



T. C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞINDA İNFLİKSİMAB
DİRENCİ VE DİRENÇTE ETKİLİ FAKTÖRLER**

HAZIRLAYAN

DR. ALPER AKTEKİN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. MEHMET HADİ YAŞA

AYDIN - 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Mehmet Hadi YAŞA ve Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. İrfan YAVAŐOđLU başta olmak üzere eğitim sürecimde üzerimde büyük emekleri bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. A. Zahit BOLAMAN, Prof. Dr. Taşkın ŞENTÜRK, Prof. Dr. Engin GÜNEY, Prof. Dr. Yavuz YENİÇERİOğLU, Prof. Dr. Sabri BARUTÇA, Prof. Dr. Hulki Meltem SÖNMEZ, Prof. Dr. Mustafa ÜNÜBOL, Prof. Dr. Hilal BEKTAŐ UYSAL, Prof. Dr. Hakan AKDAM, Doç. Dr. Adil COŐKUN, Doç. Dr. Songül ÇILDAğ, Doç. Dr. Altay KANDEMİR, Doç. Dr. Esin OKTAY, Doç. Dr. Gökhan SARGIN, Dr. Öğr. Üyesi Merve TURAN, Dr. Öğr. Üyesi İsmail TAŐKIRAN, Dr. Öğr. Üyesi Atakan TURGUTKAYA' ya,

Eğitim sürecim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan aileme,

Sevgisini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim yol arkadaşım, canım eşim Dr. Esra ERCAN AKTEKİN'e

Sonsuz teőekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Alper AKTEKİN

Aydın, 2023

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. İnflamatuvar Barsak Hastalığı	3
2. 1. 1. Epidemiyoloji	3
2. 1. 2. Risk Faktörleri	4
2. 2. Ülseratif Kolit	5
2. 2. 1. Etiyoloji ve Patogenez	5
2. 2. 2. Klinik Özellikler	8
2. 2. 3. Endoskopik Bulgular	11
2. 2. 4. Histopatoloji	11
2. 2. 5. Radyolojik Görüntüleme	12
2. 2. 6. Displazi ve Kanser	12
2. 2. 7. Tedavi	13
2. 2. 7. 1. Aminosalisilatlar	13
2. 2. 7. 2. Kortikosteroidler	14
2. 2. 7. 3. İmmünmodülatör İlaçlar	15

2. 2. 7. 4. Anti-TNF İlaçlar	16
2. 2. 7. 5. Cerrahi Tedavi.....	17
2. 3. Crohn Hastalığı	18
2. 3. 1. Etiyoloji ve Patogenez.....	18
2. 3. 2. Klinik Özellikler.....	19
2. 3. 3. Endoskopik Bulgular	20
2. 3. 4. Histopatoloji	20
2. 3. 5. Radyolojik Görüntüleme	21
2. 3. 6. Tedavi.....	21
2. 3. 6. 1. Aminosalisilatlar	21
2. 3. 6. 2. Kortikosteroidler	22
2. 3. 6. 3. İmmünmodülatör İlaçlar	22
2. 3. 6. 4. Biyolojik Ajanlar.....	22
2. 3. 6. 5. Cerrahi Tedavi.....	23
2. 4. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Tedavide Anti-TNF Ajanların Yan Etkileri	23
2. 4. 1. İmmün Yanıt.....	23
2. 4. 1. 1. İnfüzyon Reaksiyonları	24
2. 4. 1. 2. Enjeksiyon Yeri Reaksiyonları	24
2. 4. 1. 3. Otoimmünite	24
2. 4. 1. 4. Antikor Oluşumu.....	25
2. 4. 1. 4. 1. Anti-IFX Antikorları.....	25
2. 4. 1. 4. 2. Anti-TNF'lerle Birlikte İmmüsupresiflerin Kullanımının ADAb Üzerine Etkileri	25
2. 4. 1. 4. 3. ADAb Oluşumu Üzerine Etkili Faktörler.....	26
2. 4. 2. Enfeksiyonlar.....	27

2. 4. 3. Malignite.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3. 1. Hasta Grubu Seçimi	28
3. 2. Çalışma Protokolü ve Testler	28
3. 3. İstatiksel Analiz.....	28
3. 4. Etik Kurul Onayı	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ.....	54
KAYNAKLAR	56
EKLER.....	73
Ek 1. Etik Kurul Onayı	73
Ek 2. Hasta Takip Formu	74

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2. 1. Truelove-Witts Klinik Aktivite İndeksi	9
Tablo 2. 2. Klinik Mayo Skorlaması	9
Tablo 2. 3. ÜK'nin Klinik Özellikleri	10
Tablo 2. 4. Crohn Hastalığının Tutulum Yeri ve İlişkili Semptomlar.....	20
Tablo 4. 1. Hastaların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	30
Tablo 4. 2. Ülseratif Kolit Tanılı Hastalarda Hastalık Tipinin Değerlendirilmesi	30
Tablo 4. 3. Crohn Hastalığı Tanılı Hastalarda Hastalık Tipinin Değerlendirilmesi..	31
Tablo 4. 4. Hastaların Sigara ve Alkol Tüketim Özelliklerinin Değerlendirilmesi... 31	
Tablo 4. 5. Hastaların Allerji Öyküsü Varlığının Değerlendirilmesi	32
Tablo 4. 6. Hastalarda Sistemik Hastalık Varlığının Değerlendirilmesi	32
Tablo 4. 7. Hastaların Kronik İlaç Kullanımının Değerlendirilmesi.....	33
Tablo 4. 8. Hastaların İnfliksimab Kullanımının Değerlendirilmesi.....	33
Tablo 4. 9. Hastaların İnfliksimab Öncesinde Aldığı Anti TNF Kullanımının Değerlendirilmesi	33
Tablo 4. 10. İnfliksimab ile Kullanılan Kombine Tedavilerin Değerlendirilmesi	34
Tablo 4. 11. İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyinin Değerlendirilmesi	35
Tablo 4. 12. Hastalık Tanısına Göre Hastalık Süresinin Değerlendirilmesi	35
Tablo 4. 13. Hastalık Tanısına Göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması	36
Tablo 4. 14. Hastalık Tanısına Göre Sistemik Hastalıkların Değerlendirilmesi	36
Tablo 4. 15. Hastalık Tanısına Göre İBH İçin Kullanılan Diğer İlaçların Değerlendirilmesi	37
Tablo 4. 16. Hastalık Tanısına Göre Alınan Diğer Biyolojik Ajanların Değerlendirilmesi	38

Tablo 4. 17. İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyine Göre Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı Tipinin Değerlendirilmesi.....	38
Tablo 4. 18. Demografik Özelliklere Göre İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyinin Değerlendirilmesi.....	39
Tablo 4. 19. Sigara Tüketim Özelliklerine Göre İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyinin Değerlendirilmesi	39
Tablo 4. 20. Allerji Öyküsüne Göre İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyinin Değerlendirilmesi.....	40
Tablo 4. 21. Sistemik Hastalık Varlığına Göre İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyinin Değerlendirilmesi.....	40
Tablo 4. 22. Kronik İlaç Kullanımına Göre İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyinin Değerlendirilmesi.....	41
Tablo 4. 23. Remsima-Remicade Kullanımına Göre İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyinin Değerlendirilmesi	41
Tablo 4. 24. İnfliksimab Öncesi Alınan Anti TNF Tedavisine Göre İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyinin Değerlendirilmesi.....	42
Tablo 4. 25. İnfliksimab+Kortikosteroid Tedavisine Göre İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyinin Değerlendirilmesi.....	42
Tablo 4. 26. İnfliksimab+Meselazin Tedavisine Göre İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyinin Değerlendirilmesi	43
Tablo 4. 27. İnfliksimab+Azatiopürin Tedavisine Göre İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyinin Değerlendirilmesi	43
Tablo 4. 28. İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyi Pozitif Olanlar ile Negatif Olanlar Arasında Hastalık Süresinin Karşılaştırılması.....	44
Tablo 4. 29. İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyi Pozitif Olanlar ile Negatif Olanlar Arasında Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2. 1. İBH'nin Etiyolojisi	5
Şekil 2. 2. ÜK Tipleri.....	8



KISALTMALAR DİZİNİ

6-MP	: 6-merkaptopürin
ADAbs	: Anti-drug antikorlar
ADCY	: Adenilat siklaz
ANA	: Antinükleer Antikor
Anti dsDNA	: Çift sarmallı DNA'ya karşı antikor
Ark.	: Arkadaşları
ASA	: Aminosalisilik Asit
ASCA	: Anti Saccharomyces Cerevisiae Antibody
ATP	: Adenozin Trifosfat
AZA	: Azatiyopürin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CARD9	: Caspase Recruitment Domain-Containing Protein 9
CD	: Cluster of Differentiation
CH	: Crohn Hastalığı
cm	: Santimetre
dl	: Desilitre
g	: Gram
HLA	: Human Leukocyte Antigen; İnsan Lökosit Antijeni
HTC	: Hematokrit
IFX	: İnfliksimab
IgG1	: İmmunglobulin G1
IL	: İnterlökin
INF γ	: İnterferon gama

İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
İBS	: İrritabl Barsak Sendromu
JAK2	: Janus Kinaz 2 (JAK2)
K	: Potasyum
l	: Litre
mg	: Miligram
mm	: Milimetre
MR	: Manyetik Rezonans
MTX	: Metotreksat
NK	: Natural Killer
NOD2	: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2
NSAİİ	: Non Steroid Anti-inflamatuvar İlaç
pANCA	: Perinükleer Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
Th2	: T helper 2
TL1A	: Tumor Necrosis Factor-Like Cytokine 1A
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TNFSF	: Tumor Necrosis Factor Ligand Superfamily
USG	: Ultrasonografi
ÜK	: Ülseratif Kolit

ÖZET

İnflamatuvar Barsak Hastalığında İnfliksimab Direnci ve Dirençte Etkili Faktörler

İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH) gastrointestinal sistemde inflamasyonla seyreden kronik bir hastalıktır. Bu grupta Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) bulunmaktadır. Barsakta inflamasyonla seyreden bir hastalık olduğundan tedavisinde anti-tümör nekrozis faktör (TNF) ajanların yeri önemlidir. İnfliksimab İBH için onaylanan ilk anti-TNF ajandır. Hastalığın remisyonunu ve tedavi yanıtını etkilediğinden hastalarda direnç oranının belirlenmesi önemlidir. Bu çalışmada bölgemizdeki İBH tanılı hastaların İnfliksimab direnç oranının belirlenmesi amaçlandı. Bunun yanısıra, hastaların demografik özellikleri, hastalığın subtipi ve yaşı ile antikor pozitifliği arasındaki ilişki de belirlenmeye çalışıldı.

Çalışmamıza Aydın Adnan Menderes Üniversite Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğinde takipli ve Ekim 2020-Ekim 2021 tarihleri arasında başvurusu olan ÜK, CH tanılı olup İnfliksimab direnci bakılmış hastalar (40 hasta) alındı. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, hastalık tutulum tipleri, hastalık süreleri, ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçları, tedavi başlangıcındaki laboratuvar parametreleri, infliksimab tedavisi ile beraber kullandığı diğer tedaviler kaydedildi. İstatistiksel analiz SPSS programı ile yapıldı, $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların 27'si ÜK, 13'ü CH tanılıydı. Yaş ortalaması ÜK tanılı hastalarda $39,3 \pm 11,7$ yıl, CH'de $46,3 \pm 15,8$ yıldır. İnfliksimab (IFX) antikoru tüm hastaların %25,0'ında, ÜK tanılı hastaların %29,6'sında, CH tanılı hastaların %15,4'ünde pozitif tespit edildi. Anti-IFX antikoru pozitif hastaların yaş ortalaması $39,4 \pm 14,0$, negatif olanların $42,3 \pm 13,3$ yıl bulundu. Kadınların %20,0'ında, erkeklerin %28,0'ında antikor pozitif saptandı. Hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında sedimentasyon ortanca değeri infliksimab antikoru pozitif olanlarda 42,5, negatiflerde 29,5 bulundu. İnfliksimabdan önce başka bir Anti- TNF tedavisi alanların %33,3'ünde, almayanların %22,6'sında infliksimab antikoru pozitif.

Çalışmamızda Aydın ili ve çevresindeki İBH hastalarında infliksimab direnç oranı %25 olarak bulundu. İnfliksimab direnci ÜK tanılı hastalarda daha fazlaydı.

Çalışmamızda daha genç yaşta daha fazla antikor pozitifliği saptandı. Ayrıca hastalarda infliksimab tedavisi ile beraber kortikosteroid ve azatiopürin kullanımında daha az antikor pozitifliği görüldü. Çalışmamız Aydın ve çevresindeki infliksimab tedavisi alan İBH hastalarının direnç oranını, bununla ilişkili demografik ve klinik faktörleri yansıtması bakımından önemlidir. Çalışmamızın sonuçlarının diğer çalışmalara yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar barsak hastalığı, İnfliksimab direnci, Anti ilaç antikoru



ABSTRACT

Infliximab Resistance in Inflammatory Bowel Disease and Factors Affecting Resistance

Inflammatory Bowel Disease (IBD) is a chronic disease characterized by inflammation in the gastrointestinal tract. IBD includes Ulcerative Colitis (UC) and Crohn's Disease (CD). Since it is a disease with inflammation in the intestine, the role of anti-TNF agents in its treatment is important. Infliximab (IFX) is the first anti-TNF agent approved for IBD. It is important to determine the resistance rate in patients as it affects the remission of the disease and the treatment response. In this study, it was aimed to determine the rate of infliximab resistance in IBD in our region. In addition, the relationship between the demographic characteristics of the patients, the subtype and age of the disease and antibody positivity was also tried to be determined.

Patients (total of 40 patients) who were followed up in the Gastroenterology clinic of Aydın Adnan Menderes University Hospital and applied between October 2020 and October 2021, diagnosed with UC, CD and tested for infliximab resistance in their blood were included in the study. Demographic characteristics of the patients such as age and gender, types of disease involvement, duration of disease, comorbidities and drugs they used, laboratory parameters at the beginning of treatment, and other treatments used together with infliximab were recorded. Statistical analysis was done with SPSS program. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

27 of the patients were diagnosed with UC and 13 with CD. The mean age was 39.3 ± 11.7 years in patients with UC and 46.3 ± 15.8 years in CD. Infliximab antibody was positive in 25.0% of all patients, 29.6% of patients with UC, and 15.4% of patients with CD. The mean age of anti-IFX antibody positive patients was 39.4 ± 14.0 years and 42.3 ± 13.3 years in negative patients. Antibody was positive in 20.0% of women and 28.0% of men. When the laboratory values were examined, the median sedimentation value was found to be 42.5 in patients with positive infliximab antibody and 29.5 in negative patients. Infliximab antibody was positive

in 33. 3% of those who received another Anti-TNF treatment before infliximab and in 22. 6% of those who did not.

In our study, the infliximab resistance rate was found to be 25% in IBD patients in and around Aydın. Infliximab resistance was higher in patients with UC. In our study, more antibody positivity was detected at younger ages. In addition, less antibody positivity was observed in patients using corticosteroid and azathioprine together with infliximab. Our study is important in terms of reflecting the resistance rate of IBD patients receiving infliximab in Aydın and its surroundings, as well as the demographic and clinical factors associated with it. We think that the results of our study will guide other studies.

Keywords: Inflammatory bowel disease, Infliximab resistance, Anti drug antibody

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH), sindirim sisteminde inflamasyonla seyreden, kronik, tekrarlayıcı bir hastalık grubudur. Bu grup içinde Ülseratif Kolit (ÜK), Crohn Hastalığı (CH) ve İntermediate tip bulunmaktadır. Bu hastalar, genel olarak, diare, karın ağrısı, ateş, rektal kanama ve kilo kaybı gibi temel olarak inflamasyonla karakterize semptomlarla doktora başvurumaktadırlar. Bu hastalıklar hem yetişkin, hem de adölesanlarda görülebilirler. Kadın ve erkekte eşit oranda görülürler (1). İBH'nin medikal tedavisinde; inflamatuvar mediatörleri hedefleyen aminosalisilatlar, kortikosteroidler, immunmodulatörler (tiyopurinler ve metotreksat gibi) ve anti-tümör nekrozis faktör (TNF) terapilerini içeren biyolojik tedaviler seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. İnfliksimab (IFX), TNF'ye karşı kimerik monoklonal IgG1 antikorudur. 20 yıl önce İBH için onaylanan ilk anti-TNF ajan olmuştur (2). ACCENT I çalışmasında IFX tedavisine başlangıçta yanıt veren luminal CH'nin 8 haftada bir infüzyon tedavisine devam edildiğinde hastaların bir sene sonunda %58 oranında remisyonda kaldığı gösterilmiştir. ACT-1 ve ACT-2 çalışmalarında orta-şiddetli ÜK hastalarında konvansiyonel tedavilere direnç olduğu durumlarda IFX tedavisinin plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiş ve bu tedavi gurubunda 54. haftada kolektomiye gidiş oranı daha düşük bulunmuştur (3). Bununla birlikte, İBH olan hastaların yaklaşık %30'unun biyolojik tedavilere birincil yanıtızsızlık gösterdiği kaydedilmiştir. Zamanla hastaların yaklaşık %50'si sekonder yanıt kaybı ve yan etkilerin ortaya çıkması nedeniyle tedaviyi bırakmaktadır. Yanıt kaybı farmakokinetik olaylarla (antikor oluşumu, ilaç klirensi gibi) veya farmakodinamik (TNF aracılı olmayan inflamatuvar hastalık fenotipi gibi) olaylarla ilişkilendirilmiştir (4). Hastaların remisyonda kalmasını ve tedavi yanıtını etkilediğinden, hastalarda direnç oranının belirlenmesi önemlidir.

İnfliksimab tedavisine klinik yanıt bazı farmakokinetik faktörlere bağlıdır. Özellikle düşük serum infliksimab konsantrasyonları ve infliksimaba karşı gelişen antikorlar infliksimab tedavisine klinik yanıtı azaltmaktadır. Seow ve arkadaşları saptanabilir bir serum infliksimab düzeyinin klinik remisyon, endoskopik iyileşme ve daha düşük kolektomi ile birlikte olduğunu bildirmişler ve aynı zamanda saptanamayan seviyelerin de olumsuz sonuçlara yol açtığını göstermişlerdir (5).

Toplam 3483 hastanın olduğu 22 klinik çalışmayı derleyen bir meta-analizde, remisyonda olan ve olmayan hastaların IFX seviyeleri karşılaştırıldı. İdame tedavisi sırasında, klinik remisyondaki hastaların kanındaki IFX düzeyi 3,1 µg/ml, remisyonda olmayan hastaların ise 0,9 µg/ml idi. Remisyondaki hastaların IFX düzeyi anlamlı olarak daha fazlaydı. Ayrıca IFX seviyesi > 2 µg/ml olan hastaların klinik remisyonda olma veya endoskopik remisyona ulaşma oranı < 2 µg/ml olan hastalara göre daha yüksekti (6).

Tedavi sırasında bakılan serum anti-TNF ilaç konsantrasyonunun yüksek olması, anti-TNF antikorlarının oluşmasını engelleyebilir. Akut şiddetli K hastalarında artan infliksimab klirensi, düşük serum ilaç konsantrasyonlarına ve yetersiz yanıtta yol aabilir. Bu durumu infliksimab tedavisi alan orta-şiddetli K'li hastalarda yapılan bir çalışma desteklemektedir. Bu çalışmada 19 hastadan yedisi, anti ilaç antikorları geliştirmiştir. Anti ilaç antikor saptanan hastaların çoğunda (7 hastadan 5'i) tanı anındaki serum CRP düzeyi >50 mg/L yani yüksek olarak ölçülmüştür (7). Bir başka retrospektif kohort çalışmada akut şiddetli ve orta şiddetli K hastaları karşılaştırılmış, bu hastalarda serum infliksimab düzeyi ve anti-IFX antikor düzeyi bakılmıştır. Çalışmada akut şiddetli K'li hastalarda daha yüksek anti-IFX antikor düzeyi saptanmıştır (7). Son olarak, orta-şiddetli K'li 115 hastadan oluşan retrospektif bir kohortta, 23 hastada infliksimab tedavisi sırasında serum IFX düzeyleri hiç saptanamamış, bu 23 hastanın 10'unda tedavinin 14. haftasına kadar anti-IFX antikorları geliştirdiği görülmüştür (7).

Bu çalışmada bölgemizdeki inflamatuvar barsak hastalığında infliksimab direnç oranının belirlenmesi amaçlandı. Bunun yanısıra, hastaların demografik özellikleri, hastalık subtipi ve hastalığın yaşı ile antikor pozitifliği arasındaki ilişki de belirlenmeye çalışıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. İnflamatuvar Barsak Hastalığı

İnflamatuvar barsak hastalığı gastrointestinal sistemde inflamasyon yapan, kronik, rekürren bir hastalık grubudur. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit iki majör formudur. Bunun dışında daha nadir görülen intermediate tip de bulunmaktadır. Crohn hastalığını Amerikalı araştırmacı Burril B. Crohn tanımlayıp isimlendirmiştir (8, 9). ÜK ise 1859 yılında İngiliz araştırmacı Sir Samuel Wilks tarafından tanımlanmıştır (10). İBH'nin etyopatolojisi hala net bilinmemektedir. Fakat yapılan hayvan çalışmaları, moleküler ve klinik çalışmalar, genetik çalışmalar sayesinde İBH'nin patogenezi anlamada önemli bilgiler elde edilmiştir (11).

