



T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**TEDAVİDE BİYOLOJİK AJAN KULLANILAN CHRON
HASTALARINDA REMİSYON PRİMER VE SEKONDER
DİRENÇ ORANLARININ RETROSPEKTİF OLARAK
BELİRLENMESİ VE BU ORANLARA ETKİ EDEN
FAKTÖRLERİN TESPİTİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Haydar Güven KAYALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Bülent YILDIRIM

ANTALYA

2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren, hekimlik bilgi ve görgümüzü arttırmamız için çabalayan başta tez danışmanım Prof. Dr. Bülent YILDIRIM ve Anabilim dalı başkanımız Prof.Dr.Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere tüm hocalarıma minnettarım.

Klinikte geçirdiğim süre boyunca çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, tüm iş arkadaşlarıma ve şifa olmaya çalıştığımız hastalarımıza içtenlikle teşekkür ederim.

Bizlere bu güzel ülkede özgürce yaşama fırsatını veren, gençliğe muasır medeniyetin üzerine çıkma hedefini koymuş başta önderimiz Mustafa KEMAL ATATÜRK olmak üzere tüm aydınlanma neferlerine teşekkürü borç bilirim.

Tüm hayatım boyunca beni destekleyen, bana inanan sevgili annem, babam ve ablam haklarınız ödenmez. Sizleri çok seviyorum. Zorlu ve stresli asistanlık sürecinde desteğini her zaman hissettiren, yüzümü güldüren canım eşim, hayat arkadaşım Dr. Eda KAYALI'ya sonsuz sevgilerimi ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Crohn hastalığı(CH) sindirim sisteminin fokal, asimetrik, transmural tutulumla seyreden ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemi tutabilen, aynı zamanda ekstraintestinal bulgular da verebilen bir inflamatuvar bir hastalıktır. CH'nin tedavisinde kullanılan biyolojik tedaviler, CH'nin doğal seyrini değiştirdiğine yönelik kanıtlar nedeniyle hastalığın daha erken dönemlerinde kullanılmaya başlanmıştır. Biyolojik ajan olarak ülkemizde anti-TNF etkililer (Adalimumab, İnfliksimab, Sertolizumab) ve anti-integrinler ilaç grubundan Vedolizumab kullanılmaktadır.

Biyolojik ajanların kullanıldığı hastalarda remisyon görülebildiği gibi bu tedavilere karşı primer direnç, sekonder direnç de görülebilmektedir. Bizim çalışmamızda biyolojik ajan tedavi başarısızlığına neden olan, hasta, hastalık ve ilaçla ilişkili faktörlerin daha iyi tanımlanması ve hastalık seyrinde etkili; cerrahi gibi, diğer tedavi modalitelerinin ve psikiyatrik komorbiditelerin oranlarının ortaya konması, bu parametrelerin remisyon ve direnç oranlarına varsa etkilerinin saptanması amaçlanmıştır.

1 Ocak 2010 – 1 Şubat 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Gastroenteroloji Polikliniği'nde ve kliniğinde CH tanısıyla takip edilmiş adalimumab, infliksimab, sertolizumab, vedolizumab tedavisini en az 12 hafta düzenli olarak almış hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu kriterlere uyan 152 hastanın yaş, cinsiyet, takip süresi, ilk tanıdan ne kadar süre sonra biyolojik ajan başlandığı, ilk başvuruda direnç görüldüyse direnç anlarında ve remisyondaki crp değerleri, ilaç tolerasyon durumları, CH komplikasyonuna bağlı operasyon öyküleri, varsa biyolojik ajan yanında verilen konvansiyonel immunsupresif durumları, her bir ilaç için kullanım sırasına göre primer sekonder direnç ya da remisyon sonlanımlarından hangisinin görüldüğü, varsa kronik psikiyatrik ilaç kullanımı, hastaların Montreal sınıflamasına göre sınıflaması verileri çıkarılmış ve uygun istatistikî yöntemlerle karşılaştırma yapılmıştır.

Biyolojik ajanlar arasında ilk ilaç olarak ya da direnç durumunda 2. sıra ve 3. sıra ilaç olarak kullanıldıklarında remisyona sokma oranları açısından bir fark olmadığı görülmüştür. Biyolojik ajanlara direnç öyküsü olan hastalar ile tek ajanla remisyon indüklenmiş hastaların kronik psikiyatrik ilaç kullanım oranları karşılaştırıldığında direnç öyküsü bulunanlarda daha fazla psikiyatrik ilaç kullanımı görülmüştür; yüzde 27,7 – yüzde 14,4 ($p = 0.02$).

Jenerik İnfliksimumab ve biyobenzer infliksimumab kullananlarda diğer biyolojik ajanlarla karşılaştırıldığında ilacı tolere edememe oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (yüzde 10,4 ve 10,6) (p değeri 0.04).

İlk sıra biyolojik ajanla remisyon indüksiyonu sağlanan hastalarla en az bir kez biyolojik ajana karşı direnç öyküsü olan hastaların hastalık lokalizasyonu karşılaştırıldığında; direnç öyküsü olanlarda daha yüksek oranlarda ileokolonik tutulumlarının olduğu saptanmıştır (yüzde 66,3 – yüzde 48,7) ($p = 0.01$).

İlk sıra biyolojik ajanla remisyon indüksiyonu sağlanan hastalarla en az bir kez biyolojik ajana karşı direnç öyküsü olan hastaların hastalık davranışı parametreleri karşılaştırıldığında; striktür yaratan tipte hastalığın direnç öyküsü bulunan hastalıklarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür; yüzde 47,6 – yüzde 26,1 ($p = 0.01$). Tek ajanla remisyon indüklenen hastalarda ise striktür ya da penetrasyon yaratmayan tipte hastalık daha sık görülmüştür (yüzde 56,3 – yüzde 32,7) ($p = 0.01$).

Cerrahi öyküsü olan grupta biyolojik ajanın başlanma zamanlaması cerrahi öyküsü olmayan gruba göre daha geçtir. (51,77±44,01 ay- 33,23±28,84 ay). ($p = 0.01$)

Remisyon anındaki CRP değerleri ilk başvuru anındaki ve primer ya da sekonder direnç anındaki CRP değerlerine göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar barsak hastalığı, crohn hastalığı, Montreal sınıflaması adalimumab, infliksimumab, sertolizumab, vedolizumab,

ABSTRACT

Crohn's disease (CH) is an inflammatory disease that can make focal, asymmetric, transmural involvement of the digestive system, can involve the whole gastrointestinal system from mouth to anus, and also extraintestinal findings. Nowadays, Biological therapies, was started to be used in earlier periods due to evidence that changes the natural course of the CH. We have two type of biological therapies in our country, one of them are anti TNF agents (Adalimumab, Infliximab, Certolizumab) and the other is anti integrin agent, Vedolizumab.

Eligible patients for the cohort are patients who followed up at Akdeniz University Medical Faculty Hospital Adult Gastroenterology Outpatient Clinic and clinic with the diagnosis of CD between 1 January 2010 - 1 February 2020 and at least 12 weeks adalimumab, infliximab, certolizumab, vedolizumab treatment has been given.

Between biological agents, when they used as first line, second line or third line treatment, there was no difference in the remission rate.

We compare the psychiatric drug use rate between two group of patients, one group was remission induced with single agent, other group had history of resistance to a biological agent at least once. Patients with a history of resistance to a biological agent were more likely to use psychiatric drugs. (% 27,7 – % 14,4) ($p = 0.02$)

Generic Infliximab and biosimilar infliximab were found to have a higher rate of drug intolerance compared to other biological agents; 10,4 and 10,6 percent ($p = 0.04$)

We compare the disease localization of the two group of patients, one group was remission induced with single agent, other group had history of resistance to biological agents at least once. Ileocolonic involvement was found at higher rates in those with a history of resistance. (% 66,3 – % 48,7) ($p = 0.01$)

We compare the disease behaviour of the two group of patients, one group was remission induced with single agent, other group had history of resistance to biological agents at least once. Stricture type of disease was found to be significantly higher in

patients with a history of resistance.(47,6 percent – 26,1 percent) (p = 0.01)
Nonstrictural or non-penetrant type of disease was more common in patients who achieved remission on a single biological agent. (% 56.3 – % 32.7) (p= 0.01)

We compare the two groups of patient 's timing of initiation of the biological agent .
Group with surgical history had a later initiation to the biological agents.(51,77±44,01 months- 33,23±28,84 months). (p =0.01)

The CRP values at the time of remission were found to be significantly lower than the CRP values at the time of first admission and primary or secondary resistance.

Keywords: Inflammatory bowel disease, crohn disease, Montreal classification, adalimumab, infliximab, sertolizumab, vedolizumab

İÇİNDEKİLER

ÖZET	I
ABSTRACT.....	III
TABLO LİSTESİ.....	VII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etyoloji ve patogenez	3
2.1.3 Klinik Özellikler	6
2.1.4 Ekstraintestinal Bulgular	9
2.1.5. Displazi ve kanser gelişimi.....	12
2.1.6.Tanı	12
2.1.6.1.Fizik Muayene	13
2.1.6.2.Laboratuvar	13
2.1.6.3Endoskopi.....	14
2.1.6.4.Histopatoloji.....	15
2.1.6.5.Radyoloji	15
2.1.7Ayrıcı Tanı.....	15
2.1.8.Prognoz	16
2.1.9.Endoskopik ve Klinik Skorlamalar	17
2.1.9.1.Crohn Hastalığı Aktivite Endeksi	17
2.1.9.2 SES-CD	19
2.2.TEDAVİ	21
2.2.1 KONVANSİYONEL TEDAVİLER.....	21
2.2.2 BİYOLOJİK TEDAVİLER	22

3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	49
6.SONUÇLAR.....	56
7. KAYNAKÇA.....	58



TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Crohn Hastalığı Montreal sınıflaması	3
Tablo 2 Crohn hastalığına bağlı ishalin başlıca sebepleri	7
Tablo 3 Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi	18
Tablo 4 SES-CD skor bileşenleri	20
Tablo 5 Analiz Edilen Parametreler	26
Tablo 6 Hastaların Özellikleri	29
Tablo 7 Hasta ölçümleri	30
Tablo 8 İlaçların Genel Remisyon ve Direnç oranları	32
Tablo 9 Biyolojik ajan naif hastalarda 12. Ay sonunda klinik remisyon oranlar	33
Tablo 10 İlk 1 yıl içinde Mukozal Yanıt Oranları	34
Tablo 11 Daha Önce Bir Biyolojik Ajana Karşı Bir kez Direnç Görülmüş Hastalarda Kullanıldığında Remisyona Sokma Oranı	35
Tablo 12 Birden Çok Biyolojik Ajana Karşı Primer Yada Sekonder Direnç Görülmüş Hastalarda Kullanıldığında Remisyon Oranları	36
Tablo 13 Psikiyatrik İlaç Kullanım Sıklığı	36
Tablo 14 İlaç Tolerasyon Oranları	37
Tablo 15 Biyolojik Ajana Direnç Öyküsü Olan Hastalarla Tek İlaç İle Remisyon İndüklenen Hastaların Yaş Ortalamaları	38
Tablo 16 Biyolojik Ajana Direnç Öyküsü Olan Hastalarla Tek İlaç İle Remisyon İndüklenen Hastaların Cinsiyet Dağılımı	39
Tablo 17 Biyolojik Ajana Direnç Öyküsü Olan Hastalarla Tek İlaç İle Remisyon İndüklenen Hastaların Hastalık Lokalizasyon Dağılımları	40
Tablo 18 Biyolojik Ajana Direnç Öyküsü Olan Hastalarla Tek İlaç İle Remisyon İndüksiyonu Sağlanmış Hastaların Hastalık Davranışı Dağılımları	41
Tablo 19 Biyolojik Ajana Direnç Öyküsü Olan Hastalarla Tek İlaç İle Remisyon İndüklenen Hastaların Yaş Ortalamaları	42

Tablo 20 Biyolojik Ajana Direnç Öyküsü Olan Hastalarla Tek İlaç İle Remisyon İndüklenen Hastaların Konvansiyonel İmmunomodülatör Kullanım Oranları	43
Tablo 21 Biyolojik Ajana Direnç Öyküsü Olan Hastalarla Tek İlaç İle Remisyon İndüklenen Hastaların Crohn Komplikasyonuna Bağlı Cerrahi Oranları	44
Tablo 22 Biyolojik ajana karşı direnç öyküsü olanlar ve tek ajanla remisyon indüklenmiş hastalarda ilk tanıdan ne kadar süre sonra biyolojik ajana geçildiği.....	45
Tablo 23 Cerrahi öyküsü olan grup ve olmayan grubun biyolojik ajan başlama zamanlaması	45
Tablo 24 Cerrahi öyküsü olan grup ve olmayan grubun remisyon ve direnç oranları	46
Tablo 25 Primer Direnç Anındaki CRP Değerleri Ortalaması ve Sekonder Direnç Anındaki CRP Değerleri Ortalaması.....	47
Tablo 26 Remisyon Anındaki CRP Değerleri Ortalamasıyla Takibe Alındıkları Andaki CRP Değerleri Ortalaması.....	47
Tablo 27 Biyobenzer Adalimumab ve Jenerik Adalimumab Kullanan Grupların Direnç Ve Remisyon Oranları.....	48
Tablo 28 Biyobenzer İnfliksimab ve Jenerik İnfliksimab Kullanan Grupların Direnç Ve Remisyon Oranları.....	48

KISALTMALAR LİSTESİ

5-ASA: 5-Aminosalisilik asit

CD: Cluster of Differentiation-4

CH: Crohn hastalığı

CHAI: Crohn hastalığı aktivite indeksi

CRP: C-reaktif protein

ESH: Eritrosi sedimantasyon hızı

IGA: İmmünglobulin A

IGG: İmmünglobulin G

IL-10: İnterlökin-10

IL-4: İnterlökin-4

IL-2: İnterlökin-2

İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı

JCV: John Cunningham virüsü

KRK: Kolorektal kanser

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NAYKH: Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı

NOD-2: Nükleotid bağlanma ve oligomerizasyon Domain-2

NSAIİ: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar

P-ANCA: Perinükleer anti-nötrofilik sitoplazmik antikor

PSK: Primer sklerozan kolanjit

SES-CD: Crohn hastalığında basitleştirilmiş endoskopik skarlama

TGF-beta: Transforming growth faktör-beta

TH1: T Helper-1

TH2: T Helper-2

TNF alfa: Tümör nekrozis faktör Alfa

ÜK: Ülseratif kolit

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Crohn hastalığı(CH) sindirim sisteminin fokal, asimetrik, transmural tutulumla seyreden ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemi tutabilen, aynı zamanda ekstraintestinal bulgular da verebilen bir inflamatuvar hastalıktır..Klinik bulgular inflamasyonun yaygınlığı, yeri ve ağırlığına göre değişebilir. Crohn hastalığında, karın ağrısı ve postprandiyal ağrı en sık görülen semptom iken bunlara diyare, rektal kanama, nokturnal bağırsak hareketleri, ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı sıklıkla eşlik eder. Ekstraintestinal tutulumlar çeşitli serilerde farklı oranlarda bildirilmesine rağmen yaklaşık olarak %40 oranında görülebilmektedir.

Crohn hastalığında tedavideki amaç inflamasyonu azaltarak semptomları ortadan kaldırmak klinik olarak hastalığı remisyonda tutmak, olası komplikasyonları önlemek ve hastanın sosyal yaşamında normale dönmesini sağlamak olmalıdır. Bu amaçla medikal, nutrisyonel ve gereklilik halinde cerrahi tedaviler uygulanabilir. Her hasta için standart bir tedavi yöntemi olmayıp hastanın yakınmalarına, hastalığın dağılımına ve şiddetine göre tedavi şeması değişmektedir.

Crohn hastalığının patogenezinde immünitinin önemli etkisi nedeniyle, immünsupresif tedavilerin hem remisyonu başlatıcı hem de devam ettirmedeki rolü belirgindir. Önceden konvansiyonel tedaviler olan 5-aminosalisilatlar, azatiopürin ve kortikosteroidler ile tedaviye yanıtız hastalar için kullanılan biyolojik tedaviler, günümüzde, İBH'ın doğal seyrini değiştirmek için daha erken dönemlerde kullanılmaya başlanmıştır. Biyolojik ajan olarak anti-TNF etkililer (Adalimumab, İnfliksimab, Sertolizumab) ve anti-integrinler ilaç grubundan Vedolizumab ülkemizde kullanılmaktadır.

Biyolojik ajan tedavi başarısı ve başarısızlığıyla ilişkili hasta, hastalık ve ilaçla ilişkili faktörlerin daha iyi tanımlanmasına ihtiyaç vardır. Aynı zamanda hastalık seyrinde etkili ,cerrahi gibi, diğer tedavi modalitelerinin ve psikiyatrik komorbiditelerin oranlarının ortaya konması remisyon ve direnç oranlarına etkilerinin saptanması önemlidir.

2.GENEL BİLGİLER

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) iki ana hastalıktan oluşur: ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH). ÜK, kolonu etkiler ve mukozal tabakanın iltihaplanması ile karakterizedir. CH, transmural inflamasyon ile karakterizedir ve sıklıkla ileumu tutsa da hastalık tutulum paternleri değişken olabilmektedir.

