



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA BİYOLOJİK AJAN
KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

DR. EZGİ PAYAS
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. ORHAN SEZGİN

MERSİN-2018



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA BİYOLOJİK AJAN
KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

DR. EZGİ PAYAS
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. ORHAN SEZGİN

MERSİN-2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, başta değerli tez danışmanım Prof. Dr. Orhan Sezgin ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Engin Altıntaş'ın nezdinde tüm öğretim üyelerine saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve tecrübeleri ile tez çalışmamın tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı Dr. Mehmet Reşit Asoğlu'na teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanma süreci ve asistanlık eğitimim boyunca her türlü fedakarlığı ve hoşgörüyü gösteren annem ve babama teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|----|
| 1. ÖZET | 5 |
| İNGİLİZCE ÖZET | 9 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 12 |
| 2.1. Tanım | 12 |
| 2.1.1. Epidemiyoloji | 12 |
| 2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez | 13 |
| 2.2. Ülseratif Kolit | 14 |
| 2.2.1. Patoloji | 14 |
| 2.2.2. Klinik Özellikler | 14 |
| 2.2.3. Görüntüleme | 15 |
| 2.3. Crohn Hastalığı | 18 |
| 2.3.1. Patoloji | 18 |
| 2.3.2. Klinik Özellikler | 18 |
| 2.3.3. Görüntüleme | 23 |
| 2.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Bulgular | 25 |
| 2.4.1. Ekstraintestinal Bulguların Patogenezi | 25 |
| 2.5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Laboratuvar Bulguları | 27 |
| 2.5.1. C-Reaktif Protein (CRP) | 27 |
| 2.5.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) | 27 |
| 2.5.3. Lökosit Sayısı | 27 |
| 2.5.4. Trombositler ve Pıhtılaşma Faktörleri | 28 |

| | |
|--|----|
| 2.5.5. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) | 28 |
| 2.5.6. Fekal Kalprotektin | 28 |
| 2.5.7. Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Platelet/Lenfosit Oranı | 28 |
| 2.5.8. Diğer Belirteçler | 29 |
| 2.6. İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarının Komplikasyonları | 29 |
| 2.6.1. Ülseratif Kolitin Komplikasyonları | 29 |
| 2.6.1.1. Fulminan Kolit | 29 |
| 2.6.1.2. Şiddetli Kanama | 29 |
| 2.6.1.3. Toksik Megakolon | 30 |
| 2.6.1.4. Perforasyon | 30 |
| 2.6.1.5. Striktür | 30 |
| 2.6.2. Crohn Hastalığının Komplikasyonları | 30 |
| 2.6.2.1. Obstrüksiyon | 30 |
| 2.6.2.2. Fistülizan Hastalık | 31 |
| 2.7. İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Kolon Kanseri | 31 |
| 2.8. İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Tedavi | 32 |
| 2.8.1. Aminosalisilatlar | 31 |
| 2.8.2. Steroidler | 32 |
| 2.8.3. Pürin Analogları | 33 |
| 2.8.4. Metotreksat (MTX) | 33 |
| 2.8.5. Siklosporin | 34 |
| 2.8.6. Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF-alfa) İnhibitörleri | 34 |
| 2.8.6.1. İnfliksimab | 35 |
| 2.8.6.2. Adalimumab | 35 |
| 2.8.6.3. Certolizumab Pegol | 35 |
| 2.8.7. Vedolizumab | 35 |

| | |
|--|-----|
| 2.8.8. Natalizumab | 35 |
| 2.9. Biyolojik Ajanların Yan Etkileri | 36 |
| 2.10. Anti-TNF Antikor Grubu Ajanların Yan Etkileri | 36 |
| 2.10.1. İmmun Yanıt | 36 |
| 2.10.1.1. İnfüzyon Reaksiyonları | 37 |
| 2.10.1.2. İnjesiyon Yeri Reaksiyonları | 37 |
| 2.10.1.3. Otoimmunité | 37 |
| 2.10.1.4. Antikor Oluşumu | 38 |
| 2.10.2. İnfeksiyonlar | 38 |
| 2.10.3. Malignite | 39 |
| 2.11. İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Tedavi Yönetimi | 40 |
| 2.11.1. Crohn Hastalığı'nda Tedavi Yönetimi: Step Up ve Top Down | 41 |
| 2.11.2. Ülseratif Kolitte Tedavi Yönetimi: Step Up ve Top Down | 45 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 46 |
| 3.1. İstatistiksel Analiz | 46 |
| 4. BULGULAR | 47 |
| 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri | 47 |
| 4.2. Hastaların Klinik Özellikleri | 48 |
| 4.3. Hastaların Laboratuvar Sonuçlarının Zaman İçerisindeki Dağılımı | 56 |
| 5. TARTIŞMA | 63 |
| KAYNAKLAR | 74 |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | 98 |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | 100 |
| GRAFİKLER DİZİNİ | 100 |
| TABLolar DİZİNİ | 101 |

1. ÖZET

Giriş ve Amaç

Bu çalışmada; bölgemizde üçüncü basamak sağlık merkezi olan kliniğimizde, son on beş yılda inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) nedeniyle biyolojik ajan tedavisi alan hastaların demografik bilgilerinin ve tedavi sonuçlarının sunulmasını ve ülkemiz verilerinin oluşumuna katkıda bulunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Bu retrospektif çalışmada, 2002-2017 yılları arasında Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Gastroenteroloji Kliniği'ne kabul edilen, 18-70 yaş arasındaki, İBH nedeniyle biyolojik ajan (infliksimab, adalimumab, vedolizumab) tedavisi uygulanan hastaların kayıtları incelendi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, tedavi süreçleri ve uygulanan biyolojik ajanların etkinliği ve yan etki profilleri değerlendirildi. İnflamatuvar belirteçler biyolojik ajan tedavisinin hemen öncesinde ve sırasıyla 0-3, 3-6, 6-12 ve 12-18 ay aralıkları ile ölçüldü. İBH'nin tedavisinde biyolojik ajan kullanımı ile bu belirteçlerdeki değişimler arasındaki ilişkiler incelendi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 75 hasta dahil edildi. Bu hastaların 40'ında Crohn hastalığı (CH) ve 35'inde ülseratif kolit (ÜK) mevcuttu. Çalışma popülasyonunun %66.6'sı kadın, %33.4'ü erkekti ve ortalama yaşı 40.4±11.6 idi.

Biyolojik ajana geçişin en sık sebebi non-biyolojik tedaviye dirençti (%62.1) ve bunu artrit takip etti (%14.8). Tanıdan biyolojik ajana geçene kadar geçen sürenin ortalaması CH için $73,5 \pm 90,5$ ay, ÜK için $50,1 \pm 38,5$ ay idi; bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.137$). Biyolojik ajana geçilmeden önce en sık kullanılan ajanlar oral mesalazin, azatioprin ve oral steroiddi. Biyolojik ajanlar arasında, en sık tercih edilen başlangıç tedavisi adalimumab idi (%61.3). Tanıdan biyolojik ajana geçene kadar geçen sürelerin ortalamaları ajan tipine göre farklılık göstermedi ($p=0.0628$).

Ekstraintestinal tutulum, biyolojik ajan değişimi, biyolojik ajan uygulama sıklığı değişimi, biyolojik ajan yan etki sıklığı açısından CH ve ÜK hastalarının dağılımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.333$). Hastaların %10.8'inde (8 hasta) çeşitli nedenlerle bir biyolojik ajandan diğerine geçilmişti. Tüm hasta grubunun %2.7'sinde (2 hasta) biyolojik ajan uygulama sıklığında değişiklik yapılmıştı. Hastaların %6.7'sinde (5 hasta) biyolojik ajanlara bağlı çeşitli yan etkiler gelişmişti.

Ortalama serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri hem tüm hastalarda hem de hastalık gruplarında tedaviye başlandıktan sonra zaman içinde önemli ölçüde düştü ($p=0.001$). Özellikle, ortalama CRP seviyesinin tedaviye başladıktan sonraki ilk üç aylık periyot içerisinde belirgin düştüğü; ancak 3 aydan sonraki değişimin stabil kaldığı ve bunu koruduğu görüldü. Bununla birlikte, ortalama CRP değeri hiçbir zaman laboratuvarımızda alt sınır değeri olarak belirlenen 5 mg/dL'nin altına düşmedi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CH grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma göstermesine rağmen; ÜK hastalarında bu düşüş anlamlı değildi. Ortalama serum platelet

sayısının hem ÜK hem CH gruplarında ilk üç ay içerisinde anlamlı derecede düştüğü; üç aydan sonra ise stabil bir patern gösterdiği görüldü.

Ortalama serum fibrinojen düzeyleri ile nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranlarındaki değişimler, tüm hasta grubunda ve hasta grupları arasında tedavi seyri sırasında istatistiksel anlamlı bir farklılık göstermedi. Ortalama eritrosit dağılım genişliği (RDW) değeri, tedavi başlangıcından 18. aya kadar geçen sürede tüm hastalar değerlendirildiğinde anlamlı olarak azaldı ($p=0.0001$). Ancak bu azalma ÜK grubunda anlamlı bulunmazken; CH grubunda anlamlı bulundu.

Sonuçlar

Bu çalışmanın sonuçlarına göre; çalışma popülasyonumuzun çoğunu erkek hastalar oluşturuyordu. Biyolojik ajana en sık geçiş sebepleri non-biyolojik ajanlara direnç ve artritti. Aynı zamanda, artrit literatürle uyumlu bir şekilde en sık görülen ekstraintestinal bulguydu. Ekstraintestinal tutulum ve biyolojik ajanlar arası değişim oranları ile biyolojik ajan uygulama ve yan etki sıklıkları açısından CH ve ÜK grupları arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Ayrıca, tedaviyi kesmeyi gerektiren herhangi bir ciddi yan etki görülmedi. Serum CRP seviyesi ve/veya PLT sayısının, İBH olan hastalarda biyolojik ajan tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde yararlı belirteçler olduğu bulundu. ESH ve/veya RDW değerlerinin kullanımının ise sadece CH olgularında faydalı olabileceği bulundu. Çalışmamızda incelenen diğer belirteçlerin İBH olan hastalarda biyolojik ajan tedavisine yanıtı ön görmede ek bir avantaj sağlamadığı saptandı. İBH olgularında biyolojik ajanlara yanıtın

değerlendirilmesinde inflamatuvar belirteçlerin rolünün daha iyi anlaşılması için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Crohn hastalığı, ülseratif kolit, biyolojik ajan, inflamatuvar belirteç



ABSTRACT

Aim

In this study, we aimed to present the demographic data and treatment outcomes of patients treated with biological agents due to inflammatory bowel disease (IBD) in a tertiary care center located in our region during the past fifteen years and contribute to generating our country database.

Materials and methods

In this retrospective study, the medical records were examined for patients aged between 18 and 70 years who were admitted to the Gastroenterology Clinic of Health Research and Application Center of Mersin University from 2002 to 2017 and treated with biological agents (infliximab, adalimumab, and/or vedolizumab) due to IBD. patients' demographic and clinical characteristics, the course of treatment and the effectiveness and adverse effect profiles of the biological agents were evaluated. Inflammatory markers were measured immediately before the biological agent treatment and subsequently 0-3, 3-6, 6-12 and 12-18 month intervals the following the treatment. The relationships between the use of biological agent in the treatment of IBD and changes in these markers were examined.

Results

A total of 75 patients were included in the study. Of these, 40 had Crohn's Disease (CD) and 35 had Ulcerative Colitis (UC). Of the study population, 66.6% were female, 33.4% were male, and the mean age was 40.4 ± 11.6 years.

The most common reason for transitioning to biologic agents was the resistance to non-biologic agents (62.1%), followed by arthritis (%14.8). The average elapsed time from the diagnosis to the transition to biologic agents was 73.5 ± 90.5 months for CD and 50.1 ± 38.5 months for UC and this difference was not statistically significant ($p=0.137$). The most commonly used agents before the transition to biologic agents were oral mesalazine, azathioprine and oral steroid. Among the biologic agents, the most commonly preferred initial agent was adalimumab (61.3%). The average elapsed time from the diagnosis to the

transition to a biological agent did not differ in terms of the type of biologic agent ($p=0.0628$).

No statistical difference existed between the CD and UC groups in terms of the rates of extraintestinal involvement and switching between biologic agents in addition to the administration intervals of biologic agents and the frequencies of their side effects ($p=0.333$). Of all patients, %10.8 (8 patients) were required to be switching between the biologic agents for varied reasons, %2.7 (2 patients) were required to change the administration intervals of any biological agents, and %6.7 (5 patients) developed a variety of adverse effects secondary to the biologic agents.

The mean serum C-reactive protein (CRP) level significantly dropped in the course of time after the beginning of treatment in both all patients and the patient groups ($p = 0.001$). In particular, the mean CRP level substantially fell within a period of the first three months after the beginning of treatment; however, it was noted that CRP level remained stable, thereafter. However, the mean CRP value never fell below 5 mg/dL, which was the lower threshold of CRP for our laboratory. Although erythrocyte sedimentation rate (ESR) showed a statistically significant decrease in the CD group, this decrease was not significant in the UC group. The mean serum platelet (PLT) counts significantly decreased in the first three months after the beginning of treatment in both the UC and CD groups; it showed a stable pattern after the first three months.

The mean serum fibrinogen levels and the changes in neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios did not show a statistical difference in all patients and between the patient groups during the course of treatment. The mean red cell distribution width (RDW) value significantly decreased in all patients during the time, from the initiation of treatment until 18th month ($p=0.0001$). However, this decrease was found not to be significant in the UC group but in the CD group.

Conclusions

Based on the results of this study, the majority of our study population composed of male patients. The most common reasons for transitioning to

biological agents were the resistance to non-biological agents and arthritis. In addition, arthritis was the most common extraintestinal finding, which was in accordance with the literature. There were no differences between the CD and UC groups in terms of the rates of extraintestinal involvement and switching between biological agents in addition to the administration intervals of biological agents and the frequencies of their side effects. There were no any serious adverse events necessitated stopping the treatment. It was found that serum CRP level and/or PLT counts were useful markers in the assessment of treatment response in patients with IBD who received biological agents. The use of ESR and/or RDW was beneficial in only patients with CD. The other markers examined in our study were found not to provide an additional advantage in the assessment of treatment response to biological agents in patients with IBD. Prospective studies are needed to better understand the role of inflammatory markers in the assessment of response to biological agents in cases with IBD.

Keywords; inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, biologic agent, inflammatory markers

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

İBH çevresel, genetik ve immunregülatuar faktörlerin birlikte ve karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıkar. ÜK ve CH İBH'nin iki ana bileşenidir. ¹ ÜK ile CH ayırıcı tanısı klinik, radyolojik, endoskopik, histopatolojik incelemelerle yapılmasına rağmen bu kriterler iki durumu ayırt etmede yeterli olmayabilir. Bu durumda "indetermine kolit" tanımı kullanılır. ²

ÜK, kolonun mukozal tabakasında sınırlı olan, tekrarlayan ataklar halinde seyreden kronik inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. Hemen tüm vakalarda tipik olarak rektum tutulmuştur ve kolonun proksimal segmentlerine doğru devamlı ve atlamasız bir şekilde ilerleyebilir. CH, transmural inflamasyon ve atlamalı lezyonlar ile karakterize olan, tüm gastrointestinal kanalı tutabilen, kronik, granülomatöz inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. Tüm gastrointestinal kanalı etkileyebilmekle beraber en sık tutulan bölgeler terminal ileum ve proksimal kolondur. Hastalığın transmural tutulum özelliği gastrointestinal kanalda fibrozis gelişimine ve buna bağlı luminal darlıklara yol açabilmektedir. Bu yüzden hastaların bir kısmı ÜK hastalarından farklı olarak tıkaçıcı semptomlar ile başvurabilmektedir. Daha önemlisi aynı transmural tutulum özelliği, hastalığın perianal/enteral fistüller veya apse formasyonları ile komplike olmasına sebep olabilmektedir. ^{3,4}

2.1.1. Epidemiyoloji

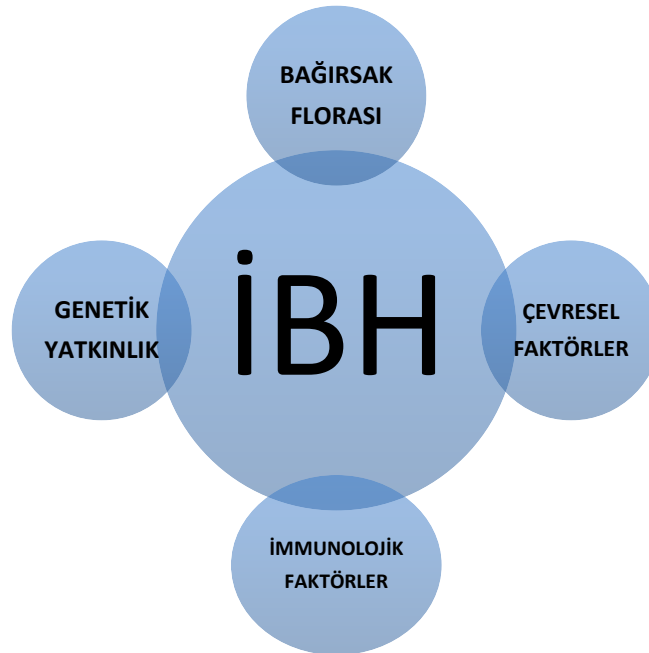
Halen sebepleri bilinmese de dünyada İBH görülme sıklığı artmaktadır. ⁵ Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika gibi insidansın yüksek olduğu bölgelerde ÜK ve CH insidans ve prevalansı stabilize olmaya başladıysa da Güney Avrupa, Asya ve gelişmekte olan ülkelerin çoğunda artmaya devam etmektedir. ⁶ Hastalık kuzey ve sanayileşmiş bölgelerde daha yüksek oranda görülür. Kafkasyalılar ve Askenazi Yahudilerinde ise daha yaygındır. ⁷ Avrupa'da ÜK 1962'de yılda 100.000 kişinin 6'sında görülürken 2010'da yılda 100.000 kişinin 9.8'inde; CH ise yılda 100.000 kişinin 1'inde görülürken 2010'da 100.000 kişinin 6.3'ünde görülmüştür. ⁸

Türkiye’de popülasyona dayalı çalışma yoktur. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Derneği tarafından, 2004-2007 yılları arasında, hastane verilerine dayalı epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Çalışmaya 10 ilden 19 merkez katılmıştır. Toplam 3954 olgu değerlendirilmiştir. Olguların %74’ü ÜK, %25’i CH olup, insidansları sırasıyla 4.1/ 10⁵ ve 2.6/10⁵ olarak bildirilmiştir.⁹

Trakya Bölgesi’nde ülseratif kolit prevalansı üzerinde yapılan bir çalışma önemli veriler ortaya çıkarmıştır. Bu, 1998-2001 döneminde yapılan bir çalışmadır. O zaman Trakya’nın (Edirne, Kırklareli, Tekirdağ) nüfusu 1.286.864’tür. ÜK hastalarının yıllık insidansı 1998 için 100.000’de 0,59, 1999 için 100.000’de 0,89, 2000 için 100.000’de 0,69 olarak bulunmuştur. Prevalans ise genel olarak 100.000’de 4,9 (eski ve yeni olgular) olarak bulunmuştur.¹⁰

2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez

İBH, kronik nüks eden intestinal inflamasyon ile karakterizedir. İBH'nin bireyin genetik yatkınlığının tetiklediği, bağırsaktaki mikroplara karşı bir anormal ve devam eden bağışıklık tepkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. İBH'nin etiyojisi büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, genetik, çevresel veya mikrobik faktörler ile bağışık yanıtlar arasında karmaşık bir etkileşim söz konusudur (Şekil 1) .¹¹



Şekil 1: İBH'nin etiyojisi

2.2. Ülseratif Kolit

2.2.1. Patoloji

ÜK, kolon mukozasının yaygın, yüzeysel inflamasyonu ile karakterizedir. Kolon mukozasındaki inflamasyon rektumdan başlar ve proksimal kolon segmentlerine doğru yayılım gösterir. İnce bağırsak mukozası inflamasyona katılmaz ancak özellikle bazı ekstensif yayılım gösteren olgularda, kolon mukozasındaki benzer şekilde distal ileumda yüzeysel inflamasyon bulguları görülebilir.¹²

ÜK'de yaygın mukozal distorsiyon (kısalmış ve dallanmış kriptler) ve bazal plazmositoz ile transmukozal inflamasyon görülür. Aktivite bazı kriptlerin duvarını infiltre eden nötrofillerin varlığı ile tanınabilir.¹³

Stenoz, fistül ve bağırsak duvar kalınlığında artış nadiren görülür. Akut formda mukozal yüzey kanlı ve çok sayıda peteşi ile dolu olabilir.¹³

2.2.2. Klinik Özellikler

Anamnezde ilk sorgulanması gerekenler geçmişte ishal ve kanama semptomları, son dönemde hastanın tuvalet ihtiyacı, tuvaletini tutamama, tenezm, gece ishali, kilo kaybı, artrit, bel ağrısı, cilt tahrişi, göz iltihabı ve ağızda ülserasyon gibi bilgilerdir. Daha sonra alışkanlıklar (sigara kullanımı, vs.), seyahatler, enfeksiyonlar, kullanılan ilaçlar, aile öyküsü ve kanser geçmişi sorgulanmalıdır. Kadınların menstrual geçmişi de yararlı bilgiler arasındadır.¹⁴

ÜK'nin kardinal semptomları kanlı diyare, acil dışkılama ihtiyacı ve tenezmdir. Hafif distal kolitte rektal kanama olmayabilir ve bu durum irritabl bağırsak sendromunu taklit edebilir. Alt kadrarlarda karın ağrısı olabilir ancak şiddetli ağrı ancak şiddetli kolit durumlarında ortaya çıkar.¹⁵

Toksik megakolon, şiddetli ülseratif kolitte kolonun obstrüktif olmayan parsiyel ya da total dilatasyonu (kolon çapı > 5.5 cm) ile karakterize; toksemi bulgularının eşlik ettiği bir durumdur.¹⁶

2.2.3. Görüntüleme

Transabdominal ultrasonografi (US) günlük uygulamalarımızda yıllardır rutin kullandığımız ve her geçen gün kullanım alanı daha da artan değerli bir tetkik aracıdır. Sanki karın duvarını kaldırmış ve içindeki organlara direkt bakıyormuşuz gibi büyük bir olanağı bize sunan ultrasonografi, kolay ulaşılabilirliği, nispeten ucuz olması, iyonizan radyasyon içermemesi, noninvaziv olması ve her ortamda tekrar tekrar yapılabilmesi nedeniyle temel tetkik ve bazen de girişim aracı olup, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında hikaye ve fizik muayene ardından ilk değerlendirme aracımız olmalıdır.