2. 1. 1. Epidemiyoloji

İBH, hem kadınlarda hem erkeklerde yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan, genellikle yaşam boyu süren bir hastalıktır. İBH'nin insidansı ve prevalansı, 20. yüzyılın ikinci yarısında ve 21. yüzyılın başından beri belirgin şekilde artmıştır. İBH, sanayileşen ülkelerde insidansı hızla artan en yaygın gastrointestinal hastalıklardan biri olarak kabul edilmiştir (12, 13, 14).

En yüksek İBH prevalansı Avrupa'da (Norveç'in güneydoğusunda ÜK 505/100. 000; Almanya, Hesse'de CH 322/100,000) ve Kuzey Amerika'da (ABD, Olmsted County'de ÜK286. 3/100. 000; CH 318. 5/100. 000) bildirilmiştir (14). İBH insidansı ise CH için 10. 7/100. 000; ÜK için12. 2/100. 000 bulunmuştur (15). Son 20 yılda Doğu Asya'da İBH'nin insidans ve prevalansı batı ülkeleri ile karşılaştırıldığında halen düşük olmakla birlikte hızla artmaktadır(16). Ülkemizdeki ÜK ve CH insidansı ise sırası ile 4. 4/100. 000 ve 2. 2/100. 000 olarak bildirilmiştir(17). Ülkemizdeki prevalansı ise ÜK için 31. 83/100. 000, CH için ise 12. 53/100. 000 olarak saptanmıştır (18).

Her yaşta görülebilen bir hastalık olmasına rağmen ÜK ve CH'de, hastalar tanımlarını çoğunlukla genç adolesan ve erken erişkin çağda alırlar (19). Hastalığın ilk başladığı dönemde yaş dağılımı bimodaldır, en fazla insidans adolesan ve genç erişkinde (15-25 yaş) izlenirken ikinci pik ise beşinci ve altıncı (55-65 yaş) dekadlar

arasında görülür. Türkiye verilerine göre her iki hastalık için, 20-30 ve 40-50 yaşlar arasında iki pik saptanmıştır (17).

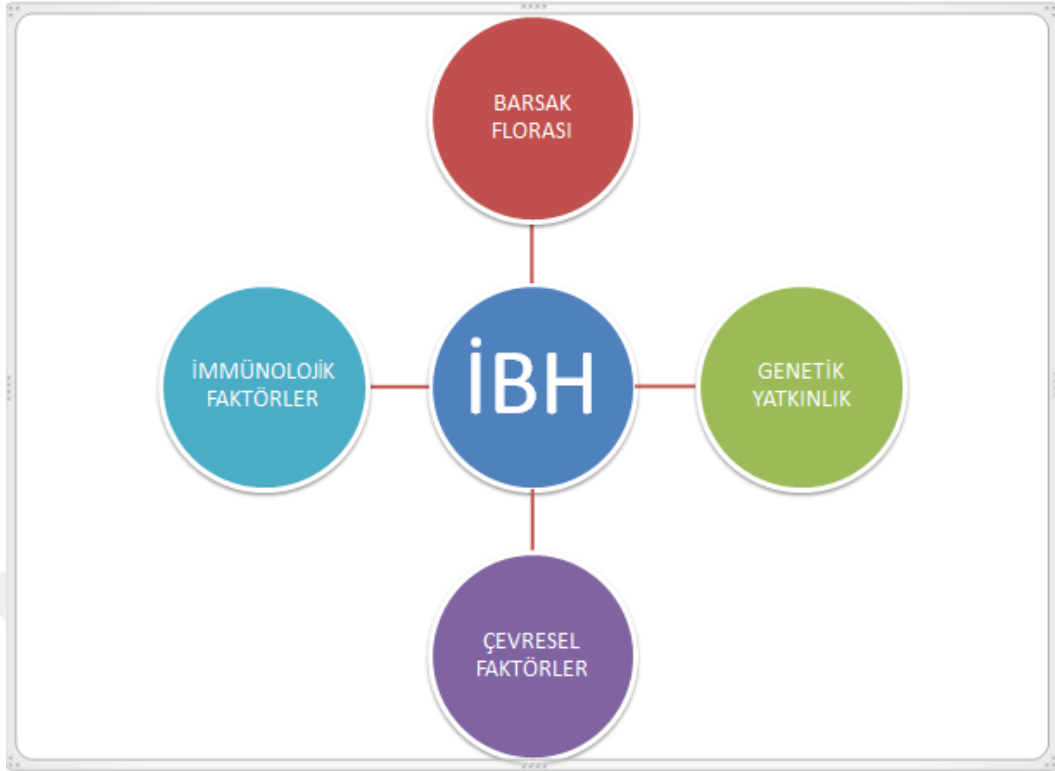
İBH kadın ve erkeklerde eşit olarak görülmektedir (20).

2. 1. 2. Risk Faktörleri

Crohn için iki önemli risk faktörü sigara ve oral kontraseptiftir. Crohn hastalığında sigara içmek, hastalık alevlenmesi ve ameliyat ihtiyacı riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, İspanya'da crohn hastalığı olan hastalarla ilgiliretrospektif bir kohort çalışmasında, sigara içenlerin, içmeyenlere kıyasla steroidlere, immünsüpresif ilaçlara ve anti-TNF ajanlara daha fazla ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir (21).

ÜK ve CH için aile hikayesi bir risk faktörüdür. İBH olan hastaların yaklaşık %15'inde birinci derece akrabalarında da İBH tanısı mevcuttur (22). Yine İBH tanılı hastaların birinci derece akrabalarında 5 kat artmış hastalık riski vardır (23). Genetikde İBH'deki önemli risk faktörlerindedir. Crohn hastalığında, monozigotik ve dizigotik ikizlerdeki konkordans sırasıyla %50 ve %10 saptanmıştır. Bu oran ÜK için %16 ve %4 olarak bulunmuştur(24). Bazı çalışmalarda ÜK'li hastalarda Tumor Necrosis Factor Ligand Superfamily 15 (TNFSF15)/ Tumor Necrosis Factor-Like Cytokine 1A (TL1A) lokusunun şiddetli ÜK riskini arttırdığı bildirilmiştir. CH'de ise Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2 (NOD2) geni, crohn hastalığına yakalanma riskinin 20 ila 40 kat artması ile ilişkilidir (22).

Diyet İBH'deki çevresel risk faktörlerinden biridir. İBH gelişiminin, gıda antijenlerine karşı gelişen immünolojik bir yanıt olduğu öne sürülmüştür. Batı tarzı bir diyetin (işlenmiş et, rafine karbonhidratlar vb.) birlikteliği, artan İBH gelişme riski ile ilişkilidir(25). Bebeklik döneminde inek sütü proteini aşırı duyarlılığının, kontrollerle karşılaştırıldığında olası bir ÜK nedeni olduğu öne sürülmüştür. Toplam yağ, hayvansal yağ ve çoklu doymamış yağ asitlerinin artan diyet alımı da ÜK insidansındaki artışla ilişkilidir(26).



Şekil 2. 1. İBH'nin Etiyolojisi

2. 2. Ülseratif Kolit

2. 2. 1. Etiyoloji ve Patogenez

Ülseratif kolit kolonun kronik idiyopatik inflamatuvar barsak hastalığıdır (27). Hastalığın etiyolojisi ve patogenezini henüz net anlaşılmamış olup multifaktöriyel sebeplerin olduğu düşünülmektedir. Bu multifaktöriyel sebepler arasında; genetik, çevresel faktörler, otoimmünite ve barsak mikrobiyotası bulunmaktadır (Şekil 2. 1.) (24). Genetik faktörlere bakacak olursak ÜK ve CH'de hastalıkla ilgili gen lokuslarının % 67'sinin ortak olduğu görülmektedir (28). Bu paylaşılan genler doğal ve edinilmiş immün sistem ile ilişkili olan sitokin ve sinyal yollarını kodlar (İnterlökin-23 Reseptör (IL-23-R), IL-12, Janus Kinaz 2 (JAK2), Caspase Recruitment Domain-Containing Protein 9(CARD9), TNFSF18 ve IL-10 gibi). ÜK ile ilişkili genetik sinyaller daha çok 6. Kromozomdaki Human Leukocyte Antigen; İnsan Lökosit Antijeni (HLA) bölgesini içeren lokusta bulunmaktadır. Bunlardan en çok ilişkili olan sınıf 2 HLA grubudur (29). HLA bölgesi dışında Adenilat Siklaz 7

geninin (ADCY7) ÜK ile güçlü ilişkisi olduğu tanımlanmıştır (30). ADCY7 geni Adenozin Trifosfatı (ATP), Siklik Adenozin Monofosfata(cAMP) dönüştüren enzim ailelerinden biridir. Buna ek olarak ÜK ile ilişkili bir çok spesifik gen epitelyal bariyer fonksiyonu ile ilişkilidir (30).

Sanayileşmiş ülkelerdeki ÜK insidansının hızlı artışı, etiyojide çevresel faktörlerin önemli olduğunu ortaya koymaktadır (14). Batılılaşma ile beraber yeni yaşam tarzı, hava kirliliği, diyet alışkanlıklarının değişmesi, antibiyotiklere erişimin kolaylaşması ÜK gelişimini kolaylaştıran çevresel faktörler olmuştur (31).

Normal bir insanda kolon ve özellikle distal ileum yüksek miktarda bakteri barındırmaktadır. Bu bakterilere karşı antijenik yanıt oluşumu beklenmez. Ancak İBH'de immuntolerans bozulduğu için barsak florasındaki mikroorganizmalara karşı anormal inflamatuvar yanıt gelişir. Sonuç olarak kronik destrüktif immün yanıt gözlenir. ÜK'de etyopatogenezdeki önemli çevresel faktörlerden biri barsak mikrobiyotasıdır. Bunun sebebi; fizyolojik koşullarda mukozal immün sistemi etkileyen en önemli faktörün barsak mikroflorası olmasındandır. Disbiyozis adı verilen değişmiş mikrobiyota koşullarının barsak inflamasyonunu tetikleyen bir faktör mü, yoksa inflamasyonun sonucu mu olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik arka planı olan bireylerde doğal ve/veya adaptif immün sistemdeki değişikliklerin etkisiyle ortaya çıkan mikrobiyota değişikliklerinin barsakta inflamasyona eğilim yaratan bir ortam oluşturabileceği düşünülmektedir(32, 33).

Subepitelyal inflamasyonun histolojik gözlemi ile birlikte birçok çalışma bozulmuş epitelyal bariyerin ÜK'de patojenik bir faktör olduğunu göstermektedir. İntestinal epitelyumun fonksiyonları arasında absorpsiyon, sekresyon ve sindirim gelmektedir ve bu görevleri yerine getiren 4 ana hücre tipi mevcuttur; absorpsiyondan sorumlu enterositler, mukus üreten goblet hücreleri, hormon üreten enteroendokrin hücreler ve antimikrobiyal ve büyüme faktörü üreten Paneth hücreleri. Çeşitli sebeplerle intestinal homeostazın bozulması epitelyal bütünlüğün kaybolmasına, bağlantı proteinlerinin etkilenmesi ile geçirgenliğin artmasına, mikroorganizmaların ve bakteriyel antijenlerin serbest geçişine neden olarak immün cevabın tetiklenmesine zemin hazırlayabilir (34). Sağlıklı bireyde barsak makrofajları fagositik ve bakterisidal özelliklerini yerine getirirken kontrolsüz

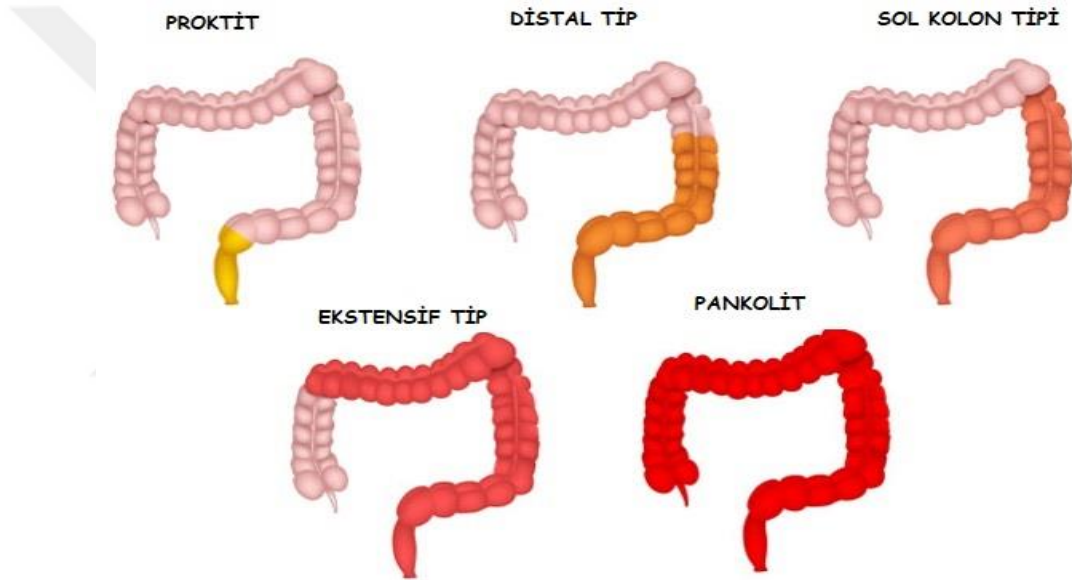
inflamatuvar uyarı oluşturmazlar (35). CH'de ise Cluster of Differentiation 14 (CD14) pozitif olan ve hem makrofaj hem de dendritik hücelere özgü belirteçleri taşıyan bir makrofaj popülasyonunun varlığı gösterilmiştir. Bu makrofajlar IL-23, TNF-a ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinleri salgılamakla görevlidirler (36). TNF-a ve IL-6'yı hedefleyen tedavilerin etkinliğini gösteren çalışmalar da inflamatuvar miyeloid kökenli hücrelerin İBH patogenezinde ne kadar önemli olduğunu göstermektedir(37, 38).

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan ÜK'de doğal ve kazanılmış bağışıklığın bu inflamasyondaki rolü önemlidir. Aktif ÜK'de, lamina propriaya infiltre olan doğal ve kazanılmış immün sistem hücrelerinin oluşturduğu kompleks inflamatuvar bir çevre vardır. İnflamasyona ilk yanıt veren hücreler olan nötrofillerin kript abselerinin oluşumunda önemli rolü vardır. Nötrofiller kolonik epitele doğru göçer ve kriptlerin içinde ölür (39). Nötrofillerin göçü ile oluşan inflamatuvar çevrede nötrofiller tarafından proinflamatuvar sitokinlerin salınması, reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkması, inflamasyon bölgesine daha fazla nötrofil göçüne ve kontrolsüz hücre ölümüne sebebiyet verir (40). Kanda ve dışkıda saptanan yüksek kalprotektin düzeyi nötrofillerin oluşturduğu bu pro-inflamatuvar çevreyi yansıtan bir belirteçtir (41). Kalprotektin ve Perinükleer Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor (pANCA) kontrolsüz nötrofil hücre ölümünün indirekt belirteçleridir (42). Hastalığın başlangıcını takiben nötrofiller ve salgıladıkları pro-inflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi) adaptif immün yanıtı (T hücreleri gibi) uyarır (43).

Ülseratif kolitin HLA ile (özellikle sınıf II) güçlü genetik ilişkileri vardır. Fakat HLA'nın nasıl anormal T hücre yanıtına neden olduğu tam olarak hala açık değildir. Geleneksel olarak, ÜK, yüksek IL-4, IL-5 ve IL-13'e sahip bir T helper 2 (Th2) yanıtı ile ilişkilendirilirken, CH daha baskın bir Th1/Th17 yanıtına sahiptir (44). Genetik çalışmaların yaygınlaşmasının sonucu olarak IL23R geniyle İBH'nin belirgin ilişkisi olduğu bulunmuştur. Bu gen pro-inflamatuvar bir sitokin olan IL-23 sentezinde görev alır. Yine IL23R geni IL-23 reseptörünün alt ünitesini kodlamaktadır. IL-23 ise Th17 hücrelerinin oluşmasında görev alan önemli bir sitokindir(45).

2. 2. 2. Klinik Özellikler

Ülseratif kolitte karakteristik olarak kolon mukozasının diffüz yüzeysel inflamasyonu mevcuttur. Bu inflamasyon rektumdan başlar ve proksimal kolon segmentlerine doğru yayılır (46). ÜK kolon mukozasında meydana gelen inflamasyonun kolonda tuttuğu bölgelere göre sınıflara ayrılır. Bu sınıflandırma; proktit (sadece rektumun distal 12 cm'lik kısmı), distal tip (rektum ve sigmoid kolon), sol kolon tipi (rektumdan splenik fleksuraya kadar), ekstensif kolit (rektumdan hepatic fleksuraya kadar), pankolit (tüm kolon) şeklindedir (şekil 2. 2.)



Hastalıkta semptomlar ve doğal klinik seyir, hastalığın tutulum bölgesi ve hastalık şiddeti ile yakından ilişkilidir. Bundan yola çıkarak ÜK hastalığının klinik şiddetini belirlemek için "Truelove-Witts" klinik aktivite indeksi oluşturulmuştur. Bu indekse göre hastalığın klinik aktivitesi hafif, orta ve şiddetli olarak 3 gruba ayrılmıştır(47)(Tablo 2. 1.). Bunun dışında sık kullanılan bir diğer skorlama sistemi Mayo Skorlama Sistemidir (Tablo 2. 2.).

Tablo 2. 1. Truelove-Witts Klinik Aktivite İndeksi

	Hafif	Orta	Şiddetli
Kanlı ishal/gün	< 4 /gün	>4 /gün	>6 /gün
Nabız >90 /dk	Hayır	Hayır	Evet
Ateş	<37. 5 °C	<37. 8 °C	>37. 8 °C
Hemoglobin	>11. 5 g/dl	>10. 5 g/dl	<10. 5 g/dl
Eritrosit Sedimentasyon Hızı/1 saat	<20 mm/saat	<30 mm/saat	>30 mm/saat
CRP	Normal	<30 mg/L	>30 mg/L

Tablo 2. 2. Klinik Mayo Skorlaması

	0	1	2	3
Defekasyonsıklığı	Normal	Normalden 1-2 fazla	Normalden 3-4 fazla	Normalden 5 veyadaha fazladefekasyon
Rektal Kanama	Yok	İnce çizgilenme şeklinde kan görülmesi	Belirgin şekilde kan görülmesi	Sadece kan gelmesi
Klinisyenin Değerlendirmesi	Normal	Hafif dereceli hastalık aktivitesi	Orta derecede hastalık aktivitesi	Ciddi hastalık aktivitesi

ÜK'nin kardinal semptomları; kanlı ishal (mukuslu veya mukussuz), karın ağrısı (defekasyonla rahatlayan, bazen kolik tarzında) ve tenezmdir (48). Semptomlar yavaş ve sinsi bir başlangıç izler. Tipik olarak semptomlar, daha sık hale gelebilen ve bazen hastaneye yatmayı gerektirecek kadar şiddetli olabilen aralıklı ataklar şeklinde ortaya çıkar(49). Hastalığın karakteristik bulgularından birisi de rektal kanamadır. Proktit olan hastalarda genellikle dışkıdan ayrı veya dışkının üzerine bulaşmış kan gelmesi şeklindedir. Hemoroid kanamasından farklı şekilde proktitli hastalarda sık ve ani dışkılama hissi bulunur. Tenezmle birlikte. Hastalık rektumdan kolonun daha proksimal segmentlerine doğru ilerledikçe kan dışkıyla daha fazla karışık ve koyu hale gelir. Sık görülen diğer bir semptom olan diyare, ÜK olan hastaların yaklaşık %77'sinde ilk semptom olarak ortaya çıkar. Hastaların az bir kısmında konstipasyon da görülebilir (50).

Ülseratif proktit, ÜK'nin en sık görülen ve en hafif seyirli formudur. Ülseratif proktitli hastalarda genellikle hematokezya, ani dışkılama hissi ve konstipasyon görülür. Proktitli hastalarda hastalık genellikle rektum ile sınırlı kalmakla beraber hastaların %30-40'ında proksimale doğru ilerleme görülebilir(51). Distal tip/sol

kolon tipi tutulumu olan hastalar tüm vakaların yaklaşık olarak %40'ını oluştururlar. Hastalığın bu formunda hastalar konstipasyon veya ishal ile birlikte rektal kanama, tenezm ve acil dışkılama hissi şikayetleri ile başvurabilirler. Ekstensif tip ve pankolit tipi, inflamasyonun transvers ya da sağ kolonda bulunmasıyla ilişkilidir. Bu durumda hastalar genellikle kolonun emilim kapasitesinin azalmasına bağlı diyare ile başvururlar. Diyare ile birlikte kanama, acil dışkılama hissi ve tenezm de eşlik eder.