Hastaların yaklaşık yüzde 80'inde, genellikle distal ileumda olmak üzere ince bağırsak tutulumu görülür, hastaların üçte birinde ise ileum hastalığının tek tutulum yeridir. Hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde kolonla sınırlı hastalık görülür. Ülseratif kolitli hastalarda rektal tutulumun aksine, kolitli CH'lilerin yarısında rektal tutulum görülmez. Hastaların yaklaşık üçte birinde perianal hastalık vardır. Hastaların yaklaşık yüzde 5 ila 15'inde oral veya gastroduodenal bölgede tutulum görülürken, daha az hastada yemek borusu ve proksimal ince bağırsak tutulumu vardır.(1)

Crohn hastalığı, başlangıç yaşı, hastalığın tutulum yeri ve hastalık davranışına (striktür ya da fistül oluşturmaya) göre sınıflandırılabilir . Epidemiyolojik ve popülasyon tabanlı çalışmalarda Montreal sınıflandırması yaygın olarak kullanılır.(2)

Tablo 1 Crohn Hastalığı Montreal sınıflaması

Teşhis sırasında yaş (A)

A1<16 yaş

A2 16-40 yaş

A3>40 yaş

Lokalizasyon (L)

L1 Terminal İleum

L2 Kolon

L3 İleokolonik

L4 Üst gastrointestinal

Davranış (B)

B1 Non-striktürlü, non-penetran

B2 Striktürlü

B3 Penetran

‘P’ Perianal hastalık belirtici

***‘P’ ve ‘L4’ diğer lokalizasyon ve hastalık davranışlarına ek olarak belirtilir.

2.1.1. Epidemiyoloji

Crohn hastalığının insidans ve prevalansı coğrafi bölgeden bölgeye değişkenlik gösterir. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika’da Musevilerde, beyazlara göre daha fazla görülmektedir (3,4). Dünya genelinde Crohn hastalığı insidansı 4-7/100.000, prevalansı 100-200/100.000 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde ise Crohn hastalığı prevalansı 0.047 olarak bulunmuştur (5). Her yaşta görülebilmekle birlikte sıklık 15-25 yaşları ve 55-65 yaşları arasında iki pik yapmaktadır (3, 4). İBH’da insidans kadın ve erkek cinsiyette genelde eşit olarak kabul edilmekle birlikte Crohn hastalığı kadınlarda %20-30 daha sık görülmektedir (6).

2.1.2. Etyoloji ve patogeneze

Crohn hastalığının etiyoloji net olarak ortaya konamamıştır, multifaktöryel olarak değerlendirilir. Genetik, immünolojik, çevresel faktörlerin yanısıra enfeksiyöz ajanlar ve psikolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (7).

İBH gelişim açısından en önemli risk faktörlerinden birisi pozitif aile öyküsüdür. CH'lilerin birinci derece akrabalarında %15 oranında Crohn hastalığına rastlandığına yönelik çalışmalar vardır (8). İBH'nin monozigot ikizlerde, dizigotik ikizlerden daha sık olduğu gösterilmiştir (9). Crohn hastalığı ile ilişkisi ilk gösterilen mutasyon, bir bakteri ürünü olan muramil dipeptidin intraselüler reseptörü olarak görev yapan bir proteini kodlayan NOD2 genidir (10). İnterlökin-23 geni ilk olarak "Crohn hastalığı duyarlılık geni" olarak tanımlanmasına rağmen ÜK patogenezinde de rol oynadığına dair veriler mevcuttur. (11).

Crohn hastalığının gelişimi için sigara, oral kontraseptif, nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç(NSAİİ) kullanımı, apendektomi gibi pek çok çevresel risk faktörü tanımlanmıştır. Aktif sigara içenlerde Crohn hastalığı görülme riski artmıştır(12). Aynı zamanda sigara kullanımı CH'lilerde ileal hastalık prevalansını, komplikasyon ve relaps oranlarını artırmaktadır (13,14). Oral kontraseptif ilaçlar, östrojen etkilerine bağlı olarak İBH'a yatkınlığı artırdığına ve artmış tromboz riskine bağlı olarak multifokal gastrointestinal infarkt riski oluşturduğuna yönelik veriler mevcuttur (15). NSAİİ kullanımı mukozal hasar oluşumunu kolaylaştırır ve CH gelişim riskini artırmaktadır (16). Apendektomi sonrasında ÜK riskinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmesine karşın, CH için böyle bir ilişki saptanmamıştır (17).

Patogeneizde mikrobiyolojik faktörlere değinilecek olursak distal ileum ve kolon, yüksek konsantrasyonlarda ve değişik türlerde mikroorganizma içerir. Bağırsaktaki çift yönlü konak-mikroorganizma etkileşimleri karşılıklı olarak faydalı olabilir veya dokudaki inflamasyonda artışa sebep olabilir. Bir yandan, bağırsak mikrobiyal kolonizasyonu beslenme, enerji metabolizması ve bağırsak ve periferal bağışıklık sistemlerinin uygun şekilde "koşullandırılması" için gereklidir. Öte yandan, bağırsak lümeni, altta yatan bir genetik bağışıklık kusuru varlığında inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) gelişimine yol açacak mikrobiyota ve mikroorganizma kaynaklı faktörler içerebilir(18).

Bağırsak mikrobiyotası doğumda edinilir, ancak yaşamın ilk yılında hızla değişir. Yetişkinlerde, her kişinin benzersiz dışkı mikrobiyotası popülasyonu zaman içinde oldukça stabildir, ancak çevresel ve gelişimsel faktörlere yanıt olarak ve hastalık süreçlerinde dalgalanmalar görülür (19). Bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin ötesinde bir başka önemli ölçü, bağırsak mikrobiyotasının enerji metabolizması gibi mikrobiyal fonksiyonları modüle etme biçimidir (20,21). Farelerde yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının ve konağın bu mikrobiyotayı tanıma ve bunlara yanıt verme kabiliyetinin, bağırsak antimikrobiyal proteinlerinin; epitel hücrelerinin, doğuştan gelen lenfoid hücrelerin, doğal öldürücü T hücrelerinin, makrofajların, IL -17 üreten T hücreleri, bağırsak ve periferik düzenleyici T hücreleri (Tregler) ve immünoglobulin A (IgA) üretiminde ve optimal fonksiyon görmesinde önemli olduğunu göstermiştir. (22).

İBH'lı hastalarda, mikrobiyotadaki bakterilerin hem çeşitliliğinde hem de yoğunluğunda, mukoza ile doğrudan ilişkili spesifik bakteriler ve diğer bakterilerin işlevlerinde (örneğin oksidatif stres, beslenme düzenlemesi) değişiklikler tarif edilmiştir (23). Mikroorganizma suşlarındaki bu değişiklikler, çocuklarda ilk tanı sırasında bile tanımlanmıştır (24). Bu değişikliklerin İBH'a sebep olan etkenler mi yoksa İBH'da gözlenen bağırsak inflamasyonuna ikincil mi olduğu henüz netleşmemiştir.

Bu hipotez ile tutarlı olarak, belirli mikrobiyal bileşenlere yönelik immün yanıtların gözlemlenmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Örneğin, etkilenen mukozadaki DNA segmentine (I2) yönelik antikolar, kontrol grubunda yüzde 4 ila 10 arasında tespit edilirken, Crohn hastalığı olan grupta hastaların yüzde 54'ünde gözlenir (25). Bakteri flagellasına yönelik antikolarda ağır seyirli Crohn hastalarında görülmüştür. (26,27). Genel olarak, mikrobiyal antijenlere karşı immünoreaktivite, daha agresif CH ile ilişkilidir (28,29). Artan antikoların, bağırsak bağışıklık hücrelerinin artan bağışıklık reaktivitesine bağlı olarak bağırsak bakterilerine artan maruziyete yanıt olarak mı İBH patogeneğinde etken olarak mı bulunduğu açık değildir.

Crohn hastalığında tespit edilen mikroorganizma değişiklikleri bakterilerin ötesine geçmiştir. Örneğin bağırsak virüslerindeki değişiklikler Crohn hastalarında da tanımlanmıştır (30). Bağırsak viral topluluklarından gelen diğer destekleyici katkılar, Crohn ile ilişkili genlerde değişiklikler olan farelerde norovirüs ile kolonizasyonun bağırsak epitelinde inflamasyonda artışa yol açtığını gösteren çalışmalar vardır (31). Fare çalışmalarında mantarların bağırsak inflamasyonunu modüle ettiği de gösterilmiştir (32).

2.1.3 Klinik Özellikler

CH'li hastalar tanıdan yıllar önce semptomlara sahip olabilir veya semptomlar akut olarak ortaya çıkabilir. CH'nin başlıca semptomları arasında karın ağrısı, ishal (aşıkâr kanamayla ya da aşıkâr kanamasız), yorgunluk ve kilo kaybı yer alır (33).

Kramplı karın ağrısı, hastalık dağılımına bakılmaksızın, CH'nin yaygın bir belirtisidir. Distal ileum ile sınırlı hastalığı olan bir hasta sıklıkla sağ alt kadrân ağrısı ile başvurur. Transmural inflamatuvar süreç, fibrotik darlıklara neden olur. Bu darlıklar sıklıkla tekrarlayan karın ağrısı ve gastrointestinal obstruksiyon ataklarına, sıklıkla ileal bölgede daha nadiren kolon da, yol açar. Bazı hastalarda lümen daralması karın ağrısına ve erken obstruksiyon belirtilerine neden olana kadar CH semptomu görülmez.(34)

İshal CH nin başlıca semptomları arasında yer alır, ancak sıklığı ve şiddeti hastalık sürecinde dalgalanma gösterir. Aşıkâr kan olmaksızın kronik intermitan diyare öyküsü, İBH'nin ekstraintestinal bulgularıyla (örneğin cilt, göz veya eklem tutulumu) birlikteliğinde CH tanısını akla getirir. Kolon tutulumu ağır olan CH'li bazı hastalarda aşıkâr kanlı dışkılama olabilir. CH ile ilişkili ishalin aşağıdaki tablo dahil birçok nedeni olabilir(34):

Tablo 2 Crohn hastalığına bağlı ishalin başlıca sebepleri

İnflame bağırsak dokusundan aşırı sıvı salgılanması ve sıvı emiliminin bozulması
İnflame terminal ileum nedeniyle safra tuzu malabsorpsiyonu
Safra tuzlarının kaybına bağlı steatore
Abzorptif yüzey alanlarının azalmasına neden olan enteroenterik fistüller

Halsizlik, CH'nin sık görülen bir semptomudur. Kilo kaybı genellikle oral alımın azalmasıyla ilişkilidir çünkü kısmi obstruksiyonu olan hastalar yemek yemediklerinde kendilerini daha iyi hissederler. Kilo kaybı, emilim bozukluğuyla da ilişkili olabilir. Ateş daha seyrek ortaya çıkar ve inflamasyon sürecinin kendisine bağlı olabilir veya intraabdominal apse ile komplike hale gelen bağırsak perforasyonunun bir sonucu olabilir.

CH'de görülen transmural inflamasyon, fistüllere ve flegmon oluşumuna yol açabilir. Fistül oluşumuna yol açan bağırsak duvarının penetrasyonu, çoğunlukla akut başlangıçlı şiddetli karın ağrısına sebep olmaz, indolan bir süreçtir(35). Fistülün yol açacağı klinik, fistülün anatomik lokasyonuna bağlıdır. Enteroenterik fistüller asemptomatik olabilir veya palpe edilebilen bir kitle ile fark edilebilir. Enterovezikal fistüller, genellikle birden fazla mikroorganizma ile tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına ve pnömatüriye yol açar.

Retroperitoneal fistüller psoas apselerine veya hidronefroza yol açabilir. Enterovajinal fistüller, vajinadan gaz veya feçes geçişi ile ortaya çıkabilir. Enterokutanöz fistüller bağırsak içeriğinin cilt üzerine çıkışına neden olabilir. CH'si olan 169 hastayı içeren popülasyon temelli bir çalışmada, 12 hastada (yüzde 7) CH tanısından en az 30 gün önce herhangi bir tipte fistül kanıtı vardır(35).

Transmural inflamasyon sonucu oluşan tüm sinüs yolları fistüllere yol açmaz, ancak fizik muayenede palpe edilebilen flegmon olarak isimlendirilen bakteriyel enfeksiyonu bulgusu olmadan duvarla çevrili inflamatuvar bir kitle, ortaya çıkarabilirler. İleal tutulum, sağ alt kadranda bir kitle (flegmon)palpe edilmesi ile düşünülür. Bazı sinüs yolları abse oluşumuna ,ateş, karın ağrısı ve hassasiyetle birlikte lokalize peritonitin diğer akut bulgularına, sebep olur.

CH seyri sırasında hastaların yüzde 40'ına kadar perianal hastalığa bağlı semptom ve bulgular ortaya çıkabilir. Örneğin, perianal fistülü olan hastalarda perianal ağrı ve drenaj görülebilirken, perianal apsesi olan hastalarda akıntı pürülandır,bu bulgulara ateş de eşlik eder. Perianal semptom varlığında perianal cilt ve anüs inspeksiyonla, parmakla rektal muayene yapılarak ve gerektiğinde anestezi altında daha detaylı muayene yapılarak neden belirlenir(36).

CH'de üst gastrointestinal tutulum ileokolonik tutuluma göre daha az sıklıkta ortaya çıkar. Olası tutulum semptomları ve bulguları arasında oral mukozada ve dilde aftöz ülserler, özefagial tutuluma bağlı odinofaji ve disfaji, gastroduodenal tutuluma bağlı peptik ülser kliniğine benzer karın ağrısı, bulantı, postprandiyal kusma bulunmaktadır.Gastroduodenal tutulumun CH'lilerin %15 ine kadar görülebildiğini gösteren bazı vaka serileri mevcuttur(37).CH'li hastalarda midenin distal antrum bölgesi ve duodenum en sık etkilenen üst gastrointestinal (Gİ) bölgelerdir. Bazı hastalarda sınırlı üst GİS tutulumu asemptomatik kalabilirken, kalıcı semptomları olan diğer hastalarda derin ülserler ve daha uzun tutulu duodenal segmentler vardır(37).

CH'li hastalar, sıklıkla protein kalori yetersizliği, hipokalsemi, vitamin eksikliği (örn., B12 vitamini) ve metabolik kemik hastalığına yol açabilen sulu ishal ve steatore ile prezente olabilir. 100 cm'den fazla terminal ileum tutulumu olan CH'lilerde, genellikle, karaciğerin de novo safra asidi sentezini arttırma kabiliyetinin, safra üretim kapasitesinin fizyolojik ihtiyaçları karşılamada yetersiz kalmasına neden olacak şekilde, safra tuzlarının enterohepatik dolaşımında bozulmaya neden olur ve bu da yağ malabsorpsiyonuna neden olur. Daha sınırlı ince bağırsak tutulumlarında ise, emilmeyen safra asitleri kolondaki su ve elektrolit salgılanmasını uyarabileceğinden yağ emilim bozukluğuna yol açmasa bile kronik ishale neden olabilir.

2.1.4 Ekstraintestinal Bulgular

CH'nin ekstraintestinal belirtileri genellikle inflamatuvar hastalık aktivitesi ile ilgilidir,kolonik tutulumu olanlarda izole ileiti olanlara göre çok daha fazla görülür(38).

CH ilişkili artrit; spondilit ve sakroileit gibi yalnızca aksiyal tutulumla,yalnızca periferik eklem tutulumu ile veya hem aksiyal hem de periferik eklemlerin tutulumu şeklinde görülebilir.Periferik eklem tutulumları başlıca 2 tipe ayrılır; Tip I'de akut başlangıçlı spontan gerileyen tipte bir tutulum olabilir ve hastalığın erken döneminde ortaya çıkabilir. Genellikle dizde görülür ve genellikle deformite oluşturmaz. Tip II periferik artritte ise kronisite daha sıktır, poliartiküler tutulum, sıklıkla metakarpofalangeal (MKF) tutulum görülür(39).

Eklemlerde radyolojik değişiklikler ile deformasyon sadece %25 hastada izlenir. Bu hastalarda romatoid faktör serolojisi negatiftir. Üveit, eritema nodozum gibi diğer ekstraintestinal tutulum görülen hastalarda artrit görülme sıklığı artmıştır(40).

CH'de göz tutulumu %1-10 oranında görülür. En sık prezentasyon biçimleri episklerit, konjunktivit ve anterior üveit şeklindedir(41). Görme keskinliğinde azalma (keratit, üveit, dar açılı glokom) ,hastanın gözünü açık tutmasını engelleyen şiddetli yabancı cisim hissi (keratit) Fikse pupil (dar açılı glokom) , mide bulantısıyla birlikte olan şiddetli baş ağrısı (dar açılı glokom) ,korneal opasite (keratit) gibi tutulum semptomlarında acil göz hekimi değerlendirmesi gerekir(42).

CH' de en sık görülen cilt tutulumu eritema nodozumdur. Özellikle çocuklardaki CH'de daha sıktır (43). En sık görüldüğü yer tibia ön yüzüdür.Ağrılı olan bu nodüller çoğu hastada tekrarlama eğliminde değildir. Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz) eritema nodozuma benzerlik gösteren ve İBH ile birlikte olabilen diğer bir dermatolojik hastalıktır (44)CH'nin ilginç bir cilt tutulumu da , metastatik chron olarak isimlendirilen,intestinal tutulumla histolojik benzerlik gösteren ve biyopside nonkazeifiye granülomları olan kutanöz ülsere nodül ve plaklarla karakterizedir (45). Bu lezyonlar vücudun herhangi bir yerinde meydana gelebilir, ancak en sık submammaryal alanda,karın ön duvarında, intertrijınöz bölgede ve ekstremitelerde

meydana gelir (46). Gözlemsel çalışmalar, lezyonların altta yatan Crohn hastalığının tedavisine yanıt verdiğini düşündürmektedir (47,48).

Psöriazis, CH'lilerde yine sık görülen dermatolojik hastalıktır (49,50).Ek olarak, Crohn hastalığı olan hastaların psöriazisi olan birinci dereceden bir akrabalarının olma olasılığı genel popülasyona göre daha yüksektir (yüzde 10'a karşı yüzde 3). Psoriazisin en sık görülen prezentasyonu olan kronik plaklı psöriazis, yaygın olarak üzerinde gümüş pulları olan keskin tanımlanmış eritemli plaklarla kendini gösterir (50). Kafa derisi, dirseklerin ekstansör yüzleri, dizler ve sırt, plak tipi sedef hastalığının yaygın tutulum yerleridir. Psöriazisin başlangıcı genellikle CH'den önce gelir ve psöriazisin seyri CH'nin hastalık aktivitesinden bağımsızdır. (50,51).