ÜK temel olarak rektumun hastalığıdır (olguların %95'inde rektum tutulumu vardır) ve en kolay tanı yöntemi kolonun proktoskop veya esnek bir sigmoidoskop ile incelenmesidir. Radyografik inceleme, karın radyografisi dışında yerini tamamıyla endoskopik incelemelere bırakmıştır.¹⁷

ÜK'de endoskopide tipik olarak eritem, ödem, damarsal düzenin kaybolması, mukozada granülasyon, spontane kanamaya eğilim, yalancı polipler, erozyonlar ve ülserler görülebilir. Hastalık yayılımı rektum bölgesinde başlayıp proksimale ilerleyen kesintisiz bir iltihaba neden olur.¹⁸

ÜK'deki hastalık aktivitesi hem klinik hem de endoskopik özellikler içeren çeşitli araçlar kullanılarak kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Bu skora sistemleri ÜK hastalarında incelenen tedavilere verilen yanıtların sistematik olarak değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Son çalışmalarda endoskopik hastalık aktivitesi için en sık kullanılan skora sistemi Mayo skorudur.¹⁹

Mayo Skoru, dışkı frekansı, rektal kanama, esnek proktosigmoidoskopi veya kolonoskopi bulguları ve doktorun değerlendirmesi olmak üzere dört kategorideki alt ölçeklerin bir bileşimidir ve toplam skor 0-12 arasındadır (20). Mayo Skorunun endoskopik bileşeninde, normal mukoza veya inaktif ÜK için 0 puan; hafif derecede mukozal kırılganlık, azalmış vasküler patern ve mukozal eritem ile birlikte olan hafif hastalık için 1 puan verilir. 2 puan, mukozal kırılganlık, erozyon, vasküler paternin kaybı ve belirgin eritem ile orta şiddette hastalığa işaret eder; ve 3 puan ülserasyon ve spontan kanamayı gösterir (Tablo 1).²⁰

Klinik şiddetin belirlenmesi için Truelove-Witts kriterleri de kullanılmaktadır (Tablo 2).^{21, 22}

Basit Klinik Kolit Aktivite İndeksi 1998 yılında kolit alevlenmelerinin ilk değerlendirilmesinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir (Tablo 3).²³

Tablo 1: Mayo Skorlaması²⁰

| Skor | Dışkı Frekansı | Rektal Kanama | Endoskopik Bulgular | Doktorun Değerlendirmesi |
|------|-------------------------|-----------------|-----------------------------|--------------------------|
| 0 | Normal | Yok | Normal | Normal |
| 1 | Normalden 1-2/gün fazla | İnce çizgilenme | Hafif frajil mukoza | Hafif |
| 2 | Normalden 3-4/gün fazla | Aşkar | Orta derecede frajil mukoza | Orta dereceli |
| 3 | Normalden 5/gün fazla | Çoğunluğu kan | Spontan kanama | Ciddi |

Tablo 2: Truelove-Witts Kriterleri²¹

| | Hafif | İlımlı | Ciddi |
|-----------------|-----------|-----------|----------------|
| Kanlı gaita/gün | <4 | 4-5 | ≥6 |
| Nabız | <90/dk | ≤90/dk | >90/dk veya |
| Vücut sıcaklığı | <37.5 | <37.8°C | >37.8 °C veya |
| Hemoglobin | >11.5g/dl | ≥10.5g/dl | <10.5g/dl |
| Sedimentasyon | <20 mm/sa | <30 mm/sa | ≥30 mm/sa veya |
| CRP | Normal | ≤30 mg/L | >30 mg/L |

Tablo 3: Basit Klinik Kolit Aktivite İndeksi ²³

| SEMPATOM | SKOR |
|------------------------------------|------------------------|
| Defekasyon sıklığı (gündüz) | |
| 1-3 | 0 |
| 4-6 | 1 |
| 7-9 | 2 |
| >9 | 3 |
| Defekasyon sıklığı (gece) | |
| 1-3 | 1 |
| 4-6 | 2 |
| Acil defekasyon ihtiyacı | |
| Sıkışma hissi | 1 |
| Hemen gitmek | 2 |
| İnkontinans | 3 |
| Gaitada kan | |
| Bulaşık şekilde | 1 |
| Nadiren belirgin | 2 |
| Genellikle belirgin | 3 |
| Genel iyilik hali | |
| Çok iyi | 0 |
| Normalin biraz altında | 1 |
| Kötü | 2 |
| Çok kötü | 3 |
| Çok çok kötü | 4 |
| Ekstrakolonik belirtiler | 1 (Her bir bulgu için) |

2.3. Crohn Hastalığı

2.3.1. Patoloji

CH mukozal ülserasyon ve inflamasyon ile karakterize olup, gastrointestinal sistem boyunca herhangi bir yeri tutabilir; ancak en sıklıkla distal ince bağırsağı etkiler. Ayırt edici özellikler arasında, bağırsak duvarını tam kat tutan transmural inflamasyon ile lenfoid agregat ve granülomlarla ilişkili bir inflamatuvar cevap bulunmaktadır.²⁴

Ödematöz mukoza zeminindeki transvers ve longitudinal ülserler tipik “kaldırım taşı görüntüsü”nü oluşturur. Ülserasyonlar ince bağırsağın mezenterik kısmında daha sık görülür. Ülserler derin yerleşimli olup muskularis propriaya ulaşabilir veya muskularis propriayı aşarak apselere ve diğer bağırsak segmentlerine ya da komşu organlara uzanan fistüllere sebep olabilir.¹³

2.3.2. Klinik Özellikler

CH'nin sık görülen semptomları karın ağrısı, diyare, yorgunluk, ateş, gastrointestinal kanama ve kilo kaybıdır. Semptomların başlangıcı, ciddiyeti ve biçimi, özellikle de bağırsak hareketlerinin sıklığını ve tutarlılığı ele alınmalıdır. Risk faktörleri ve muhtemel alternatif teşhisleri hedef alan tarih, son seyahatleri, antibiyotiklere maruziyeti, gıda intoleransı, ilaçları, sigara içimi ve ailenin inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü sorgulanmalıdır Ayırıcı tanısı oldukça geniştir (Tablo 4).²⁵

Tablo 4: Crohn Hastalığı Ayırıcı Tanısı²⁵

| |
|--|
| Çölyak hastalığı |
| Kronik pankreatit |
| Kolorektal kanser |
| Divertikülit |
| İnfeksiyonlar (Yersinia, Mikobakteriler) |
| İrritabl bağırsak hastalığı |
| İskemik kolit |
| İnce bağırsağın lenfoması |
| Sarkoidoz |
| Ülseratif kolit |

CH belirti ve bulguları hastalığın şiddeti, yaygınlık derecesi ve tutulan organa göre değişir. İleum tutulumu olan hastalarda yaygın kolik tarzda ya da sağ alt kadranda ağrı olur. Ağrı defekasyon sonrası geçer. Sağ alt kadranda ele gelen kitle olabilir. Yumuşak ve sık dışkılama görülebilir. Kolon tutulumu genelde sağ kolon tutulumu şeklindedir. Kolon tutulumu olan hastalarda da diyare ve karın ağrısı görülür. Rektum tutulumu nadir olduğundan tenezm nadir bir semptomdur.²⁶

Bu hastalıktaki transmural tutulum striktür ve fistül gibi bağırsak komplikasyonlarına eğilim yaratır. CH'deki inflamasyon şekli ÜK'deki gibi yüzeysel lezyonlar şeklinde olabileceği gibi, bağırsak duvarını penetre eden fibröz-striktürel oluşumlara, mezenterik inflamatuvar kitlelere ya da bağırsakları çepeçevre saran apselerin eşlik ettiği fistüllere neden olabilir.²⁷

CH'nin fenotip alt sınıflandırılması konuları son yıllarda gözden geçirilmiştir. 1991'de Roma'da raporunu yayınlayan Uluslararası Çalışma Grubu, anatomik dağılım, operatif geçmiş ve klinik davranışa (inflamasyon, fistülizasyon veya stenotik hastalık) dayanan bir sınıflandırma önermişti. Bununla birlikte, bu sınıflandırma sonraki yıllarda klinik uygulama için uygun görülmedi ve 1998'de Viyana'daki Dünya Gastroenteroloji Kongresi, bu sınıflamanın tekrar gözden geçirilmesi ve yeniden analizi için bir fırsat sağladı. Sonuçta ortaya çıkan Viyana sınıflaması, başlangıç yaşını, hastalık yeri ve davranışını içeriyordu. Viyana sınıflandırması hala klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmamasına rağmen, araştırmacılar giderek ona geri döndüler ve uygulanabilirliğini ve faydasını değerlendirdiler. Viyana sınıflamasının Montreal revizyonunda, tanı yaşı, lokasyon ve davranış olan üç belirleyici parametre değiştirilmedi ancak bu kategorilerin her birinde değişiklikler yapıldı(Tablo 5)^{28, 29}

Tablo 5: Crohn hastalığı için Viyana ve Montreal Sınıflaması ²⁹

| | VİYANA | MONTREAL |
|------------------|--|--|
| TANI YAŞI | A1 40 yaş altı A2 40 yaş üstü | A1 16 yaş altı A2 17-40 yaş arası A3 40 yaş üstü |
| LOKASYON | L1 ileal L2 kolonik L3 ileokolonik L4 daha yukarı bölge | L1 ileal L2 kolonik L3 ileokolonik L4 daha yukarı bölgede izole hastalık* |
| DAVRANIŞ | B1 striktürel- penetroan değil B2 striktürel B3 penetroan | B1 striktürel- penetroan değil B2 striktürel B3 penetroan p perianal hastalık † |

* L4 eşlik eden üst gastrointestinal hastalık mevcut olduğunda L1-L3'e eklenebilecek bir modifikatördür.

† Eşlik eden perianal hastalık olduğunda B1-B3'e "p" eklenir.

Tedavi etkinliğinin değerlendirilebilmesi, tedavi öncesi hastalık ciddiyetinin ve tedavi sonrası düzelme oranlarının standart şekilde değerlendirilip yorumlanabilmesi için hastalık aktivite indeksleri oluşturulmuştur. Bu indekslerden biri ve en sık kullanılanı 1976 yılında tanımlanan Crohn's Disease Activity Index (CDAI), diğeri ise 1980 yılında tanımlanan Harvey-Bradshaw İndeksi'dir (HBI). CDAI'nın her 100 puanı HBI'nın 3 puanına denk gelmektedir. CDAI<150 remisyon olarak kabul edilirken, HBI<4 remisyon olarak kabul edilmektedir (Tablo 6, Tablo 7, Tablo 8).³⁰

CH için Simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD) yaygın kullanım alanı bulmuş bir skorum sistemidir (Tablo 9).³¹

Tablo 6: Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI) hesaplanırken göz önünde bulundurulan parametreler ve ağırlık katsayıları³⁰

| Klinik veya Laboratuvar Değişkenleri | Faktör Ağırlık Katsayısı |
|--|--------------------------|
| Yedi gün boyunca her bir gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı | X 2 |
| Yedi gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arasında değerlendirilerek) | X 5 |
| Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0: iyi; 4: çok kötü) | X 7 |
| Komplikasyon varlığı | X 20 |
| İshal nedeni ile loperamid veya opiat alımı | X 30 |
| Abdominal kitle varlığı (0: yok; 2: şüpheli; 5: kesin) | X 10 |
| Hematokrit (erkek için <%47 kadın için <%42) | X 6 |
| Hasta kilosundaki standart sapma | X 1 |

Tablo 7: Crohn hastalığı aktivite indeksine göre hastalık ciddiyetinin belirlenmesi ³⁰

| | |
|---|---|
| Asemptomatik remisyon (CDAI<150) | Hasta spontan, medikal veya cerrahi tedavi sonrası asemptomatiktir. Steroid tedavisi altında asemptomatik hastalar remisyonda kabul edilmez. |
| Hafif-orta şiddette Crohn hastalığı (CDAI 150-220) | Ayaktan tedaviyi ve oral diyeti tolere edebilen hastalardır. Toksikite bulgusu, dehidratasyon, abdominal defans, kitle ve obstrüksiyon veya |
| Orta-şiddetli Crohn hastalığı (CDAI 220-450) | Hafif-orta şiddette tedaviye cevap vermeyen veya atefl, kilo kaybı, karın ağrısı ve defans, bulantı kusma ve anemi gibi toksisite bulguları olan hastalardır. |
| Ciddi-fulminan hastalık (CDAI>450) | Konvansiyonel kortikosteroid veya biyolojik ajanlara rağmen semptomların devam ettiği ayaktan hastalar veya yüksek ateşli, kusma, intestinal obstrüksiyon bulgularının olması, peritonit bulgularının olduğu, kaşeksinin eşlik ettiği veya apse saptanan hastalardır. |

Tablo 8: Harvey-Bradshaw İndeksi ³⁰

| |
|---|
| Genel iyilik hali (0: çok iyi; 1: ortalamanın biraz altında; 2: kötü; 3: çok kötü; 4: berbat) |
| Karın ağrısı (0: yok; 1: hafif; 2: ortalama; 3: ciddi) |
| Günlük sıvı dışkılama sayısı |
| Abdominal kitle (0: yok; 1: şüpheli; 2: kesin; 3: belirgin, gergin) |
| Abdominal kitle (0: yok; 1: şüpheli; 2: kesin; 3: belirgin, gergin) |
| Komplikasyonların her biri için 1 puan |

Tablo 9: Simple endoscopic score for Crohn's Disease (SES-CD) ³¹

| Değişken | 0 | 1 | 2 | 3 |
|-------------------|----------------------|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Ülserlerin boyutu | Yok | Aftöz ülserler (Çap: 0.1-0.5) | Geniş ülserler (Çap: 0.5-2) | Çok geniş ülserler (Çap>2) |
| Ülsere alan | Yok | <%10 | %10-30 | >%30 |
| Etkilenen alan | Etkilenmemiş segment | <%50 | %50-75 | >%75 |
| Darlık varlığı | Yok | Tek, geçilebilir | Çoklu, geçilebilir | Geçilemez darlık |

2.3.3. Görüntüleme

İleoskopi ve kolonoskopi ile biyopsi CH'nin tanısında değerlidir. Karakteristik endoskopik bulgular atlamalı lezyonlar, kaldırım taşı görünümlü ülserasyonlar ve darlıklardır. CH ve özellikle ince bağırsak CH teşhisinde kullanılan diğer tanı testleri arasında abdominal ultrasonografi, kapsül endoskopisi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntülemesi ve ince bağırsak enterografisi bulunur (Tablo 10). ³²

Tablo 10: Crohn Hastalığı İçin Çeşitli Tanı Testlerinin Karşılaştırılması ³³

| | |
|---|--|
| Kapsül endoskopi | Striktürel olmayan Crohn hastalığı için ileoskopi ile kolonoskopiden daha iyi verim |
| Kolonoskopi ile kombine ileoskopi | Enflamasyon, fistül veya terminal ileum ve kolon darlıklarının doğrudan görülmesi; ileum ve kolondan biyopsi alma olanağı |
| Bilgisayarlı tomografi enterografi | Bağırsak duvarının ve lümeninin görülmesine izin verir; hastayı radyasyona maruz bırakır |
| Bilgisayarlı tomografi | Bağırsak duvarının ve lümeninin görselleştirilmesine izin verir; hastayı iyonize radyasyona maruz bırakır |
| Manyetik rezonans enterografi | Bağırsak duvarının ve lümeninin görselleştirilmesine izin verir; hastayı iyonize radyasyona maruz bırakır |
| Manyetik rezonans görüntüleme | İntestinal enflamasyon ve ekstraintestinal bulguları radyasyon maruziyeti olmadan ortaya koyar |
| Sintigrafi | Bağırsak inflamasyonunu teşhis etmek ve hastalık kapsamını, aktivitesini tahmin etmek için radyoaktif işaretlenmiş lökositleri kullanır; klinik uygulamadaki rolü sınırlıdır |
| İnce bağırsak tıkanıklıklarının pasaj grafisi | Hasta segment, apse, sinüs traktları, bağırsak tıkanıklıkları ve lenfadenopatileri saptar. Doppler ile vasküler akış değerlendirilebilir |
| Ultrasonografi | Vasküler akış, apse, sinüs traktları ve lenfadenopatileri saptar |

2.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Bulgular

2.4.1. Ekstraintestinal Bulguların Patogenezi

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında ekstraintestinal bulguların patogenezi iyi anlaşılamamıştır. Hastalıklı gastrointestinal mukozanın, bağırsak bakterileri ve sinovia gibi ortak epitoplara bağlı olarak bağırsak dışı immun cevapları tetikleyebileceğine inanılmaktadır.^{34, 35} Bu demek oluyor ki, sızdıran intestinal bariyerden transloke olan bakteri nihayetinde kendi epitoplari ve eklem veya cilt epitoplari ile ayırt edilemeyen adaptif bir immun cevabi tetikler. Ekstraintestinal bulgularda konkordans, ana-çocuk çiftlerinin %70'inde ve kardeş çiftlerin % 84'ünde mevcuttur.^{36, 37}

İBH'de ekstraintestinal bulguların majör histokompatibilite kompleks lokuslarıyla ilişkisi gösterilmiştir. CH'de ekstraintestinal bulgular HLA-A2, HLA-DR1 ve HLA-DQw5'li hastalarda daha sık görülürken; ÜK'de HLA-DR103 genotipi varlığında ortaya çıkma ihtimali daha yüksektir.³⁸

Aynı zamanda, belirli HLA kompleksleri özel ekstraintestinal bulgular ile bağlantılıdır. HLA-DRB1*0103, HLA-B*27 ve HLA-B*58 sırasıyla eklem, cilt ve göz bulguları ile ilişkili iken; HLA-B8/DR3, ÜK'de artmış primer sklerozan kolanjit riski ile ilişkilidir.^{39, 40}

HLA-B*27'nin kendisi İBH ile ilişkili görünmemektedir; ancak ankilozan spondilit gelişimiyle kuvvetli bir ilişki gösterir.⁴¹

Ekstraintestinal bulgular İBH'li hastaların %21 ile %36'sında görülür.⁴² Ekstraintestinal bulgular hem ülseratif kolitte hem de Crohn hastalığında sık görülür. Kas iskelet sistemi, cilt, hepatopankreatobiliyer sistem, göz, böbrekler akciğer tutulabilir ve bu durum hekimler için İBH hastalarının yönetimini zorlaştırabilir. Ekstraintestinal bulguları olan hastaların çoğunda kolonik inflamasyon mevcuttur ancak bazı hastalarda kolonik semptomların başlangıcından önce bu bulgular görülebilir. Bunlara genel bir bakış Tablo 11'de sunulmaktadır.⁴³

Tablo 11: İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında ekstraintestinal bulgular ⁴³

| SİSTEMLER | EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR |
|---------------------------------------|---|
| Kas-iskelet sistemi | <ul style="list-style-type: none">• Artrit: kolitik tip, ankilozan spondilit, izole eklem tutulumu• Hipertrofik osteoartropati: clubbing, periostit• Çeşitli belirtiler: osteoporoz, aseptik nekroz, polimiyozit |
| Dermatolojik ve oral sistemler | <ul style="list-style-type: none">• Reaktif lezyonlar: eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, aftöz ülserler, nekrotizan vaskülit• Spesifik lezyonlar: fissürler, fistüller, oral Crohn hastalığı, ilaç döküntüleri• Beslenme yetersizlikleri: akrodermatit enteropati, purpura, glossit, saç dökülmesi, kırılğan tırnaklar• İlişkili hastalıklar: vitiligo, sedef hastalığı, amiloidoz |
| Hepatopankreatobilier sistem | <ul style="list-style-type: none">• Primer sklerozan kolanjit, safra kanalı karsinoması• İlişkili inflamasyon: otoimmün kronik aktif hepatitler, perikolanjit, portal fibrozis, siroz, granülomatöz hastalık• Metabolik belirtiler: yağlı karaciğer, ileal Crohn hastalığı ile ilişkili safra taşları |
| Oküler sistem | <ul style="list-style-type: none">• Üveit / irit, episklerit, skleromalazi, kornea ülseri, retinal vasküler hastalık |
| Metabolik sistem | <ul style="list-style-type: none">• Çocuklarda ve ergenlerde büyüme geriliği, cinsel olgunlaşmayı geciktirme |
| Renal sistem | <ul style="list-style-type: none">• Çocuklarda ve ergenlerde büyüme geriliği, cinsel olgunlaşmayı geciktirme |

2.5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Laboratuvar Bulguları

İBH'de tanı koyulması, hastalık aktivitesinin ve komplikasyon riskinin değerlendirilmesi, nükslerin öngörülmesi, tedavinin etkisinin izlenmesi ve ayırıcı tanıda kullanılması için çeşitli laboratuvar belirteçleri araştırılmıştır.

2.5.1. C-reaktif protein (CRP)

CRP karaciğerden sentezlenen pentamer yapıda bir proteindir. CRP akut faz reaktanı olup enfeksiyon, hücre hasarı ve neoplazm gibi çeşitli patofizyolojik durumlarda, IL-6 uyarısına cevap olarak artış göstermektedir.

Yarılanma süresi 19 saattir. Yarılanma süresinin kısa olması inflamatuvar hastalıkların takibinde CRP yi değerli kılmaktadır. CRP artışı, enfeksiyon, malignite, kollajen doku hastalıkları gibi inflamatuvar durumlarda saptanmaktadır.^{44, 45}

CRP, inflamasyonun objektif bir göstergesidir ve CH'de hastalık aktivitesi ile oldukça ilişkilidir. Bununla birlikte, diğer belirteçlere göre avantajlarına rağmen, bu belirteç de idealden henüz uzaktır. Ayrıca, ÜK hastalarında CRP, CH ile karşılaştırıldığında hastalık aktivitesiyle daha az korelasyon gösterir.⁴⁶

2.5.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

ESH, eritrositlerin plazmadan geçme hızıdır. Kaçınılmaz olarak ESH, plazma konsantrasyonuna ve eritrositlerin sayısına ve boyutuna bağlı olacaktır.

Anemi, polistemi ve talasemi gibi durumlar ESH'yi etkilemektedir.⁴⁷ CRP ile karşılaştırıldığında, ESH çok daha yavaş pik yapar ve hastanın klinik durumu ve inflamasyonu iyileşse dahi düşmesi birkaç gün sürebilir. Ayrıca ESH'de yaşla birlikte artış olabileceği gösterilmiştir.⁴⁸

2.5.3. Lökosit Sayısı

Lökosit sayısı akut faz cevabının bir parçası olarak artar. Artmış lökositoz bu nedenle İBH'nin spesifik bir özelliği değildir ve diğer inflamatuvar koşullarda ve stres durumlarında artabilir. Lökosit sayısı, İBH'de kullanılan bazı tedavilerden etkilenebilir. Örneğin glukokortikoidler lökosit sayısını artırabilir; azatioprin ve 6-merkaptopürin (6-MP) ise azaltabilir.⁴⁶

2.5.4. Trombositler ve Pıhtılaşma Faktörleri

Trombositler, İBH'de artarak mikrotrombüs oluşumunu tetikleyebilir.^{49, 50} Üstelik ülseratif kolitli hastalarda retiküle platelet düzeyleri belirgin olarak artmaktadır.⁵¹

İBH'de koagülasyon çalışmalarında yüksek fibrinojen, fibrinopeptid A, faktör II, V ve VIII düzeyleri tanımlanmıştır. Her durumda, bu faktörlerin dalgalı düzeyleri altta yatan bağırsak hastalığının durumuyla eşleşerek akut faz cevabını ifade eder.^{52, 53}

2.5.5. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)

RDW, kırmızı kan hücrelerinin boyutlarındaki değişkenliği yansıtır ve tam kan sayımı için kullanılan otomatik laboratuvar ekipmanları ile rutin olarak ölçülür, ölçümünde ilave bir maliyet gerekmez.⁵⁴ RDW, anemi ayırıcı tanısında sıklıkla kullanılır. Buna ek olarak, son çalışmalar, yüksek RDW seviyeleri ile kardiyovasküler hastalıklar ve çölyak hastalığı gibi bazı hastalıklar arasındaki ilişkiyi kanıtlamıştır.^{55,56} Son yıllarda yapılan araştırmalar, İBH olan hastalarda RDW'nin hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.⁵⁷

2.5.6. Fekal Kalprotektin

Fekal kalprotektin, nötrofillerde ve makrofajlarda bulunan bir proteindir; S100A8 ve S100A9'dan oluşur ve ilk olarak 1980'de tanımlanmıştır. Dışkıda dengeli ve iyi dağıldığından, bunun bir bölümünü saptadığımızda dışkının tüm durumunu yansıtır.⁵⁸ Hücrenin stres altında olması ve hasarlanması durumunda bağışıklık hücreleri tarafından salınır ve bu da iltihaplanma sürecini yansıtır.⁵⁹ Non steroid anti inflamatuvar ilaçların kullanımından sonra ve ilerleyen yaşla birlikte dışkıdaki kalprotektin düzeylerinde artış bildirilmiştir.⁶⁰

2.5.7. Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Platelet/Lenfosit Oranı

Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artışa ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan yoğun bakım pratiğinde bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır.^{61, 62}

Nötrofil lenfosit oranı (NLR) birçok inflamatuvar ve neoplastik hastalıkla bağlantılı olan basit, ucuz ve etkin bir inflamasyon belirtecidir. Kolorektal kanser, over kanseri, gastrik kanser, intrahepatik kolanjiyokarsinom, hepatoselüler karsinom ve pankreas kanseri dahil olmak üzere birçok malignitede de yükseldiği gösterilmiştir. Ön kanıtlar, daha yüksek bir nötrofil/lenfosit oranının, aktif ülseratif kolitin bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu belirtecin ÜK'deki klinik etkinliğin yararlı ve basit bir göstergesi olup olmadığı açık değildir.^{63, 64}

Ayrıca, platelet-lenfosit oranı (PLR) da, inflamasyonun varlığını ve şiddetini gösterebilen yeni bir biyobelirteçtir.^{65, 66}

2.5.8. Diğer Belirteçler

Diğer akut faz reaktanları, sialik asit, α 1 asit glikoprotein veya orozomukoid, fibrinojen, laktoferrin, β 2 mikroglobülin, serum amiloid A, α 2 globulin ve α 1 antitripsindir. Bu belirteçlerin çoğu İBH'de geniş çapta çalışılmamıştır ve çoğu uyumsuzluk ortaya koymuştur. Dahası, bu proteinlerin yarılanma ömrünün daha uzun olması nedeniyle, CRP'ye üstünlüğü yoktur.⁴⁶

2.6. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Komplikasyonları

2.6.1. Ülseratif Kolitin Komplikasyonları

2.6.1.1. Fulminan Kolit

Fulminan kolit, günde 10'dan fazla dışkılama, sürekli kanama, karın ağrısı, karında şişme, ateş ve anoreksi de dahil olmak üzere akut şiddetli toksik semptomlara sahip olan bir hasta alt grubunu ifade eder. Bu tür hastalar toksik megakolon ve bağırsak perforasyonu riski altındadır.⁶⁷

2.6.1.2. Şiddetli Kanama

ÜK hastalarının yaklaşık %10'unda kanama şiddetli olabilir. Hastalığın seyri sırasında herhangi bir zamanda %3'e varan oranda masif kanama izlenebilir ve bu durum acil kolektomi ihtiyacı doğurabilir.⁶⁸

2.6.1.3. Toksik Megakolon

Toksik megakolon şiddetli kolit spektrumunda aşırı bir durumu temsil eder⁶⁹ ve akut şiddetli kolit ile başvuran hastaların % 5'inde görülür.⁷⁰ Kolonun total veya segmental non-obstrüktif dilatasyonu (> 5.5 cm) ve sistemik toksisite ile ilişkilidir.^{71, 72}

Toksik megakolonun presipitan faktörleri: hipokalemi, antimotilite ajanlar, opiyatlar, antidepresanlar, antikolinergikler, baryum lavman ve kolonoskopidir. Baryum lavman ve kolonoskopi distansiyona neden olarak kolon duvarında kan akımının bozulmasına ve bakteriyel ürünlerin mukozal geçişinde artışa neden olur. İlaç tedavisinin kesilmesi veya hızlı azaltılması, CMV süperinfeksiyonu ÜK hastalarında toksik megakolon gelişimine neden olabilir.⁷³

Toksik megakolon gelişiminde rol oynayan mekanizmalar tamamen net değildir, ancak nitrik oksit ve interlökinler gibi kimyasal mediyatörlerin patogeneizde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.⁷⁴

2.6.1.4. Perforasyon

Perforasyon, İBH'li hastalar için bir diğer acil cerrahi nedenidir. ÜK'li hastaların yaklaşık %2'sinde serbest perforasyon gelişir ve bu daha çok toksik megakolonla ilgilidir.⁷⁵ CH'de serbest perforasyon nadir olup, %1-3 oranında gelişir. Ancak perforasyonla başvuran olguların %60'ında önceden bilinen CH tanısı yoktur; hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkar.⁷⁶

2.6.1.5. Striktür

Uzun süredir devam eden ülseratif kolitte kolorektal kanser riski yüksektir; 30 yıllık kümülatif insidans yaklaşık %15'tir. Ülseratif kolitli bir hastada kolonik striktür varlığı neoplazi olasılığını artırır. Ülseratif kolitte CH'nin aksine benign striktür nadirdir.^{77, 78}

2.6.2. Crohn Hastalığının Komplikasyonları

2.6.2.1. Obstrüksiyon

İntestinal obstrüksiyon, inflamatuvar bağırsak hastalığında şiddetli bir komplikasyondur ve olası bir aciliyeti temsil eder. Özellikle, intestinal fibrostenoz

CH'de sık ve zayıflatıcı bir komplikasyondur ve sadece bağırsak obstrüksiyonuna değil aynı zamanda tekrarlayan bağırsak rezeksiyonlarına ve kısa bağırsak sendromuna sebep olabilir.⁷⁹

İnce barsak obstrüksiyonu, akut inflamasyona bağlı mukozal kalınlaşma, muskuler hiperplazi, yapışıklıklar veya önceki inflamasyonlara bağlı skar oluşumu ile gelişen fibrozis nedeniyledir. Obstrüksiyonda yemek sonrası ortaya çıkan kramp tarzında karın ağrısı ve kusma görülmektedir. Ağrının açlık ile azalması tipiktir.⁸⁰

2.6.2.2. Fistülizan Hastalık

Fistülizan CH, perianal bölgede meydana gelen fistüllerle birlikte, bağırsak ve diğer organlar ya da karın duvarı arasında bağlantı oluşturan fistülleri ifade eder. CH'ye bağlı fistüller çoğunlukla internal, daha az sıklıkla eksternal fistüllerdir. Ancak, CH'de görülen en sık eksternal fistül olmaları ve en çok literatür verisine sahip olmaları nedeniyle, üzerinde en fazla durulan fistüller perianal fistüllerdir.⁸¹ Perianal fistüller, CH olguları için çok engelleyici bir bulgu ve morbidite kaynağıdır. Popülasyon temelli çalışmalar CH'deki perianal fistüllerin kümülatif insidansının %23-%38 civarında olduğunu göstermiştir.^{82, 83}

Fistül tanısındaki ilk amaç fistülün anatomik lokalizasyonunun belirlenip hastanın genel durumunun değerlendirilmesi olmalıdır. Fistül tanısı konduğunda da, fistül akıntısının günlük debisi ve mikrobiyolojik incelemesinin yapılması faydalı olabilir. İntraabdominal apse varlığında parenteral antibiyotiklerle beraber öncelikle teknik olarak mümkünse radyolojik eksternal drenaj denenmelidir.^{84, 85}

2.7. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Kolon Kanseri

İBH, kolorektal kansere yol açan önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. İBH, ailevi adenomatöz polipozis (FAP) ve kalıtsal nonpolipozisli kolorektal kanser sendromundan (HNPCC) sonra kolorektal kanser için üçüncü en yüksek riskli durumdur.⁸⁶ Kolorektal kanser ülseratif kolite bağlı ölümlerin 1/6'sını oluşturur.⁸⁷

İBH'de kolorektal kanser gelişme patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Kanser gelişimine hem genetik hem de çevresel faktörler katkıda bulunur ve İBH'de neoplastik değişikliklerden sorumlu faktörler şu şekilde özetlenebilir: genetik instabilite, epigenetik değişiklikler, mukozal inflamatuvar mediatörler tarafından tetiklenen immun cevap, oksidatif stres ve bağırsak mikrobiyotası.^{88, 89, 90}

2.8. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tedavi

İBH tedavisinde biyolojik ve non biyolojik olmak üzere iki temel tedavi şekli vardır. Non-biyolojik ajanlara aminosalisilatlar, steroidler, pürin analogları, metotreksat (MTX) ve siklosporin örnek verilebilir.

