113). Çalışmaya 200 hasta (100 hasta adalimumab, 100 hasta infliximab) dahil edilmiş. Hastaların 1. ve 2. yıl remisyon oranları hesaplanmıştır. Tüm hastalarda 1. yıl remisyon oranı %63,5 ve 2. yıl remisyon oranı %45 olarak ölçülmüştür. Adalimumab alanlarda sırasıyla 1. yıl ve 2. yıl remisyon oranları %62 ve %41; infliximab alanlarda sırasıyla %65 ve %49 olarak ölçülmüştür. Her iki ilacın da etkinlik oranları benzer bulunmuştur (113).

494 hastanın dahil edildiği, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, Ülseratif Kolit tanılı hastalarda adalimumab etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmada, 8.haftada klinik remisyon oranı adalimumab alan hastalarda %16,5; plasebo kolunda %9,3 olarak bulunmuştur. Bu hasta grubunda 52 haftalık remisyon devamlılığı, adalimumab alanlarda %17,3; plasebo kolunda %8,5 olarak görülmüştür (114).

Almanya'da yapılan prospektif bir kohort çalışmasında 212 İBH (97 CH ve 115 ÜK) hastasında vedolizumab verilerek klinik yanıt değerlendirilmesi yapılmıştır (115). Hastalarda 14. haftada oluşan tam ve parsiyel remisyon oranları değerlendirilmiştir. 14. haftada CH ve ÜK hastalarında sırasıyla klinik remisyon oranları %23,7 ve %23,5 bulunmuştur. Tedaviye yanıt oranları CH ve ÜK hastalarında sırasıyla %60,8 ve %57,4 bulunmuştur. Steroidden bağımsız remisyon oranları da sırasıyla %19,6 ve %19,1 bulunmuştur (115). İsrail'de yapılan bir çalışmada vedolizumab alan 204 İBH hastası (130 CH, 69 ÜK, 8 indetermine kolit) aynı şekilde 14 hafta incelenmiştir (116). Bu

hastalarda 14 hafta sonunda CH olanlarda tam remisyon %34,6 oranında, klinik yanıt alınma durumu %53,1 oranında, steroidden bağımsız remisyon %29,2 oranında bulunmuştur. ÜK hastalarında da sırasıyla tam remisyon %28,4; tedaviye yanıt oranı %43,2 ve steroid bağımsız remisyon %24,3 olarak bulunmuştur (116). 172 hastada (107 CH, 59 ÜK, 6 indeterminate kolit) yapılan çok merkezli bir kohort çalışmasında da benzer şekilde vedolizumab alan İBH hastalarında 14. haftada klinik remisyon durumu ölçülmüştür. CH hastalarında klinik remisyon %23,9; ÜK hastalarında ise %29,3 olarak bulunmuştur (117).

Literatüre bakıldığında biyolojik ajanların İBH hastalarında remisyon sağlayıcı ve sürdürücü etkileri görülmektedir. Bizim çalışmamızda da, hastaların klinik yanıtlarında literatür ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Tez çalışmamızda 113 hastadan 63'ünün endoskopi verilerine ulaşıldı. Bu hastaların 32'si CH, 31'i ÜK idi. 63 hastadan 17'si tedavi sonrası endoskopik olarak remisyondaydı (%26,9). Hastaların %83,1'inde endoskopik yanıt parsiyeldi ya da yoktu.

Crohn hastalarında endoskopik remisyon oranı %34,3 (n=11) olarak ölçüldü. Bu hastalardan infliximab kullananlarda endoskopik remisyon oranı %77,7 (n=7); adalimumab kullananlarda endoskopik remisyon oranı %20 (n=3); sertolizumab kullananlarda endoskopik remisyon oranı %50 (n=1) olarak ölçüldü. Vedolizumab alan hastalarımızın 1.yıl klinik endoskopik skorlamalarında remisyon görülmedi. Hastaların yanıtları parsiyeldi ya da yoktu.

Ülseratif kolit hastalarında endoskopik remisyon oranı %19,3 (n=6) olarak ölçüldü. Bu hastalardan infliximab kullananlarda endoskopik remisyon oranı %33,3 (n=2); adalimumab kullananlarda endoskopik remisyon oranı %23,5 (n=17) olarak ölçüldü. Vedolizumab ve sertolizumab alan hastalarımızın 1.yıl klinik endoskopik skorlamalarında remisyon görülmedi. Hastaların yanıtları parsiyeldi ya da yoktu.