Anormal karaciğer enzim düzeyleri, CH'li hastalarda yaygındır ve bağırsak hastalığı aktivitesi ile korele değildir; kronik karaciğer hastalığı ise CH'li hastaların yaklaşık yüzde 2-3'ünü etkiler. Semptomları olan (örn. Sarılık, kaşıntı, mide bulantısı) veya asemptomatik ancak anormal karaciğer enzim sonuçları olan CH'li hastalarda hepatobiliyer hastalık değerlendirmesi mutlaka yapılmalıdır.

ÜK hastalarında daha sık görülen PSK(primer sklerozan kolanjit) ise CH'lilerde de atlanmaması gereken bir patolojidir.İntra ve ekstra hepatik safra kanallarının progresif inflamasyonu ve fibrozisi ile giden bu hastaların %80 inde eşlik eden ÜK,%10 unda ise CH görülmektedir(52).Bütün yeni tanı PSK'lılarda İBH düşündürür semptom olmasa da tarama amaçlı kolonoskopi yapılması önerilmektedir(52).

CH'yi tedavi etmek için kullanılan birçok ilaç ,en sık olarak da tiyopürinler, hepatotoksisite ile ilişkilendirilmiştir; bununla birlikte, bu ilaçlarda doz ayarlaması veya ilacın kesilmesi tipik olarak iyileştirmelerle sonuçlanır(53).

İleal Crohn hastalığı olan hastalarda ya da ileal rezeksiyon öyküsü olanlarda safra kesesi taşı prevalansı artmıştır (54). Safra taşlarına muhtemelen safra asitlerinin emilim bozukluğu neden olur, bu da enterohepatik dolaşımını engeller. Bu, safra tuzlarının tükenmesine ve litojenik safra oluşumuna yol açar.

Piyojenik karaciğer apsesi, Crohn hastalığının nadir görülen ekstraintestinal bir bulgusudur; bununla birlikte klinik ve laboratuvar bulguları (örneğin ateş, karın ağrısı, ishal, lökositoz) bir hastalık alevlenmesini taklit edebilir. Ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu öyküsü olan immunsupresif tedavi başlanan CH'liler, HBV reaktivasyonu için risk altındadır. Biyolojik tedaviye başlamadan önce tüm CH'liler HBV enfeksiyonu açısından taranmalı, gereken hastalara profilaktik antiviral tedavi başlanmalıdır.

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) da CH'lilerde görülen ılımlı seviyedeki karaciğer enzim yüksekliklerinde ayırıcı tanıda yer almalıdır. NAYKH'nın CH'lilerde prevalansı yüzde 33 ila 50 arasında değişmektedir (55,56). CH'lilerde NAYKH için risk faktörleri arasında glukokortikoid kullanımı, ileri yaş, yüksek vücut kitle indeksi ve yüksek trigliserit seviyeleri yer alır (55,56).

CH'lilerde renal taş görülme sıklığı değişik çalışmalarda %1 ila %25 oranında değişmektedir, toplumdaki prevalansa göre birkaç kat fazladır (57). CH'lilerde enterovezikan fistüller ince bağırsaktan mesaneye uzanarak tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuna neden olabilir (58). Pyelonefrit gelişmesi halinde hidronefroz gelişebilir (59). Amiloidoz ise seyrek görülse de son dönem böbrek yetmezliğine yol açabileceği için akılda tutulması gereken bir ihtimaldir (60).

Metabolik kemik hastalığı, CH'de, uzun süreli glukokortikoid kullanımı ve bozulmuş D vitamini ve kalsiyum emiliminin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (61,62). Dxa ölçümleriyle kemik kütlesi düşük saptanan hastalarda Ca ve D vitamini replasmanı, antirezorptif tedavi verilmelidir. CH sık olmasa da gerek hastalığın primer tutulumu ile gerekse tedavide kullanılan sulfasalazine, Anti TNF'ler gibi ajanların yan etkileri nedeniyle havayolu hastalığı yapabilir. Olası tutulumlar arasında bronşektazi, kronik bronşit, interstisyel akciğer hastalığı, organize pnömoni, bronşiyolit, obliterans, sarkoidoz, nekrobiyotik akciğer nodülleri ve eozinofil sendromlu pulmoner infiltratlar, Tbc reaktivasyonu bulunur (63).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan kişilerde %1-2 oranında tromboembolik komplikasyonlar olabilir (64). Derin ven trombozu ve pulmoner emboli aktif hastalık sürecinde görülebilir. Bir toplum çalışmasında CH tanılı hastalarda derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskinin kontrol grubuna göre 3-4 kat daha fazla olduğunu sonucuna varılmıştır. Retinal damarlar ve intrakranyal damarlar gibi atipik tromboz lokasyonları da bildirilmiştir. Rehberlerde önerilen sürede antikoagülan tedavi uygulanmalıdır.

2.1.5. Displazi ve kanser gelişimi

CH'li hastalarda bazı malignite türlerinin insidansının arttığına dair veriler mevcuttur. Yaygın kolon tutulumlu CH'lilerde kolorektal kanser riski, muhtemelen ÜK ile karşılaştırılabilir (65). Bununla birlikte, tüm çalışmalar bu sonuçlara ulaşmamıştır ve bu nedenle CH'li hastalarda riskin büyüklüğü henüz netleşmemiştir. Anal bölgenin skuamöz hücreli karsinomu, ince bağırsak adenokarsinomu, duodenal neoplaziler, testis kanseri ve lösemi gibi bazı malignite türlerinin insidansındaki artışlar CH'de bildirilmiştir, ancak bu ilişkilerin gücü açık değildir (66).

İBH'ı olan ve önceden kanser öyküsü olmayan 3348 hastayı içeren geriye dönük popülasyon tabanlı bir kohort çalışmasında, hem genel kanser riski hem de kolon kanseri riskinde artış saptanmayan bir çalışmada mevcuttur (67).

2.1.6. Tanı

CH'deki tanı yöntemleri, hastalığın aktivasyonunu, yaygınlığını ve komplikasyonlarını göstermede kullanılmaktadır. Hastadan alınan iyi bir anamnez ve yapılan ayrıntılı fizik muayene sonrasında bakılan biyokimyasal testler, gaita tetkiki, endoskopik inceleme ve alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelenmesi ve gerektiğinde radyolojik incelemeler kullanılan başlıca tanı yöntemleridir. CH tanısı için kolonoskopi ve işlem sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelenmesi tüm bu yöntemler içinde en değerli olanlarıdır. (68)

2.1.6.1.Fizik Muayene

Fizik muayene bulguları hastalık tutulumuna göre değişkendir. Hem sistemik hem de batin muayenesinde anormallikler gösterebilir. Batin muayenesinde kısmi intestinal tıkanma bulguları gösteren striktürlerin neden olduğu artmış bağırsak sesleri duyulabilir.Perforasyon gibi intestinal bir komplikasyon gelişmesi halinde akut batının tüm muayene bulguları görülür(68).

Perianal hastalık halinde deri katlantıları fistül traktları ve fissürler açısından incelenmelidir.Tutulum bölgesine göre palpe edilebilen abdominal kitle (ileal tutulumda tipik olarak sağ alt kadranda) sık rastlanır.Ekstraintestinal tutulumlara bağlı olarak sklerit,üveit , artrit, eritema nodozum görülebilir.Oral aftlar, nütrisyonel eksikliklere bağlı veya kronik hastalık anemisine bağlı olarak ciltte solukluk, skleralarda solukluk,taşikardi saptanabilir. Kas iskelet sistemi muayenesinde büyük eklemlerde (diz, dirsek, bilek) kızarıklık ve şişlik, parmaklarda çomaklaşma görülebilir(68).

2.1.6.2.Laboratuvar

CH şüphesinde laboratuvar testleri tanıya gitmede yardımcıdır ve hastalık komplikasyonlarını değerlendirmek için yararlıdır.Tanıdan şüphelenilen hastalarda ilk aşamada ,Tam kan sayımı,elektrolitler dahil kan biyokimyası, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer enzimleri, kan glukoz seviyesi,serum demir,ferritin, D vitamini ve B12 vitamini seviyeleri,C-reaktif protein (CRP) düzeyi çalışılmalıdır. Akut faz yanıtının bir parçası olarak lökositoz görülebilir. Lökositoz, trombositoz, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızında artma, fibrinojen ve ferritin gibi akut faz reaktanlarında artma hastalığın aktivite derecesini göstermede kullanılan önemli belirteçlerdir(69)

Yüksek CRP seviyeleri, CH'li hastaları irritabl bağırsak sendromu gibi diğer hastalıkların neden olduğu semptomlardan ayırt etmede yardımcıdır (69). CRP seviyelerinin CH aktivitesi ve ilaç yanıtı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (70). Hastalarda gözlenen anemi, kronik kan kaybı, vitamin B12 ve folik asit eksikliği gibi multipl klinik senaryolarla ilişkili olabilir. Bu hastalarda gelişen anemi hastalığın şiddeti ve süresi ile ilişkilidir. Hipoalbuminemi, hipergamaglobulinemi, hipokalemi, hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları da görülebilir (71).

CH'lilerde endoskopik ve histolojik olarak saptanan inflamasyonun dışkıda kalprotektin seviyesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. (b92) Dışkıda kalprotektin artışı nötrofillerin gastrointestinal system duvarına artan migrasyonu ile doğru orantılıdır. Dışkıda kalprotektin, gastrointestinal inflamasyonu saptamak için çok duyarlı olmasına rağmen, spesifik bir belirteç değildir. Çünkü tümör, iritabl bağırsak sendromu, enfeksiyon ve polip gibi durumlarda da artar. Yaşla ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların kullanımıyla, dışkıda kalprotektin seviyesi artar(72).

CH'de otoantikor pozitifliği de mikrobiyotaya karşı antikorlar da görülür .Crohn hastalarının %31'inde de p-ANCA pozitif bulunmaktadır. Saccharomyces cerevisia (ASCA)'ya karşı oluşan antikorlar mikrobiyotaya karşı gelişen antikorlar grubunun en fazla çalışılanıdır. Bu antikorların ELİSA yöntemi ile hem immünglobulin IgA hem de Ig G düzeyleri belirlenebilmekte olup CH'de yaklaşık %60 oranında pozitif saptanmaktadır (73, 74)

2.1.6.3Endoskopi

Endoskopik tetkikler tutulu bölgeden biyopsi alınarak histopatolojik tanı konulmasını sağlaması, gerektiğinde terapötik girişimler yapılabilmesi, hastalığın aktivitesi hakkında bilgi edinilmesi açısından diğer tanı araçlarına göre daha üstündür.İleokolonik CH tutulumunun değerlendirilmesinde terminal ileumun da incelendiği kolonoskopi en kıymetli tetkiktir. Endoskopik özellikler arasında, parke taşı görünümüyle sonuçlanan nodüler mukozal değişikliklerle birlikte normal görünen mukoza alanlarına bitişik fokal ülserasyonlar yer alır. Psödopolipler (poliplere benzeyen hipertrofik mukoza bölgeleri) da mevcut olabilir. Normal görünen rektal mukoza (yani rektal korunma) CH'de yaygındır. Diğer görülen endoskopik bulgular ise aftöz ülserler, düzensiz ülserler, longitudinal ülserler, striktür ve fistüllerdir (75). Kapsül endoskopi ve çift balon enteroskopi de giderek artan oranlarda kullanılmaktadır (76)Kapsül endoskopi intestinal striktürün dışlanmadığı hastalarda ,obstrüksiyon yaratma ihtimalinden dolayı, kullanılmamladır. CH'li hastaların yüzde 30'una kadarında granülomlar görülebilir ve bu histolojik bulgu tanıyı destekler ancak tanı koymak için şart değildir.

2.1.6.4.Histopatoloji

CH'nin en karakteristik mikroskopik bulgusu fokal aktivite gösteren kronik inflamasyondur.Fokal ancak tüm duvar boyunca,transmural, izlenen inflamasyonda kriptlerde yapısal değişikliklerin eşlik etmesi ve kript epitel hasarı ile ilişkisi bulunmayan non-kazeifiye epiteloid histiositlerden oluşan granülomların görülmesi değerli mikroskopik bulgulardır (76).

2.1.6.5.Radyoloji

Crohn hastalığında baryumlu grafide küçük baryum birkıntileri şeklinde görülen aftöz ülserlerin görünümü,günümüzde baryumlu grafi her ne kadar çok nadir kullanılsa da, literatürde not edilmiştir. Crohn hastalığı ilerledikçe aftöz ülserler genişler, derinleşir ve lineer ülserler oluşturacak şekilde birleşirler; radyografide kaldırım taşı adı verilen nodüler görünüm ortaya çıkar. Bilgisayarlı tomografi, CH tanısında kullanılan hızlı kolay ulaşılabilir radyolojik yöntemlerdendir.Özellikle acil servise karın ağrısı ile başvuran ve akut batın dışlanması amacıyla çekilen BT'lerde saptanan ileum duvarında kalınlaşma ve bölgesel lenfadenopatiler CH'de tanısal sürecin başlangıcını oluşturabilmektedir.Hastalığın ilerleyen sürecinde komplikasyonları ve diğer organ tutulumlarını takip etmek için de sıklıkla kullanılır. Ultrason abse ve diğer sıvı koleksiyonlarının ortaya konulmasında ve barsak duvarının kalınlığının değerlendirilmesinde yararlıdır (77).

2.1.7Ayırıcı Tanı

CH ile ilişkili ayırıcı tanı geniştir ve tutulum yerine ve klinik tablonun kronikliğine göre değişir Karın ağrısı, ishal, kilo kaybı gibi başlıca semptomlar ve bulgulara başka kliniklerde yol açabilir. İshalle başvuran (özellikle akut semptomları olan) hastalarda enfeksiyöz kolitler başlıca ayırıcı tanılar arasındadır. Sık görülen enterik patojenleri ,yani, Shigella, Salmonella, Campylobacter, Escherichia coli O157: H7, Yersinia, Clostridioides difficile enfeksiyonu, parazitler ve amebiyazisi, değerlendirmek için dışkı çalışmaları yapılır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, sitomegalovirüs enfeksiyonu CH'yi taklit edebilir. Yaygın ince bağırsak tutulumu olan hastalarda Yersinia, endoskopik olarak Crohn ileitinden ayırt edilmesi zor ,akut ileite neden

olabilir. Hem tüberküloz hem de amebiasis ileum ve çekumdaki tutulumlarıyla CH'yi taklit edebilir.Özellikle tüberküloz ileiti ,tüberküloz prevalansı yüksek olan ülkemizde akılda olmalıdır(78).

CH kolonu tuttuğunda , ÜK'dan ayırt edilmelidir çünkü iki klinik tanının yönetimi farklı olabilir. İnce bağırsak tutulumu, rektal korunma,makroskopik kan içermeyen dışkı,perianal hastalık görülmesi ve sürekli tutulum yerine fokal veya segmental hastalık tutulumu,ÜK'dan çok CH'ye yönelten klinik özelliklerdir. İBH'li bazı hastalar için, CH ve ÜK arasında ayırım kesin olarak yapılamaz; bu tür hastalar, indetermine kolit olarak değerlendirilir. Bazı hastalara başlangıçta ülseratif kolit veya CH tanısı konabilir, ancak zamanla diğer tanının daha uygun olduğu ortaya çıkar (79).

Çölyak hastalığı, diyetle alınan glutene yanıt olarak ortaya çıkan mukozal iltihaplanma ve villöz atrofi ile karakterize ince bağırsak hastalığıdır. Çölyak hastalığı olan hastalar, CH'ye benzer gastrointestinal semptomlar (örn. İshal, kilo kaybı) ile gelebilir. Serolojik değerlendirme (yani doku transglütaminaz-IgA antikoru) tipik olarak pozitifdir , ileal ve kolonik tutulum beklenmez.

İshal ve karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar hem İBS hem de CH için yaygındır. Bununla birlikte, İBS'li hastaların dışkıda kalprotektin veya serumda C-reaktif protein artışı gibi anormal laboratuvar sonuçları ve ileokolonoskopide mukozal inflamasyonu yoktur.

CH'nin segmental tutulum özelliği nedeniyle, başka hastalıklar da benzer semptomlara ve görüntüleme çalışmalarına sahip olabilir.Diğer ayırıcı tanılar arasında,apandisit, divertikülit, iskemik kolit,yaygın değişken immün yetmezlik(CVID), perforan veya obstruktif tipte kolon ve ince bağırsak kanserini içerir(80).

2.1.8.Prognoz

CH'li birçok hasta için semptomlar kronik ve aralıklıdır, ancak hastalığın seyri kişiden kişiye değişkendir. Bazı hastalarda sürekli ve ilerleyici bir aktif hastalık seyri olabilirken, hastaların yaklaşık yüzde 20'si ilk ataktan sonra uzun süreli remisyon yaşayabilir (81). Bağırsaktaki kronik inflamasyon, darlıklar, fistül veya apse gibi

komplikasyonlara yol açabilir. Popölasyon temelli bir kohort çalışması,CH'li hastalarda intestinal komplikasyon gelişme riskinin tanıdan sonraki 20 yıl içinde yüzde 50 olduğunu ve ileal tutulumun komplikasyonların daha kısa bir zaman aralığında başlaması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (82). İlerleyici hastalık için risk faktörleri arasında;40 yaş altı hastalık başlangıcı,tütün kullanımı ,perianal veya rektal tutulum ,glukokortikoid bağımlı hastalık olarak sıralanabilir(83).

CH'li birçok hasta nihayetinde cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyar. Medikal tedavideki gelişmeler, CH'li hastalarda daha düşük cerrahi rezeksiyon oranlarını sağlasa da, intestinal obstruksiyon, apse, perforasyon veya refrakter hastalık durumunda cerrahi gereklidir. CH için 10 yıllık cerrahi rezeksiyon riski yaklaşık yüzde 50'dir (84).