Hastalığın yayılımına ve şiddetine göre fizik muayene bulguları değişkendir. Şiddetli koliti olan hastalarda abdominal hassasiyet, ateş ve periton irritasyon bulguları görülebilir. Hastalarda kramp tarzı karın ağrısı, sol alt kadranda hassasiyet bulunabilir. Yine bu hastalarda anemi olabileceğinden halsizlik, yorgunluk, fizik muayenede konjonktivalarda ve ciltte solukluk gibi bulgular saptanabilir.

ÜK hastalarındaki en yaygın laboratuvar bulguları; demir eksikliği anemisi, trombositoz, hipoalbuminemi ve ANCA gibi otoantikör pozitifliğidir. Ülseratif Kolit klinik olarak aktif olmadıkça inflamasyonu gösteren belirteçlerde (lökosit sayısı, CRP, sedimentasyon gibi) genellikle yükselme olmaz. Hastalığın tanısı anamnez, klinik bulgular, endoskopi bulguları ve biyopsideki uygun histolojik bulgularla konulur (Tablo 2. 3.) (52). ÜK'li hastalarda inflamasyonun derecesini ve klinik relapsı belirlemek için fekal kalprotektin ve laktoferrin de faydalı bir belirteçtir (53).

Tablo 2. 3. ÜK'nin Klinik Özellikleri

Semptomlar	Diare, Karın ağrısı, Tenezm, Hematokezya, Dışkıda kan ve mukus
Laboratuvar Bulguları	İnflamatuvar markerlar: Sedimentasyon, CRP, Anemi, Fekal kalprotektin ve laktoferrin Nutrisonel markerlar: Düşük ferritin-albümin düzeyi Seroloji: p-ANCA(+), Anti Saccharomyces Cerevisiae Antibody (ASCA) (-)
Endoskopik Bulgular	İnflamasyon rektumdan başlar ve proksimale doğru uzanır. Eritem, ödem, vasküler paternin kaybı, mukozanın granülaritesinde artış, fragil mukoza, spontan kanama, psödopolip, erozyon, ülserler
Histopatolojik Bulgular	Kript abseleri, kript dallanması, kısalması, kript atrofi, müsin azalması, paneth hücre metaplazisi, lamina propria sellülarite artışı, lamina propria eozinofiller ve lenfoid agregatları

2. 2. 3. Endoskopik Bulgular

ÜK'nin kesin tanısı kolonoskopi ve alınan biyopsi ile konulur. Bu aynı zamanda tedaviye yanıtı görmede ve hastalığın izleminde altın standart yöntemdir (54). ÜK'nin patognomonik bulgusu kolon mukozasının eritemli olması, normal vaskülaritenin kaybı, erozyon, kanama ve ülserasyonla birlikte diffüz inflamasyondur, ayrıca normal mukoza ile inflamasyonlu bölgeyi ayıran keskin bir demarkasyon hattını içerir (55). ÜK'nin pankolit tipine sahip hastaların yaklaşık %20'sinde ileumun ilk birkaç cm'sinde inflamasyon görülebilir, bu klinik tabloya backwash ileitis adı verilir(56).

Güvenilir tanı için; pankolitli hastalarda normal mukozayı da içeren altı farklı bölgeden (terminal ileum, çıkan kolon, transverse kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum) biyopsi alınması gerekir (57). ÜK kronikleştikçe kolon mukozasında atrofi, haustrasyon kaybı, kolon çapında daralma görülür. Uzun tanı süresi olan hastalarda bu atrofik mukozal zemin yanında granülasyon dokusu gelişir. Burada mukozadaki görünüm psödopolip denilen polipe yapılar halini alır (58).

2. 2. 4. Histopatoloji

Histopatoloji, ÜK teşhisinde, hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde ve intraepitelyal displazi, neoplazi veya kanserin tanımlanmasında önemlidir. ÜK'de inflamasyon mukozal ve submukozal tabakaya sınırlıdır. Temel olarak ÜK'de lenfosit, plazma hücreleri ve granülositlerden oluşan infiltratlar bulunur. Hastaların %75'inde aşağıdaki dört mikroskopik bulgudan iki ya da üçünün olması ile tanı konur (59):

- a- Kript yoğunluğunda ciddi azalma
- b- Kript mimarisinde ciddi bozulma
- c- Düzensiz mukozal yüzey
- d- Gerçek granülomların yokluğunda ağır diffüz transmukozal inflamasyon

Bazal plazmositoz erken evre hastalıkta erken tanısal bulgudur. Hastaların %38'inde hastalığın başlangıcından itibaren iki hafta içerisinde görülebilir. Bazal

plazmositoz fokal olarak başlar ve zamanla diffüz dağılım paternine dönüşür. Kript distorsiyonu olması ÜK'yi diğer akut kolitlerden ayırmaya yardımcı olur.

Sessiz veya klinik olarak inaktif hastalıkta, kript yoğunluğunda azalma, kript distorsiyonu, kript atrofisi ve paneth hücre metaplazisi gibi kronik mukozal hasarı gösteren bulgular vardır.

2. 2. 5. Radyolojik Görüntüleme

Genel olarak görüntüleme yöntemlerinin ÜK tanısında sınırlı yeri bulunmaktadır. Daha çok hastalığın komplikasyonlarını dışlamak için kullanılmaktadır.

Düz karın grafisi ÜK'de toksik megakolon veya perforasyonu dışlamak için önemli bir rol oynamaktadır (60). Kronik ÜK'li hastalarda düz karın grafisinde kurşun boru görünümü olabilir. Bu görüntü haustraların kaybı nedeniyle. Çift kontrastlı baryum kolon grafisi ince ayrıntıları gösterebilmesi nedeniyle ÜK tanısını doğrulamak, hastalığın yaygınlığını ve ciddiyetini değerlendirmek ve CH ile ayırıcı tanıda nadiren kullanılır. Abdomen Bilgisayarlı Tomografi (BT), diğer abdominal organları gösterebilmesi nedeniyle ayırıcı tanıda fayda sağlar. Böylelikle hastalığın barsak duvarında yaptığı değişiklikleri göstermenin dışında ekstralüminal uzanımı, komplikasyonları, eşlik edebilecek diğer organ ve sistem tutulumlarını da gösterebilir. ÜK'nin ayırt edici BT bulgusu, ortalama duvar kalınlığı 8 mm olan mural kalınlaşmadır (61).

Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme eşlik eden perianal fistül ve abselerin değerlendirilmesinde yaygın kullanılmaktadır. MR enterografi, ince bağırsak lümenini genişletmek üzere oral kontrast madde verilerek uygulanan non-invazif bir yöntemdir. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılmaktadır.

2. 2. 6. Displazi ve Kanser

ÜK tanılı hastalarda kolorektal kanser gelişme sıklığı artmıştır. Hastalığın erken yaşta ortaya çıkması, uzun süreli olması ve yaygın kolon tutulumu kanser riskini artıran risk faktörlerindedir (62).

2. 2. 7. Tedavi

ÜK tedavisinde amaç; hastanın yaşam kalitesini artırmak, steroidsiz remisyonu sağlamak ve kanser riskini azaltmaktır. Tedaviye karar verirken; ilk endoskopik değerlendirme sırasında, proksimal inflamasyon sınırını belirlemek önemlidir. Eğer inflamasyon splenik fleksuranın altındaysa topikal tedavi verilebilir. İnflamasyon splenik fleksurayı geçtiyse o zaman sistemik tedavi verilmesi uygundur. ÜK'de tedaviyi başlamada dikkate alınan kriterler; hastalığın şiddeti, yayılımı, başlangıç yaşı, hastalık süresi, relaps sıklığı, önceki kullandığı ilaçları, yan etkileri ve ekstraintestinal bulgulardır. Hastanede yatırarak tedavi gerektirdiğinden şiddetli ÜK vakalarını tanımlamak önemlidir. Hastalık aktivitesini tanımlamak için en iyi ve en sık kullanılan Truelove-Witts Klinik Aktivite İndeksi'dir. Remisyon, barsak alışkanlıklarında düzelme ve endoskopik iyileşme ile birlikte rektal kanamanın kesilmesi olarak tanımlanır. Endoskopik iyileşmenin klinik remisyon süresini uzattığı, kolektomi riskini azalttığı ve kortikosteroid kullanımını sınırladığı gösterilmiştir (63).

ÜK'de tedavi 5-aminosalisilik asit (ASA) türevleri, kortikosteroid, immün modülatör ajanlar (6-merkaptopurin, azatiyopurin ve metotrexat), biyolojik ajanlar ve cerrahi tedaviden oluşmaktadır.

2. 2. 7. 1. Aminosalisilatlar

Bu grupta mesalazin, sülfasalazin, olsalazin ve balsalazin adlı ilaçlar yer almaktadır. Anti-inflamatuar etkinliklerini siklooksijenaz, lipoksijenaz ve bazı inflamatuvar sitokinleri inhibe ederek gösterirler. Hafif ve orta şiddette ülseratif proktit ve proktosigmoidit hastalarında tedavide ilk tercih edilen topikal 5-ASA'dır. Mesalazin ve sülfasalazin aktif hastalıkta remisyonun sağlanmasında ve relapsın önlenmesinde etkili ve güvenlidir (64). 5-ASA preparatlarının oral tablet, granül, suppozituar, köpük ve lavman(enema) formları bulunmaktadır. Oral formu ince barsakta emilime uğramaz. Kolona değişmeden gelir, bu şekilde hem lokal olarak etki etmekte, hem de olası sistemik yan etkilerden kaçınılmaktadır. 5-ASA preparatları ÜK'de remisyon indüksiyonunda ve idame tedavide kullanılmaktadır.

Hafif-orta derecede aktif distal tip veya sol kolon tipi ÜK için başlangıç tedavi olarak 5-ASA 4 g/gün lavman ve oral 5-ASA 2-4,8 g/gün olarak kombine şekilde verilir. Oral 5-ASA tedavisi 2,0–2,4 g/gün dozunda başlanıp 4,8 g/gün e kadar artırılabilir. 5-ASA tedavisi 2-4 hafta içinde etkisini gösterir.

Bulantı, kusma, baş ağrısı, ateş ve artralji en sık görülen yan etkilerdendir. Bunun dışında kemik iliği supresyonu yapabilmektedir.

2. 2. 7. 2. Kortikosteroidler

Aktif hastalıkta remisyonun indüksiyonu tedavisinde en önemli ajan kortikosteroidlerdir. Bu ilaçlar inflamasyonun baskılanması amacıyla kullanılırlar. Orta-şiddetli ÜK tedavisinde oral (40 mg/gün prednisone) veya intravenöz (300 mg/gün hidrokortizon veya 60mg/gün metilprednizolon) olarak kullanılırlar. 14 gün içinde remisyon sağlandıktan sonra haftada bir 5-10 mg olacak şekilde doz azaltımı yapılarak kesilebilir. İdame tedavide oral kortikosteroidlerin yan etkilerinden dolayı yeri yoktur. Tedavinin şeklini hastalığın tutulum yeri ve şiddeti belirler. Hafif-orta dereceli aktif sol kolon tipi ve proktitte topikal ve oral 5-ASA tedavisi ile yanıt alınamayan hastalarda kullanılır. Yeterli dozda immünmodülatör ve 5-ASA ile idame tedavisi alan hastalarda nüks durumunda kortikosteroid tedavisi gerekir. Orta şiddetli ÜK’de steroidlere yanıt olmaması durumunda seçilecek tedavi seçeneği biyolojik ajanlardır (46). Üç ay içinde kortikosteroidler 10 mg/gün dozunun altına düşülemiyorsa veya kortikosteroidleri kestikten sonra 3 ay içinde nüks geliyorsa, bu hastalar steroid bağımlı hasta olarak değerlendirilmelidir (65).

Budesonid, sistemik etkisi daha az olan bir kortikosteroiddir (66). Oral ve rektal olarak distal tip ÜK’de etkilidir (67).

Steroid bağımlı hastalık; metilprednizolon dozunun üç ay boyunca 10 mg/gün (veya budesonid 3mg/gün) altına düşürülememesi veya kortikosteroid tedavisi kesildikten sonraki üç ay içinde nüks görülmesidir. Steroid bağımlı hastalar azatiopürin, Anti-TNF, vedolizumab ile tedavi edilmelidir. Ayrıca bu hastalarda cerrahi de gerekebilir.

Steroid refrakter hastalık;bu grupta 0,75-1mg/kg/gün dozunda en az 4 hafta steroid tedavisine rağmen remisyona girmeyen aktif hastalık varlığı mevcuttur.

Steroid refrakter olan ÜK hastalarında anti-TNF bir ajan ile intravenöz kortikosteroid kombine edilmesi veya infliksimab ve azatiopürin ikili kombinasyonu tercih edilebilir(68).

ÜK'de kortikosteroid tedavisinin bazı kontrendikasyonları vardır. Bunlar, herpes simplex keratiti, varicella enfeksiyonu, sistemik fungal enfeksiyonlar, peptik ülser, kontrol altına alınamamış diğer sistemik enfeksiyonlar, psikoz ve kontrolsüz diyabettir. Osteoporoz bulunan hastalarda kortikosteroid kullanılırken dikkatli olunması gerekmektedir (69).

2. 2. 7. 3. İmmünmodülatör İlaçlar

Bu gruptaki ilaçlar tiyopürin türevi azatiyopürin (AZA) ve 6-merkaptopürin (6-MP) ve metotreksatı içermektedir. ÜK'li hastaların bir kısmında semptom kontrolü kortikosteroid ile sağlanırken, bir kısmında ise tedaviye rağmen semptomlarda düzelme olmaz. Steroid bağımlı ÜK'de tek başına veya sistemik steroidle beraber verildiğinde bazı tedaviler sistemik steroid ihtiyacını azaltabilir ya da ortadan kaldırabilir. Bu tedavi yaklaşımlarından biri yavaş etkili bir ilacın eklenmesidir. Kortikosteroid kullanırken iyi olan, 2. bir ilaç eklenirken kortikosteroidlere devam edebilen veya devam etmek isteyen hastalar için temel tedavi seçeneği AZA (2-2,5 mg/kg) ve 6-MP (1-1,5mg/kg) kullanımınıdır. AZA ve 6-MP'nin semptomlar üzerine etkileri 3-6 ayda başlar. AZA ve 6-MP kullanan hastalarda, tedavi başlangıcında haftalık olarak tam kan (hemogram), serum transaminazları, amilaz, kreatinin değerlerine bakılması önerilmektedir.

Kortikosteroid tedavisi tiyopürinlerin etkileri ortaya çıktıktan sonra doz azaltılarak kesilebilir. Steroid bağımlı ÜK hastalarında diğer bir tedavi yaklaşımı ise hızlı etkinlik gösteren bir ilacın eklenmesidir. Kortikosteroid tedavisi etkili değilse ya da yan etki, kontrendikasyon, hasta istememesi gibi durumlardan dolayı kortikosteroid kullanılmak istenmiyorsa, non-steroid tedavi seçenekleri olarak siklosporin veya Anti-TNF ajanlar (İnfliksimab, Adalimumab, Sertolizumab pegol) veya bir anti-integrin ajan olan Vedolizumab bulunmaktadır. Siklosporin remisyonun sağlanmasında, Anti-TNF ajanlar ve Vedolizumab ise hem remisyonun sağlanması, hem idamesinde etkilidir (70).

İmmünmodülatör ilaçların yan etkileri; bulantı, kusma, iştahsızlık, dispepsi, ateş, döküntü, artralji, kemik iliği supresyonu, akut pankreatit, kolestatik hepatittir. Yan etkilerinden bir kısmı doza bağlıdır. Doza bağlı en önemli yan etkisi kemik iliği supresyonudur. Azatiyopürin kullanımına bağlı lenfoma ve melanoma dışı deri kanseri riskinde artış olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir (71).

2. 2. 7. 4. Anti-TNF İlaçlar

Tümör nekrozis-alfa, ÜK ve CH patogeneğinde yer alan önemli bir sitokindir (72). Anti-TNF ilaçlar, TNF- α reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterirler. TNF- α 'nın reseptörleri iki tanedir: TNF reseptör-1 (TNFR-1), TNF reseptör-2 (TNFR-2). TNFR-1 birçok hücre yüzeyinde, TNFR-2 lökosit ve endotel hücreleri üzerinde bulunmaktadır (73). TNF- α hücre içi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu ve proinflatuvar sitokinlerin salınımını artırır. Bu şekilde inflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar. TNFR-1 reseptörü üzerinden apoptozu kolaylaştırır. Ayrıca granülom oluşumunda da rolü vardır. Fibroblast growth faktörü uyararak matriks metallo-proteinazlarında (MMPs) artışa neden olur (74). Genelleyecek olursak TNF- α Th1 hücre yanıtında kofaktördür. Tedavide amaç; bu sitokini bloke ederek semptomları ortadan kaldırmaktır. Bu ilaçlar remisyona indüksiyonu ve idame tedavide kullanılmaktadır. Anti-TNF grubundaki ilaçların orta ve şiddetli ÜK vakalarında hastalığın remisyona sağlanmasında ve remisyona idamesinde etkili olduğu gösterilmiştir(75). İmmünmodülatör ilaçlarla tedavinin başarısız olduğu ya da yan etkileri nedeniyle kullanılmadığı, AZA, 6-MP ve metotreksatın etkisinin başlayacağı 3-6 aylık etki süresini bekleyemeyecek durumdaki hastalarda da kullanılmalıdır(75).

Anti-TNF grubundaki ilaçların ortaya çıkması daha az ameliyat, daha az hastane yatışı, yaşam kalitesinde artış, steroid kullanımının azalması, klinik ve mukozal iyileşme oranlarının artmasını sağlayarak hastalık seyrini değiştirmiştir (76). Bu ajanların başlanmasından sonra beklenen klinik yanıt süresi 1-8 hafta arasında değişmektedir (77).

İnfliksımab, adalimumab, sertolizumab pegol bu gruptaki ilaçlardır. İnfliksımab dışındakiler subkutan uygulanırken infliksımab intravenöz infüzyonla

uygulanmaktadır. İnfliksimab, kimerik anti-TNF- α monoklonal antikordur. İnfliksimab ile azatiyopürin kombinasyon tedavisinin monoterapiye göre üstünlüğü bulunmaktadır (70).

Adalimumab, rekombinant insan immunglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikordur. Subkutan yolla uygulanır.

Sertolizumab pegol polietilen glikole kimyasal olarak bağlanmış bir monoklonal insan anti-TNF- α antikoru Fab fragmanıdır. İnfliksimab ve adalimumabtan farklı olarak bu antikor fragmanı apoptozu indüklemez (78).

Vedolizumab B ve T lenfositlerin hücre yüzeyindeki glikoprotein olan alfa4-beta7 integrini hedef alarak etki eden insan monoklonal antikordur. Bu ilaç sistemik immüsupresyon yapmadan gastrointestinal sistemdeki inflamasyonu düzenler. Anti-TNF cevapsız İBH, steroid refrakter vestreoid bağımlı hastalıkta kullanılır (79). Vedolizumab intravenöz yolla verilir. Yükleme ve idame dozu bulunmaktadır, klinik yanıt ilk dozdan sonraki 6 hafta içinde alınır (80).

Ustekinumab ise, orta-şiddetli ÜK'de IL-12 ve IL-23 ün p40 subunitine karşı direkt etkili olan monoklonal antikordur. Yükleme dozu intravenöz olarak verilirken, idame dozu subkutan olarak uygulanmaktadır. İlaça klinik yanıt 3-6 hafta arasında beklenir (81).

Tofacitinib interlökin sinyalini düzenleyen JAK inhibitörüdür. Bu ilaç anti-TNF tedavisi başarısız olan ya da tolere edemeyen orta-şiddetli ÜK tedavisinde onay almıştır. Tofacitinib oral olarak kullanılır, etkisi hızlı başlar. Hastalığa yanıt ilaç başlandıktan sonraki 3 gün içinde alınır (82).

2. 2. 7. 5. Cerrahi Tedavi

ÜK'li hastalarda cerrahi tedaviye %25 hastada gerek duyulmaktadır. Genellikle bu hastalarda kolektomi uygulanmaktadır. Kolektomi ÜK'de küratif bir tedavidir. Cerrahi tedavi acil veya elektif olarak uygulanabilir. Toksik megakolon, akut fulminan kolit acil cerrahi endikasyonudur; obstrüksiyon, striktür, displazi veya kanser olması durumu elektif cerrahi endikasyonudur (65).

