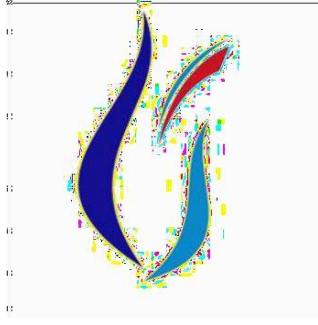




T.C.

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARINDA ANTI-TNF KULLANAN HASTALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. Lala SALAMZADE**

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Tahir BURAN

Manisa, 2025

T.C.

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARINDA ANTI-TNF KULLANAN HASTALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. Lala SALAMZADE**

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Tahir BURAN

Manisa, 2025

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi ve tez çalışmasının yapılabilceğı bilgi ve deneyimiyle bana yol gösteren, desteklerini esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Tahir BURAN'a teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, katkılarını esirgemeyen İç Hastalıkları Kliniğı'nin tüm hocalarına ve birlikte çalışmaktan mutluluk elde ettiğim asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, sevgileriyle bana güç veren, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan anneme, babama ve abime içten teşekkür ederim.

Dr. Lala SALAMZADE

Manisa/2025

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA ANTI-TNF KULLANAN HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Bu retrospektif çalışmanın temel amacı; biyolojik tedavilerin inflamatuvar barsak hastalıklarında (İBH) remisyonun sağlanmasındaki etkinliklerini, farklılıklarını, birbirlerine üstünlüklerini ve tedavi yanıtıslığına etki edebilecek faktörleri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi kliniğimizde 2014-2024 yılları arasında Ülseratif Kolit (ÜK) ya da Crohn Hastalığı (CH) tanısıyla takip edilen hastalardan oluşturulmuştur. Bu dönemde taranan 2037 hastadan en az bir anti-tnf ajan kullanmış ve dahil edilme kriterlerini sağlayan 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik ve hastalık özellikleri, immünmodölatör kullanımı ve ekstraintestinal komplikasyonları incelenmiştir. Antitnf tedavilerin klinik ve laboratuvar yanıtları, tedavi sonrası kaydedilerek tedaviler arası karşılaştırma yapılmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın %64'ü Crohn hastalığı (CH), %34'ü Ülseratif kolit (ÜK) tanısı almıştı. CH grubunun %54.79'u, ÜK grubunun ise %56.25'i erkekti. ÜK hastalarının ortalama yaşı (41.56 yıl), CH hastalarına göre (38.93 yıl) daha yüksekti ve tanı yaşı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p=0.001).

Klinik bulgular değerlendirildiğinde, perianal fistül yalnızca CH hastalarında (%26.03) görülürken, kanama ÜK hastalarında (%34.38) CH hastalarına kıyasla belirgin olarak daha yüksekti (%5.48). Karın ağrısı CH grubunda (%52.05) ÜK grubundan (%12.50) anlamlı derecede fazlaydı. Dışkılama bozukluğu her iki hastalıkta da en sık bildirilen semptomdu (CH %58.90; ÜK %50.00).

Hastaların %78'i adalimumab, %22'si infliksimab kullanmaktaydı. Medyan tedavi süresi adalimumab grubunda 11 ay, infliksimab grubunda 9 ay olarak bulundu. Tedavi kesilme oranı infliksimabda %68.2, adalimumabda %44.9 olup anlamlı düzeyde daha yüksekti. Hasta isteğiyle tedaviyi bırakma oranı infliksimab grubunda (%22.7), adalimumab grubuna göre (%5.1) belirgin olarak yüksekti. En sık tedavi kesilme nedeni her iki grupta da etkisizlik/yanıt kaybıydı (adalimumab %16.7; infliksimab %22.7). Abse/fistül gelişimi nedeniyle kesilme infliksimab grubunda daha fazlaydı (%9.1 vs %5.1).

Tedavi öncesi CRP değerleri infliksimab grubunda daha yüksek olup, tedavi sonrası her iki ilaçta da CRP'de anlamlı düşüş sağlandı. İnflksimab mutlak CRP düşüşünde (≈ 12.7 mg/L), adalimumab ise nispi düşüş oranında (%59.0 vs %54.5) daha yüksek yanıt gösterdi.

Eşlik eden hastalıkların (kardiyovasküler, endokrin/metabolik, solunum, nörolojik/psikiyatrik, romatolojik/otoimmün) anti-TNF tedavi grubuna göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

SONUÇ: Bu retrospektif çalışmada, İnflamatuar Bağırsak Hastalığı (İBH) hastalarının demografik özellikleri ile adalimumab ve infliksimab tedavilerine verdikleri yanıtlar değerlendirilmiştir. Çalışmada Crohn hastalığının daha sık görüldüğü (%64) ve her iki İBH alt tipinde de erkek hastaların daha baskın olduğu bulunmuştur. Hastalıkların klinik farklılıklarına uygun olarak, Ülseratif Kolit'te (ÜK) mukozal kanama, Crohn hastalığında (CH) ise karın ağrısı ve perianal fistül daha belirgindir. Hastaların büyük çoğunluğu adalimumab kullanmıştır (%78). Bu grupta tedavi kalıcılığı infliksimab grubuna göre daha yüksektir (11 aya karşı 9 ay). İnflksimab grubunda tedavi kesilme oranının (%68.2) ve özellikle hasta isteği ile kesilmenin dört kat daha yüksek olması, intravenöz uygulamanın hasta uyumu üzerindeki etkisini göstermektedir. Her iki ilaçta da en sık tedavi kesilme nedeni etkisizlik/yanıt kaybı iken, infliksimab grubunda abse/fistül gelişimine bağlı kesilme daha sık görülmüştür; bu durum infliksimabın başlangıçta daha ağır hastalık fenotiplerinde tercih edilmesiyle uyumludur. Her iki tedavi ile de anlamlı inflamasyon kontrolü sağlanmıştır. İnflksimab daha yüksek mutlak CRP düşüşü sağlarken, adalimumab daha yüksek nispi düşüş oranı göstermiştir. Bu sonuçlar, her iki anti-TNF ajanının da etkin olduğunu; ancak tedavi kalıcılığı ve hasta uyumu açısından uygulama yolunun önemli rol oynadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı, İnflamatuar Barsak hastalığı, TNF-alfa inhibitörleri, İnflksimab, Adalimumab

RETROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES USING ANTI-TNF AGENTS

ABSTRACT

Objective: The primary aim of this retrospective study was to evaluate the efficacy of biological therapies in achieving remission in inflammatory bowel diseases (IBD), to compare their differences, relative advantages, and to identify factors that may affect treatment non-response.

Materials and Methods: Our study included patients diagnosed with Ulcerative Colitis (UC) or Crohn's Disease (CD) and followed up in our clinic at Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine between the years 2014 and 2024. Among 2037 patients screened during this period, 100 patients who had used at least one biological agent and met the inclusion criteria were enrolled in the study. Patients' demographic and disease characteristics, use of immunomodulators, and extraintestinal complications were analyzed. Clinical and laboratory responses to biological

treatments were recorded after treatment, and comparisons were made between the different therapies.

Results: A total of 100 patients were included in the study, of whom 64% were diagnosed with Crohn's disease (CD) and 34% with ulcerative colitis (UC). In the CD group, 54.79% of the patients were male, while 56.25% of UC patients were male. The mean age at diagnosis was higher in UC patients (41.56 years) compared with CD patients (38.93 years), and the difference between the groups was statistically significant ($p=0.000$).

Regarding clinical manifestations, perianal fistula was observed exclusively in CD patients (26.03%). Rectal bleeding was significantly more frequent in UC (34.38%) than in CD patients (5.48%). Abdominal pain was also more common in the CD group (52.05%) compared with the UC group (12.50%). Altered bowel habits (diarrhea/increased defecation frequency) were the most frequently reported symptoms in both CD (58.90%) and UC (50.00%) patients.

Overall, 78% of the patients received adalimumab and 22% received infliximab. The median treatment duration was 11 months in the adalimumab group and 9 months in the infliximab group. The treatment discontinuation rate was significantly higher in the infliximab group (68.2%) compared with the adalimumab group (44.9%). Discontinuation due to patient preference was also notably higher in the infliximab group (22.7% vs. 5.1%). Loss of response/ineffectiveness was the most common reason for treatment cessation in both groups (adalimumab 16.7%; infliximab 22.7%). Discontinuation due to abscess/fistula formation was more frequent in the infliximab group (9.1%) than in the adalimumab group (5.1%).

Baseline CRP levels were higher in the infliximab group. Following treatment, both anti-TNF agents resulted in a significant reduction in CRP levels. Infliximab demonstrated a greater absolute decrease (≈ 12.7 mg/L), while adalimumab showed a higher relative reduction percentage (59.0% vs. 54.5%).

No statistically significant differences were found between anti-TNF treatment groups regarding the distribution of comorbidities, including cardiovascular, endocrine/metabolic, respiratory, neurological/psychiatric, and rheumatologic/autoimmune diseases ($p>0.05$).

Conclusion: In this retrospective study, the demographic characteristics of IBD patients followed in our clinic and their responses to adalimumab and infliximab treatments were evaluated. The study found that Crohn's disease was more common (64%) and that male patients were dominant in both IBD subtypes. Mucosal bleeding in Ulcerative Colitis (UC) and abdominal pain and perianal fistula in Crohn's disease (CD) were found to be more prominent; these findings were consistent with the natural clinical differences of the diseases. The majority of patients used adalimumab (78%). Treatment persistence in this group was found to be higher compared to the infliximab group (11 months versus 9 months). The significantly higher treatment discontinuation rate (68.2%) in the infliximab group, particularly the four-fold higher rate of discontinuation due to patient request, suggests the impact of the intravenous route of administration on patient

adherence. While the most common reason for discontinuation in both drugs was inefficacy/loss of response, discontinuation due to abscess/fistula development was more common in the infliximab group; this is consistent with infliximab initially being preferred in more severe disease phenotypes. When evaluating CRP changes, significant inflammation control was achieved with both treatments. Infliximab provided a greater absolute CRP reduction, while adalimumab showed a higher percentage reduction rate. These results indicate that both anti-TNF agents are effective; however, the route of administration plays an important role in treatment persistence and patient adherence.

Key Words: Ulcerative colitis, Crohn's disease, Inflammatory bowel disease, TNFalpha inhibitors, Infliximab, Adalimumab

TABLÖLAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Klinik Özellikleri	2
2.1.1. Ülseratif Kolit Klinik Özellikleri	3
2.1.2. Crohn Hastalığı Klinik Özellikleri	6
2.2. Demografik Özelliklere Göre İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	8
2.2.1. Yaş ve Cinsiyet	8
2.2.2. Irk ve Etnik Köken	8
2.2.3. Sosyoekonomik Durum	9
2.3. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Etyoloji	9

2.3.1. Çevresel Faktörler	9
2.3.2. Genetik Faktörler	10
2.4. Patofizyoloji	11
2.5. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Bulgular	12
2.6. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Endoskopik Bulgular	16
2.6.1. Ülseratif Kolit Endoskopik Bulgular	17
2.6.2. Crohn Hastalığı Endoskopik Bulgular	19
2.7. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Laboratuvar Bulguları	23
2.7.1. Ülseratif Kolit Laboratuvar Bulguları.....	23
2.7.2. Crohn Hastalığı Laboratuvar Bulguları	24
2.8. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Ayırıcı Tanı	25
2.8.1. Ülseratif Kolit Ayırıcı Tanı.....	25
2.8.2. Crohn Hastalığı Ayırıcı Tanı	26
2.8.3. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı'nın Ayrımı	26
2.9. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Tedavi	27
2.9.1. Ülseratif kolit tedavisi	27
2.9.2. Crohn hastalığı tedavisi	34
2.9.3. Cerrahi Tedavinin ilkeleri	41

GEREÇ VE YÖNTEM..... 42

BULGULAR..... 43

TARTIŞMA 55

SONUÇ 59

KAYNAKLAR 61

KISALTMALAR

5-ASA	5 aminosalisilik asit
6-MP	6-merkaptopürin
ANA	Anti Nükleer Antikor
ANCA	Antinötrofil Stoplazmik Antikor
ASCA	Anti Saccharomyces Cerevisia Antikor
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CDAI	Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi
CDEIS	Crohn Hastalığı Endoskopik Aktivite Skorlaması
CH	Crohn Hastalığı
CRP	C-reaktif Protein
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HLA-B27	Protein insan lökosit antijeni B27
HTCL	Hepatosplenik T hücreli lenfoma

IFN	İnterferon
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
IV	İntravenöz
İBH	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
MR	Manyetik Rezonans
MTX	Metotreksat
OmpC	Escherichia Coli Dış Membran Porin C Prekürsörü
PGE2	Prostoglandin E 2
PML	Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PPD	Saflaştırılmış Protein Türevi
TBC	Tüberküloz
Th	T helper
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TxA2	Tromboksan A 2
UCEIS	Ülseratif Kolit Endoskopik Aktivite İndeksi
ÜK	Ülseratif Kolit

Tablo 1. Mayo Skorlama Sistemi 18

Tablo 2. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) Puanına Göre Hastalık Şiddet Sınıflaması 21

Tablo 3. Crohn's Disease Activity Index (CDAI)..... 22

Tablo 4. Crohn Hastalığında Ciddi Aktivitede Kullanılan Anti-TNF Ajanların Özellikleri ve Dozaj Şemaları 37

Tablo 5. Verilerinin Tanımlayıcı Analiz Tablosu 43

Tablo 6. Demografik ve Tanısal Özellikler için Karşılaştırmalı Analiz Tablosu 45

Tablo 7. Tedavi Bilgileri Karşılaştırmalı Analiz Tablosu	47
Tablo 8. Komorbiditeler için Karşılaştırmalı Analiz Tablosu	48
Tablo 9. Klinik Semptomlar için Karşılaştırmalı Analiz Tablosu	50
Tablo 10. Cinsiyet Alt Grupları Demografik ve Tanısal Özellikler İçin Karşılaştırmalı Analiz Tablosu	52
Tablo 11. Tedavi Bilgileri İçin Karşılaştırmalı Analiz Tablosu	53
Tablo 12. Komorbiditeler İçin Karşılaştırmalı Analiz Tablosu	54
ŞEKİL 1. Cinsiyete Göre Dağılım	46

1. GİRİŞ

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH) başlığı altında incelenen Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH), tıp dünyasının henüz tam olarak aydınlatamadığı, ancak genetik yatkınlık, çevresel etkenler ve bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizliklerin önemli rol oynadığı düşünülen, kronik ve tekrarlayıcı seyirli iltihabi bağırsak rahatsızlıklarıdır. Bu hastalıklar, zaman içinde ilerleyici bir seyir izleyerek bireylerin yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir (1).

İBH, genellikle yaşamın ikinci ve üçüncü dekadlarında, yani genç yetişkinlik döneminde ilk pikini yapar; ardından, yaşamın beşinci ve altıncı dekadlarında ikinci bir yükseliş gözlenir. Cinsiyet faktörü de hastalığın seyrinde farklılıklar yaratır. Ülseratif Kolit hem kadınlarda hem de erkeklerde yaklaşık olarak eşit oranlarda görülürken, Crohn Hastalığı kadın bireylerde erkeklere kıyasla daha sık karşımıza çıkar (2).

Her iki hastalık da sindirim sistemini farklı şekillerde etkiler ve bu farklılıklar, klinik tabloların çeşitliliğini açıklar.

ÜK, genellikle rektumda başlayıp proksimale doğru yayılan, kolonun mukoza tabakasını tutan bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %40-50'sinde hastalık rektum ve rektosigmoid bölgeyle sınırlı kalır. %30-40'ında ise sigmoidin ötesine geçse de tüm kolonu etkilemez. En şiddetli form olan total kolit, yani tüm kolon tutulumu, vakaların %20'sini oluşturur. İlginç bir şekilde, tüm kolon tutulumu olan hastaların %10-20'sinde inflamasyon terminal ileumun ilk birkaç santimetre kısmına kadar yayılabilir; bu duruma hekimler backwash ileitis adını verir.

Crohn Hastalığı ise, ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü tutabilme özelliğiyle bilinir. Bu özelliği, hastalığın oldukça değişken klinik tablolar sergilemesine neden olur. Hastaların %30-40'ında sadece ince bağırsak etkilenirken, %40-55'inde hem ince hem de kalın bağırsak tutulumu görülür. Yaklaşık %15-25'lik bir kesimde ise hastalık sadece kalın bağırsağı etkiler. Bu yaygın tutulum potansiyeli, Crohn'u Ülseratif Kolit'ten ayıran önemli bir özelliktir (3).

İBH'nın patogeneğinde, aktive olmuş makrofajlar ve T lenfositler tarafından üretilen, inflamatuvar bir sitokin olan Tümör Nekroze Edici Faktör alfa (TNF- α)'nın kilit bir rol oynadığı anlaşılmıştır (4). Bu kritik bilgi, tıp dünyasına yeni bir kapı aralamış ve anti-TNF ajanların geliştirilmesine öncülük etmiştir. Bugün, İBH tedavisinde etkinliği kanıtlanmış anti-TNF ajanlar arasında infliksimab, adalimumab ve certolizumab pegol gibi moleküller yer almakta, hastaların yaşam kalitesini artırma ve hastalığın ilerlemesini durdurma konusunda önemli başarılar sağlamaktadır (5-7).

Bölgemizde İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH) hakkında kapsamlı demografik veri ve özellikle anti-TNF tedavi alan hastalarla ilgili yeterli bilimsel çalışma bulunmamaktadır. Bu eksiklik, hastalıkların teşhis, tedavi ve idame süreçlerinde önemli bir belirsizlik yaratmaktadır.

Yapılacak yeni çalışmalarla bölgemizdeki İBH hastalarının demografik özelliklerini ve anti-TNF kullanan hastaların karakteristiklerini ayrıntılı olarak belirlemek, bu alandaki bilgi boşluğunu dolduracaktır. Bu sayede, hem yeni teşhis edilen hastalar için daha bilinçli ve etkili tedavi stratejileri geliştirilebilecek hem de mevcut hastaların yaşam kalitesini artıracak daha sağlıklı takip ve idame yaklaşımları benimsenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Klinik Özellikleri

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), uzun süreli seyreden kronik hastalıklar arasında yer alır. Bu hastalıkların belirtileri, alevlenme (relaps) dönemlerinde hafif düzeyde başlayıp şiddetli hale gelebilirken; hastalığın yatıştığı remisyon dönemlerinde azalmakta ya da tamamen ortadan kalkabilmektedir. İBH'de görülen klinik tablo, hastalığın sindirim sisteminde tuttuğu bölgeye göre farklılık gösterir. World Gastroenterology Organization tarafından 2009 yılında yayımlanan “İnflamatuvar Barsak Hastalığı Rehberi”nde, bu belirtilerin sindirim sisteminde oluşan inflamatuvar hasarla ilişkili olabileceği ifade edilmiştir. Söz konusu semptomlar aşağıda ayrıntılı şekilde açıklanmıştır.

- İshal: Dışkı zaman zaman kanlı ya da mukus içerebilir. Gece uykudan uyandıran ishal (nokturnal diyare) ve dışkı kaçırma (inkontinans) görülebilir.

- Kabızlık (Konstipasyon): Özellikle yalnızca rektumu etkileyen ülseratif kolit vakalarında hastalığın ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilir.
- Barsak hareketleri sırasında ağrı ve kanama: Defekasyonla birlikte ağrı hissedilebilir ve dışkıda kan görülmesi mümkündür.
- Acil dışkılama hissi (urgency): Kişi tuvalete yetişmekte zorlanabilir, ani dışkılama ihtiyacı oluşabilir.
- Tenezm: Barsaklar tam boşalmamış hissi ile birlikte sık tuvalete gitme isteği yaşanabilir.
- Karın ağrısı ve kramplar: Crohn hastalığında genellikle sağ alt kadranda ve göbek çevresinde ağrı yaygındır. Ülseratif kolitin orta ve şiddetli formlarında ise daha çok sol alt kadranda ağrı gözlenir.
- Bulantı ve kusma: Her iki hastalıkta da görülebilir ancak Crohn hastalarında bu semptomlara daha sık rastlanır.

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında sistemik düzeyde görülebilen belirtiler arasında ateş, iştah azalması, kilo kaybı, genel halsizlik, gece terlemeleri, büyüme geriliği ve primer amenore yer almaktadır (8).

2.1.1. Ülseratif Kolit Klinik Özellikleri

Ülseratif Kolit (ÜK); kolon mukozasıyla sınırlı, kronik ve tekrarlayıcı inflamasyon ile karakterize bir hastalıktır. Neredeyse her zaman rektumu tutar ve tutulum, proksimale doğru ilerleyici olabilir. Kolon duvarında, segmentler arasında sağlam alan bırakmaksızın simetrik ve sürekli bir tutulum paterni izlenir.