CH'li hastalar genel popölasyonla karşılaştırıldığında biraz yüksek bir genel mortaliteye sahip olabilir. 35 çalışmanın meta-analizinde, standartlaştırılmış mortalite oranı 1,38'dir.(85)

2.1.9.Endoskopik ve Klinik Skorlamalar

2.1.9.1.Crohn Hastalığı Aktivite Endeksi

CHAI genellikle Crohn hastalığının klinik şiddetini belirlemek için kullanılır. Bununla birlikte, semptomların enflamasyon kaynaklı olup olmadığını tam olarak ayırt edemediği ve karmaşık olduğu için klinik pratikte kullanılması zordur, ancak birçok alternatif indeks kullanılmasına rağmen hiçbirinin CHAI'ye üstünlüğü gösterilememiştir (86). CHAI 'de hastaların ishal durumları, antidiyareik kullanımları, genel iyilik hali, ekstra intestinal komplikasyonlar, karın ağrısı, abdominal kitle varlığı, anemi, kilo kaybı gibi özellikleri hafifden ağıra doğru puanlanarak indeks hesaplanır (86). CHAI 150'nin altında olan Crohn hastaları inaktif olarak kabul edilmiştir. Aktif Crohn hastaları da CHAI'ye göre; CHAI 150-220 arasında hafif, CHAI 221-450 arasında orta, CHAI >450 ağır aktiviteli şeklinde alt gruplara ayrılmıştır (86).

Tablo 3 Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi

Değişken	Tanımlama	Skorlama	Çarpan
Günlük sıvı dışkılama sayısı	7 günün toplamı		X2
Karın ağrısı	Son 7 günün Ortalaması	0=hiç, 1=hafif, 2=orta, 3=ciddi	X5
Genel iyilik hali	Son 7 günün Ortalaması	0=iyi 1=iyinin biraz altı, 2=kötü, 3=çok kötü, 4=berbat	X7
Ekstra intestinal komplikasyonlar	Komplikasyon Sayısı	Artrit, artralji, iritis, üveit, eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, aftöz stomatit, anal fissür/fistül/abse, >37.8 °C ateş	X20
Antidiyareik ilaçlar		0=hayır, 1=evet	X30
Abdominal kitle		0=yok, 2=olası, 5= kesin	X10
Hematokrit	Beklenen-mevcut hematokrit değeri	Erkek: 47-mevcut Kadın: 42-mevcut	X6
Vücut ağırlığı	İdeal/mevcut oranı	[1 -(ideal/mevcut)]: 100	X1

2.1.9.2 SES-CD

Endoskopik skorlamalar ,CDAİ gibi semptom ve bulgu skorlamalarına göre daha objektif kriterlere dayanması nedeni prognostik değerin daha yüksek olduğuna yönelik görüşler vardır(125).SES-CD (crohn hastalığı için sadeleştirilmiş endoskopik skorlama) de bu endoskopik skorlamalardan yaygın kullanılanlardan biridir, dört endoskopik parametreyi ,ileum ,sağ kolon,transvers kolon,sol kolon ve rektum için ayrı ayrı değerlendirir. (ülser boyutu, ülsere olan yüzey alanının tüm mukozaya oranı , hastalığın etkilediği mukozanın yüzey alanının tümüne oranı ve stenoz varlığı). Her madde sıfırdan üçe kadar puanlanır(125). Maksimum SES-CD puanı 56'dır, daha yüksek puanlar daha ciddi hastalığı gösterir. Hastalık tutulumunun ağırlığını sınıflamada inaktif 0–2; hafif 3–6; orta 7–16;şiddetli> 16 limitleri genel olarak kullanılmıştır(126). Tedaviye yanıt olarak ise tedavi başlangıcındaki skorda yarıdan fazla azalma ya da tutulumun ciddiyetinde bir alt kategoriye geçiş kriter olarak alınmıştır(126).

Tablo 4 SES-CD skor bileşenleri

Değişken	0	1	2	3
Ülser boyutu	yok	Aftöz ülserler (0.1 ila 0.5 cm)	Büyük ülserler (0.5 ila 2 cm)	Çok büyük ülserler (>2 cm)
Ülssere alan oranı	yok	<10%	10-30%	>30%
Tutulu alan oranı	Hiç etkilenmemiş	<50%	50-75%	>75%
Darlık sayısı ve durumu	yok	Bir adet,endoskopla geçilebiliyor	Çok sayıda,endoskopla geçilebiliyor	Endoskopla geçilemiyor

2.2.TEDAVİ

2.2.1 KONVANSİYONEL TEDAVİLER

Medikal tedavide inflamasyonun baskılanması hedeflenir. Hastaların öncelikle remisyona sokulması ve sonrasında nükslerin onlenmesi için remisyon idamesi başlanır.Remisyon indüksiyonunda ve idamesinde kullanılan ajanlar farklılık gösterebilir(87).

Kortikosteroidler çoğu tedavi gerektiren vakada remisyonu indüklemek için tedavi başlangıcında kullanılırlar . etkinlikleri yüksektir ancak hiperglisemi , osteoporoz , adrenal aksta baskılanma gibi yan etkileri uzun süreli kullanımlarını engeller. Terminal ileumda salınan ve topikal olarak etki gösteren budezonid sistemik yan etkileri minimal olduğu için ileal tutulumlu vakalarda tercih edilir . kolon tutulumunda etkinliği zayıftır ve önerilmez (88).

5-ASA preparatları ileal hastalıkta etkinlikleri sınırlıdır. Kolon tutulumu varsa seçenek olarak düşünülebilir .Azatiopürin veya 6-merkaptopürin remisyon idamesi için yaygın olarak kullanılırlar .Remisyonun indüksiyonunda etkinlikleri gösterilememiştir (89) Ciddi miyelosupresif etkileri olduğundan , tedavi başlangıcında izlem gerektirirler.Metronidazol ve siprofloksasin gibi antibiyotikler aktif inflamasyonu baskılamada , perianal hastalıkta ve fistulizan vakalarda etkilidir . İleal rezeksiyon sonrası nüksleri azaltırlar Biyolojik ajanlar kortikosteroide bağımlı veya refrakter hastalık olduğunda etkilidir ve hastalığın doğal seyrinde düzelmeye neden olur(90).

Aminoasit ve küçük besleyici moleküllerden oluşan sıvı diyeti, elemental diyetin, remisyonusağlamada etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır(91).Cerrahi tedavi öncelikle komplikasyonlar için düşünülmelidir . Primer küratif tedavi amaçlı cerrahiden kaçınılmalıdır, çünkü hastalık nüksü GİS'in başka bir bölgesinde tutulumla görülebilmektedir.

2.2.2 BİYOLOJİK TEDAVİLER

Biyolojik ajan olarak anti-TNF etkililer (Adalimumab, İnfliximab, Sertolizumab) ve anti-integrinler (Natalizumab ve Vedolizumab) kullanılmaktadır (90).Özellikle CDAİ skoru yüksek olan hastalarda azatiopürin ve biyolojik ajanların kombinasyonu en sık kullanılan tedavi rejimidir(90).

Tümör nekrozis faktör-alfa, İBH'da rol oynayan temel sitokinlerden olup bu sitokinin bloke edilmesi ile hastalığın semptomlarının ortadan kaldırılması amaçlanır. İnflksimab, adalimumab, sertolizumab pegol bu amaçla İBH'da etkinliği kanıtlanmış ve kullanılmakta olan TNF- α blokörleridir. Bu ajanlar CH'de remisyonun indüksiyonunda ve idame tedavide tercih edilmektedirler. İnflksimab intravenöz uygulanırken, adalimumab ve sertolizumab pegol subkutan uygulanmaktadır. TNF- α blokerleri latent tüberkülozu aktif hale getirebileceğinden bu ilaçları kullanan hastalar tüberküloz reaktivasyonu açısından tedavi süresince izlenmelidir.Yine grup yan etkisi olarak demiyelinizan hastalıklarda, optik nöritte,dekompanse kalp yetmezliğinde ve lenfoma öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır. Bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon riskini de artırır (92).

İnflksimab CH tedavisinde kullanılan ilk TNF-alfa blokeridir. %20 fare, %80 insan kaynaklı bir immünglobulindir. İki saatlik sürede intravenöz uygulanır. İnflksimab 5 mg/kg IV infüzyon (0, 2 ve 6. haftalarda; daha sonra 8 haftada bir idame tedavi) uygulanır. ACCENT I çalışması inflksimab tedavisinin etkinliğini değerlendiren çok merkezli bir çalışmadır (93). Başlangıç klinik cevabının değerlendirildiği kolda çalışmaya alınan 573 hastanın %83'ünde cevap alınmıştır. Bu cevap hastaların %27'sinde 2. haftada, % 69'unda 10. haftada görülmüştür (93). İnfüzyon reaksiyonları genellikle hafif görülmüş ve hastaların% 1'inden daha azında tedavinin kesilmesine yol açmıştır. Hastaların% 1'inde lenfoma ve melanom dışı deri kanserleri dahil olmak üzere maligniteye rastlansada, inflksimab ve immünomodülatör kullanan hastalar karşılaştırıldığında, ciddi enfeksiyon ve ölüm riski benzer bulunmuştur(94). 5-ASA ve steroidlere refrakter orta ve ağır ciddiyette tutulumu olan CH'lilerde 108 hastada yapılan başka bir çok merkezli, çift kör bir çalışmada ise 5–20 mg / kg inflksimab ile

tedavi edilen hastaların %64,5 'ında , plasebo verilenlerin ise %17 'sinde yanıt elde edilmiştir. Remisyon indüksiyonunda ve idamesinde etkinliği kanıtlanmıştır.

Adalimumab, insan immünglobulin G1 monoklonal antikorudur. Subkutan uygulanmakta olup adalimumab için yapılan doz çalışmaları sonucunda aktif hastalıkta önerilen indüksiyon şeması başlangıçta 160 mg, iki hafta sonra 80 mg şeklinde indüksiyon ve daha sonra iki haftada bir 40 mg idame olarak belirlenmiştir. Orta ila şiddetli Crohn hastalığı olan 700'den fazla hastayı içeren üç çalışmanın meta-analizinde, adalimumab alan hastaların plasebo alan hastalara kıyasla dördüncü ve 12. haftalarda remisyon indüksiyonunda başarısız olma olasılığı daha düşüktür (RR 0.85,% 95 CI 0.79-0.91) (95). Adalimumab tedavisi, CH'da hem infliksimab naif orta-şiddetli hastalarda, hem infliksimab'a yanıtı kaybetmiş hastalarda hem de fistülü olan CH'da remisyonun sağlanması ve devam ettirilmesinde etkili bulunmuştur (95).

Sertolizumab Pegol, Tümör Nekrozis Faktör Alfa'ya bağlanan polietilen glikol bağlı humanize Fab'dır. Uzun bir emilim fazı ve eliminasyon süresi vardır. 0, 2, 4. haftalarda 400 mg ve sonrasında aylık 400 mg subkutan uygulama şeklindedir. Polietilen glikol, plazma yarı ömrünü uzatır ve sık dozlama gereksinimini azaltır, muhtemelen immünojenisiteyi de azaltır. Orta ve şiddetli Crohn hastalığı olan 1485 hastayı içeren dört çalışmanın meta-analizinde, sertolizumab pegol verilen hastaların plaseboya kıyasla sekiz haftalık tedaviden sonra klinik remisyona ulaşma olasılığı daha yüksektir (yüzde 27'ye karşı 20, RR 1.36,% 95 CI 1.11 -1.66) (96).

Natalizumab (NZA) selektif bir adhezyon molekülü inhibitörüdür. NZA selektif olarak barsak ve beyine lökosit geçişine katılan alfa-4-integrinlere karşı bir humanize monoklonal immünglobulin (Ig) G4 antikorudur olup konvansiyonel tedavilere refrakter olan orta-şiddetli CH'ın tedavisinde kullanılmaktadır. Başlangıç çalışmalarında NZA, CH'da umut vaatedici görülmemiş olsa da daha yeni ve küçük çalışmalarda orta-şiddetli CH'ın başlangıç ve idamesinde ve özellikle anti-TNF tedavilere gelişen yanıtızlıkta kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte JC virüsünün oluşturduğu progresif multifokal lökoensefalopati (PML) tablosuna yol açan santral sinir sistemi enfeksiyonu riskini arttırdığından sadece ABD'de kısıtlı olarak kullanıma sunulmuştur (97). Ülkemizde Crohn hastalığı için endikasyon almamıştır.

Vedolizumab humanize edilmiş bir monoklonal antikor olup alfa-4-beta-7 integrini seçici hedefleyip bağırsak mukozasında lenfositlerin infiltrasyonunu azaltarak etkisini göstermektedir. Gemini-II çalışmasında, 386 aktif CH'li, 0. hafta ve 2. haftada vedolizumab 300 mg ya da plasebo almak üzere rastgele atandı. 6. haftada vedolizumab tedavisi alan grupta CDAI remisyonuna ulaşma oranları daha yüksekti [% 15'e karşı % 7, $p = 0.02$]. Gemini-III çalışmasında ise, daha önce bir anti tnf ajana karşı direnç öyküsü olan orta veya şiddetli aktif CH 'li 315 hasta, 0, 2 ve 6. haftalarda vedolizumab i.v. ya da plasebo almak üzere 2 gruba ayrıldı. 10. haftada vedolizumab verilen grupta remisyon oranı % 26.6, plasebo verilenlere göre (% 12.1) e göre daha yüksek bulundu(98). Diğer anti-integrinlerden daha seçici olması nedeniyle NTZ'ye kıyasla PML riski olmadığı düşünülse de bu konuda uzun dönem verileri halen sınırlıdır. Anti tnflere göre yan etki profili daha ılımlıdır(98).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 02/09/2020 tarihli, Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu Başkanlığı onayı ile retrospektif olarak yapıldı.

Çalışmada Ocak 2010-Şubat 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniği ve polikliniğinde tetkik ve tedavi edilen hastaların verileri incelemeye alındı.Tanısı belirtilen tarih aralığından daha önce konulmuş hastalarda belirtilen tarih aralığında biyolojik ajan tedavisine başlandıysa çalışma kapsamına alındı.İncelenen hastalardan CH tanısı olup adalimumab,infliksimab,sertolizumab,vedolizumab tedavisini en az 12 hafta düzenli olarak almış hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmada klinik ve laboratuvar bilgilerine ulaşılan 65'i kadın 87'si erkek toplam 152 olgu tespit edildi. Çalışmada yaş sınırı olarak 18 yaş ve üzeri alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ;yaş,cinsiyet, poliklinikte ne kadar süre takip edildiği gibi demografik veriler her hasta için belirlenmiştir. Primer direnç 14. haftada vakalarda klinik yanıt görülmemesi-CDA indeksinde 70 puanın üzerinde düşme sağlanamaması ile ya da crp değerinin 3mg/l'ten üzerinde düşmemesi ya da ilaç başlanmadan önceki düzeyin yarısına inmemesi olarak tanımlanmıştır.Sekonder direnç,literatürde 14. haftada cevap görülen vakalarda klinik yanıtın kaybolması ya da crp değerinin 3mg/l'ten üzerinde olması olarak tanımlanmıştır.Remisyon ise literatürde CDA skorunun 150'nin altında olması,doku iyileşmesinin görülmesi veya klinik semptomların kontrol altına alınması olarak tanımlanmıştır.Çalışmamızda da remisyon,primer ve sekonder direnç durumuna retrospektif olarak kayıt edilen fizik muayene bulguları, inflamasyon belirteçlerinin durumu ,hastanın genel iyilik hali ve varsa endoskopik tetkiklerinin hepsinin değerlendirilmesiyle karar verilmiştir.

Aşağıdaki tabloda belirtilen parametreler her hastanın hastane dosyasından ve elektronik kayıtlarından elde edilmiştir.

Tablo 5 Analiz Edilen Parametreler

Takip sürecinde multipl biyolojik ajan kullanımı	A.Var B.Yok
Crohn tanısından ne kadar süre sonra biyolojik ajanla tedaviye başlandığı	Ay olarak
Her bir biyolojik ajan için remisyon,primer direnç,sekonder direnç oranları	Remisyon ya da direnç durumuna fizik muayene notları,kolonoskopi sonuçları ve crp gibi inflamasyon belirteçleri,hastanın genel iyilik haline göre karar verilmiştir.
Biyolojik ajanların hangi sırayla kullanıldığı	
Biyolojik ajan yanında kullandılıysa hangi konvansiyonel immunsupresilerin kullanıldığı (azatiopürin,mesalazin,steroid,sulfasalazin,metotreksat,takrolimus)	A.Yalnızca azatiopürin B.Azatiopürin ve diğer immunmodülatörlerden biri C. Azatiopürin ve diğer immunmodülatörlerden birden fazlası D. Azatiopürin dışındaki immunmodülatörlerden yalnızca biri E. Azatiopürin dışındaki immunmodülatörlerden birden fazlası
Her bir ilaç için ilaç tolerasyon durumu	A.Tolere etmiş B.Tolere edememiş
Montreal sınıflamasına göre sınıflama	Yaş, tutulu bölge ve hastalık davranışına göre
Kronik psikiyatrik ilaç kullanım oranları	A.Var B.Yok
Crohn Komplikasyonuna bağlı cerrahi öyküsü	A.Var B.Yok
Hastaların SES-CD skorları	Anti tnf tedavi öncesi ve yapıldıysa tedavinin 6 ila 12.ayında

Olgulardan elde edilen sayısal veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, Chicago, II, USA) 25.0 Windows paket programı kullanıldı. Betimsel istatistikler ortalama, sapma, frekans ve yüzde değerleri ile verilmiştir. Çalışmada direnç ve remisyon senaryolarına, çoklu ilaç kullanma durumlarına göre cinsiyet, yan etki, psikiyatrik ilaç kullanma, lokalizasyon, yaş grubu ve sınıflama düzeylerinin incelenmesi amacı ile ki-kare analizi uygulanmıştır. Çalışmada direnç ve remisyon oranlarına, çoklu ilaç kullanma durumlarına göre yaş, hastalık süresi, düzeylerinin incelenmesinde bağımsız örneklem t testi analizi yapılmıştır. Ayrıca başlangıç ve remisyon anındaki CRP ölçümlerinin incelenmesinde eşleştirilmiş t testi analizi yapılmıştır. Çalışmada primer ve sekonder CRP ölçümlerinin incelenmesinde eşleştirilmiş t testi analizi yapılmıştır. Birden fazla ilaç kullanmış, ilaçların en az birinde primer ya da sekonder direnç görülmüş hastalarla tek ilaç ile remisyon indüklenen hastalar arasında ilk biyolojik ajanın hastalık başlangıcından ne kadar süre sonra başladığına ilişkin farkın incelenmesinde bağımsız örneklem t testi analizi kullanılmıştır. Hastaların ameliyat olma durumlarına göre yaşlarının incelenmesinde yine bağımsız örneklem t testi analizi kullanılmıştır. Analizlerde kritik karar alma değeri 0,05 olarak seçilmiştir.