2. 3. Crohn Hastalığı

2. 3. 1. Etiyoloji ve Patogenez

Crohn hastalığı gastrointestinal sistemin ağızdan anüse kadar her yerini tutabilen inflamatuvar hastalıdır. CH gastrointestinal sistemi fokal, asimetric ve transmural tutulum yaparak etkiler. CH'de ÜK'deki gibi yüzeyel mukozal tutulum değil, yani süperfisiyal değil, fokal transmural tutulum görülmektedir. Histolojik olarak belirleyici bulgu non-kazeifiye granülomlardır (tanı için şart değildir.). CH'de hastalıkla ilgili bulgular inflamasyonun yaygınlığı, yeri ve ağırlığına göre değişmektedir.

CH'nin patogenezi ve etiyojisinde multifaktöriyel etkenler söz konusudur. Bu multifaktöriyel etkenler; genetik, konak mikrobiyomu ve çevresel faktörleri (sigara, ilaçlar, diyet gibi) içermektedir (83, 84). Şimdiye kadar CH ile ilişkili 100 den fazla genetik marker bulunmuştur. Bu da hastalığın poligenik doğasını göstermektedir (83, 84).

Hastalıkla ilişkisi en iyi bilinen çevresel faktör sigaradır. Sigara içenlerde CH riski artmakta olup, yine sigara CH atağında ve hastaların cerrahiye ihtiyacının artmasında önemli rol oynamaktadır (85). Bundan dolayı tüm crohn hastalarının sigarayı bırakmaları önerilmektedir. Yine diğer bir çevresel faktör Non Steroid Anti-inflamatuvar İlaç (NSAİİ) kullanımınıdır. NSAİ ilaçlar mukozal hasarın oluşmasını kolaylaştırarak CH gelişim riskini artırmaktadır (86).

Crohn hastalığının patogenezi barsak lümenindeki bakteriyel antijenlere karşı immün sistemin geliştirdiği doku inflamasyonuna dayanmaktadır. CD4+ ve CD8+ T hücreleri, B hücreleri, CD14+ monositler ve Natural Killer (NK) hücreleri gibi immün sistem hücreleri bu inflamasyonda yer almaktadır (87). CH hastalarının barsak mukozasındaki en belirgin değişiklik, aralarında IL-12 ve interferon gamanın (INF- γ) da bulunduğu aşırı sitokin üretimi ile T hücrelerinin hiperaktivitesidir. Ayrıca, TNF- α üretiminin, hastaların barsak mukozasında, CD4+ TREG hücrelerinin sayısını arttırdığı da gösterilmiştir. TNF- α gibi efektör sitokinlerin inhibisyonu, CH hastalarının alt gruplarındaki zararlı etkileri azaltır(88).

CH'nin tipik mikroskopik bulgusu fokal aktivite gösteren kronik inflamasyondur. Barsak duvarının tamamında görülen inflamasyona kriplerde fokal yapısal değişiklikler eşlik eder ve epitelooid histiyositlerden oluşan non-kazeifiye granülomlar görülür (89). CH'daki tipik kaldırım taşı görüntüsünü ödemli mukozadaki transvers ve longitudinal ülserler oluşturmaktadır. Burdaki ülserler derin yerleşimlidir, muskularis propriaya ulaşabilir veya muskularis propriayı aşabilir. Bu şekilde abse ve fistül gelişimine sebebiyet verir (90).

2. 3. 2. Klinik Özellikler

CH tanılı hastalar, tanı konulmasından birkaç yıl öncesine kadar hastalığın semptomlarına sahiptirler (Tablo2. 4.). Hastalığın kardinal semptomları; yorgunluk, ateş, karın ağrısı, diyare ve kilo kaybıdır. Rektal kanama distal kolon tutulumunda görülür. Dışkıda kan ve/veya mukus görülmesi hastaların yaklaşık %40-50 kadarında mevcuttur. Hastalar yanlılıkla İrritabl Barsak Sendromu (İBS) tanısı alabilir. Hastalığın ortalama tanı konulma süresi semptomların başlangıcından itibaren 9-18 aydır (91, 92). İzole ince barsak tutulumu kendini değişken yapısal semptomlarla gösterebilir. Hastaların yaklaşık %20'si başlangıçta striktür, ileus, abse ve fistül gibi CH komplikasyonları ile başvurabilir (93).

CH genellikle geç adölesan ya da erken erişkin çağda görülür, hastalığın görülmesinde cinsiyetler arasında farklılık bulunmamaktadır. Crohn hastalığının inflamatuvar, fibrostenotik, fistülizan olmak üzere 3 tipi bulunmaktadır. Hastalık ağızdan anüse kadar her yeri tutabilmekte olup en sık terminal ileum ve ileokolonik bölge tutulur. Hastalarda tutulan barsak segmentleri dışındaki barsak mukozası sağlamdır.

CH'li hastaların çoğu anemi bulgularına sahiptir. Demir eksikliği, B12 vitamini ve folik asit eksikliği, düşük vitamin D düzeyi görülebilir. İnflamasyon belirteçlerinden CRP, Sedimentasyon ve fekal kalprotektinde artış vardır. Fekal kalprotektin inflamatuvar barsak hastalıklarındaki en yüksek sensitiviteye sahip tarama testidir (94). Spesifik semptomları olan ve inflamasyon belirteçleri yüksek olan hastalarda endoskopi ve biyopsi ile tanı konulması gerekmektedir. CH'nin karakteristik endoskopi bulguları; lineer ülserasyon, eritem, mukozal ödem ve/veya

lümen daralması ile birlikte olan tüm lümen mukozası boyunca devam etmeyen arada normal mukoza da bulunan inflamasyon alanlarıdır.

Tablo 2. 4. Crohn Hastalığının Tutulum Yeri ve İlişkili Semptomlar

Tutulum Yeri	Semptomlar	Yorum	Sıklık(%)
İleum ve kolon	Diyare, kramp, karın ağrısı, kilo kaybı	En sık görülen formu	35
Sadece kolon	Diyare, rektal kanama, perirektal abse, fistül, perirektal ülser	Atlamalı (skip) lezyonlar ve artralji sık görülür	32
Sadece ince barsak	Diyare, kramp, karın ağrısı, kilo kaybı	Abse, fistül gibi komplikasyonlar sık görülür	28
Gastroduodenal Bölge	Anoreksia, kilo kaybı, bulantı, kusma	En nadir formu, barsak obstrüksiyonu yapabilir	5

2. 3. 3. Endoskopik Bulgular

Endoskopik inceleme hastalığın karakteristik lezyonlarını direk bakı ile tanımlamada, tedavinin başarısını değerlendirmede ve kolorektal kanser taramasında önem arz etmektedir (95). Hastalığın en sık lokalize olduğu bölge ileoçekal bölgedir. ÜK'den farklı olarak CH'deki endoskopik bulgular heterojen ve asimetriktir. Hastalık transmural tutulum yaptığından lezyonlar daha derine penetre olarak görülür. Yine hastalığın tipine göre darlık ve fistül ağzı görülebilir. CH'deki en erken ve en karakteristik bulgu aftöz lineer ülserlerdir. Bu ülserler arasındaki mukoza normal olabilir veya ödemli, eritemli, hiperplastik ve polipoid olabilir. CH'deki endoskopideki bu görüntüye kaldırım taşı görüntüsü denilir (58).

2. 3. 4. Histopatoloji

CH'nin en patognomonik mikroskopik bulgusu fokal aktivite gösteren kronik inflamasyondur. Bu inflamasyon tüm barsak duvarı boyuncadır ve kriptlerde fokal ve hafif şiddette yapısal değişiklikler eşlik eder. Ayrıca kript epitel hasarı ile ilişkisi bulunmayan non-kazeifiye epiteloit histiyositlerden oluşan granülomların görülmesi hastalığın önemli histolojik bulgularındandır (96).

2. 3. 5. Radyolojik Görüntüleme

CH'de radyolojik görüntüleme yöntemleri endoskopinin tamamlayıcısıdır çünkü hastalığın ekstraintestinal bulgularını tanımlayabilirler. BT tanıda kullanılan hızlı ve kolay ulaşılabilir görüntüleme yöntemlerindedir, özellikle karın ağrısı şikayeti ile acil servise başvuran hastalarda ayırıcı tanıda akut batını dışlamak için çekilen BT'lerde saptanan ileum duvar kalınlığında artış ve bölgesel lenfadenopatiler CH tanısını düşündürmektedir. CH'de hastalığın ilerleyen döneminde komplikasyonları ve ekstraintestinal tutulumlarını takip etmek amacıyla sıkça kullanılır. Ultrasonografi (USG) abse ve diğer sıvı koleksiyonlarını tanımlamada ve barsak duvar kalınlığını belirlemede yararlı olmaktadır. Bunun dışında MR enterografi, abdominal ve pelvik MR ve BT enterografi de CH'de kullanılan diğer radyolojik görüntüleme yöntemlerindedir (97).

2. 3. 6. Tedavi

Tedavinin iki amacı vardır. Birincisi; remisyonu sağlamak ve sürdürmek için inflamatuvar süreci ve komplikasyonları tedavi etmektir. İkincisi; CH'nin hastalığa bağlı etkilerini ve CH tedavisinin yan etkilerini en aza indirmektir (98). Her hasta için standart bir tedavi olmayıp tedavi hastanın semptomlarına, hastalığın yayılımına ve hastalık şiddetine göre değişmektedir. ÜK'de olduğu gibi CH'de de tedavide aynı ilaçlar kullanılır. Tedavide nutrisyonel ve medikal tedavi ve endikasyon olması durumunda cerrahi tedavi kullanılabilir. Medikal tedavi aminosalisilatları, kortikosteroidleri, immunmodülatörleri ve biyolojik ajanları içermektedir. Bunun dışında medikal olarak antibiyotikler de fistül ve abse gibi CH'ye ait komplikasyonların tedavisinde kullanılabilir (99).

2. 3. 6. 1. Aminosalisilatlar

5-ASA grubu ilaçlar (sulfasalazin, meselazin, olsalazin ve balsalazin) CH'de remisyon indüksiyonunda kullanılmakta olup idame tedavide plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir. Yine bu gruptaki ilaçların ileal hastalığıdaki etkinlikleri sınırlıdır. Kolon tutulumu olan hastalarda tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (100).

2. 3. 6. 2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler CH'de sıklıkla semptom kontrolünde kullanılmaktadır (101). Prednizon hastalığın şiddetine göre 40-60 mg/gün dozunda başlanması önerilir. 14 gün içinde remisyona sağlandıktan sonra haftalık 5-8 mg dozunda azaltılarak kesilir (101). Hastalık diffüz olduğunda ya da sol kolona lokalize olduğunda prednizon tercih edilir. Fakat ileumu ve/veya proksimal kolonu etkileyen hastalık olduğunda budesonid tercih edilir. CH'de kortikosteroidler klinik remisyona sağlanmasında yüksek etkiye sahiptir. Orta-ağır aktiviteli CH'de ilk tercih edilecek ilaç grubu sistemik steroidlerdir(102).

2. 3. 6. 3. İmmünmodülatör İlaçlar

Tiyopürinler ve metotreksat CH'de kullanılan immünmodülatör ilaçlardır. Azatiyoprin ve 6-merkaptopürin tek başlarına remisyona sağlamada plasebodan daha etkili değildir ve bu nedenle monoterapi olarak sınırlı kullanımları vardır (101). Orta-yüksek riskli CH hastalarında azatiyopürin infliksimab gibi anti-TNF bir ajanla birlikte kombine kullanılır. Bunun sebebi kombinasyonda ilaç etkinliğinin artmış olmasıdır. Bu şekilde kombine kullanım kortikosteroidin daha az kullanımına neden olmaktadır ve buna bağlı yan etkileri de azaltmaktadır. Ayrıca anti-TNF ajanlarına karşı gelişen direnci de azaltmaktadır (101, 103). Metotreksat da CH'de indüksiyon veya remisyona idamesinde kullanılmaktadır.

2. 3. 6. 4. Biyolojik Ajanlar

CH'de tedavide kullanılan biyolojik ajanlar; anti-TNF'ler, anti-integrinler, ve anti-IL 12/23p40 antikorlarını içermektedir. Kullanılan bu ilaçların tamamı düşük de olsa kanser, enfeksiyon riskini ve tüberküloz reaktivasyon riskini artırmaktadır (104). Tüm bu risklere rağmen yakın zamandaki bir meta-analiz biyolojik ajan ile tedavinin immünmodülatörlere göre daha iyi etkinliği olduğunu göstermiştir (105). Anti-TNF ajanlar (sertolizumab pegol, adalimumab, infliksimab gibi) orta-yüksek riskli hastalarda ya da kortikosteroid ve immünmodülatör ilaçlar ile tedaviye yanıtız hastalarda indüksiyon ve remisyona idamesinde kullanılmaktadır. İlacın etki başlangıcı ve klinik yararı sıklıkla tedavi başlangıcından sonra iki hafta içinde başlar.

Hastalarda anti-TNF ilaçların en yüksek etkinliği hastalık başlangıcından sonraki iki yıl içinde gözlenir (100).

Natalizumab ve vedolizumab anti-integrin ilaç grubundandır. Bu ilaçlardan natalizumab barsak ve beyne olan lökosit trafiğini bloke eden monoklonal antikordur. Natalizumab JC (John Cunningham)virüs reaktivasyonunun neden olduğu progresif multifokal lökoensefalopati insidansında artışa neden olduğu için JC virüs antikör testi negatif olan hastalarda kullanılmalıdır. Vedolizumab kullanan hastalarda ise progresif multifokal lökoensefalopati gözlenmemiştir. Vedolizumab alfa4beta7 heterodimerini bloke eden, seçici olarak barsaktaki lökosit trafiğini bloke eden ancak beyni etmeyen bir anti-integrin ilaçtır (100).

Anti-interleukin-12/23p40 antikoru ustekinumab standart tedaviler etkisiz olduğunda hastalar için ortaya çıkan bir tedavi seçeneğidir(100). FDA eylül 2016'da CH'de kullanımı için onay vermiştir. Ustekinumabın crohn hastalığının remisyonunu sağlamak ve semptomlarını azaltmak için plasebodan daha iyi olduğu gösterilmiş olsa da, klinik deneyim sınırlıdır (106).

2. 3. 6. 5. Cerrahi Tedavi

CH tanılı hastaların yaklaşık %57'sinde en az bir cerrahi operasyon öyküsü bulunmaktadır (107). Cerrahi tedaviye genellikle fistül, abse, perianal hastalık, ilaca dirençli hastalık, perforasyon, obstrüksiyon, striktür, kontrol edilemeyen kanama, displazi ve malignite olduğu durumlarda başvurulmaktadır (98). Cerrahi rezeksiyondan sonra profilaktik tedavi rekürrensi önlemek için önerilmektedir (108). Şu anki veriler cerrahi sonrası anti-TNF ajanların rekürrensi önlemede en etkili olduğunu göstermektedir (100).

2. 4. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Tedavide Anti-TNF Ajanların Yan Etkileri

2. 4. 1. İmmün Yanıt

Anti-TNF grubu ilaçlar yabancı bir protein olduğundan bu ilaçlara karşı immün yanıt oluşması normaldir. Monoklonal antikörlerin hemen hemen tamamı

immünojendir. Bu ajanlara yönelik gelişen immün yanıt sonucunda bazı klinik durumlar ortaya çıkabilmektedir.

2. 4. 1. 1. İnfüzyon Reaksiyonları

İnfliksimabın yan etkilerinden biri infüzyon sırasında ya da sonrasında ortaya çıkabilen reaksiyonlardır. İnfliksimab tedavisi alan hastaların %10-50'sinde akut veya gecikmiş infüzyon reaksiyonu olduğu görülmüştür (109). Akut infüzyon reaksiyonları 1-2 saat içinde görülürken gecikmiş reaksiyonlar infüzyondan 2-14 gün sonra görülür (109). Bu reaksiyonlar; titreme, ateş, ürtiker, kas veya eklem ağrıları, göğüste sıkışma, nefes darlığı şeklinde görülebilir. Vedolizumabla ilgili bir faz 3 klinik çalışmada plaseboya göre vedolizumab grubunda advers olay ve enfeksiyon sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür (80).

2. 4. 1. 2. Enjeksiyon Yeri Reaksiyonları

Bu grup reaksiyonlar subkutan olarak uygulanan sertolizumab ve adalimumab kullanımında ortaya çıkmaktadır. Enjeksiyon yerinde; ürtiker, eritem, disestezi ve kaşıntı görülebilir (110). Enjeksiyon yeri reaksiyonları adalimumab kullanımı için %2-4, sertolizumab için ise %6,8 oranında görülmektedir (111).

2. 4. 1. 3. Otoimmünite

Anti-TNF ajanlar hücre lizisi yaptıklarından hücrelerden salınan DNA'nın dolaşıma geçmesiyle otoantikor gelişmesine neden olabilir. Özellikle T hücre apoptozu ile ilişkili infliksimab ve adalimumab ile tedavi edilen hastalarda çift sarmallı DNA ya karşı (anti-dsDNA) antikor ve antinükleer antikorların (ANA) geliştiği görülmüştür (112).

Otoimmüniteyi gösteren esas çalışmalar ACCENT I ve ACCENT II çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda; infliksimab ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında anti-dsDNA ve ANA düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (113, 114).

2. 4. 1. 4. Antikor Oluşumu

Biyolojik ajanların hepsi immün yanıtı sebep olabilir, bu da anti-drug antikorların (ADAbs) gelişmesine sebep olur. ADAb, ilacın yapısına bağlı olarak insan antikimerik antikorlar veya insan anti-insan antikorları olarak da adlandırılır. Bu antikorlar kronik inflamatuvar hastalıklarda anti-TNF ile tedavinin başarısız olmasını açıklayan mekanizmalardan biridir. Hastalarda Anti-TNF antikorları ve ADAbs arasında immün kompleks oluşumuna bağlı olarak ilaç supresyonu ve ilaç etkinliğinin kısıtlanması klinik cevabı etkilemektedir (115). Bu, serum ilaç seviyelerinin düşmesine yol açan immün komplekslerin varlığına bağlı olarak ilaç klirensinin artmasıyla ilişkili olabilir (116). Dolayısıyla ADAb'ın varlığı, ilacın hem farmakokinetiğini hem de farmakodinamiğini sınırlayarak dolaylı olarak hastalık aktivitesini etkiler.

2. 4. 1. 4. 1. Anti-IFX Antikorları

İnfliksımab teorik olarak gruptaki diğer ilaçlardan daha immünojeniktir. Klinik çalışmalarda bildirilen IFX'e karşı oluşturulan ilaç antikorlarının oranı %6 ila %61 arasında değişmektedir. IFX'e yönelik ADAb'ın varlığı genellikle düşük serum IFX konsantrasyonu, IFX'e azalan klinik yanıt ve artan advers olaylar ile ilişkilidir. CH'de programlanmış IFX tedavisi, epizodik tedavi ile karşılaştırıldığında daha düşük anti-IFX ADAb sıklığı ile ilişkilendirilmiştir (117). Ayrıca CH'de anti-IFX ADAb, IFX'in kesilmesinden sonra 4 yıla kadar tespit edilmiştir (118).

2. 4. 1. 4. 2. Anti-TNF'lerle Birlikte İmmüsupresiflerin Kullanımının ADAb Üzerine Etkileri

Metotreksat (MTX), azatiyoprin veya 6-merkaptopurin gibi immünosüpresif ajanların TNF inhibitörleri ile birlikte kullanımının ADAb oluşum sıklığını azalttığı gösterilmiştir. MTX'in IFX'e karşı ADAb oluşumunu önlediği CH'de tanımlanmıştır (119). Yine bir çalışmada CH'de, intravenöz hidrokortizon ile premedikasyonun anti-IFX antikor konsantrasyonlarını önemli ölçüde azalttığı, fakat antikor oluşumunu engellemediği görülmüştür (120).

2. 4. 1. 4. 3. ADAb Oluşumu Üzerine Etkili Faktörler

Aynı hastalıkta aynı TNF inhibitörünü incelerken bile çalışmalar arasında ADAb insidansının değişkenliği, daha önce belirtildiği gibi kısmen farklı testlerin kullanılmasıyla açıklanabilir. Ayrıca, hastanın ADAb'ye sahip olduğunun kabul edildiği eşik değer çalışmaya bağlı olarak değişebilir ve bu da çalışmaların karşılaştırılmasını zorlaştırır. Potansiyel olarak daha fazla immünojenik biyobenzer anti-TNF ilaçlarının piyasaya sürülmesiyle daha da önemli hale gelebilecek olan bu alanda ilerleyen bilgi, rutin klinik laboratuvar testleri için yapıldığı gibi testlerin kalite kontrolünü ve standardizasyonunu gerektirir. Çalışmalar arasındaki farklılığın başka bir açıklaması, numune almanın zamanlaması olabilir, çünkü TNF inhibitörünün son enjeksiyonu ile tahlil numunesi arasındaki süre numunedeki ilaç konsantrasyonunu ve dolayısıyla tahlil hassasiyetini etkileyecektir. Benzer şekilde, Hanauer ve arkadaşları, CH'de idame IFX tedavisinin, epizodik tedaviye göre daha düşük bir ADAb sıklığı ile ilişkili olduğunu gösterdi (121).