2.8.1. Aminosalisilatlar

5-aminosalisilik asit (5-ASA) grubu ilaçlar sulfasalazin, mesalazin, olsalazin ve balsalaziddir. Ülkemizde mesalazin ve sulfasalazin mevcuttur.

5-ASA ajanları siklooksijenaz, lipoksijenaz, B hücreleri ve birkaç ana inflamatuvar sitokin inhibisyonu da dahil olmak üzere birden fazla antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Son zamanlarda 5-ASA'nın, hücre proliferasyonunu ve apoptozu kontrol eden nükleer bir reseptör olan selektif peroksizom proliferatörleri ile aktive edilen reseptör ligandı-γ'yı (PPAR-γ) aktive ettiği gösterilmiştir.⁹¹ 5-ASA preparatları ÜK'nin remisyon indüksiyonunda ve idame tedavisinde kullanılır. Crohn kolitinin remisyon indüksiyonu için kullanılabilir. 5-ASA grubundaki ilaçların birbirine üstünlükleri gösterilmemiştir.^{92,93}

2.8.2. Steroidler

Kortikosteroidler, artmış vasküler geçirgenlik, vazodilatasyon ve nötrofil infiltrasyonu gibi inflamasyonun erken bulgularını ve fibroblast aktivasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajen birikimini de içeren inflamasyonun daha sonraki sonuçlarını bloke ederek inflamasyonu baskılar. Kortikosteroidler aynı zamanda antijenlere karşı T hücre yanıtını etkiler, inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır ve nükleer faktör-κB (NF-κB) üretimini engeller; böylece inflamasyonu baskılar.⁹⁴

Aktif ÜK'deki kortikosteroidlerin uygulama dozu ve yolu, hastalığın ciddiyetine bağlıdır ve sırasıyla orta ve şiddetli alevlenmeler için 20-40 ve 50-60 mg/gün aralığındadır. Daha sonra doz, klinik ve endoskopik remisyona bağlı olarak haftada 10 veya 5 mg azaltılmalıdır. ⁹⁵

Kortikosteroidler aktif CH'li hastalarda remiyon indüksiyonu için oldukça etkili ilaçlardır. Kortikosteroidlerin çeşitli formülasyonları, mukozal iyileşmeyi sağlayamamaları ve yan etkileri olmasına rağmen, birkaç gün içinde semptomların çoğunu iyileştirerek hızlı remiyon sağlayabilir. ⁹⁶

Kortikosteroidler yaygın olarak CH'de remiyon indüksiyonunda kullanılır. Bununla birlikte, sistemik kortikosteroidler önemli yan etkilere neden olabilir. Budesonid, sistemik biyoyararlanımı sınırlı olan alternatif bir glukokortikoiddir. ⁹⁷ Oral ve rektal budesonid gibi non sistemik steroidler hafif-orta şiddetli ileal ve sağ kolon tutulumlu CH ve distal ÜK'de etkilidir. ⁹⁸

2.8.3. Pürin Analogları

6-MP ve ön ilacı AZA, 6-tiyoguanin nükleotidlerine (6-TG) dönüştürülen pürin analoglarıdır. Terapötik olarak aktif metabolitlerin, nükleik asit sentezini etkilediği, aktive edilmiş lenfositler üzerinde anti-proliferatif etkiler gösterdiği ve yakın zamanda apoptozu indüklediği gösterilmiştir. ^{99, 100} Emildikten sonra AZA neredeyse tamamen 6-MP'ye metabolize olur. Biri 6-tiourik asit (ksantin oksidaz aracılı) ve diğeri 6-MP (tiyopürin metiltransferaz aracılı) olmak üzere iki alternatif yol vardır. ¹⁰¹ Düşük tiopürin metiltransferaz seviyesi toksisiteye, özellikle de lökopeniye yol açar. ¹⁰² İki tür yan etki bildirilmiştir. İlki pankreatit, ateş, kızarıklık, halsizlik, mide bulantısı, ishal ve hepatit gibi alerjik olan ve dozdan bağımsız yan etkiler; ikincisi, lökopeni ve hepatitin bazı formları gibi alerjik olmayan ve muhtemelen doza bağımlı yan etkilerdir. ¹⁰³

2.8.4. Metotreksat (MTX)

MTX bir folik asit inhibitörüdür ve hücre büyümesini engeller. ¹⁰⁴ Çoğunlukla otoimmün hastalıklarda ve kemoterapide immünsüpresyonda kullanılır. CH'de, bugüne kadar tedavi algoritmalarında AZA'ya cevap vermeyen ya da toleransı olmayan hastalar için kurtarma tedavisi olarak kullanılmıştır. ¹⁰⁵

2.8.5. Siklosporin

Siklosporin, şiddetli ülseratif kolitli hastalarda yavaş etkili ajan AZA veya 6-MP ile idame tedavisine hızla etki eden ve "köprü" görevi görebilecek etkili bir kurtarma terapisi. ¹⁰⁶

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

TNF-alfa özellikle CH gelişiminde anahtar bir sitokin olup, İBH immünopatogenezinde merkezi bir role sahiptir. TNF-alfa birçok gram negatif ve pozitif bakteri, lipopolisakkaridler, interlökin-2 (IL-2) gibi uyarımlarla büyük ölçüde makrofajlarca üretilir. Bunun yanında T ve B lenfositler, naturel killer (NK) hücreler, mast hücreleri ve intestinal epitel hücrelerince de üretilebilirler. ¹⁰⁷ TNF-alfa, reseptöre bağlanarak etki gösteren bir sitokindir. Bu reseptörler iki adet olup TNF reseptör-1 (TNFR-1) (p55) birçok hücre yüzeyinde, TNF reseptör-2 (TNFR-2) lökosit ve endotel hücreleri üzerinde eksprese olur. ^{107, 108} TNF-alfa çok yönlü bir aktif biyolojik molekül olup, immün yanıtta önemli roller üstlenir. Örneğin; hücre içi transkriptör faktörlerinin aktivasyonunu ve proinflamatuvar sitokin salınımını artırır. Adhezyon moleküllerinin up-regülasyonu inflamatuvar hücrelerin toplanmasına ve hücre trafiğinde artışa yol açar. TNFR-1 üzerinden apoptozu kolaylaştırır. Granülom oluşumuna neden olur. Fibroblast growth faktörü uyarır, matriks metalloproteinazlarında (MMPs) artışa neden olur. ¹⁰⁹ Genel olarak TNF-alfa, T-helper-1 (Th1) aracılıklı immün yanıtta kofaktör olarak rol oynar. ¹¹⁰ İBH'de kullanılan anti-TNF-alfa antikoru (Ab) ile hem solubl, hem de hücreye bağlanmış TNF bloke edilir. Sonuç olarak; bakteriler yoluyla uyarılan TNF ve diğer inflamatuvar sitokinlerin üretimi ve etkileri azalır, nötrofil birikimi azalır, membranlarına TNF bağlı hücreler lizise uğratılır, T lenfosit apoptosisi indüklenir, adhezyon moleküllerinin sayısı azalır, MMPs'lerde azalma nedeniyle fistül kapanması ve iyileşmesi desteklenir, intestinal epitel hücreleri güçlenir ve bariyer fonksiyonları artar. ^{107, 111, 112}

İnfliksimumab ilk kez 1998 yılında steroide dirençli hastalarda remisyonu sağladığı gösterildikten sonra orta-şiddetli veya fistülü olan CH'li hastalarda kullanılmaya başlamıştır. Türkiye'de İBH tedavisi için onay alan diğer anti-TNF ajanlar adalimumab, certolizumab pegol ve vedolizumabdır.

Anti-TNF-alfa Ab'lerinin (influximumab, adalimumab, certolizumab pegol) ortaya çıkması hem hem hastalık seyrini değiştirerek (daha az ameliyat, daha

az hastaneye yatma, daha iyi yaşam kalitesinde artma, steroid tüketiminin azalması, klinik remisyon ve mukozal iyileşme oranları); hem de hastaların iş verimliliğini artırarak İBH'de tedavi şeklini değiştirmiştir. ¹¹³ Anti-TNF ajanlar hem remisyon indüksiyonunda, hem de idame tedavisinde kullanılabilirler. ¹¹⁴

2.8.7. İnfliksimab

İnfliximab, bir kimerik (%75 fare %25 insan) anti-TNF-alfa monoklonal antikordur. ¹⁰⁸ Luminal ve fistülizan CH'de yanıt ve remisyon indüksiyonu etkisi dünya çapında plasebo kontrollü çalışmalarla bildirilmiştir ve birçok kohort hasta grubunda doğrulanmıştır. İntravenöz infüzyon yoluyla verilir. ^{116, 117}

2.8.8. Adalimumab

Adalimumab, insan TNF-alfa'sına yüksek özgüllük ve afinite ile bağlanır. İnsan kaynaklı ağır ve hafif zincir değişken bölgelerden ve insan immun globülin G1 (IgG1) sabit bölgesinden oluşur. Subkütan olarak uygulanan rekombinant insan IgG1 monoklonal antikordur. ¹¹⁸

2.8.9. Certolizumab Pegol

Certolizumab pegol veya CDP870, polietilen glikole (PEG) kimyasal olarak bağlanmış bir monoklonal hümanize anti-TNF-alfa antikor (Ab) Fab fragmanıdır. İnfliksimab ve adalimumabın aksine, antikor fragmanı apoptozu indüklemeyi. ¹¹⁹ Certolizumab CH için hem indüksiyon hem de idame çalışmalarında değerlendirilmiştir. ^{119, 120}

2.8.10. Vedolizumab

Vedolizumab sadece alfa4-beta7 integrini hedef alan hümanize monoklonal bir antikordur. Sistemik immunsupresyon yapmadan gastrointestinal kanaldaki inflamasyonu düzenler. Bu nedenle İBH'de güvenlik profili ve kar/zarar oranının yüksek olması muhtemeldir. İntravenöz infüzyon yoluyla uygulanır. ¹²¹

2.8.11. Natalizumab

Natalizumab, fare monoklonal antikorundan (AN100226m) (% 95 insan ve % 5 fare türeviden) türetilmiş rekombinant bir hümanize antikordur ve insan alfa-4

integrini hedef alır. Alfa-4 integrine karşı antikolar, multipl sklerozlu ve kolitli hayvan modellerinde etkinlik göstermiştir. ^{122, 123} Bununla birlikte, John Cunningham (JC) virüsünün oluşturduğu progresif multifokal lökoensefalopati (PML) tablosuna yol açan santral sinir sistemi enfeksiyonu riskini artırdığından sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde kısıtlı olarak kullanıma sunulmuştur. ¹²⁴

2.9. Biyolojik Ajanların Yan Etkileri

Son on yılda, biyolojik ajanlar, özellikle infliximab, adalimumab ve certolizumab gibi anti-TNF ajanlar İBH'nin tedavi yöntemini büyük ölçüde genişletmiştir. Ek olarak, lökosit adezyon blokörü olan natalizumab gibi biyolojik ajanlar, interlökin-12/23 antikoları gibi sitokinleri hedef alanlar veya interlökin-6 (IL-6) reseptör antikoları gibi T-hücresi sinyal inhibitörleri mevcuttur. Bununla birlikte, bu ilaçların, özellikle klasik immünosupresif ajanlar veya kortikosteroidler ile kombinasyon halinde kullanıldığında, bir takım kontrendikasyonları ve yan etkileri vardır. Fırsatçı enfeksiyonlar, malignite, enjeksiyon/infüzyon reaksiyonları, otoimmünite gibi yan etkileri ve kalp yetmezliği, akut enfeksiyöz hastalıklar gibi kontrendikasyonları vardır. Son on yılda, anti-TNF-alfa Ab tedavisinin, ciddi İBH'nin seyrini değiştiren, seçilmiş hastalar için etkin ve nispeten güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu öğrendik. Bununla birlikte, İBH'deki bu değişen terapötik paradigmlar ve hedeflere rağmen, klinisyenler, biyolojik maddelerin güçlü immünsüpresif kapasitesinin sıkı bir uzun vadeli güvenlik takibi gerektirdiğinin farkında olmalıdır. ¹²⁵

2.10. Anti-TNF Antikor Grubu Ajanların Yan Etkileri

2.10.1. İmmün Yanıt

Anti-TNF Ab yabancı bir protein olduğu için buna yönelik bir immün yanıtın oluşması doğaldır. Hemen tüm monoklonal antikolar, hümanize ya da tam hümanize olsa bile immünojendir. ¹²⁶ Anti-TNF ajanlara yönelik immün yanıt sonunda değişik klinik tablolar ortaya çıkar.

2.10.1.1. İnfüzyon Reaksiyonları

Intravenöz infliksimabın kısıtlamalarından biri infüzyon sırasında veya sonrasında ortaya çıkabilen reaksiyonlardır. İnfliksimab ile tedavi edilen hastaların %10-%50'sinde akut veya gecikmiş infüzyon reaksiyonu olduğu bildirilmiştir. ¹²⁹⁻¹³⁰ Akut reaksiyonlar 1-2 saat içinde; gecikmiş reaksiyonlar ise infüzyondan 2-14 gün sonra ortaya çıkar. ¹³⁰ Titreme, göğüs sıkışması, nefes darlığı, ürtiker, ateş, eklem ağrıları veya miyaljiler şeklinde prezente olabilir. Bunların çoğunluğu hafiftir ve konservatif olarak yönetilebilir, ancak ciddi anafilaktik olaylar tarif edilmiştir. ¹³¹

Vedolizumabın doz aralığı çalışmasında 37 hastadan ikisinde izlenen pireksi dışında hiçbir infüzyon reaksiyonu izlenmiştir. Faz 3 klinik çalışmalarda vedolizumab grubunda plaseboya kıyasla advers olay ve enfeksiyon sıklığı daha yüksek bulunmuştur. ^{132, 133} Bu ilacın postmarketing deneyimi azdır çünkü yakın zamanda onaylanmıştır. Genel popülasyondaki advers etki profili iyi belirlenmemiştir; ancak faz 1 ve faz 2 çalışmalarında gözlenen en yaygın advers olay baş ağrısı, mide bulantısı, ÜK alevlenmesi, karın ağrısı, yorgunluk ve nazofarenjittir. ¹³⁴

2.10.1.2. İnjesiyon Yeri Reaksiyonları

Subkütan olarak uygulanan adalimumab ve certolizumab pegol kullanımında saptanır. Lokal eritem, disestezi, ekimoz, ürtiker, pruritis görülebilir. ¹³⁵ İnjesiyon yeri reaksiyon oranları adalimumab için %2-4, certolizumab için ise %6.8 olarak bildirilmiştir. ¹³⁶

2.10.1.3. Otoimmünite

Hücre lizisine neden olan anti-TNF tedavi, DNA'nın dolaşıma salınmasına ve potansiyel olarak otoantikör gelişimini tetiklemesine neden olabilir. İnfliksimab ve adalimumab gibi T hücre apoptozu ile ilişkili anti-TNF ajanları ile tedavi, otoimmünitenin gelişmesine ve çift sarmallı DNA'ya (anti-dsDNA) karşı antikörlerin ve antinükleer antikörlerin (ANA'lar) gelişmesine neden olabilir. ¹³⁷

ACCENT I ve ACCENT II çalışmalarında otoimmünite gösterilmiştir. İnfliksımab ile tedavi edilen hastalarda, plasebo alan hastalara kıyasla anti-çift sarmal DNA (anti-dsDNA) ve ANA düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^{138, 139}

2.10.1.4. Antikor Oluşumu

Tüm biyolojik ajanlar (tamamen insan kaynaklı, kimerik veya hümanize) anti-drug antikorların (ADAbs) oluşumuna bağlı olarak immun yanıtı sebep olabilir. Bu antikorların üretimi kronik inflamatuvar hastalıklarda anti-TNF Ab ile tedavide başarısızlığı açıklayan bir mekanizma olarak görülmektedir. Antikor geliştiren hastalarda klinik yanıt eksikliği anti-TNF Ab'ler ve ADAbs arasında immün kompleks oluşumuna bağlı ilaç supresyonu ve ilaç etkinliğinin kısıtlanması nedeniyledir.¹⁴⁰

2.10.2. İnfeksiyonlar

Fırsatçı infeksiyonlar, anti-TNF Ab tedavisi gören hastalarda önemli bir güvenlik endişesi haline gelmiştir ve bu ajanları kullanan hekimler dikkatli olmalıdır.¹⁴¹

Anti-TNF tedavisi alan hastalarda immün yetersizlik için ileri sürülen birkaç mekanizma vardır. TNF-alfa granülom oluşumu ve idamesinde önemlidir^{135, 136}; dolayısıyla inhibisyonu yeni tüberküloz enfeksiyonuna, latent tüberküloz reaktivasyonuna ve Histoplazma capsulatum gibi diğer granülomatöz infeksiyonlara yatkınlığı artırabilir.¹⁴²

TNF-alfa, makrofaj aktivasyonu, diferansiasyonu ve fagozom oluşumunda rol oynar ve hücre içi patojenlerin (Listeria, Legionella, Salmonella vb.) temizlenmesinde kritik öneme sahiptir.¹⁴³ Nötropeni, anti-TNF Ab ajanların uygulanması sonrasında ortaya çıkabilir ve Candida veya Aspergillus gibi fırsatçı infeksiyonlara yatkınlık oluşturabilir.¹⁴⁴

TNF-alfa, interferon-gama (IFN-gama) ile birlikte, viral patojenlere karşı immün yanıtta önemli bir rol oynamaktadır. TNF-alfa'nın inhibisyonu teorik olarak viral infeksiyon riskini artırabilir.¹⁴⁵ TNF-alfa inhibisyonu hepatit B virüs

(HBV) veya varisella zoster virüs (VZV) ile infekte hastalarda komplikasyonlara neden olabilir.^{146, 147}

2.10.3. Malignite

Yıllarca süren klinik araştırmalara ve TNF inhibitörlerinin kullanılmaya başlamasından bu yana on yılı aşkın süre geçmesine rağmen, bu ajanların kullanımı ve malignite gelişimi arasındaki potansiyel ilişki konusunda anlaşmazlık vardır. TNF'nin inhibisyonunun kanser gelişimini artırabileceği veya inhibe edebileceği hipotezi olabilir.¹⁴⁸⁻¹⁵¹ Bir taraftan TNF, apoptozun indüksiyonu veya gen ekspresyonu üzerindeki baskılayıcı etkiler gibi mekanizmalarla, bazı tümörlerin gelişimini baskılayabilir.¹⁵⁰

Aslında, bu sitokinin inflamasyondaki ve çok sayıda otoimmün hastalıktaki rolünden önce ortaya çıkan "TNF" ismi, belirli tümörlerde gözlenen inhibe edici etkilerini yansıtıyordu. Bu nedenle, TNF'nin inhibisyonu kanser riskini artırabilir.

Buna ek olarak TNF, inflamasyon tepkisinin temel bir unsuru olarak görev yapmaktadır ve inhibisyonu çeşitli enfeksiyonlara karşı riski arttırabilir. Bu, konakçyı, özellikle viral kronik enfeksiyonlar tarafından tetiklenebilen kanserler için daha fazla risk altına sokabilir.¹⁵² Bu mekanizmalarla TNF'nin inhibisyonu kanser riskini artırabilir. Öte yandan, kontrolsüz inflamasyonun kendisi de kanseri potansiyel hale getirebilir.^{148, 149}

TNF'nin tümör büyümesi, sağkalım ve metastaz için kritik olan anjiyogenez üzerine de derin etkisi vardır.^{148, 149} Bu nedenle, TNF inhibisyonu gibi güçlü anti-inflamatuvar tedaviler, inflamasyonun baskılanması ve anjiyogenezin azaltılması yoluyla kanser riskini azaltabilir. Bu kavram iki tür veri ile desteklenmektedir. Birincisi, romatod artritliler gibi yüksek sistemik inflamasyon seviyesine sahip hastalar, lenfoma gelişimi için daha büyük bir risk taşır.¹⁵³ İkinci olarak, çeşitli anti-inflamatuvar özelliklere sahip olan kortikosteroidlerle tedavi, daha az lenfoma riski ile ilişkili görünmektedir.¹⁵⁴

2.11. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tedavinin Yönetimi

İBH'de tedavinin iki amacı remisyon indüksiyonunun sağlanması ve alevlenmelerin önlenmesidir.¹⁵⁵ İnflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisi, tıbbi veya cerrahi olabilir; ve birçok hastada, her ikisinin kombinasyonu olabilir. Yönetim algoritması aynı zamanda tanının CH veya ÜK olmasına da bağlıdır.

İBH'li hastalar için tıbbi yaklaşım basamaklı medikasyonu takiben semptomatik tedavi ve mukozal iyileşmeyi sağlamaktır. CH'de derin mukozal iyileşme kavramı gittikçe savunulmaya başlamıştır. Öncelikle anti-TNF ajanları (ve bazen immunmodülatörleri) içeren birkaç çalışma vardır; bu ajanların inflamasyonun ortadan kalkmasını, ameliyat oranının, kortikosteroidlerin kullanımının ve hastaneye yatma oranının azalmasını sağladığı göstermiştir.¹⁵⁶⁻¹⁶² Ülseratif kolitli hastalarda, inflamasyon mukozayla sınırlı olduğu için, mukozal iyileşme nihai terapötik hedefi temsil edebilir. Bir transmural hastalık olan Crohn hastalığı olan hastalarda, mukozal iyileşme minimum amaç olarak düşünülebilir.¹⁶³

İBH için ilaç tedavisinde ilk adım genellikle aminosalisilatlardır. Hasta yeterli miktarda aminosalisilata cevap vermezse, ikinci adım sıklıkla kortikosteroidlerdir ve bu da semptomların çabucak düzelmesini ve inflamasyonun belirgin bir şekilde azalmasını sağlar.¹⁶⁴ Semptomlar azalmadan steroidlerin azaltılmaması alternatif ilaçları gündeme getirir (anti-TNF Ab veya immunmodülatörler). İmmunmodülatörler üçüncü basamak ilaçlardır ve eğer kortikosteroidler başarısız olursa veya uzun süre için gerekliyse kullanılırlar. Anti-TNF Ab tedavileri, hem CH hem de ÜK'de etkili olan üçüncü basamak ilaçlardır; bazı çalışmalar AZA'dan daha etkili olduğunu göstermiştir. Geleneksel olarak, anti-TNF ajanları, CH steroidlere ve immunsupresanlara yanıtız olduğunda uygulanmıştır. Bununla birlikte, bu ajanların komplike, şiddetli veya agresif olma riski artmış hastalık durumunda immünosüpresanlarla birlikte erken başlatılması, hastalık seyrini değiştirme potansiyeline sahiptir.¹⁵⁵

2.11.1. Crohn Hastalığı'nda Tedavi Yönetimi: Step Up ve Top Down

CH'de biyolojik ajanların kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Bunlardan birkaçından aşağıda bahsedilmiştir.