4. BULGULAR

Hastaların % 57,2'sinin çoklu biyolojik ilaç kullanmamış olduğu, % 42,8'nin ise çoklu ilaç kullandığı görülmüştür. Hastaların % 57'nin erkek ve % 43'nün kadın olduğu tespit edilmiştir. Hastaların konvansiyonel immunmodülatör kullanım düzeylerinin % 31,6 ile sadece azatiopürin, % 11,8 ile azatiopürin ve başka bir ajan, % 1,3 azatiopürin ile birden fazla başka ajan, %6,6 ile azatiopürin dışında tek bir ajan şeklinde olduğu görülmüştür. Hastaların % 48,7'sinin konvansiyonel immunmodülatör kullanımının olmadığı görülmüştür.

Hastaların %9,2'sinde biyolojik ajanların tolere edilemediği tespit edilmiştir. Hastaların Montreal sınıflamasına göre tanı aldıkları andaki yaş grupları % 2,6 ile A1(0-16), % 69,7 ile A2(16-40), % 26,7 ile A3(40 yaş üzeri) düzeyinde olduğu görülmüştür. Hastaların hastalık tutulum lokalizasyonları % 26,4 ile ileal, % 20,3 ile kolonik, % 53,3 ile ileokolonik ve %0,7 ile üst gis tutulumu olduğu tespit edilmiştir. Hastalık davranışı Montreal sınıflamasına göre sınıflandığında striktür ya da penetrasyon yaratmayan grup %46,6, striktür yaratan grup %31,7 , penetran(fistülize) hastalık ise %21,7 oranında görülmüştür. Perianal tutulum ise hastaların %17,1'inde saptanmıştır. Hastaların % 38,2'sinin Crohn komplikasyonu nedeni operasyon öyküsü olduğu görülmüştür. Düzenli psikiyatrik ilaç kullanım oranlarının ise %18,6 düzeyinde olduğu görülmüştür.

Tablo 6 Hastaların Özellikleri

Özellik		N	%
Multiple Biyolojik Ajan	Yok	87	57,2%
	Var	65	42,8%
Cinsiyet	Erkek	87	57,2%
	Kadın	65	42,8%
Konvansiyonel İmmünespresif Kullanımı	Yok	74	48,7%
	Sadece Azatiopürin	48	31,6%
	Azatiopürin ve diğere immünespresiflerden biri	18	11,8%
	Azatiopürin ve diğere immünespresiflerden birden fazlası	2	1,3%
	Azatiopürin dışındaki immünespresiflerden yalnızca biri	10	6,6%
	Var	138	90,8%
	Yok	14	9,2%
Sınıflama Yaş	A1	4	2,6%
	A2	106	69,7%
	A3	42	27,6%
Sınıflama Bölge (Lokalizasyon)	İleal	39	26,4%
	Kolonik	31	20,3%
	İleokolonik	81	53,3%
	Üst Gis Tutulumu	1	0,7%
Sınıflama (Hastalık)Davranış	Striktür Ya Da Penetrasyon Yaratmayan	70	46,6
	Striktür Yaratan	49	31,7
	Penetran(Fistülize)	33	21,7
	Perianal Hastalık	26	17,1
	Olmamış	94	61,8%
Ameliyat	Olmuş	58	38,2%
	Yok	124	81,6%
Psikiyatrik İlaç Kullanımı	Yok	124	81,6%
	Var	28	18,4%

Hastaların ortalama yaşlarının $40,42 \pm 12,96$ olduğu görülmüştür. Biyolojik ajan başlanmadan önceki ortalama hastalık sürelerinin $40,31 \pm 39,34$ ay olduğu tespit edilmiştir. Hastaların ilk başvuru anındaki crp düzeylerinin $2,84 \pm 2,53$ mg/lt olduğu görülmüştür. Hastaların primer direnç anındaki crp düzeylerinin $3,69 \pm 2,18$ mg/lt olduğu saptanmıştır. Sekonder direnç anındaki crp'lerinin $4,18 \pm 2,35$ mg/lt olduğu tespit edilmiştir. Remisyon anındaki crp seviyesinin $0,47 \pm 0,46$ mg/lt olduğu görülmüştür. Çalışmaya alınan hastaların ilk CH tanısı aldıklarından beri geçen sürenin $71,61 \pm 28,67$ ay olduğu hesaplanmıştır. Hastaların SES-CD skorlarının ortalamasının tedavi öncesi $9,00 \pm 4,10$ olduğu saptanmıştır. 64 hastada tedavinin 12. ayında kolonoskopi yapılabilmiş, tedavi altında SES-CD skor ortalamalarının ise $4,13 \pm 4,19$ olduğu görülmüştür.

Tablo 7 Hasta ölçümleri

Ölçüm	N	X	S.S.	Minimum	Maximum
Yaş	152	40,42	12,96	17,00	79,00
Biyolojik ajan başlanana kadarki hastalık Süresi	152	40,31	39,34	1,00	240,00
İlk Başvuru Anındaki Crp	152	2,84	2,53	0,03	13,24
Primer Direnç Anındaki Crp	37	3,69	2,18	0,69	11,51
Sekonder Direnç Anındaki Crp	34	4,18	2,35	1,07	15,34
Remisyon Anındaki Crp	98	0,47	0,46	0,01	3,83
Tanı anından itibaren geçen süre (ay)	152	71,61	28,67	4,00	175,00
SES CD skor(tedavi başlamadan önce)	134	9,00	4,10	3,00	28,00
SES CD skor(tedavi 12. ayında)	64	4,13	4,19	0,00	17,00

İlaçların takip edilen hastalarda herhangi bir sırada kullanıldıklarında remisyon indüklenme ya da primer veya sekonder dirençle karşılaşma oranları incelenmiştir. Biyobenzer Adalimumab ilacının 3 hastada kullanıldığı remisyon oranının %67,7 direnç oranının %33,3 olduğu görülmüştür. Jenerik Adalimumab ilacının 81 hastada kullanıldığı remisyon oranının %55,6, direnç oranının %44,4 olduğu görülmüştür. Jenerik İnfliksimab ilacının 71 hastada kullanıldığı remisyon oranının %56,3, direnç oranının %43,6 olduğu görülmüştür. Biyobenzer İnfliksimab ilacının 14 hastada kullanıldığı remisyon oranı %57,1 direnç oranının %42,9 olduğu görülmüştür. Sertolizumab Pegol ilacının ise 27 hastanın 16 sını remisyona soktuğu, 11 inde dirençle karşılaşıldığı saptanmıştır. Remisyon oranı %53,3 ,direnç oranının %46,7'dir. Vedolizumab ilacının 14 hastada kullanıldığı remisyon oranı %50 direnç oranının %50 olduğu görülmüştür.

Tablo 8 İlaçların Genel Remisyon ve Direnç oranları

		n	%
Biyobenzer Adalimumab	Remisyon		
	Gerçekleşmiş	2	67,7%
	Direnç Gerçekleşmiş	1	33,3%
Jenerik Adalimumab	Remisyon		
	Gerçekleşmiş	45	55,6%
	Direnç Gerçekleşmiş	36	44,4%
Jenerik İnfliksimab	Remisyon		
	Gerçekleşmiş	40	56,3%
	Direnç Gerçekleşmiş	31	43,6%
Biyobenzer İnfliksimab	Remisyon		
	Gerçekleşmiş	10	57,1%
	Direnç Gerçekleşmiş	7	42,9%
Sertolizumab Pegol	Remisyon		
	Gerçekleşmiş	16	53,3%
	Direnç Gerçekleşmiş	13	46,7%
Vedolizumab	Remisyon		
	Gerçekleşmiş	7	50,0%
	Direnç Gerçekleşmiş	7	50,0%

Çalışmada ilk ilaç olarak kullanıldıklarında Jenerik Adalimumab, Jenerik İnfliksimab ve Sertolizumab Pegol ilaçlarının biyolojik ajan naif hastalarda 12. Ayda klinik remisyon oranlarının farklı seviyelerde olmadığı görülmüştür. Çalışmada Jenerik Adalimumab %67,5, biyobenzer adalimumab %66,7, Jenerik İnfliksimab % 65,7, biyobenzer infliksimab %66,7 ve Sertolizumab Pegol %63,6 oranında 12.ay sonunda klinik remisyon sağladığı görülmüştür (**p=0,91**). Vedolizumabın biyolojik ajan naif hastalarda ilk tercih ilaç olarak hiçbir vakada tercih edilmediği görülmüştür.

Tablo 9 Biyolojik ajan naif hastalarda 12. Ay sonunda klinik remisyon oranlar

İlaç	Multipl Biyolojik Ajan		p=0,91
	Yok N=remisyon sayısı	vaka %	
Jenerik Adalimumab	27	67,5	
Biyobenzer adalimumab	2	66,7	
Jenerik İnfliksimab	25	65,7	
Biyobenzer infliksimab	8	66,7	
Sertolizumab Pegol	7	63,6	
Vedolizumab*	0	0	

**Vedolizumab analizlerde hariç tutulmuştur*

Biyolojik ajan başlangıcından 6 ila 12 ay sonra kolonoskopiyle mukozal yanıt 64 hastada kontrol edilmiştir. Ajan bazındaki yanıt oranları aşağıdaki tabloda verilmiştir. Anlamlı mukozal yanıtın eşik değeri olarak baştaki SES-CD skorunun yarıya inmesi veya yarıdan fazla azalması alınmıştır. Ajanlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,84)

Tablo 10 İlk 1 yıl içinde Mukozal Yanıt Oranları

İlaç	endoskopik iyileşme			
	Yok		Var	
	N	%	N	%
biyobenzer adalimumab	0	0,0%	0	0,0%
jenerik adalimumab	8	40,0%	12	60,0%
jenerik infliksimab	8	42,1%	11	57,9%
biyobenzer infliksimab	2	40,0%	3	60,0%
sertolizumab pegol kullanma	5	41,6%	7	58,4%
vedolizumab kullanma	4	44,5%	5	55,5%

Araştırmada çoklu ilaç kullanımı olan gruplarda Jenerik Adalimumab, Jenerik İnfliksımab, Sertolizumab Pegol ve Vedolizumab ilaçlarının daha önce bir biyolojik ajana karşı direnç görülmüş hastalarda kullanıldığında remisyona sokma oranlarının farklı seviyelerde olmadığı görülmüştür. Çalışmada Jenerik Adalimumab %45, Jenerik İnfliksımab %46,8, Sertolizumab Pegol %50 ve Vedolizumab %50 oranında remisyon sağladığı saptanmıştır (p=0,89).

Tablo 11 Daha Önce Bir Biyolojik Ajana Karşı Bir kez Direnç Görülmüş Hastalarda Kullanıldığında Remisyona Sokma Oranı

	Var	p
İlaç	N=remisyondaki vaka sayısı	%
Jenerik Adalimumab	18	45%
Jenerik İnfliksimab	15	46,8%
Sertolizumab Pegol	4	50%
Vedolizumab	3	50%

Çalışmada birden çok biyolojik ajana karşı direnç öyküsü olan hastalarda kullanıldığında Jenerik Adalimumab %0, Jenerik İnfliksimab %0 ve Sertolizumab Pegol %50 oranında ve Vedolizumab %50 remisyona sağladığı görülmüştür. Jenerik infliksimab ve adalimumabın 3. Sıra ilaç olarak yalnızca birer hastada kullanıldığı ,ilk iki sıra tercihten birisi olduğu saptanmıştır ,istatistiki karşılaştırmaya alınmamıştır.(p=0,99).

Tablo 12 Birden Çok Biyolojik Ajana Karşı Primer Yada Sekonder Direnç Görülmüş Hastalarda Kullanıldığında Remisyon Oranları

İlaç	Var			p
	Tüm vakalar	Remisyona girenler	%	
Jenerik Adalimumab*	1	0	0%	0,99
Jenerik İnfliksımab*	1	0	0%	
Sertolizumab Pegol	10	5	50%	
Vedolizumab	8	4	50%	

**Analizden hariç tutulmuştur.*

Çalışmada biyolojik ajanlara primer ya da sekonder direnç öyküsü bulunan hastalarla tek ilaç ile remisyon indüklenen hastalar arasında psikiyatrik ilaç kullanımı sıklıklarının farklı oranlarda olduğu görülmüştür. Bir biyolojik ajan sonrası remisyonu idame eden hastalarda psikiyatrik ilaç kullanımının (%14,4), biyolojik ajana direnç öyküsü olan hastalara göre (%27,7) daha düşük olduğu görülmüştür(p=0,02).

Tablo 13 Psikiyatrik İlaç Kullanım Sıklığı

Multipl Biyolojik		Psikiyatrik İlaç Kullanımı		P
		Yok	Var	
Yok	n	59	10	0,02*
	%	85,6%	14,4%	
Var	n	47	18	
	%	72,3%	27,7%	

**Anlamlı farklılık*

İlaçların tolere edilebilme oranlarının farklı seviyelerde olduğu görülmüştür. Farkın nedenin Jenerik İnfliksımab (%10,4) ve biyobenzer infliksımab(%10,6) kullananlarda ilacı tolere edemeyen hasta oranının diğer tüm ilaçlara göre daha yüksek seviyede olduğu görülmüştür (p=0,04).

Tablo 14 İlaç Tolerasyon Oranları

İlaç	Yan Etki				p
	Yok		Var		
	n	%	N	%	
Biyobenzer Adalimumab	3	100,0%	0	0,0%	0,04*
Jenerik Adalimumab	79	97,5%	2	2,5%	
Jenerik İnfliksimab	69	89,6%	8	10,4%	
Biyobenzer İnfliksimab	17	89,4%	2	10,6%	
Sertolizumab Pegol	29	93,6%	2	6,4%	
Vedolizumab	12	92,4%	1	7,6%	

*Anlamlı farklılık

Jenerik Adalimumab kullanan hastalar için birden fazla ilaç kullanmış, ilaçların en az birinde Primer ya da Sekonder Direnç Görülmüş Hastalarla tek biyolojik ajan kullanımı sonrasında remisyon indüklenen hastaların yaşlarının farklı seviyelerde olmadığı görülmüştür(p=0,33).

Jenerik İnfliksimab kullanan hastalar için birden fazla ilaç kullanmış, ilaçların en az birinde primer ya da sekonder direnç görülmüş hastalarla tek ilaç ile remisyon indüklenen hastaların yaşlarının farklı seviyelerde olmadığı görülmüştür(p=0,09).

Sertolizumab Pegol kullanan hastalar için birden fazla ilaç kullanmış, ilaçların en az birinde primer ya da sekonder direnç görülmüş hastalarla tek biyolojik ajan kullanımı sonrasında remisyon indüklenen hastaların yaşlarının çoklu ilaç kullanan hastalar lehine daha yüksek olduğu görülmüştür(p=0,01).

Tablo 15 Biyolojik Ajana Direnç Öyküsü Olan Hastalarla Tek İlaç İle Remisyon İndüklenen Hastaların Yaş Ortalamaları

İlaç	Multipl Biyolojik				p
	Yok		Var		
	Yaş				
	N	X±s.s.	n	X±s.s.	
Jenerik Adalimumab	27	38,02±19,87	41	41,02±14,11	0,33
Jenerik İnfliksimab	25	38,93±12,54	33	44,26±14,41	0,09
Sertolizumab Pegol	7	49,04±11,12	18	32,64±8,94	0,01*

*Anlamlı farklılık

Tablo 16 Biyolojik Ajana Direnç Öyküsü Olan Hastalarla Tek İlaç İle Remisyon İndüklenen Hastaların Cinsiyet Dağılımı

		Multiple Biyolojik								
İlaç		Yok Cinsiyet				Var cinsiyet				p
		Erkek		Kadın		Erkek		Kadın		
		n	%	n	%	N	%	n	%	
jenerik adalimumab R/D	Remisyon Gerçekleşmiş	15	62,5%	12	75%	11	50%	7	36,8%	0,41
	Direnç Gerçekleşmiş	9	37,5%	4	25%	11	50%	12	63,2%	
jenerik infliksimab R/D	Remisyon Gerçekleşmiş	13	61,9%	12	70,58%	11	47,8%	4	40%	0,76
	Direnç Gerçekleşmiş	8	38,1%	5	29,41%	12	52,2%	6	60,0%	
biyobenzer infliksimab R/D	Remisyon Gerçekleşmiş	4	57,1%	4	80%	1	33,3%	1	50,0%	0,16
	Direnç Gerçekleşmiş	3	42,9%	1	20%	2	66,7%	1	50,0%	
sertolizumab pegol R/D	Remisyon Gerçekleşmiş	4	57,1%	3	75,0%	7	70,0%	2	25,0%	0,09
	Direnç Gerçekleşmiş	3	42,9%	1	25%	3	30,%	6	75,%	
vedolizumab R/D	Remisyon Gerçekleşmiş	0	0,0%	0	0,0	5	%62,5	3	50,0%	0,73
	Direnç Gerçekleşmiş	0	0,0%	0	0,0%	3	37,5%	3	50,0%	

Jenerik Adalimumab ilacı için birden fazla ilaç kullanmış, ilaçların en az birinde primer ya da sekonder direnç görülmüş hastalarla tek ilaç ile remisyon indüklenen hastalar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark olmadığı görülmüştür (p=0,41).