Değerlendirilmesi gereken hususlardan biri de aynı çalışmada aynı koşullar altında bile TNF inhibitörleri alan tüm hastalarda neden ADAb oluşumunun gözlemlenmediğidir. Hasta genetiği, ADAb oluşumunda bir faktör olabilir (122). Örneğin, anti-ADA (Adalimumab) antikoru oluşumu, ADAb oluşumu sırasında bağışıklık aktivasyonunu düzenleyebilen IL-10'u kodlayan gendeki polimorfizmlerle ilişkili görünmektedir (123). İmmünosüpresanların eşzamanlı kullanımının ADAb oluşum sıklığını azalttığını ve T veya B hücre fonksiyonu üzerinde doğrudan etkilerin antikor üretiminin azalmasına yol açtığını varsaymak cazip gelse de, bu ilişkinin mekanizması henüz gösterilmemiştir. İlginç bir şekilde, hastalar arasındaki antikor oluşumunun farklılığının sebeplerinden biri de anti-TNF ajanın kendisinin dozu ve immünsüpresan etkisidir. Varsayımsal olarak, daha düşük anti-TNF dozları ADAb gelişimine izin verebilir ve tersine, daha yüksek anti-TNF dozları antikor oluşumunun baskılanmasına neden olabilir. Yapılan bir çalışma, yüksek dozlarda IFX'in daha düşük ADAb sıklığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (124).

2. 4. 2. Enfeksiyonlar

Anti-TNF ajanların kullanımında fırsatçı enfeksiyonlar (candida veya aspergillus gibi) görülebilmektedir. TNF-alfa granülom oluşumunda ve idamesinde rol alan önemli bir sitokindir. Dolayısıyla TNF-alfa inhibisyonu latent tüberkülozun reaktive olmasına, yeni tüberküloz enfeksiyonu gelişmesine ve histoplasma capsulatum gibi diğer granümatöz enfeksiyonların gelişmesine neden olabilir (125). TNF-alfanın makrofaj aktivasyonunda, diferansiasyonunda ve fagozom oluşumunda önemli rolü vardır. Böylece hücre içi patojenlerin (listeria, legionella, salmonella gibi) ortadan kaldırılmasına yardımcı olur (126). Yine TNF-alfa blokajı ile nötrojeni gelişebilir. TNF-alfa, IFN-gama ile birlikte viral etkenlere karşı immün sistem yanıtında rol alır. Böylece TNF-alfa inhibisyonu ile viral enfeksiyonlara yakalanma riski artmaktadır (127).

2. 4. 3. Malignite

Anti-TNF ajanların malignite gelişimi ile ilişkisi net değildir. TNF apoptozun indüksiyonu ile veya gen ekspresyonunu baskılayarak bazı tümörlerin gelişimini engelleyebilir (128). Tümör nekrozis faktör ismi öncelikle bu sitokinin bazı tümörlerdeki inhibe edici etkilerinden gelmektedir. Bu nedenle, TNF inhibisyonu kanser gelişimine zemin hazırlayabilir. Ayrıca TNF inflamasyonda yer alan temel sitokinlerden biridir ve inhibisyonu çeşitli enfeksiyonlara yakalanma riskini arttırabilir. Bu durum viral enfeksiyonların tetiklediği kanserlerin görülme riskini artırmaktadır (129). Tümör nekrozis faktörün anjiyogenez üzerine de etkisi vardır (129). Bundan dolayı TNF inhibisyonu inflamasyonun baskılanması ve anjiyogenezin azalması yoluyla malignite riskini azaltabilir. Bu durumu destekleyen iki farklı olay vardır: birincisi, sistemik inflamasyonla giden romatoid artrit gibi hastalıklarda lenfoma görülme riskinde artış vardır. İkincisi, anti inflamatuvar etkisi olan kortikosteroidlerle tedavi, daha düşük lenfoma riski ile ilişkilidir (130).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Hasta Grubu Seçimi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde takipli ülseratif kolit, crohn hastalığı tanısı alıp kanlarında infliksimab direnci bakılmış hastalar çalışmaya alındı. Hastaların bilgileri hastane bilgi işletim sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi. Alım kriteri olarak aşağıda belirtilen 3 kriteri karşılıyor olması istendi:

1. 18 yaş üstü olup ülseratif kolit veya crohn hastalığı tanısına sahip olması
2. 5mg/kg/gün dozunda 0. 2. ve 6. haftada olmak üzere en az 3 doz infliksimab tedavisi alıp, 14. haftada infliksimab antikör düzeyine bakılmış olması
3. Ekim 2020-Ekim 2021 tarihleri arasında gastroenteroloji polikliniğine başvurması

3. 2. Çalışma Protokolü ve Testler

Çalışmaya tanı kriterlerini karşılayan Ekim 2020-Ekim 2021 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde takipli, ülseratif kolit ve crohn hastalığı tanısı almış olup infliksimab direnci bakılmış olan tüm hastalar (toplam 40 hasta) alındı. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, hastalık tutulum tipleri, hastalık süreleri, ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçları, tedavi başlangıcındaki laboratuvar parametreleri, infliksimab tedavisi ile beraber kullandığı diğer tedaviler hastane bilgi işletim sistemi üzerinden taranarak kaydedildi.

3. 3. İstatiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Normal dağılım varsayımı altında bağımsız gruplar Mann Whitney U, bağımsız örneklem t testi, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ya da Kruskal Wallis H testi ile karşılaştırıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişki Ki kare testi ile incelendi. Normal dağılıma uygunluk gösteren sürekli değişkenlerin tanımlayıcı

istatistikleri ortalama±standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermeyen sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri medyan (25. - 75. Persantil) şeklinde; nitel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise frekans (yüzde) şeklinde gösterildi. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. 4. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunulmuş olup, 2022/137 protokol numarası ile onay almıştır.



4. BULGULAR

Tablo 4. 1. 'de hastaların demografik özellikleri değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması tüm hastalarda $41,6 \pm 13,4$ yıl, ülseratif kolit tanılı hastalarda $39,3 \pm 11,7$ yıl, crohn hastalığı tanılı hastalarda $46,3 \pm 15,8$ yıl bulunmuş ve ülseratif kolit tanılı hastalar ile crohn hastalığı tanılı hastalar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,123$). Tüm hastaların %37,5'i ($n=15$) kadın, %62,5'i ($n=25$) erkek, ülseratif kolit tanılı hastaların %40,7'si ($n=11$) kadın, %59,3'ü ($n=16$) erkek, crohn hastalığı tanılı hastaların %30,8'i ($n=4$) kadın, %69,2'si ($n=9$) erkek bulunmuş ve ülseratif kolit tanılı hastalar ile crohn hastalığı tanılı hastalar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,730$).

Tablo 4. 1. Hastaların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

	Toplam		Hastanın Tanısı				p				
	N	n	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı						
			N	n	N	n					
Yaş <i>ort</i> ± <i>SS</i>	4	40	41,6±13,4	2	27	39,3±11,7	1	13	46,3±15,8	0,123	
Cinsiyet	Kadın	1	15	37,5	1	11	40,7	4	4	30,8	0,730
	Erkek	2	25	62,5	1	16	59,3	9	9	69,2	

Tablo 4. 2. 'de ülseratif kolit tanılı hastalarda ülseratif kolit tipi değerlendirilmiştir. Tablo incelendiğinde ülseratif kolitin %40,7 ($n=11$) oranında sol kolon, %22,2 ($n=6$) oranında pankolit, %18,5 ($n=5$) oranında distal, %14,8 ($n=4$) oranında extensive, %3,7 ($n=1$) oranında proktit tipinde olduğu görülmüştür.

Tablo 4. 2. Ülseratif Kolit Tanılı Hastalarda Hastalık Tipinin Değerlendirilmesi

Ülseratif kolit tipi	n	%
	Pankolit	6
Extensive tip	4	14,8
Sol kolon tipi	11	40,7
Distal tip	5	18,5
Proktit	1	3,7

Tablo 4. 3. 'te crohn hastalığı tanıli hastalarda crohn hastalığı tipi değerlendirilmiştir. Tablo incelendiğinde crohn hastalığının %53,8 (n=7) oranında fistülizan, %46,2 (n=6) oranında inflamatuvar tipinde olduğu görülmüştür.

Tablo 4. 3. Crohn Hastalığı Tanılı Hastalarda Hastalık Tipinin Değerlendirilmesi

		n	%
Crohn hastalığı tipi	İnflamatuvar	6	46,2
	Fibrostenotik	0	,0
	Fistülizan	7	53,8

Tablo 4. 4. 'te hastaların sigara ve alkol tüketim özellikleri değerlendirilmiştir. Sigara tüketimi değerlendirildiğinde tüm hastaların %40,0'ının (n=16), ülseratif kolit tanıli hastaların %40,7'sinin (n=11), crohn hastalığı tanıli hastaların %38,5'inin (n=5) sigara tükettiği görülmüş ve sigara tüketimi açısından ülseratif kolit tanıli hastalar ile crohn hastalığı tanıli hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,890). Alkol tüketimi değerlendirildiğinde ise hastaların hiçbirinin alkol tüketmediği tespit edilmiştir.

Tablo 4. 4. Hastaların Sigara ve Alkol Tüketim Özelliklerinin Değerlendirilmesi

		Toplam		Hastanın Tanısı				p
		n	%	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		
				n	%	n	%	
Sigara tüketimi	Var	16	40,0	11	40,7	5	38,5	0,890
	Yok	24	60,0	16	59,3	8	61,5	
Alkol tüketimi	Var	0	0	0	,0	0	,0	-
	Yok	40	100,0	27	100,0	13	100,0	

Tablo 4. 5. 'te hastaların allerji öyküsü varlığı değerlendirilmiştir. Allerji öyküsü tüm hastaların %10,0'ında (n=4), ülseratif kolit tanıli hastaların %11,1'inde (n=3), crohn hastalığı tanıli hastaların %7,7'sinde (n=1) saptanmış ve ülseratif kolit tanıli hastalar ile crohn hastalığı tanıli hastalar arasında allerji öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=1,000).

Tablo 4. 5. Hastaların Allerji Öyküsü Varlığının Değerlendirilmesi

		Toplam		Hastanın Tanısı				p
				Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		
		n	%	n	%	n	%	
Allerji	Var	4	10,0	3	11,1	1	7,7	1,000
	Yok	36	90,0	24	88,9	12	92,3	

Tablo 4. 6. 'da hastalarda diyabet, hipertansiyon, astım, kronik böbrek yetmezliği gibi ek bir sistemik hastalık varlığı değerlendirilmiştir. Tüm hastaların %55,0'ında (n=22), ülseratif kolit tanılı hastaların %44,4'ünde (n=12), crohn hastalığı tanılı hastaların %76,9'unda (n=10) sistemik hastalığın var olduğu tespit edilmiş, crohn hastalığında sistemik hastalık varlığı yüksek bulunsa da ülseratif kolit tanılı hastalar ile crohn hastalığı tanılı hastalar arasında sistemik hastalık varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,053). Sistemik hastalık süresi ortalama değeri tüm hastalarda 11,7±9,9 yıl, ülseratif kolit tanılı hastalarda 7,4±4,7 yıl, crohn hastalığı tanılı hastalarda 15,9±11,9 yıl tespit edilmiş ve sistemik hastalık süresi crohn hastalığı tanılı hastalarda ülseratif kolit tanılı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,018).

Tablo 4. 6. Hastalarda Sistemik Hastalık Varlığının Değerlendirilmesi

		Toplam		Hastanın Tanısı				p
				Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		
		n	%	n	%	n	%	
Sistemik hastalık*	Var	22	55,0	12	44,4	10	76,9	0,053
	Yok	18	45,0	15	55,6	3	23,1	
Sistemik hastalık süresi <i>ort±SS</i>		30	11,7±9,9	15	7,4±4,7	15	15,9±11,9	0,018

*Ankilozan spondilit, diyabet, hipertansiyon, astım, romatoid artrit, behçet, şizofreni, sarkoidoz, psöriazis, meme ca, kronik böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı, hipotiroidi, ailevi akdeniz ateşi, çölyak

Tablo 4. 7. 'de hastaların kronik ilaç kullanımı değerlendirilmiştir. Tüm hastaların %47,5'inin (n=19), ülseratif kolit tanılı hastaların %40,7'sinin (n=11), crohn hastalığı tanılı hastaların %61,5'inin (n=8) başka bir kronik hastalık için sürekli ilaç kullandığı saptanmış ve ülseratif kolit tanılı hastalar ile crohn hastalığı tanılı hastalar arasında kronik ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,217).

Tablo 4. 7. Hastaların Kronik İlaç Kullanımının Değerlendirilmesi

		Toplam		Hastanın Tanısı				p
				Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		
		n	%	n	%	n	%	
Kronik kullandığı ilaç	Var	19	47,5	11	40,7	8	61,5	0,217
	Yok	21	52,5	16	59,3	5	38,5	

Tablo 4. 8. 'de hastaların remsima kullanımı değerlendirilmiştir. Tablo incelendiğinde tüm hastaların %35,0'ının (n=14), ülseratif kolit tanılı hastaların %33,3'ünün (n=9), crohn hastalığı tanılı hastaların %38,5'inin (n=5) remsima kullandığı görülmüş ve ülseratif kolit tanılı hastalar ile crohn hastalığı tanılı hastalar arasında remsima kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=1,000).

Tablo 4. 8. Hastaların İnfliksimab Kullanımının Değerlendirilmesi

		Toplam		Hastanın Tanısı				p
				Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		
		n	%	n	%	n	%	
İnfliksimab	Remsina	14	35,0	9	33,3	5	38,5	1,000
	Remicade	26	65,0	18	66,7	8	61,5	
İnfliksimab kullanım süresi ortalanca(min-maks)			10,5 (4,0-160,0)		10,0 (4,0-72,0)		15,0 (4,0-160,0)	0,318

Tablo 4. 9. 'da hastaların infliksimaba geçilmeden önceki farklı bir Anti TNF kullanımı değerlendirilmiştir. Tablo incelendiğinde tüm hastaların %22,5'inin (n=9), ülseratif kolit tanılı hastaların %22,2'sinin (n=6), crohn hastalığı tanılı hastaların %23,1'inin (n=3) infliksimabdan önce başka bir Anti TNF ajan kullandığı saptanmış ve ülseratif kolit tanılı hastalar ile crohn hastalığı tanılı hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=1,000).

Tablo 4. 9. Hastaların İnfliksimab Öncesinde Aldığı Anti TNF Kullanımının Değerlendirilmesi

		Toplam		Hastanın Tanısı				p
				Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		
		n	%	n	%	n	%	
Anti TNF	Evet	9	22,5	6	22,2	3	23,1	1,000
	Hayır	31	77,5	21	77,8	10	76,9	

Tablo 4. 10. 'da infliksimab ile kullanılan kombine tedaviler değerlendirilmiştir. Tablo incelendiğinde tüm hastaların %37,5'inin (n=15) infliksimab+kortikosteroid, %77,5'inin (n=31) infliksimab+meselazin, %52,5'inin (n=21) infliksimab+azotiopürin, %20,0'inin (n=8) infliksimab+kortikosteroid+meselazin, %15,0'inin (n=6) infliksimab+kortikosteroid+azotiopürin, %42,5'inin (n=17) infliksimab+meselazin+azotiopürin tedavisini aldığı tespit edilmiştir. Ülseratif kolit tanılı hastalar ile crohn hastalığı tanılı hastalar arasında infliksimab ile kullanılan kombine tedaviler değerlendirildiğinde ülseratif kolit tanılı hastalarda infliksimab+meselazin ve infliksimab+meselazin+azotiopürin tedavisinin, crohn hastalığı tanılı hastalarda ise infliksimab+kortikosteroid tedavisinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla kullanıldığı görülmüştür.

Tablo 4. 10. İnfliksimab ile Kullanılan Kombine Tedavilerin Değerlendirilmesi

		Toplam		Hastanın Tanısı				p
				Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		
		n	%	N	%	n	%	
İnfliksimab+Kortikosteroid	Var	15	37,5	7	25,9	8	61,5	0,041
	Yok	25	62,5	20	74,1	5	38,5	
İnfliksimab+Meselazin	Var	31	77,5	25	92,6	6	46,2	0,002
	Yok	9	22,5	2	7,4	7	53,8	
İnfliksimab+Azotiopürin	Var	21	52,5	17	63,0	4	30,8	0,056
	Yok	19	47,5	10	37,0	9	69,2	
İnfliksimab+Kortikosteroid+Meselazin	Var	8	20,0	6	22,2	2	15,4	1,000
	Yok	32	80,0	21	77,8	11	84,6	
İnfliksimab+Kortikosteroid+Azotiopürin	Var	6	15,0	3	11,1	3	23,1	0,370
	Yok	34	85,0	24	88,9	10	76,9	
İnfliksimab+Meselazin+Azotiopürin	Var	17	42,5	16	59,3	1	7,7	0,002
	Yok	23	57,5	11	40,7	12	92,3	

Tablo 4. 11. 'de infliksimab ilaç antikor düzeyi değerlendirilmiştir. İnfliksimab ilaç antikor düzeyi tüm hastaların %25,0'ında (n=10), ülseratif kolit tanılı hastaların %29,6'sında (n=8), crohn hastalığı tanılı hastaların %15,4'ünde (n=2) pozitif tespit edilmiş ve ülseratif kolit tanılı hastalar ile crohn hastalığı tanılı hastalar arasında antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,451).

Tablo 4. 11. İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyinin Değerlendirilmesi

		Toplam		Hastanın Tanısı				p
				Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		
		n	%	n	%	n	%	
İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyi	Pozitif	10	25,0	8	29,6	2	15,4	0,451
	Negatif	30	75,0	19	70,4	11	84,6	

Tablo 4. 12. 'de hastalık tanısına göre hastalık süresi değerlendirilmiştir. Hastalık süresi tüm hastalarda ortalama $6,3\pm 3,9$ yıl, ülseratif kolit tanılı hastalarda ortalama $5,9\pm 3,5$ yıl, crohn hastalığı tanılı hastalarda $7,2\pm 4,7$ yıl bulunmuş ve ülseratif kolit tanılı hastalar ile crohn hastalığı tanılı hastalar arasında hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ($p=0,303$).

Tablo 4. 12. Hastalık Tanısına Göre Hastalık Süresinin Değerlendirilmesi

	Toplam	Hastanın Tanısı		p
		Ülseratif Kolit (n=27)	Crohn Hastalığı (n=13)	
Hastalığın süresi <i>ort±SS</i>	$6,3\pm 3,9$	$5,9\pm 3,5$	$7,2\pm 4,7$	0,303

Tablo 4. 13. 'de hastalık tanısına göre laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır. Sedimentasyon ortanca değeri ülseratif kolit tanılı hastalarda 29,0 (3,0-116,0), crohn hastalığı tanılı hastalarda 47,0 (6,0-106,0) saptanmış ve ülseratif kolit tanılı hastalar ile crohn hastalığı tanılı hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. CRP ortanca değeri ülseratif kolit tanılı hastalarda 11,0 (1,0-274,0), crohn hastalığı tanılı hastalarda 41,0 (1,2-277,0) bulunmuş ve ülseratif kolit tanılı hastalar ile crohn hastalığı tanılı hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Beyaz küre ortalama değeri ülseratif kolit tanılı hastalarda $8,3\pm 3,9$, crohn hastalığı tanılı hastalarda $9,3\pm 3,8$ saptanmış ve ülseratif kolit tanılı hastalar ile crohn hastalığı tanılı hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hematokrit (HTC) ortalama değeri ülseratif kolit tanılı hastalarda $37,9\pm 7,1$, crohn hastalığı tanılı hastalarda $39,5\pm 5,0$ bulunmuş ve ülseratif kolit tanılı hastalar ile crohn hastalığı tanılı hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Potasyum (K) ortalama değeri ülseratif kolit tanılı hastalarda $4,2\pm 4$, crohn hastalığı tanılı hastalarda $4,1\pm 5$ bulunmuş ve ülseratif kolit tanılı hastalar ile crohn hastalığı tanılı hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit

edilmemiştir. Albümin ortanca değeri ülseratif kolit tanılı hastalarda 3,9 (1,9-4,7), crohn hastalığı tanılı hastalarda 4,3 (1,8-4,7) saptanmış ve ülseratif kolit tanılı hastalar ile crohn hastalığı tanılı hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 4. 13. Hastalık Tanısına Göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hastanın Tanısı		P
	Ülseratif Kolit (n=27)	Crohn Hastalığı (n=13)	
Sedimentasyon ortanca(min-maks)	29,0 (3,0-116,0)	47,0 (6,0-106,0)	0,544
CRP ortanca(min-maks)	11,0 (1,0-274,0)	41,0 (1,2-277,0)	0,461
Beyaz Küre ort±SS	8,3±3,9	9,3±3,8	0,464
HTC ort±SS	37,9±7,1	39,5±5,0	0,469
K ort±SS	4,2±,4	4,1±,5	0,587
Albüminortanca(min-maks)	3,9 (1,9-4,7)	4,3 (1,8-4,7)	0,118

Tablo 4. 14. 'te hastalık tanısına göre sistemik hastalıklar değerlendirilmiştir. Tablo incelendiğinde sistemik hastalıklardan en sık ankilozan spondilit (n=6, %20,0), ikinci en sık diyabet (n=5, %16,7), üçüncü en sık hipertansiyon ve astım (n=3, %10,0) hastalıkları görülmüştür.