ÜK, kolonda tutulum bölgesine göre sınıflandırılır:

- **Ülseratif proktit:** Yalnızca rektumun etkilendiği formdur.
- **Proktosigmoidit:** Rektumla birlikte sigmoid kolona uzanan tutulumdur; genellikle 60 cm'lik sigmoidoskopi ile ulaşılabilen bölgeye kadar uzanır.

- **Sol taraflı kolit:** Splenik fleksuraya kadar olan kolonik tutulumdur.
- **Pankolit:** Splenik fleksurayı aşan, çekuma ulaşabilen yaygın tutulumdur (9).

Hastalık genellikle ishal ile başlar ve bu ishal kan içerebilir. Rektal inflamasyona bağlı olarak dışkılama sıklığı artar ve barsak hareketleri yavaşlar. ÜK ile ilişkili başlıca klinik belirtiler arasında kramp tarzında karın ağrısı, ani dışkılama ihtiyacı (urgency), tenesmus ve dışkı inkontinansı yer alır. Distal tutulumda (özellikle proktit) kabızlık da görülebilir ve sıklıkla kanlı-mukuslu akıntıyla birlikte seyreder.

Hastalık genellikle yavaş ilerler; semptomlar haftalar içinde artarak belirginleşir. Bazı hastalarda, ÜK'nin ilk belirtisi, haftalar veya aylar önce ortaya çıkan rektal kanama atakları olabilir.

ÜK'ye bağlı gelişebilecek hematolojik ve beslenme ile ilişkili durumlar şunlardır:

- Kronik inflamasyona bağlı anemi
- Otoimmün hemolitik anemi
- Kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi

Bu durumlara bağlı olarak nefes darlığı ve çarpıntı gibi sekonder semptomlar ortaya çıkabilir.

- Uzun süreli ishal, kas gücünde azalma, subkutan yağ dokusunda kayıp, kilo kaybı ve malnütrisyonu bağlı ödem gibi bulgularla da kendini gösterebilir.

Sistemik belirtiler arasında ise ateş, iştahsızlık ve kilo kaybı yer alır. Bu semptomların görülme sıklığı ve ciddiyeti genellikle hastalığın aktivitesiyle paralellik gösterir (10,11).

Klinik Şiddet Dereceleri

- **Hafif ÜK :**

Günde 4–5 kez, kanlı veya kansız dışkılama olabilir. Karın ağrısı hafif düzeydedir ve genellikle kramp tarzındadır. Tenesmus ve konstipasyon dönemleri yaşanabilir. ESR normal sınırlar içindedir. Fizik muayene çoğunlukla normaldir.

- **Orta şiddetli ÜK:**

Gaita daha sık ve kanlıdır; dışkılama sayısı günde 4'ün üzerindedir. Karın ağrısı belirgindir ancak şiddetli değildir. Hafif düzeyli anemi görülebilir ancak genellikle transfüzyon gerektirmez. Oral alım genellikle yeterlidir. Ateş, hipotansiyon, taşikardi, batında palpasyonla hassasiyet ve rektal tuşede kan gibi sistemik bulgular eşlik edebilir.

- **Şiddetli ÜK:**

Günde 6 veya daha fazla sayıda, cıvık kıvamlı ve kanlı dışkılama ile karakterizedir. Kramp şeklinde şiddetli karın ağrısı görülür. 37,5°C ve üzerinde ateş, dakikada ≥ 90 nabız, hemoglobin düzeyinin 10,5 g/dL'nin altında olması ve ESR'nin ≥ 30 mm/saat olması gibi sistemik inflamasyon bulguları eşlik eder. Bu hastalarda belirgin kilo kaybı izlenebilir.

Tanı konulduğunda hastaların çoğunda hafif hastalık izlenirken, %27'sinde orta dereceli, yalnızca %1'inde ise şiddetli form gözlenmektedir (10,12).

Hastalık Aktivitesinin Takibi

ÜK'nin aktivitesini değerlendirmek ve tedaviye yanıtı izlemek amacıyla **MAYO skorlama sistemi** yaygın olarak kullanılmaktadır (13).

Ülseratif Kolit'te Görülebilecek Akut Komplikasyonlar:

1. Şiddetli Rektal Kanama

Ülseratif kolitli hastaların yaklaşık %10'unda rektal kanama gelişir. Bununla birlikte, hastaların %3'ünde hastalığın herhangi bir evresinde masif hemorajik ataklar görülebilir. Bu durum acil müdahale gerektirebilir ve bazı hastalarda cerrahi olarak kolektomi yapılması gerekebilir.

2. Fulminan Kolit ve Toksik Megakolon

Fulminan kolit; günde 10'dan fazla dışkılama, devam eden rektal kanama, karın ağrısı, abdominal distansiyon, ateş ve iştahsızlık gibi ciddi sistemik toksisite bulgularıyla karakterizedir. Bu tablo, toksik megakolon gelişimi açısından yüksek risk taşır.

Toksik megakolon, inflamasyonun kolon mukozasından başlayarak muskular tabakaya kadar yayılmasıyla ortaya çıkan ağır bir komplikasyondur. Kolon çapının ≥ 6 cm veya çekum çapının

≥ 9 cm olması ve sistemik toksisite belirtilerinin eşlik etmesi tanı açısından önemlidir. İBH'nin yanı sıra enfeksiyöz kolitlerde de görülebilir ve mortal seyreden bir tablodur. (10)

Toksik megakolon, obstrüksiyon olmaksızın gelişen total veya segmental kolonik dilatasyonla birlikte sistemik toksisite bulgularının varlığı ile tanımlanır. Önceki yıllarda ülseratif kolit ve Crohn hastalarında toksik megakolon görülme sıklığı %1–5 arasında değişmekteydi. Ancak şiddetli kolitin daha erken tanınması ve etkin tedavi protokolleri sayesinde bu oran günümüzde azalmıştır. Ayrıca, İBH'li hastalarda sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu toksik megakolona yol açabilmektedir.

Toksik megakolon her yaşta ve her iki cinsiyette de ortaya çıkabilir. Bu komplikasyon, genellikle hastalığın erken döneminde görülmektedir. Vakaların yaklaşık %30'u tanıdan sonraki ilk üç ayda, %60'ı ise ilk bir yıl içerisinde gelişmektedir (14).

3. Kolon Perforasyonu

Kolonik perforasyon, en sık toksik megakolonun ilerlemiş bir sonucu olarak ortaya çıkar (14). Perforasyonla birlikte gelişen peritonit, %50'ye varan mortalite oranlarına neden olabilir. Bu nedenle tanı ve tedavide erken müdahale hayati önem taşır(15).

2.1.2. Crohn Hastalığı Klinik Özellikleri

Crohn hastalığı, ülseratif kolitten farklı olarak ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemi etkileyebilen, kronik ve inflamatuvar bir hastalıktır (9).

Crohn hastalığını ülseratif kolitten ayıran önemli özelliklerden biri de **atlaya atlaya tutulum (skip lesions)** olarak bilinen, sağlam mukozal alanlarla ayrılmış inflamasyon bölgelerinin bulunmasıdır. Tutulum segmenter karakterde olup süreklilik göstermez. Ayrıca inflamasyon yüzeysel değil, tüm bağırsak duvarını etkileyen **transmural** bir yapıya sahiptir. Bu durum fibrozis, darlık (striktür), obstrüksiyon, serozayı aşarak mikroperforasyon, apse ve çevre dokulara fistül oluşumu gibi komplikasyonlara yol açabilir (9).

CH'ta klinik bulgular oldukça değişkendir ve belirtiler genellikle tanıdan önceki yıllarda başlaya bilir (16-18). En sık görülen semptomlar arasında iştahsızlık, karın ağrısı ve kilo kaybıyla birlikte seyreden uzun süreli ishal yer alır. Zaman zaman bu tabloya belirgin (gross)

kanama da eşlik edebilir. Ateş nadir olmakla birlikte inflamatuvar sürecin doğrudan etkisiyle veya perforasyona bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Kramp tarzında karın ağrısı Crohn hastalığında sık görülen bir belirtidir. Transmural inflamasyona bağlı olarak gelişen fibrotik striktürler özellikle ince bağırsakta (daha az oranda kolonda) tekrarlayan obstrüksiyon ataklarına neden olabilir. Özellikle distal ileuma sınırlı olgularda sağ alt kadranda ağrısı belirgindir.

Crohn hastalığına bağlı ishalin çeşitli nedenleri bulunmaktadır:

- İnflamasyona bağlı sıvı sekresyonunun artması veya sıvı emiliminin azalması
- İnce bağırsakta inflamasyon ya da terminal ileum rezeksiyonuna bağlı safra tuzu malabsorpsiyonu
- Safra tuzu kaybına bağlı **steatore** gelişimi

Dışkıda genellikle mikroskopik düzeyde kan saptanırken, ülseratif kolite kıyasla belirgin (gross) kanama daha seyrekir.

Transmural inflamasyon, sinüs traktlarının oluşmasına yol açar. Bu traktların serozaya ilerlemesiyle fistül oluşur. En sık görülen fistül türleri:

- **Enterovezikal** (bağırsak-mesane),
- **Enterokutanöz** (bağırsak-cilt),
- **Enteroenterik** (bağırsak-bağırsak),
- **Enterovajinal** (bağırsak-vajina) fistülleridir.

Bazı sinüs traktlarında inflamasyonun ilerlemesiyle **apse** veya **flegmon** gelişimi de izlenebilir.

Crohn hastalarının yaklaşık üçte birinde **perianal hastalık** gelişmektedir. Bu durumda; perianal ağrı, geniş cilt uzantılarından akıntı, anal fissür, perirektal apse ve anorektal fistüller gibi bulgular ortaya çıkabilir.

Malabsorpsiyon, özellikle safra tuzu emilimindeki bozulmaya bağlı olarak gelişir ve **steatore** ile kendini gösterebilir. Uzun vadede bu durum; pıhtılaşma bozuklukları, **osteomalazi**, **hipokalsemi** ve ciddi beslenme yetersizliklerine neden olabilir.

Ayrıca hastalığın **orofaringeal ve özofageal tutulum** gösterdiği olgularda; aftöz ülserler, dış etlerinde hassasiyet, yutma güçlüğü (**disfaji**) ve ağrılı yutma (**odinofaji**) gibi ekstraintestinal semptomlar da görülebilir (16).

2.2. Demografik Özelliklere Göre İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

2.2.1. Yaş ve Cinsiyet

Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olgularının büyük çoğunluğunda başlangıç yaşı 15 ila 30 yaş arasında değişmektedir. Bazı çalışmalarda her iki hastalık için de bimodal yaş dağılımı olduğu öne sürülmekte olup, ikinci olası pik yaş aralığının 50 ila 80 yaşları arasında yer aldığı bildirilmektedir (19).

Hastalığın ileri yaşta gözlenen bu ikinci pikinin, inflamatuvar barsak hastalıklarına (İBH) duyarlılığın yaşla birlikte artması ve çevresel etmenlerin etkisinin geç ortaya çıkmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

İBH insidansında cinsiyete bağlı farklılıklar genellikle düşük düzeydedir (20,21). Kadın/erkek oranı incelendiğinde, ÜK olgularında bu oran hemen tüm yaş gruplarında 1:1'e yakın seyrederken, CH olgularında hafif düzeyde bir kadın predominansı söz konusudur; bu durum, hormonal olayların etkili olabileceğini düşündürmektedir (23).

2.2.2. Irk ve Etnik Köken

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), etnik kökenlere göre farklılık göstermektedir. Ashkenaz Yahudiler, genetik yatkınlık nedeniyle ÜK ve CH açısından en yüksek risk grubudur.

ABD verilerine göre, beyaz bireylerde İBH insidansı daha yüksektir (yaklaşık 812/100.000), ancak son yıllarda siyah, Asyalı ve Hispanik gruplarda da insidans hızla artmaktadır (24).

Göçmenlerde, özellikle düşük riskli ülkelerden Batı'ya göç edenlerde (örneğin Güney Asya kökenliler), İBH sıklığı artmakta ve zamanla ev sahibi ülkenin oranlarına yaklaşmaktadır (25).

Ayrıca, kentleşme ve batı tarzı yaşam biçimi bu artışta önemli rol oynamaktadır.

Etnik gruplar arasında hastalığın fenotipi de değişebilir; örneğin Afrikalı-Amerikalı hastalarda Crohn hastalığı daha komplike seyredebilir (26).

2.2.3. Sosyoekonomik Durum

Hem ülseratif kolit (ÜK) hem de Crohn hastalığı (CH), genellikle yüksek sosyoekonomik düzeydeki bireylerde daha sık gözlemlenmektedir. Bu durum, sıklıkla “hijyen hipotezi” ile açıklanmaktadır. Söz konusu hipoteze göre, yaşam koşulları daha steril olan bireyler çocukluk döneminde çeşitli mikroorganizmalarla yeterince karşılaşmadıkları için, bağışıklık sistemleri uygun şekilde gelişememekte ve erişkinlik döneminde çevresel patojenlerle karşılaştıklarında, bu durum kronik intestinal inflamasyona zemin hazırlayabilmektedir (27).

2.3. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Etiyoloji

İnflamatuvar bağırsak hastalığının (İBH) etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, son yıllarda yapılan araştırmalar, genetik yatkınlık, çevresel etmenler, bağırsak mikrobiyotası ve bağışıklık yanıtı arasındaki etkileşimin hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir (28). Bu etmenler genel olarak genetik ve çevresel faktörler başlıkları altında incelenebilir.

2.3.1 Çevresel Faktörler

Çevresel faktörlerin İBH'nin ortaya çıkışında ve hastalığın seyri üzerindeki etkileri henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Klinik ve epidemiyolojik bulgular, genetik yatkınlığa sahip bireylerde çeşitli çevresel ajanların veya antijenlerin etkisiyle hastalığın gelişebileceğini ve bu

faktörlerin aynı zamanda alevlenme ve remisyon dönemlerini etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Prenatal süreçler, anne sütü ile beslenme, çocukluk çağı enfeksiyonları, mikrobiyal ajanlar, sigara kullanımı, oral kontraseptifler, beslenme alışkanlıkları, hijyen koşulları, mesleki maruziyetler, eğitim düzeyi, iklim koşulları, stres, psikolojik durum, geçirilmiş cerrahiler (ör. apendektomi, tonsillektomi), kan transfüzyonları, hayvan teması ve fiziksel aktivite gibi çok sayıda çevresel unsur, hastalığın gelişimi ve alevlenmesi üzerinde etkili olabilir (29).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), intestinal bariyeri etkileyerek prostanoit üretimini azaltmak ve lökosit migrasyonunu artırmak suretiyle hastalık alevlenmelerine neden olabilmektedir (30).

Sigara kullanımı, Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) üzerinde farklı etkiler göstermektedir. Sigara içen bireylerde ÜK daha düşük oranda görülürken, sigarayı bırakmanın ardından hastalık alevlenebilir. Bu durumun, nikotinin IL-10 üretimini baskılaması ve Th2 hücre yanıtını modüle etmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Öte yandan, sigara Crohn Hastalığı için bir risk faktörü olup, nikotinin vasküler prostasiklin üretimini baskılayarak mikrotromboz oluşumuna katkı sağladığı öne sürülmektedir (31,32).

Bağırsak mikrobiyotası da İBH gelişiminde merkezi bir rol oynamaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotikler ve probiyotiklerin bazı hastalarda olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir (33). Ayrıca, çeşitli bakteriyel ajanların (Shigella, E. coli, Campylobacter, Yersinia, Salmonella) dışkı örneklerinde saptanması, mikrobiyal etkenlerin İBH patogenezindeki potansiyel rolünü desteklemektedir. Özellikle Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis, bazı Crohn hastalarının doku örneklerinden izole edilmiştir (34). Ek olarak, perinatal ya da çocukluk döneminde geçirilen kızamık virüsü enfeksiyonunun Crohn hastalığı gelişme riskini artırabileceği ileri sürülmüştür (35,36).

2.3.2 Genetik Faktörler

Genetik yatkınlık, İBH'nin etiopatogenezinde önemli bir unsur olarak değerlendirilmektedir. Bu varsayımı destekleyen başlıca bulgular; hastalığın ailevi kümelenme göstermesi, tek yumurta ikizlerinde yüksek oranda fenotipik benzerlik, Yahudi popülasyonunda yüksek

prevalans ve Turner sendromu ya da glikojen depo hastalıkları gibi bazı genetik sendromlarla birlikte görülmesidir.

İBH olgularının yaklaşık %5–10'unun ailesel geçiş gösterdiği bildirilmiştir. Crohn hastalığında, tek yumurta ikizleri arasında fenotipik uyum oranı %50–75 arasında değişmekte olup, bu bireylerde hastalığa yakalanma riski genel popülasyona göre 800 kata kadar artabilmektedir. Ülseratif Kolit'te ise bu oran daha düşüktür; tek yumurta ikizlerinde fenotipik uyum oranı %10–20 düzeyindedir (37).

2.4. Patofizyoloji

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), genetik olarak yatkın bireylerde çeşitli çevresel faktörler ve antijenlere karşı gelişen anormal immün yanıtın sonucunda ortaya çıkan, kronik inflamasyon ile seyreden hastalıklardır (38).

Uygun genetik ve immünolojik zemin üzerinde etkili olan tetikleyici uyarılar, mukozal bağışıklık sisteminde inflamatuvar süreci başlatmaktadır.

Kronik intestinal inflamasyon sürecinde, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulması ve T helper hücre fonksiyonlarında düzensizlik belirgindir. Tip 1 T helper hücreleri (Th1) özellikle Crohn hastalığı, Tip 2 T helper hücreleri (Th2) ise daha çok Ülseratif Kolit ile ilişkilendirilmektedir.

Makrofajlar ve T lenfositlerin aktivasyonu sonucunda başta interlekin-1 (IL-1), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interferon-gamma (IFN- γ) olmak üzere birçok proinflamatuvar sitokin salgılır. Bu sitokinler, inflamatuvar yanıtın sürdürülmesini sağlayarak diğer bağışıklık hücrelerini de sürece dahil eder. Aynı zamanda adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar; bu moleküller nötrofil, monosit ve lenfositlerin damar endotelinden geçerek intestinal dokulara göçünü kolaylaştırır.

İnflamatuvar hücrelerin göçüne katkı sağlayan kemotaktik moleküller, kemokinler, TGF- β , Lökotrien B4 (LTB4) ve platelet aktive edici faktör (PAF) inflamasyonun doku düzeyindeki etkisini artırır. Süregelen inflamatuvar uyarılarla birlikte, epitel ve mezenkimal hücrelerde proliferasyon gözlenir.

IL-1, T hücre aktivasyonunu tetikleyen önemli bir sitokindir ve bu aktivasyon sonucunda IL-2, IL-3, IL-4 ve IFN- γ gibi çeşitli sitokinler salgılanır. Bu sitokinler; mast hücrelerini, plazma hücrelerini, killer T hücrelerini ve polimorfonükleer lökositleri (PMNL) aktive ederek inflammatuar cevabın şiddetlenmesine ve doku hasarı yapan mediyatörlerin açığa çıkmasına yol açar.

İnterferon-alfa (IFN- α), intestinal mukozanın geçirgenliğini artırarak epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları bozar; bu da nötrofillerin epitel tabakadan geçişini kolaylaştırır. Böylece inflammatuar hücrelerin mukozaya göçü ve hasar potansiyeli artar.

Aktive T lenfositleri, kript hiperplazisi ve villöz atrofi gibi histopatolojik değişimlerin başlıca araçlarındandır. Ek olarak, İnsülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve TGF- β , intestinal düz kas hücreleri ile fibroblastların proliferasyonunu uyararak fibrozis gelişimine katkıda bulunabilir (39).

2.5. İnflammatuar Barsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Bulgular

Her iki hastalıkta da çok sayıda ekstraintestinal bulgu saptanabilir. Bu bulgular hastalığının aktivitesi ile ilişkili olabilir (16, 40).

İBH olgularının %10'undan daha azında tanınan anlık ekstraintestinal bulgular izlenirken, hastaların yaklaşık dörtte birinde yaşamlarının herhangi bir dönemde bu bulgular ortaya çıkabilmektedir. Özellikle kolonik tutulum, Crohn hastalarında ekstraintestinal tutulum oranlarının daha yüksek olduğunu gösterir (16,41).