Jenerik İnflksimab ilacı için birden fazla ilaç kullanmış, ilaçların en az birinde primer ya da sekonder direnç görülmüş hastalarla tek ilaç ile remisyon indüklenen hastalar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark olmadığı görülmüştür (p=0,76).

Biyobenzer İnfliksimab ilacı için birden fazla ilaç kullanmış, ilaçların en az birinde primer ya da sekonder direnç görülmüş hastalarla tek ilaç ile remisyon indüklenen hastalar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark olmadığı görülmüştür (p=0,16).

Sertolizumab Pegol ilacı için birden fazla ilaç kullanmış, ilaçların en az birinde primer ya da sekonder direnç görülmüş hastalarla tek ilaç ile remisyon indüklenen hastalar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark olmadığı görülmüştür (p=0,09).

Vedolizumab ilacı için birden fazla ilaç kullanmış, ilaçların en az birinde primer ya da sekonder direnç görülmüş hastalarla tek ilaç ile remisyon indüklenen hastalar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark olmadığı görülmüştür (p=0,73).

Tablo 17 Biyolojik Ajana Direnç Öyküsü Olan Hastalarla Tek İlaç İle Remisyon İndüklenen Hastaların Hastalık Lokalizasyon Dağılımları

Grup	Sınıflama Bölge (Lokalizasyon)								P
	İleal		Kolonik		İleokolonik		Üst Tutulumu	Gis	
	N	%	n	%	n	%	n	%	
Tek Remisyon İndüksiyonu ,Multiple Biyolojik Yok									
ajanla									
Ajan									
	18	26,9%	16	24,3%	35	48,7%	0	0,00%	
									0,01*
Direnç var, Biyolojik Ajan +									
Öyküsü Multiple Ajan +									
	12	18,4%	9	13,8%	43	66,3%	1	1,5%	

*Anlamlı farklılık

Araştırmada takip süresince birden fazla biyolojik ajan kullanılmış, ajanların en az birinde primer ya da sekonder direnç görülmüş hastalarla tek ajan ile remisyona indüklenen hastaların hastalık lokalizasyonları karşılaştırıldığında farklı oranlarda olduğu görülmüştür. Tek ajanla remisyona geçirilmiş multipl biyolojik ajan kullanmamış hastalarda ileokolonik tutulum (% 48,7) ile en az bir ajana karşı direnç öyküsü olan hastalardan (%66,3) ile daha az oranda saptanmıştır (p=0,01).

Tablo 18 Biyolojik Ajana Direnç Öyküsü Olan Hastalarla Tek İlaç İle Remisyon İndüksiyonu Sağlanmış Hastaların Hastalık Davranışı Dağılımları

Grup	striktür ya da penetrasyon yaratmayan hastalık		striktür hastalık		yaratan penetran(fistülize) hastalık		p
	N	%	n	%	N	%	
R(±) / M.B.A(-)	38	55,1%	18	26,1%	13	18,8%	0,01*
D(±) / M.B.A(±)	21	32,3%	31	47,6%	13	20,0%	

*Anlamlı farklılık

Araştırmada birden fazla ilaç kullanmış, ilaçların en az birinde primer ya da sekonder direnç görülmüş hastalarla tek ilaç ile remisyon indüklenen hastalar arasında hastalık davranışlarının farklı olduğu görülmüştür (p=0,01). Tek ajan kullanımı sonrasında remisyon geçirilmiş direnç öyküsü olmayan hastalarda striktür ya da penetrasyon yaratmayan hastalık oranının daha yüksek (%55,1) olduğu saptanmıştır. Direnç öyküsü bulunan multipl biyolojik ajan kullanım öyküsü olan hastalarda striktür yaratan hastalık oranının anlamlı oranda daha yüksek (%47,6) olduğu görülmüştür (p=0,01).

Tablo 19 Biyolojik Ajana Direnç Öyküsü Olan Hastalarla Tek İlaç İle Remisyon İndüklenen Hastaların Yaş Ortalamaları

İlaç	Multipl Biyolojik					p
	Yok		Var			
	Yaş					
	n	X±s.s.	n	X±s.s.		
Jenerik Adalimumab	27	38,08±19,76	41	41,06±14,09	0,34	
Jenerik İnfliksimab	25	38,94±12,57	33	44,07±14,46	0,10	
Sertolizumab Pegol	7	50,09±11,09	18	32,84±9,05	0,01*	

**Anlamlı farklılık*

Jenerik Adalimumab kullanan hastalar için birden fazla biyolojik ajan kullanmış, ilaçların en az birinde primer ya da sekonder direnç görülmüş hastalarla tek biyolojik ajan kullanımı sonrasında remisyon indüklenen hastaların yaşlarının farklı seviyelerde olmadığı görülmüştür(p=0,34).

Jenerik İnfliksımab kullanan hastalar için birden fazla biyolojik ajan kullanmış, ilaçların en az birinde primer ya da sekonder direnç görülmüş hastalarla tek biyolojik ajan kullanımı sonrasında remisyon indüklenen hastaların yaşlarının farklı seviyelerde olmadığı görülmüştür(p=0,10).

Sertolizumab Pegol kullanan hastalar için birden fazla ilaç kullanmış, ilaçların en az birinde primer ya da sekonder direnç görülmüş hastalarla tek biyolojik ajanla remisyon indüklenmiş hastaların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında direnç öyküsü olan hastaların yaş ortalamalarının daha düşük olduğu görülmüştür(p=0,01).

Tablo 20 Biyolojik Ajana Direnç Öyküsü Olan Hastalarla Tek İlaç İle Remisyon İndüklenen Hastaların Konvansiyonel İmmunomodülatör Kullanım Oranları

Grup	Yok		Sadece Azatiopürin		Azatiopürin Ve Bir Fazla Başka Bir Ajan		Azatiopürin dışında diğer immunomodülatörlerde n birden fazlası		Azatiopürin Dışında Sadece Bir Ajan		p
	N	%	n	%	N	%	n	%	n	%	
R(±) / M.B.A(-)	38	52,1%	23	31,5%	7	9,6%	0	0,0%	5	6,8%	0,44
D(±) / M.B.A(±)	30	44,1%	22	32,3%	8	11,7%	2	3,1%	6	8,8%	

Araştırmada birden fazla ilaç kullanmış, ilaçların en az birinde primer ya da sekonder direnç görülmüş hastalarla tek ilaç ile remisyona indüklenen hastalar arasında konvansiyonel immunsupresif kullanımı oranlarının farklı seviyelerde olmadığı görülmüştür(p=0,44).

Tablo 21 Biyolojik Ajana Direnç Öyküsü Olan Hastalarla Tek İlaç İle Remisyona İndüklenen Hastaların Crohn Komplikasyonuna Bağlı Cerrahi Oranları

Grup		Ameliyat				p
		Olmamış		Olmuş		
		n	%	n	%	
Remisyon(±) / Multipl Biyolojik Ajan(-)		42	60,8%	27	39,2%	0,73
Direnç(±) / Multipl Biyolojik Ajan((+)		35	53,8%	30	46,2%	

Araştırmada birden fazla ilaç kullanmış, ilaçların en az birinde primer ya da sekonder direnç görülmüş hastalarla tek ilaç ile remisyona indüklenen hastalar arasında Crohn komplikasyonuna bağlı cerrahi öyküsü sıklığında anlamlı seviyede fark olmadığı görülmüştür. Takip sürecinde birden fazla biyolojik ajan kullanmış, ilaçların en az birinde primer ya da sekonder direnç görülmüş hastaların %46,2'sinde; tek ilaç ile remisyona sağlanan hastaların %39,2'sinde Crohn komplikasyonuna bağlı cerrahi öyküsü bulunmaktadır(p=0,73).

Tablo 22 Biyolojik ajana karşı direnç öyküsü olanlar ve tek ajanla remisyona indüklenmiş hastalarda ilk tanıdan ne kadar süre sonra biyolojik ajana geçildiği

Grup	Hastalık Başlangıcından Ne Kadar Süre Sonra Başlandı (ay)	Süresi (Hastalık Ne Kadar Süre)	p
	N	X±s.s.	
Tek ajanla Remisyon(±) / Multipl Biyolojik Ajan(-)	69	36,08±18,16	0,88
Direnç Öyküsü (±)/Multipl Biyolojik Ajan (±)	65	38,53±22,25	

Çalışmada birden fazla ilaç kullanmış, ilaçların en az birinde primer ya da sekonder direnç görülmüş hastalarla tek ilaç ile remisyona indüklenen hastalar arasında ilk biyolojik ajanın hastalık başlangıcından ne kadar süre sonra başlanması açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Birden fazla ilaç kullanmış, ilaçların en az birinde primer ya da sekonder direnç görülmüş hastalar için 38,53±22,25 ay, tek ilaç ile remisyona indüklenen hastalar 36,08±18,16 ay sonrasında ajan başlanmıştır (p=0,88).

Tablo 23 Cerrahi öyküsü olan grup ve olmayan grubun biyolojik ajan başlama zamanlaması

Ölçüm	Ameliyat	n	X±s.s.(ay)	p
Hastalık Başlangıcından Ne Kadar Süre Sonra Biyolojik ajan başlandı (ay)	Olmamış	94	33,23±32,04	0,01*
	Olmuş	58	51,77±49,01	

* Anlamlı farklılık

Crohn komplikasyonu nedenli cerrahi öyküsü olan grupla cerrahi öyküsü olmayan grup arasında biyolojik ajanın tanıdan ne kadar süre sonra başlandığına bakıldığında anlamlı düzeyde farklılık görülmüştür(p=0,01). Cerrahi öyküsü olan grupta biyolojik

ajan cerrahi öyküsü olmayan gruba göre daha geç başlanmıştır (51,77±49,01 ay - 33,23±32,04 ay) (p=0,01).

Tablo 24 Cerrahi öyküsü olan grup ve olmayan grubun remisyon ve direnç oranları

İlaç/ Durum		Ameliyat				P
		Olmamış		Olmuş		
		n	%	n	%	
Biyobenzer	Remisyon	1	100,0%	1	50,0%	0,73
Adalimumab	Direnç	0	0,0%	1	50,0%	
Jenerik	Remisyon	28	57,3%	17	52,1%	0,61
Adalimumab	Direnç	21	42,7%	16	47,9%	
Jenerik	Remisyon	29	58,0%	9	42,9%	0,29
İnfliksimab	Direnç	21	42,0%	12	57,1%	
Biyobenzer	Remisyon	4	57,1%	4	57,1%	0,99
İnfliksimab	Direnç	3	42,9%	3	42,9%	
Sertolizumab	Remisyon	8	54,5%	8	47,1%	0,63
Pegol	Direnç	7	45,5%	9	52,9%	
Vedolizumab	Remisyon	3	50,0%	4	50,0%	0,99
	Direnç	3	50,0%	4	50,0%	

Biyolojik ajanlar arasında cerrahi öyküsü olan grupla cerrahi öyküsü olmayan grupta kullanıldığında görülen remisyon ve direnç oranlarında anlamlı düzeyde farklılık olan bir ajan görülmemiştir.

Tablo 25 Primer Direnç Anındaki CRP Değerleri Ortalaması ve Sekonder Direnç Anındaki CRP Değerleri Ortalaması

CRP	n	X±s.s.	p
Primer Direnç Anındaki	37	3,69±2,18	0,32
Sekonder Direnç Anındaki	34	4,18±2,35	

Araştırmada hastaların sekonder direnç anındaki CRP değerleri ortalamasıyla primer direnç anındaki CRP değerleri arasında anlamlı düzeyde fark olmadığı görülmüştür (p=0,32)

Tablo 26 Remisyon Anındaki CRP Değerleri Ortalamasıyla Takibe Alındıkları Andaki CRP Değerleri Ortalaması

CRP	n	X±s.s.	p
İlk Başvuru Anındaki	148	2,84±2,53mg/lt	0,01*
Remisyon Anındaki	98	0,41±0,39 mg/lt	

Araştırmada hastaların remisyon anındaki CRP değerleri ortalamasının takibe alındıkları andaki CRP seviyelerine göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. İlk Başvuru anındaki CRP değerlerinin (2,84±2,53), remisyon anındaki CRP değerine göre (0,41±0,39 mg/lt) daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,01).

Tablo 27 Biyobenzer Adalimumab ve Jenerik Adalimumab Kullanan Grupların Direnç Ve Remisyon Oranları

İlaç		Durum		p
		Remisyon Gerçekleşmiş	Direnç Gerçekleşmiş	
Biyobenzer	n	2	1	0,62
Adalimumab	%	66,7%	33,3%	
Jenerik	n	45	36	0,62
Adalimumab	n	55,6%	44,4%	

Biyobenzer Adalimumab İle Jenerik Adalimumab Kullanan Grup Arasında Direnç Ve Remisyon Oranları Açısından anlamlı düzeylerde farklılık olmadığı görülmüştür (p=0,62).

Tablo 28 Biyobenzer İnfliksimab ve Jenerik İnfliksimab Kullanan Grupların Direnç Ve Remisyon Oranları

İlaç		Durum		p
		Remisyon Gerçekleşmiş	Direnç Gerçekleşmiş	
Biyobenzer	n	8	6	0,95
İnfliksimab	%	57,14%	42,86%	
Jenerik	n	40	31	0,95
İnfliksimab	n	56,34%	43,66%	

Biyobenzer İnfliksimab İle Jenerik İnfliksimab Kullanan Grup Arasında Direnç Ve Remisyon Oranları Açısından Farklı seviyelerde olmadığı görülmüştür. Biyobenzer İnfliksimab ilacı için %57,14 ve Jenerik İnfliksimab için %60,56 oranında remisyon sağlandığı görülmüştür (p=0,95).

5. TARTIŞMA

Literatürde Anti tnf tedavi verilen CH 'lilerin demografik verilerine ve hastalık tutulum paternlerine ilişkin değişik kohortlarda değişik oranlar bulunmaktadır. PANTS çalışmasında anti tnf tedavi verilen hastaların erkek kadın oranı yüzde 49'a yüzde 51 olup ortalama yaşı 33,5 dir.(118) Montreal sınıflamasına göre hastalık lokalizasyonları ise %31 oranında L1, %23,5 oranında L2, %44,8 oranında L3, yüzde 0,7 oranında ise L4 olmuştur. Hastalık davranış sınıflaması ise %60 oranında B1, %0 oranında B2, %10 oranında ise B3 olmuştur. Perianal hastalık oranı ise %12,5 tur(118). Fırat üniversitesinde yapılan bir diğer tez çalışmasında ise anti tnf tedavi alan CH'lilerin %68,5 u erkek, %31,5 u kadın ortalama yaşları ise $39,50 \pm 12,16$ olarak verilmiştir. .Hastalık davranış sınıflaması ise %38,9 oranında B1, %24,1 oranında B2, %37 oranında ise B3 olmuştur(128) .Bizim çalışmamızda ise hastaların % 57'nin erkek ve % 43'nün kadın olduğu tutulum lokalizasyonlarına Montreal sınıflamalarının % 26,4 L1, % 20,3 ile L2, % 53,3 ile L3 ve %0,7 ile L4 olduğu, ortalama yaşlarının $40,24 \pm 12,48$ olduğu hastalık davranışına göre Montreal sınıflarının ise %46,6 oranında B1, %31,7 oranında B2, %21,7 oranında ise B3 olduğu görülmüştür. Fırat Üniversitesi kohortuyla bizim kohortumuzun ortalama yaşı benzerdir, Fistülizan hastalık bizim kohortumuza ve PANTS çalışmasının kohortuna göre belirgin daha fazladır, ileokolonik hastalık tutulumu PANTS kohortunda ve bizim kohortumuzda Fırat kohortuna göre yüksektir. Erkek cinsiyeti Fırat kohortunda yine belirgin daha fazladır. Tüm bu heterojen dağılım CH tedavisinde biyolojik ajan tedavisinin başlama eşiğinin ve zamanlamasının kurumdan kuruma ülkeden ülkeye değişkenlik arz ettiğini göstermektedir.

CH seyri boyunca yüzde 40 hastaya kadar perianal hastalık görülebildiğine yönelik veriler vardır.(68) Bizim çalışmamızda ise biyolojik ajan kullanılmış CH'liler arasında %17,1 oranında perianal hastalık saptanmıştır. Bu durum hastalık seyrinde perianal hastalık gelişmeden etkin immunsupresyon sağlanmasıyla perianal tutulumun daha az görülmesi gibi bir açıklamayı akla getirmektedir. Bu konuda kesin yargıya varabilmek için randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca 10 yıllık takip sürecinde CH'lilerde yüzde 50 oranında Crohn komplikasyonuna bağlı cerrahi ihtiyacı olduğuna yönelik veriler mevcuttur(68). Bizim çalışmamızda ortalama takip süresi $71,61 \pm 28,67$

ay olmuştur. 152 hastanın 58 i ,yani hastaların %38,2 sinde ,Crohn komplikasyonuna bağlı cerrahi öyküsü vardır.