CLASSIC I, CH'li hastalarda adalimumab indüksiyon terapisinin etkinliğini değerlendirmek için yapılmış randomize, çift kör, plasebo kontrollü, doz aralıklı bir çalışmadır. Anti-TNF naif olan, orta veya şiddetli hastalık aktivitesine sahip toplam 299 hasta 0 ve 2. haftalarda adalimumab 40 mg/20 mg, 80 mg/40 mg, 160 mg/80 mg ve plasebo almak üzere randomize edildi. Primer sonlanım noktası, bu gruplar arasında 4. haftada (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi skoru <150 puan olarak tanımlandı) remisyon oranlarında anlamlı farklılığın gösterilmesi idi. Adalimumab 40 mg/20 mg, 80 mg/40 mg ve 160 mg/80 mg gruplarında 4. hafta remisyon oranları sırasıyla %18 (P = .36), %24 (P = .06), %36 (P = .001) ve plasebo grubunda %12 idi. Sonuç olarak adalimumabın, orta derece veya şiddetli anti-TNF Ab naif CH olan hastalarda remisyonun indüklenmesi için plaseboya göre daha üstün olduğu bulundu.¹⁶⁵

Toplamda, CLASSIC I'den 276 hasta CLASSIC II çalışmasına kaydoldu ve 0. hafta (CLASSIC I'in 4. haftası) ve 2. haftalarda adalimumab 40 mg aldı. 0 ve 4. haftalarda remisyonda olan 55 hasta tekrar iki haftada bir 40 mg adalimumab, haftada bir 40 mg adalimumab veya plasebo alacak şekilde randomize edildi ve 56 hafta izlendi. 0 ve 4. haftalarda remisyonda olmayan hastalar açık etiketli bir kola alındı ve iki haftada bir 40 mg adalimumab aldı. Yanıt vermeyen veya alevlenme döneminde olan bu hastaların dozajları haftalık 40 mg'a çıkılabiliyordu. Rastgele seçilmiş kolda devam eden, tedaviye yanıtız veya hastalık alevlenmesi bulunan hastalar iki haftada bir 40 mg açık etiketli adalimumaba ve yine haftalık 40 mg idameye tekrar geçebiliyordu. Primer sonlanım noktası, 56. haftaya kadar randomize hastalarda remisyonun sürdürülmesiydi (CDAI <150). Dördüncü haftada rastgele seçilen 55 hastadan iki haftada bir 40 mg adalimumab alanların %79'u, haftalık 40 mg alanların %83'ü ve plasebo alanların %44'ü remisyona girdi (p <0.05). Toplamda, 204 hasta açık etiketli kola girdi. Bunların 93'ü (%46) 56. haftada klinik remisyonda idi. Adalimumab genel olarak tüm hastalarda iyi tolere edildi. Sonuçta adalimumabın, anti-TNF tedavisine karşı naif olan orta ila şiddetli Crohn

hastalığı olan hastalarda 56 hafta kadar klinik remisyonu indüklediği ve idame ettirdiği görüldü.¹⁶⁶

CHARM (Crohn's trial of the fully Human antibody Adalimumab for Remission Maintenance) çalışmasında adalimumabın etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Hastalara adalimumab 80 mg (0. hafta) ve ardından 40 mg (2. hafta) açık etiketli indüksiyon tedavisi uygulanmıştır. Hastalar 4. haftada yanıtı göre (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksinde başlangıca göre 70 puan veya daha fazla azalma) sınıflandırılmıştı ve 56. haftaya kadar iki haftada bir 40 mg adalimumab, haftada 40 mg adalimumab ve plasebo almak üzere çift kör şekilde rastgele seçilmişti. Eş-birincil son noktalar, 26 ve 56. haftalarda klinik remisyona (Crohn Hastalığı Etkinlik İndeksi <150) ulaşan randomize yanıt verenlerin yüzdesiydi. Remisyondaki randomize yanıtlıların oranı iki haftada bir 40 mg adalimumab alanlarda ve haftada 40 mg alanlarda plasebo alanlara göre önemli ölçüde yüksekti: 26. Haftada sırasıyla %40, %47, ve %17 (P < .001) ve 56. haftada sırasıyla %36, %41 ve %12 (P <.001) idi. Plasebo alan hastaların bir kısmı yan etki nedeniyle tedaviyi bıraktı (%13.4); bu oran iki haftada bir 40 mg adalimumab alanlarda ve haftada 40 mg alanlarda sırasıyla %6.9 ve %4.7'ydı. Adalimumab, yanıt veren hastalarda hem iki haftada bir, hem de haftalık alanlarda orta ve şiddetli CH'de remisyona sağlamada plaseboya göre anlamlı derecede daha etkili idi.¹⁶⁷

EXTEND (extend the safety and efficacy of adalimumab through endoscopic healing) çalışması, mukozal iyileşmede adalimumabın indüksiyon ve idamedeki etkinliğinin değerlendirildiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmaydı. Orta ile şiddetli ileokolonik CH'li 135 olgu çalışmaya alınmıştı. Mukozal ülserasyonun başlangıç derecesi ileokolonoskopi ile belirlenmişti. Tüm hastalara indüksiyon tedavisi (0/2. haftada subkütan adalimumab 160/80 mg) verilmişti. Dördüncü haftada hastalar iki haftada bir 40 mg adalimumab veya plasebo verilen gruplara randomize olarak ayrıldı. Açık etiketli adalimumab, 8. haftadan başlayarak alevlenme dönemindeki veya tedaviye yanıtı olmayan hastalara verilmişti. Mukozal iyileşme, 12 ve 52. haftalarda ileokolonoskopi ile yeniden değerlendirilmişti. 12. haftada adalimumab alan hastaların %27'sinde ve plasebo verilenlerin %13'ünde (P = .056) mukozal iyileşme görülmüştü. 52. haftada mukozal iyileşme oranları sırasıyla % 24 ve 0'dı (P <.001). Crohn Hastalığı Endoskopik Ağırılık Endeksi'ne dayalı remisyona oranları, 12. Haftada

adalimumab için %52 ve plasebo için %28'di (P = .006); 52. haftada ise bu oran sırasıyla %28 ve %3'tü. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi'ne dayalı klinik remisyon oranları, plaseboya karşı sürekli adalimumab tedavisi verilen hastalarda 12. haftada (47% vs 28%; P = .021) ve 52. haftada (33% vs 9%; P = .001) daha yüksek bulunmuştu. Sonuçta, adalimumab ile indüksiyon tedavisini takiben, adalimumab almaya devam eden şiddetli derecede aktif CH olan hastaların, plasebo verilenlere göre mukozal iyileşme sağlama olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştu. ¹⁶⁸

PRECISE 1 (Pegylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease: Safety and Efficacy 1) aktif CH olanlarda certolizumab pegol ile indüksiyon ve idame tedavisinin 26 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmasıdır. Bu çalışmanın indüksiyon evresi, 0, 2 ve 4. haftalarda certolizumab pegol 400 mg (n = 329) veya plasebo (n = 331) ile tedaviye dahil edilmişti ve CDAI-100 yanıtı belirlenmişti. Genel popülasyonda, 6. haftadaki yanıt oranları, certolizumab grubunda %35 ve plasebo grubunda %27 (p = 0.02); 6 ve 26. haftalarda, yanıt oranları sırasıyla %23 ve %16'ydı (p = 0.02). İyileşme oranları, 6. haftada iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemişti (p = 0.17). Bununla birlikte, başlangıçta C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonu ≥ 10 mg/L olan hastalarda, 6. hafta yanıt oranı plasebo grubunda %26'ya kıyasla, certolizumab pegol grubunda %37 idi (p = 0.04). ¹⁶⁹

PRECISE 2, orta ila şiddetli CH'li hastalarda certolizumab pegol'ün ikinci önemli faz III çalışmasıdır. ¹⁷⁰ Her iki aktif tedavi ve plasebo grubuna 0, 2 ve 4. haftalarda certolizumab pegol 400 mg ile açık etiketli indüksiyon uygulandı. Altıncı haftada (üç doz certolizumab pegolden sonra) hastaların %64'ünde (428/668) indüksiyon cevabı vardı (CDAI-100 olarak tanımlandı) ve %43'ünde (289/668) remisyon elde edilmişti (CDAI skoru ≤ 150 olarak tanımlandı). ¹⁷¹

ACCENT I, infliksimab'ın tek bir infüzyonuna cevap veren, aktif CH olan hastalarda infliksimab tedavisinin faydasını değerlendirmek için yapılmış kontrollü bir çalışmadır. Crohn hastalığı aktivite endeksi (CDAI) en az 220 puan olan 573 hasta, 0. haftada 5 mg/kg intravenöz infliksimab infüzyonu almıştı. İkinci haftada yanıt değerlendirildikten sonra, hastalar randomize olarak 46 haftaya kadar 2. ve 6. haftalarda ve sonrasında 8 haftada bir infüzyon alanlar

(grup I), aynı zamanlarda uygulanan 5 mg/kg infliksimab infüzyonu alanlar (grup II) ve 5 mg/kg infliksimab 2 ve 6. haftalarda başlanarak 10 mg/kg idame olacak şekilde alanlar (grup 3) olarak ayrıldı. Önceden belirlenmiş eş-birincil son noktalar, ikinci haftada yanıt veren ve 30. haftada remisyonda olan (CDAI <150) hastalar ve 54. haftaya kadar yanıt kaybı olanların oranını belirlemektir. 335 (%58) hasta infliksimabın tek bir infüzyonuna 2 hafta içinde yanıt verdi. 30. haftada grup 1'deki 110 hastanın 23'ünde (%21) remisyona girerken, grup 2'deki 113 hastanın 44'ü (% 39) (p=0.003) ve grup 3'teki 112 hastanın 50'si (% 45) (p=0.0002) remisyondaydı. Böylece grup 2 ve 3'teki hastalar grup 1'deki hastalardan daha fazla klinik gerileme göstermişlerdir (odds oranı 2.7,% 95 GA 1.6-4.6). 54 haftalık deneme süresince, yanıt kaybı için ortalama süre 38 hafta; grup 2 ve 3 için 54 haftadan fazla, grup 1'de 19 hafta idi. İnfliksimab güvenliliği, CH ve RA'da infliksimabın diğer çalışmaları ile uyumlu idi. Özellikle, ciddi enfeksiyon insidansı tedavi gruplarında benzerdi. Başlangıçtaki infliksimab dozuna yanıt veren CH olan hastaların, her 8 haftada bir infliksimab tedavisi sürdürülmesi durumunda, kortikosteroidleri durdurmak ve yanıtlarını daha uzun süre korumak için, 30 ve 54. haftalarda remisyona girme olasılığı daha yüksek bulundu.¹³⁸

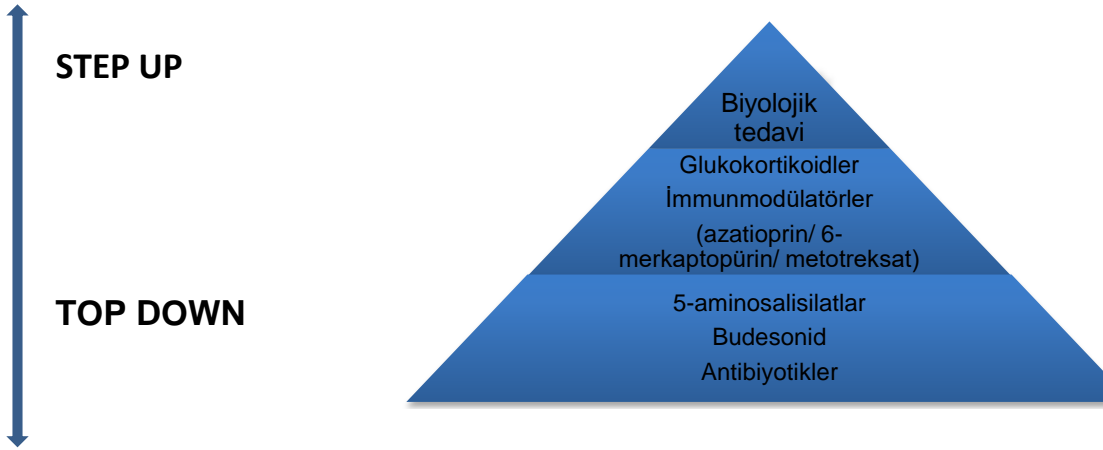
Step-up, yani klasik terapötik yaklaşım, hastalığın ciddiyetinin artmasıyla tedavinin aşamalı yoğunlaşmasını ifade eder. Top down, biyolojik ajanlar ve immünosupresif ilaçlar gibi yoğun tedavilerin, hastalığın doğasını etkileyebileceği varsayımından yola çıkarak, komplikasyonları önleme ve yaşam kalitesini iyileştirme amaçlı erken başlanması anlamına gelir.¹⁷²

İmmünosupresifler gibi inflamatuvar kaskadı kesmeyi hedefleyen ilaçlar en çok, ileri derecede aktif inflamasyonu olanlarda işe yarar. Crohn hastalığının gidişatında erken dönemde hastaların inflamatuvar fenotipe sahip olma ihtimalinin daha çok olduğunu biliyoruz.¹⁷³ Hastalarda inflamasyon aşamalı şekilde ilerleyebilir ve; striktürler ve penetran hastalık gibi irreversible lezyonlara yol açabilir. Bu nedenle biyolojik ajanlar, özellikle de TNF antagonistleri, başlangıç indüksiyon tedavisi olarak kullanılabilir ve bu terapötik paradigma top-down strateji olarak tanımlanmıştır.¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ Crohn hastalığında bu yaklaşımı doğrulayan güçlü kanıtlar vardır. Bu kanıtlar CHARM gibi adalimumaba yanıt ve remisyonun değerlendirildiği, PRECISE 2 gibi certolizumab pegole yanıt ve

remisyonun sürdürülmesinin değerlendirildiği, ACCENT 1 gibi infliksimaba yanıt ve remisyonun indüksiyonu ve idamesinin değerlendirildiği çalışmalardır.^{175, 176}

2.11.2. Ülseratif Kolitte Tedavi Yönetimi: Step Up ve Top Down

Ülseratif kolitte, kontrolsüz inflamasyondan dolayı uzun vadede displazi gelişebilir. Bu nedenle, biyolojik açıdan etkili olduğu bilinen güçlü bir ajanın erken kullanımı mukozal iyileşmeyi tetikleyerek uzun dönem fayda sağlayabilir. Hastalığın gidişatına erken müdahale daha çok başarı sağlayacaktır.^{175, 176} Bununla birlikte, displazinin önlenmesi için en iyi kanıt halihazırda 5-aminosalisilatlar için mevcut olup, benzer kanıtlar infliksimab için eksiktir.¹⁷⁷ Hızlı seyirli hastalığı olanlar büyük olasılıkla erken müdahaleden fayda görecekler; ancak güncel veriler ışığında güvenilir bir şekilde ilerlenememektedir. Dolayısıyla şu anda “top down” şeklinde bir yaklaşım çok mantıklı görünmemektedir. İBH yönetiminin bu kısmıyla ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.¹⁷⁸ ACT-1 ve ACT-2 çalışmalarında immunmodülatör tedaviye dirençli ÜK hastalarında infliksimab tedavisinin; ULTRA-1 çalışmasında da adalimumabın plaseboya göre etkin olduğu gösterilmiştir. Vedolizumabın hem immunmodülatör, hem de anti-TNF'ye dirençli hastalardaki etkinliğinin değerlendirildiği GEMINI-1 çalışmasında plaseboya göre remisyonla kalma oranı 1. yıl sonunda anlamlı derecede yüksek bulunmuş, önceden anti-TNF kullanmış hastalarda vedolizumabın etkinliği, anti-TNF naif hastalardan farksız olarak saptandı.^{179, 180}



Şekil 2: Step up ve Top down tedavi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif araştırmada 2002-2017 yılları arasında Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Gastroenteroloji Kliniği'ne başvuran, 18-70 yaş arasındaki, inflamatuvar bağırsak hastalığı nedeniyle biyolojik ajan (infliksimab, adalimumab, vedolizumab) tedavisi uygulanan hastaların kayıtları incelendi. Çalışmaya 75 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, klinik özellikleri, tedavi süreçleri ve uygulanan tedavilerin yan etki profilleri değerlendirildi. Ayrıca, inflamatuvar belirteçlerinin başlangıç değerleri ve 0-3 ay, 3-6 ay, 6-12 ay, 12-18 ay arasındaki başvurularındaki ortalamaları kaydedildi ve biyolojik tedavi ile değişimleri incelendi.

3.1. İstatistiksel Analiz

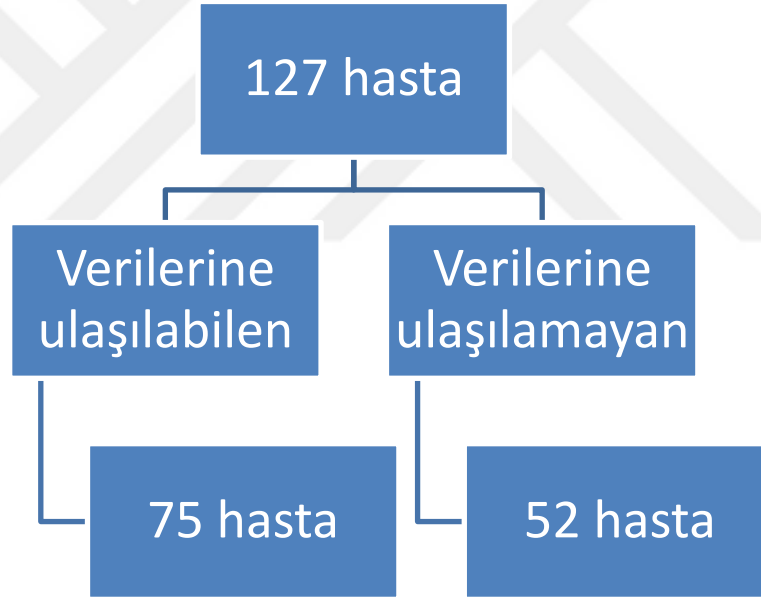
Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Hastalık tipine göre arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, parametrik dağılım göstermediği

için karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm Grupta ve hastalık tiplerine göre zaman içerisindeki değişimin anlamlılığını test etmek için de Friedman ve Wilcoxon testleri kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

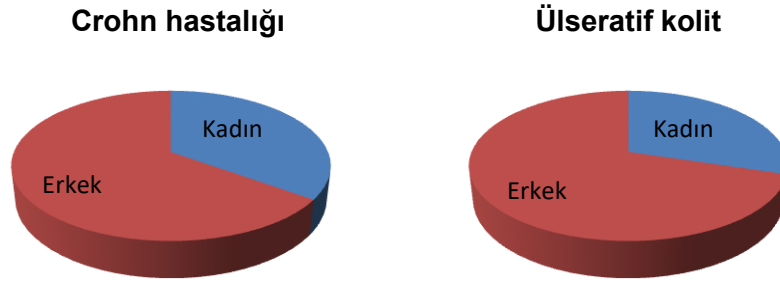
4.BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Son on beş yılda kliniğimize başvuran, biyolojik ajan kullanan hastaların sayısı 127 idi; ancak dosya ve veritabanındaki bilgileri yetersiz olduğundan 52 hasta çalışmaya alınamadı. Toplam 75 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 40'ı CH, 35'i ÜK tanısı almıştı.



Cinsiyet ve hastalık grubu karşılaştırmasında; Crohn hastalarının %65'i (26 kişi) erkekken; ülseratif kolit hastalarının %68.6'sı (24kişi) erkekti ($p=0.837$) (Şekil 3). Hastalık grubu ile yaş ve cinsiyet dağılımı karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kadın-erkek oranı Crohn hastalığı için 0.53 iken ülseratif kolit için 0.45 idi.



Şekil 3: Hastalık grubuna göre cinsiyet dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 40.4 ± 11.6 'ydı. Hastalık grubuna göre yaş dağılımı incelendiğinde, Crohn hastalarının yaş ortalaması 39.9 ± 10.2 ; ülseratif kolit hastalarının yaş ortalaması $40.9 \pm 13,1$ idi ($p=0,723$). Hastalık grubuna göre tanı alınan yaş dağılımı incelendiğinde; Crohn hastalığı-34 hasta için yaş ortalaması 32.0 ± 10.7 ; ülseratif kolit-28 hasta için ise 33.7 ± 11.8 idi ($p=0.557$).

Hastalık açısından dağılım incelendiğinde, hastaların %53.3'ü (40 kişi) Crohn hastalığı grubunda iken, %46.7'si (35 kişi) ülseratif kolit grubundaydı.

4.2. Hastaların Klinik Özellikleri

Bu bölümde hastaların klinik özelliklerinin dağılımları incelendi. Hastaların klinik özellikleri tablo 12, 13, 14 ve 15, 16 ve 17'de özetlendi.

Tablo 12: Tanı anından itibaren biyolojik ajana geçiş süresinin hastalık grubuna göre dağılımı

| | Crohn Hastalığı | | Ülseratif Kolit | | p |
|--|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-------|
| | ort \pm ss | min \pm maks | ort \pm ss | min \pm maks | |
| Biyolojik ajan kullanımına geçiş süresi (ay) | 73,5 \pm 90,5 | 3-552 | 50,1 \pm 38,5 | 1-144 | 0,137 |

ort \pm ss: ortalama \pm standart sapma, min-maks: minimum-maksimum.

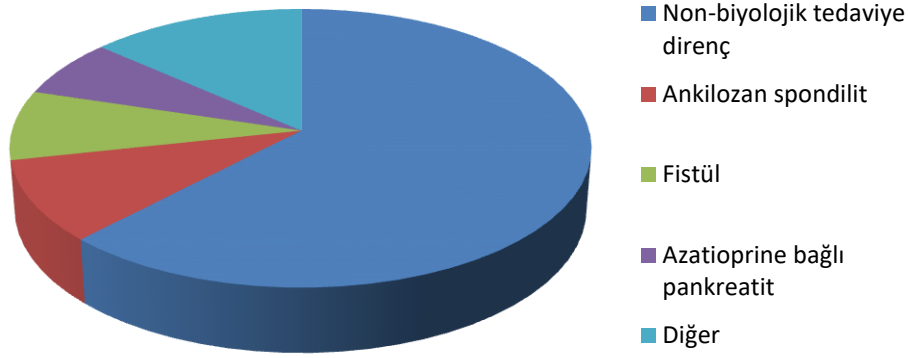
Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama biyolojik ajan kullanımına geçiş süresi 62.5±71.4 (1-552) aydı. Crohn hastalığında bu süre ortalama 73.5±90.5 ay; ülseratif kolitte ise 50.1±38.5 aydı. Tanı anından itibaren biyolojik ajana geçiş süresi ortalamasının, hastalık grupları açısından dağılımı değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 13: Tüm hasta grubunda ve hastalık tipine göre biyolojik ajana geçiş sebebi dağılımı

| | Tüm Hastalar | Crohn Hastalığı | Ülseratif Kolit |
|--|--------------|-----------------|-----------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) |
| Non-biyolojik tedaviye direnç | 46 (62,1) | 20 (50,0) | 26 (74,2) |
| Ankilozanspondilit | 7 (9,3) | 5 (12,8) | 2 (5,7) |
| Azatioprin ve/veya mesalazine bağlı hepatotoksisite | 2 (2,7) | 1 (2,5) | 1 (2,9) |
| Romatoid artrit | 2 (2,7) | 1 (2,5) | 1 (2,9) |
| Azatioprine bağlı pankreatit | 5 (6,7) | 5 (12,8) | 0 (0,0) |
| Fistül | 6 (8,1) | 4 (10,2) | 2 (5,7) |
| Psöriazis | 1 (1,3) | 1 (2,5) | 0 (0) |
| Vaskülit | 1 (1,3) | 1 (2,5) | 0 (0) |
| Psöriazis ve romatoid artrit | 2 (2,7) | 0,0 (0) | 2 (5,7) |
| Azatioprine bağlı nötropeni | 1 (1,3) | 0,0 (0) | 1 (2,9) |
| Fistül ve azatioprine bağlı hipersensitivite pnömonisi | 1 (1,3) | 1 (2,5) | 0 (0) |

Tablo 13'te tüm hasta grubunda ve hastalık tipine göre biyolojik ajana geçiş sebebi dağılımı incelendi. 39'u CH, 35'i ÜK grubundan olmak üzere 74 hastanın verilerine ulaşılabildi. Çalışmaya alınan hastaların 46'sında (%62.1); Crohn hastalarının 20'sinde (%50) ve ülseratif kolit hastalarının ise 26'sında (%74.2) sebebin non-biyolojik tedaviye direnç olduğu görüldü. Tüm hasta grubunda en sık ikinci sebebin ankilozan spondilit olduğu saptandı. Tüm hasta grubunda 74 hastanın 7'sinde (%9.3); Crohn hastalarının 5'inde (%12.8) ve ülseratif kolit hastalarının 2'sinde (%5.7) sebep ankilozan spondilitti. Tüm hasta grubunda en sık üçüncü sebep 5 hasta (%6.7) ile azatioprine bağlı pankreatitti; bu hastaların hepsi CH grubundaydı. Crohn hastalarının 1'inde (%2.5) ve

ülseratif kolit hastalarının 1'inde (%2.9) sebep oral mesalazin ve/veya azatioprine bağlı hepatotoksisiteydi. Crohn hastalarının 1'inde (%2.5) ve ülseratif kolit hastalarının 1'inde (%2.9) olmak üzere tüm hasta grubunun %2.7'sinde romatoid artrit varlığı nedeniyle biyolojik ajan tercih edilmişti. Crohn hastalarının 1'inde (%2.5) vaskülit, 1'inde (%2.5) psöriazis ve 1'inde (%2.5) fistül varlığına ek olarak azatioprine bağlı hipersensitivite pnömonisi gelişmesi nedeniyle biyolojik ajana geçilmişti. Ülseratif kolit hastalarının 1'inde (%2.9) sebep azatioprine bağlı nötropeni, 2'sinde (%2.9) ise psöriazis ve romatoid artrit birlikteliğiydi. Tüm hasta grubunda 6 kişide (%8.1); Crohn hastalarının 4'ünde (%10.2) ve ÜK hastalarının 2'sinde (%5.7) fistül varlığı nedeniyle biyolojik ajana geçilmişti (Şekil 4). Fistül nedeniyle biyolojik ajana geçilen ÜK hastalarının güncel takiplerinde atif fistülü olmadığı saptandı. Ch grubundan ulaşılabilen 2 hastanın aktif fistülünün olmadığı saptanmış olup, diğer iki hastaya ulaşamamıştır.