Kas İskelet Sistemi

İBH'nın en sık görülen ekstraintestinal bulgusu artrittir. Büyük eklemleri tutan non-eroziv artrit hastaların yaklaşık %20'sinde saptanır. Sakroileit veya Ankilozan Spondilit (AS) gibi pelvik veya aksiyal eklem tutulumları görülebilir.

Sınıflandırılmamış spondiloartropati veya AS, CH'nın başlangıç semptomu olabilir (42). CH tanılı hastalarda sakroileit ile CARD15 gen polimorfizmi arasında güçlü bir ilişki mevcuttur (50).

Diğer kas iskelet sistemi bulguları osteoporoz, osteopeni ve osteonekrozu içermektedir (16). Kemik yoğunluğunda azalma ve osteoporoz; glukokortikoid kullanımı, D vitamini eksikliği ve kalsiyum emiliminde azalma ile ilişkilidir (42 ,51).

AS, İBH'lı hastaların %5 ila %10'uyla ilişkili olup ve CH'ta ÜK'dan daha sıktır. AS'i olan İBH'lı hastaların yaklaşık üçte ikisinde HLA-B27 antijeni eksprese edilir.

AS aktivitesi barsak aktivitesi ile ilişkili değildir ve glukokortikoid kullanımı ile veya kolektomi ile hafiflemez. En sık olarak omurga veya pelvisi etkileyerek yaygın olarak sırtın alt kısmında ağrı, kalça ağrısı ve sabah sertliği gibi semptomlara neden olur. Seyir sürekli ve ilerleyicidir, iskelet sisteminde kalıcı hasar ve deformiteye yol açar. İnfliksımab spinal inflamasyonu azaltır, fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini düzeltir.

Sakroileit simetrik, ÜK ve CH'ta eşit olarak görülür, sıklıkla asemptomatiktir. Barsak aktivitesi ile ilişkili değildir ve her zaman AS'ye ilerlemez.

Hipertrofik osteoartropati, pelvik/femoral osteomyelit ve relapslarla seyreden polikondrit diğer kas iskelet sistemi bulgularıdır (3).

Göz Bulguları

İBH'lı olguların yaklaşık %5'inde üveit, iritis veya episklerit gibi oküler tutulumlar izlenmektedir (3).

Episklerit için topical, sklerit için sistemik glukokortikoid tedavisi ve altta yatan İBH'nın tedavi edilmesi her zaman başarılı sonuçlanmaktadır (44).

Cilt Bulguları

Cilt bulguları hastaların yaklaşık %10'unda görülmektedir. Cilt bulguları, eritema nodosum ve pyoderma gangrenosum içermektedir. Nadiren; şişlik, ağrı, eritem ve ülserasyon şeklinde ortaya çıkan CH'nın vulva tutulumu görülmektedir (16).

Eritema nodosum: ÜK ve CH'nın en sık görülen cilt bulgusudur. Hastaların %4'ünde görülebilir. Tipik olarak kabarık, yumuşak, kırmızı veya mor renkli, 1-5 cm çapında, subkutan nodüllerdir. Bu nodüller özellikle tibia ön yüzü olmak üzere ekstremitelerin ekstensör yüzeylerinde yerleşimlidir.

Eritema nodosum ile hastalık aktivitesi arasında paralellik mevcuttur. Altta yatan barsak hastalığının tedavisi ile genellikle bu cilt lezyonu kaybolmaktadır (44).

Pyoderma gangrenosum: İBH hastalarında pyoderma gangrenosum nadiren görülmektedir (44,46). Eritema nodosuma kıyasla nispeten nadir görülür.

Lezyonların sebat etmesi ve bulunduğu yerde lokal rahatsızlık hissi oluşması nedeniyle uygun tedaviye rağmen eritema nodosuma göre daha ciddi seyirlidir.

Lezyonlar ilk olarak, tek veya çok sayıda eritematöz papüller veya püstüller olarak belirir. Genellikle bacaklarda oluşmasına rağmen vücudun herhangi bir bölgesinde de görülebilir. Vakaların %50'sinde lezyonlar İBH aktivitesi ile koreledir (44).

Altta yatan İBH'nın tedavisi ile lezyonlar genellikle iyileşir, ancak yüksek doz kortikosteroid tedavisine birkaç hafta süreyle devam edilmelidir. Yapılan bir çalışmada pyoderma gangrenosumun anti-TNF tedavisine cevap verdiği öne sürüldü (44,47).

Hepatobilier Sistem

Karaciğer ve safra yolu hastalıkları İBH'nın ekstraintestinal bulgusu olarak sıkça görülmektedir (48). Primer sklerozan kolanjit (PSK), İBH'nın hepatobilier komplikasyonlarından en sık görülenidir. ÜK tanılı hastalarda PSK daha sık görülmektedir. ÜK tanılı hastalarda PSK yaklaşık olarak %5 oranında görülmekteyken, PSK tanılı hastalarda ÜK %90'a varan oranda gelişebilmektedir (48,49).

İBH tanılı hastalarda %30'a varan oranda karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik saptanabilmektedir. Bu bulgu hastalık aktivitesi ile korele değildir (48,52).

İBH tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu karaciğer toksisitesi ile ilişkilendirilmektedir. Sıkça görülmesine rağmen ciddi komplikasyon gelişme olasılığı düşüktür (48, 53, 54).

İBH’da görülebilen diğer hepatobilier sistem hastalıkları; hepatosteatoz, kolelitiazis, perikolanjit, granümatöz hepatit, hepatik amiloidoz, karaciğer apsesi, pankreatit ve primer biliyer sirozu içerir (48).

Sekonder Amiloidoz

Çok nadir görülmekle beraber böbrek yetmezliği ve diğer organ sistemlerinin tutulumuna öncül olabilir (16, 55).

Venöz ve Arteriyel Tromboembolizm

İBH’lı hastalarda, hastalık aktif olmasa bile hem venöz hem de arteriyel tromboz riskinde bir artış vardır (3). İBH’da görülen venöz ve arteriyel tromboemboli olayları hiperkoagülabilité nedeniyle olmaktadır (16). Hiperkoagülabilité durumundan sorumlu faktörler trombositendotel etkileşim anormallikleri, hiperhomosisteinemi, koagülasyon kaskatındaki değişiklikler, fibrinolizisteki bozukluklar, doku faktörü içeren mikroveziküllerin tutulumu, otoantikörler nedeniyle normal koagülasyon sisteminin bozulması ve de genetik predispozisyonudur. Bu hastalıklarda aynı zamanda küçük, orta ve büyük damarları etkileyen bir vaskülit spektrumu gözlenmektedir (3).

İBH’lı hastalarda venöz tromboemboli ve pulmoner emboli açısından artmış risk olduğu hem toplum bazlı hem de hastanede yatan hastalar bazlı çalışmalarda gösterildi (56-59).

Güncel kılavuzlar, hastanede yatmakta olan İBH tanılı hastalarda venöz tromboemboli profilaksi uygulanmasını önermektedir (56, 60, 61).

Böbrek Taşları

Steatore veya diare nedeniyle kalsiyum oksalat ve ürik asit taşları oluşabilir. Ürik asit taşları dehidratasyon ve metabolik asidoz sonucu olarak oluşmaktadır (16). En sık genitoüriner komplikasyonlar kalkül, üreter obstrüksiyonu, fistüllerdir. Nefrolitiazis en sık (%10-20) CH'lı hastalarda ince barsak rezeksiyonunu izleyerek oluşur. Kalsiyum oksalat taşları, diyetdeki oksalatın absorpsiyonunun artması sonucu oluşan hiperoksalüriye sekonder olarak gelişir. Normalde diyetle alınan kalsiyum lümenindeki oksalatla birleşerek çözünmez bir birleşik olan ve dışkı ile atılan kalsiyum oksalatı oluşturur. Ancak ileal disfonksiyonlu hastalarda emilemeyen yağ asitleri kalsiyumu bağlar ve oksalatı serbest bırakır. Serbest oksalat daha sonra özellikle inflamasyonun varlığında kolayca absorbe olduğu kolona dağılır (3).

B12 Vitamini Eksikliği

B12 vitamini ileumun distal 50-60 cmlik kısmından emilir. Şiddetli ileal hastalıkta pernisiyöz anemi tablosu görülebilir (16).

Pulmoner Bulgular

İBH'nın pulmoner komplikasyonları küçük ve büyük hava yolları inflamasyonu, pulmoner parankimal hastalık, serozit ve pulmoner embolizmden oluşur. Bu komplikasyonlar genel olarak altta yatan İBH'na bağlı olurken, sulfasalazin, 5-amino salisilik asit (5-ASA), metotreksat, azatiopürin ve anti-TNF inhibitörlerine bağlı interstisyel akciğer hastalıkları da görülebilir (62).

2.6. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Endoskopik Bulgular

2.6.1. Ülseratif Kolit Endoskopik Bulgular

ÜK tanılı hastalarda endoskopide aşağıdaki bulgular görülebilir:

- Eritem
- Ödem/normal damarsal paternde azalma
- Mukozada granüler görünüm
- Friabilite(dokununca kanama)/spontan kanama
- Erozyon
- Ülser

Granüler görünüm, kolonoskopi esnasında ışık yansıması değişiklikleri olarak belirir.

Büyük kısımlarda granüler mukoza ışık yansıması yerine çok sayıda ışık noktası şeklinde “ıslak zımpara kağıdı” görünümü verebilir.

Endoskopik lezyonların şiddetini belirlemek için tedaviye yönelik çalışmalarda çok sayıda skorlama sistemi kullanılmaktadır. En sık kullanılan skorlama sistemi Mayo Skorlama Sistemidir; sonuçlar 0-12 arasında değişir, yüksek puan şiddetli hastalıkla ilişkilidir. En düşük skorlama 0-3 puan arasında değişmektedir (63).

Tablo 1. Mayo Skorlama Sistemi (13, 43)

Mayo indeksi	0	1	2	3
Dışkı sıklığı	Normal	1-2/gün >normal	3-4/gün >normal	5/gün >normal
Rektal kanama	Yok	Zamanın yarısından azında dışkıda çizgi şeklinde kanama	Zamanın çoğunda dışkı ile kan	Tek başına kan
Mukoza	Normal	Eritem, vasküler paternde azalma, hafif friabilite	Belirgin eritem, vasküler patern kaybı, friabilite, erozyon	Spontan kanama ve ülserasyonlar
Hekimin genel değerlendirmesi	Normal	Hafif	Orta	Şiddetli

Ülseratif Kolit (ÜK) endoskopik olarak incelendiğinde, bulgular anüs sınırından başlayıp yukarıya doğru ilerler. Bu lezyonlar hemen her zaman **sürekli ve tüm çevreyi kapsayıcı** niteliktedir.

İnflamasyonun başlangıcı kesindir ve normal mukoza ile olan geçiş kademeli bir şekilde gerçekleşir. Proksimalden (yukarıdan) distale (aşağıya) doğru gidildikçe artan kronik iltihaplanma düzeyi ÜK tanısını güçlendiren bir bulgudur. ÜK hastalarının bir kısmında, kolonun diğer lezyonlarıyla bağlantılı olmayan, sadece apandis ağzı çevresinde odaklanmış inflamasyon gözlenir; bu duruma "**çekal yama**" adı verilir.

ÜK hastalarının yaklaşık %20'sinde **psödopolipler** mevcuttur. Boyutları milimetrelerden santimetrelere kadar ulaşabilen bu yapılar, büyük ve geniş olduklarında tümörleri (neoplazmi) taklit edebilir; ancak biyopsi, bunların neoplastik olmadığını kesinleştirir. Psödopolipler, genellikle hastalığın daha geniş bir alana yayıldığı ve daha şiddetli olduğu durumlarla ilişkilidir. İlginç bir şekilde, tutulum alanı ve şiddeti benzer olan hastalar karşılaştırıldığında,

psödopolipleri olan hastaların tedaviye yanıtı, bu yapıları olmayanlara göre daha olumlu seyretmektedir(64).

Backwash İleitis

Backwash İleitis, Ülseratif Kolit (ÜK) hastalarında ince bağırsağın son kısmı olan distal ileumda inflamasyon (iltihaplanma) saptanmasıdır. Çalışmalar, ileumdaki bu inflamasyonun şiddetinin, kolonun genel iltihaplanma ciddiyetiyle paralellik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu durum, yalnızca distal kolonda tutulum olan vakalara göre **pankolit** (tüm kolonu etkileyen ÜK) vakalarında daha yaygındır.

Geri akış ileitinin varlığı; hastalığın daha agresif seyretmesi, primer sklerozan kolanjit gelişme riski ve restoratif kolektomi (bağırsağın çıkarılıp poş oluşturulması) sonrası poşit (poş iltihabı) riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, bazı araştırmalar geri akış ileitinin displazi ve kolorektal kanser gelişme olasılığını artırdığını öne sürmüş olsa da, bu ilişki henüz diğer çalışmalarla kesin olarak kanıtlanmamıştır(64).

2.6.2. Crohn Hastalığı Endoskopik Bulgular

CH tanısı koymada ve Ülseratif Kolit'ten (ÜK) ayırımında kullanılan **üç temel spesifik endoskopik bulgu** şunlardır:

1. **Aftöz Ülserler ve Derin Ülserasyon:** Erken evrede küçük, birbirinden ayrı aftöz lezyonlar görülür. ÜK hastalarının aksine, CH'ta kolon duvarının tamamını tutan derin ülserler ortaya çıkar.
2. **Kaldırım Taşı Görünümü:** Serpiginöz (yılanvari) ve lineer (çizgisel) ülserler kolonun uzun eksenini boyunca ilerleyebilir. Bu derin ülserasyonlar, normal veya iltihaplı doku adacıklarıyla çevrildiğinde, yüzeyde tipik "**kaldırım taşı**" manzarasını oluşturur. Derin ülserler çatlakları, çevredeki dokular ise taşları temsil eder.
3. **Kesintili (Atlamalı) Lezyonlar:** CH lezyonları tipik olarak kesintilidir, yani hasarlı bölgeler normal dokulara bitişiktir ve "atlamalı alanlar" (skip lesions) oluşur. Buna

karşın, ÜK lezyonları daima devamlı ve proksimale doğru yayılım gösterir. Ülsere dokuya komşu normal dokudan alınan biyopside histolojinin normal çıkması, lezyonun CH'a bağlı olduğunu güçlü şekilde düşündürür.

CH Tanısını Destekleyen Spesifik Olmayan Endoskopik Bulgular:

- **Normal Rektum:** Rektumun normal görünmesi CH tanısını destekler, zira ÜK neredeyse daima rektumu tutar. Ayrıca, sol kolon tutulumu ÜK'ya kıyasla CH'ta daha az sıklıkla görülür.
- **Normal Damarsal Yapı:** Etkilenmiş dokunun hemen bitişiğinde normal damar yapısının gözlenmesi CH için bir göstergedir. Damarsallıkta azalma ve dokuda kolay kanama (fajilite) ise ÜK için daha tipiktir.
- **İzole Terminal İleum Tutulumu:** İnce bağırsağın son kısmının (terminal ileum) tek başına etkilenmesi CH'ı yüksek oranda akla getirir. Terminal ileit veya "backwash ileitis" ÜK'da nadiren, genellikle pankolit durumunda görülebilir.

Bu nedenle, CH şüphesi olan tüm hastalara **ileoskopi** (ileumun incelenmesi) yapılmalıdır (64). Hastalık aktivitesini değerlendirmek için klinik çalışmalarda en sık kullanılan sistemler Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CAI) ve onun basitleştirilmiş türevi olan Harvey-Bradshaw İndeksi (HBI)'dir. CAI puanları klinik uygulamada aktif olarak kullanılmaktadır:

Remisyon durumu, CAI puanının 150'nin altında olmasıyla tanımlanır ve bu, hastanın spontan veya cerrahi sonrası inaktif durumda olduğunu gösterir; ancak steroid bağımlılığı olan hastalar remisyonunda kabul edilmez.

Hafif dereceli aktivite 150 ile 220 arasındaki puanlarla ifade edilir; bu hastalarda oral alım normal olup dehidrasyon, toksisite veya obstrüksiyon bulguları yoktur ve genellikle ayaktan takip edilirler.

Orta dereceli aktivite, 220 ile 450 arasında puan alan hastalarda görülür ve ateş, kilo kaybı, karın ağrısı/huzursuzluğu, aralıklı bulantı/kusma ve anemi gibi belirtilerle karakterizedir.

Son olarak, 450'nin üzerindeki puanlar **ağır aktiviteye** işaret eder; bu tabloda yüksek ateş, sürekli kusma, intestinal obstrüksiyon, peritoneal bulgular, kaşeksi ve apse gibi ciddi

semptomlar saptanır. Ayrıca, Harvey-Bradshaw İndeksi'nin (HBI) 5'in altında olması da klinik remisyona ilişkilidir(55).

Tablo 2. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) Puanına Göre Hastalık Şiddet Sınıflaması (65).

CDAI Puan Aralığı	Aktivite Seviyesi	Klinik Durum ve Özellikler
< 150	Remisyon	Spontan veya cerrahi sonrası inaktivite. Steroid alımıyla asemptomatik kalanlar "steroid bağımlı" sayılır, remisyonda kabul edilmez.
150 - 220	Hafif Aktivite	Ayaktan takip edilebilir; normal oral alım; dehidrasyon, toksisite, karın huzursuzluğu veya obstrüksiyon bulgusu yok.
220 - 450	Orta Aktivite	Ateş, kilo kaybı, karın ağrısı/rahatsızlığı, aralıklı bulantı/kusma ve anemi saptanabilir.
> 450	Ağır Aktivite	Yüksek ateş, sürekli kusma, intestinal obstrüksiyon, belirgin peritoneal bulgular, kaşeksi ve apse gibi ciddi bulgular mevcuttur.
CDAI Puan Aralığı	Aktivite Seviyesi	Klinik Durum ve Özellikler
HBI < 5	Klinik Remisyon	(Karşılaştırmalı olarak HBI için klinik remisyon kriteri)

Tablo 3. Crohn's Disease Activity Index (CDAI) (43)

Klinik veya Laboratuvar Değişkenleri	Ağırlık Katsayısı	Notlar
Sıvı veya Yumuşak Dışkılama Sayısı (Yedi günlük toplam)	x2	Yedi gün boyunca kaydedilen günlük sayıların toplamı kullanılır.
Karın Ağrısı Şiddeti (Yedi günlük toplam puan)	x5	Günlük şiddet (0: yok - 3: şiddetli) puanlarının yedi günlük toplamı kullanılır.
Genel İyilik Hali (Yedi günlük toplam puan)	x7	Günlük değerlendirme (0: iyi - 4: çok kötü) puanlarının yedi günlük toplamı kullanılır.
Klinik veya Laboratuvar Değişkenleri	Ağırlık Katsayısı	Notlar
Komplikasyon Sıklığı	x20	Artrit/Artralji, üveit, eritema nodozum, apse/fistül gibi ekstraintestinal komplikasyonların varlığı.
İshal Nedeniyle Loperamid veya Opiat Alımı	x30	Kullanım durumu için verilen puan.
Abdominal Kitle Varlığı	x10	0: Yok, 2: Şüpheli, 5: Kesin olarak değerlendirilir.

Hematokrit Değeri	x6	Erkekler için %47, kadınlar için %42 altındaki değerler arasındaki farkın çarpımı.
Hasta Kilosundaki Standart Sapma	x1	İdeal kilodan olan yüzde sapma kullanılır.

2.7. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Laboratuvar Bulguları

2.7.1. Ülseratif Kolit Laboratuvar Bulguları

Hastalığın şiddetini belirlemek için **tam kan sayımı**, **elektrolitler**, **albümin**, **ESR** (eritrosit sedimentasyon hızı) ve **CRP** (C-reaktif protein) çalışılmalıdır. Enfeksiyöz nedenleri dışlamak amacıyla yapılan gaita tetkiklerinde; *Clostridium difficile* toksini, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia* ve *E. coli O157:H7* gibi patojenler araştırılmalıdır.

Ayrıca, gaita mikroskopisi ile üç farklı örnekte parazit incelemesi yapılmalı; endemik bölgelere seyahat öyküsü olan hastalarda ise gaita *Giardia* antijeni açısından test edilmelidir.

Urgency (acil dışkılama hissi) ve tenesmus (ağrılı dışkılama) gibi rektal semptomları olan hastaların, cinsel yolla bulaşan hastalıklar (*Neisseria gonore*, *Herpes Simplex Virus* (HSV), *Treponema pallidum*) yönünden serolojik olarak incelenmesi gerekir (10).

Şiddetli ÜK Bulguları:

Şiddetli ÜK hastalarında diyare ve dehidrasyon sonucu **anemi**, **ESR yüksekliği** (≥ 30 mm/saat), **albümin düşüklüğü** ve **elektrolit anormallikleri** saptanabilir (10,66,67). ÜK'a ek olarak

Primer Sklerozan Kolanjit (PSK) tanısı olan hastalarda ise **serum Alkalen Fosfataz (ALP)** seviyesinde yükselme görülebilir (10).