Tablo 4. 14. Hastalık Tanısına Göre Sistemik Hastalıkların Değerlendirilmesi

	Toplam		Hastanın Tanısı			
			Crohn Hastalığı		Ülseratif Kolit	
	N	%	n	%	n	%
Ankilozan Spondilit	6	20,0	5	33,3	0	,0
Diyabet	5	16,7	1	6,7	4	26,7
Hipertansiyon	3	10,0	0	,0	3	20,0
Astım	3	10,0	1	6,7	2	13,3
Romatoid Artrit	2	6,7	1	6,7	1	6,7
Behçet	2	6,7	2	13,3	0	,0
Şizofreni	1	3,3	0	,0	1	6,7
Sarkoidoz	1	3,3	1	6,7	0	,0
Psöriazis	1	3,3	0	,0	1	6,7
Meme Kanseri	1	3,3	0	,0	1	6,7
Kronik Böbrek Yetmezliği	1	3,3	1	6,7	0	,0
Koroner Arter Hastalığı	1	3,3	1	6,7	0	,0
Hipotroidi	1	3,3	0	,0	1	6,7
FMF	1	3,3	1	6,7	0	,0
Çölyak	1	3,3	0	,0	1	6,7

Tablo 4. 15. 'de hastalık tanısına göre İBH için kullanılan diğer ilaçlar değerlendirilmiştir. Tablo incelendiğinde steroid tedavisinin %33,7 (n=33), meselazin tedavisinin %32,7 (n=32), azotiopürin tedavisinin %28,6 (n=28), sulfasalazin tedavisinin %5,1 (n=5) oranında kullanıldığı görülmüştür. Hastalık tanısına göre İBH için kullanılan diğer ilaçlar değerlendirildiğinde ülseratif kolit tanılı hastaların %32,4'ünün (n=24) steroid, %35,1'inin (n=26) meselazin, %31,1'inin (n=23) azotiopürin, %1,4'ünün (n=1) sulfasalazin; crohn hastalığı tanılı hastaların ise %37,5'inin (n=9) steroid, %25,0'mın (n=6) meselazin, %20,8'inin (n=5) azotiopürin, %16,7'sinin (n=4) sulfasalazin tedavisini aldığı görülmüş ve meselazin ve azotiopürin tedavileri ülseratif kolit hastalarında, steroid ve sulfasalazin tedavileri crohn hastalığı grubunda anlamlı şekilde fazla kullanıldığı tespit edilmiştir.

Tablo 4. 15. Hastalık Tanısına Göre İBH İçin Kullanılan Diğer İlaçların Değerlendirilmesi

		Toplam		Hastanın Tanısı				p
		n	%	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		
				n	%	n	%	
İBH için kullandığı diğer ilaç	Steroid	33	33,7	24	32,4	9	37,5	0,021
	Mesalazin	32	32,7	26	35,1	6	25,0	
	Azatiopürin	28	28,6	23	31,1	5	20,8	
	Sulfasalazin	5	5,1	1	1,4	4	16,7	

Tablo 4. 16. 'da hastalık tanısına göre alınan diğer biyolojik ajanlar değerlendirilmiştir. Tablo incelendiğinde adalumimab tedavisinin %15,0 (n=6), vedolizumab tedavisinin %2,5 (n=1), diğer biyolojik ajanların %7,5 (n=3) oranında kullanıldığı saptanmıştır. Hastalık tanısına göre alınan diğer biyolojik ajanlar değerlendirildiğinde ülseratif kolit tanılı hastaların %18,5'inde (n=5) adalumimab, %3,7'sinde (n=1) diğer biyolojik ajan tedavilerinin, crohn hastalığı tanılı hastaların ise %7,7'sinde (n=1) adalumimab ve vedolizumab, %15,3'ünde (n=2) diğer biyolojik ajan tedavilerinin kullanıldığı görülmüştür.

Tablo 4. 16. Hastalık Tanısına Göre Alınan Diğer Biyolojik Ajanların Değerlendirilmesi

		Toplam		Hastanın Tanısı			
				Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı	
		n	%	n	%	n	%
Aldığı diğer biyolojik ajan	Adalumimab	6	15,0	5	18,5	1	7,7
	Vedolizumab	1	2,5	0	,0	1	7,7
	Diğer	3	7,5	1	3,7	2	15,3

Tablo 4. 17. 'de İnfliksimab ilaç antikor düzeyine göre ülseratif kolit ve crohn hastalığı tipleri değerlendirilmiştir. Ülseratif kolit tiplerinden pankolit tipinde %16,7 (n=1), extensive tipinde %25,0 (n=1), sol kolon tipinde %18,2 (n=2), distal tipinde %60,0 (n=3), proktit tipinde %100,0 (n=1) oranında antikor pozitifliği geliştiği görülmüştür. Crohn hastalığı tiplerinden ise sadece fistülizan tipinde %28,6 (n=2) oranında antikor pozitifliği geliştiği saptanmıştır.

Tablo 4. 17. İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyine Göre Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı Tipinin Değerlendirilmesi

		İnfliksimab ilaç antikor düzeyi			
		Pozitif		Negatif	
		n	%	n	%
Ülseratif kolit tipi	Pankolit	1	16,7	5	83,3
	Extensive tip	1	25,0	3	75,0
	Sol kolon tipi	2	18,2	9	81,8
	Distal tip	3	60,0	2	40,0
	Proktit	1	100,0	0	,0
Crohn hastalığı tipi	İnflamatuvar	0	,0	6	100,0
	Fibrostenotik	0	,0	0	,0
	Fistülizan	2	28,6	5	71,4

Tablo 4. 18. 'de demografik özelliklere göre infliksimab ilaç antikor düzeyi değerlendirilmiştir. Yaş ortalaması infliksimab ilaç antikor düzeyi pozitif olanlarda $39,4 \pm 14,0$, negatif olanlarda $42,3 \pm 13,3$ yıl bulunmuş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ($p=0,554$). Cinsiyete göre infliksimab ilaç antikor düzeyi değerlendirildiğinde kadınların %20,0'ında (n=3), erkeklerin %28,0'ında (n=7) antikor düzeyi pozitif saptanmış ve kadınlarla erkekler arasında antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,715$).

Tablo 4. 18. Demografik Özelliklere Göre İnflksimab İlaç Antikor Düzeyinin Değerlendirilmesi

		İnflksimab İlaç Antikor Düzeyi				p
		Pozitif		Negatif		
		n	%	n	%	
Yaş <i>ort±SS</i>		10	39,4±14,0	30	42,3±13,3	0,554
Cinsiyet	Kadın	3	20,0	12	80,0	0,715
	Erkek	7	28,0	18	72,0	

Tablo 4. 19. 'da sigara tüketim özelliklerine göre inflksimab ilaç antikor düzeyi değerlendirilmiştir. Sigara tüketenlerin %25,0'ında (n=4), tüketmeyenlerin de %25,0'ında (n=6) inflksimab ilaç antikor düzeyi pozitif saptanmış ve sigara tüketenler ile tüketmeyenler arasında antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=1,000).

Tablo 4. 19. Sigara Tüketim Özelliklerine Göre İnflksimab İlaç Antikor Düzeyinin Değerlendirilmesi

		İnflksimab İlaç Antikor Düzeyi				p
		Pozitif		Negatif		
		n	%	n	%	
Sigara Tüketimi	Var	4	25,0	12	75,0	1,000
	Yok	6	25,0	18	75,0	
	Yok	10	25,0	30	75,0	

Tablo 4. 20. 'de allerji öyküsüne göre inflksimab ilaç antikor düzeyi değerlendirilmiştir. Allerji öyküsü olanların %,0'ında (n=0), allerji öyküsü olmayanların %27,8'inde (n=10) inflksimab ilaç antikor düzeyi pozitifliği saptanmış ve allerji öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,556).

Tablo 4. 20. Allerji Öyküsüne Göre İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyinin Değerlendirilmesi

		İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyi				p
		Pozitif		Negatif		
		n	%	n	%	
Allerji	Var	0	,0	4	100,0	0,556
	Yok	10	27,8	26	72,2	

Tablo 4. 21. 'de sistemik hastalık varlığına göre infliksimab ilaç antikor düzeyi değerlendirilmiştir. Tablo incelendiğinde sistemik hastalığı olanların %22,7'sinde (n=5), sistemik hastalığı olmayanların %27,8'inde (n=5) infliksimab ilaç antikor düzeyi pozitif saptanmış ve sistemik hastalığı olan ile olmayanlar arasında antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Sistemik hastalık süresi ortanca değeri infliksimab ilaç antikor düzeyi pozitif olanlarda 2,5 (1,0-40,0) yıl, negatif olanlarda 12,0 (2,0-30,0) yıl tespit edilmiş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4. 21. Sistemik Hastalık Varlığına Göre İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyinin Değerlendirilmesi

		İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyi				p
		Pozitif		Negatif		
		n	%	n	%	
Sistemik Hastalık	Var	5	22,7	17	77,3	0,731
	Yok	5	27,8	13	72,2	
Sistemik hastalık süresi <i>ortanca(min-maks)</i>		6	2,5(1,0-40,0)	24	12,0(2,0-30,0)	0,077

Tablo 4. 22. 'de başka ek bir hastalık nedeniyle kronik ilaç kullanımına göre infliksimab ilaç antikor düzeyi değerlendirilmiştir. Tablo incelendiğinde kronik ilaç kullananların %26,3'ünde (n=5), kronik ilaç kullanmayanların %23,8'inde (n=5) infliksimab ilaç antikor düzeyi pozitif tespit edilmiş ve kronik ilaç kullananlar ile kullanmayanlar arasında antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=1,000).

Tablo 4. 22. Kronik İlaç Kullanımına Göre İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyinin Değerlendirilmesi

		İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyi				p
		Pozitif		Negatif		
		n	%	n	%	
Kronik Kullandığı İlaç	Var	5	26,3	14	73,7	1,000
	Yok	5	23,8	16	76,2	

Tablo 4. 23. 'te remsima-remicade kullanımına göre infliksimab ilaç antikor düzeyi değerlendirilmiştir. Tablo incelendiğinde remsima kullananların %28,6'sında (n=4), remicade kullananların %23,1'inde (n=6) infliksimab ilaç antikor düzeyi pozitif saptanmış ve remsima kullananlar ile remicade kullananlar arasında antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,718).

Tablo 4. 23. Remsima-Remicade Kullanımına Göre İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyinin Değerlendirilmesi

		İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyi				P
		Pozitif		Negatif		
		n	%	n	%	
İnfliksimab	Remsima	4	28,6	10	71,4	0,718
	Remicade	6	23,1	20	76,9	
İnfliksimab kullanım süresi <i>ortanca (min-maks)</i>		10	16,5 (4,0-72,0)	30	10,0 (4,0-160,0)	0,562

Tablo 4. 24. 'te infliksimaba geçilmeden önceki Anti TNF tedavisine göre infliksimab ilaç antikor düzeyi değerlendirilmiştir. Tablo incelendiğinde infliksimabtan önce başka bir Anti TNF tedavisi alanların %33,3'ünde (n=3), Anti TNF tedavisi almayanların %22,6'sında (n=7) infliksimab ilaç antikor düzeyi pozitif bulunmuş ve Anti TNF tedavisi alanlar ile almayanlar arasında antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,665).

Tablo 4. 24. İnfliksimab Öncesi Alınan Anti TNF Tedavisine Göre İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyinin Değerlendirilmesi

		İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyi				p
		Pozitif		Negatif		
		n	%	n	%	
Anti TNF	Evet	3	33,3	6	66,7	0,665
	Hayır	7	22,6	24	77,4	

Tablo 4. 25. 'te infliksimab+kortikosteroid tedavisine göre infliksimab ilaç antikor düzeyi değerlendirilmiştir. İnfliksimab+kortikosteroid tedavisi alanların %13,3'ünde (n=2), infliksimab+kortikosteroid+meselazin tedavisi alanların %12,5'inde (n=1), infliksimab+kortikosteroid+azotiopürin tedavisi alanların %16,7'sinde (n=1) infliksimab ilaç antikor düzeyi pozitif bulunmuş ve infliksimab+kortikosteroid kombine tedavileri arasında antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,973).

Tablo 4. 25. İnfliksimab+Kortikosteroid Tedavisine Göre İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyinin Değerlendirilmesi

	İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyi				p
	Pozitif		Negatif		
	n	%	n	%	
İnfliksimab+Kortikosteroid	2	13,3	13	86,7	0,973
İnfliksimab+Kortikosteroid+Meselazin	1	12,5	7	87,5	
İnfliksimab+Kortikosteroid+Azotiopürin	1	16,7	5	83,3	

Tablo 4. 26. 'da infliksimab+meselazin tedavisine göre infliksimab ilaç antikor düzeyi değerlendirilmiştir. İnfliksimab+meselazin tedavisi alanların %25,8'inde (n=8), infliksimab+kortikosteroid+meselazin tedavisi alanların %12,5'inde (n=1), infliksimab+meselazin+azotiopürin tedavisi alanların %29,4'ünde (n=5) infliksimab ilaç antikor düzeyi pozitif saptanmış ve infliksimab+ meselazin kombine tedavileri arasında antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,652).

Tablo 4. 26. İnfliksimab+Meselazin Tedavisine Göre İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyinin Değerlendirilmesi

	İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyi				p
	Pozitif		Negatif		
	n	%	n	%	
İnfliksimab+Meselazin	8	25,8	23	74,2	0,652
İnfliksimab+Kortikosteroid+Meselazin	1	12,5	7	87,5	
İnfliksimab+Meselazin+Azotiopürin	5	29,4	12	70,6	

Tablo 4. 27. 'de infliksimab+azotiopürin tedavisine göre infliksimab ilaç antikor düzeyi değerlendirilmiştir. İnfliksimab+azotiopürin tedavisi alanların %28,6'sında (n=6), infliksimab+kortikosteroid+azotiopürin tedavisi alanların %16,7'sinde (n=1), infliksimab+meselazin+azotiopürin tedavisi alanların %29,4'ünde (n=5) infliksimab ilaç antikor düzeyi pozitif bulunmuş ve infliksimab+azotiopürin kombine tedavileri arasında antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,820).

Tablo 4. 27. İnfliksimab+Azotiopürin Tedavisine Göre İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyinin Değerlendirilmesi

	İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyi				p
	Pozitif		Negatif		
	n	%	n	%	
İnfliksimab+Azotiopürin	6	28,6	15	71,4	0,820
İnfliksimab+Kortikosteroid+Azotiopürin	1	16,7	5	83,3	
İnfliksimab+Meselazin+Azotiopürin	5	29,4	12	70,6	

Tablo 4. 28. 'te infliksimab ilaç antikor düzeyi pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında hastalık süresi karşılaştırılmıştır. Hastalık süresi ortanca değeri infliksimab ilaç antikor düzeyi pozitif olanlarda 6,0 (3,0-10,0), negatif olanlarda 5,0 (1,0-16,0) bulunmuş ve ilaç antikor düzeyi pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır.

Tablo 4. 28. İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyi Pozitif Olanlar ile Negatif Olanlar Arasında Hastalık Süresinin Karşılaştırılması

	İnfiximab ilaç antikor düzeyi		P
	Pozitif (n=10)	Negatif (n=30)	
Hastalığın süresi ortalanca(min-maks)	6,0(3,0-10,0)	5,0(1,0-16,0)	0,423

Tablo 4. 29. 'da infliksimab ilaç antikor düzeyi pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır. Sedimentasyon ortalanca değeri infliksimab ilaç antikor düzeyi pozitif olanlarda 42,5 (4,0-107,0), negatif olanlarda 29,5 (3,0-116,0) bulunmuş ve ilaç antikor düzeyi pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. CRP ortalanca değeri infliksimab ilaç antikor düzeyi pozitif olanlarda 14,6 (1,0-277,0), negatif olanlarda 16,0 (1,0-167,0) saptanmış ve ilaç antikor düzeyi pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir. Beyaz küre ortalama değeri İnfliksimab ilaç antikor düzeyi pozitif olanlarda $9,7 \pm 4,7$, negatif olanlarda $8,3 \pm 3,5$ bulunmuş ve ilaç antikor düzeyi pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir. HTC ortalama değeri infliksimab ilaç antikor düzeyi pozitif olanlarda $37,7 \pm 6,5$, negatif olanlarda $38,7 \pm 6,5$ bulunmuş ve ilaç antikor düzeyi pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. K ortalama değeri infliksimab ilaç antikor düzeyi pozitif olanlarda $4,3 \pm 4$, negatif olanlarda $4,1 \pm 4$ tespit edilmiş ve ilaç antikor düzeyi pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır. Albümin ortalanca değeri infliksimab ilaç antikor düzeyi pozitif olanlarda 3,9 (1,9-4,7), negatif olanlarda 4,2 (1,8-4,7) bulunmuş ve ilaç antikor düzeyi pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır.

Tablo 4. 29. İnfliksimab İlaç Antikor Düzeyi Pozitif Olanlar ile Negatif Olanlar Arasında Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	İnfliksimab ilaç antikor düzeyi		P
	Pozitif (n=10)	Negatif (n=30)	
Sedimentasyon <i>ortanca(min-maks)</i>	42,5(4,0-107,0)	29,5(3,0-116,0)	0,444
CRP <i>ortanca(min-maks)</i>	14,6(1,0-277,0)	16,0(1,0-167,0)	0,791
Beyaz küre <i>ort±SS</i>	9,7±4,7	8,3±3,5	0,306
Htc <i>ort±SS</i>	37,7±6,5	38,7±6,5	0,685
K <i>ort±SS</i>	4,3±,4	4,1±,4	0,373
Albümin <i>ortanca(min-maks)</i>	3,9(1,9-4,7)	4,2(1,8-4,7)	0,331

5. TARTIŞMA

İBH sindirim sisteminde inflamasyonla seyreden, kronik, tekrarlayıcı bir hastalık grubudur. Hastalığın tedavisinde amaç inflamasyonu kontrol altına almak ve remisyona devamlılığını sağlamaktır (1). Bu amaçla tedavide kullanılan ajanlardan anti-TNF grubu ön plana çıkmaktadır. İnfliksimab 20 yıl önce İBH için onaylanan ilk anti-TNF ajan olmuştur (2). IFX tedavisi alan hastaların zamanla yaklaşık %50'si sekonder yanıt kaybı ve yan etkilerin ortaya çıkması nedeniyle tedaviyi yarıda bırakmaktadır. Yanıt kaybı farmakokinetik olaylarla (antikor oluşumu, ilaç klirensi gibi) veya farmakodinamik (TNF aracılı olmayan inflamatuvar hastalık fenotipi gibi) olaylarla ilişkilendirilmiştir (4). Hastaların remisyonda kalması ve tedavi yanıtını etkilediğinden, hastalarda direnç oranının belirlenmesi önemlidir.

Çalışmamızda İBH tanılı olup IFX tedavisi alan ve IFX antikoruna bakılan toplam 40 hasta alındı. Hastaların 27'si (%67,5) ÜK tanılı, 13'ü (%32,5) CH tanılı idi. Ülkemizdeki verilere baktığımızda ise 2001-2003 yılları arasında yapılan çok merkezli bir çalışmada ÜK insidansı 4,4/100000 ve CH insidansı 2,2/100000 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki oranlar ülkemizdeki epidemiyolojik verilerle uyumlu idi (17). Dağlı ve İBH Çalışma Grubu tarafından ülkemizin verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada, ÜK ve CH'nin daha çok 20-39 ve 40-49 yaşlar arasında görüldüğü gösterilmiştir (131). Çalışmamızda ÜK tanılı hastaların yaş ortalaması 39,3±11,7 yıl, CH tanılı hastaların 46,3±15,8 yıl idi.

İBH'de yapılan çalışmalarda kadın ve erkeklerde görülme sıklığına bakıldığında CH kadınlarda daha fazla görülürken, ÜK kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir (132). Ülkemizde yapılan 1993-2007 yılları arasında takip edilen 702 İBH vakasının retrospektif değerlendirmesinde, bu hastalarda erkek/kadın oranı ÜK için 1,2/1 ve CH için 1,6/1 olarak tespit edilmiştir (133). Çalışmamızda bulunan hastaların %62,5'i erkek ve %37,5'i kadındı. Çalışmamızdaki erkek/kadın oranı ise ÜK için 1,4/1, CH için 2,2/1'di. ÜK tanılı hastalar ile CH tanılı hastalar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,730). Çalışmamızda erkek oranının daha fazla olmasının sebebi, sadece infliksimab alan hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması olabilir. Bu bilgidan

yararlanılarak, erkek cinsiyetin biyolojik ajan başlama gerekliliği açısından bir risk faktörü olabileceği öngörülebilir.

