

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI TANILI HASTALARDA
ADALİMUMAB VE İNFLİKSİMAB TEDAVİSİNE YANITIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Aykut BULU**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet YALNIZ**

**ELAZIĞ
2020**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ  Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ

Prof. Dr. Yüksel SECKİN

.....

.....



TEŞEKKÜR

Uzun ve zorlu uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir uzman hekim olarak yetişmemde emeği olan, her türlü sıkıntıda büyük bir duyarlılıkla bilgi, birikim ve klinik tecrübelerini benimle paylaşan, güler yüzlü ve samimi tavırlarıyla bana örnek olan değerli hocalarımız sayın Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN'a ve Prof. Dr. Emir DÖNDER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımda büyük bir özveriyle yanımda olup çalışmalarına katkıda bulunan tez hocam Prof. Dr. Mehmet YALNIZ'a ayrıca teşekkür ederim.

Klinikte geçirdiğim süre boyunca çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız sekreterlerimize, hemşire arkadaşlarımıza ve personel arkadaşlarımıza geçirdiğimiz güzel günler için teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca beni destekleyen sevgili annem, babam, ablam, eşim Gülay BULU ve kızım Elif Nisa BULU'ya sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

ÖZET

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı inflamatuvar barsak hastalığının majör iki formudur. Crohn hastalığının klinik şiddetini belirlemek için Crohn hastalığı aktivite indeksi kullanılır. Ülseratif kolitin klinik şiddetini belirlemek için Truelove-wittz aktivite indeksi kullanılır. Adalimumab ve infliksimab inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda tedavide kullanılan biyolojik ajanlardır. Bu çalışmanın amacı inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda adalimumab ve infliksimab tedavisine yanıtın retrospektif değerlendirilmesidir.

Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniklerinde ve kliniklerinde, Ocak 2008-Nisan 2019 tarihleri arasında takip edilmiş inflamatuvar barsak hastalığı tanısı olan, 18 yaş üzerindeki hastaların verileri incelemeye alındı. İncelenen hastalardan adalimumab ve infliksimab tedavisini en az 4 hafta düzenli olarak almış 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Adalimumab ve infliksimab tedavisine yanıtı değerlendirme amacıyla hastalığın aktivitesiyle ilişkili parametreler olan lökosit, eritrosit sedimantasyon hızı, C-reaktif protein ve nötrofil/lenfosit oranı değerlerinin tedaviden önceki ile tedaviden sonraki değerleri kıyaslandı. Ayrıca bu hastaların tedaviden önceki ve sonraki hemoglobin düzeyleri karşılaştırıldı.

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan eritrosit sedimantasyon hızı, C-reaktif protein, lökosit ve nötrofil/lenfosit oranı seviyeleri adalimumab ve infliksimab tedavisi sonrası tedavi öncesi seviyelere göre hastalarda anlamlı derecede düştü ($p<0,05$). Adalimumab ve infliksimab tedavisi almış ülseratif kolit ve Crohn hastalarının tedaviden sonra hemoglobin düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi ($p<0,05$). Adalimumab ve infliksimab tedavisi almış Crohn hastalarının Crohn hastalığı aktivite indeksleri kıyaslandı ve tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı derecede düşük izlendi ($p<0,05$). Adalimumab ve infliksimab tedavisi almış Ülseratif kolit hastalarının Truelove-wittz Aktivite indeksleri kıyaslandı ve tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı derecede düşük izlendi ($p<0,05$).

Crohn hastalarının %83,3'ü, ülseratif kolit hastalarının %84,6'sı iyileşti. Adalimumab ve infliksimab tedavisi inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda tedavide aktif hastalığın iyileşmesi üzerine etkili oldu. Adalimumab ve infliksimabın

güvenilirliğinin yüksek olduğu fakat düşük oranda allerji, lenfadenopati ve lökopeni yan etkileri olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar barsak hastalığı, crohn hastalığı aktivite indeksi, Truelove-wittz aktivite indeksi, adalimumab, infliksimab.