İntestinal inflamasyonun bir göstergesi olarak **fekal kalprotektin** ve **fekal laktoferrin** düzeyleri artmış olarak bulunabilir (10,68). Son olarak, ÜK hastalarında bir otoantikor olan **pANCA** (perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor) pozitifliği görülebilmektedir (10,69).

2.7.2. Crohn Hastalığı Laboratuvar Bulguları

Crohn hastalığından şüphelenilen hastalarda başlangıç laboratuvar incelemesi olarak; **tam kan sayımı, serum elektrolitleri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer enzimleri, plazma glukoz seviyesi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), serum demir ve B12 seviyesi** çalışılmalıdır.

Bu tetkikler sonucunda; **anemi** (demir veya B12 eksikliğine bağlı), **beyaz küre sayısında artış** (lökositoz) ve **ESR/CRP yüksekliği** gibi inflamasyona ve beslenme bozukluğuna işaret eden bulgular saptanabilir. Ancak unutulmamalıdır ki, bazı hastalarda bu rutin laboratuvar sonuçları normal sınırlarda kalabilir.

Eğer hastada ishal (diyare) mevcutsa, eş zamanlı olarak **gaita kültürü, gaitada parazit** incelemesi ve **\$C. difficile toksini** testi mutlaka yapılmalıdır (10,69).

2.8. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Ayırıcı Tanı

2.8.1. Ülseratif Kolit Ayırıcı Tanı

Hastalık belirtilerine yol açan diğer nedenlerin kapsamlı bir şekilde araştırılması (ayırıcı tanı) büyük önem taşır. Kolite neden olabilecek diğer durumları belirlemek için aşağıdaki öykü bilgileri sorgulanmalıdır:

- **Parazitik Enfeksiyonlar:** Amebiyazis gibi parazitler dahil olmak üzere, endemik bir bölgeye yakın zamanda seyahat öyküsü.

- ***Clostridium Difficile* Enfeksiyonu:** Son günlerde veya yakın geçmişte antibiyotik kullanıp kullanmadığı.
- **Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar (CYBH):** Özellikle proktite (rektum iltihabına) yol açabilen *Neisseria gonorrhea* ve Herpes Simpleks Virüsü (HSV) açısından riskli temas öyküsü.
- **Kronik Kolonik İskemi:** Aterosklerotik hastalık varlığı veya daha önce geçirilmiş iskemik atak öyküsü.
- **Radyasyon Öyküsü:** Abdominal veya pelvik bölgeye daha önce uygulanan radyoterapi.
- **İlaç Kullanımı:** Non-Steroidal Anti-İnflamatuvar İlaç (NSAİİ) kullanımı.
- **İmmünsüpresyon:** Bağışıklığı baskılanmış (immünkompromize) bireylerde Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, Ülseratif Kolit'i (ÜK) taklit edebileceği için sorgulanmalıdır (10).

2.8.2. Crohn Hastalığı Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı süreci, hastada etkilenen bağırsak bölümüne ve mevcut klinik belirtilere (prezentasyona) göre şekillenir. Bu kapsamda, Crohn Hastalığı'nın (CH) ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken başlıca durumlar şunlardır: İritabl Bağırsak Sendromu (İBS), Laktoz İntoleransı, çeşitli İnfeksiyöz Kolit türleri ve Ülseratif Kolit (ÜK) (16).

2.8.3. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı'nın Ayrımı

Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH), hem ilaç hem de cerrahi tedavi yaklaşımları farklı olduğu için kesinlikle birbirinden ayırt edilmelidir.

Crohn Hastalığını Destekleyen Bulgular:

CH tanısını destekleyen klinik ve patolojik bulgular şunlardır:

- İnce bağırsak tutulumunun varlığı.
- Rektumun tutulmaması (Rektal *korunma*).
- Makroskopik kanamanın (gross kanama) olmaması.
- Perianal hastalık varlığı (fistül, apse vb.).
- Makroskopik ve mikroskopik lezyonların fokal, yani **kesintili** olması.
- Doku biyopsisinde granülom varlığı.
- Fistül oluşumu.

Sınıflandırılmayan Kolit (İndeterminate Kolit):

Hastaların yaklaşık %10-15'lik bir bölümünde, ÜK ve CH arasında kesin ayrım yapılamaz; bu durum **indeterminate kolit** olarak adlandırılır.

Ayrıca, bazı hastalarda başlangıçta konulan ÜK veya CH tanısı, zaman içinde hastalığın değişen seyri ve yeni bulgularla birlikte tersine dönebilir; yani ÜK tanısı alan bir hasta sonradan CH, CH tanısı alan bir hasta ise ÜK tanısı alabilir (16,70).

2.9. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Tedavi

2.9.1 Ülseratif Kolit Tedavisi

Hafif ve Orta Şiddette Ülseratif Proktit ve Proktosigmoidit Tedavisi

Hafif ve orta şiddetteki ülseratif proktit ve proktosigmoidit tedavisinde ilk tercih, **topikal 5Aminosalisilik Asit (5-ASA)** kullanımıdır (71).

Tedavi Basamakları:

1. İlk Tercih ve Alternatifler:

- Topikal tedaviyi kullanmak istemeyen veya tolere edemeyen hastalar, sadece **oral 5-ASA** ile tedavi edilebilir.
- Distal rektum tutulumu 5-8 cm olan ve topikal 5-ASA'yı tolere edemeyen hastalara **steroid fitiller** uygulanmalıdır (72).

2. Yanıtın Değerlendirilmesi ve İdame:

- Tedaviye yanıt veren hastalarda, topikal steroid dozu gece dozuna düşürülüp aşamalı olarak kesilebilir.
- Topikal 5-ASA tedavisine 4-6 hafta içinde yanıt alınamayan durumlarda, **topikal 5-ASA ve topikal steroid** tedavisi birlikte kullanılmalıdır (73).

3. Yetersiz Yanıtta Kombinasyon:

- Topikal tedaviye yeterli yanıt vermeyen hastalar, **oral 5-ASA ile topikal 5-ASA fitil veya lavman** kombinasyonlarıyla tedavi edilmelidir (74).
- Hafif semptomlu hastalarda oral 5-ASA tedavisine en düşük dozda başlanmalı, semptomların devam etmesi halinde maksimum tolere edilen doza çıkılmalıdır (75,76). Oral mesalaminin etkisini genellikle 3-4 hafta içinde göstermesi beklenir (74).

4. Oral Steroide Geçiş:

- Oral ve topikal 5-ASA/steroid kombinasyonundan fayda görmeyen hastalara **oral steroid tedavisi** başlanması gerekebilir.

Remisyon İndüksiyonu ve İdamesi:

- Remisyon indüksiyonunda, topikal tedavi uygulanan proktitli hastalara **5-ASA fitil**, proktosigmoiditli hastalara ise **5-ASA lavman** önerilmektedir (77-80).
- Yan etkileri ve etkinliğinin kanıtlanmaması nedeniyle **steroid lavman** ile idame tedavisi önerilmemektedir (81).
- Oral 5-ASA gerektiren hastalarda, remisyonun devamı için **oral 5-ASA** tedavisine devam edilmelidir.

Sol Taraflı, Ekstensif ve Pankolitte Tedavi Yaklaşımı

Bu geniş tutulumlu Ülseratif Kolit (ÜK) türlerinde ilk tedavi yaklaşımı, yalnızca tek başına tedaviye göre **oral ve rektal 5-ASA kombinasyonudur** (74,82). Bu kombinasyon, daha yüksek oranda ve daha kısa sürede remisyon sağlar. 5-ASA tedavisi genellikle 2-4 haftada etkinliğini gösterir ve hastaların %40-%80'inde faydalıdır (83,84).

Tedaviye Yetersiz Yanıt Durumları:

1. **İlk Ek Tedavi:** 2-3 hafta içinde yanıt vermeyen hastalarda, günde iki kez uygulanan steroid içeren fitil/lavman formundaki **topikal tedavi** eklenmelidir.
2. **Oral Glukokortikoidler:** 2-4 haftalık 5-ASA ve topikal 5-ASA/steroid kombinasyonuna yeterli yanıt vermeyen veya bu tedaviyi tolere edemeyen hastalarda, **oral glukokortikoidler** oldukça etkilidir.

İdame Tedavisi ve Steroid Yönetimi

İdame Tedavisinde 5-ASA:

5-ASA ajanları idame tedavide çok etkilidir. Uzun süreli idame tedavisinde, 5-ASA fitil/lavman kullanım sıklığı günde iki dozdan tek doza düşürülebilir. Gün aşırı (iki günde bir) uygulamalar hem hasta uyumunu zorlaştırır hem de nüks riskini artırır.

Steroid Kullanımı:

- **Steroid lavmanların** idame tedavide etkinliği kanıtlanmamış olup, yan etkileri nedeniyle kullanılmasından kaçınılmalıdır (81,85).
- **Oral glukokortikoidlerin** idame tedavide yararlı olduğu kanıtlanmadığı için bu aşamada yeri yoktur (71).

Glukokortikoid Kesilmesi:

Hasta tedaviye yanıt verdikten sonra, glukokortikoid dozu kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir (86). Doz azaltımı; 20 mg'a düşene kadar haftada 5-10 mg, sonrasında ise haftada 2,5 mg azaltılarak yaklaşık 8 hafta içinde ilaç tamamen kesilir. Daha hızlı azaltım, erken nüks ve adrenal yetmezliğe neden olabilir (87).

Steroid Bağımlılığı:

Nüks hastalık gelişmeksizin steroid tedavisine başlandıktan sonra 3 ay içinde doz 10 mg/gün'ün altına düşürülemiyorsa veya glukokortikoidler kesildikten sonra 3 a içinde hastalık nüks ediyorsa, hasta **steroid bağımlı ÜK** hastası olarak değerlendirilmelidir (71).

Tedaviye Yanıtsızlık Nedenleri:

Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, semptomların inflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı olmama ihtimali düşünülmelidir. Bu durumda; İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS) ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı'nın (İBH) bir arada bulunması (birlikteliği) veya hastanın tedaviye uyum sorunları gibi faktörler araştırılmalıdır (88).

Hafif ÜK'de Semptomatik Tedavi ve İlaç Takibi

Sistemik toksisite bulgusu olmayan hafif ÜK hastalarında, uygulanan anti-inflamatuvar tedavinin etkisi ortaya çıkana kadar, ishal ve karın ağrısı için semptomatik tedavi uygulanabilir. Karın krampı şeklindeki ağrılar için **antikolinerjikler** kullanılabilir.

Kaçınılması Gerekenler:

- **Opiyalardan** (bağımlılık potansiyeli ve akut karın bulgularını maskeleyen riski nedeniyle) kaçınılmalıdır.
- **Nonsteroid Anti-İnflamatuvar İlaçlardan (NSAİİ)**, İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı'nı (İBH) alevlendirme riski nedeniyle kesinlikle sakınılmalıdır.

İlaç Kullanımında Laboratuvar Takibi:

- **5-ASA** kullanan hastalarda, başlangıçtan 6 ay ve 1 yıl sonra, ardından **yıllık olarak serum kreatinin** düzeyleri kontrol edilmelidir.
- **Azatioprin (AZA) / 6-Merkaptopürin (6-MP)** kullanan hastalarda ise başlangıçta **haftalık olarak hemoglobin, lökosit, serum transaminaz, amilaz ve kreatinin** düzeylerinin takibi önerilmektedir.

Şiddetli ÜK'de Acil Yönetim

Şiddetli ÜK tedavisinde; **oral yüksek doz 5-ASA, 5-ASA veya steroid fitil/lavman ve oral glikokortikoid** ile tedaviye başlanmalıdır.

Önemli Klinik Önlemler:

- Şiddetli ÜK'li hastalarda **antikolinerjik, antidiyareik ilaçlar, NSAİİ'lar ve opiyatlar**, toksik megakolon riskini artırdığı için hemen kesilmelidir.

Antibiyotik Tedavisi:

- Yüksek ateşi, lökositozu (periferik yaymada sola kayma ile), peritoneal bulguları ve megakolonu olan hastalara, geniş spektrumlu **intravenöz (IV) antibiyotik** tedavisine başlanabilir (Örn: Siprofloksasin 400 mg 12 saatte bir ve Metronidazol 500 mg 8 saatte bir (89).

Hastaneye Yatış ve IV Tedavi:

- Oral steroid, oral yüksek doz 5-ASA ve lokal 5-ASA/steroid tedavisine rağmen semptomları düzelmeyen hastalar, **IV sıvı, elektrolit ve steroid uygulaması** için hastaneye yatırılmalıdır.
 - IV steroid uygulaması: **Prednizolon** 30 mg 12 saatte bir veya **Metilprednizolon** 16-20 mg 8 saatte bir şeklinde yapılır.
- Hastanede yatan şiddetli ÜK hastalarında, **tromboemboli riskini azaltmak** amacıyla profilaktik olarak **heparin** verilmelidir (90).

İntravenöz (IV) Steroid Tedavisine Yanıt ve Sonrası Yönetim

- **Steroid Direnci:** IV steroid tedavisine 7-10 gün içinde anlamlı klinik yanıt vermeyen hastalar **steroid dirençli** kabul edilir ve tedavilerine **siklosporin** veya bir **Anti-TNF ajan** eklenerek değiştirilmelidir.
- **Yanıt Sonrası Geçiş:** IV glikokortikoid tedaviye yanıt veren hastalarda, 3-5 gün içinde tedavinin oral eşdeğer dozuna geçilmelidir.
- **Kademeli Kesilme:** Oral glikokortikoidler, sorunsuz geçirilen 2-4 hafta sonrasında toplam 8 hafta içinde aşamalı olarak azaltılarak kesilmelidir. Doz azaltımı; 20 mg'a ininceye kadar haftada 5-10 mg, sonrasında ise haftada 2,5 mg şeklinde olmalıdır (71,76).
- **Diğer İlaçların Yönetimi:** Topikal 5-ASA/steroid tedavisi 2-4 ay içinde yavaşça azaltılıp kesilmelidir. Oral 5-ASA'ya ise idame tedavisi olarak aynı dozda devam edilmelidir.

Fulminan Ülseratif Kolit Yönetimi ve Takibi

Fulminan ÜK tanısı konulan hastalar derhal hastaneye yatırılmalı ve çok yakından takip edilmelidir.

- **Fizik Muayene Sıklığı:** Hastanın karın muayenesi her 4-6 saatte bir yapılmalı; klinik durumunda herhangi bir kötüleşme saptanırsa takip ve muayene sıklığı artırılmalıdır.
- **Gözlem Kayıtları:** Hastanın günlük dışkı sayısı ve dışkı özelliği (kan içeriği ve formu) detaylı olarak kaydedilmelidir.
- **Laboratuvar Takibi:** Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, serum albümin, karaciğer fonksiyon testleri, ESR ve CRP 12-24 saatte bir kontrol edilmeli, klinik kötüleşmede bu kontroller daha sık yapılmalıdır.
- **Beslenme ve Sıvı Yönetimi:** Fulminan ÜK hastasının **oral yoldan gıda almasına izin verilmez**. Dehidrasyon ve elektrolit dengesizliklerini düzeltmek ve önlemek amacıyla **IV sıvı ve elektrolit replasmanı** gereklidir.

Steroid Bağımlı ve Dirençli Ülseratif Kolit Tedavi Stratejileri

ÜK hastalarının bir kısmı glukokortikoidlerle semptom kontrolü sağlarken, bir kısmında bu tedaviye rağmen semptomlar devam eder veya kesildiğinde nüks gelişir. Steroid bağımlı ÜK'de, bazı tedavilerin eklenmesi, tek başına veya sistemik steroidlerle birlikte kullanıldığında, steroid gereksinimini azaltabilir veya tamamen ortadan kaldırabilir.

1. Yavaş Etkili İlaç Ekleme Stratejisi (Tiyopürinler):

- Glukokortikoidler kullanılırken durumu iyi olan, ancak ikinci bir ilaç eklenirken glukokortikoidlere devam eden veya etmek isteyen hastalarda temel tedavi seçeneği, **Azatioprin (AZA)** 2-2,5 mg/kg ve **6-Merkaptopürin (6-MP)** (1-1,5 mg/kg) kullanımıdır.
- Tiyopürinlerin tam terapötik etkileri 3-6 ay içinde ortaya çıkar. Etkileri belirginleştğinde glukokortikoid dozu azaltılarak kesilebilir.

2. Hızlı Etkili İlaç Ekleme Stratejisi (Biyolojikler ve İmmünsüpresanlar):

- Glukokortikoid tedavinin etkili olmadığı veya hasta/hekim tarafından kullanımı tercih edilmediği steroid dirençli durumlarda, hızlı etkili non-steroid tedavi seçenekleri devreye girer:
 - **Siklosporin:** Remisyonun sağlanmasında etkilidir.
 - **Anti-TNF Ajanlar** (İnfliksımab, Adalimumab, Golimumab, Sertolizumab pegol) ve **Vedolizumab:** Hem remisyonun sağlanmasında hem de idamesinde etkilidirler.

Aşağıda, Ülseratif Kolit (ÜK) tedavisinde kullanılan Anti-TNF ajanları ve Vedolizumab hakkındaki bilgileri tekrardan kaçınarak, düzenli bir şekilde bulabilirsiniz:

Anti-TNF Ajanlar

- **Etki Mekanizması:** Tümör Nekrozis Faktör-alfa, İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında (İBH) kilit rol oynayan temel sitokinlerden biridir. Anti-TNF ajanlar, bu sitokini bloke ederek hastalığın semptomlarını gidermeyi amaçlar.
- **Kullanım Alanı ve Etkinlik:** Orta ve şiddetli ÜK hastalarında hem **remisyon sağlama** hem de **remisyonu sürdürmede** etkili oldukları kanıtlanmıştır (91,92).
- **Kullanım Endikasyonları:** Hem remisyon indüksiyonu hem de idame tedavisinde kullanılabilirler. Ayrıca, Azatioprin (AZA)/6-MP tedavisinin başarısız olduğu, yan etkiler nedeniyle kullanılamadığı veya AZA/6-MP'nin etkisinin başlayacağı 3-6 aylık sürenin beklenemeyeceği hastalarda da tercih edilmelidir.
- **Kombinasyon:** Özellikle bir pürin analogu (AZA/6-MP) ile kombine edildiklerinde, etkinlik en yüksek seviyede izlenmekte ve anti-ilaç antikor gelişimi en düşük düzeyde tutulmaktadır (93).

Vedolizumab

- **Etki Mekanizması:** Vedolizumab, rekombinant ve humanize bir moleküldür. Etkisini, anti-alfa-4-beta-7 integrinini seçici olarak hedefleyip bloke ederek, bağırsak mukozasındaki lenfosit infiltrasyonunu azaltarak gösterir. (İntegrinler, lökositlerin bağırsağa göçü dahil olmak üzere hücre hareketleri düzenleyen proteinlerdir.)
- **Kullanım Alanı:** Kullanım şekli ve endikasyonları Anti-TNF ajanlara benzerdir. Orta ve şiddetli aktif ÜK hastalarında kullanılır.

- **Dozaj Şeması:** İntravenöz (IV) yolla; 0, 2 ve 6. haftalarda 300 mg indüksiyon tedavisi olarak, ardından 8 haftada bir 300 mg idame tedavisi olarak uygulanır (94).

2.9.2 Crohn Hastalığı Tedavisi

Hafif ve Orta Dereceli Crohn Hastalığı (CH) Tedavisi:

Hafif ve orta dereceli CH tedavisinde ilk basamak ilaçlar, **budesonid** ve **sistemik kortikosteroidler** olarak öne çıkmaktadır.

İlaç Seçimi ve Kullanım Alanı:

- **Mesalazin/Sulfasalazin:** Sulfasalazinin etkili olabilmesi için kalın bağırsak bakterileri ile karşılaşması gerektiğinden, sadece ince bağırsağın tutulduğu CH vakalarında **mesalazin** tercih edilmeli, sulfasalazinden ise kaçınılmalıdır.
- **Sistemik Kortikosteroidler ve Budesonid:** Orta dereceli aktif CH tedavisinde remisyon indüksiyonu için sistemik kortikosteroidler veya budesonid kullanılır.
 - **Budesonid**'in etkisi sistemik kortikosteroidlere göre daha sınırlıdır ancak ilaca bağlı yan etkiler çok daha nadir görülür. Budesonidin CH tedavisindeki yeri, sadece hafif-orta şiddetli **ileoçekal tutulumu** veya **sağ kolon tutulumu** olan hastalarda **remisyon indüksiyonudur** (95).