Şekil 4: Tüm hasta grubunda biyolojik ajana en sık geçiş sebeplerinin oranları

Tablo 14: Tüm hasta grubunda ve hastalık tipine göre biyolojik ajan başlanmadan önceki tedavi tiplerinin dağılımı

| | Tüm Hastalar | Crohn Hastalığı | Ülseratif Kolit |
|---|--------------|-----------------|-----------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) |
| Önceki tedavi | | | |
| Oral mesalazin | 6 (8,0) | 5 (12,5) | 1 (2,8) |
| Oral mesalazin, AZA, oral steroid | 24 (32,0) | 14 (35,0) | 10 (28,5) |
| Oral steroid, salisilazosulfopiridin | 1 (1,3) | (0,0) | 1 (2,8) |
| Oral ve lavman formda mesalazin, AZA, oral steroid | 7 (9,3) | (0,0) | 7 (20,0) |
| Oral mesalazin, oral steroid | 4 (5,3) | 1 (2,5) | 3 (8,5) |
| Oral mesalazin, AZA | 9 (12,0) | 7 (17,5) | 2 (5,7) |
| Oral mesalazin, AZA, budesonid | 5 (6,7) | 5 (12,5) | 0 (0) |
| Oral ve lavman formda mesalazin, oral steroid | 3 (4,0) | 0 (0) | 3 (8,5) |
| Oral mesalazin, budesonid | 1 (1,3) | 1 (2,5) | 0 (0) |
| Oral ve lavman formda mesalazin, budesonid | 1 (1,3) | 0 (0) | 1 (2,8) |
| Oral mesalazin, AZA, salisilazosulfopiridin | 1 (1,3) | 1 (2,5) | 0 (0) |
| Oral ve lavman formda mesalazin, salisilazosulfopiridin, steroidli lavman | 1 (1,3) | 1 (2,5) | 0 (0) |
| Oral ve lavman formda mesalazin, AZA, oral steroid, metotreksat, hidroksiklorokin | 1 (1,3) | 0 (0) | 1 (2,8) |
| Oral mesalazin, salisilazosulfopiridin | 1 (1,3) | 1 (2,5) | 0 (0) |
| Oral mesalazin, AZA, oral steroid, salisilazosulfopiridin | 1 (1,3) | 1 (2,5) | 0 (0) |
| Oral mesalazin, AZA, oral steroid, budesonid | 1 (1,3) | 0 (0) | 1 (2,8) |
| Oral ve lavman formda mesalazin, AZA | 2 (2,7) | 0 (0) | 2 (5,7) |
| Oral ve lavman formda mesalazin | 1 (1,3) | 0 (0) | 1 (2,8) |
| AZA, mesalazin lavman | 1 (1,3) | 1 (2,5) | 0 (0) |
| Oral ve lavman formda mesalazin, AZA, oral steroid, budesonid, salisilazosulfopiridin | 1 (1,3) | 0 (0) | 1 (2,8) |
| AZA, oral steroid, salisilazosulfopiridin | 1 (1,3) | 0 (0) | 1 (2,8) |
| Oral mesalazin, AZA, oral steroid, metotreksat | 1 (1,3) | 1 (2,5) | 0 (0) |
| Oral mesalazin, oral steroid, budesonid | 1 (1,3) | 1 (2,5) | 0 (0) |

AZA: azatioprin

Tüm hasta grubunda ve hastalık tipine göre biyolojik ajan başlanmadan önceki tedavi tiplerinin dağılımı Tablo 14'te incelendi. Tüm hasta grubunda en sık olarak 24 hastada (%32) oral mesalazin, AZA ve oral steroid tercih edilmişti. İkinci sıklıkta kullanılan tedavi ise 9 hastayla (%12) oral mesalazin ve AZA idi. Yedi hastada (%9.3) oral ve lavman formda mesalazin, AZA, oral steroid; 5 hastada (%6.7) oral mesalazin, AZA ve budesonid; 4 hastada (%5.3) oral mesalazin ve oral steroid; 3 hastada (%4.0) oral ve lavman formda mesalazin, oral steroid; 2 hastada (%2.7) oral ve lavman formda mesalazin, AZA tedavileri tercih edilmişti.

Crohn hastalarının 14'ünde (%35) oral mesalazin, AZA, oral steroid; 7'sinde (%17.5) oral mesalazin, AZA; 5'inde (%12.5) oral mesalazin, AZA, budesonid; 5'inde oral mesalazin kullanılmıştı.

Ülseratif kolitlilerin 10'unda (%28.5) oral mesalazin, AZA, oral steroid; 7'sinde (%20) oral ve lavman formda mesalazin, AZA, oral steroid; 3'ünde (%8.6) oral mesalazin, oral steroid; 3'ünde (%8.5) oral ve lavman formda mesalazin, oral steroid; 2'sinde (%5.7) oral ve lavman formda mesalazin, AZA kullanılmıştı.

Hem CH (%35), hem ÜK (%28.5) için tedavide en sık kullanılan ajanlar oral mesalazin, AZA ve oral steroiddi.

Ekstraintestinal tutulum, biyolojik ajan değişimi, biyolojik ajan uygulama sıklığı değişimi, yan etki açısından Crohn ve ülseratif kolit hastalarının dağılımları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı.

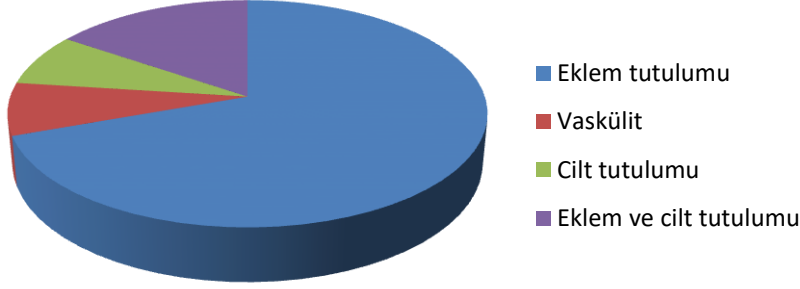
Tablo 15: Hastaların klinik özelliklerinin tüm grupta ve hastalığa göre dağılımı

| | Tüm Hastalar | Crohn Hastalığı | Ülseratif Kolit | |
|---|--------------|-----------------|-----------------|----------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | <i>p</i> |
| Ekstraintestinal tutulum | | | | |
| Yok | 61 (82,4) | 32 (80,0) | 29 (82,8) | 0,333 |
| Eklem tutulumu | 9 (12,1) | 6 (15,0) | 3 (8,8) | |
| Vaskülit | 1 (1,3) | 1 (2,5) | 0 (0) | |
| Cilt tutulumu | 1 (1,3) | 1 (2,5) | 0 (0) | |
| Eklem ve cilt tutulumu | 2 (2,7) | 0 (0) | 2 (5,7) | |
| Biyolojik ajan değişimi | | | | |
| Var | 8 (10,8) | 5 (12,8) | 3 (8,5) | 1,000 |
| Yok | 66 (89,1) | 34 (87,1) | 32 (91,4) | |
| Biyolojik ajan uygulama sıklığı değişikliği | | | | |
| Var | 2 (2,7) | 1 (2,6) | 1 (2,9) | 1,000 |
| Yok | 72 (97,3) | 38 (97,4) | 34 (97,1) | |
| Biyolojik ajana bağlı yan etki | | | | |
| Yok | 69 (93,2) | 37 (94,8) | 32 (91,4) | 1,000 |
| Var | 5 (6,7) | 2 (5,1) | 3 (8,5) | |

Karşılaştırmalar ki-kare testi ile yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen 75 hastanın 74'ünün (40 CH, 34 ÜK) ekstraintestinal tutulum ile ilgili verilerine ulaşılabildi. Tüm hasta grubu değerlendirildiğinde 74 hastanın 13'ünde ekstraintestinal tutulum bulunmaktaydı. Crohn hastalarının 6'sı (%15); ülseratif kolitlilerin 3'ü (%8.8) olmak üzere tüm hasta grubunun 9'unda (%12.1) tek başına eklem tutulumu mevcuttu. Toplamda ise hastaların %14.8'inde eklem tutulumu mevcuttu. Bu hastaların 7'sinde ankilozan spondilit, 2'sinde romatoid artrit mevcuttu. Ankilozan spondilitlilerin 5'i Crohn hastalığı, 2 si ülseratif kolit; romatoid artritlilerin ise 1'i Crohn hastalığı 1'i ülseratif kolit grubundaydı. Crohn hastalarının 1'inde (tüm hasta grubunun %1.3'ü, Crohn'lu hastaların %2.5'i) vaskülit mevcuttu. Tüm hasta grubuna bakıldığında Crohn'lu 1 hastada cilt

tutulumu (psöriazis) mevcuttu; tüm hastaların %1.3'ünü ve Crohn'lu hastaların %2.5'ini oluşturmaktaydı. Ülseratif koliti olan 2 hastada (tüm hasta grubunun %2.7'si, ülseratif kolitlilerin 5.7'si) eklem ve cilt tutulumu (romatoid artrit ve psöriazis) bir arada bulunmaktaydı (Tablo 15) (Şekil 5).



Şekil 5: Tüm hasta grubunda ekstraintestinal tutulum tiplerinin oranları

Verilerine ulaşılabilen 74 (39 CH, 35 ÜK) hastanın 5'inde (%6.7); Crohn hastalarının 2'sinde (%5.1) ve ülseratif kolit hastalarının 3'ünde (%8.5) biyolojik ajan kullanımına bağlı yan etki geliştiği görüldü. Crohn hastalığı grubundaki iki hastanın birinde adalimumab kullanımı sırasında herpes labialis ortaya çıkmış olup, diğerinde infliksimab ve adalimumaba karşı alerjik deri reaksiyonu gelişmişti. Biyolojik ajan kullanımına bağlı yan etki gelişen üç ülseratif kolit hastasının birinde adalimumaba bağlı eritrodermi, birinde adalimumaba bağlı erüptif deri reaksiyonu ortaya çıkmıştı. Adalimumab tedavisi almakta olan ve beş yıl önce tiroid malignitesi nedeniyle opere olan bir diğer ÜK hastasında ise yeni gelişen lomber vertebral metastaz saptanmıştı.

Tablo 16: Tüm hasta grubunda ve hastalık tipine göre kullanılan biyolojik ajan dağılımı

| | Tüm Hastalar | Crohn Hastalığı | Ülseratif Kolit |
|------------------------------------|--------------|-----------------|-----------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) |
| Adalimumab | 46 (61,3) | 27 (67,5) | 19 (54,3) |
| İnfliksimeab | 21 (28,0) | 8 (20,0) | 13 (37,1) |
| Vedolizumab | 6 (8,0) | 3 (7,5) | 3 (8,5) |
| İnfliksimeabdan adalimumaba geçiş | 2 (2,7) | 2 (5,0) | 0 (0) |
| Adalimumabdan vedolizumaba geçiş | 5 (6,7) | 2 (5,0) | 3 (8,6) |
| İnfliksimeabdan vedolizumaba geçiş | 1 (1,3) | 1 (2,5) | 0 (0) |

Tüm hasta grubunda ve hastalık tipine göre kullanılan biyolojik ajan dağılımı Tablo 16'da incelendi. Tüm hasta grubunda ve CH ile ÜK için ayrı ayrı değerlendirildiğinde en sık kullanılan ajan adalimumabdı ve sıklıkları sırasıyla %61.3, %67.5, ve %54.3'tü. İkinci en sık tercih edilen ajan tüm hasta grubunda %21, CH'de %20 ve ÜK'de %37.1 ile infliksimabdı.

Verilerine ulaşılabilen 74 hastanın 8'inde (%10.8) çeşitli nedenlerle bir biyolojik ajandan diğerine geçilmişti. Crohn hastalarının 5'inde (%12.5), ülseratif kolit hastalarının 3'ünde (%8.6) biyolojik ajan değişikliğine gidilmişti. Crohn hastalarının 2'sinde (%5.0) infliksimabdan adalimumaba geçilmişti. Hastaların birinde ilaç düzensiz kullanımına bağlı olarak sık atak gelişmişti ve sonrasında tedaviye adalimumab ile devam edilmişti. Diğer hastada ise ilk etapta infliksimab başlanmış olup, 4. dozdan sonra alerjik reaksiyon gelişmesi üzerine adalimumaba geçilmişti; ancak adalimumaba karşı da alerjik reaksiyon gelişmesi üzerine hasta 3 yıl boyunca biyolojik ajan verilmeden izlenmişti. Üç yıl sonra yeniden infliksimab başlanmıştı. Hastanın güncel takiplerinde infliksimab tedavisi altında stabil olduğu görüldü. Adalimumabdan vedolizumaba geçilen hasta sayısı 5'ti (%6.7). Bu hastaların 2'si CH, 3'ü ÜK grubundaydı. Crohn hastalığı grubundaki hastaların ikisinde de adalimumaba yanıtızsızlık nedeniyle vedolizumaba geçilmişti. Ülseratif kolit grubundaki hastaların ise 2'sinde adalimumaba yanıtızsızlık, 1'inde adalimumaba bağlı gelişen erüptif deri lezyonu nedeniyle vedolizumaba geçilmişti. Tüm hasta grubunda sadece 1 hastada (%1.3) infliksimab tedavisi altında ileus atakları geçirmesi nedeniyle vedolizumaba geçilmişti; bu hasta Crohn hastalığı grubundaydı.

Tüm hasta grubunda 2 hastada (%2.7) biyolojik ajan uygulama sıklığında değişiklik yapılmıştı. ÜK grubunda bir hastada infliksimaba yanıtızsızlık nedeniyle doz sıklığı 4 haftada bir olacak şekilde; ve CH grubunda bir hastada tedaviye yanıtızsızlık nedeniyle adalimumab doz sıklığı haftada bir olacak şekilde artırılmıştı.

Tablo 17: Tanı anından itibaren biyolojik ajan kullanımına geçiş süresinin ajan tipine göre dağılımı

| | Tüm Hastalar | Crohn Hastalığı | Ülseratif Kolit |
|-----------------------------------|---------------------|------------------------|------------------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) |
| Adalimumab | 46 (61,3) | 27 (67,5) | 19 (54,3) |
| İnfliksımab | 21 (28,0) | 8 (20,0) | 13 (37,1) |
| Vedolizumab | 6 (8,0) | 3 (7,5) | 3 (8,5) |
| İnfliksımabdan adalimumaba geçiş | 2 (2,7) | 2 (5,0) | 0 (0) |
| Adalimumabdan vedolizumaba geçiş | 5 (6,7) | 2 (5,0) | 3 (8,6) |
| İnfliksımabdan vedolizumaba geçiş | 1 (1,3) | 1 (2,5) | 0 (0) |

Tanı anından itibaren biyolojik ajan kullanımına geçiş süresinin ajan tipine göre dağılımı incelendiğinde; ajan tiplerine göre istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.628$). Hasta gruplarına göre her bir ajanın tanı anından itibaren başlangıcına kadar geçen süre ortalamaları yukarıda özetlenmiştir. Gruplar arasında da istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 17).

4.3. Hastaların Laboratuvar Sonuçlarının Zaman İçerisindeki Dağılımı

Bu bölümde hastaların serum CRP, ESH, serum fibrinojen düzeyi, PLT, RDW, nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranlarının biyolojik ajan başlangıcı ve takip eden 0-3 ay, 3-6 ay, 6-12 ay ve 12-18. aylardaki ölçüm sonuçlarının ortalamalarının tüm grupta ve hastalık tipine göre zaman içerisindeki değişimleri incelendi.

Serum CRP değerlerinin ortalamalarının başlangıçtan 18.aya kadar geçen süredeki değişimi incelendiğinde; zaman içerisindeki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0.001$ friedman test). Crp nin ilk üç ay içerisinde düştüğü, 0-3 aydan sonraki değişimin istatistik olarak anlamlı olmadığı; stabil kaldığı ve bunu koruduğu saptandı ($p>0.05$ wilcoxon test).

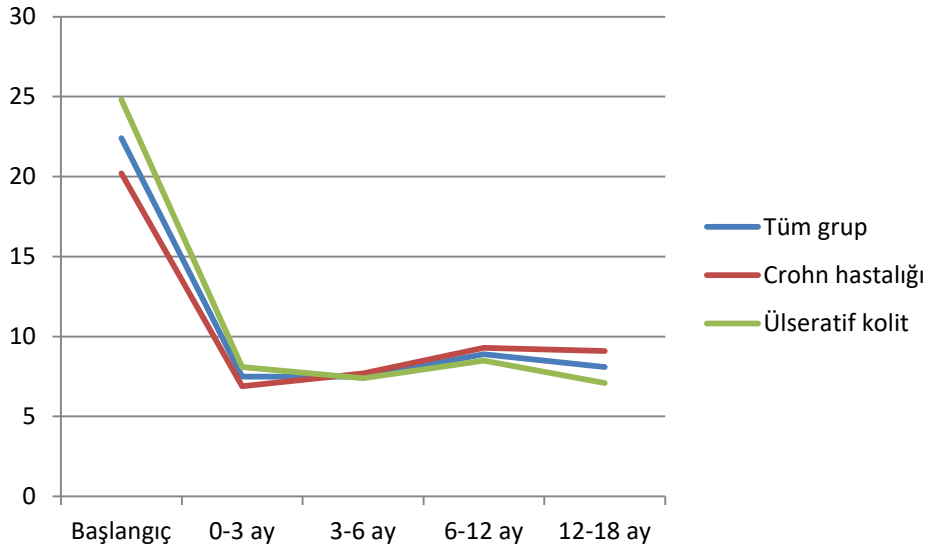
Crohn ve ÜK hastalarının serum CRP düzeylerinin dağılımının zaman içerisindeki değişimi incelendiğinde, istatistik olarak anlamlı düşme olduğu

görüldü (Tablo 18). Tüm hasta grubunda ve hastalık bazında değerlendirildiğinde CRP'nin ortalama değerlerinin hiçbir zaman 5 mg/dL'nin altına düşmediği görüldü (Grafik 1).

Tablo 18: Serum CRP değerlerinin ortalamalarının zaman içerisindeki dağılımı

| | Tüm Hastalar | | | Crohn Hastalığı | | | Ülseratif Kolit | | |
|-----------|--------------|-----------|-----------|-----------------|-----------|-----------|-----------------|-----------|-----------|
| | n | ort ± ss | min-maks | n | ort ± ss | min-maks | N | ort ± ss | min-maks |
| Başlangıç | 63 | 22,4±25,1 | 0,1-130,0 | 34 | 20,2±26,1 | 0,75-130 | 29 | 24,8±24,2 | 0,13-94,4 |
| 0-3ay | 57 | 7,5±10,6 | 0,01-56,7 | 30 | 6,9±11,5 | 0,25-56,7 | 27 | 8,1±9,6 | 0,01-37,9 |
| 3-6ay | 56 | 7,5±11,3 | 0,0-57,7 | 28 | 7,7±11,4 | 0,20-50 | 28 | 7,4±11,4 | 0,0-57,7 |
| 6-12ay | 49 | 8,9±15,7 | 0,1-92,0 | 26 | 9,3±18,9 | 0,10-92 | 23 | 8,5±11,4 | 0,17-48,2 |
| 12-18ay | 43 | 8,1±16,0 | 0,0-97,3 | 21 | 9,1±21,1 | 0,23-97,3 | 22 | 7,1±9,2 | 0,0-33,9 |
| <i>p</i> | 0,001 | | | 0,048 | | | 0,009 | | |

ort ± ss: ortalama ± standart sapma, min-maks: minimum-maksimum.



Grafik 1: Tüm grupta ve hastalık grubuna göre serum CRP değerlerinin ortalamalarının zaman içerisindeki değişimi

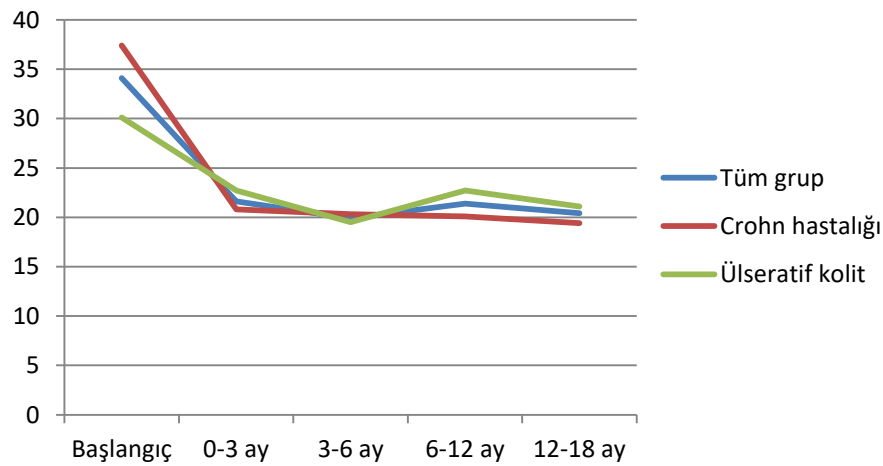
Tüm grupta ESH sonuçlarının ortalamalarının başlangıçtan 18.aya kadar geçen sürede değişimi incelendiğinde; zaman içerisindeki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0.0001$; friedman test). ESH değerlerinin ilk üç ay içerisinde düştüğü, 0-3 aydan sonraki değişimin stabil kaldığı, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$ wilcoxon test) görüldü.

Crohn ve ÜK hastalarının ESH sonuçlarının zaman içerisindeki değişimi incelendiğinde Crohn hastalarının ESH değerlerinin istatistiksel anlamlı olarak düştüğü; ÜK hastalarının ise ESH değerlerinin düştüğü ancak istatistiksel olarak anlamlılık kazanmadığı saptandı (Tablo 19, Grafik 2).

Tablo 19: ESH değerlerinin ortalamalarının zaman içerisindeki dağılımı

| | Tüm Hastalar | | | Crohn Hastalığı | | | Ülseratif Kolit | | |
|-----------|--------------|-----------|-----------|-----------------|-----------|-----------|-----------------|-----------|-----------|
| | n | ort ± ss | min-maks | n | ort ± ss | min-maks | n | ort ± ss | min-maks |
| Başlangıç | 63 | 22,4±25,1 | 0,1-130,0 | 34 | 20,2±26,1 | 0,75-130 | 29 | 24,8±24,2 | 0,13-94,4 |
| 0-3ay | 57 | 7,5±10,6 | 0,01-56,7 | 30 | 6,9±11,5 | 0,25-56,7 | 27 | 8,1±9,6 | 0,01-37,9 |
| 3-6ay | 56 | 7,5±11,3 | 0,0-57,7 | 28 | 7,7±11,4 | 0,20-50 | 28 | 7,4±11,4 | 0,0-57,7 |
| 6-12ay | 49 | 8,9±15,7 | 0,1-92,0 | 26 | 9,3±18,9 | 0,10-92 | 23 | 8,5±11,4 | 0,17-48,2 |
| 12-18ay | 43 | 8,1±16,0 | 0,0-97,3 | 21 | 9,1±21,1 | 0,23-97,3 | 22 | 7,1±9,2 | 0,0-33,9 |
| <i>p</i> | 0,001 | | | 0,048 | | | 0,009 | | |

ort ± ss: ortalama ± standart sapma, min-maks: minimum-maksimum.



Grafik 2: Tüm grupta ve hastalık grubuna göre ESH değerlerinin zaman içerisindeki değişimi

Serum fibrinojen değerlerinin ortalamalarının başlangıçtan 18.aya kadar geçen süredeki değişimi incelendiğinde; tüm hasta grubunda ve hastalık gruplarının kendi içlerindeki değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı (Tablo 20).

Tablo 20: Serum fibrinojen değerlerinin ortalamalarının zaman içerisindeki dağılımı

| | Tüm Hastalar | | | Crohn Hastalığı | | | Ülseratif Kolit | | |
|-----------|--------------|-----------|-----------|-----------------|-----------|-----------|-----------------|-----------|-----------|
| | n | ort ± ss | min-maks | n | ort ± ss | min-maks | n | ort ± ss | min-maks |
| Başlangıç | 63 | 22,4±25,1 | 0,1-130,0 | 34 | 20,2±26,1 | 0,75-130 | 29 | 24,8±24,2 | 0,13-94,4 |
| 0-3ay | 57 | 7,5±10,6 | 0,01-56,7 | 30 | 6,9±11,5 | 0,25-56,7 | 27 | 8,1±9,6 | 0,01-37,9 |
| 3-6ay | 56 | 7,5±11,3 | 0,0-57,7 | 28 | 7,7±11,4 | 0,20-50 | 28 | 7,4±11,4 | 0,0-57,7 |
| 6-12ay | 49 | 8,9±15,7 | 0,1-92,0 | 26 | 9,3±18,9 | 0,10-92 | 23 | 8,5±11,4 | 0,17-48,2 |
| 12-18ay | 43 | 8,1±16,0 | 0,0-97,3 | 21 | 9,1±21,1 | 0,23-97,3 | 22 | 7,1±9,2 | 0,0-33,9 |
| <i>p</i> | 0,001 | | | 0,048 | | | 0,009 | | |

ort ± ss: ortalama ± standart sapma, min-maks: minimum-maksimum.