30 hasta üzerinde yapılan çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, infliximab alan Crohn hastalarında endoskopik remisyon durumu karşılaştırılmıştır. Plasebo alan grupta endoskopik

skorlamada azalma görülmemiştir. 5 mg/kg infliximab alan hasta grubunda CDEİS ortalamasının 15,1'den 6,4'e; 10 mg/kg alan grupta 10,6'dan 4,3'e; 20 mg/kg alan grupta 13,3'ten 5,2'ye gerilediği görülmüştür. Bu çalışmada infliximab verilen Crohn hastalarında endoskopik iyileşmenin plasebo grubuna göre anlamlı olduğu gösterilmiştir (118). Benzer bir çalışmada da 15 Crohn hastasından 14'üne infliximab, 1'ine adalimumab verilerek endoskopik remiyon durumu incelenmiştir. Hastalara tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonra endoskopi yapılmıştır. CDEİS skorlamalarının median değerinin 13'ten 4,8'e gerilediği görülmüştür. 15 hastadan 11'inde endoskopik yanıt alınmış, 5 hastada endoskopik remisyona ulaşılmıştır (119). Vedolizumab kullanan İBH hastalarında yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında, ilaç indüksiyonu sonrası 3,6 ve 12. aylarda klinik ve endoskopik remiyon oranları ölçülmüştür. Çalışmaya 222 (122 CH, 100 ÜK) hasta dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda, CH hastalarında klinik remiyon oranları 3,6 ve 12. aylarda sırasıyla %19,8; %22,1 ve %22,1 olarak, endoskopik remiyon oranları sırasıyla %11,5; %21,2 ve %18,9 olarak ölçülmüştür. ÜK hastalarında da klinik remiyon oranları sırasıyla %51; %61,8 ve %61,9 olarak, endoskopik remiyon oranları da sırasıyla %27,5; %41 ve %47,8 olarak ölçülmüştür (120).

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; çalışmamızda ve literatürde gösterildiği üzere, biyolojik ajanlar, İBH hastalarında etkin ve güvenilir tedavilerdir.

Yapmış olduğumuz çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. İlk olarak, her retrospektif çalışmada olduğu gibi ulaşılan verilerde hatalı veya eksik kayıtlar mevcut olabilir ve bu durum sonuçları etkilemiş olabilir. İkincisi, çalışmamız sadece kliniğimize başvuran hastalar arasında yapıldığından, Türkiye’de biyolojik ajan kullanan İBH olan hastaların genel özelliklerini ve bulgularını yansıtmayabilir ve bu yüzden topluma genellenemez. Son olarak, çalışmamızın örneklem büyüklüğü nispeten küçüktür ve elde edilen sonuçlar mutlak gerçeği yansıtmayabilir. Ancak, çalışmamızın güçlü yönleri de mevcuttur. Retrospektif olmasına rağmen, kurumumuzda tanısı koyulan ve takibi yapılan İBH olan hastaların tüm kayıtları detaylı olarak incelenmiştir. Laboratuvar verileri hem hasta dosyalarından hem de bilgisayar sisteminden kontrol edilmiştir. İkincisi, çok yüksek sayıda biyolojik ajan kullanılan hasta serisi üzerinde çalışmak pratikte kolay değildir ve sonuçlarımız yapılacak olan çalışmalar için yol gösterici olabilir. Son olarak, İBH durumunda biyolojik ajan başlanmasını takiben inflamatuvar parametreler düzenli aralıkla takip edilmiş ve birçok parametrenin aynı anda değerlendirilmesi yapılabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol.* 2010;28:573-621.
2. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(5):72-82.
3. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):91-9.
4. Sandborn WJ. Current directions in IBD therapy: what goals are feasible with biological modifiers? *Gastroenterology.* 2008;135(5):1442-7.
5. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory bowel diseases.* 2006;12(suppl_1):S3-S9.
6. Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia–Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *Journal of digestive diseases.* 2010;11(3):134-47.
7. Cosnes J, Gower–Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1785-94. e4.
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. *Journal of clinical gastroenterology.* 2009;43(1):51-7.
9. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine, 19e.* 2015.
10. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life.* 2019;12(2):113-22.