Literatürde infliksimabın biyolojik ajan naif hastalarda diğer anti tnf ajanlara göre remisyonu indüklemeye daha başarılı olduğuna yönelik bazı çalışmalar olsa da(99) çalışmaların çoğunda çıkan sonuç ve genel görüş biyolojik ajanların CH’de remisyon indükleme oranlarının benzer olduğu yönündedir(100).Bizim çalışmamızda da ilaçların takip edilen hastalarda herhangi bir sırada kullanıldıklarında remisyon indüklemeye ya da primer veya sekonder dirençle karşılaşma oranları incelendiğinde biyobenzer adalimumabın 3 hastada kullanıldığı remisyon oranının %66,7 direnç oranının %0 olduğu görülmüştür. Jenerik Adalimumabın 81 hastada kullanıldığı remisyon oranının %55,6 direnç oranının ise %44,4 olduğu görülmüştür. Jenerik İnfliksımab ilacının 71 hastada kullanıldığı remisyon oranının %56,3, direnç oranının %43,6 olduğu görülmüştür. Biyobenzer İnfliksımab ilacının 17 hastada kullanıldığı remisyon oranı %57,1 direnç oranının %42,9 olduğu görülmüştür. Sertolizumab Pegol ilacının ise 29 hastanın 16’sını remisyona soktuğu,13ünde dirençle karşılaşıldığı saptanmıştır. Remisyon oranı %53,3 ,direnç oranının %46,7’dir. Vedolizumab ilacının ise 14 hastada kullanıldığı remisyon oranı %50 direnç oranının %50 olduğu görülmüştür.Biyolojik ajan kullanırken ortalama takip süresi ise $30,3 \pm 31,9$ ay olmuştur. Literatürle uyumlu şekilde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

CH ‘de kullanılan biyolojik ajanların randomize kontrollü çalışmalarda karşılaştırılması çalışma maliyetleri ve ilaç şirketlerinin tercihleri nedeniyle sık yapılamamaktadır. Biyolojik ajanların çalışmalarında ele edilen remisyon oranları da benzerdir. Osterman ve ark. nın çalışmasında infliksimab ve adalimumab kullanan CH’lilerde remisyon oranları arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir(101). İnfliksımab ile tedavi edilenlerin %49 u, adalimumab ile tedavi edilenlerin %47 sinde 36 aylık takip sürecinin sonunda remisyon elde edilmiştir(101). Bizim çalışmamızda ise biyolojik ajan naif hastalarda kullanıldığında 12aylık takip süresinde Jenerik Adalimumab’ın %67,5 Jenerik İnfliksımab’ın %65,7 ,biyobenzer adalimumabın %66,7 ,biyobenzer infliksimabın %66,7 ve Sertolizumab Pegol’ün %63,6 oranında klinik remisyon sağladığı görülmüştür ($p=0,91$). Vedolizumabın biyolojik ajan naif hastalarda ilk tercih biyolojik ajan olarak hiçbir vakada kullanılmadığı görülmüştür. Bu durumda ülkemizdeki güncel SUT

kurallarının da etkisi olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda 12 ay sonundaki yanıt oranlarına bakılması literatüre göre daha yüksek oranda remisyon elde edilmesini açıklayabilir.

Endoskopik olarak yanıt değerlendirmesi ise Ferrante ve ark.larının SONIC çalışmasının posthoc analizinde yaptığı gibi biyolojik ajan başlanmadan önce yapılan SES-CD skorlamasında yarıdan fazla azalma olup olmamasına göre yapılmıştır(127).SONIC çalışmasında 26. Hafta sonunda hastaların %65 inde endoskopik yanıt elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise biyolojik ajan tedavisinin başlangıcından 6 ila 12 ay sonra bakılan endoskopik yanıt oranının adalimumab için %60 ,jenerik infliksimab için %57,9,biyobenzer infliksimab için %60 ,sertolizumab için %58,4,vedolizumab için %50 oranında olduğu görülmüştür. Oranların benzer olduğu görülmektedir.152 hastanın 64'ünde kontrol kolonoskopinin yapılabilirdiği görülmüştür.Bu durumun oluşmasında klinik şikayetleri gerileyen hastaların invazif tetkikler için isteksiz olması ve içinde bulunduğumuz Covid pandemisi nedeni sağlık hizmetlerine erişimin kısıtlanmasının etkili olduğu düşünülmektedir.

CH'lilerde ve genel olarak İBH'lılarda psikiyatrik bozuklukların sıklığının artıp artmadığı üzerinde durulan bir klinik sorudur. Neuendorf ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde İBH'lıların %20 oranında anksiyete bozukluğu, %15 oranında ise major depresyon komorbiditesi olduğu tespit edilmiştir(102). Tartışmanın bir başka yanı da psikolojik bozuklukların mı, İBH'ın mı önce başladığıdır. Çoğu araştırmacı psikolojik bozuklukların İBH tanısından sonra oluştuğu, İBH'ın nedeni olmadığı görüşündedir. Ancak Kurina ve ark. ,12499 hasta (7268 ÜK ve 5231 CH) 800000 kişilik kontrol grubunun hastane verilerine dayanarak yaptığı retrospektif vaka kontrollü çalışmasında hem depresyon hem de anksiyete bozukluğunun ÜK kliniğinden önce anlamlı oranda daha sık görüldüğünü gösterdiler,ancak CH için böyle bir ilişki söz konusu değildi(102).CH tanısından sonraki süreçte ise depresyon ve anksiyete bozukluğu insidansının kontrol grubuna göre anlamlı oranda fazla olduğu görüldü.Bu sonuçlar ışığında birçok araştırmacı ve klinisyen CH lilerde valide edilmiş tarama yöntemleriyle belirli aralıklarla psikiyatrik değerlendirme yapılmasını önermişlerdir(103).Psikoterapi ve antidepresan gibi tedavi yöntemlerinin de İBH lı hastalarda hayat kalitesini arttırıcı olabileceği yönünde çalışmalar vardır.(104)Bizim çalışmamızda ise birden fazla ilaç

kullanmış ve kullandığı ilaçların en az birinde direnç öyküsü olan hastaların tek biyolojik ajanla klinik remisyon indüklenebilen hastalara göre daha sıklıkla psikiyatrik ilaç kullandığı görülmüştür (yüzde 29.2 – yüzde 13.5) ($p= 0.02$)Bu durum Kurina ve ark.larının çalışmasında saptanan CH tanısı sonrasında psikiyatrik bozuklukların daha sık görülmesiyle uyumludur.Remisyon sağlanamayan vakalarda psikiyatrik bozukluk nedeni kronik ilaç kullanma ihtiyacının da daha sık olduğu görülmüştür.

CH lilerde 2. sıra anti-TNF ajanının etkinliğini değerlendirmek amaçlı yapılmış randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan GAIN’de , infliksimaba karşı sekonder direnç ya da tolere edememe nedeni tedaviyi bırakan hastalarda Adalimumabın remisyon indüksiyonunda plasebodan üstünlüğünü göstermiştir(105).Pagnini ve ark. Larının yaptığı bir anti tnf direnç öyküsü bulunan CH’lilerde biyolojik ajanların etkinliğinin karşılaştırıldığı bir metaanalizde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da nümerik olarak adalimumabın diğer ajanlara karşı daha yüksek yanıt oranına sahip olduğunu ortaya koymuştur(106) Randomize kontrollü ve gözlemsel çalışmaları içeren bir derlemede ise bir biyolojik ajana direnç ya da intolerans durumunda anti tnf değişimiyle %43 remisyon oranı ve % 63 yanıt oranı gözlenmiştir.(119)Başarı oranının ise klinik senaryoya göre değiştiği bildirilmiştir. Primer direnç öyküsü olan vakaların% 30’unda ;sekonder direnç öyküsü olanların % 45’inde ve ilaç intoleransı nedeni anti-TNF değişikliği yapılanların % 60’ında remisyon elde edilmiştir (120). Üçüncü bir anti-TNF kullanımı durumundaki başarı oranlarına dair veri azdır, ancak yapılan az sayıda çalışmada vakaların% 50’sinde kısmi cevap alınabildiği gözlemlenmiştir(120). Bir Anti-TNF ajan ile remisyon elde edildiyse ,ajan değişikliğinden mümkünse kaçınılmalıdır, çünkü önemli oranda elde edilen yanıtı kaybetme riski mevcuttur(121,122).Bizim çalışmamızda ise biyolojik ajana karşı direnç öyküsü bulunanlarda 2.sıra ajan olarak kullanıldığında Adalimumabın %45, Jenerik İnfliksımabın %46,8, Sertolizumab Pegolün %50 ve Vedolizumabın %50 oranında remisyon sağladığı saptanmıştır (p=0,84).İstatistiksel analizlerde ilk ilaçta görülen direncin primer mi sekonder direnç mi olduğunun ayrımı yapılmamıştır. İkiden çok biyolojik ajana karşı direnç öyküsü olan hastalarda kullanıldığında Jenerik Adalimumabın %0, Jenerik İnfliksımabın %0 ve Sertolizumab Pegol’ün %50 ve Vedolizumabın %40 oranında remisyon sağladığı görülmüştür. Jenerik infliksimab ve adalimumabın 3. Sıra ilaç olarak yalnızca birer hastada kullanıldığı ,çoğunlukla ilk iki sıra tercihten birisi olduğu saptanmıştır..Ajanların

remisyon ve direnç oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürle benzer yanıt oranları görülmüştür.

Son yıllarda tedavi maliyetlerini düşürmek amaçlı monoklonal antikorların biyobenzerlerini geliştirme yönünde çalışmalar artmıştır(107). Biyobenzerleri geliştirilmiş olan infliksimab ve adalimumabın jenerik ilaçları benzer etkinlik ve güvenlik profilinde olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur.(108,109,110) Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak biyobenzer infliksimab ile jenerik infliksimab kullanan grup arasında direnç ve remisyon oranları açısından farklı seviyelerde olmadığı görülmüştür. Ülkemizde kullanılan biyobenzer infliksimab için %57,1 ve Jenerik İnflksimab için %56,3 oranında remisyon sağlandığı görülmüştür. Yine biyobenzer Adalimumab İle Jenerik Adalimumab kullanan gruplar arasında direnç ve remisyon oranları açısından anlamlı düzeyde farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0,62$).

CH'nin erken döneminde anti tnf tedaviye başlamanın CH komplikasyonuna bağlı cerrahi ihtiyacını öteleyebileceği, azaltabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur(111,112). İnflksimab ve adalimumabla yapılan çalışmalara benzer biçimde bizim kohortumuzda da cerrahi öyküsü olmayan grupta biyolojik ajanın tanı sonrası daha kısa bir periyotta başlandığı görülmüştür. ($51,77 \pm 49,01$ ay - $33,23 \pm 32,04$ ay) ($p=0,01$).

Literatürde genç yaşta prezente olan hastalar, tanı anında uzun segment tutulum, hastalık ilk döneminde sistemik steroidle tedavi edilme ihtiyacı duyulanlar ve perianal hastalığı olanların daha kötü prognoza sahip olduğuna yönelik veriler mevcuttur(113). Striktürel hastalığı olanlar ve tanı anında 5kg'nin üstünde bir kilo kaybı yaşayanların da kötü prognoz göstergesi olduğu yönünde çalışmalar vardır.(114) Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu biçimde tek ajanla remisyon gerçekleşmiş biyolojik ajana karşı direnç öyküsü olmayan hastalarda ilekolonik tutulum (% 48,7) ile daha düşük oranda gerçekleşirken, en az bir ajana karşı direnç öyküsü olan hastalarda ileokolonik tutulum(%66,3) ile daha yüksek oranda saptanmıştır($p=0,01$). Ayrıca Loly ve arkadaşlarının saptadığı gibi bizim çalışmamızda da biyolojik ajana karşı direnç öyküsü bulunan remisyon indüksiyonu daha uzun süre almış hastalarda striktür yaratan hastalık oranının anlamlı olarak daha yüksek (%47,6) olduğu görülmüştür($p=0,01$). Sertolizumab Pegol kullanan hastalar için birden fazla ilaç kullanmış, ilaçların en az birinde primer ya da sekonder direnç görülmüş hastalarla tek biyolojik ajan sonrası remisyon indüklenen

hastaların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında direnç öyküsü olan hastaların yaş ortalamalarının daha düşük olduğu görülmüştür($p=0,01$). Bu bulgu hastalık başlangıç yaşının düşük olmasının kötü prognostik faktör olduğu yönündeki literatür verileriyle uyumludur. Diğer biyolojik ajanlar da yaşa ilişkin böyle bir farklılık görülmemiştir.

Anti tnf ajanlar arasında yan etki profilinin ve oranlarının benzer olduğu yönünde çalışmalar varsa da kimerik yapısı nedeniyle infliksimab kullanan hastalarda infüzyon reaksiyonlarının daha yüksek oranda saptandığı bildirilmiştir(115).Bizim çalışmamızda da ilaç tolerasyon oranları bütün ajanlar için %85 in üzerinde olsa da infliksimabda daha yüksek oranda ilaç tolerasyon problemi görülmüştür.

Klasik tipte immunmodülatör ilaçlarla biyolojik ajanların kombinasyonun remisyon oranlarını arttıracığı yönünde bazı veriler mevcuttur. Bu konuda yapılan bir randomize kontrollü çalışma olan SONIC çalışması sonuçlarına göre AZA ve infliksimab kombinasyonu klinik remisyon oranlarında ve mukozal iyileşmede tek başına infliksimaba göre daha üstündür(116).Ancak fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık gibi yan etkilerde daha yüksek oranda bulunmuştur. Kapsamlı bir meta-analizde ise kombinasyon tedavisinin üstünlüğüne dair herhangi bir kanıt saptanmamış,yalnızca kombinasyon gurubunda infliksimaba bağlı infüzyon reaksiyonlarının daha az görülmesi bir pozitif bulgu elde edilmiştir(117). İki koldan birine infliksimab , diğerine adalimumab verilerek yürütülen CH de karşılaştırılmış Anti tnf randomize prospektif çalışmada (PANTS) primer direnç ile ilişkili faktör olarak serum anti tnf ilaç düzeyinin düşüklüğü ve anti tnf ilaç spesifik antikor varlığı tespit edilmiştir(118). Azatiyopürin veya metotreksat ile kombine tedavi, anti-ilâç antikorları geliştirme riskini azaltmıştır (rölatif risk infliksimab için 0 , 39 [% 95 CI 0 ,32–0 , 46]; adalimumab için 0 , 44 [0 , 31–0 , 64]; $p < 0 , 0001$ her ikisi için de).Bizim çalışmamızda da hastaların % 51'inde konvansiyonel immunmodülatör kullanımının olduğu görülmüştür. Bu yüzde 51lik grubun yüzde 31inde kullanılan ek immunmodülatör azatiopürin olmuştur. Biyolojik ajana direnç öyküsü bulunan hastalarla tek ilaç ile remisyon indüklenen hastalar arasında konvansiyonel immunsupresif kullanımı oranlarının farklı seviyelerde olmadığı görülmüştür($p=0,44$).

Yüksek CRP seviyelerinin CH aktivitesi ve ilaç yanıtı ile ilişkili olduğu hemen hemen bütün çalışmaların ortak sonucudur(7,8). Bizim çalışmamızda da ilk başvuru anındaki ($2,84 \pm 2,53$)mg/Lt, primer Direnç Anındaki ($3,69 \pm 2,18$) mg/Lt, sekonder direnç anındaki

(4,18±2,35) mg/lt CRP değerlerinin remisyon anındaki CRP değerine göre (0,41±0,39) anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,01).

Biyolojik ajanların immünesitesi ve bu immünesitenin klinik etkileri son yıllardaki veriler sayesinde daha iyi bilinen bir alan haline gelmiştir.Örneğin; Vermeire ve arkadaşlarının biyolojik ajanların immünesitesini incelediği 114 çalışmanın metaanalizinde IFX immünojenisite oranları % 0 ile% 65,3 arasında değiştiği saptanmıştır.(123) Ayrıca, anti-ilaç antikorları tespit edilen hastalarda remisyon elde etme ,remisyon sürdürme oranları daha düşük;infüzyon reaksiyonu gibi yan etkiler ise daha sıktır(123).Bizim çalışmamızda ülkemiz klinik şartlarında rutin olarak anti tnf ilaçların serum konsantrasyonları ya da ilaç spesifik antikor bakılması mümkün olmadığından belirtilen faktörler bir değişken olarak hesaba katılamamıştır.

2016 Avrupa Crohn ve Kolit Rehberinde bir anti-TNF ajanına karşı doğrulanmış yanıt kaybı görüldüğünde öncelikle doz optimizasyonu ile yönetilmesi gerektiğini belirtmektedir, eşdeğer olarak kabul edilen stratejilerse doz artışı veya doz aralığının kısaltılmasıdır. Doz optimizasyonu etkisiz ise, farklı bir anti tnf ajana geçilmesi önerilmektedir. Anti tnf ilaç düzeyleri ve ilaç spesifik antikor bakma imkanının bulunduğu koşullarda bu tetkiklerin sonucuyla karar verilmesi de önerilmektedir(124).Bizim çalışmamızın eksikliği olarak biyolojik ajana karşı yanıtızlık görülen hastalarda doz artışı veya doz aralıklarının kısaltılmasının klinik sonuçlara nasıl etki ettiğı değerlendirilmemiştir.Ayrıca aktif inflamasyonun takibi tedavi yanıtı açısından önemli bir labarotuvan veri olan dışkı kalprotektin düzeyi hastanemizde çalışılmadığı için değişken olarak yer verilememiştir.

6.SONUÇLAR

Crohn hastalığını kontrol altına almada ve yarattığı komplikasyonları azaltmada etkili olduğu gösterilmiş biyolojik ajanlar giderek artan sayıda hastada kullanılmaktadır.Değişik klinik senaryolarda etkinlik oranları, hangi hasta gruplarının bu tedavi için daha iyi bir aday olduğu,ajanların birbirine üstünlüğünün olup olmadığı,yan etki verileri tüm dünyada üzerine çokça araştırma yapılan konulardır.

Bizim çalışmamıza 1 Ocak 2010 – 1 Şubat 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Gastroenteroloji Polikliniği'nde ve kliniğinde CH tanısıyla takip edilmiş adalimumab,infliksimab,sertolizumab,vedolizumab tedavisini en az 12 hafta düzenli olarak almış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kriterlere uyan 152 hastanın yaş,cinsiyet takip süresi ,ilk tanıdan ne kadar süre sonra biyolojik ajan başlandığı,tedaviye direnç görüldüyse direnç anlarında ve remisyonadaki crp değerleri,ilaç tolerasyon durumları,CH komplikasyonuna bağlı operasyon öyküleri,varsa biyolojik ajan yanında verilen konvansiyonel immunmodülatör kullanımları,her bir ilaç için kullanım sırasına göre primer sekonder direnç ya da remisyon sonlanımlarından hangisinin görüldüğü,varsa kronik psikiyatrik ilaç kullanımı,hastaların Montreal sınıflamasına göre sınıflaması,tedavi öncesi ve tedavi sonrası kolonokopi yapılan hastaların SES-CD skorlaması verileri çıkarılmış ve uygun istatistiki yöntemlerle karşılaştırma yapılmıştır.