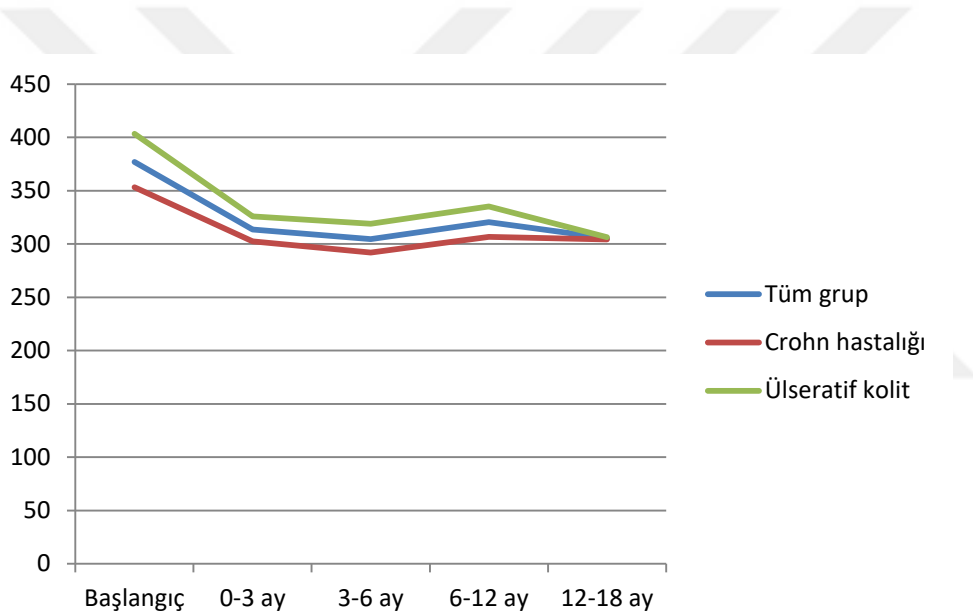
Serum platelet sayısı ortalamalarının başlangıçtan 18.aya kadar geçen süredeki değişimi incelendiğinde; zaman içerisindeki düşüşün istatistik olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0.001$ friedman test). Serum platelet sayısının ilk üç ay içerisinde istatistiksel anlamlı olarak düştüğü; 0-3 aydan sonraki değişimin stabil kaldığı, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$ wilcoxon test).

Hastalık gruplarına göre de serum platelet değerlerinin zaman içerisindeki değişimi incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu saptandı (Tablo 21, Grafik 3).

Tablo 21: Serum platelet sayısı ortalamalarının zaman içerisindeki dağılımı

| | Tüm Hastalar | | | Crohn Hastalığı | | | Ülseratif Kolit | | |
|-----------|--------------|-----------|-----------|-----------------|-----------|-----------|-----------------|-----------|-----------|
| | n | ort ± ss | min-maks | n | ort ± ss | min-maks | n | ort ± ss | min-maks |
| Başlangıç | 63 | 22,4±25,1 | 0,1-130,0 | 34 | 20,2±26,1 | 0,75-130 | 29 | 24,8±24,2 | 0,13-94,4 |
| 0-3ay | 57 | 7,5±10,6 | 0,01-56,7 | 30 | 6,9±11,5 | 0,25-56,7 | 27 | 8,1±9,6 | 0,01-37,9 |
| 3-6ay | 56 | 7,5±11,3 | 0,0-57,7 | 28 | 7,7±11,4 | 0,20-50 | 28 | 7,4±11,4 | 0,0-57,7 |
| 6-12ay | 49 | 8,9±15,7 | 0,1-92,0 | 26 | 9,3±18,9 | 0,10-92 | 23 | 8,5±11,4 | 0,17-48,2 |
| 12-18ay | 43 | 8,1±16,0 | 0,0-97,3 | 21 | 9,1±21,1 | 0,23-97,3 | 22 | 7,1±9,2 | 0,0-33,9 |
| <i>p</i> | 0,001 | | | 0,048 | | | 0,009 | | |

ort ± ss: ortalama ± standart sapma, min-maks: minimum-maksimum.



Grafik 3: Tüm grupta ve hastalık grubuna göre serum platelet değerlerinin ortalamalarının zaman içerisindeki değişimi

Tüm hasta grubunda RDW değerlerinin ortalamalarının başlangıçtan 18.aya kadar geçen sürede değişimi incelendiğinde; zaman içerisindeki düşüşün istatistik olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0.0001$; friedman test).

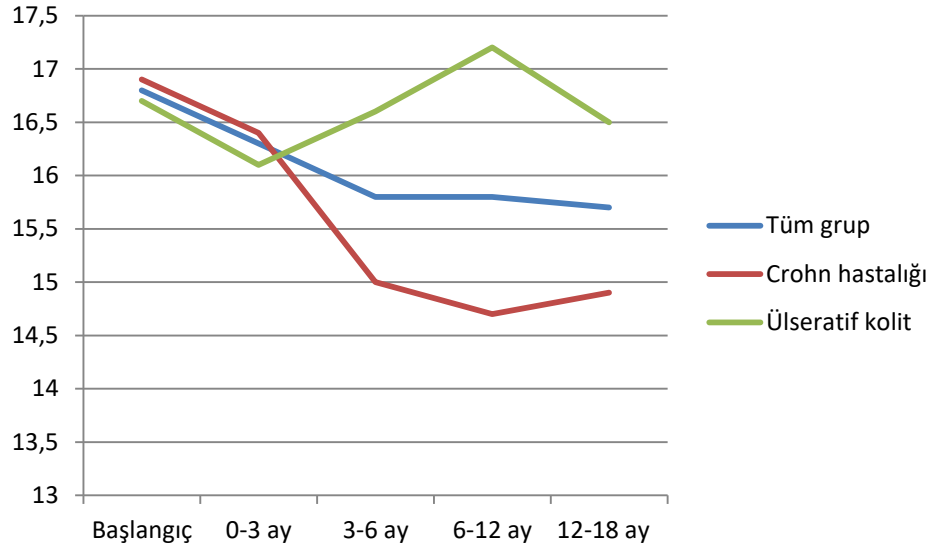
Crohn ve ülseratif kolit hastalarının değerlerinin ortalamalarının zaman içerisindeki değişimi kendi içlerinde incelendiğinde, Crohn hastalarının, RDW değerlerinin istatistiksel anlamlı olarak düştüğü; ülseratif kolit hastalarının, RDW

değerlerinin zaman içerisinde istatistiksel anlamlı olarak değişmediği saptanmıştır (Tablo 22, Grafik 4).

Tablo 22: RDW değeri ortalamalarının zaman içerisindeki dağılımı

| | Tüm Hastalar | | | Crohn Hastalığı | | | Ülseratif Kolit | | |
|-----------|--------------|----------|-----------|-----------------|----------|-----------|-----------------|----------|----------|
| | n | ort ± ss | min-maks | n | ort ± ss | min-maks | n | ort ± ss | min-maks |
| Başlangıç | 65 | 3,2±2,3 | 0,55-13,7 | 36 | 3,4±2,8 | 0,55-13,7 | 29 | 2,8±1,2 | 1,01-5,4 |
| 0-3ay | 58 | 2,4±1,5 | 0,80-7,5 | 31 | 2,5±1,4 | 1,03-6,56 | 27 | 2,3±1,6 | 0,8-7,5 |
| 3-6ay | 54 | 2,3±1,3 | 0,83-7,9 | 28 | 2,2±1,4 | 0,83-7,9 | 26 | 2,4±1,2 | 1,1-5,3 |
| 6-12ay | 51 | 2,7±1,5 | 0,47-8,3 | 26 | 2,6±1,1 | 1,29-5,66 | 25 | 2,8±1,8 | 0,47-8,3 |
| 12-18ay | 41 | 2,4±1,4 | 0,77-6,0 | 22 | 2,5±1,2 | 1,06-4,76 | 19 | 2,3±1,6 | 0,77-6,0 |
| <i>p</i> | 0,232 | | | 0,873 | | | 0,106 | | |

ort ± ss: ortalama ± standart sapma, min-maks: minimum-maksimum.



Grafik 4: Tüm grupta ve hastalık grubuna göre RDW değerlerinin ortalamalarının zaman içerisindeki değişimi

Nötrofil/lenfosit oranlarının ortalamalarının, başlangıçtan 18.aya kadar geçen süredeki sonuçları incelendiğinde; tüm hasta grubunda ve hastalık gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 23).

Tablo 23: Nötrofil/lenfosit oranlarının zaman içerisindeki dağılımı

| | Tüm Hastalar | | | Crohn Hastalığı | | | Ülseratif Kolit | | |
|-----------|--------------|----------|-----------|-----------------|----------|-----------|-----------------|----------|----------|
| | n | ort ± ss | min-maks | n | ort ± ss | min-maks | n | ort ± ss | min-maks |
| Başlangıç | 65 | 3,2±2,3 | 0,55-13,7 | 36 | 3,4±2,8 | 0,55-13,7 | 29 | 2,8±1,2 | 1,01-5,4 |
| 0-3ay | 58 | 2,4±1,5 | 0,80-7,5 | 31 | 2,5±1,4 | 1,03-6,56 | 27 | 2,3±1,6 | 0,8-7,5 |
| 3-6ay | 54 | 2,3±1,3 | 0,83-7,9 | 28 | 2,2±1,4 | 0,83-7,9 | 26 | 2,4±1,2 | 1,1-5,3 |
| 6-12ay | 51 | 2,7±1,5 | 0,47-8,3 | 26 | 2,6±1,1 | 1,29-5,66 | 25 | 2,8±1,8 | 0,47-8,3 |
| 12-18ay | 41 | 2,4±1,4 | 0,77-6,0 | 22 | 2,5±1,2 | 1,06-4,76 | 19 | 2,3±1,6 | 0,77-6,0 |
| <i>p</i> | 0,232 | | | 0,873 | | | 0,106 | | |

ort ± ss: ortalama ± standart sapma, min-maks: minimum-maksimum.

Platelet/lenfosit oranlarının, başlangıçtan 18.aya kadar geçen süredeki sonuçları incelendiğinde; tüm hasta grubunda ve hastalık gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.²⁴

Tablo 24: Platelet/lenfosit oranlarının zaman içerisindeki dağılımı

| | Tüm Hastalar | | | Crohn Hastalığı | | | Ülseratif Kolit | | |
|-----------|--------------|-------------|------------|-----------------|-------------|------------|-----------------|-------------|------------|
| | n | ort ± ss | min-maks | n | ort ± ss | min-maks | n | ort ± ss | min-maks |
| Başlangıç | 67 | 226,9±155,9 | 47,6-784,4 | 36 | 222,4±153,7 | 47,6-747,8 | 31 | 232,2±160,9 | 51,4-784,4 |
| 0-3ay | 58 | 181,2±107,1 | 27,3-628,1 | 31 | 185,1±117,4 | 27,3-628,1 | 27 | 176,7±95,8 | 60,4-469,5 |
| 3-6ay | 54 | 175,7±117,1 | 62,1-810,0 | 30 | 160,8±74,1 | 67,2-380,5 | 24 | 194,3±156,5 | 62,1-810 |
| 6-12ay | 53 | 172,6±100,2 | 46,0-576,2 | 29 | 172,4±102,4 | 46,0-576,2 | 24 | 172,8±99,6 | 47,2-517,5 |
| 12-18ay | 40 | 167,1±123,3 | 38,1-678,6 | 22 | 185,1±129,9 | 64,2-678,6 | 18 | 145,1±114,5 | 38,1-504,0 |
| <i>P</i> | 0,129 | | | 0,745 | | | 0,174 | | |

ort ± ss: ortalama ± standart sapma, min-maks: minimum-maksimum.

5. TARTIŞMA

İBH, etyolojisi halen tam bilinmeyen iltihabi bir hastalıktır. Olay gastrointestinal kanal ile birlikte tüm organ, doku ve sistemleri etkileyebilir. Dolayısıyla İBH'nin tedavisinde temel prensip iltihabi kaskadın durdurulması ve akabinde iltihabi aktiviteyi takibe dayanır. Tedaviye cevap ve başarıyı belirlemede hasta temelli geri bildirim ve iltihabi reaksiyonu gösteren belirteçler günlük pratikte yaygın olarak kullanılır. Biz de İBH grubundan biyolojik ajan kullananların tüm özelliklerini ve ardından tedaviye cevaplarını, rutinde rahatlıkla yapılan inflamasyon belirteçlerini kullanarak değerlendirdik.

İBH için demografik veriler hastalığın epidemiyolojisini anlamak açısından önemli ipuçları vermektedir. CH sıklıkla 20-30, ÜK ise 30-40 yaşlar arasında tanı almaktadır. Ancak, 50-60'lı yaşlarda bu hastalıkların insidansında tekrar bir artış olduğu bilinmektedir.^{9, 181, 182} Dağlı ve İBH Çalışma Grubu tarafından ülkemizin verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada, her iki hastalığın daha çok 20-39 ve 40-49 yaşlar arasında görüldüğü gösterilmiştir.⁹ Bizim çalışmamızda, ortalama tanı yaşı bu verilerle uyumludur. Cinsiyet açısından incelendiğinde, İBH'nin kadın predominant olduğu daha önce yapılan çalışmalarda öne sürülmüştür. CH için kadın/erkek oranı; Kanada da yapılan popülasyon temelli bir çalışmada 1.31, ülkemiz İBH derneğinin verilerine göre ise 1.24 olarak belirlenmiştir.^{9,183} ÜK için bu oran, İBH derneği verilerine göre 1.27'dir. Ancak, Kanada çalışması ÜK için kadın/erkek oranı açısından bir farklılık olmadığını göstermiştir. Bizim hasta grubumuz erkek predominanttı; kadın/erkek oranı CH ve ÜK için sırasıyla 0.53 ve 0.45 bulundu. Bunun sebebi, sadece biyolojik ajan başlanan hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması olabilir. Buradan yola çıkarak, erkek cinsiyetin biyolojik ajan başlama ihtiyacı için bir risk faktörü olabileceği öngörülebilir. Ek olarak, çalışmamız epidemiyolojik bir çalışma olmadığı için cinsiyet oranları hastalık için gerçek dağılımı yansıtmayabilir.

İBH'nin diğer sistemlerde de ciddi tutulumlara yol açtığı bilinmektedir. En sık ekstraintestinal tutulum olarak artrit karşımıza çıkmaktadır. İBH ile ilişkili artropati, seronegatif spondiloartropatinin bir alt tipi olan aksiyal, periferik veya her iki tip tutulumun bir kombinasyonu olarak kabul edilir. Salvarani ve

arkadaşlarının İBH'li 160 hastayı dahil ettiği bir çalışmada, hastaların %33.1'inde en az bir kas-iskelet sistemi bulgusu tespit edildi; %18.1'i Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) kriterlerini, % 3.1'i ankilozan spondilit için modifiye edilmiş New York kriterlerini karşılıyordu. Ancak, hastaların %14.4'ünde her iki sınıflandırma kriterini de karşılamayan spondiloartropati ilişkili bulgular mevcuttu.¹⁸⁴ Türkçapar ve arkadaşları tarafından 162 hasta (78 CH ve 84 ÜK) ile yapılan bir çalışmada, spondiloartropati ve ankilozan spondilit prevalansı sırasıyla %45.7 ve %9.9 bulunmuştu. Artrit prevalansı CH ve ÜK arasında benzer bulunmuştu. Bunun dışında, RA ve CH birlikteliği de bildirilmiş olmasına rağmen, nadir bir durumdur.^{185, 186} Bizim çalışma grubumuzda artrit sıklığı %14.8 (11 hasta, 6 CH ve 5 ÜK) olarak bulundu. Bu oranın literatürde bildirilen oranlardan daha düşük olması hasta grubumuzun sadece biyolojik ajan tedavisi uygulanan hastaları içeriyor olmasından kaynaklanmış olabilir. Diğer bir deyişle, kliniğimizde CH veya ÜK tanısı alan tüm hastalar bu çalışmaya dahil edilmediği için ekstraintestinal bulguların sıklığı epidemiyolojik veya populasyon verilerini yansıtmayabilir. Ancak, biyolojik ajan başlama sebepleri içinde non-biyolojik tedaviye dirençten (%62.1) sonra en sık sebep olarak artrit (%14.8) karşımıza çıkmaktadır.

İBH, psöriazis ile de yakından ilişkilidir. Psöriazis insidansı normal popülasyonda %1-2 iken, İBH varlığında bu oran %7-10'a kadar ulaşmaktadır.¹⁸⁷ ÜK ile karşılaştırıldığında, CH'nin psöriazis ile daha yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁸⁸ Vaskülit, İBH ile birlikteliği gösterilmiş başka bir ekstraintestinal bulgudur. Farklı tipte vaskülitler İBH ile ilişkilendirilmiş ve vaskülitli olan İBH'li 32 hastayı içeren bir çalışmada biyolojik ajan kullanma oranı %21 olarak bildirilmiştir.¹⁸⁹ Aynı çalışmada, Şubat 2014'e kadarki literatür taranmış ve vaskülitli olan 306 İBH'li hasta tespit edilmiştir. Bizim bulgularımıza göre, sadece bir tane CH olan kadın hastada psöriazis mevcuttu ve bunun için adalimumab başlanmıştı. Biyolojik ajan başlama sebepleri arasında psöriazis veya vaskülit tek başına önemli bir yer tutmuyordu.

İBH tedavisinde non-biyolojik ve biyolojik ajanlar kullanılmaktadır. Her ajan belirli avantaj ve dezavantajlara sahip olmakla birlikte; hastalığın klinik yönetiminde non-biyolojik ajanlar ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Ancak, non-biyolojik ajanların altta yatan inflamatuvar sürece ve hastalık seyri üzerine

etkileri sınırlıdır. Biyolojik ajanların ise altta yatan inflamatuvar süreç üzerine olumlu etkileri vardır. Kullanılan ajanın non-biyolojik veya biyolojik olmasına bakılmaksızın, ciddi yan etkiler gelişebilir ve hastalık remisyonunun devami için bir ajandan diğerine geçiş yapmak gerekebilir. Örneğin, AZA ve aktif metaboliti olan 6-merkaptopürinin (MP) akut pankreatite yol açtığı çok iyi bilinmektedir.¹⁹⁰ Teich ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çok merkezli bir çalışmada AZA tedavisi alan 510 İBH hastasının %36.5'inde ilaç, yan etkilerinden dolayı kesilmişti. En sık yan etkiler bulantı (%12.2) ve pankreatit (%7.3) olarak rapor edilmişti.¹⁹¹ Başka çalışmalarda, AZA pulmoner ve hepatik toksisite ile de ilişkili bulunmuştur.^{192, 193, 194, 195} Ayrıca, AZA potansiyel bir myelosüpresördür. Connell ve arkadaşları 27 yıllık kayıtlarda AZA tedavisi alan 739 İBH olgusunun (422 CH, 284 ÜK ve 33 indeterminate kolit) kan sayımını gözden geçirdiğinde, olguların %5'inde kemik iliği toksisitesi nedeniyle ilacın kesildiğini veya dozunun azaltıldığını gösterdi.¹⁹⁶ Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların beşinde (%6.7) AZA'ya bağlı pankreatit öyküsü vardı ve hepsi CH grubundaydı. Bu hastalarda AZA kesilerek biyolojik ajana geçilmişti. Ayrıca, CH grubunda bir hastada AZA'ya bağlı hipersensitivite pnömonisi gelişmesi ve aynı zamanda fistül varlığı nedeniyle; ÜK grubunda bir hastada ise AZA'ya bağlı nötropeni nedeniyle biyolojik ajana geçiş yapılmıştı. Hem CH hem ÜK gruplarında birer hastada hepatotoksite saptandı. Bu olgular aynı zamanda mesalazin de kullanıyordu. Bu yüzden hepatotoksiteinin hangi ajana bağlı olduğu belirlenemedi. Çünkü mesalazin tedavisinin de hepatotoksisite ile ilişki olduğu gösterilmiştir.^{195, 197} Literatür ve bulgularımız göz önüne alınırsa, non-biyolojik ajanlara bağlı yan etkiler kaçınılmazdır ve İBH olan hastalar için alternatif bir ajana ihtiyaç duyma olasılığı azımsanmayacak derecede yüksektir.

Biyolojik ajanların başında ise monoklonal anti-TNF-alfa antikoru (Ab) yer almaktadır. Bu ajanlardan infliksimab ve adalimumab yüksek etkinlik gösteren, aynı zamanda klinik olarak önemli yan etkileri olan ilaçlardır. Prospektif tek merkezli bir çalışmada, 91 İBH olan hastaya (58 CH ve 33 ÜK) üç yıl boyunca adalimumab veya infliksimab tedavisi uygulanmış ve hastaların %42'sinde çeşitli kutanöz yan etkiler izlenmiştir.¹⁹⁸ Bunlar; enfeksiyonlar (%32), ekzematöz dermatit (%23), infüzyona bağlı sistemik reaksiyon ve enjeksiyon bölgesinde reaksiyon (%5.7), psöriazis (%5.7), deri tümörleri ve ürtiker,

fotosensitivite gibi diğer yan etkilerdir. Ayrıca, anti-TNF-alfa Ab grubu ajanlar ile tedavi herpes virus reaktivasyonu ve disseminasyonu ile ilişkili bulunmuştur.^{199, 200, 201, 202} TNF- α Ab grubu ajanların karsinojenik potansiyeli de bu ajanlara bağlı olumsuz etkiler başlığı altında araştırılmıştır. Danimarka'da 1999-2012 yılları arasında kayıtlar esas alınarak yapılan geniş çaplı bir çalışma TNF-alfa antagonistleri lehine sonuçlanmıştı; TNF-alfa antagonistlerine maruz kalan 4553 hastanın % 1.8'inde, maruz kalmayanların % 6.7'sinde kanser gelişmişti.²⁰³ Çalışma popülasyonumuzda, CH grubunda bir hastada hem infliksimab hem adalimumaba karşı allerjik deri reaksiyonu, ÜK grubunda bir hastada erüptif deri reaksiyonu ve bir hastada da eritrodermi gelişmişti. Adalimumab alan bir hastada (CH) herpes labialis görülmüştü. ÜK grubundan, beş yıl önce tiroid malignitesi nedeniyle opere olan ve adalimumab tedavisi almakta olan bir hastada yeni gelişen lomber vertebral metastaz saptanmıştı. Bu sonuçlara göre, biyolojik ajanların yan etki profili non-biyolojik ajanlardan daha farklı gibi görünmektedir. Ancak, örneklem büyüklüğümüz biyolojik ajanlara bağlı yan etki profili hakkında kesin bir sonuca varmak için yeterli değildir.

Anti-TNF-alfa Ab grubu ajanların İBH seyri üzerine olumlu etkilerinin olması (daha az ameliyat, daha az hastaneye yatış, steroid kullanımının azalması, daha iyi klinik remisyon ve mukozal iyileşme oranları), hastalığın yönetimini önemli ölçüde değiştirmiştir.²⁰⁴ Özellikle, steroide dirençli, non-biyolojik tedaviye dirençli veya yan etki geliştiren, artiküler manifestasyonları olan hastalarda bu ajanların oldukça etkin olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca, poliartrit ile ilişkili orta-şiddetli CH ve ÜK'de anti-TNF-alfa Ab grubu ajanlar başlangıç tedavisi olarak düşünülebilir.²⁰⁵ Çalışmamızda, biyolojik ajan başlanan hastalarda en sık sebepler olarak non-biyolojik ajanlara direnç (%62.1) ve artrit (%14.8) bulundu. Hasta gruplarına göre incelendiğinde, ÜK grubunda non-biyolojik tedaviye direnç oranı CH grubundan daha yüksekti (%74.2'ye karşılık %50). Fakat, artrit oranları gruplar arasında benzer bulundu.

Son yıllarda, İBH'ye sekonder gelişen belli komplikasyonların varlığında biyolojik ajan kullanımına geçilmesi gerektiği konusunda veriler ortaya çıkmaktadır. CH sonucu gelişen perianal fistüller hem hasta hem klinisyen tarafından iyi bilinen bir komplikasyondur ve popülasyon bazlı çalışmalar CH ilişkili perianal fistül kümülatif insidansının %23-38 olduğunu göstermiştir.^{206, 207} Anti-TNF-alfa Ab grubu ajanların, CH'ye sekonder perianal fistül yönetimini

kolaylaştırdığı ve remisyonun sağlanmasında rol oynadığı açıkça gösterilmiştir.²⁰⁸ Sands ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, 306 hastaya 0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg infliksimab intravenöz olarak verildi. 10 ve 14. haftalarda yanıt veren toplam 195 hasta ve yanıtız 87 hasta, her sekiz haftada bir infliksimab veya plasebo almak üzere randomize edildi ve 54 hafta izlendi. 54. haftada plasebo grubundaki hastaların %19'unda, infliksimab grubundaki hastaların ise %36'sında drene fistüller tamamen kaybolmuştu ($p=0.009$).²⁰⁹ CHARM çalışmasına göre, adalimumabın da fistül iyileşmesini indüklemekte plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir (sırasıyla %13 ve %33) ($p < 0.05$).²¹⁰ IG-IBD (Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease) klinik uygulama klavuzu, Anti-TNF- α Ab grubu ajanları CH varlığında gelişen perianal fistül tedavisinde ilk tercih olarak önermiştir.²¹¹ Bizim çalışmamızda, tüm hasta grubunda 6 hastaya (%8.1) fistül varlığı nedeniyle biyolojik ajan başlanmıştı. Bu hastaların 4'ü (%10.2) CH grubunda, 2'si (%5.7) ÜK grubundaydı. Bu olguların fistüllerinin kapanıp kapanmadığı kayıtlardaki yetersizlik nedeniyle belirlenemedi.