Dozaj ve Kesme Protokolü:

- Tedavinin başlangıcında **prednizolon** 40-60 mg/gün dozunda başlanmalıdır. Hastaların yaklaşık %70-%80'i ilk 2 hafta içinde olumlu yanıt vermektedir.
- Tedavi yanıtı sağlandıktan sonra, kullanılan kortikosteroid tipine göre haftalık 2,5-5 mg doz azaltmaları yapılarak ilaç kesilmeye çalışılmalıdır.

Sistemik Kortikosteroidlerin Yan Etkileri:

Kortikosteroid içeren ilaçların kullanımı, ciddi bir yan etki profiline sahiptir. Bu etkiler arasında en sık görülenler; **kilo alma** ve **Cushingoid görünüm** gibi fiziksel değişiklikler, **hipertansiyon** ve **dislipidemi** gibi metabolik sorunlardır. Kemik sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olup **osteoporoz**, **kemik kırıkları** ve **avasküler nekroz** oluşumuna yol açabilirler. Ayrıca gözde

katarakt oluşumuna, sindirim sisteminde çeşitli **gastrointestinal yan etkilere** ve **pankreatite** neden olabilirler. Ciltte lezyonlar, **enfeksiyonlara yatkınlık** ve **davranış bozuklukları** da kortikosteroid kullanımının bilinen önemli yan etkileri arasındadır (96).

Crohn Hastalığında Remisyon İdamesi ve İmmünmodülatörler:

Kortikosteroidlerin remisyon indüksiyonunda yeri olmasına rağmen, ciddi yan etkileri nedeniyle **idame tedavisinde kullanılmazlar**. Hastaların büyük kısmında remisyonun sürdürülmesi için immünmodülatör ilaçlara geçilmelidir.

En yaygın kullanılan immünmodülatörler **Azatioprin (AZA)**, **6-Merkaptopürin (6-MP)** ve **Metotreksat (MTX)**'tir.

AZA ve 6-MP'nin Etkileri ve Zamanlaması:

AZA ve 6-MP tedavilerinin tam terapötik etkilerinin görülmesi 12-16 hafta (bazı hastalarda 6 aya kadar) sürer. Etki ortaya çıktıktan sonra, hastaların kullandığı glukokortikoid dozu kademeli olarak azaltılıp kesilebilir.

Tiyopürinlerin Yan Etki Profili:

Tiyopürinlerin kullanımı kortikosteroidlerdekine benzer şekilde yan etkilere yol açabilir. Başlıca ciddi yan etkileri **kemik iliği süpresyonu**, **hepatotoksisite** ve **pankreatittir**.

Yan etkilerin görülme zamanları farklılık gösterir:

- **Erken Dönem (ilk 4 hafta):** En sık görülenler sindirim sistemi intoleransı ve grip benzeri semptomlardır.
- **Orta Dönem (2-6 ay):** Karaciğer toksisitesi ve pankreas enzimlerinde yükselme baskındır.
- **Uzun Dönem (> 6 ay):** Lökopeni, enfeksiyon riskinde artış ve hepatotoksisite daha sık izlenir (97).

Crohn Hastalığında Ciddi Aktivite ve Biyolojik Tedavi Yaklaşımları:

1. İmmünmodölatörler ve Kötü Prognostik Faktörler:

- **Metotreksat (MTX)**, diğerk bir immünmodölatör olarak daha az sıklıkla kullanılmaktadır.
- **Ciddi aktivite gösteren CH** tedavisinde ilk seçenek, **sistemik kortikosteroidler**dir.
- **Kötü prognostik faktörleri** olan hastalara kortikosteroid tedavisinin yanı sıra baştan itibaren **immünmodölatörler** (AZA/6-MP veya MTX) eklenmelidir.
- **Kötü Prognostik Faktörler:** Tanı anında 40 yaş altı olmak, sigara kullanımı, ilk atakta sistemik kortikosteroid gereksinimi, perianal hastalık varlığı ve Montreal sınıflamasına göre L3 (ileokolik) tutulumu sayılabilir (98,99).

2. Biyolojik Tedaviye Geçiş:

- Hasta, **kortikosteroidlere dirençli** veya **bağımlı** olarak değerkendirilirse, ya da immünmodölatör tedavilere cevap vermezse, tedaviye **Anti-TNF ilaçlar** veya diğerk biyolojik tedaviler eklenmelidir.

3. Anti-TNF Ajanlar:

Anti-TNF (Tümör Nekrozis Faktör) antikorları, bu temel sitokini bloke ederek etki gösterir ve AZA/6-MP'ye yanıt alınamayan hastalarda tedaviye dâhil edilmelidir.

Tablo 4. Crohn Hastalığında Ciddi Aktivitede Kullanılan Anti-TNF Ajanların Özellikleri ve Dozaj Şemaları

İlaç Adı	Yapısal Özellikler	Klasik Uygulama Şeması
İnfliksimab (IFX)	%75 insan, %25 sıçan moleküllerinden oluşan kimerik IgG1 monoklonal antikör (CH için ilk onay alan Anti-TNF)	0, 2, 6. haftalarda 5 mg/kg IV yükleme, ardından 8 haftada bir 5 mg/kg IV idame.
Adalimumab (ADA)	%100 insan yapısında IgG1 monoklonal antikör.	0. hafta 160 mg, 2. hafta 80 mg, 4. mg SC yükleme, ardından 2 haftada bir 40 mg SC idame.
Sertolizumab Pegol	TNF'ye karşı oluşturulmuş, polietilen glikole bağlı Fab fragmanı (insan monoklonal antikörü).	0, 2, 4. haftalarda 400 mg SC indüksiyon, sonrasında 4 haftada bir 400 mg SC idame.

Anti-TNF Tedavide Yanıtsızlık ve Yönetim Stratejileri

Anti-TNF ilaçlar kullanılırken hem başlangıçta (primer) hem de tedavinin ilerleyen dönemlerinde (sekonder) etki kaybı (yanıtsızlık) yaşanabilir. Bu durumlarda uygulanan güncel yaklaşımlar şunlardır:

1. **Monoterapide Kombinasyon:** Eğer hasta tek başına Anti-TNF tedavisi alıyorsa, tedaviye **immünmodülatörlerin (örneğin AZA)** eklenmesi etkin bir strateji olabilir.

İnfliksimab'ın (IFX) Azatioprin (AZA) ile kombine edilmesinin, hem mukozal remisyona ulaşmada hem de kortikosteroidsiz klinik remisyonu sağlamada, bu ilaçların tek başına kullanımından daha etkili olduğu gösterilmiştir (100).

2. **Anti-TNF Ajan Değişimi:** Bir Anti-TNF ilaçtan diğerine geçişin başarı oranını gösteren çalışmalar sınırlıdır. Ancak, uzun süreli takiplerde Crohn hastalarının bir kısmında (%15 civarında) ikinci/üçüncü bir Anti-TNF ajana geçiş gerektiği görülmektedir (101).
 - o Adalimumab (ADA) sonrası IFX'a geçişi inceleyen bir

çalışmada; ADA'ya yanıt kaybı veya yan etki nedeniyle ilacı kesilen hastaların hepsinde IFX'a yanıt alınmıştır. Ancak, **ADA'ya karşı primer yanıtızsızlık** gösteren hastaların hiçbirinde IFX'a da yanıt alınamamıştır. Bu durum, primer yanıtızsızlık durumunda ajanın değiştirilmesinin her zaman etkili olmayabileceğini düşündürmektedir (102).

Çoklu Anti-TNF Yanıtızsızlığı ve Tedavi Değişiklikleri

İlk iki Anti-TNF ajana yanıt vermeyen hastalarda üçüncü bir ajana geçiş, bazı durumlarda etkili olabilmektedir. Fransa'da yapılan bir çalışmada, ilk iki ilaca yanıt kaybı yaşayan 67 Crohn hastasına üçüncü bir Anti-TNF ajan uygulandığında, tedavinin 6. haftasında %61, 20. haftasında ise %51 oranında klinik cevap elde edilmiştir. Bu hastaların üçüncü Anti-TNF tedavisine 9. ayda devam etme olasılıkları %45 olarak saptanmıştır (103).

Erken Anti-TNF Tedavisi Gerektiren Özel Gruplar:

Aşağıdaki kötü prognostik faktörlere sahip hastalarda, hastalık seyrini iyileştirmek amacıyla Anti-TNF tedaviye daha erken başlanması önerilmektedir (104):

- Tekrarlayan perianal Crohn hastalığı olanlar.
- Hastalığı 40 yaşından önce başlayanlar. □ Sigara kullanan hastalar.
- Ekstensif hastalığı olanlar (geniş tutulum).
- Başlangıçta çok şiddetli aktivite gösteren hastalar.

Yeni Tedavi Arayışları (Lökosit Migrasyon İnhibitörleri):

Anti-TNF ajanların yaygın kullanımından sonra, tedavi seçenekleri arasında lökosit migrasyonunun mediatörleri olan alfa integrine karşı oluşturulmuş rekombinant antikorlar da araştırılmıştır. Bu antikorlardan ilk geliştirilen ve kullanıma giren, izole alfa-4 integrine karşı oluşturulmuş olan **Natalizumab (NZB)** olmuştur. Ancak, NZB kullanımı sonrasında **JC virüsüne bağlı progresif multifokal lökoensefalopati (PML)** vakalarının bildirilmesi nedeniyle bu ajan klinik kullanıma tam olarak girememiştir (105).

İBH Tedavisinde Yeni Biyolojik Ajanlar: Ustekinumab

Son yıllarda İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) tedavisinde kullanıma giren bir diğer biyolojik ajan **Ustekinumab**'dır. Bu ajan, interlökin IL-12 ve IL-23 sitokinlerinin ortak P40 alt birimini hedefleyen, tamamen insan yapısında bir monoklonal immünoglobulin antikorudur.

Ustekinumab, İBH dışında sedef hastalığı (psoriasis) ve psoriatik artrit tedavisi için de kullanılmaktadır.

Fistülizan Crohn Hastalığı Tedavisi

Crohn hastalığının fistül oluşturan (fistülizan) formunun tedavisi, standart yaklaşımlardan farklıdır:

- **Etkisiz Tedaviler:** Bu formda **kortikosteroidlerin ve 5-ASA türevlerinin tedavide hiçbir yeri yoktur.**
- **İmmünmodülatörler ve Cerrahi:** Komplike perianal fistülizan hastalıkta, cerrahi drenaj ve seton yerleştirme gibi müdahalelere ek olarak hastalara **Azatioprin (AZA) veya 6-Merkaptopürin (6-MP)** başlanması önerilir. Tiyopürinlerin (AZA/6-MP) fistül tedavisinde hem remisyonu sağlamada hem de sürdürmede olumlu rol oynadığı bilinmektedir.
- **Temel Tedavi (Anti-TNF):** Son yıllarda, fistülizan Crohn hastalığı tedavisinin **temel taşıını Anti-TNF tedaviler** oluşturmaktadır.

Oral Küçük Moleküller: JAK İnhibitörleri ve S1P Modülatörleri

Biyolojik tedaviler (protein yapısında, enjeksiyon/infüzyon) dışında, son yıllarda orta-şiddetli İBH tedavisinde **oral (ağızdan alınan) küçük moleküllü ilaçlar** ön plana çıkmıştır. Bu ilaçlar, hücre içi sinyal yollarını hedefleyerek etki gösterirler ve genellikle etki başlangıçları biyolojik ajanlara göre daha hızlıdır.

a) **Janus Kinaz (JAK) İnhibitörleri:** JAK inhibitörleri, inflamatuvar sitokinlerin sinyal iletimini hücre içinde bloke eder.

- **Tofacitinib:** Orta-şiddetli aktif Ülseratif Kolit (ÜK) tedavisinde hem indüksiyon hem de idame için onaylanmış ilk oral JAK inhibitörüdür (107).
- **Upadacitinib:** Hem orta-şiddetli ÜK hem de Crohn Hastalığı (CH) tedavisinde yüksek etkinlik göstermiş, daha seçici bir JAK inhibitörüdür (108).
- **Filgotinib:** Orta-şiddetli ÜK tedavisinde onaylı bir diğer seçici JAK inhibitörüdür (109).

Bu ajanlar, özellikle Anti-TNF veya diğer biyolojik tedavilere yanıt vermeyen hastalarda önemli bir seçenek sunmaktadır.

b) Sfingozin-1-Fosfat (S1P) Reseptör Modülatörleri: Bu ajanlar, lenfositlerin lenf düğümlerinden ayrılarak dolaşıma ve bağırsak dokusuna göç etmesini engeller (lenfosit sekestrasyonu).

- **Ozanimod ve Etrasimod:** Orta-şiddetli ÜK tedavisinde remisyonun idamesi için onaylanmış oral S1P modülatörleridir (110).

Spesifik İnterlökin-23 (IL-23) İnhibitörleri

Güncel tedaviler, daha spesifik olarak **sadece IL-23'ün p19 alt birimini** hedefleyen ajanlara kaymıştır.

- **Risankizumab:** Özellikle orta-şiddetli Crohn Hastalığı'nda (Anti-TNF yanıtısızlığı dahil) yüksek mukozal iyileşme oranları gösteren ve onay alan bir ajandır (111).
- **Mirikizumab:** Özellikle orta-şiddetli Ülseratif Kolit tedavisinde onaylanmış yeni bir spesifik IL-23 inhibitörüdür (112).

Tedavi Stratejileri: "Top-Down" Yaklaşım ve TDM

Tedavi akışı genellikle "Step-Up" (basamak yükseltme; 5-ASA'dan başlayıp biyolojilere doğru ilerleme) yaklaşımını yansıtmaktadır. Güncel stratejiler, yüksek riskli hastalarda farklı bir yaklaşımı da içermektedir.

- **"Top-Down" (Tepeden Başlama) Stratejisi:** Özellikle yüksek riskli Crohn

hastalarında (örn: genç yaşta tanı, perianal hastalık, derin ülserler, sigara kullanımı) hastalığın erken döneminde, bağırsakta kalıcı hasar (striktür, fistül) oluşmadan, doğrudan güçlü tedavilerle (örn: Anti-TNF + İmmünmodülatör kombinasyonu) başlanmasıdır. Bu yaklaşımın, uzun vadede cerrahi ihtiyacını ve hastaneye yatışları azalttığı gösterilmiştir (113).

- **Terapötik İlaç İzlemi (TDM - Therapeutic Drug Monitoring):** Özellikle Anti-TNF ajanlara karşı gelişen sekonder (ikincil) yanıt kaybının yönetiminde kritik öneme sahiptir. Hastanın **ilaç kan düzeyi (trough level)** ve **anti-ilaç antikoru (ADA)** seviyeleri ölçülür. Düşük ilaç düzeyleri doz artışı gerektirirken, yüksek antikor düzeyleri farklı bir Anti-TNF ajana veya farklı mekanizmalı bir ilaca (örn: Ustekinumab, Vedolizumab) geçişi gerektirir (114).

2.9.3. Cerrahi Tedavinin İlkeleri

İBH tedavisinde cerrahinin genel rolü ve küratif potansiyeli farklıdır:

- **Ülseratif Kolit'te Cerrahi:** ÜK'da cerrahi (total proktokolektomi - tüm kalın bağırsağın ve rektumun çıkarılması) **küratiftir (hastalığı tam olarak iyileştirir)**. Genellikle bağırsak devamlılığı "ileal poş-anal anastomoz" (IPAA veya J-Poş) ile sağlanır. Cerrahi; medikal tedaviye (örn: IV steroid ve kurtarma tedavisine) yanıtızlık, toksik megakolon, durdurulamayan kanama veya displazi/kanser gelişimi durumlarında gereklidir (115).
- **Crohn Hastalığı'nda Cerrahi:** CH'da cerrahi **küratif değildir**, çünkü hastalık gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde tekrarlayabilir (nüks). Cerrahi, ilaçla tedavi edilemeyen komplikasyonlar (darlık/striktür, obstrüksiyon, apse, medikal tedaviye dirençli fistül) için saklanır. Amaç, mümkün olduğunca bağırsak koruyucu cerrahi yapmaktır (115).

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT)

Özellikle *Clostridium difficile* enfeksiyonu tedavisinde etkinliği kanıtlanan FMT, Ülseratif Kolit tedavisinde de araştırılmaktadır. Yapılan meta-analizler, FMT'nin ÜK'da remisyon indüksiyonunda plaseboya üstün olduğunu göstermiştir; ancak etki mekanizması, standart protokollerin eksikliği ve uzun dönem güvenliliği nedeniyle henüz standart bir tedavi seçeneği değildir (116).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı (E20478486-050.04-1065628 sayılı / 30.07.2025 karar tutanağı) alınarak gerçekleştirilen retrospektif ve tanımlayıcı bir araştırmadır. Çalışmaya, Ocak 2014 – Aralık 2024 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği ve Servisi'nde takip edilen, 18 yaş ve üzeri, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) tanısı bulunan, TNF alfa inhibitörü (infliximab ve adalimumab) alan toplam 100 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiş; hastalık tipi (Ülseratif Kolit veya Crohn Hastalığı), demografik özellikler (yaş, cinsiyet), tanı yaşı, tedavi süresi, kullanılan anti-TNF ajanı (adalimumab veya infliksimab), tedavi kesilme nedenleri, eşlik eden hastalıklar (kardiyovasküler, endokrin/metabolik, solunum, nörolojik/psikiyatrik, romatolojik/otoimmün) ve klinik semptomlar (kilo kaybı, karın ağrısı, kanama, dışkılama bozukluğu, perianal fistül, halsizlik/anemi) kaydedilmiştir. Verilerin istatistiksel analizi, veri yönetimi, görselleştirme ve raporlama süreçlerini kolaylaştırmak amacıyla çeşitli paketlerin kullanıldığı R yazılımı (sürüm 4.4.2) ile gerçekleştirilmiştir. R6 paketi analiz iş akışlarının esnek ve modüler biçimde yürütülmesini sağlamış, rstatix paketi istatistiksel testlerin sadeleştirilmiş biçimde uygulanmasında kullanılmış, flextable paketi ise sonuçların yayın standartlarına uygun tablo formatına dönüştürülmesinde kullanılmıştır. Tüm değişkenler için tanımlayıcı istatistikler hesaplanmış, sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro–Wilk testi ile

değerlendirilmiştir. Normal dağılan parametrik değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ile, normal dağılım göstermeyen non-parametrik değişkenler ise medyan (min–maks) değerleriyle özetlenmiştir. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki farklar ve ilişkiler çıkarımsal istatistik yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren sayısal veriler için Student t-testi, normal dağılım göstermeyen sayısal veriler için Mann–Whitney U testi, kategorik değişkenler için Ki-kare testi veya örneklem büyüklüğünün yetersiz olduğu durumlarda Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bu çalışma kapsamında inflamatuvar barsak hastalığı tanısı almış bireylerde adalimumab ve infliksimab tedavilerinin klinik özellikler, eşlik eden hastalıklar ve semptom dağılımı üzerindeki etkileri incelenmiş; iki antiTNF ajanının tedavi süresi, kesilme nedenleri ve klinik bulgular açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

4. BULGULAR

Tablo 5. Verilerinin Tanımlayıcı Analiz Tablosu

Variable	Value
Numerik Veriler	
Yaş	42.5 (22 - 83)
Tanı Yaşı	33.5 (12 - 74)
Tedavi Süresi (Ay)	11 (4 - 17)
Tedavi Kesilme Nedeni	3 (1 - 5)
Kategorik Veriler	
Cinsiyet	
<i>Erkek</i>	62 (62.00%)
<i>Kadın</i>	38 (38.00%)
Tanı	
<i>Crohn</i>	64 (64.00%)
<i>Ülseratif Kolit</i>	36 (36.00%)
Variable	
Value	
Anti-TNF	
<i>Adalimumab</i>	78 (78.00%)
<i>İnfliksimumab</i>	22 (22.00%)
Başlangıç Dozu	
<i>160 mg</i>	78 (78.00%)
<i>5mg/kg</i>	22 (22.00%)
Tedavi Kesildi mi	
<i>Hayır</i>	29 (29.00%)
<i>Evet</i>	71 (71.00%)
Eşlik Eden Hastalık	
<i>Yok</i>	38 (38.00%)

<i>Var</i>	62 (62.00%)
Kardiyovasküler Hastalıklar	
<i>Yok</i>	76 (76.00%)
<i>Var</i>	24 (24.00%)
Endokrin / Metabolik Hastalıklar	
<i>Yok</i>	74 (74.00%)
<i>Var</i>	26 (26.00%)
Solunum Sistemi Hastalıkları	
<i>Yok</i>	93 (93.00%)
<i>Var</i>	7 (7.00%)
Nörolojik / Psikiyatrik Hastalıklar	
<i>Yok</i>	98 (98.00%)
<i>Var</i>	2 (2.00%)
Romatolojik / Otoimmün Hastalıklar	
<i>Yok</i>	96 (96.00%)
<i>Var</i>	4 (4.00%)

Variable	Value
Kilo Kaybı	
<i>Yok</i>	68 (68.00%)
<i>Var</i>	32 (32.00%)
Halsizlik / Anemi	
<i>Yok</i>	96 (96.00%)
<i>Var</i>	4 (4.00%)
Kanama	
<i>Yok</i>	85 (85.00%)
<i>Var</i>	15 (15.00%)
Karın Ağrısı	
<i>Yok</i>	58 (58.00%)
<i>Var</i>	42 (42.00%)

Perianal Fistül	
<i>Yok</i>	81 (81.00%)
<i>Var</i>	19 (19.00%)
Dışkılama Bozukluğu	
<i>Yok</i>	41 (41.00%)
<i>Var</i>	59 (59.00%)

Tablo 6. Demografik ve Tanısal Özellikler için Karşılaştırmalı Analiz Tablosu

	Tüm Hastalar (n = 100)	Adalimumab (n = 78)	Infliksimab (n = 22)	p
Yaş				0.583
<i>Ortalama</i>	43.94 ± 12.97	44.4 ± 13.18	42.32 ± 12.34	
Ortanca	42.5 (22 - 83)	42.5 (23 - 83)	41.5 (22 - 62)	
Cinsiyet				>0.999
<i>Erkek</i>	62 (62.00%)	48 (61.54%)	14 (63.64%)	
<i>Kadın</i>	38 (38.00%)	30 (38.46%)	8 (36.36%)	
Tanı				0.194
<i>Crohn</i>	64 (64.00%)	53 (67.95%)	11 (50.00%)	
<i>Ülseratif Kolit</i>	36 (36.00%)	25 (32.05%)	11 (50.00%)	
Tanı Yaşı				0.881
<i>Ortalama</i>	36.03 ± 12.9	36.28 ± 13.24	35.14 ± 11.84	
<i>Ortanca</i>	33.5 (12 - 74)	32.5 (17 - 74)	36.5 (12 - 53)	

Çalışmaya dahil edilen toplam 100 hastanın %78'i adalimumab, %22'si infliksimab tedavisi almıştır. Hastaların genel yaş ortalaması $43.9 \pm 12,9$ yıl olup, medyan yaş 42.5 (22–83) olarak saptanmıştır. Adalimumab grubunda medyan yaş 42.5 (23–83), infliksimab grubunda ise 41.5 (22–62) olarak belirlenmiştir. Yapılan Wilcoxon testi sonucunda yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0.583$).

Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, tüm hasta grubunun %62'sinin erkek, %38'inin kadın olduğu görülmüştür (Şekil 1).

ŞEKİL 1. Cinsiyete Göre Dağılım



Adalimumab grubunda erkek oranı %61,5, infliksimab grubunda %63,6'dır. Cinsiyet açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.999$).

Tanı dağılımı değerlendirildiğinde, tüm hastaların %64'ü Crohn hastalığı, %36'sı Ülseratif Kolit tanısı almıştır. Adalimumab grubunda Crohn hastalığı oranı %67,9, Ülseratif Kolit oranı %32,1; infliksimab grubunda ise Crohn %50,0 ve Ülseratif Kolit %50,0 olarak saptanmıştır.

Gruplar arasında tanı dağılımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0.194$). Ancak adalimumab grubunda Crohn hastalarının oranının daha yüksek olması, bu ilacın klinik uygulamada Crohn olgularında daha sık tercih edildiğini düşündürmektedir. Tanı yaşı ortalaması $36.0 \pm 12,9$ yıl, medyan değeri 33.5 (12–74) olarak hesaplanmıştır. Adalimumab alan hastalarda tanı yaşı medyanı 32.5 (17–74), infliksimab alanlarda ise 36.5

(12–53) olarak belirlenmiştir. Yapılan Wilcoxon testi sonucunda tanı yaşı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.881$).

Sonuç olarak, anti-TNF ajanları (adalimumab ve infliksimab) arasında demografik özellikler (yaş, cinsiyet, tanı türü ve tanı yaşı) bakımından anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki tedavi grubunun hasta profili benzer özellikler göstermekte olup, tedavi seçiminde hastaların klinik durumuna ve hastalık tipine göre bireysel farklılıkların etkili olduğu düşünülmektedir.

TABLO 7. Tedavi Bilgileri Karşılaştırmalı Analiz Tablosu

	Tüm Hastalar (n = 100)	Adalimumab (n = 78)	Infliksimab (n = 22)	p
Başlangıç Dozu				<0.001
160 mg	78 (78.00%)	78 (100.00%)	0 (0.00%)	
5mg/kg	22 (22.00%)	0 (0.00%)	22 (100.00%)	
Tedavi Süresi (Ay)				0.358
Ortalama	10.63 ± 4.07	10.82 ± 4.03	9.95 ± 4.2	
Ortanca	11 (4 - 17)	11 (4 - 17)	9 (4 - 17)	
Tedavi Kesildi mi				0.097
Hayır	29 (29.00%)	19 (24.36%)	10 (45.45%)	
Evet	71 (71.00%)	59 (75.64%)	12 (54.55%)	
Tedavi Kesilme Nedeni				0.136
	Tüm Hastalar (n = 100)	Adalimumab (n = 78)	Infliksimab (n = 22)	p
Ortalama	3.01 ± 1.16	3.1 ± 1.17	2.58 ± 1.08	
Ortanca	3 (1 - 5)	3 (1 - 5)	3 (1 - 5)	

Tedavi kesilme oranları değerlendirildiğinde, tüm hastaların %71'inde tedavi kesilmiş, %29'unda tedaviye devam edildiği saptanmıştır. Adalimumab grubunda tedavi kesilme oranı %75.6, infliksimab grubunda %54.5'tir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.097); ancak adalimumab grubunda tedavi kesilme oranının daha yüksek olması, uzun dönem tolerabilite veya yanıt sürekliliği açısından klinik açıdan dikkate değer bir eğilim olarak değerlendirilebilir. Tedavi kesilme nedenleri arasında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.136).

Adalimumab grubunda ortalama kesilme nedeni skoru 3.1 ± 1.17 , infliksimab grubunda ise 2.58 ± 1.08 olarak belirlenmiştir. Bu sonuç, tedavi sonlandırma nedenlerinin (yan etki, yetersiz yanıt, remisyon sonrası kesilme gibi) her iki ajan arasında benzer dağılım gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, adalimumab ve infliksimab kullanan hastalar arasında tedavi süresi, tedavi kesilme oranı ve kesilme nedenleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

TABLO 8. Komorbiditeler için Karşılaştırmalı Analiz Tablosu

	Tüm Hastalar (n = 100)	Adalimumab (n = 78)	Infliksimab (n = 22)	p
Eşlik Eden Hastalık				0.571
<i>Yok</i>	38 (38.00%)	28 (35.90%)	10 (45.45%)	
<i>Var</i>	62 (62.00%)	50 (64.10%)	12 (54.55%)	
Kardiyovasküler Hastalıklar				0.089
<i>Yok</i>	76 (76.00%)	56 (71.79%)	20 (90.91%)	
<i>Var</i>	24 (24.00%)	22 (28.21%)	2 (9.09%)	
Endokrin / Metabolik Hastalıklar				0.327
<i>Yok</i>	74 (74.00%)	60 (76.92%)	14 (63.64%)	
	Tüm Hastalar (n = 100)	Adalimumab (n = 78)	Infliksimab (n = 22)	p
<i>Var</i>	26 (26.00%)	18 (23.08%)	8 (36.36%)	
Solunum Sistemi Hastalıkları				>0.999
<i>Yok</i>	93 (93.00%)	72 (92.31%)	21 (95.45%)	
<i>Var</i>	7 (7.00%)	6 (7.69%)	1 (4.55%)	
Nörolojik / Psikiyatrik Hastalıklar				0.393
<i>Yok</i>	98 (98.00%)	77 (98.72%)	21 (95.45%)	
<i>Var</i>	2 (2.00%)	1 (1.28%)	1 (4.55%)	
Romatolojik / Otoimmün Hastalıklar				0.573
<i>Yok</i>	96 (96.00%)	74 (94.87%)	22 (100.00%)	
<i>Var</i>	4 (4.00%)	4 (5.13%)	0 (0.00%)	

Eşlik Eden Hastalıklar

Araştırmaya dahil edilen 100 kişinin 62'sinde (%62,0) en az bir gruptan ayrılmayan kişiler çalışmaktadır. Anti-TNF tedavi alt grupları değerlendirildiğinde, adalimumab kullanan

hastaların %64.1'inde, infliksimab kullanan hastaların ise %54.6'sında hastalığı olmayan olası durum mevcuttu. Pearson Ki-kare testi, bireylerin olmayan hastalık varlığı ile uygulanan antiTNF tedavi tipi arasında kalıcı olarak anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($\chi^2=0.32$, $df=1$, $p=0.571$).

Kardiyovasküler Hastalıklar

Çalışmaya dahil edilen hastaların %24'ünde karşılaşılabilecek durumlar mevcuttu.

Adalimumab grubu bu oran %28.2 iken, infliksimab grubu %9.1 olarak gözlenmiştir. Kardiyovasküler hastalık oranlarının infliksimab grupları daha düşük olmasına rağmen, Fisher'in kesin testinin gösterdiği fark açısından anlamlı değil ($p=0.089$).

Endokrin / Metabolik Hastalıklar

Örneklemin %26'sında endokrin veya metabolik hastalık tespit edilmiştir. Bu oran adalimumab grubu %23.1, infliksimab grubu ise %36.4'tür. Anti-TNF tedavi tipi ile endokrin/metabolik komorbidite arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($\chi^2=0.96$, $df=1$, $p=0.327$).

Solunum Sistemi Hastalıkları

Hastaların büyük çoğunluğunda (%93.0) solunum sistemi hastalığı saptanmamıştır. Adalimumab grubu ise %92.3, infliksimab grubu ise %95.5'tir. Solunum sistemi hastalıklarının durumlarına göre gruplar arasında değişen olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (Fisher kesin, $p=1.000$).

Nörolojik / Psikiyatrik Hastalıklar

Araştırma semptomlarında cerrahi veya psikiyatrik hastalık oranı oldukça düşüktür (%2,0). Adalimumab grubu %1.3, infliksimab grubu ise %4.5 oranında görülüyor. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Fisher kesin, $p=0.393$).

Romatolojik / Otoimmün Hastalıklar

Hastaların %4'ünde romatolojik veya otoimmün hastalıkların olduğu belirlendi.

Adalimumab grubu bu oran %5.1 iken, infliksimab grubu romatolojik/otoimmün komorbiditeye rastlanmamıştır. Bu farklılık açısından anlamlı değildir (Fisher kesin, $p=0.573$).

Elde edilen bulgulara göre, anti-TNF tedavisi (adalimumab veya infliksimab) uygulanan inflamatuvar barsak hastalarında parçalar halindeki sorunlar benzer olup olmadığı, kullanılan herhangi bir komorbidite türü ile sistemi kullanılan anti-TNF ajanı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Özellikle endokrin/metabolik hastalığın sık sık gözlenen komorbiditelere sahip olmasına rağmen, bu durum tedavi seçimini anlamlı şekilde etkilememiştir.

TABLO 9. Klinik Semptomlar için Karşılaştırmalı Analiz Tablosu

	Tüm Hastalar (n = 100)	Adalimumab (n = 78)	Infliksimab (n = 22)	p
Kilo Kaybı				0.425
<i>Yok</i>	68 (68.00%)	51 (65.38%)	17 (77.27%)	
<i>Var</i>	32 (32.00%)	27 (34.62%)	5 (22.73%)	
Halsizlik / Anemi				>0.999
<i>Yok</i>	96 (96.00%)	75 (96.15%)	21 (95.45%)	
<i>Var</i>	4 (4.00%)	3 (3.85%)	1 (4.55%)	
Kanama				0.736
<i>Yok</i>	85 (85.00%)	67 (85.90%)	18 (81.82%)	
<i>Var</i>	15 (15.00%)	11 (14.10%)	4 (18.18%)	
Karın Ağrısı				0.180
<i>Yok</i>	58 (58.00%)	42 (53.85%)	16 (72.73%)	
<i>Var</i>	42 (42.00%)	36 (46.15%)	6 (27.27%)	
Perianal Fistül				0.417
<i>Yok</i>	81 (81.00%)	65 (83.33%)	16 (72.73%)	
<i>Var</i>	19 (19.00%)	13 (16.67%)	6 (27.27%)	
Dışkılama Bozukluğu				>0.999
<i>Yok</i>	41 (41.00%)	32 (41.03%)	9 (40.91%)	
<i>Var</i>	59 (59.00%)	46 (58.97%)	13 (59.09%)	

Kilo Kaybı: Araştırma örnekleminin 68 (68.00%)'inde kilo kaybı yok, 32 (32.00%)'sinde ise vardı. Adalimumab alt grubunda kilo kaybı olmayanlarda hasta sayısı 51 (65.38%), olanlarda hasta sayısı 27 (34.62%) olarak gözlenmiştir. Infliksimab alt grubunda kilo kaybı olmayanlarda hasta sayısı 17 (77.27%), olanlarda hasta sayısı 5 (22.73%) olarak gözlenmiştir. Pearson Kikare

testi, kilo kaybı ve anti-tnf tedavisi grupları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir ($\chi^2 = 0.64$, $df = 1$, $p = 0.425$).

Kanama: Araştırma örnekleminin 85 (85.00%)'inde kanama yok, 15 (15.00%)'inde ise vardı. Adalimumab alt grubunda kanama olmayanlarda hasta sayısı 67 (85.90%), olanlarda hasta sayısı 11 (14.10%) olarak gözlenmiştir. Infliksimab alt grubunda kanama olmayanlarda hasta sayısı 18 (81.82%), olanlarda hasta sayısı 4 (18.18%) olarak gözlenmiştir. Fisher exact testi, kanama ve anti-tnf tedavisi grupları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir ($p = 0.736$).

Karın Ağrısı: Araştırma örnekleminin 58 (58.00%)'inde karın ağrısı yok, 42 (42.00%)'sinde ise vardı. Adalimumab alt grubunda karın ağrısı olmayanlarda hasta sayısı 42 (53.85%), olanlarda hasta sayısı 36 (46.15%) olarak gözlenmiştir. Infliksimab alt grubunda karın ağrısı olmayanlarda hasta sayısı 16 (72.73%), olanlarda hasta sayısı 6 (27.27%) olarak gözlenmiştir. Pearson Ki-kare testi, karın ağrısı ve anti-tnf tedavisi grupları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir ($\chi^2 = 1.8$, $df = 1$, $p = 0.180$).

Perianal Fistül: Araştırma örnekleminin 81 (81.00%)'inde perianal fistül yok, 19 (19.00%)'unda ise vardı. Adalimumab alt grubunda perianal fistül olmayanlarda hasta sayısı 65 (83.33%), olanlarda hasta sayısı 13 (16.67%) olarak gözlenmiştir. Infliksimab alt grubunda perianal fistül olmayanlarda hasta sayısı 16 (72.73%), olanlarda hasta sayısı 6 (27.27%) olarak gözlenmiştir. Pearson Ki-kare testi, perianal fistül ve anti-tnf tedavisi grupları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir ($\chi^2 = 0.66$, $df = 1$, $p = 0.417$).

Dışkılama Bozukluğu: Araştırma örnekleminin 41 (41.00%)'inde dışkılama bozukluğu yok, 59 (59.00%)'unda ise vardı. Adalimumab alt grubunda dışkılama bozukluğu olmayanlarda hasta sayısı 32 (41.03%), olanlarda hasta sayısı 46 (58.97%) olarak gözlenmiştir. Infliksimab alt grubunda dışkılama bozukluğu olmayanlarda hasta sayısı 9 (40.91%), olanlarda hasta sayısı 13 (59.09%) olarak gözlenmiştir. Pearson Ki-kare testi, dışkılama bozukluğu ve anti-tnf tedavisi grupları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir ($\chi^2 = 0$, $df = 1$, $p = 1.000$).

TABLO 10. Cinsiyet Alt Grupları Demografik ve Tanısal Özellikler İçin Karşılaştırmalı Analiz Tablosu

	Tüm Hastalar (n = 100)	Erkek (n = 62)	Kadın (n = 38)	p
Yaş				0.291
<i>Ortalama</i>	43.94 ± 12.97	43.19 ± 13.86	45.16 ± 11.44	
<i>Ortanca</i>	42.5 (22 - 83)	40.5 (22 - 83)	44 (25 - 75)	
Tanı				>0.999

<i>Crohn</i>	64 (64.00%)	40 (64.52%)	24 (63.16%)
<i>Ülseratif Kolit</i>	36 (36.00%)	22 (35.48%)	14 (36.84%)
Tanı Yaşı	0.130		
<i>Ortalama</i>	36.03 ± 12.9	35.11 ± 13.77	37.53 ± 11.36
<i>Ortanca</i>	33.5 (12 - 74)	32 (12 - 74)	35 (13 - 68)

Yaş: Araştırma örnekleminin yaş medyan değeri 42.5 (22- 83) olarak hesaplanmıştır. Erkek grubunda medyan değeri 40.5 (22- 83), kadın grubunda medyan değeri 44 (25 - 75) olarak gözlenmiştir. Wilcoxon testi, erkek ve kadın grupları arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (W = 1029, p = 0.291).

Tanı Yaşı: Araştırma örnekleminin tanı yaşı medyan değeri 33.5 (12- 74) olarak hesaplanmıştır. Erkek grubunda medyan değeri 32 (12- 74), kadın grubunda medyan değeri 35 (13- 68) olarak gözlenmiştir. Wilcoxon testi, erkek ve kadın grupları arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (W = 964.5, p = 0.130).

TABLO 11. Tedavi Bilgileri İçin Karşılaştırmalı Analiz Tablosu

	Tüm Hastalar (n = 100)	Erkek (n = 62)	Kadın (n = 38)	p
Anti-TNF				>0.999
<i>Adalimumab</i>	78 (78.00%)	48 (77.42%)	30 (78.95%)	
<i>İnfliksımab</i>	22 (22.00%)	14 (22.58%)	8 (21.05%)	
Başlangıç Dozu				>0.999
<i>160 mg</i>	78 (78.00%)	48 (77.42%)	30 (78.95%)	
<i>5mg/kg</i>	22 (22.00%)	14 (22.58%)	8 (21.05%)	
Tedavi Süresi (Ay)				0.229
<i>Ortalama</i>	10.63 ± 4.07	11.02 ± 3.87	10 ± 4.35	
<i>Ortanca</i>	11 (4 - 17)	11 (4 - 17)	10 (4 - 17)	
Tedavi Kesildi mi				0.490
<i>Hayır</i>	29 (29.00%)	20 (32.26%)	9 (23.68%)	
<i>Evet</i>	71 (71.00%)	42 (67.74%)	29 (76.32%)	

Tedavi Kesilme Nedeni				0.618
<i>Ortalama</i>	3.01 ± 1.16	3.1 ± 1.14	2.9 ± 1.21	
<i>Ortanca</i>	3 (1 - 5)	3 (1 - 5)	3 (1 - 5)	

Tedavi Süresi (Ay): Araştırma örnekleminin tedavi süresi (ay) medyan değeri 11 (4 - 17) olarak hesaplanmıştır. Erkek grubunda medyan değeri 11 (4 - 17), kadın grubunda medyan değeri 10 (4 - 17) olarak gözlenmiştir. Wilcoxon testi, erkek ve kadın grupları arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir ($W = 1347.5$, $p = 0.229$).

Tedavi Kesildi mi: Araştırma örnekleminin 29 (29.00%)'unda tedavi kesildi mi hayır, 71 (71.00%)'inde ise evetti. Erkek alt grubunda tedavi kesildi mi hayır grubunda hasta sayısı 20 (32.26%), evet grubunda hasta sayısı 42 (67.74%) olarak gözlenmiştir. Kadın alt grubunda tedavi kesildi mi hayır grubunda hasta sayısı 9 (23.68%), evet grubunda hasta sayısı 29 (76.32%) olarak gözlenmiştir. Pearson Ki-kare testi, tedavi kesildi mi ve cinsiyet grupları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir ($\chi^2 = 0.48$, $df = 1$, $p = 0.490$).