11. Loftus EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2002;31(1):1-20.
12. M'koma AE. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology*. 2013;6:CGast.S12731.
13. Molinie F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, et al. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988–1999). *Gut*. 2004;53(6):843-8.
14. Kirsner JB. The historical basis of the idiopathic inflammatory bowel diseases. *Inflammatory bowel diseases*. 1995;1(1):2-26.
15. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(8):1949-54.
16. Harvey R, Bradshaw J. A simple index of Crohn's-disease activity. *The Lancet*. 1980;315(8167):514.
17. Odes H, Fich A, Reif S, Halak A, Lavy A, Keter D, et al. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Digestive diseases and sciences*. 2001;46(8):1717-21.
18. Koutroubakis I, Vlachonikolis I. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(1):171-6.
19. Hermon-Taylor J. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease. *Gut*. 2001;49(6):755-7.
20. Krishnan A, Korzenik JR. Inflammatory bowel disease and environmental influences. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2002;31(1):21-39.

21. Lavy A, Broide E, Reif S, Keter D, Niv Y, Odes S, et al. Measles is more prevalent in Crohn's disease patients. A multicentre Israeli study. *Digestive and Liver Disease*. 2001;33(6):472-6.
22. Williams J, Hughes L, Hallett MB. Toxic oxygen metabolite production by circulating phagocytic cells in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1990;31(2):187-93.
23. Orchard T, Wordsworth B, Jewell D. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998;42(3):387-91.
24. Rao SSC, Read N, Davison P, Bannister J, Holdsworth C. Anorectal sensitivity and responses to rectal distention in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1987;93(6):1270-5.
25. Moum B, Ekbom A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(6):1564-9.
26. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. *Digestive diseases and sciences*. 1993;38(6):1137-46.
27. Haskell H, Andrews Jr CW, Reddy SI, Dendrinis K, Farraye FA, Stucchi AF, et al. Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(11):1472-81.
28. Truelove SC, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis. *British medical journal*. 1955;2(4947):1041.
29. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994;107(1):3-11.
30. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part

- 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;13(3):273-84.
31. Aadland E, Fagerhol MK. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2002;14(8):823-5.
 32. Fine KD, Ogunji F, George J, Niehaus MD, Guerrant RL. Utility of a rapid fecal latex agglutination test detecting the neutrophil protein, lactoferrin, for diagnosing inflammatory causes of chronic diarrhea. *The American journal of gastroenterology*. 1998;93(8):1300-5.
 33. Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(7):1340-55.
 34. Desplat-Jégo S, Johanet C, Escande A, Goetz J, Fabien N, Olsson N, et al. Update on Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies, anti-nuclear associated anti-neutrophil antibodies and antibodies to exocrine pancreas detected by indirect immunofluorescence as biomarkers in chronic inflammatory bowel diseases: results of a multicenter study. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2007;13(16):2312.
 35. 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. *European journal of radiology*. 2007;61(3):442-8.
 36. Schreyer A, Rath H, Kikinis R, Völk 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;54(2):250-6.
 37. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2002;8(4):244-50.

38. D'Haens G, Rutgeerts P. Postoperative recurrence of Crohn's disease: pathophysiology and prevention. *Inflammatory bowel diseases*. 1999;5(4):295-303.
39. Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, Lavagna A, Rocca R, Pera A. Crohn's disease: monitoring disease activity. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;17:11-7.
40. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2003;32(3):967-95, viii.
41. Schwartz DA, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122(4):875-80.
42. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2002;31(1):307-27.
43. Truelove S, Pena A. Course and prognosis of Crohn's disease. *Gut*. 1976;17(3):192-201.
44. Chandrakumar A, Georgy M, Agarwal P, W't Jong G, El-Matary W. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies as a prognostic biomarker in children with Crohn disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2019;69(1):82-7.
45. Wagtmans M, Verspaget H, Lamers C, Van Hogezaand R. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease. *American Journal of Gastroenterology*. 1997;92(9).
46. D'Haens G, Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G. The natural history of esophageal Crohn's disease: three patterns of evolution. *Gastrointestinal endoscopy*. 1994;40(3):296-300.