Sigara içimi CH'nin klinik seyrini olumsuz etkileyen risk faktörlerinden biridir. Buna ek olarak sigara içenlerdeki nüks riski, içmeyenlere göre en az iki kat daha fazladır. Tozun ve arkadaşlarının (ark.) yaptığı çalışmada ÜK hastalarının %15,5'inde, CH tanılı hastaların %49,3'ünde sigara tüketimi saptanmıştır (17). Çalışmamızda tüm hastaların %40,0'ı (n=16), ülseratif kolit tanılı hastalarımızın %40,7'si (n=11), crohn hastalığı tanılı hastalarımızın %38,5'i (n=5) sigara içmekteydi ve sigara tüketimi açısından ülseratif kolit tanılı hastalar ile crohn hastalığı tanılı hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,890). Çalışmamızdaki anti-IFX antikor pozitif hastalarda sigara tüketenlerin %25,0'ında (n=4), tüketmeyenlerin %25,0'ında (n=6) infliksimab ilaç antikor düzeyi pozitif saptanmış ve sigara tüketenler ile tüketmeyenler arasında antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

ÜK'de daha çok sol kolon tutulurken, CH tanılı hastalarda terminal ileum tutulumu daha sık görülmektedir. Tozun ve ark. 'nın yaptığı bir çalışmada 661 ÜK tanılı hastaların %33'ü pankolit, %36'sı sol kolon tutulumu ve %31'inde proktit olduğu saptanmıştır (17). Çalışmamızda ise ülseratif kolitin %40,7 (n=11) oranında sol kolon, %22,2 (n=6) oranında pankolit, %18,5 (n=5) oranında distal, %14,8 (n=4) oranında extensive, %3,7 (n=1) oranında proktit tipinde olduğu görülmüştür. Çalışmamızda sadece infliksimab alan hastalar değerlendirildiğinden proktit tutulumunun daha az görülmesi buna bağlanabilir. Wozniak ve ark. 'nın Polonya'da yaptıkları retrospektif tek merkezli bir çalışmada ise yine bizim çalışmamıza benzer oranda %52,83 extensive tip, %37,74 sol kolon tipi ve %9,43 oranında proktit görülmüştür. CH'de ise %61. 54 ile en sık inflamatuvar tip saptanmıştır (134). Çalışmamızda crohn hastalığının ise %53,8 (n=7) oranında fistülizan, %46,2 (n=6) oranında inflamatuvar tipinde olduğu görülmüştür.

ÜK ve CH tanılı hastaların hastalık süresine bakıldığı zaman ÜK tanılı hastaların ortalama $5,9 \pm 3,5$ yıl, CH tanılı hastaların $7,2 \pm 4,7$ yıl idi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasada ÜK tanılı hastalarda daha erken dönemde tanı konulduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızdaki hastalar arasında biyolojik ajan tedavisi öncesinde en sık seçilen tedavinin ÜK için meselazin (%35,1), CH için steroid (%37,5) olduğu görüldü. Buna ek olarak çalışmamızda meselazin ve azatiopürin tedavilerinin ÜK hastalarında, steroid ve sulfasalazin kombine tedavilerinin ise CH hastalarında anlamlı şekilde fazla kullanıldığı tespit edildi. Sulfasalazin kombinasyonunun fazla kullanılmasının sebebinin CH ile ilişkili enteropatik artrit görülme olasılığının fazla olması olarak düşünüldü.

İBH'nin gastrointestinal sistem dışında da ciddi tutulumlara yol açtığı bilinmektedir. En sık olarak ankilozan spondilit ve sakroileit görülmektedir. Literatürde Vahedi ve ark. 'nın yaptığı bir çalışmada hem ÜK, hem CH'da en sık ekstraintestinal tutulum artrit iken, ikinci olarak sakroileit saptanmıştır (135). Ülkemizde Özin ve ark. 'nın çalışmasında ekstraintestinal tutulumun CH'de, ÜK'ye göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (136). Türkçapar ve ark. tarafından 162 hasta (78 CH ve 84 ÜK) ile yapılan bir çalışmada, spondiloartropati ve ankilozan spondilit prevalansı sırasıyla %45.7 ve %9.9 olarak bulunmuştur. Bunun haricinde, nadir bir durum olmasına rağmen romatoid artrit ve CH birlikteliği de bildirilmiştir (137). Bizim çalışmamızda İBH hastalarında en sık görülen sistemik hastalık ankilozan spondilit (%20,0) olarak saptandı. Ayrıca %6,7 oranında romatoid artrit ve %3,3 oranında da psöriyazis İBH'ye eşlik etmekteydi. Ankilozan spondilit ise Özin ve ark. 'nın çalışması ile benzer şekilde en sık CH'de (%33,3) görüldü.

İBH'de TNF önemli bir role sahip proinflamatuvar sitokindir. ÜK ve CH tanılı hastaların barsaklarında yüksek TNF konsantrasyonu saptanmıştır. Bu hastaların gaita ve mukozalarındaki TNF konsantrasyonları ile hastalık aktivitesi arasında doğrudan ilişki olduğu gösterilmiştir. İnfliksımab konvansiyonel tedavilere dirençli veya tolere edemeyen ÜK ve CH tanılı hastaların tedavisinde kullanılmaktadır (138). İnfliksımab 0. 2. ve 6. haftalarda 5 mg/kg, daha sonra 8 haftada bir 5 mg/kg intravenöz infüzyon olacak şekilde uygulanmaktadır. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için yapılan çok merkezli ACCENT I çalışmasında 573 hastanın %83'ünde cevap alınmıştır. Bu cevap hastaların %27'sinde 2. haftada, %69'unda 10. haftada görülmüş olup 10. haftada hastaların %38'inin remisyona girdiği saptanmıştır (139).

ÜK tanılı hastalarda infliksimab tedavisinin etkinliğini araştıran kontrollü çalışmalar da gün geçtikçe artmaktadır. Sands ve ark. 'nın yapmış olduğu bir çalışmada plasebo ile tedavi edilen 3 hastanın yalnızca birisinde ancak tek doz infliksimab infüzyonundan 2 hafta sonra, steroid dirençli 8 ÜK hastasının 4 tanesinde tedavi başarısı görölmüştür. Ancak Probert ve ark. 'nın yapmış olduğu çalışmada ise steroide dirençli ÜK hastalarında, infliksimab tedavisi ile plasebo karşılaştırılmış, 6 haftalık tedavi ile remisyon oranlarında istatistiksel farklılık saptanmamıştır (140).

İnfliksimab ile önemli başka çalışmalar ise ACT1 ve ACT2 çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda 5-ASA, kortikosteroid ve immünsupresif tedavilere dirençli, aktif ÜK tanısı olan 728 hasta alınmıştır. Her iki çalışmadan elde edilen ortak sonuçlar; infliksimab grubunda klinik ve endoskopik iyileşme daha fazla oranda saptanırken yan etki spektrumu plasebo ve infliksimab grubunda benzer olarak saptanmıştır (141).

Biyolojik ajan tedavisi alan İBH tanılı hastalarda hala aktif inflamasyon devam ediyorsa öncelikle, ilacın etki mekanizmasına karşı primer yanıtırsızlık mı, yoksa ilaç seviyelerinin yetersiz gelmesi mi veya antikor oluşumuna bağlı sekonder bir yanıt kaybı mı olduğu saptanmalıdır. İBH'de biyolojik ajan tedavisi sırasında biyolojik ajana karşı antikor oluşumu hastalığın yanıtırsız olmasının en önemli sebeplerinden birisidir. İlaça karşı antikor gelişimi; infüzyon reaksiyonlarına, ilaç etkisinin ve ilacın etki süresinin azalmasına sebep olur. Bundan dolayı biyolojik ajan kullanırken yanıtırsızlık gelişmesi durumunda ilk yapılması gereken ilaç uyumunun sorgulanmasıdır (142). Buna ek olarak ilaç düzeyi ve antikor seviyesi bakılması gerekmektedir. Baert ve ark. 'nın infliksimab antikorlarının infüzyon reaksiyonları ile ve tedavi yanıt sürelerinin azalması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (143). 2013 yılında yapılan bir meta-analiz, ilaca karşı antikor geliştiren her üç İBH hastasından birinin idame tedavisi sırasında IFX tedavisine klinik yanıt kaybı yaşadığını bildirdi (144). Çalışmamızda infliksimab ilaç antikor düzeyi tüm hastaların %25,0'ında (n=10), ülseratif kolit tanılı hastaların %29,6'sında (n=8), crohn hastalığı tanılı hastaların ise %15,4'ünde (n=2) pozitif olarak tespit edildi ve ülseratif kolit tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da crohn tanılı hastalara göre daha fazla antikor pozitifliği saptandı. Lee ve ark. 'nın yaptığı bir meta-analizde anti-IFX

antikoru, bizim çalışmamızdakine benzer olarak idame tedavisi alan İBH hastalarının %20'sinde gözlenmiştir (145).

İnfliksımaba yanıtla ilişkili faktörler; genç yaş, kısa hastalık süresi, sigara içmeme, inflamatuvar hastalık fenotipi, yalnızca kolona sınırlı hastalık ve eş zamanlı immünosupresif tedavidir. Anti-IFX antikoru oluşumu, uzun süreli ilaca maruz kalmanın yanı sıra, IFX başlangıcından kısa bir süre sonra da ortaya çıkabilir (146). İBH'li 1378 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, infliksımab antikorlarının hastalığa yanıt oranını 3,2 kat azalttığı saptanmıştır (144). Çalışmamızda yaş ortalaması infliksımab ilaç antikor düzeyi pozitif olanlarda $39,4 \pm 14,0$, negatif olanlarda $42,3 \pm 13,3$ yıl bulunmuş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ($p=0,554$). Cinsiyete göre infliksımab ilaç antikor düzeyi değerlendirildiğinde kadınların %20,0'ında ($n=3$), erkeklerin %28,0'ında ($n=7$) antikor düzeyi pozitif saptanmış ve kadınlarla erkekler arasında antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,715$). Çalışmamızdaki antikor pozitif hastaların hastalık tiplerine bakarak değerlendirdiğimizde ülseratif kolit tiplerinden pankolit tipinde %16,7 ($n=1$), extensive tipinde %25,0 ($n=1$), sol kolon tipinde %18,2 ($n=2$), distal tipinde %60,0 ($n=3$), proktit tipinde %100,0 ($n=1$) oranında antikor pozitifliği geliştiği görülmüştür. Crohn hastalığı tiplerinden ise sadece fistülizan tipinde %28,6 ($n=2$) oranında antikor pozitifliği geliştiği saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastalarda, antikor pozitifliği saptanan hastaların hastalık süresi, negatif olanlara göre daha uzun olarak tespit edildi.

İnfliksımabın immün modülatörlerden biri olan azatiyopürin ile kombine edilmesi antikor gelişimini azaltabilmektedir ve ayrıca monoterapiye göre tedavi başarısını da artırmaktadır (142). SONIC çalışmasında, CH tanılı hastalarda AZA+IFX tedavisinin 12. Ay remisyon idamesinde tek başına IFX'ten daha üstün olduğu gösterilmiştir. Yine SONIC çalışmasında anti-IFX antikor seviyesinin yüksekliği ve serum infliksımab seviyesinin düşüklüğü yanıt kaybı ve infüzyon reaksiyonları ile ilişkilendirilmiştir (147). SUCCESS çalışmasında ise ÜK hastalarında AZA+IFX tedavisinin monoterapiye daha üstün olduğu saptanmıştır (70). Çalışmamızda infliksımab+azatiyopürin tedavisi alanların %28,6'sında ($n=6$), infliksımab+kortikosteroid+azatiyopürin tedavisi alanların %16,7'sinde ($n=1$),

infliksimab+meselazin+azatiopürin tedavisi alanların %29,4'ünde (n=5) infliksimab ilaç antikor düzeyi pozitif bulunmuş ve infliksimab + azatiopürin kombine tedavileri arasında antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,820).

İBH'nin tanısında, hastalığın şiddetini belirlemede ve tedaviye yanıtı değerlendirirken CRP, sedimentasyon ve tam kan sayımına bakılmaktadır. Lökositöz akut faz yanıtı olduğu için saptanabilir. Bu parametrelerde artış olması hastalık aktivitesini değerlendirmede önemlidir (148). İBH'de CRP klinik olarak inflamasyonu göstermektedir. Solem ve ark. 'nın retrospektif bir çalışmasında CRP yüksekliğinin, kolonoskopide ülserasyon, erozyon, spontan kanama, eritem, kaldırım taşı görünümü gibi mukozal inflamasyon bulguları ile önemli bir ilişkisi olduğu saptanmıştır (149). American College of Gastroenterology (ACG) kılavuzuna göre, CRP yüksekliği ile orta-şiddetli klinik aktivite arasında anlamlı bir ilişki vardır (100). Jurgens ve ark. 'nın 268 CH hastası ile yaptığı çalışmada 4 haftalık infliksimab tedavisi sonrası CRP düzeyi normale inen hastaların 5 yıllık remisyon durumlarını öngörmeye %63'lük pozitif prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (150). Leuven geçici infliksimab ilaç antikoru çalışmasında, CRP konsantrasyonlarının antikor pozitif numunelerde yükseldiği saptanmıştır (151). Literatürde CRP ile beraber ölçülen sedimentasyon düzeyleri, CRP gibi hastalık aktivitesi ile koreledir (152). Bizim çalışmamızdaki hastaların ilk tanı anındaki sedimentasyon ortanca değeri ÜK tanılı hastalarda 29,0 (3,0-116,0), CH tanılı hastalarda 47,0 (6,0-106,0) saptanmış ve ÜK tanılı hastalar ile CH tanılı hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Öte yandan sedimentasyon ortanca değeri, infliksimab ilaç antikor düzeyi pozitif olanlarda 42,5 (4,0-107,0), negatif olanlarda 29,5 (3,0-116,0) bulunmuş ve ilaç antikor düzeyi pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. Ancak Anti-IFX antikoru pozitif olan hastaların sedimentasyon değerinin negatif olanlara göre daha yüksek olması dikkati çekmektedir. Çalışmamızda CRP ortanca değeri ise ÜK tanılı hastalarda 11,0 (1,0-274,0), CH tanılı hastalarda 41,0 (1,2-277,0) bulunmuş ve ÜK tanılı hastalar ile CH tanılı hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Yine anti-IFX antikoru pozitif olan hastalarda CRP ortanca değeri 14,6 (1,0-277,0), negatif olanlarda 16,0 (1,0-167,0) saptanmış ve ilaç antikor düzeyi

pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir. Çalışmamızda beyaz küre ortalama değeri ÜK tanılı hastalarda $8,3\pm 3,9$, CH tanılı hastalarda $9,3\pm 3,8$ saptanmış ve ÜK tanılı hastalar ile CH tanılı hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Antikor düzeyi pozitif olanların beyaz küre ortalama değeri $9,7\pm 4,7$, negatif olanların $8,3\pm 3,5$ bulunmuştur. Antikor pozitif olanlarda beyaz küre değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak ilaç antikor düzeyi pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir.

İnfliksımab klirensinin artması antikor oluşumunun artması ile ilişkilidir. Eser ve ark. 'nın yapmış olduğu çalışmada infliksımab klirensini artıran faktörler olarak; artmış kilo alımı, ilaç antikoru bulunması, azalmış albümin seviyesi ve artmış CRP düzeyi saptanmıştır (153). Yine aynı çalışmada infliksımab klirensine cinsiyetin etkisine bakıldığında kadınlarda erkeklere göre %7 oranında daha düşük başlangıç ilaç klirensi olduğu görüldü (153). Çalışmamızda hastaların ilaç düzeylerine bakılmamış olduğundan ilaç düzeyleri değerlendirmeye alınamadı. Çalışmamızda albümin ortanca değeri ÜK tanılı hastalarda $3,9$ ($1,9-4,7$), CH tanılı hastalarda $4,3$ ($1,8-4,7$) saptanmıştır. Albümin ortanca değeri infliksımab ilaç antikor düzeyi pozitif olanlarda $3,9$ ($1,9-4,7$), negatif olanlarda $4,2$ ($1,8-4,7$) bulunmuştur. Anti-IFX antikoru pozitif olan hastalarda albümin düzeyi negatif olanlara göre daha düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır.

Anti-TNF ajanları maliyeti yüksek olan ilaçlardandır. Buna bağlı artan tedavi maliyetlerini düşürmek amacıyla monoklonal antikorların biyobenzerlerini üretmek yönündeki çalışmaların sayısı son yıllarda giderek artmıştır (154). Biyobenzeri geliştirilen infliksımabın orijinal ilaç ile benzer etkinlik ve güvenilirliğe sahip olduğuna dair çalışmalar literatürde mevcuttur (155). Bizim çalışmamızda hastaların %65'i (n=26) orijinal ilaç olan remicade'i, %35'i (n=14) jenerik ilaç olan remsima'yı kullanmakta idi. İnfliksımab antikoru pozitif hastalara baktığımızda ise remsima kullananların %28,6'sında (n=4), remicade kullananların %23,1'inde (n=6) infliksımab ilaç antikor düzeyi pozitif olarak saptandı. Bu iki ilaç arasında, antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,718).

İlk anti-TNF ajana yanıtızsılıktan sonra geçilen ikinci anti-TNF ilacın başarısını araştıran bir meta-analizde primer yanıtızsılık nedeniyle ilaç değişimi yapıldığındaki remisyonunda kalma oranı %30 olarak bulunmuştur (156). Çalışmamızda infliksimab öncesi anti-TNF kullanımı olan hastaların %33,3'ünde (n=3), anti TNF kullanımı olmayanların %22,6'sında (n=7) infliksimab ilaç antikor düzeyi pozitif bulunmuştur. Daha önce olan anti-TNF kullanımının antikor pozitifliğini artırdığı görülmüştür. Ancak bu iki grup arasında antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,665).

Hastalardaki antikor oluşumunun farklılığının sebeplerinden birisi de anti-TNF ajanının kendisinin dozu ve immünsüpresan etkisidir. Çalışmamızdaki antikor pozitif olan hastaların %50'sinde kullanılan günlük infliksimab dozu < 350 mg idi.

6. SONUÇ

Çalışmamızda öncelikli olarak, inflamatuvar barsak hastalığında infliksimab direnç oranının belirlenmesi amaçlandı. Ayrıca bu hastalarda, hastaların demografik özellikleri, hastalık subtipi ve hastalığın yaşı ile antikor pozitifliği arasındaki ilişki de belirlenmeye çalışıldı. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar;

1. Toplumda ÜK, CH'ye göre daha sık görülmektedir.
2. İnfliksimab kullanan İBH tanılı hastaların cinsiyetine bakıldığında erkeklerin ağırlıkta olduğu görülmektedir.
3. ÜK ve CH tanılı hastaların yaş ortalamaları literatürle uyumlu olarak sırasıyla $39,3 \pm 11,7$ yıl ve $46,3 \pm 15,8$ yıl idi.
4. Biyolojik ajan dışındaki tedavilerden meselazin ve azatiopürin ÜK'de, steroid ve sulfasalazin CH'de daha sık kullanılmaktadır. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0.021$).
5. Aydın ili ve çevresindeki infliksimab kullanan İBH hastalarında en sık görülen sistemik hastalık ankilozan spondilit (%20,0) olarak saptandı.
6. Aydın ili ve çevresindeki İBH hastalarında infliksimab direnç oranı (antikor pozitifliği) %25 olarak bulundu. Bu oran ÜK'de %29,6, CH'de %15,4 olarak saptandı.
7. İnfliksimab direnci ÜK tanılı hastalarda daha fazla görülmektedir.
8. Yaş ortalaması infliksimab antikor pozitif olanlarda $39,4 \pm 14,0$, negatif olanlarda $42,3 \pm 13,3$ yıl olarak bulundu, daha genç yaşta daha fazla antikor pozitifliği saptandığı görüldü.
9. İnfliksimab direnci kadınların %20,0'ında, erkeklerin %28,0'ında saptandı, erkek cinsiyet ilaç direnci için risk faktörü olarak görülüyor.
10. İnfliksimab tedavisi ile beraber azatiopürin alanların %28,6'sında, kortikosteroid ve azatiopürin alanların %16,7'sinde direnç görüldü. Kortikosteroid ile azatiopürinin beraber kullanımı ilaç direncini engelleyici bir faktör olabilir.

11. İnfliksimab tedavisi ile kombine tedavilere bakıldığında en az antikor gelişimi IFX+mesalazin+kortikosteroid kombinasyonunda görüldü. (%12,5)

12. Ek bir sistemik hastalığı olan hastalarla olmayanlar arasında antikor gelişimi açısından fark saptanmadı.

13. Başka bir hastalık için kronik ilaç kullananlarda daha fazla oranda antikor pozitifliği saptandı, ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi.