ABSTRACT

THE RETROSPECTIVE EVALUATION OF RESPONSE TO ADALIMUMAB AND INFLIXIMAB TREATMENT IN PATIENTS DIAGNOSED WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Inflammatory bowel disease encompasses two major forms, known as Crohn's disease and ulcerative colitis. The Crohn's Disease Activity Index is used to determine the severity of disease activity in patients with Crohn's disease. On the other hand, the Truelove-Witts activity index is used to determine the severity of disease activity in patients with ulcerative colitis. Adalimumab and infliximab are biological agents used in the treatment of patients with inflammatory bowel disease. The aim of this study is to conduct a retrospective evaluation regarding the response to adalimumab and infliximab treatment in patients with inflammatory bowel disease.

The data of the patients who was over the age of 18, diagnosed with inflammatory bowel disease, and followed up in Gastroenterology Clinic and Outpatient Clinic of Firat University Hospital between January 2008-April 2019 were assessed. Eighty patients who received adalimumab and infliximab treatment regularly for at least 4 weeks were included in the study. Leukocyte, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and neutrophil / lymphocyte ratio, which are the parameters related to the activity of the disease, were compared prior to and after treatment in order to evaluate the response to adalimumab and infliximab treatment. Hemoglobin levels of the patients prior to and after treatment were also compared.

Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, leukocyte and neutrophil / lymphocyte ratio levels; which was used in the evaluation of ulcerative colitis and Crohn's disease activity, were found significantly lower in patients after adalimumab and infliximab treatment when compared to pre-treatment levels ($p < 0.05$). When the hemoglobin levels of the patients with ulcerative colitis and Crohn's disease were analyzed, it was found that patients who received adalimumab and infliximab treatment had significantly higher levels of hemoglobin after the treatment when compared to the hemoglobin levels prior to the treatment ($p < 0.05$). Moreover, the Crohn's Disease Activity Index of patients who were diagnosed with Crohn's disease, and received adalimumab and infliximab treatment were compared, and it was found

that it was significantly lower after the treatment ($p < 0.05$). Truelove and Witts Activity Index of patients who were diagnosed with Crohn's disease, and received adalimumab and infliximab treatment were compared prior to and after the treatment, and it was found that it was significantly lower after the treatment ($p < 0.05$).

The results showed that the recovery rate was %83,3 in crohn's disease and %84,6 in ulcerative colitis patients. Adalimumab and infliximab treatment were effective on healing of active disease in patients with inflammatory bowel disease. It was also concluded that although the safety of adalimumab and infliximab was high, but few allergy, lymphadenopathy and leukopenia side effects were observed.

Keywords: Inflammatory bowel disease, crohn disease activity index, Truelove-wittz activity index, adalimumab, infliximab

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	2
1.1.1.1. Epidemiyoloji	2
1.1.1.2. Etyoloji ve patogeneze	3
1.1.1.3. Patofizyoloji	4
1.1.1.4. Ülseratif Kolit	5
1.1.1.5. Crohn Hastalığı	7
1.1.1.6. Ekstraintestinal Belirtiler	9
1.1.1.6.1. Periferik Artrit	9
1.1.1.6.2. Aksiyal Artrit	10
1.1.1.6.3. Osteoporoz	10
1.1.1.6.4. Hepatobiliyer Komplikasyonlar	11
1.1.1.6.5. Renal Komplikasyonlar	12
1.1.1.6.6. Dermatolojik komplikasyonlar	12
1.1.1.6.7. Göz komplikasyonları	13
1.1.1.6.8. Tromboembolik komplikasyonlar	13
1.1.1.7. Displazi ve kanser gelişimi	14
1.1.1.8. Tanı	14
1.1.1.8.1. Fizik Muayene	14
1.1.1.8.2. Laboratuvar ve Seroloji	15
1.1.1.8.3. Radyoloji	17
1.1.1.8.4. Endoskopi	18
1.1.1.9. Histopatoloji	19
1.1.1.10. Ayırıcı Tanı	20