Tedavi Kesilme Nedeni: Araştırma örnekleminin tedavi kesilme nedeni medyan değeri 3 (1 - 5) olarak hesaplanmıştır. Erkek grubunda medyan değeri 3 (1 - 5), kadın grubunda medyan değeri 3 (1 - 5) olarak gözlenmiştir. Wilcoxon testi, erkek ve kadın grupları arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir ($W = 649$, $p = 0.618$).

TABLO 12. Komorbiditeler İçin Karşılaştırmalı Analiz Tablosu

	Tüm Hastalar (n = 100)	Erkek (n = 62)	Kadın (n = 38)	p
Eşlik Eden Hastalık				0.410
<i>Yok</i>	38 (38.00%)	26 (41.94%)	12 (31.58%)	
<i>Var</i>	62 (62.00%)	36 (58.06%)	26 (68.42%)	
Kardiyovasküler Hastalıklar				0.206
<i>Yok</i>	76 (76.00%)	44 (70.97%)	32 (84.21%)	
<i>Var</i>	24 (24.00%)	18 (29.03%)	6 (15.79%)	
Endokrin / Metabolik Hastalıklar				0.218
<i>Yok</i>	74 (74.00%)	49 (79.03%)	25 (65.79%)	
<i>Var</i>	26 (26.00%)	13 (20.97%)	13 (34.21%)	
Solunum Sistemi Hastalıkları				0.422

<i>Yok</i>	93 (93.00%)	59 (95.16%)	34 (89.47%)
<i>Var</i>	7 (7.00%)	3 (4.84%)	4 (10.53%)
Nörolojik / Psikiyatrik Hastalıklar	>0.999		
<i>Yok</i>	98 (98.00%)	61 (98.39%)	37 (97.37%)
<i>Var</i>	2 (2.00%)	1 (1.61%)	1 (2.63%)
Romatolojik / Otoimmün Hastalıklar	>0.999		
<i>Yok</i>	96 (96.00%)	59 (95.16%)	37 (97.37%)
Tüm Hastalar	Erkek	Kadın	p
	(n = 100)	(n = 62)	(n = 38)
<i>Var</i>	4 (4.00%)	3 (4.84%)	1 (2.63%)

Eşlik Eden Hastalık: Araştırma örnekleminin 38 (38.00%)'inde eşlik eden hastalık yok, 62 (62.00%)'sinde ise vardı. Erkek alt grubunda eşlik eden hastalık olmayanlarda hasta sayısı 26 (41.94%), olanlarda hasta sayısı 36 (58.06%) olarak gözlenmiştir. Kadın alt grubunda eşlik eden hastalık olmayanlarda hasta sayısı 12 (31.58%), olanlarda hasta sayısı 26 (68.42%) olarak gözlenmiştir. Pearson Ki-kare testi, eşlik eden hastalık ve cinsiyet grupları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir ($\chi^2 = 0.68$, $df = 1$, $p = 0.410$).

Kardiyovasküler Hastalıklar: Araştırma örnekleminin 76 (76.00%)'sında kardiyovasküler hastalıklar yok, 24 (24.00%)'ünde ise vardı. Erkek alt grubunda kardiyovasküler hastalıklar olmayanlarda hasta sayısı 44 (70.97%), olanlarda hasta sayısı 18 (29.03%) olarak gözlenmiştir. Kadın alt grubunda kardiyovasküler hastalıklar olmayanlarda hasta sayısı 32 (84.21%), olanlarda hasta sayısı 6 (15.79%) olarak gözlenmiştir. Pearson Ki-kare testi, kardiyovasküler hastalıklar ve cinsiyet grupları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir ($\chi^2 = 1.6$, $df = 1$, $p = 0.206$).

Endokrin / Metabolik Hastalıklar: Araştırma örnekleminin 74 (74.00%)'ünde endokrin / metabolik hastalıklar yok, 26 (26.00%)'sında ise vardı. Erkek alt grubunda endokrin / metabolik hastalıklar olmayanlarda hasta sayısı 49 (79.03%), olanlarda hasta sayısı 13 (20.97%) olarak gözlenmiştir. Kadın alt grubunda endokrin / metabolik hastalıklar olmayanlarda hasta sayısı 25 (65.79%), olanlarda hasta sayısı 13 (34.21%) olarak gözlenmiştir. Pearson Ki-kare testi, endokrin / metabolik hastalıklar ve cinsiyet grupları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir ($\chi^2 = 1.51$, $df = 1$, $p = 0.218$).

Solunum Sistemi Hastalıkları: Araştırma örnekleminin 93 (93.00%)'ünde solunum sistemi hastalıkları yok, 7 (7.00%)'sinde ise vardı. Erkek alt grubunda solunum sistemi hastalıkları olmayanlarda hasta sayısı 59 (95.16%), olanlarda hasta sayısı 3 (4.84%) olarak gözlenmiştir. Kadın alt grubunda solunum sistemi hastalıkları olmayanlarda hasta sayısı 34 (89.47%), olanlarda hasta sayısı 4 (10.53%) olarak gözlenmiştir. Fisher exact testi, solunum sistemi hastalıkları ve cinsiyet grupları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir ($p = 0.422$).

5. TARTIŞMA

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemin (GİS) etiyolojisi tam olarak anlaşılamamış, kronik ve tekrarlayıcı inflamatuvar patolojilerini kapsayan bir grup hastalıktır. Bu grubun temelini Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) oluşturur (117). İBH'nın patogeneğinde genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve bağırsak mikrobiyotasına karşı gelişen immün yanıtın kompleks etkileşiminin rol oynadığı düşünülmektedir.

ÜK, inflamasyonun rektumda başlayıp proksimale doğru kesintisiz bir şekilde ilerlemesiyle karakterizedir ve yalnızca kolonu etkiler. İnflamasyon, genellikle mukozal katmanla sınırlıdır; bu da klinik tablonun kanlı ishal, tenesmus ve karın ağrısı şeklinde ortaya çıkmasına neden olur. Hastalık, tutulumun yaygınlığına (proktit, sol kolit, pankolit) göre farklı şiddetlerde seyredebilir ve remisyon-relaps dönemleriyle karakterizedir (118).

CH, orofarinksten anüse kadar GİS'in herhangi bir yerini tutabilme potansiyeline sahiptir ve en ayırt edici özelliği transmural (tam kat) inflamasyona yol açmasıdır. Lezyonlar arasında genellikle sağlam alanların (skip lesions) bulunması, ÜK'den ayrımında kritik öneme sahiptir. Transmural inflamasyon, striktür (darlık), abse ve özellikle perianal fistül gibi penetran ve komplike fenotiplerin gelişimine yol açabilir (119).

İBH, dünya genelinde insidans ve prevalansı giderek artan önemli bir küresel sağlık sorunudur.

Güncel epidemiyolojik çalışmalar, İBH insidansının ve prevalansının "Endüstrileşme Hipotezi" ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Batı tarzı yaşam alışkanlıklarının (yüksek yağlı diyet, düşük lifli beslenme, yüksek hijyen standartları ve antibiyotik kullanımı) benimsenmesiyle birlikte, eskiden hastalığın nadir görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde insidans hızlarında dramatik bir artış eğilimi gözlenmektedir. Yüksek insidans bölgelerinde (Kuzey Amerika ve Avrupa) insidans hızları stabil hale gelirken, global insidans artışının ana itici gücü artık Asya, Güney Amerika ve Afrika'nın gelişmekte olan bölgelerindeki yükseliştir.

Bu eğilim, İBH'nın çevresel ve yaşam tarzı faktörlerine karşı artan duyarlılığın bir yansıması olarak kabul edilmektedir (120).

Çalışmamıza dahil edilen 100 hastanın %34- ÜK ve %64- ü CH tanılıydı. İBH bimodal yaş dağılımı göstermektedir. Hastalığın ilk piki 15-30 yaşları arasında, ikinci pik ise 50-70 yaş arasında olmaktadır (22). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, tanı yaşı ortalaması ÜK için $42,6 \pm 14,6$ ve CH için $37,4 \pm 12,8$ olarak saptanmıştır (121). Çalışmamızda ise tanı yaşı ortalaması erkek grubunda 32 (12 - 74), kadın grubunda medyan değeri 35 (13 - 68) olarak gözlenmiştir. Bu verilere göre, ÜK hastalarının ortalama yaşı (41.56 yıl), Crohn Hastalığı hastalarının ortalama yaşından (38.93 yıl) yaklaşık 2.6 yıl daha yüksektir. Her iki hastalıkta da tek bir yaş aralığında pik saptandı. İki grup arasında tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0,000$).

Çalışmamıza dahil edilen Crohn Hastalığı (CH) tanısı alan hastaların %54.79'u erkektir. Ülseratif Kolit (ÜK) tanısı alan hastaların %43.75'i kadındır. CH grubunda erkek hastaların hafif bir çoğunluğu varken, ÜK grubunda ise erkek hastaların (%56.25) kadın hastalardan (%43.75) daha fazla olduğu görülmektedir. Literatür genellikle ÜK'nin erkeklerde, CH'nin ise kadınlarda daha sık görüldüğü yönünde bir eğilimi belirtse de, bizim çalışmamızda her iki hastalık grubunda da erkeklerin sayıca daha fazla olduğu bulunmuştur (106).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH), hem Ülseratif Kolit (ÜK) hem de Crohn Hastalığı (CH) formlarında, genellikle yavaş ve aralıklı başlayan ancak zamanla şiddetlenen yakınmalarla seyrederek. Klinik bulgular hastadan hastaya ve aynı hastanın seyrine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (118). ÜK 'de başlangıç semptomları genellikle kolon mukozasındaki yüzeysel inflamasyondan kaynaklanır. En sık ve belirgin başlangıç semptomları kanlı ve/veya mukuslu ishal ile karın ağrısıdır (122). Bazı hastalar konstipasyon, ateş, eklem ağrısı veya kilo kaybı gibi daha atipik yakınmalarla da başvurabilirler (118). Literatürlerde geniş bir ÜK hasta grubunu içeren çalışmalarda, en sık bildirilen yakınmalar dışkıda kan (%96-%92) ve ishal (%93-%66) olarak tespit edilmiştir. Karın ağrısı ise hastaların %55'inde hafif/orta düzeyde, %4'ünde ise ciddi derecede bildirilmiştir. Ülkemizdeki çalışmalarda da bu bulgulara paralel olarak ÜK'li hastaların büyük çoğunluğunda kanlı ishal/hematokezya (%91,2) görülmüştür. Karın ağrısı (%14), kilo kaybı (%6) ve ateş (%2,2) ise daha düşük oranlarda bildirilmiştir (118).

Crohn hastalığının en belirgin başlangıç semptomları ÜK'ye benzer şekilde ishal, karın ağrısı ve kilo kaybıdır (42). CH 'nin tam kat (transmural) tutulumu ve tutulum yerinin çeşitliliği nedeniyle, özellikle ileal tutulumlu hastalarda malabsorpsiyona bağlı kilo kaybı daha ön planda olabilir. Bu bulgular, iki hastalığın da temel gastrointestinal şikayetlerle başladığını, ancak CH'nin sistemik semptomlar (kilo kaybı) açısından daha belirgin olma eğiliminde olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda klinik semptomların görülme oranları hastalık tiplerine göre anlamlı farklılıklar gösterdi. Perianal Fistül: Sadece Crohn Hastalığı grubunda (%26.03) görüldü. ÜK hastalarında hiç saptanmadı. Kanama: ÜK hastalarında (%34.38), CH hastalarına (%5.48) göre yaklaşık 6 kat daha yüksekti. Karın Ağrısı: CH hastalarında (%52.05), ÜK hastalarına (%12.50) göre yaklaşık 4 kat daha yaygındı. Dışkılama Bozukluğu (İshal/Sık Defekasyon): Her iki hastalıkta da en sık bildirilen semptomdu (CH: %58.90, ÜK: %50.00).

İnfliksimumab ve adalimumab, konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedavileri tolere edemeyen Crohn hastalığı ve Ülseratif Kolit olgularında kullanılan başlıca anti-TNF ajanlarıdır (5). İnfliksimumab, 0., 2. ve 6. haftalarda 5 mg/kg olacak şekilde indüksiyon tedavisi sonrası, her 8 haftada bir 5 mg/kg intravenöz olarak uygulanmaktadır. Adalimumab ise başlangıçta 160 mg, 2. haftada 80 mg ve devamında 2 haftada bir 40 mg subkutan dozlarla verilmektedir. İndüksiyon döneminde yanıt elde edilen hastalarda tedavi, ilgili ajanların idame protokolüne uygun şekilde sürdürülmelidir (123).

İBH tedavisinde kullanılan anti-TNF ajanların yan etki profilleri büyük ölçüde benzerdir. Başta tüberküloz olmak üzere intrasellüler patojenlere bağlı enfeksiyonlarda artış, fırsatçı enfeksiyonlar, otoimmün reaksiyonlar ile infüzyon ve enjeksiyon yeri reaksiyonları en sık bildirilen yan etkilerdir. Daha nadir olarak nörolojik hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği, malignite ve lenfoma gelişimi bildirilmiştir. Enjeksiyon yeri reaksiyonları genellikle hafif seyretmekte ve çoğu olguda kendiliğinden düzelerek tedavinin kesilmesini gerektirmemektedir.

Ciddi infüzyon reaksiyonları ise oldukça nadirdir; ancak ortaya çıktığında ilgili ilacın sonlandırılması önerilmektedir (5).

Çalışmamızın retrospektif doğası gereği, iki tedavi grubu (Adalimumab ve İnfliksımab) arasında başlangıç hastalık aktivitesi ve tedavi süresi açısından bazı farklılıklar gözlenmiştir.

Dahil edilen hastaların %78-i Adalimumab, %22-si İnfliksımab kullanmaktaydı. Çalışma örneklemimizin genel tedavi süresi medyanı 11 ay (çeyrekler arası aralık: 4-17) olarak hesaplanmıştır. Anti-TNF ajanları arasında, Adalimumab grubunda medyan tedavi süresi 11 ay (4-17) iken, İnfliksımab grubunda bu süre 9 ay (4-17) olarak gözlenmiştir. Her ne kadar bu medyan süre farkı (11 aya karşılık 9 ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olsa bile, Adalimumab grubunda daha uzun bir medyan tedavi kalıcılığı eğilimi dikkat çekicidir. Bu, iki ilaç arasındaki etkinlik farkından ziyade, uygulama yoluna bağlı hasta uyumu ve tedavi tercihlerinin bir yansıması olarak değerlendirilmelidir. Çalışmamızda Adalimumab grubunda saptanan nispeten daha uzun medyan tedavi süresi (11 ay), biyolojik ajanın etkinliğinden ziyade uygulama kolaylığının hastaların tedaviye bağlılığını ve kalıcılığını artırmadaki kritik rolünü desteklemektedir. Tedavi kalıcılığındaki bu eğilim, kronik hastalık yönetiminde hasta konforunun ve yaşam kalitesinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda en çarpıcı bulgulardan biri, tedavi kesilme oranlarında gözlemlenen belirgin farktır. İnfliksımab grubunda hastaların büyük çoğunluğu (%68,2) tedaviyi keserken, Adalimumab grubunda bu oran daha düşüktür (%44,9). Özellikle Hasta İsteği ile tedaviyi kesme oranı, İnfliksımab grubunda (%22,7) Adalimumab grubuna (%5,1) kıyasla dört kattan daha fazla bulunmuştur.

Bu bulgu, iki ilacın uygulama yoluna bağlı faktörlerin tedavi kalıcılığı üzerindeki etkisini güçlü bir şekilde göstermektedir. İnfliksımab'ın hastanede IV infüzyon gerektirmesi, hastaların sosyal yaşamlarını kısıtlayabilmekte ve tedaviye bağlılıklarını olumsuz etkileyebilmektedir. Hasta isteği ile kesilme oranındaki bu dramatik fark, tedavinin etkinliğinden ziyade, hasta tercihleri ve yaşam kalitesi faktörlerinin İnfliksımab tedavisini sonlandırmada daha baskın bir rol oynadığını düşündürmektedir. Bu sonuç, subkutan uygulama kolaylığının (Adalimumab), uzun dönemde tedaviye uyum ve kalıcılık açısından önemli bir avantaj sağladığını destekleyen literatür verileriyle örtüşmektedir.

Tedavi kesilmesinin birincil nedeni her iki grupta da Etkisizlik/Yanıt Kaybı olmuştur (İnfliksımab: %22,7, Adalimumab: %16,7). Ancak, İnfliksımab grubunda Abse/Fistül Gelişimi nedeniyle kesilme oranı Adalimumab grubuna göre iki kat daha yüksektir (%9,1 vs %5,1).

İnfliksımab tedavisi genel olarak iyi tolere edilmekle birlikte, akut veya gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkabilmektedir. Bazı hastalarda ilaç karşıtı antikor gelişimi görülmekte olup, bu durum infüzyon reaksiyonlarının artmasına, tedavi etkinliğinin azalmasına ve etki süresinin kısalmasına yol açmaktadır. Akut infüzyon reaksiyonları çoğunlukla uygulamadan sonraki ilk 1–2 saat içinde meydana gelir ve baş ağrısı, kulak çınlaması, bulantı, enjeksiyon bölgesinde eritem ve kaşıntı, ateş, titreme, göğüs ağrısı, öksürük ve dispne gibi semptomlarla seyredebilir. Gecikmiş reaksiyonlar ise infüzyondan 3–15 gün sonra ortaya çıkar ve serum hastalığı benzeri miyalji, artralji, ateş, döküntü, ürtiker, kaşıntı, disfaji ve baş ağrısı ile karakterizedir. Bu belirtiler genellikle kendi kendine gerilemekte olup, kortikosteroid tedavisi yalnızca dirençli olgularda gerekli olmaktadır (123).

Etkisizlik oranlarının her iki grupta da ilk sırada yer alması, IBD tedavisinde Anti-TNF başarısızlığının önemli bir sorun olmaya devam ettiğini göstermektedir. İnfliksimab grubundaki daha yüksek Abse/Fistül Gelişimi oranı, bu grubun başlangıçta daha penetran (fistülizan) hastalığa sahip olma ihtimalini akla getirmektedir, ki bu durum İnfliksimab'ın daha zorlu vakalarda kullanıldığı hipotezimizi destekler. Bu, İnfliksimab'ın başlangıçta tercih edilmesine rağmen, agresif hastalık seyrinin cerrahi müdahale veya ilaç değişikliğini zorunlu kıldığı durumları yansıtmaktadır.

Tedavi öncesi ortalama CRP değeri, İnfliksimab grubunda Adalimumab grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca, İnfliksimab grubunun tedavi kesilme oranı (%68.2), Adalimumab grubuna (%44.9) göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.

Literatürde, İnfliksimab'ın sıklıkla başlangıçta daha yüksek hastalık aktivitesine sahip, refrakter veya hastanede yatış gerektiren olgularda tercih edildiği bilinmektedir. Bu durum, çalışmamızda İnfliksimab grubunun başlangıç CRP değerlerinin daha yüksek olmasını ve muhtemelen daha şiddetli bir hastalık fenotipine sahip olmasını açıklayabilir. Bu fark, iki grubun tedavi başarısının değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken temel bir kısıtlılıktır.

Tedavi öncesi ve sonrası CRP değerleri incelendiğinde, her iki Anti-TNF ajanı ile de inflamasyonda önemli bir düşüş sağlanmıştır. İnfliksimab grubu mutlak değer olarak daha yüksek bir CRP düşüşü (~12,7 mg/L) gösterirken, Adalimumab grubunda nispi düşüş oranı (~%59,0) İnfliksimab grubuna (~%54,5) göre daha yüksektir.

İnfliksimab, daha yüksek başlangıç CRP seviyesine rağmen (daha şiddetli hastalık), mutlak CRP düşüşünde güçlü bir etki göstermiştir. Bu, İnfliksimab'ın yüksek doz IV uygulamasının, şiddetli aktif hastalarda hızlı ve güçlü bir inflamatuvar yanıt baskılanması sağladığı literatür bilgisiyle uyumludur. Buna karşın, Adalimumab'ın, nispeten daha düşük aktiviteli hastalarda dahi %59,0 gibi yüksek bir biyokimyasal yanıt oranı sağlaması, subkutan uygulamanın sağladığı kolaylık ile, kronik IBD yönetimindeki güçlü rolünü desteklemektedir. Çalışmamız, her iki molekülün de güçlü anti-inflamatuvar etkiye sahip olduğunu doğrulamaktadır.