Biyolojik ajanlarla tedavi yapılan hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi her zaman kolay olmayabilir. Biyolojik tedaviye rağmen aktif inflamasyon devam ediyorsa ilk etapta, ilacın etki mekanizmasına karşı primer yanıtızlık mı, yoksa yetersiz ilaç seviyeleri ve/veya antikor oluşumuna bağlı olarak sekonder bir yanıt kaybı mı olduğu belirlenmelidir. Primer yanıtızlık, biyolojik bir ajanın başlangıç yükleme dozlarına yetersiz cevap olması olarak ifade edilir; bu olguların yeterli ilaç seviyesine sahip oldukları ve ilaca karşı antikorları olmadığı bulunmuştur. Bu durumda, farklı sınıftan bir ilaca geçiş yapılması tavsiye edilir. Tercihen, siklosporin veya takrolimus gibi bir kalsinörin inhibitörüne (ÜK'de) veya vedolizumab gibi bir anti-integrin ajana (CH veya ÜK'de) geçilebilir. İkinci bir anti anti-TNF-alfa Ab grubu ajana geçişin bu durumda özellikle yararlı olduğu gösterilemese de, yayınlanmış derlemelerde ve merkez deneyimlerinde bu hastaların büyük çoğunluğunda başlangıçta anti-TNF-alfa Ab grubu ajanlardan biri olan infliksimab kullanılmıştır. Primer yanıtızlığın farklı bir anti-TNF-alfa Ab grubu ajana bağlı olması durumu ile ilgili daha az tecrübe ve veri vardır; burada daha sonra infliksimab kullanımı düşünülebilir.²¹² GEMINI 3 (Study of Vedolizumab in Patients With Moderate to

Severe Crohn's Disease) çalışmasında, daha önce en az bir anti anti-TNF-alfa Ab grubu ajan ile tedavinin başarısız olduğu CH olan hastalarda tedavinin 10. haftasında vedolizumabın remisyon oranlarını plaseboya göre artırdığı bulunmuştur(%26.6'ya karşı %12.1; p=.001; rölatif risk [RR], 2.2; 95% CI, 1.3-3.6).²¹³ Vedolizumab başka bir anti-TNF-alfa Ab grubu ajanın başarısız olduğu orta-şiddetli ÜK ve CH tedavisi için onaylanmıştır.

Sekonder yanıt kaybı, daha önce bir biyolojik ajana cevap alınan ancak devam eden tedaviye rağmen hastalık aktivitesinde iyileşme kaydedilemeyen durum için kullanılır. Devam eden inflamasyon teyit edildikten sonra, ilaç seviyesi ve ilaca karşı antikorlar tetkik edilmelidir. İlaç seviyeleri düşük olup antikorlar saptanmadıysa ilaç dozunun veya uygulama sıklığının artırılması; ilaç seviyeleri düşük olup antikor seviyeleri yüksek ise aynı sınıftaki başka bir ilaca geçilmesi; eğer ilaç seviyeleri yüksek olup antikorlar mevcut değilse farklı mekanizmaya sahip bir ilaca geçilmesi önerilir.²¹² Retrospektif bir çalışmada infliximab konsantrasyonları subterapötik düzeyde olan 29 hastada dozun artırılmasıyla %86 oranında kısmi veya tam klinik yanıt elde edilmiştir. İBH'de ülser ve sızıntılı bir mukoza nedeniyle hastaların düşük serum protein seviyelerine sahip olduğu bilinmektedir. İnfüze edilen ve enjekte edilen monoklonal antikorların da bağırsaktan sızdığı ve bunun yetersiz ilaç seviyelerine sebep olduğu öne sürülmüştür.²¹⁴ Bir çalışmada, orta ve ciddi ÜK'li 30 hastada infliksimab verilmesinden sonra ilk 2 hafta içinde alınan 195 dışkı örneğinin % 66'sında infliksimab tespit edilmiştir.²¹⁴ Baert ve arkadaşları infliximab antikorlarının infüzyon reaksiyonları ve azalan yanıt süreleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir.²¹⁵ İBH'li 1378 hastanın değerlendirildiği bir sistematik derleme, infliksimab antikorlarının yanıt oranını 3.2 kat azalttığını ortaya koymuştur (95% CI, 2.0-4.9; P<.0001.²¹⁶ İnfliksimab verilerine benzer şekilde, adalimumaba yanıtın yetersiz olması durumunda dozun artırılması yanıt oranlarını artırabilir. Doz yoğunlaştırılmasının adalimumab tedavisinde de çok etkili olduğu bulunmuştur. CH olan hastaları içeren retrospektif bir kohort çalışmada, adalimumab dozunun artırılmasından 24 hafta sonra, hastaların %80.4'ünde (74/92) semptomatik klinik yanıt olduğu bulundu ve kalıcı yanıtın ortalama süresi 69.2 hafta idi.²¹⁷

Bizim çalışmamızda, 74 hastanın 8'inde (%10.8) çeşitli nedenlerle bir biyolojik ajandan diğerine geçilmişti (5 CH ve 3 ÜK). CH grubunda iki hastada infliksimabdan adalimumaba geçilmişti. Hastaların birinde ilacın düzensiz kullanımına bağlı olarak sık atak gelişmişti, diğer hastada ise dördüncü dozdan sonra infliksimaba karşı alerjik reaksiyon gelişmişti; ancak adalimumaba karşı da alerjik reaksiyon gelişmesi üzerine hasta üç yıl biyolojik ajan verilmeden izlenmişti. Üç yılın sonunda hastaya yeniden infliksimab başlanmıştı ve etkili olmuştu. Adalimumabdan vedolizumaba geçilen hasta sayısı 5'ti (%6.7). Bu hastaların 2'si CH, 3'ü ÜK grubundaydı. Vedolizumaba geçiş sebepleri CH grubunda adalimumaba yanıtızlık; ÜK grubunda ise adalimumaba yanıtızlık (2 hasta) ve ilaç erüpsiyonu (1 hasta) idi. Tüm hasta grubunda sadece bir hastada (%1.3) infliksimab tedavisi altında ileus atakları geçirmesi nedeniyle vedolizumaba geçilmişti; bu hasta CH grubundaydı. CH grubundan bir, ÜK grubundan bir hasta olmak üzere toplam iki hastada adalimumab doz sıklığı artırılmıştı. ÜK olan hasta başlangıçta infliksimaba yanıtız olduğundan, infliksimab doz sıklığı 4 haftada bir olacak şekilde düzenlendiğinde tam cevap ve mukozal iyileşme izlenmişti. CH olan hastada ise adalimumab doz sıklığı haftada bir olacak şekilde düzenlenmişti. Özetle, tüm hasta grubunda, 8 hastada ajan değışikliğı yapılmıştı (5 CH ve 3 ÜK).

İBH yönetiminde hastalık aktivitesinin biyolojik belirteçleri, hastalık şiddeti veya aktivitesinin göstergeleri olarak çalışılmış ve remisyonadaki hastalarda relaps riskini öngörmede kullanılmıştır. İBH hastalarında hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi klinik hastalık aktivite indeksleri, endoskopik indeksler, serum belirteçleri, dışkı belirteçleri gibi çeşitli testler kullanılarak yapılabilir. Klinik indeksler sadece hastalık aktivitesinin dolaylı olarak ölçülmesini sağlar ve endoskopik ve histolojik inceleme ile bulunan inflamatuvar aktiviteyi doğru bir şekilde tahmin edemeyebilir. Endoskopi doğruluğı yüksek ama invaziv ve pahalı bir tetkiktir; bu nedenle klinik pratikte hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için güvenilir, daha kolay ve ucuz olan biyolojik belirteçler üzerine yoğunlaşmıştır. Özellikle ESH ve CRP rutinde en yaygın kullanılan inflamatuvar belirteçler haline gelmiştir. CRP, inflamasyon bölgesinde salınan interlökin-6 (IL-6), TNF-alfa ve IL-1 β 'ya yanıt olarak ağırlıklı olarak karaciğerde üretilen bir akut faz reaktanıdır. İnflamasyona yanıt olarak CRP üretimi hızla

artar ve uyarı ortadan kalktığında, 19 saatlik kısa yarı ömür nedeniyle konsantrasyonları hızla azalır. Bundan dolayı İBH gibi inflamatuvar durumlar CRP düzeylerinde akut ve anlamlı değişikliğe sebep olur. ESH çeşitli akut faz proteinlerindeki değişiklikleri yansıtır. Test, eritrositlerin yerçekimi etkisi altında pıhtılaşmamış kan kolonunda 1 saat (mm/s) içinde düştüğü dikey mesafeyi ölçer. ESH, eritrositlerin boyut, şekil ve sayısından etkilendiği gibi; cinsiyet, gebelik, yaş, ve kan diskrazisi varlığı gibi bazı faktörler de ESH'yi etkiler. CRP ile karşılaştırıldığında, ESH inflamasyona daha hızlı yanıt verir ve daha uzun sürede normal düzeylere ulaşır. Bu nedenle, ESH ilk 24 saatten sonra, CRP ise ilk 24 saatte inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde daha anlamlıdır.²¹⁸⁻²²²

Solem ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir kohort çalışmada normal ileokolonoskopisi olan CH'li hastaların %75'inde CRP değerlerinin normal olduğu bulundu. Aynı çalışmada, CRP yüksekliği ile kolonoskopide erozyonlar, ülserasyonlar, spontan kanama, eksüda, granülerite, kaldırım taşı görünümü, geniş eritem, enflamatuvar nodülerite gibi aktif mukozal inflamasyon bulgularının arasında önemli bir ilişki gösterilmiştir (OR=3.5, 95%CI: 1.4-8.9). American College of Gastroenterology (ACG) klinik uygulama kılavuzuna göre, CRP> 0.8mg/dL orta-şiddetli klinik aktivite (OR=4.5,% 95CI:1.1-18.3) ile anlamlı derecede ilişkilidir.²²³ ACCENT-1 çalışmasında, infliksimab ile indüksiyon sonrası klinik remisyona giren 137 CH olgusunda CRP düzeyleri ölçüldü. 14. haftada, CRP<0.5mg/dL olanların %56.6'sının, CRP≥0.5 mg/dL olanların %37.2'sinin, infliksimaba yanıtı 54 hafta boyunca koruduğu gösterildi (p=0.005).²²⁴ CRP seviyeleri, hem kısa hem de uzun süreli izlemde klinik relaps ile ilişkilidir.²²⁵ Jurgens ve arkadaşları, infliksimab indüksiyonuna yanıt veren 268 CH olgusunu değerlendirdi. Bu hastaların %73.5'u başlangıçta yüksek CRP düzeylerine sahipti. 4. haftada hastaların %46.7'sinde, 10. haftada %14.7'sinde CRP normal seviyeye indi (<3mg/L). Bu çalışmada, 4 haftalık tedaviden sonra CRP normalizasyonunun 5 yıllık remisyona için %63'lük bir pozitif prediktif değeri olduğu sonucuna varıldı.²²⁶ Karmiris ve arkadaşları bazal CRP değerleri yüksek olan CH olgularında, adalimumab ile 4 ve 12. haftalarda CRP'nin normalleşmesinin (<3mg/L) ardından adalimumabın daha az sıklıkta uygulanmasının mümkün olduğunu ve iki yıla kadar klinik yanıtın devam ettiğini göstermişlerdir.²²⁷ Sonuç olarak, CRP düzeylerinin hızlı normalizasyonu,

infliksimab ve adalimumaba uzun süreli kalıcı yanıtı ile ilişkilidir (226, 227). Kiss ve arkadaşları adalimumab ile tedavinin 12. haftasında düşük CRP düzeylerinin elde edilmesini ($<10\text{mg/L}$), 52 haftalık ($\text{OR}=4.61$, $p<0.001$) klinik remisyonun bir göstergesi olarak bildirmişlerdir.²²⁸ Aynı zamanda, bazal CRP değerlerinin yüksekliği ile tedavi başarısızlığı ve artmış kolektomi ihtiyacı arasında bir ilişki gösterilmiştir.²²⁹ ESH'ye gelince, semptomatik hastalarda İBH tanısı için yüksek ESH orta derecede sensitiviteye (%58-64) ve özgünlüğe (%72-94) sahiptir. Fagan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, hem CRP hem de ESR'nin hastalık aktivitesi ile iyi korelasyon gösterdiği, ancak CRP için korelasyonun daha iyi olduğu gösterilmiştir.^{230, 231} Çalışmamızda, CRP sonuçlarının biyolojik ajan başlanmasından sonraki 18 aylık periyod süresi içindeki değişimi incelendiğinde; ilk üç ayda anlamlı düşüş olduğu ($p=0.001$) ve; üç aydan sonraki dönemde stabil kaldığı ($p>0.05$) görüldü. CRP değerleri hiçbir zaman 5 mg/dL 'nin altına inmemiştir. Benzer şekilde, ESH değerlerinin zaman içerisindeki değişimi incelendiğinde ilk üç ay içerisindeki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p=0.0001$). Ayrıca, ESH düşüşü, ÜK ile karşılaştırıldığında CH için daha anlamlı olduğu bulundu. Bu bulgular, İBH varlığında biyolojik ajana geçiş yapıldıktan sonraki ilk 3 aylık dönemde elde edilen CRP düzeylerinin ilaca yanıtı öngörmede yeri olabileceğini göstermektedir. Ek olarak, düşen CRP değerleri hastalığın yatıştığının habercisidir.

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, PLT sayısı, fibrinojen düzeyi de çalışmalarda değerlendirilmiştir. İBH patogenezinde hem inflamasyon hem de pıhtılaşmanın etkisinin olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Her ne kadar PLT'lerin hemostazdaki rolü iyi bilinse de, kronik enflamatuar durumlarda belirteç olarak önemli rolü olduğunu destekleyen çalışmaların sayısı artmaktadır. İBH'de PLT'lerin sayı, şekil ve fonksiyon dahil olmak üzere birçok özelliğinde değişiklik olabilir; ve bu durum İBH olan hastalarda sirküle olan PLT'nin yüksek oranda aktive edilmiş durumuna atfedilir. PLT'ler aktive edildiklerinde, büyüklükleri artar, çok çeşitli biyoaktif enflamatuar ve prokoagülan moleküller/partiküller salgırlar ve çeşitli inflammatuar reseptörleri eksprese ederler. Bu enflamatuar ürünler, pıhtılaşma ve inflamasyon arasındaki kayıp bağlantının bir parçasını temsil edebilir ve İBH için olası patogenez başlatıcıları olarak kabul edilebilir. Sitokinler ve diğer

enflamatuar ajanlar, özellikle interlökin 6 (IL-6), bir akut faz reaktanı olarak kabul edilen hepatik trombopoietin üretimini teşvik eder. Heits ve arkadaşları trombositozlu İBH hastalarının plazma TPO ve IL-6 düzeylerinin arttığını göstermiştir.²³²⁻²³⁵ 51 İBH hastasının (33 ÜK ve 18 CH) ve 26 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışmada ÜK aktivitesi yüksek PLT sayısı ve fibrinojen düzeyleri ile ilişkili bulunmuştu (438,000 'e karşı 247,000/mm³, $p=0.0003$ ve 446'ya karşı 322.9mg/dl, $p=0.030$). Diğer taraftan, kontrollerle karşılaştırıldığında aktif CH yüksek plazminojen (%112.9'a karşı 97.7, $p=0.015$) ve fibrinojen düzeyleri (478.1'e karşı 322.9mg/dl, $p=0.031$) ile ilişkiliydi.²³⁶ Acartürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, İBH'de nötrofil/lenfosit oranı ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi göstermek için 66 hasta (22 CH ve 44 ÜK) ve 41 sağlıklı kontrol incelendi. Hem aktif CH hem aktif ÜK, artmış nötrofil/lenfosit oranları ile ilişkili bulundu ($p=0.000$).²³⁷ Aktif hastalığı olan veya remisyona giren ÜK hastalarını kapsayan retrospektif bir çalışma, 2.16 optimum kesme değerinin %81.8 duyarlılık ve %80.5 özgüllük ile aktif hastalığın varlığını gösterdiğini ortaya koydu.²³⁸ Fidan ve Koçak tarafından yapılan bir çalışmada nötrofil/lenfosit oranı aktif ÜK için 4.78 ve remisyondaki olgular için 2.01 idi ($p<0.002$).²³⁹ Aynı çalışmada, platelet/lenfosit oranı aktif ve remisyondaki ÜK hastaları için sırayla 209.52 ve 131.27 bulundu ($p=0.005$). Hastalık aktivitesinde nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranları için kesme değerleri sırayla ≥ 2.2 (duyarlılık %62, spesifikte %70) ve ≥ 133.87 (duyarlılık %63, özgüllük %68) olarak hesaplandı.

Bizim çalışmamızda, serum PLT sayısının biyolojik ajan başlanmasından sonraki üçüncü aydaki düşüşü anlamlı bulundu ($p=0.001$). Bu düşüş hem CH hem ÜK için anlamlıydı. Nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranları biyolojik ajan başlangıcından 18.aya kadar geçen sürede yapılan ölçümlere göre tüm hasta grubunda ve hastalık gruplarına göre anlamlı bir farklılık göstermedi.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, İBH olan hastalarda RDW'nin hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Yeşil ve arkadaşlarının 61 ÜK, 56 CH hastasını ve 44 sağlıklı kontrolü dahil ettiği bir çalışmada aktif hastalığı olan CH veya ÜK hastalarının RDW değerleri kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$).²⁴⁰ Bu bulgular başka bir çalışmada da benzerdi.²⁴¹ Bizim sonuçlarımıza göre, biyolojik ajan kullanımı 18 aylık süre

içinde RDW'de anlamlı bir düşüşe sebep oldu ($p=0.0001$). Bu fark, CH için anlamlıyken, ÜK için anlamlı değildi. Literatürden de anlaşılacağı üzere, nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranları hariç neredeyse bütün inflamatuvar belirteçler CH olgularında, ÜK olgularıyla karşılaştırıldığında daha belirgin olarak etkileniyor gibi görünmektedir.

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

KAYNAKLAR

1. Stephan B, Hanauer MD. Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory Bowel Diseases* 2006; PMID: 16378007
2. Riegler G, Arimoli A, Esposito P. Clinical evolution in an outpatient series with indeterminate colitis. *Dis Colon Rectum* 1997;40:437-439.
3. Silverberg MS¹, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian journal of gastroenterology* 2005. PMID: 16151544
4. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2000 Feb;6(1):8-15. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998.
5. Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013 Jul;29(4):357-62. doi: 10.1097/MOG.0b013e32836229fb.
6. Loftus EV Jr *Gastroenterology.* 2004 May;126(6):1504-17. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. PMID:15168363
7. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis.* 2006 Jan;12 Suppl 1:S3-9.
8. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015 Aug;50(8):942-51. doi: 10.3109/00365521.2015.1014407. Epub 2015 Feb 17.
9. Dağlı Ü. Ve İBH Çalışma Grubu. Epidemiology and genetics of inflammatory bowel disease in Turkey. *Falk Symposium 159. IBD 2007- Achievements in research and clinical practice.* Edited by Tözün N, Dağlı Ü, Mantzaris G, Schölmerich J 2007;3-12.

10. Tezel A, Dökmeçi G, Eskiocak M, et al. Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey. *J Int Med Res* 2003;31:141-8.
11. Yi-Zhen Zhang ve Yong-Yu Li. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 7; 20(1): 91–99. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.91
12. Riegler G, Arimoli A, Esposito P. Clinical evolution in an outpatient series with indeterminate colitis. *Dis Colon Rectum* 1997;40:437-439.
13. Histopathology of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis K. GEBOES IBD4E-18(255-276) 03/04/2003 10:32 AM Page 255.
14. Demir, N., Erzin, Y.Z., İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında klinik belirtiler, 2014. 18(4) p.423-439.
15. Collins P, Rhodes J. Ulcerative colitis: diagnosis and management. *British Medical Journal*. 2006;7563:340.
16. Sobrado CW, Sobrado LF. Management of acute severe ulcerative colitis: a clinical update. *Arg Bras Cir Dig* 2016 Jul-Sep; 29(3): 201–205.
17. Demir, N., Erzin, Y.Z., İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında klinik belirtiler, 2014. 18(4) p.423-439.
18. Leighton JA1, Shen B, Baron TH, Adler DG et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. Standards of Practice Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy *Gastrointest Endosc*. 2006 Apr;63(4):558-65.
19. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:763–86.
20. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317:1625–29.
21. Kedia S., Ahuja V., Tandon R. Management of acute severe ulcerative colitis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014 Nov 15; 5(4): 579–588.

22. Kornbluth, A, Sachar, DB, and Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology (2010). Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 105, 501-523.
23. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut.* 1998 Jul;43(1):29-32.
24. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2066–78. doi: 10.1056/NEJMra0804647.
25. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut.* 2006; 55(suppl 1):i1–i15.
26. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:867-874.
27. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244.
28. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J. et al A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 200068–15.
29. J Satsangi, M S Silverberg, S Vermeire, and J-F Colombel. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006 Jun; 55(6): 749–753.
30. Ünal HÜ. Crohn Hastalığında Tedaviye Güncel Bakış. *Güncel gastroenteroloji* 16/1. 2012 Mart.
31. Daperno M. et al. 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.

32. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006; 55(suppl 1):i1–i15.
33. Solem CA, Loftus EV, Fletcher JG, et al. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(2):255-266
34. Biancone L, Mandal A, Yang H, et al. Production of immunoglobulin G and G1 antibodies to cytoskeletal protein by lamina propria cells in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1995;109:3–12.
35. Das KM, Vecchi M, Sakamaki S. A shared and unique epitope(s) on human colon, skin, and biliary epithelium detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology*. 1990;98:464–469.
36. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31:307–327.
37. Satsangi J, Grootsholten C, Holt H, et al. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut*. 1996;38:738–741.
38. Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, et al. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1997;112:1845–1853.
39. Ott C, Scholmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:585–595.
40. Orchard TR, Thiyagaraja S, Welsh KI, et al. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;118:274–278.
41. Mallas EG, Mackintosh P, Asquith P, et al. Histocompatibility antigens in inflammatory bowel disease. Their clinical significance and their association with arthropathy with special reference to HLA-B27 (W27). *Gut*. 1976;17:906–910

42. Pascal Juillerat, Christian Mottet, Florian Froehlich, et al. Extraintestinal Manifestations of Crohn's Disease. *Digestion* 2005;71:31–36
43. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology* Volume 7, Issue 4 April 2011.
44. Vermeire, S., G. Van Assche, and P. Rutgeerts, C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 2004. 10(5): p. 661-665.
45. Önder, F. and E. Keskin, İnterlökinlerin biyolojik etkileri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2006. 9(1): p. 127-138.
46. Vermeire S, Assche GV, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006;55:426–431. doi: 10.1136/gut.2005.069476
47. Thomas RD, Westengard JC, Hay KL, et al. Calibration and validation for erythrocyte sedimentation tests. Role of the International Committee on Standardization in Hematology reference procedure. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:719–23
48. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448–54.
49. S. Danese, C. de la Motte, and C. Fiocchi, "Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications," *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 99, no. 5, pp. 938–945, 2004.
50. W.-G. Dong, S.-P. Liu, H.-H. Zhu, H.-S. Luo, and J.-P. Yu, "Abnormal function of platelets and role of angelica sinensis in patients with ulcerative colitis," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 10, no. 4, pp. 606–609, 2004.
51. H. Kayahan, M. Akarsu, M. A. Ozcan et al., "Reticulated platelet levels in patients with ulcerative colitis," *International Journal of Colorectal Disease*, vol. 22, no. 12, pp. 1429–1435, 2007.

52. Wakefield AJ, Sawver AM, Dhillon AP, Pittilo RM, Rowles PM, Lewis AAM, et al. Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction. *Lancet* 1989.
53. Edwards RL, Levine JB, Green R. et al. Activation of blood coagulation in Crohn's disease. Increased plasma fibrinopeptide A levels and enhanced generation of monocyte tissue factor activity. *Gastroenterology* 1987; 92: 329-37.
54. Hammarsten O, Jacobsson S, Fu M. Red cell distribution width in chronic heart failure: a new independent marker for prognosis? *Eur J Heart Fail.* 2010;12:213–214.
55. Anderson JL, Ronnow BS, Horne BD et al. Usefulness of a complete blood count-derived risk score to predict incident mortality in patients with suspected cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2007; 99: 169-174.
56. Brusco G, Di Stefano M, Corazza GR. Increased red cell distribution width and coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 128-130.
57. Song CS, Park DI, Yoon MY et al. Association between red cell distribution width and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2012 Apr;57(4):1033-8. doi: 10.1007/s10620-011-1978-2. Epub 2011 Dec 7.
58. A. G. Roseth, M. K. Fagerhol, E. Aadland et al. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 27, no. 9, pp. 793–798, 1992.
59. Smith LA, Gaya DR, "Utility of faecal calprotectin analysis in adult inflammatory bowel disease," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 18, no. 46, pp. 6782–6789, 2012.
60. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut* 1999;45:362–6.

61. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:857-63.
62. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
63. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:55–60.
64. An X, Ding PR, Li YH et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. *Biomarkers*. 2010;15:516–522.
65. Jue-Rong Feng, Xiao Qiu, Fan Wang, et al., “Diagnostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Crohn’s Disease,” *Gastroenterology Research and Practice*, vol. 2017, Article ID 3526460, 5 pages, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/3526460>.
66. N. Chen, W. Li, K. Huang et al., “Increased plateletlymphocyte ratio closely relates to inferior clinical features and worse long-term survival in both resected and metastatic colorectal cancer: an updated systematic review and metaanalysis of 24 studies,” *Oncotarget*, vol. 8, pp. 32356–32369, 2017.
67. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1371.
68. Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of ulcerative colitis in adults. Uptodate Topic 4051. Version 18.0. The topic last updated Apr 22, 2014.
69. Marshak RH, Lester LJ. Megacolon a complication of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1950;16(4):768–772

70. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol* 2003;98(11):2363–2371
71. Sheth SG, LaMont JT. Toxic megacolon. *Lancet* 1998; 351(9101):509–513
72. Jones JH, Chapman M. Definition of megacolon in colitis. *Gut* 1969;10(7):562–564
73. Freeman HJ. Natural history and clinical behaviour of Crohn's disease extending beyond two decades. *J Clin Gastroenterol* 2003; 2003; 37: 216-219.
74. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am. J. Gastroenterol.* 2003;98 (11): 2363-71. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07696.x
75. Sheth SG, Lamont JT. Toxic megacolon. Uptodate Topic 4051. Version 18.0. The topic last updated Apr 22, 2014.
76. Freeman HJ. Spontaneous free perforation of the small intestine in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2002; 16: 23-27.
77. Ignjatovic A, Tozer P, Grant K, et al. Outcome of benign strictures in ulcerative colitis. doi:10.1136/gut.2011.239301.467
78. Van Assche G, Geboes K, Rutgeerts P. Medical therapy for Crohn's disease strictures. *Inflamm Bowel dis* 2004; 10:55-60
79. K.H. Katsanos et al. Obstruction and pseudo-obstruction in inflammatory bowel disease. *Annals of gastroenterology* 2010, 23(4):243-256
80. Meyers S. Crohn's Disease. Complications on their management. In: Yamada T, Ed. *Textbook of Gastroenterology*. Vol:2 2 nd Ed. Philadelphia: JP Lippincott Company, 1995:1588-1645.
81. Ersoy Ö., Hamzaoğlu, HÖ. Fistülizan Crohn Hastalığı. *güncel gastroenteroloji* 314 17/4

82. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, et al. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut*. 1980;21:525–527.
83. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122:875–880.
84. Gutierrez A, Lee H, Sands BE. Outcome of surgical versus percutaneous drainage of abdominal and pelvic abscesses in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2283-2289.
85. Gervais DA, Hahn PF, O'Neill MJ Mueller PR. Percutaneous abscess drainage in Crohn disease technical success and sond and longterm outcomes during 14 years. *Radiology* 2002;222:645-651
86. Kulaylat MN, Dayton MT. Ulcerative colitis and cancer. *J Surg Oncol*. 2010;101:706–712.
87. Jess T, Loftus EV, Velayos FS, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology*. 2006;130:1039–1046.
88. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology*. 2011;140:1807–1816.
89. Azer SA. Overview of molecular pathways in inflammatory bowel disease associated with colorectal cancer development. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25:271–281.
90. Triantafillidis JK, Nasioulas G, Kosmidis PA. Colorectal cancer and inflammatory bowel disease: epidemiology, risk factors, mechanisms of carcinogenesis and prevention strategies. *Anticancer Res*. 2009;29:2727–2737.
91. Desreumaux P, Ghosh S. Review article: mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid - new evidence. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24 Suppl 1:2–9.

92. Ford AC, Ackhar J-P, Kjan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:601-16.
93. Feagan BG, Chande N, MacDonald CK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? Evidence from cochrane reviews. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2031-40.
94. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(3):522–543.
95. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet*. 1974;1(7866):1067–1070.
96. de Jong DJ, Bac DJ, Tan G, et al. Maintenance treatment with budesonide 6 mg versus 9 mg once daily in patients with Crohn's disease in remission. *Neth J Med*. 2007;65(9):339–345.
97. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 3;(6):CD000296. doi: 10.1002/14651858.CD000296.pub4.
98. Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: A review of medical therapy. *World J Gastroenterol*. 2008 Jan 21; 14(3): 354–377.
99. Schroll S, Sarlette A, Ahrens K et al. Effects of azathioprine and its metabolites on repair mechanisms of the intestinal epithelium in vitro. *Regul Pept*. 2005;131:1–11.
100. Tiede I, Fritz G, Strand S, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest*. 2003;111:1133–1145.
101. Sandborn WJ. Azathioprine: State of the art in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*1998;33(suppl 225):92–9.

102. Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T, et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann Intern Med* 1997;126:608–14.
103. Watanabe K, Simmon JD, Orchard TR, et al. Allelic variants of thiopurine methyl transferase are associated with azathioprine-induced leucopenia. *Gastroenterology* 2000;119:A338.
104. Rossi S. Australian medicines handbook 2013. Australian: Australian Medicines Handbook Pty Ltd; 2013.
105. Swaminath A, Taunk R, Lawlor G. Use of methotrexate in inflammatory bowel disease in 2014: A User's Guide. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2014;5:113.
106. Holt DW, Mueller EA, Kovarik JM, et al. The pharmacokinetics of Sandimmune Neoral: a new oral formulation of cyclosporine. *Transpl Proc* 1994;26:2935–9.
107. Danase S. Mechanisms of action of infliximab in inflammatory bowel disease: an anti-inflammatory multitasker. *Dig Liv Dis* 2008; 40(S): S225- 8.
108. Watts TH. TNF/TNFR family members in costimulation of T cell responses. *Annu Rev Immun* 2005; 23: 23-68
109. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease – seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 451-63.
110. Kozuch PL, Hanauer SB. General principles and pharmacology of biologics in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2006; 35: 757-73.
111. Gibson PR. Increased gut permeability in Crohn's disease: is TNF the link? *Gut* 2004; 53: 1724-5.
112. Suenart P, Bulteel V, Lemmens L, et al. Anti-tumor necrosis factor treatment restores the gut barrier in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2000-4.

113. Rutgeerts P, Sandborn W, Feagan B, et al. (2005) Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 353: 2462–2476.
114. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 904-87.
115. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:1029–1035.
116. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, et al. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 722–9.
117. Ardizzone S, Colombo E, Maconi G, et al. Infliximab in treatment of Crohn's disease: the Milan experience. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 411–8.
118. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV Jr, et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1984–1989.
119. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;129:807–818.
120. Winter TA, Wright J, Ghosh S, et al. Intravenous CDP870, a PEGylated Fab' fragment of a humanized antitumour necrosis factor antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: an exploratory study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1337–1346.
121. Soler D, Chapman T, Yang L, et al. The Binding Specificity and Selective Antagonism of Vedolizumab, an Anti- $\alpha 4\beta 7$ Integrin Therapeutic Antibody in Development for Inflammatory Bowel Diseases. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. JPET 330:864–875, 2009

122. Kent SJ, Karlik SJ, Cannon C, et al. A monoclonal antibody to alpha 4 integrin suppresses and reverses active experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 1995;58:1–10. [PubMed]
123. Hesterberg PE, Winsor-Hines D, Briskin MJ, Soler-Ferran D, Merrill C, Mackay CR, Newman W, Ringler DJ. Rapid resolution of chronic colitis in the cotton-top tamarin with an antibody to a gut-homing integrin alpha 4 beta 7. *Gastroenterology.* 1996;111:1373–1380.
124. Özderin Özin Y, Ülker A. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları. In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U (eds). *Gastroenteroloji 1. Basım.* Ankara TGV yayını. 2002;283-7.
125. Stallmach A, Hagel S, Bruns T. Adverse effects of biologics used for treating IBD. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* Volume 24, Issue 2, April 2010, Pages 167-182.
126. D’Haens G. Risk and benefits of biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Gut* 2007; 56: 725-32.
127. Donovan M, Lunney K, Carter-Pokras O, et al. Prescribing patterns and awareness of adverse effects of infliximab: a health survey of gastroenterologists. *Dig Dis Sci* 2007; 528: 1798–805.
128. Kapetanovic MC, Larsson L, Truedsson L, et al. Predictors of infusion reactions during infliximab treatment in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006; 84: R131.
129. Jacobstein DA, Markowitz JE, Kirschner BS, et al. Premedication and infusion reactions with infliximab: results from a pediatric inflammatory bowel disease consortium. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 115: 442–6.
130. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 986: 1315–24.
131. Soykan I, Ertan C, Ozden A. Severe anaphylactic reaction to infliximab: report of a case. *Am J Gastroenterol* 2000; 959: 2395–6.

132. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369:699–710.
133. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:711–21.
134. Reichert JM. Antibody-based therapeutics to watch in 2011. *MAbs*. 2011;3:76–99.
135. Desai S, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Prac&Res Cli Rheu* 2006; 20: 757-90.
136. Clark M, Colombel JF, Feagan BC. American Gastroenterological Association Consensus Development Conference on the use Biologics in the treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 312-29.
137. D'Haens, G. Risks and benefits of biologic therapy for inflammatory bowel diseases. *Gut* 56, 725-732 (2007).
138. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 May 4;359(9317):1541-9.
139. Sands, B. E. et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N. Engl. J. Med*. 350, 876-885 (2004).
140. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAbs) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases; a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013 ;72:165-178.
141. Ali T, Kaitha S, Mahmood S, et al. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections . *Drug Health Patient Saf*. 2013;5:79-99.
142. Wallis RS, Broder M, Wong J, et al. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. *Clin Infect Dis*. 2005 Aug 1; 41 Suppl(3):S194-8.

143. Koo S, Marty FM, Baden LR. Infectious complications associated with immunomodulating biologic agents. *Infect Dis Clin North Am.* 2010 Jun; 24(2):285-306.
144. Toruner M, Loftus EV, Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008;134(4):929–936
145. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008;117(2):244–279.
146. . Carroll MB, Forgione MA. Use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rheumatol.* 2010;29(9):1021–1029.
147. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA.* 2009;301(7):737–744.
148. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140(6):883–99.
149. Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest.* 2007;117(5):1175–83.
150. Perkins ND. NF-kappaB: tumor promoter or suppressor? *Trends Cell Biol.* 2004;14(2):64–9.
151. Strangfeld A, Hierse F, Rau R, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(1):R5.
152. Thorley-Lawson DA. EBV the prototypical human tumor virus--just how bad is it? *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(2):251–61. quiz 262.

153. Ekstrom K, Hjalgrim H, Brandt L, et al. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(4):963–70.
154. Hellgren K, Iliadou A, Rosenquist R, et al. Rheumatoid arthritis, treatment with corticosteroids and risk of malignant lymphomas: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(4):654–9.
155. Amezaga AJ, Van Assche G. Practical approaches to "top-down" therapies for Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016 Jul. 18(7):35.
156. Froslic KF et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology.* 2007 Aug. 133(2):412-22.
157. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Sep. 15(9):1295-301.
158. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2010 Feb. 138(2):463-8; quiz e10-1.
159. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010 Apr 15. 362(15):1383-95.
160. Ha C, Kornbluth A. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: where do we stand?. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010 Dec. 12(6):471-8.
161. Feagan BG, Lemann M, Befrits R, et al. Recommendations for the treatment of Crohn's disease with tumor necrosis factor antagonists: an expert consensus report. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Jan. 18(1):152-60.
162. Hanauer SB. Crohn's disease: step up or top down therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003 Feb. 17(1):131-7.
163. Chambrun GP, Biroulet LP, Lemann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nature Reviews*

Gastroenterology & Hepatology 7, 15-29 (2010). doi: 10.1038/nrgastro.2009.203

164. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr. 106(4):590-9; quiz 600.

165. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2):323-33; quiz 591.

166. W J Sandborn, S B Hanauer, P Rutgeerts, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007 Sep; 56(9): 1232–1239.

167. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007 Jan;132(1):52-65. Epub 2006 Nov 29.

168. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, et al; EXTEND Investigators, Kumar A, Lazar A, Camez A, Lomax KG, Pollack PF, D'Haens G. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology*. 2012 May;142(5):1102-1111.e2. doi:0.1053/j.gastro.2012.01.035. Epub 2012 Feb 8.

169. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. PRECISE 1 Study Investigators. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19; 357(3):228-38.

170. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Sandborn WJ, PRECISE 2 Study Investigators. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19; 357(3):239-50.

171. Schreiber S., Khaliq-Kareemi M., Lawrance I., et al. Rapid improvement of patient-reported CDAI diary components by day 8 in active Crohn's disease

patients treated with certolizumab pegol. *Am J Gastroenterol* 104(Suppl. 3):S442–S442 (Abstract).

172. Devlin SM, Panaccione R. Evolving inflammatory bowel disease treatment paradigms: top-down versus step-up. *Med Clin North Am.* 2010 Jan 94(1):1-18. doi: 10.1016/j.mcna.2009.08.017.

173. Cosnes J, Cattan S, Blain A. et al. Long-term evaluation of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8:244-250.

174. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Mucosal healing predicts longterm outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009

175. Baert FJ, Moortgat L, Van Assche GA, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in early Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;134:W1133.

176. Rubin DT, Sederman R. Maintenance of response to biologic therapy in Crohn's disease is improved with "Early Use" v. "Step Up" treatment using health claims data [abstract]. *Gastroenterology* 2009;136:A735.

177. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;126:451-9.

178. Daniela D. Step Up vs. Top Down in IBD Approach. Department of Gastroenterology, University of Medicine and Pharmacy, Tîrgu Mureş, Romania. EDITORIAL.

179. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76

180. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011; 60:780-7.

181. Feagan B, Rishmond Sy. Epidemiology of inflammatory bowel disease. In: The clinician's guide to inflammatory bowel disease. Lichtenstein GR (Ed). Slack, USA, 2003; 1-6).
182. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142(1):46-54.
183. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006;101(7):1559-68.
184. Salvarani C, Vlachonikolis IG, van der Heijde DM, et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36:1307–13.
185. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int* 2006; 26:663-8
186. Georgiadis AN, Tzambouras N, Ioachim E, et al. Seropositive rheumatoid arthritis associated with Crohn's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:363-5.
187. Hoffmann RM, Kruis W. Rare extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:140–147.
188. Yates, V. M., Watkinson, G., and Kelman, A. (1982). Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br. J. Dermatol*. 106, 323–330.
189. Sy A et al. Vasculitis in patients with inflammatory bowel diseases: A study of 32 patients and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4):475-82. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.07.006.
190. Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Taxonera C, et al. Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:623–628.
191. Teich N. et al. Azathioprine-induced Acute Pancreatitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases—A Prospective Study on Incidence and Severity.

- J Crohns Colitis. 2016 Jan; 10(1): 61–68. Published online 2015 Oct 14. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv188
192. In Hee Lee et al. Hypersensitivity pneumonitis associated with azathioprine therapy in a patient with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology International* July 2016, Volume 36, Issue 7, pp 1027–1032
193. Ashwin N. Ananthakrishnan et al. Severe Pulmonary Toxicity After Azathioprine/ 6-Mercaptopurine Initiation for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. (*J Clin Gastroenterol* 2007;41:682–688)
194. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jul;102(7):1518-27. Epub 2007 Mar 27.
195. Deltenre et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) induced chronic hepatitis. *Gut* 1999;44:886–888
196. W R Connell et al. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993; 34:1081-1085
197. Braun M et al. Mesalamine-induced granulomatous hepatitis. *American Journal of Gastroenterology* volume 94, pages1973–1974 (1999)
198. Atzori L et al. Cutaneous Adverse Reactions during Anti-Tnf Alpha Treatment for Inflammatory Bowel Diseases: The Experience of the Dermatology Clinic of Cagliari (Italy). Atzori et al., *J Pharmacovigilance* 2015, S2: 004
199. Kalantari-Dehaghi M, Chun S, Chentoufi AA, et al. Discovery of potential diagnostic and vaccine antigens in herpes simplex virus 1 and 2 by proteome-wide antibody profiling. *J Virol*. 2012;86(8):4328–4339.
200. Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet*. 2007; 370(9605):2127–2137.
201. Justice EA et al. Disseminated cutaneous herpes simplex virus-1 in a woman with rheumatoid arthritis receiving infliximab: a case report. *J Med Case Rep*. 2008;2:282.

202. Bradford RD, Pettit AC, Wright PW, et al. Herpes simplex encephalitis during treatment with tumor necrosis factor- α inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2009;49(6):924–927.
203. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanström H, Caspersen S, Munkholm P, Hviid A, Jess T. Association between tumor necrosis factor- α antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA*. 2014;311:2406–2413.
204. Rutgeerts P., Sandborn W., Feagan B., et al. (2005) Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 353: 2462–2476.
205. Rosario P., Francesco M., Maria V., et al. Management of arthropathy in inflammatory bowel diseases. *Ther Adv Chronic Dis* 2015, Vol. 6(2) 65–77. DOI: 10.1177/ 2040622314563929
206. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122:875–880.
207. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, . Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:644–659, quiz 660.
208. Jong Pil Im. Adalimumab or infliximab: which is better for perianal fistula in Crohn's disease? *Intest Res*. 2017 Apr; 15(2): 147–148. Published online 2017 Apr 27.
209. Sands BE et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004 Feb 26;350(9):876-85.
210. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132:52–65.
211. Orlando A, Armuzzi A, Papi C et al. The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor- α

antagonist therapy in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2011 Jan;43(1):1-20. doi: 10.1016/j.dld.2010.07.010. Epub 2010 Sep 16.

212. Dalal S, Cohen R. What to Do When Biologic Agents Are Not Working in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2015 Oct; 11(10): 657–665.

213. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology.* 2014;147(3):618-627.e3.

214. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, et al. Loss of infliximab into feces is associated with lack of response to therapy in patients with severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):350–355.

215. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the longterm efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(7):601-608.

216. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(1):40-47, quiz 48.

217. Cohen RD, Lewis JR, Turner H, et al. Predictors of adalimumab dose escalation in patients with Crohn's disease at a tertiary referral center. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(1):10-16

218. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 661–5.

219. Iskandar HN, Ciorba MA. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Transl Res.* 2012 Apr;159(4):313-25. doi: 10.1016/j.trsl.2012.01.001. Epub 2012 Feb 1.

220. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 111:1805–1812 (2003). doi:10.1172/JCI200318921.

221. Markanday A. Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians. *Open Forum Infect Dis.* 2015 Sep; 2(3): ofv098. Published online 2015 Jul 3. doi: 10.1093/ofid/ofv098
222. Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child.* 1995;73:354-355.
223. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:707–712.
224. Reinisch W et al. C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Mar; 35(5):568-76.
225. Boirivant M, Leoni M, Tariciotti D, et al. The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study. *J Clin Gastroenterol.* 1988;10:401–405.
226. Jurgens M et al. Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 May;9(5):421-7.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.02.008. Epub 2011 Feb 17.
227. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2009;137:1628–1640.
228. Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, et al. Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:911–922.
229. Arias M., Vande Casteele N., Vermeire S., et al. (2015) A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13: 531–538.
230. Fagan E A, Dyck R F, Maton P N. *et al* Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 1982;12:351–359.

231. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology*. 2002;123:450- 460.
232. Kaushansky K . Determinants of platelet number and regulation of thrombopoiesis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009; ():147-52.
233. Cerutti A, Custodi P, Mduranti, et al. Circulating thrombopoietin in reactive conditions behaves like an acute phase reactant. *Clin Lab Haematol*. 1999 Aug; 21(4):271-5.
234. Heits F, Stahl M, Ludwig D, et al. Elevated serum thrombopoietin and interleukin-6 concentrations in thrombocytosis associated with inflammatory bowel disease. *J Interferon Cytokine Res*. 1999 Jul; 19(7):757-60.
235. Papa A, Danese S, Piccirillo N et al. Thrombopoietin serum levels in patients with inflammatory bowel disease with and without previous thromboembolic events. *Hepatogastroenterology*. 2003 Jan-Feb; 50(49):132-5.
236. Dolapcioglu C, Soylu A, Kendir T et al. Coagulation parameters in inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(5): 1442–1448.
237. Acarturk G, Acay A, Demir K et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease - as a new predictor of disease severity. *Bratisl Lek Listy*. 2015;116(4):213-7.
238. Torun S, Tunc BD, Suvak B, et al. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: a promising marker in predicting disease severity. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:491e7
239. Fidan K, Kocak MZ. Assessment of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: a retrospective study.
240. Yeşil A, Şenates E, Bayoğlu İV. et al. Red Cell Distribution Width: A Novel Marker of Activity in Inflammatory Bowel Disease. *Gut and Liver*, Vol. 5, No. 4, December 2011, pp. 460-467
241. Cakal B et al. Red cell distribution width for assessment of activity of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2009 Apr;54(4):842-7. doi: 10.1007/s10620-008-0436-2. Epub 2008 Aug 21.

SİMGELER VE KISALTMALAR

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı

CH: Crohn hastalığı

ÜK: Ülseratif kolit

AZA: Azatioprin

NLR: Nötrofil/lenfosit oranı

PLR: Platelet/lenfosit oranı

6-MP: 6-merkaptopürin

MTX: Metotreksat

IL-2: İnterlökin-2

IL-6: İnterlökin-6

NK: natürel killer

MMPs: matriks metalloproteinazlar

Ab: Antikor

PEG: Polietilen glikol

Th-1: T-helper 1

TNF-alfa: tümör nekrozis faktör-alfa

ANA: Anti nükleer antikor

HBV: Hepatit B virüs

VZV: Varisella Zoster virüs

HSV: Herpes Simplex virus

JC: John Cunningham

PML: Progresif multifokal ensefalopati

CRP: C-reaktif protein

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

RDW: Eritrosit dağılım genişliği

PLT: Platelet

RA: Romatoid Artrit

AS: Ankilozan spondilit

PPAR- γ : peroksizom proliferatörleri ile aktive edilen reseptör ligandı- γ

US: Ultrasonografi

CDAI: Crohn's Disease Activity Index

HBI: Harvey-Bradshaw Index

SES-CD: Simple endoscopic score for Crohn's disease

ASA: aminosalisilik asit

NF- κ B: Nükleer faktör- κ B

6-TG: 6-tiyoguanin

TNFR: Tümör nekrozis faktör reseptör

IgG1: İmmunglobulin G1

dsDNA: çift sarmal DNA

ADAbs: Anti-drug antikörler

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1: İBH'nin etiyolojisi | 13 |
| Şekil 2: Step-up ve Top-down tedavi | 46 |
| Şekil 3: Hastalık grubuna göre cinsiyet dağılımı | 48 |
| Şekil 4: Tüm hasta grubunda biyolojik ajana en sık geçiş sebeplerinin oranları | 50 |
| Şekil 5: Tüm hasta grubunda ekstraintestinal tutulum tiplerinin oranları..... | 54 |

GRAFİKLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Grafik 1: Tüm grupta ve hastalık grubuna göre serum CRP değerlerinin ortalamalarının zaman içerisindeki değişimi | 57 |
| Grafik 2: Tüm grupta ve hastalık grubuna göre ESH değerlerinin zaman içerisindeki değişimi | 58 |
| Grafik 3: Tüm grupta ve hastalık grubuna göre serum platelet değerlerinin ortalamalarının zaman içerisindeki değişimi | 60 |
| Grafik 4: Tüm grupta ve hastalık grubuna göre RDW değerlerinin ortalamalarının zaman içerisindeki değişimi | 61 |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1: İBH'nin etiyojisi | 16 |
| Tablo 2: Trulove-Witts Kriterleri | 16 |
| Tablo 3: Basit Klinik Kolit Aktivite İndeksi | 17 |
| Tablo 4: Crohn Hastalığı Ayırıcı Tanısı | 18 |
| Tablo 5: Crohn Hastalığı için Viyana ve Montreal Sınıflaması | 20 |
| Tablo 6: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) hesaplanırken göz önünde bulundurulmuş parametreler ve ağırlık katsayıları | 21 |
| Tablo 7: Crohn hastalığı aktivite indeksine göre hastalık ciddiyetinin belirlenmesi | 22 |
| Tablo 8: Harvey-Bradshaw İndeksi | 23 |
| Tablo 9: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) | 23 |
| Tablo 10: Crohn hastalığı için çeşitli tanı testlerinin karşılaştırılması | 24 |
| Tablo 11: İnflamatuar bağırsak hastalıklarında ekstraintestinal bulgular | 26 |
| Tablo 12: Tanı anından itibaren biyolojik ajana geçiş süresinin hastalık grubuna göre dağılımı..... | 48 |
| Tablo 13: Tüm hasta grubunda ve hastalık tipine göre biyolojik ajana geçiş sebebi dağılımı | 49 |
| Tablo 14: Tüm hasta grubunda ve hastalık tipine göre biyolojik ajan başlanmadan önceki tedavi tiplerinin dağılımı | 51 |
| Tablo 15: Hastaların klinik özelliklerinin tüm grupta ve hastalığa göre dağılımı | 53 |
| Tablo 16: Tüm hasta grubunda ve hastalık tipine göre kullanılan biyolojik ajan dağılımı | 54 |
| Tablo 17: Tanı anından itibaren biyolojik ajan kullanımına geçiş süresinin ajan tipine göre dağılımı | 56 |

| | |
|--|----|
| Tablo 18: Serum CRP değerlerinin ortalamalarının zaman içerisindeki dağılımı..... | 57 |
| Tablo 19: ESH değerlerinin ortalamalarının zaman içerisindeki dağılımı..... | 58 |
| Tablo 20: Serum fibrinojen değerlerinin ortalamalarının zaman içerisindeki dağılımı | 59 |
| Tablo 21: Serum platelet sayısı ortalamalarının zaman içerisindeki dağılımı | 60 |
| Tablo 22: RDW değeri ortalamalarının zaman içerisindeki dağılımı..... | 61 |
| Tablo 23: Nötrofil/lenfosit oranlarının zaman içerisindeki dağılımı..... | 62 |
| Tablo 24: Platelet/lenfosit oranlarının zaman içerisindeki dağılımı..... | 62 |