Biyolojik ajanlar arasında biyolojik ajan naif hastalarda kullanıldıklarında veya bir ajana karşı direnç sonrası 2. Sıra tedavi olarak kullanıldıklarında remisyona sokma oranları açısından bir fark olmadığı görüldü.. Jenerik İnfliksımab ve biyobenzer infliksımabın diğer biyolojik ajanlarla karşılaştırıldığında ilacı tolere edememe oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Tek ajanda remisyon indüklenen hastalarla en az bir kez biyolojik ajana karşı direnç öyküsü olan hastaların hastalık lokalizasyonu karşılaştırıldığında; direnç öyküsü olanlarda daha yüksek oranlarda ileokolonik tutulumlarının olduğu saptanmıştır

Tek ajanla remisyon indüksüyonu sağlanan hastalarda ise striktür ya da penetrasyon yaratmayan tipte hastalık daha sık görülmüştür.Psikiyatrik ilaç kullanımının ise biyolojik

ajana direnç öyküsü olan hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastalar, Crohn komplikasyonuna bağlı cerrahi geçirme öyküleri açısından karşılaştırıldığında cerrahi öyküsü olmayanlarda herhangi bir anti tnf ajana daha erken dönemde geçildiği görülmüştür. Biyolojik ajana karşı direnç öyküsü ile cerrahi öyküsü arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Yaş ve cinsiyet gibi demografik verilerle biyolojik ajanların genelinde direnç öyküsü arasında anlamlı istatistiksel fark gösteren bir ilişki saptanmamıştır. Yalnızca sertolizumab pegol kullanan grupta direnç görülenlerin remisyon indüksiyonu sağlanan gruba göre daha genç olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamız hasta kayıtlarına dayanan retrospektif yapılmış bir çalışmadır. Biyolojik ajanların sayısı giderek artmaktadır. Mevcuttaki ajanların ve yeni kullanıma girecek ajanların tedavi algoritmalarında yerlerinin kesinleştirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

- 1.Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004; 126:1518.
- 2.Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55:749.
3. Berry SK, Melmed GY. Quality indicators in inflammatory bowel disease. *Intest Res* 2018; 16: 43–47
4. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV. Incidence and prevalence of crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted county, Minnesota from 1970 through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 857-863.
- 5.Dağlı Ü. İnflamatuvar barsak hastalıklarının epidemiyolojisi. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları El Kitabı. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Derneği Yayınları, 2006: 5-10
6. Sandler RS, Loftus EV. Epidemiology of inflammatory bowel diseases. Sartor RB, Sandborn WJ, (eds). *Kirsner's Inflammatory Bowel Disease*. Philadelphia: Saunders, 2003: 245 -262
- 7.Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 379-389.
- 8.Colombel JF, Narula N, Biroulet PL. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017; 152: 351–361.

9. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C. Twin studies in inflammatory bowel disease—a review. *AJC* 2007; 6: 1-3.
10. Barret JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 2008; 40: 955-962.
11. Satsangi J, Morecroft J, Shah NB. Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 3-18.
12. Dejong MJ, Huibregtse R, Masclee AM. Patient-reported outcome measures for use in clinical trials and clinical practice in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 648-663.
13. Legaki E, Gazouli M. Influence of environmental factors in the development of inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 112–125.
14. Jones DT, Osterman MT, Bewtra M, Lewis JD. Passive smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2382-239
15. Cutolo M, Capellino S, Sulli A. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089: 538-547.
16. Sandborn WJ. The present and future of inflammatory bowel disease treatment. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 12: 438–441.

- 17.Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2925-2931.
- 18.Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491:119.
- 19.Loizidou CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489:220.
- 20.Ursell LK, Haiser HJ, Van Treuren W, et al. The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. *Gastroenterology* 2014; 146:1470.
- 21.Franzosa EA, Hsu T, Sirota-Madi A, et al. Sequencing and beyond: integrating molecular 'omics' for microbial community profiling. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13:360.
- 22.Sefik E, Geva-Zatorsky N, Oh S, et al. MUCOSAL IMMUNOLOGY. Individual intestinal symbionts induce a distinct population of ROR γ^+ regulatory T cells. *Science* 2015; 349:993.
- 23.Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006; 55:205.
- 24.Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol* 2012; 13:R79.
- 25.Sutton CL, Kim J, Yamane A, et al. Identification of a novel bacterial sequence associated with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119:23.

- 26.Lodes MJ, Cong Y, Elson CO, et al. Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn disease. *J Clin Invest* 2004; 113:1296.
- 27.Targan SR, Landers CJ, Yang H, et al. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128:2020.
- 28.Mow WS, Vasilias EA, Lin YC, et al. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126:414.
- 29.Elkadri AA, Stempak JM, Walters TD, et al. Serum antibodies associated with complex inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:1499.
- 30.Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell* 2015; 160:447.
- 31.Cadwell K, Patel KK, Maloney NS, et al. Virus-plus-susceptibility gene interaction determines Crohn's disease gene Atg16L1 phenotypes in intestine. *Cell* 2010; 141:1135.
- 32.Iliev ID, Funari VA, Taylor KD, et al. Interactions between commensal fungi and the C-type lectin receptor Dectin-1 influence colitis. *Science* 2012; 336:1314.
- 33.Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:481.

34. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:471.
35. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122:875.
36. Cury DB, Oliveira R, Cury MS. Inflammatory bowel diseases: time of diagnosis, environmental factors, clinical course and management a follow-up study in a private inflammatory bowel disease center. *J Inflamm Res* 2019; 12: 127–135.
37. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci* 2012; 57:1618.
38. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1982-1992.
39. Wordsworth P. Arthritis and inflammatory bowel disease. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2:87.
40. Qaiyum Z, Gracey E, Yao Y, Inman RD. Integrin and transcriptomic profiles identify a distinctive synovial CD8⁺ T cell subpopulation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:1566.
41. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:135.

- 42.Salmon JF, Wright JP, Murray AD. Ocular inflammation in Crohn's disease. *Ophthalmology* 1991; 98:480.
- 43.Keiler S, Tyson P, Tamburro J. Metastatic cutaneous Crohn's disease in children: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 604-609.
- 44.Heath MS, Loayza AG. Insights into the pathogenesis of Sweet's syndrome. *Front Immunol* 2019; 10: 414-415.
- 45.Burgdorf W. Cutaneous manifestations of Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5:689.
- 46.Tweedie JH, McCann BG. Metastatic Crohn's disease of thigh and forearm. *Gut* 1984; 25:213.
- 47.Abide JM. Metastatic Crohn disease: clearance with metronidazole. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64:448.
- 48.Konrad A, Seibold F. Response of cutaneous Crohn's disease to infliximab and methotrexate. *Dig Liver Dis* 2003; 35:351.
- 49.Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:805.
- 50.Lee FI, Bellary SV, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:962.
- 51.Hughes S, Williams SE, Turnberg LA. Crohn's disease and psoriasis. *N Engl J Med* 1983; 308:101.

52.Fausa O, Schrumpf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991; 11:31.

53.Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E, et al. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol* 2013; 19:7327.

54.Parente F, Pastore L, Bargiggia S, et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology* 2007; 45:1267.

55.Bessissow T, Le NH, Rollet K, et al. Incidence and Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Serum Biomarkers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22:1937.

56.Saroli Palumbo C, Restellini S, Chao CY, et al. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Inflammatory Bowel Diseases: A Cohort Study Using Transient Elastography. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25:124.

57.Pohjonen J, Nurmi R, Metso M. Inflammatory bowel disease in patients undergoing renal biopsies. *Clin Kidney J* 2019; 12: 645–651.

58.Gottlie M, Long B, Koyfman A. The evaluation and management of urolithiasis in the ED: A review of the literature. *Am J Emerg Med* 2018; 36: 699-706.

59.Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2009; 75: 585-595.

- 60.Arjenaki GM, Nasri H, Kopaei RM. Nephrolithiasis as a common urinary system manifestation of inflammatory bowel diseases; a clinical review and meta-analysis. *J Nephrothol* 2017; 6: 264–269.
- 61.Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemelä SE, et al. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37:71.
- 62.Semeao EJ, Stallings VA, Peck SN, Piccoli DA. Vertebral compression fractures in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112:1710.
- 63.Sostegni R, Daperno M, Pera A. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2007; 39:239.
- 64.Abdalla AO, Alluri D, Hassaballa M. A case of cerebral venous sinus thrombosis presenting during relapse of ulcerative colitis. *Am J Case Rep* 2019; 20: 419–422.
- 65.Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 336:357.
- 66.Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Cancer risks in Crohn disease patients. *Ann Oncol* 2009; 20:574.
- 67.Wang LH, Yang YJ, Cheng WC, et al. Higher Risk for Hematological Malignancies in Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Population-based Study in Taiwan. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:1313.
- 68.Assche VG, 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: 7–27.

69.Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:661.

70.Schoepfer AM, Trummel M, Seeholzer P, et al. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14:32.

71.Hood MM, Wilson R, Gorenz A. Sleep quality in ulcerative colitis: associations with inflammation, psychological distress, and quality of life. *Int J Behav Med* 2018; 25: 517–525.

72.Mumolo MG, Bertani L, Ceccarelli L. From bench to bedside: Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 3681–3694.

73.Prideaux L, Cruz DP, Ng SC, Kamm MA. Serological antibodies in inflammatory bowel disease systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1340-1355.

74.Yehuda SB, Axlerod R, Toker O. The association of inflammatory bowel diseases with autoimmune disorders: A report from the epi-IIRN. *J Crohn's Colitis* 2019; 13: 324–329.

75.Rameshshanker R, Arebi N. Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 16: 201-211.

76.Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 11-24.

77. Raman SP, Horton KM, Fishman EK. Computed tomography of Crohn's disease: The role of three dimensional technique. *World J Radiol* 2013; 5: 193–201.

78. Kim D, Taleban S. A comprehensive review of the diagnosis and pharmacological management of Crohn's disease in the elderly population. *Drugs Aging* 2019; 36: 607–624.

79. Melmed GY, Elashoff R, Chen GC, et al. Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn's disease: a nested, case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:602.

80. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology* 1985; 88:1818.

81. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1430.

82. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130:650.

83. Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, et al. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut* 2012; 61:1140.

84. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology* 2013; 145:996.

85. Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:599.
86. Goebell H, Wienbeck M, Schomerus H, Malchow H. Evaluation of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI) and the Dutch Index for severity and activity of Crohn's disease. An analysis of the data from the European Cooperative Crohn's Disease Study. *Med Klin (Munich)*. 1990 Oct 15;85(10):573-6. PMID: 2233586.
87. Duijvestein M, Battat R, Castele VN. Novel therapies and treatment strategies for patients with inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018; 16: 129–146.
88. Stein RB, Lichtenstein GR. Medical therapy for Crohn's disease: the state of the art. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 71-101
89. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:630-642.
90. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:3-12
91. Ünal H, Boyacıoğlu S. İnflammatuvar Bağırsak Hastalıklarında Diyet ve Nütrisyon. Dağlı Ü (ed.) İnflammatuvar Barsak Hastalığı, Ankara: Güneş Kitapevi, 2014: 191-202.

92.Gomollón F, Dignass A, Annese V. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 3-25.

93.Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, ColombelJF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial.*Lancet* 2002; 359: 1541-154994.

94.Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH,Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin GastroenterolHepatol* 2006; 4: 621-630

95.Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntoshD, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*2006; 130: 323-33

96.Schreiber S, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB,Bloomfield R,Sandborn WJ. Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease – subgroup results from a placebo-controlled study.*Aliment PharmacolTher* 2011; 33: 185-193

97.Nelson SM, Nguyen TM, McDonald JW, MacDonald JK. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 1;8(8):CD006097. doi: 10.1002/14651858.CD006097.pub3. PMID: 30068022; PMCID: PMC6513248.

98.Sands BE, Van Assche G, Tudor D, Akhundova-Unadkat G, Curtis RI, Tan T. Vedolizumab in Combination With Corticosteroids for Induction Therapy in Crohn's

Disease: A Post Hoc Analysis of GEMINI 2 and 3. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Jul 17;25(8):1375-1382. doi: 10.1093/ibd/izy384. PMID: 30615117; PMCID: PMC6635819.

99.Singh S, Heien HC, Sangaralingham LR, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Biologic-Naive Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016.

100.Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1349-62.

101.Osterman MT, Haynes K, Delzell E. Comparative effectiveness of infliximab and adalimumab for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 811-817.

102.Neuendorf Rachel, Harding Aubrey, Stello Noelle, HanesDouglas, Wahbeh Helan'e, Depression and anxiety in patients with Inflammatory Bowel Disease: A systematic review, *Journal of Psychosomatic Research* (2016

103.L. M. Kurina, M. J. Goldacre, D. Yeates, and L. E. Gill, "Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease," *Journal of Epidemiology and Community Health*, vol.55, no. 10, pp. 716–720, 2001.

104.Psychological Issues in Inflammatory Bowel Disease:An Overview M. S. Sajadinejad,1 K. Asgari,1 H.Molavi,1 M. Kalantari,1 and P. Adibi2*Gastroenterology Research and Practice*

105.Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens G, Wolf DC, Berg S, Maa JF, Petersson J, Robinson AM. Clinical Benefit of Long-Term Adalimumab Treatment in Patients With Crohn's Disease Following Loss of Response or Intolerance to Infliximab: 96-

Week Efficacy Data From GAIN/ADHERE Trials. *J Crohns Colitis*. 2018 Jul 30;12(8):930-938. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy050. PMID: 29697818; PMCID: PMC6065484.

106.Pagnini C, Siakavellas SI, Bamias G. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Efficacy of Induction Therapy with a Second Biological Agent in Anti-TNF-Experienced Crohn's Disease Patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2018 Jul 17;2018:6317057. doi: 10.1155/2018/6317057. PMID: 30116266; PMCID: PMC6079437.

107.Ishii-Watabe A, Kuwabara T. Biosimilarity assessment of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2019 Feb;34(1):64-70. doi: 10.1016/j.dmpk.2018.11.004. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30600193.

108.Meyer A, Rudant J, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Coste J. Effectiveness and Safety of Reference Infliximab and Biosimilar in Crohn Disease: A French Equivalence Study. *Ann Intern Med*. 2019 Jan 15;170(2):99-107. doi: 10.7326/M18-1512. Epub 2018 Dec 11. PMID: 30534946.

109.Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, Lundin KEA, Mørk C, Jahnsen J, Kvien TK; NOR-SWITCH study group. 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 Jun 10;389(10086):2304-2316. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5. Epub 2017 May 11. Erratum in: *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2286. PMID: 28502609.

110.Zhao S, Chadwick L, Mysler E, Moots RJ. Review of Biosimilar Trials and Data on Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Aug 9;20(10):57. doi: 10.1007/s11926-018-0769-6. PMID: 30094742; PMCID: PMC6097048.

111. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology* 2008;135:1493-9

112. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol* 2004;99:91-6.

113. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, et al. Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based studies. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:347-53.

114. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:948-54.

115. Connor V. Anti-TNF therapies: a comprehensive analysis of adverse effects associated with immunosuppression. *Rheumatol Int.* 2011 Mar;31(3):327-37. doi: 10.1007/s00296-009-1292-x. Epub 2009 Dec 16. PMID: 20013267.

116. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.

117. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1349-62.

118. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, Thomas A, Nice R, Perry MH, Bouri S, Chanchlani N, Heerasing NM, Hendy P, Lin S, Gaya DR, Cummings JRF, Selinger CP, Lees CW, Hart AL, Parkes M, Sebastian S, Mansfield JC, Irving PM, Lindsay J, Russell RK, McDonald TJ, McGovern D,

Goodhand JR, Ahmad T; UK Inflammatory Bowel Disease Pharmacogenetics Study Group. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;4(5):341-353. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30012-3. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30824404.

119. Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, et al. 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;41:613-23

120. Gisbert JP, Chaparro M. Use of a third anti-TNF after failure of two previous anti-TNFs in patients with inflammatory bowel disease: is it worth it? *Scand J Gastroenterol* 2015;50:379-86.

121. Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut* 2012;61:229-34.

122. Boktor M, Motlis A, Aravantagi A, et al. Substitution with Alternative Anti-TNFalpha Therapy (SAVANT)-Outcomes of a Crohn's Disease Cohort Undergoing Substitution Therapy with Certolizumab. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1353-61

123. Vermeire S, Gils A, Accossato P, et al.: Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018; 11: 1756283X1775035.

124. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al.; ECCO. 3rd European evidencebased Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017;11:3-25.

125.Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, Sostegni R, Rocca R, Pera A, Gevers A, Mary JY, Colombel JF, Rutgeerts P. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004 Oct;60(4):505-12. doi: 10.1016/s0016-5107(04)01878-4. PMID: 15472670.

126.Naganuma M, Hisamatsu T, Matsuoka K, Kiyohara H, Arai M, Sugimoto S, Mori K, Nanki K, Ohno K, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Hosoe N, Inoue N, Iwao Y, Ogata H, Kanai T. Endoscopic Severity Predicts Long-Term Prognosis in Crohn's Disease Patients with Clinical Remission. *Digestion.* 2016;93(1):66-71. doi: 10.1159/000441767. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26789838.

127.Ferrante M, Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens GR, van der Woude CJ, Danese S, Diamond RH, Oortwijn AF, Tang KL, Miller M, Cornillie F, Rutgeerts PJ; International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases. Validation of endoscopic activity scores in patients with Crohn's disease based on a post hoc analysis of data from SONIC. *Gastroenterology.* 2013 Nov;145(5):978-986.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.08.010. Epub 2013 Aug 14. PMID: 23954314.

128.Inflamatuvar Barsak Hastalığı Tanılı Olgularda Adalimumab ve İnfliksimab Tedavisine Yanıtın Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi,Uzmanlık Tezi Dr. Aykut BULU, Tez Danışmanı Prof. Dr. Mehmet Yalnız ,ELAZIĞ 2020