1.1.2. Hastalık Aktivitesi	21
1.1.2.1. Crohn Hastalığı Aktivitesi	22
1.1.2.2. Ülseratif Kolit Aktivitesi	23
1.1.3. Tedavi	24
1.1.3.1. Nutrisyonel Tedavi	24
1.1.3.2. İlaç Tedavisi	25
1.1.3.2.1. 5-Aminosalisilat	25
1.1.3.2.2. Glukokortikoidler	26
1.1.3.2.3. Budesonid	26
1.1.3.2.4. Pürin Analogları	27
1.1.3.2.5. Metotreksat	27
1.1.3.2.6. Kalsinörin İnhibitörleri	28
1.1.3.2.7. TNF-Alfa Blokerleri	28
1.1.3.2.7.1. İnflksimab	29
1.1.3.2.7.2. Adalimumab	29
1.1.3.2.7.3. Certolizumab Pegol	30
1.1.3.2.8. Natalizumab	30
1.1.3.2.9. Vedolizumab	30
1.1.3.3. Cerrahi Tedavi	31
1.1.3.4. Antibiyotik Tedavisi	31
1.1.4. Hastaların Takibi ve Prognozu	32
2. GEREÇ VE YÖNTEM	33
2.1. Hastalar ve takip	33
2.2. İstatistiksel analiz	34
3. BULGULAR	35
4. TARTIŞMA	49
5. KAYNAKLAR	57
6. ÖZGEÇMİŞ	70

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Ülseratif Kolitte Montreal sınıflaması	6
Tablo 2.	Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolitteki bulgular	8
Tablo 3.	Crohn Hastalığının Viyana Sınıflaması	9
Tablo 4.	Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi	19
Tablo 5.	İnflamatuvar barsak hastalıklarının ayırıcı tanısı	21
Tablo 6.	Crohn hastalığı aktivite indeksi	23
Tablo 7.	Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (Truelove Witts)	23
Tablo 8.	Hastaların cinsiyet ve aldığı tedavi verileri	35
Tablo 9.	Hastaların tanı süresi, tedavi süresi ve yaş verileri	36
Tablo 10.	Hastaların anti-TNF ilaca başlama nedenlerinin verileri	36
Tablo 11.	Hastaların diğer ilaç kullanım verileri	37
Tablo 12.	Adalimumab tedavisi almış Crohn hastalarının laboratuvar verileri	37
Tablo 13.	İnfliksımab tedavisi almış Crohn hastalarının laboratuvar verileri	38
Tablo 14.	Adalimumab tedavisi almış Crohn hastalarının Crohn Hastalığı Aktivite indeksinin karşılaştırılması	39
Tablo 15.	İnfliksımab tedavisi almış Crohn hastalarının Crohn Hastalığı Aktivite indeksinin karşılaştırılması	39
Tablo 16.	Adalimumab almış Ülseratif Kolit hastalarının laboratuvar verileri	40
Tablo 17.	İnfliksımab tedavisi almış Ülseratif kolit hastalarının laboratuvar verileri	40
Tablo 18.	Adalimumab tedavisi almış Ülseratif kolit hastalarının Truelove-wittz indeksinin karşılaştırması	41
Tablo 19.	İnfliksımab tedavisi almış Ülseratif kolit hastalarının Truelove-wittz indeksinin karşılaştırması	41
Tablo 20.	Hastaların tutulum yerlerine göre sınıflandırılması	42
Tablo 21.	Anti-TNF tedavisi alan Crohn Hastalarının tutulum yerlerine göre kıyaslanması	43
Tablo 22.	Ülseratif kolit hastalarının Anti-TNF tedavisi alanların tutulum yerlerine göre kıyaslanması	44
Tablo 23.	Davranışa göre sınıflanan Crohn hastalarının iyileşme oranı verileri	45
Tablo 24.	Kolonoskopi verilerinin anti-TNF tedavi öncesi ile tedavi sonrası kıyaslanması	46
Tablo 25.	Remisyona girme oranı ve nüks gelişme oranı verileri	46