47. Guindi M, Riddell R. Indeterminate colitis. *Journal of Clinical Pathology*. 2004;57(12):1233-44.
48. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1508-30.
49. Solem CA, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2005;11(8):707-12.
50. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2004;10(5):661-5.
51. Ferrante M, De Hertogh G, Penninckx F, Van Assche G. Protein-losing enteropathy in Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005;3(6):A25.
52. Appleyard M, Fireman Z, Glukhovsky A, Jacob H, Shreiver R, Kadiramanathan S, et al. A randomized trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy for the detection of small-bowel lesions. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1431-8.
53. Alberini JL, Badran A, Freneaux E, Hadji S, Kalifa G, Devaux JY, et al. Technetium-99m HMPAO-labeled leukocyte imaging compared with endoscopy, ultrasonography, and contrast radiology in children with inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2001;32(3):278-86.
54. Modigliani R, Mary J-Y, Simon J-F, Cortot A, Soule J-C, Gendre J-P, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease: evolution on prednisolone. *Gastroenterology*. 1990;98(4):811-8.
55. MC Witte RV, RA van Hogezaand, HW Verspaget, CBHW Lamers, A. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: the value of

- endoscopic examination. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1998;33(225):100-5.
56. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55(suppl 1):i1-i15.
 57. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK, Heigh RI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *American Journal of Gastroenterology*. 2005;100(11):2407-18.
 58. Sipponen T, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Endoscopic evaluation of Crohn's disease activity: comparison of the CDEIS and the SES-CD. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(12):2131-6.
 59. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883-99.
 60. Lakatos PL, Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008;14(25):3937.
 61. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami H-O. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population-based study. *New England journal of medicine*. 1990;323(18):1228-33.
 62. Ekobom A, Adami H, Helmick C, Zack M. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *The Lancet*. 1990;336(8711):357-9.
 63. McEwen C, Lingg C, Kirsner JB, Spencer JA. Arthritis accompanying ulcerative colitis. *The American Journal of Medicine*. 1962;33(6):923-41.

64. Miller M. Ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, psoriatic arthritis, and arthritis of inflammatory bowel disease. Primary care. 1984;11(2):271-82.
65. Schoon E, Van Nunen A, Wouters R, Stockbrügger R, Russel M. Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: prevalence in a Dutch population-based cohort. Scandinavian Journal of gastroenterology Supplement. 2000(232):43-7.
66. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. Annals of internal medicine. 2000;133(10):795-9.
67. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, McCarthy JT. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. The American journal of gastroenterology. 1998;93(4):504-14.
68. Grossman MS, Nugent FW. Urolithiasis as a complication of chronic diarrheal disease. The American journal of digestive diseases. 1967;12(5):491-8.
69. Baiocco PJ, Gorman BD, Korelitz BI. Uveitis occurring after colectomy and ileal-rectal sleeve anastomosis for ulcerative colitis. Digestive diseases and sciences. 1984;29(6):570-2.
70. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. altering the natural history of Crohn's disease—evidence for and against current therapies. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2007;25(1):3-12.
71. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. Autoimmunity reviews. 2014;13(1):24-30.
72. Hanauer SB, Baert F. Medical therapy of inflammatory bowel disease. Medical Clinics of North America. 1994;78(6):1413-26.
73. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease:

- systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2011;106(4):644-59.
74. Seow CH, Benchimol EI, Steinhart AH, Griffiths AM, Otley AR. Budesonide for Crohn's disease. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2009;5(8):971-9.
 75. Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2016(9).
 76. Gendre J-P, Mary J-Y, Florent C, Modigliani R, Colombel J-F, Soulé J-C, et al. Oral mesalamine (Pentasa) as maintenance treatment in Crohn's disease: a multicenter placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1993;104(2):435-9.
 77. Mulder CJ, Tytgat GN, Weterman IT, Dekker W, Blok P, Schrijver M, et al. Double-Blind Comparison of Slow-Release 5-Aminosalicylate and Sulfasalazine in Remission Maintenance in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 1988;95(6):1449-53.
 78. 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. *American Journal of Gastroenterology*. 2011;106(4):630-42.
 79. 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. *New England Journal of Medicine*. 1980;302(18):981-7.
 80. Kandiel A, Fraser A, Korelitz B, Brensinger C, Lewis J. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut*. 2005;54(8):1121-5.
 81. Feagan BG, Alfadhli A. Methotrexate in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology clinics of North America*. 2004;33(2):407-20, xi.

82. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN, Lauritsen K, Muckadell OSd, Williams N, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*. 1989;321(13):845-50.
83. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(6):1587-92.
84. Travis S, Stange E, Lémann M, Øresland T, Bemelman W, Chowers Y, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2008;2(1):24-62.
85. Kozuch PL, Hanauer SB. General principles and pharmacology of biologics in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics*. 2006;35(4):757-73.
86. Clark M, Colombel J-F, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, et al. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21–23, 2006. *Gastroenterology*. 2007;133(1):312-39.
87. Travis S, Stange E, Lémann M, Øresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. 2006;55(suppl 1):i16-i35.
88. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Gastroenterology PPCotACo. Management of Crohn's disease in adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2009;104(2):465-83.
89. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1182-97.
90. Van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor

- necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology*. 1995;109(1):129-35.
91. 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. *The Lancet*. 2002;359(9317):1541-9.
 92. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(9):876-85.
 93. 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;56(9):1232-9.
 94. 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;130(2):323-33.
 95. Schreiber S, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, Bloomfield R, Sandborn WJ. Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease—subgroup results from a placebo-controlled study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(2):185-93.
 96. Amiot A, Grimaud J-C, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(11):1593-601. e2.
 97. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(4):362-8.

98. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2006;20(4):757-90.
99. D'Haens G. Risks and benefits of biologic therapy for inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2007;56(5):725-32.
100. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Infliximab therapy for inflammatory bowel disease—seven years on. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;23(4):451-63.
101. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130(3):940-87.
102. Toruner M, Loftus Jr EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134(4):929-36.
103. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(5):621-30.
104. Mackey AC, Green L, Liang L-c, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2007;44(2):265-7.
105. Molodecky NA, Soon S, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54. e42.
106. 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. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2009;43(1):51-7.
107. Can G, Poşul E, Yılmaz B, Can H, Korkmaz U, Ermiş F, et al. Bolu/Düzce Bölgesi inflamatuvar barsak hastalıklarının insidans ve prevalans özellikleri: 2004-2013 Retrospektif kohort çalışması. *Abant Med J*. 2015;4(3):210-20.
108. Çakır ÖÖ. Bölgemizdeki inflamatuvar barsak hastalıkları tanılı olguların insidansı, demografik ve klinik özellikleri. *akademik gastroenteroloji dergisi*. 2019;18(2):49-58.
109. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(7):1559-68.
110. 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. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2017;54(4):328-32.
111. Andersen NN, 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;311(23):2406-13.
112. Colombel JF, 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;132(1):52-65.
113. Kestens C, van Oijen MG, Mulder CL, van Bodegraven AA, Dijkstra G, de Jong D, et al. Adalimumab and Infliximab Are Equally Effective for Crohn's Disease in Patients Not Previously Treated With Anti-Tumor

- Necrosis Factor- α Agents. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(7):826-31.
114. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65.e1-3.
 115. Baumgart D, Bokemeyer B, Drabik A, Stallmach A, Schreiber S, Consortium VG, et al. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice—a nationwide consecutive German cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43(10):1090-102.
 116. Kopylov U, Ron Y, Avni-Biron I, Koslowsky B, Waterman M, Daher S, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab for Induction of Remission in Inflammatory Bowel Disease—the Israeli Real-World Experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(3):404-8.
 117. Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, Lucci M, Khalili H, Nguyen DD, et al. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: a multicenter cohort. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(12):2879-85.
 118. D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology*. 1999;116(5):1029-34.
 119. Sipponen T, Savilahti E, Kärkkäinen P, Kolho K-L, Nuutinen H, Turunen U, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF- α therapy for Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2008;14(10):1392-8.
 120. Kotze PG, Ma C, Almutairdi A, Al-Darmaki A, Devlin SM, Kaplan GG, et al. Real-world clinical, endoscopic and radiographic efficacy of

vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease.
Alimentary pharmacology & therapeutics. 2018;48(6):626-37.