14. Sedimentasyon ortalama değeri infliksimab antikor pozitif olan hastalarda 42,5, negatif olanlarda 29,5 bulundu. Sedimentasyonun yüksek olmasının anti-IFX antikor gelişimi için bir risk faktörü olabileceği düşünüldü.

15. Antikor düzeyi pozitif olanların beyaz küre ortalama değeri $9,7 \pm 4,7$, negatif olanların $8,3 \pm 3,5$ bulundu. Antikor pozitif olanlarda beyaz küre değerinin daha yüksek olduğu saptandı.

16. Albümin ortalama değeri infliksimab ilaç direnci olan hastalarda, olmayanlara göre daha düşük saptandı ($3,9-4,2$). Albümin düşüklüğünün de bir risk faktörü olduğu görülüyor.

17. İnfliksimab antikor pozitif hastalara baktığımızda jenerik ilaç olan remsima kullananlarda daha fazla oranda ilaç direnci görüldü (%28,6-%23,1). Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

18. İnfliksimabdan önce anti-TNF kullanımı olan hastaların %33,3'ünde, olmayanların %22,6'sında ilaç direnci saptandı. Daha önce olan anti-TNF kullanımının antikor pozitifliğini artırdığı görüldü.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. Her retrospektif çalışmada olduğu gibi elde edilen verilerde hatalı veya eksik kayıtlar mevcut olabilir. Çalışmamız Aydın ve çevresindeki infliksimab tedavisi alan İBH hastalarının direnç oranını, bununla ilişkili demografik ve klinik faktörleri yansıtmaktadır. Biyolojik ajan kullanan hasta serisi üzerinde çalışmak klinik pratikte çok kolay olmayıp, çalışma sonuçlarımız diğer çalışmalar için yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Papamichael K, Lin S, Moore M, Papaioannou G, Sattler L, Cheifetz AS. Infliximab in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10:2040622319838443.
3. KONDUK BT. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında İmmünsüpresif Tedaviye Ne Zaman Başlanır? *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*. 2017;21:317-27.
4. Fine S, Papamichael K, Cheifetz AS. Etiology and Management of Lack or Loss of Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019;15(12):656-65.
5. Ungar B, Mazor Y, Weissshof R, Yanai H, Ron Y, Goren I, et al. Induction infliximab levels among patients with acute severe ulcerative colitis compared with patients with moderately severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(12):1293-9.
6. Moore C, Corbett G, Moss AC. Systematic Review and Meta-Analysis: Serum Infliximab Levels During Maintenance Therapy and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(5):619-25.
7. Hindryckx P, Novak G, Vande Casteele N, Laukens D, Parker C, Shackelton LM, et al. Review article: dose optimisation of infliximab for acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5):617-30.
8. Wilhelm Fabry (1560-1624)--the Other Fabricius. *JAMA*. 1964;190:933.
9. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Landmark article Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. By Burril B. Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D. Oppenheimer. *JAMA*. 1984;251(1):73-9.

10. Kirsner JB. Historical origins of current IBD concepts. *World J Gastroenterol.* 2001;7(2):175-84.
11. Sands BES, C. A. . *Crohn's Disease. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*2016.
12. Korzenik JR, Podolsky DK. Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(3):197-209.
13. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12 Suppl 1:S3-9.
14. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017;390(10114):2769-78.
15. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV, Jr. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(6):857-63.
16. Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis.* 2010;11(3):134-47.
17. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(1):51-7.
18. Can G. The rates of incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases in Bolu/DüzceRegion: Retrospective cohort study between 2004-2013. *Abant Medical Journal.* 2015;4(3).
19. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004;126(6):1504-17.

20. 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.
21. Nunes T, Etchevers MJ, Domenech E, Garcia-Sanchez V, Ber Y, Penalva M, et al. Smoking does influence disease behaviour and impacts the need for therapy in Crohn's disease in the biologic era. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(7):752-60.
22. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(4):205-17.
23. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care*. 2017;44(4):673-92.
24. Malik TA. Inflammatory Bowel Disease: Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surg Clin North Am*. 2015;95(6):1105-22, v.
25. Martini GA, Brandes JW. Increased consumption of refined carbohydrates in patients with Crohn's disease. *Klin Wochenschr*. 1976;54(8):367-71.
26. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, Russel MG, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(4):1008-13.
27. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5A-36A.
28. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119-24.
29. Goyette P, Boucher G, Mallon D, Ellinghaus E, Jostins L, Huang H, et al. High-density mapping of the MHC identifies a shared role for HLA-DRB1*01:03 in inflammatory bowel diseases and heterozygous advantage in ulcerative colitis. *Nat Genet*. 2015;47(2):172-9.

30. Luo Y, de Lange KM, Jostins L, Moutsianas L, Randall J, Kennedy NA, et al. Exploring the genetic architecture of inflammatory bowel disease by whole-genome sequencing identifies association at ADCY7. *Nat Genet.* 2017;49(2):186-92.
31. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017;152(2):313-21 e2.
32. Norman JM, Handley SA, Baldridge MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell.* 2015;160(3):447-60.
33. Zuo T, Lu XJ, Zhang Y, Cheung CP, Lam S, Zhang F, et al. Gut mucosal virome alterations in ulcerative colitis. *Gut.* 2019;68(7):1169-79.
34. Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, Eckmann L, Hooper LV. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(52):20858-63.
35. Smythies LE, Sellers M, Clements RH, Mosteller-Barnum M, Meng G, Benjamin WH, et al. Human intestinal macrophages display profound inflammatory anergy despite avid phagocytic and bacteriocidal activity. *J Clin Invest.* 2005;115(1):66-75.
36. Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Kobayashi T, Sato T, et al. Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN-gamma axis. *J Clin Invest.* 2008;118(6):2269-80.
37. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2009;136(4):1182-97.
38. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, Hibi T, Kusugami K, Andoh A, et al. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004;126(4):989-96; discussion 47.
39. Park S, Abdi T, Gentry M, Laine L. Histological Disease Activity as a Predictor of Clinical Relapse Among Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(12):1692-701.

40. Phillipson M, Kubes P. The neutrophil in vascular inflammation. *Nat Med.* 2011;17(11):1381-90.
41. Ho GT, Lee HM, Brydon G, Ting T, Hare N, Drummond H, et al. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):673-8.
42. Satsangi J, Landers CJ, Welsh KI, Koss K, Targan S, Jewell DP. The presence of anti-neutrophil antibodies reflects clinical and genetic heterogeneity within inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1998;4(1):18-26.
43. Friedrich M, Pohin M, Powrie F. Cytokine Networks in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *Immunity.* 2019;50(4):992-1006.
44. Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(7):521-33.
45. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res.* 2019;2019:7247238.
46. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis(). *Dis Mon.* 2019;65(12):100851.
47. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2(4947):1041-8.
48. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2012;380(9853):1606-19.
49. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(3):343-56 e3.
50. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut.* 1988;29(3):342-5.

51. Schumacher G, Sandstedt B, Kollberg B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Clinical findings and early diagnosis. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29(3):265-74.
52. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):463-6.
53. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut.* 2005;54(3):364-8.
54. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):7-27.
55. Corte C, Fernandopulle N, Catuneanu AM, Burger D, Cesarini M, White L, et al. Association between the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and outcomes in acute severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2015;9(5):376-81.
56. Chan G, Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopic assessment of inflammatory bowel disease: colonoscopy/esophagogastroduodenoscopy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012;41(2):271-90.
57. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7(12):982-1018.
58. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2018;24(35):4014-20.
59. Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SG, Schipper NW, Lindeman J, Meijer CJ. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut.* 1991;32(12):1514-20.

60. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013;7(7):556-85.
61. Deepak P, Bruining DH. Radiographical evaluation of ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014;2(3):169-77.
62. Clarke WT, Feuerstein JD. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: Practice guidelines and recent developments. *World J Gastroenterol*. 2019;25(30):4148-57.
63. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(9):1245-55 e8.
64. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD000543.
65. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of G. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501-23; quiz 24.
66. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(6):CD000296.
67. Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World J Gastroenterol*. 2008;14(3):354-77.
68. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-70.

69. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2018;98(11):661-9.
70. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Marquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(2):392-400 e3.
71. Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, Gravito-Soares E, Julsgaard M, Savarino E, et al. Long-Term Safety of In Utero Exposure to Anti-TNFalpha Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Results from the Multicenter European TEDDY Study. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(3):396-403.
72. 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.
73. Watts TH. TNF/TNFR family members in costimulation of T cell responses. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:23-68.
74. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease--seven years on. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(4):451-63.
75. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60(6):780-7.
76. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-76.
77. Vasudevan A, Gibson PR, van Langenberg DR. Time to clinical response and remission for therapeutics in inflammatory bowel diseases: What should the

- clinician expect, what should patients be told? *World J Gastroenterol*. 2017;23(35):6385-402.
78. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;129(3):807-18.
 79. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):839-51.
 80. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710.
 81. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johans J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-14.
 82. Hanauer S, Panaccione R, Danese S, Cheifetz A, Reinisch W, Higgins PDR, et al. Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(1):139-47.
 83. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. 2015;47(9):979-86.
 84. Khanna S, Raffals LE. The Microbiome in Crohn's Disease: Role in Pathogenesis and Role of Microbiome Replacement Therapies. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(3):481-92.
 85. To N, Gracie DJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the adverse effects of tobacco smoking on the natural history of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(5):549-61.
 86. Sandborn WJ. The Present and Future of Inflammatory Bowel Disease Treatment. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2016;12(7):438-41.

87. Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):6-21.
88. de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):13-27.
89. Magro DO, Kotze PG, Martinez CAR, Camargo MG, Guadagnini D, Calixto AR, et al. Changes in serum levels of lipopolysaccharides and CD26 in patients with Crohn's disease. *Intest Res*. 2017;15(3):352-7.
90. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):827-51.
91. Banerjee R, Pal P, Girish BG, Reddy DN. Risk factors for diagnostic delay in Crohn's disease and their impact on long-term complications: how do they differ in a tuberculosis endemic region? *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(10):1367-74.
92. Li Y, Ren J, Wang G, Gu G, Wu X, Ren H, et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with increased rate of abdominal surgery: A retrospective study in Chinese patients. *Dig Liver Dis*. 2015;47(7):544-8.
93. Lo B, Vester-Andersen MK, Vind I, Prosberg M, Dubinsky M, Siegel CA, et al. Changes in Disease Behaviour and Location in Patients With Crohn's Disease After Seven Years of Follow-Up: A Danish Population-based Inception Cohort. *J Crohns Colitis*. 2018;12(3):265-72.
94. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):802-19; quiz 20.
95. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Standards of Practice C, Shergill AK, Lightdale JR, Bruining DH, Acosta RD, Chandrasekhara V, et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(5):1101-21 e1-13.

96. Restellini S, Chao CY, Martel M, Barkun A, Kherad O, Seidman E, et al. Clinical Parameters Correlate With Endoscopic Activity of Ulcerative Colitis: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(7):1265-75 e8.
97. Raman SP, Horton KM, Fishman EK. Computed tomography of Crohn's disease: The role of three dimensional technique. *World J Radiol*. 2013;5(5):193-201.
98. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis*. 2017;11(2):135-49.
99. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):28-62.
100. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481-517.
101. Sandborn WJ. Crohn's disease evaluation and treatment: clinical decision tool. *Gastroenterology*. 2014;147(3):702-5.
102. Inoue N, Kobayashi K, Naganuma M, Hirai F, Ozawa M, Arikan D, et al. Long-term safety and efficacy of adalimumab for intestinal Behcet's disease in the open label study following a phase 3 clinical trial. *Intest Res*. 2017;15(3):395-401.
103. Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD000545.
104. Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am Fam Physician*. 2011;84(12):1365-75.

105. Shah ED, Siegel CA, Chong K, Melmed GY. Patients with Crohn's Disease Are More Likely to Remain on Biologics than Immunomodulators: A Meta-Analysis of Treatment Durability. *Dig Dis Sci.* 2015;60(8):2408-18.
106. MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):CD007572.
107. Loftus EV, Jr. , Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(1):51-60.
108. Crohn's disease: management 2019 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng129/resources/crohns-disease-management-pdf-66141667282885>].
109. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(6):1315-24.
110. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(4):757-90.
111. Clark M, Colombel JF, 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.
112. D'Haens G. Risks and benefits of biologic therapy for inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2007;56(5):725-32.
113. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9317):1541-9.
114. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004;350(9):876-85.

115. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(2):165-78.
116. van der Laken CJ, Voskuyl AE, Roos JC, Stigter van Walsum M, de Groot ER, Wolbink G, et al. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):253-6.
117. Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(10):1248-54.
118. Steenholdt C, Al-khalaf M, Brynskov J, Bendtzen K, Thomsen OO, Ainsworth MA. Clinical implications of variations in anti-infliximab antibody levels in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(12):2209-17.
119. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1383-95.
120. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2003;124(4):917-24.
121. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(7):542-53.
122. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):817-21.

123. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Wolbink GJ, de Vries N, Tak PP, et al. Anti-adalimumab antibodies in rheumatoid arthritis patients are associated with interleukin-10 gene polymorphisms. *Arthritis Rheum.* 2009;60(8):2541-2.
124. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41(9):1552-63.
125. Wallis RS, Broder M, Wong J, Lee A, Hoq L. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. *Clin Infect Dis.* 2005;41 Suppl 3:S194-8.
126. Koo S, Marty FM, Baden LR. Infectious complications associated with immunomodulating biologic agents. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(2):285-306.
127. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008;117(2):244-79.
128. Perkins ND. NF-kappaB: tumor promoter or suppressor? *Trends Cell Biol.* 2004;14(2):64-9.
129. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140(6):883-99.
130. Hellgren K, Iliadou A, Rosenquist R, Feltelius N, Backlin C, Enblad G, et al. Rheumatoid arthritis, treatment with corticosteroids and risk of malignant lymphomas: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):654-9.
131. Can G, Posul E, Yilmaz B, Can H, Korkmaz U, Ermis F, et al. Epidemiologic features of inflammatory bowel disease in Western Blacksea region of Turkey for the last 10 years: retrospective cohort study. *Korean J Intern Med.* 2019;34(3):519-29.

132. Porter RJ, Kalla R, Ho GT. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Res*. 2020;9.
133. Ali O. Türkiye’de İltihabi Bağırsak Hastalığı Tarihine Kısa Bakış. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*. 2013;17:294-301.
134. Wozniak M, Baranska M, Malecka-Panas E, Talar-Wojnarowska R. The prevalence, characteristics, and determinants of anaemia in newly diagnosed patients with inflammatory bowel disease. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(1):39-47.
135. Vahedi H, Merat S, Momtahn S, Olfati G, Kazzazi AS, Tabrizian T, et al. Epidemiologic characteristics of 500 patients with inflammatory bowel disease in Iran studied from 2004 through 2007. *Arch Iran Med*. 2009;12(5):454-60.
136. Ozin Y, Kilic MZ, Nadir I, Cakal B, Disibeyaz S, Arhan M, et al. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkey. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2009;18(2):157-62.
137. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, Aydintug OT, Cetinkaya H, Duzgun N, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int*. 2006;26(7):663-8.
138. Bıçakçı E AO. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Tedavisinde Biyolojik Ajanlar. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi*. 2012;5:106-11.
139. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. *Gut*. 2018;67(2):237-43.
140. Şentürk Ö. Ülseratif Kolitte Tedavi Yaklaşımı, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları: Epimat Ofset; 2012.
141. Dobrucalı A. Crohn Hastalığında Tıbbi Tedavi Yaklaşımı. In: Şentürk Ö, editor. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları: Epimat Ofset; 2012. p. 213-34.
142. Antibody development against biologic agents used for the treatment of inflammatory bowel disease and antibody prevention with immunosuppressives [Internet]. 2016.

143. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, G DH, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(7):601-8.
144. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(1):40-7; quiz 8.
145. Lee LY, Sanderson JD, Irving PM. Anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence, infusion reactions, immunosuppression and response, a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(9):1078-85.
146. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut.* 2007;56(9):1226-31.
147. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Har-Noy O, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut.* 2014;63(8):1258-64.
148. Ince MN, Elliott DE. Effective Use of the Laboratory in the Management of Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48(2):237-58.
149. Solem CA, Loftus EV, Jr. , Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(8):707-12.
150. Jurgens M, Mahachie John JM, Cleynen I, Schnitzler F, Fidler H, van Moerkercke W, et al. Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(5):421-7 e1.

151. Vande Casteele N, Khanna R, Levesque BG, Stitt L, Zou GY, Singh S, et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut*. 2015;64(10):1539-45.
152. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology*. 2002;123(2):450-60.
153. Eser A, Reinisch W, Schreiber S, Ahmad T, Boulos S, Mould DR. Increased Induction Infliximab Clearance Predicts Early Antidrug Antibody Detection. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(2):224-33.
154. Ishii-Watabe A, Kuwabara T. Biosimilarity assessment of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2019;34(1):64-70.
155. Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2304-16.
156. Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(7):613-23.

EKLER

Ek 1.: Etik Kurul Onayı

ADÜ Evrak Tarih ve Sayısı: 03.10.2022-249957



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-53043469-050.04.04-249957
Konu : Kararlar

Sayın Prof. Dr. Mehmet Hadi YAŞA
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29.09.2022 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmamızla ilgili alınan 14 nolu karar aşağıda sunulmuştur.
Bilgilerinize sunarım.

KARAR: 14

Protokol No:2022/137

Sorumlu Yürütücü: Prof. Dr. Hadi YAŞA

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hadi YAŞA'nın "Aydın ve çevresinde inflamatuvar barsak hastalığı tanısı alıp, infliksimab kullanan hastalarda, infliksimab direnci ve bu direncin yaş, cins, alışkanlıklar gibi demografik özellikler ile hastalığın subtipi ve hastalığın yaşı arasındaki ilişki" başlıklı klinik araştırmasının 25.08.2022 tarihli kurul kararında eksiklikler saptanmıştı. 22.09.2022 tarihli gelen dilekçesi ve ekleri görüldü.

Sonuçta, klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), e ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Prof. Dr. Hatice ERTABAKLAR
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır

Belge Doğrulama Kodu: BSC6TLAL1L

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5740&eD=BSC6TLAL1L&eS=249957>

Adres: ADÜ Merkez Kampüs AYTEPE Meydanı 09100 Efeler/AYDIN
Telefon: 0256 220 4203 Faks: 0256 220 4599
e-Posta: goenk@adu.edu.tr Web: akademik.adu.edu.tr/fakulte/med/
Kep Adresi: adnanmenderesuniversitesi@adu1.kep.tr

Bilgi için: Tuğba BOĞA
Unvanı: Bilgisayar Uzmanı



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Ek 2.: Hasta Takip Formu

(FORM 9)

İNFLİXİMAB HASTA TAKİP FORMU

Dosya No:

TARİH:

HASTANIN ADI ve SOYADI

Tıf No:

CİNSİYETİ : KADIN : ERKEK: YAŞ: DOĞUM YERİ:

HASTANIN TANISI : 1-) Ülseratif Kolit, 2-)Crohn Hastalığı

ÜLSERATİF KOLİT TİPİ: 1-) Pankolit , 2-)Extensive Tip, 3-) Sol kolon tipi ,4-) Distal tip,5-)Proktit (0-20)

CROHN HASTALIĞI TİPİ: 1-)İnflamatuvar 2-)Fibrostenotik 3-)Fistülizan

Hastalığın süresi (Tanı yaşı) : HAİ (Hastalık Aktivite İndeksi) :

Sigara (miktar,süre) : Alkol(cinsi,miktarı,süresi): Allerji(ismi yazılacak):

Sistemik Hastalığı: (varsa ismi ve süresi) :

Kronik olarak kullandığı ilaçlar ve yaklaşık süresi:

Kan tetkikleri : (Tanı anındaki değerleri, eski hastalık ise son değerleri tarihi ile yazılacak)

Sedim: CRP: Lökosit sayısı : Htc: K: Albümin:

İNFLİXİMAB TEDAVİSİNİN BAŞLANGIÇ TARİHİ:

İnfliximab preparatı yeni başlandı ise: Remsima mı? Remicade mi?

Eskiden beri infliximab tedavisi alıyor ise: Preparat adı (remicade ,Remsima), süre ve dozu yazılacak :

Daha önce anti TNF tedavisi aldı mı? : Evet: Hayır:

İBH için kullandığı diğer ilaçlar : (isim,doz,hangi tarihler arasında aldığı yazılacak)

Aldığı Diğer biyolojik ajanlar: (adalumimab,vedolizumab,sertolizumab,diğer):

Kortikosteroidler: (metil prednizolon,prednizolon,kortizon,budesonide,diğer) :

Mesalazin: (Asacol,pentasa,salofalk,diğer),Sülfasalazin,Olsalazine,diğer:

Azatiopürin: (imuran,azatiopürin,diğer):

Diğer (Metotrexate,diğer) :

İnfliximab ilaç kan düzeyi: 14. Hafta (4. Doz öncesi) :

İnfliximab antikoru düzeyi : 14. Hafta (4. Doz öncesi) :