Çalışmamız retrospektif tasarıma sahip olup, bölgemizdeki İBH hastalarının demografik özellikleri ile anti-TNF tedavisi alan olguların klinik özelliklerini ortaya koymayı amaçlamıştır. Ancak retrospektif çalışmaların doğal sınırlılıkları nedeniyle, elde edilen verilerin daha güçlü ve genellenebilir sonuçlar sunabilmesi için geniş örneklemli, prospektif nitelikte araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu tür çalışmalar, hem bölgesel İBH özelliklerinin daha ayrıntılı değerlendirilmesine hem de anti-TNF tedavilerinin gerçek yaşam verilerindeki etkinlik ve güvenilirliğinin daha net ortaya konmasına katkı sağlayacaktır.

6.SONUÇ

Çalışmamız, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi kliniğimizde 2014-2024 yılları arasında Ülseratif Kolit (ÜK) ya da Crohn Hastalığı (CH) tanısıyla takip edilen hastalardan oluşturulmuştur. Bu dönemde taranan 2037 hastadan en az bir biyolojik ajan kullanmış ve dahil edilme kriterlerini sağlayan 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik ve hastalık özellikleri, immunomodülatör kullanımı ve ekstraintestinal komplikasyonları incelenmiştir. Biyolojik tedavilerin klinik ve laboratuvar yanıtları, tedavi sonrası kaydedilerek tedaviler arası karşılaştırma yapılmıştır.

Bu retrospektif çalışmada, kliniğimizde takip edilen İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) olgularının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile anti-TNF tedavisi (adalimumab ve infliksimab) alan hastaların tedavi yanıtları, tedavi süreleri ve tedavi kesilme nedenleri kapsamlı olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, bölgemizdeki İBH hasta profilini ortaya koymakta ve anti-TNF ajanların gerçek yaşam verilerine dayalı etkinlik ve tolerabilitesine ışık tutmaktadır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar;

Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın %64'ünün Crohn hastalığı (CH), %34'ünün ise Ülseratif kolit (ÜK) tanısı aldığı görülmüştür. Tanı yaşı verilerimiz, İBH'nin bimodal yaş dağılımı gösterdiğine ilişkin literatürle uyumludur. Çalışmamızda ÜK hastalarının ortalama tanı yaşının (41.56 yıl), CH hastalarına göre (38.93 yıl) daha yüksek olduğu saptanmıştır. CH grubunda erkek hastaların daha baskın olması (%54.79), ÜK grubunda ise erkek oranının kadınlardan yüksek bulunması (%56.25) literatürdeki bölgesel farklılığı yansıtır niteliktedir. Batı toplumlarında genellikle CH'nin kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiş olsa da, çalışmamızın sonuçları Asya ve Orta Doğu çalışmalarında bildirilen erkek baskınlığıyla uyumludur. Bu farklılıkların genetik varyasyonlar, hormonal faktörler ve yaşam tarzı değişkenlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Klinik semptomlar açısından değerlendirildiğinde CH ve ÜK'nin kendine özgü klinik ayrışmasının çalışmamızda da belirgin olduğu görülmüştür. Perianal fistül yalnızca CH hastalarında (%26.03) tespit edilmiş olup bu bulgu CH'nin transmural inflamasyon ve penetran hastalık eğilimiyle uyumludur. ÜK'de kanama oranının (%34.38) CH'ye göre belirgin olarak yüksek bulunması (yaklaşık 6 kat) mukozal inflamasyonun klinik yansıması olarak değerlendirilebilir. Karın ağrısının CH grubunda (%52.05) daha yüksek olması da transmural tutulumun getirdiği inflamatuvar yükü yansıtmaktadır. Buna karşılık ishal/sık dışkılama her iki hastalıkta da en sık başvuru yakınması olarak bulunmuştur.

Tedavi değerlendirmelerinde, çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunun (%78) adalimumab, geri kalanının (%22) infliksimab kullandığı görülmüştür. Adalimumab grubunda medyan tedavi süresi 11 ay, infliksimab grubunda ise 9 ay olarak bulunmuştur. Her ne kadar bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, adalimumab lehine gözlenen tedavi kalıcılığı eğilimi klinik açıdan dikkat çekicidir. Bu durum, subkutan uygulamanın sağladığı konforun ve hastanın tedaviye uyumunu artırmasının bir yansıması olarak değerlendirilebilir.

Tedavi kesilme nedenleri incelendiğinde, her iki grupta da en sık kesilme nedeni etkisizlik/yanıt kaybı olarak bulunmuştur (adalimumab %16.7; infliksimab %22.7). Ancak infliksimab grubunda toplam tedavi kesilme oranı (%68.2), adalimumab grubuna (%44.9) kıyasla anlamlı derecede yüksektir. Özellikle hasta isteği ile tedavi kesme oranının infliksimab grubunda (%22.7), adalimumab grubuna (%5.1) göre dört kat fazla olması, intravenöz infüzyon gereksiniminin hastaların sosyal yaşamını ve tedavi uyumunu olumsuz etkilediğini göstermektedir. Bu sonuç, real-life (gerçek yaşam) verilerinde sıkça bildirilen, uygulama kolaylığının biyolojik tedavi kalıcılığı üzerindeki belirleyici rolü ile uyumludur.

İnfliksiimab kullanan hastalarda abse/fistül gelişimi nedeniyle tedavi kesilme oranının adalimumab grubuna göre daha yüksek olması (%9.1 vs %5.1), infliksimabın başlangıçta daha şiddetli ve komplike fenotipe sahip hastalarda tercih edildiğini desteklemektedir. Çalışmamızda infliksimab grubunun tedavi öncesi CRP değerlerinin belirgin şekilde daha yüksek olması da

bu hasta grubunun başlangıç hastalık aktivitesinin daha ağır olduğuna işaret etmektedir. Bu durum, gruplar arasında tedavi başarısının değerlendirilmesinde hastalık fenotipinin önemli bir karıştırıcı değişken olduğunu göstermektedir.

Tedavi öncesi ve sonrası CRP analizlerinde her iki anti-TNF ajanının da inflamatuvar belirteçlerde belirgin düşüş sağladığı görülmüştür. İnfliksımab grubunda mutlak CRP düşüşünün (≈ 12.7 mg/L) daha fazla olması, bu ilacın ağır aktif hastalıkta güçlü antiinflamatuvar etkisini yansıtmaktadır. Buna karşılık adalimumab grubunda nispi CRP düşüş oranının daha yüksek olması (%59 vs %54.5), özellikle orta aktivitedeki hastalarda tedavi yanıtının tutarlı ve etkili olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, her iki ilacın da inflamasyonu azaltmada güçlü terapötik etkinlik gösterdiğini desteklemektedir.

Genel olarak değerlendirildiğinde çalışmamız, anti-TNF tedavisi alan İBH hastalarında tedavi kalıcılığı, yanıt oranları ve tedavi kesilme nedenlerinin hastalığın başlangıç fenotipi, hastalık aktivitesi ve uygulama yoluna bağlı hasta uyumu gibi çoklu faktörlerden etkilendiğini ortaya koymaktadır. Adalimumab'ın subkutan uygulama kolaylığı sayesinde tedaviye uyumu artırma potansiyeli, infliksımabın ise özellikle ağır ve komplike fenotiplerde daha güçlü başlangıç yanıtı sağlaması, gerçek yaşam verileri ile örtüşen önemli bulgulardır.

Çalışmamızın retrospektif tasarımı ve gruplar arasındaki başlangıç heterojenitesine bağlı sınırlılıkları olsa da, elde edilen veriler bölgemizdeki İBH hasta profilini ve anti-TNF tedavi sonuçlarını yansıtan önemli bir katkı sunmaktadır. Daha güçlü ve genellenebilir sonuçlar elde edilebilmesi için ileriye yönelik, geniş örneklemli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR:

1. Latella G, Papi C, Crucial steps in the natural history of inflammatory bowel Disease, World J Gastroenterology 2012 August 7; 18(29): 3790-99.
2. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 2004;126(6):1504-17.
3. Friedman S, Blumberg R, Harrison principles of internal medicine, Çeviren Ünsal B, cilt 2, 17. baskı, Biberoglu K, İzmir, Nobel Tıp Kitabevi, 2013, s:1886-99.
4. Reinecker HC, Steffen M, Witthoef T, Pflueger I, Schreiber S, Mac Dermott RP, et al. Enhanced secretion of tumour necrosis factor alpha, IL-6, and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Clin Exp Immunol 1993;94(1):174-81.

5. Bıçakçı E, Atug O, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Tedavisinde Biyolojik Ajanlar, Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi İBH Özel Sayısı 2012, Cilt:5 Sayı:3, s:106-11.
6. Danese S. Mechanisms of action of infliximab in inflammatory bowel disease:an antiinflammatory multitasker. Dig Liv Dis 2008;40 Suppl 2:S225-8.(abstract)
7. Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. Clin Pharmacokinet 2007;46(8):645-60.
8. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. Inflammatory bowel disease: a global perspective. Munich, Germany: World Gastroenterology Organisation (WGO); 2009
9. Akpınar H, İç Hastalıkları, Cilt 2, 1. Baskı, Erol Ç, Ankara, MN Medikal&Nobel Tıp Kitabevi 2008, s:3011-23.
10. Peppercom Mark A, Kane Susanda K, Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of ulcerative colitis in adults, www.uptodate.com, 24.06.2015.
11. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol 2005; 19 Suppl A:5A.
12. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen County from 1962 to 1987. Scand J Gastroenterol 1991; 26:1247.
13. 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.
14. Sheth SG, Lamont JT, Toxic megacolon, www.uptodate.com, 30.06.2015
15. Danovitch SH. Fulminant colitis and toxic megacolon. Gastroenterol Clin North Am 1989; 18:73

16. Pepcorn M, Kane Susanda V, Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults, www.uptodate.com, 24.06.2015.
17. Pimentel M, Chang M, Chow EJ, et al. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3458.
18. Burgmann T, Clara I, Graff L, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis- - how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:614.
19. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991; 100:350.
20. Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, et al. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962- 87: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:609.
21. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, et al. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000; 46:336
22. Kılıç ZMY, Uysal S, Nadir I, İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Etyopatogenez, *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, Mart 2007, 11/1, sf:34-9.
23. Göktürk S, Karaca Ç, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Epidemiyolojisi, *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi İBH Özel Sayısı* 2012, Cilt:5 Sayı:3, s:11-6.
24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37481117>
25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6824277/> Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, Mendeloff AI. Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1984; 29:913.
26. [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)35312-9/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)35312-9/fulltext) Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut* 2012; 61:1686.

27. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 324:84.
28. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):91-9.
29. Kirsner JB. The historical basis of the idiopathic inflammatory bowel diseases. *Inflammatory bowel diseases*. 1995;1(1):2-26.
30. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(8):1949-54.
31. Harvey R, Bradshaw J. A simple index of Crohn's-disease activity. *The Lancet*. 1980;315(8167):514.
32. Odes H, Fich A, Reif S, Halak A, Lavy A, Keter D, et al. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Digestive diseases and sciences*. 2001;46(8):1717-21.
33. Koutroubakis I, Vlachonikolis I. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(1):171-6.
34. Hermon-Taylor J. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease. *Gut*. 2001;49(6):755-7.
35. Krishnan A, Korzenik JR. Inflammatory bowel disease and environmental influences. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2002;31(1):21-39.
36. Lavy A, Broide E, Reif S, Keter D, Niv Y, Odes S, et al. Measles is more prevalent in Crohn's disease patients. A multicentre Israeli study. *Digestive and Liver Disease*. 2001;33(6):472-6.
37. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol*.

- 2010;28:573-621.
38. Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, Debose R, Barr N, Laine L. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2010;55(4):1059-65.
 39. Kılıç ZMY, Uysal S, Nadir I, İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında / Etyopatogenez, *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, Mart 2007, 11/1, sf:34-9.
 40. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta- analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2925.
 41. Monsén U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:711.
 42. Ataseven H., İnflamatuvar Barsak Hastalığı, *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, Mart 2006, 10/1, sf:94-7.
 43. Ünal HH, Crohn Hastalığında tedaviye Güncel Bakış, *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, Sayı:16/1 Mart 2012, sf:11-25
 44. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87:281.
 45. Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med* 1985; 55:173.
 46. Agarwal A, Andrews JM. Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:563.
 47. Friedman G, Bitton A, Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease, www.uptodate.com, 30.06.2015.
 48. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995; 332:924.
 49. Mendes FD, Levy C, Enders FB, et al. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:344.

50. Peeters H, Vander Cruyssen B, Laukens D, et al. Radiological sacroiliitis, a hallmark of spondylitis, is linked with CARD15 gene polymorphisms in patients with Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1131.
51. Peppercorn M A, Cheifetz AS, Dermatologic and ocular manifestations of inflammatory bowel disease, www.uptodate.com, 30.06.2015.
52. Stricker BH. *Drug-Induced Hepatic Injury*, 2nd ed, Elsevier, New York 1992.
53. Gisbert JP, Luna M, González-Lama Y, et al. Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 786 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:1106.
54. Levesque BG, Cipriano LE, Chang SL, et al. Cost effectiveness of alternative imaging strategies for the diagnosis of small-bowel Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:261.
55. Farrell R J, Peppercorn M A, Overview of the medical management of severe or refractory Crohn disease in adults, www.uptodate.com, 30.06.2015.
56. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 2011; 60:937.
57. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; 53:542.
58. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2272.
59. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP, IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53 Suppl 5:V1.
60. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:381S.

61. Savaş N, İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Kardiyopulmoner Komplikasyonları, Güncel Gastroenteroloji Dergisi, Aralık 2013, 17/1, sf:33943.
62. Roy MA, Endoscopic diagnosis of inflammatory bowel disease, www.uptodate.com, 24.06.2015.
63. Çetinkaya M, Üzerk H, Ülseratif Kolitin Klasik Tedavisine Genel Bakış ve Anti-TNF Ajanların Rolü, Güncel Gastroenteroloji Dergisi, Mart 2009, 13/1, 41-7.
64. Roy MA, Endoscopic diagnosis of inflammatory bowel disease, www.uptodate.com, 24.06.2015.
65. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70(3): 439–444.
66. Rodgers AD, Cummins AG. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52:2063.
67. Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, et al. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C- reactive protein helps the most. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10:41.
68. Van Rhee PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta- analysis. *BMJ* 2010; 341:c3369.
69. Mazlam MZ, Hodgson HJ. Why measure C reactive protein? *Gut* 1994; 35: 5-7.
70. Melmed GY, Elashoff R, Chen GC, et al. Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn's disease: a nested, case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:602.
71. Kornbluth A, Sachar DB. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:501.

72. Sutherland LR. Topical treatment of ulcerative colitis. *MedClin North Am* 1990; 74:119.
73. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60: 571-607.
74. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1867-71.
75. Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, Archambault A, Yacyshyn B, Yeh C, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared to 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: The ASCEND I trial. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 827-34.
76. Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG, Belousova E, Jojic N, Lukas M, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800mg tablet) is effective for patients with moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2009; 137:1934-43.
77. d'Albasio G, Paoluzi P, Campieri M, BianchiPorro G, Pera A, Prantera C, et al. Maintenance treatment of ulcerative proctitis with mesalazine suppositories: a double-blind placebo-controlled trial. The Italian IBD Study Group. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 799-803.
78. Marteau P, Crand J, Foucault M, Rambaud JC. Use of mesalazine slow-release suppositories 1g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: a randomised double blind placebo controlled multicentre study. *Gut* 1998; 42: 195-9.
79. Hanauer S, Good LI, Goodman MW, Pizinger RJ, Strum WB, Lyss C, et al. Long-term use of mesalamine (Rowasa) suppositories in remission maintenance of ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1749-54.
80. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database SystRev* 2012; 11:CD004118.

81. Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in ulcerative colitis, Cochrane Database SystRev 2000; :CD000544.
82. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo-controlled study. Gut 2005; 54:960-5.
83. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. Am J Gastroenterol 2000;95: 1263.
84. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis, Cochrane Database SystRev 2006; CD000543
85. Salice M, Rizzello F, Calabrese C, Calandrini L, Gionchetti P. A current overview of corticosteroid use in active ulcerative colitis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2019; 13:557-561.
86. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology 2001; 121: 255-60.
87. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP, IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2004; 53 Suppl 5:V1.
88. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. Crohns Colitis 2008; 1-2.
89. Peppercorn MA, Farrell RJ. Management of the hospitalized adult patient with severe ulcerative colitis. UptodateTopic 4051. Version 18.0. The topic updated, 2021.

90. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease adults. Gut 2004; 53 Suppl 5:V.
91. Sandborn WJ, vanAssche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DJ, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2012; 142:257-65.
92. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction clinical remission moderately severely active ulcerative colitis: results a randomised controlled trial. Gut 2011; 60: 780.
93. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology 2014; 146: 392-400.
94. Cohen RD, Stein AC. Approach to adults with steroid-refractory and steroid-dependent ulcerative colitis. Uptodate Topic 4051. Version 18.0. The topic last up to date, 2014.
95. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease; systematic review and metaanalysis. Am J Gastroenterol 2011; 106:590-9.
96. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease, Cochrane Database SystRev 2008: CD006792.
97. Costantino G, Furfaro F, Belvedere A, Alibrandi A, Fries W. Thiopurine treatment in inflammatory bowel disease response predictors, safety, and with drawal in follow-up. J Crohns Colitis 2012: 958-06.
98. Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, Magro F. Clinical prognostic factors for disabling Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2013; 19:3866-71.
99. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J, et al. Predictors of Crohn's disease. Gastroenterology 2006; 130:650-6.

100. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1383-95.
101. Hiroz P, Vavricka SR, Fournier N, Safroneeva E, Pittet V, Rogler G, et al; Swiss Inflammatory Bowel Diseases Cohort Study Group. Analysis of TNF antagonist switch over time and associated risk factors in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:1207-18.
102. Chaparro M, Andreu M, Barreiro de Acosta M, Garcia-Planella E, Ricart E, Domenech E, et al. Effectiveness of infliximab after adalimumab failure in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18:5219-24.
103. Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N, Michetti P, Laharie D, Louis E, et al. The efficacy and safety of a third Anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other Anti-TNF antibodies. *Aliment. Pharmacol Ther* 2010;31:92-101.
104. Kamm MA, Ng SC, De Cruz P, Allen P, Hanauer SB. Practical application of Anti-TNF therapy for luminal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2366-91.
105. Kane SV, Horst S, Sandborn WJ, Becker B, Neis B, Mosca Andrew M, et al. Natalizumab for moderate to severe Crohn's disease in clinical practice: the Mayo Clinic Rochester experience. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2203-8.
106. Tozun, H., Akin, F. K., Altay, S., Kaymakoglu, S., Vatansever, S. ve Diğlerleri (2007). Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *Inflammatory Bowel Diseases*, 13(10), 1242–1249.
107. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723-1736.
108. Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis (U-ACHIEVE and U-ACCOMPLISH): two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2022;399(10341):2113-2128.

109. Feagan BG, Danese S, Ezoe K, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebocontrolled trial. *Lancet*. 2021;397(10292):2372-2384.
110. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 studies. *Lancet*. 2023;401(10383):1159-1171.
111. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet*. 2022;399(10340):2015-2030.
112. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, et al. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2022;387(17):1545-1555.
113. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease (SONIC): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9613):660-667.
114. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, et al. Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2019;157(4):947-951.
115. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
116. Costello SP, Soo W, Bryant RV, et al. Faecal microbiota transplantation for moderately to severely active ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *JAMA*. 2019;321(2):156-165.
117. Göktürk S, Karaca Ç, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Epidemiyolojisi, Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi İBH Özel Sayısı 2012, Cilt:5 Sayı:3, s:11-6.
118. Aydın M, Koruk M, Ülseratif Kolit; Klinik Doğal Seyir ve Prognoz, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları, Şentürk Ö, Epimat Ofset, Eylül 2012, sf:51-7.

119. Coşar A.M, Özgür O, Crohn Hastalığında Klinik Özellikler ve Doğal Seyir, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları, Şentürk Ö, Epimat Ofset, Eylül 2012, sf:5968.
120. Koç DÖ, Şentürk Ö, İnflamatuvar Barsak hastalıklarında Epidemiyoloji, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları, Şentürk Ö, Epimat Ofset, Eylül 2012, sf:41-8.
121. Tozun N, Atug O, Imeryuz N,Membersof the Turkish IBD Study Group. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. J Clin Gastroenterology 2009;43:51-7.
122. Kaya M, Ekin N, Ülseratif Kolitte Güncel Tedavi, Güncel Gastroenteroloji Dergisi, Haziran 2012, 16/2, sf:136-42.
123. Dobrucalı A, Crohn Hastalığında Tıbbi Tedavi Yaklaşımı, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları, Şentürk Ö, Epimat Ofset, Eylül 2012, sf:213-34.