Tablo 26.	Adalimumab ve infliksimab alan hastaların ilacı tolerasyon durumu verileri	47
Tablo 27.	Adalimumab ve İnflksimab alan hastalarda yan etkilerin verileri	48



KISALTMALAR LİSTESİ

5-ASA	: 5-Aminosalisilik asit
CD4	: Cluster of Differentiation-4
CH	: Crohn hastalığı
CHAI	: Crohn hastalığı aktivite indeksi
CRP	: C-reaktif protein
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FDA	: Food and Drug Administration
HLA-B27	: Human Leukocyte Antigene-B27
IFN-gama	: İnterferon gama
Ig A	: İmmünglobulin A
Ig G	: İmmünglobulin G
IL-10	: İnterlökin-10
IL-4	: İnterlökin-4
IL-2	: İnterlökin-2
İBH	: İnflamatuvar barsak hastalığı
JC VİRÜS	: John Cunningham virüsü
KRK	: Kolorektal kanser
MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
MTX	: Metotreksat
NOD-2	: Nükleotid bağlanma ve oligomerizasyon Domeyn-2
NSAIİ	: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar
P-ANCA	: Perinükleer anti-nötrofilik sitoplazmik antikor
PSK	: Primer sklerozan kolanjit
SC	: Subkutan
TGF-β	: Transforming growth faktör-beta
Th1	: T Helper-1
Th2	: T Helper-2
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör Alfa
ÜK	: Ülseratif kolit

1. GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), kronik, relaps ve remisyon periyotları ile seyreden, çeşitli intestinal ve ekstraintestinal komplikasyonları ile birlikte olabilen, medikal olarak kür sağlanamayan intestinal inflamatuvar hastalıklardır. Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) İBH'nın majör iki formudur (1).

Ülseratif kolit kronik, tekrarlayan, sadece kolon mukozasında, diffüz inflamasyonla karakterize bir hastalıktır (1-4). Ülseratif kolit değişmez bir kural olarak rektumu tutar ve proksimale doğru ilerleyerek kolonun bir kısmını veya hepsini tutar. Crohn hastalığı kronik tekrarlayıcı bir hastalık olup ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal kanalı tutabilen yama tarzında transmural inflamasyon ile karakterizedir (1-4).

Her iki hastalık için insidans 5/100.000 ve prevalans 50/100.000 arasında değişir (3, 5, 6). Her yaşta görülebilmekle birlikte en sık 15-25 yaşları ve 55-65 yaşları arasında daha yaygındır (3, 5). Bu değişikliklerin yaş, zaman ve coğrafik yere göre değişmesi çevresel etkilerin hastalığın ortaya çıkmasında etkin rol oynadığını düşündürmektedir (7).

İnflamatuvar barsak hastalığında barsakta inflamasyon olması akut faz reaktanlarının artışı ve barsağa lökosit migrasyonuna neden olur. Sonuçta pek çok protein oluşur ve bunlar serumda ve gaitada saptanabilir (8). Akut faz yanıtının bir parçası olarak lökositoz görülebilir. Lökositoz, trombositoz, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızında artma, fibrinojen ve ferritin gibi akut faz reaktanlarında artma hastalığın aktivite derecesini göstermede kullanılan önemli belirteçlerdir (9).

Crohn hastalığının klinik şiddetini belirlemek için çoğunlukla Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CHAI) kullanılır. Semptomlar ve inflamasyon arasında tam olarak ayırım yapamadığından ve karmaşık olduğundan klinik uygulamada kullanılması zordur. Yerine sayısız alternatif indeks kullanılmış olmasına rağmen hiçbirinin buna üstünlüğü olduğu kabul edilmemiştir (10). CHAI sisteminde hastaların ishal durumları, antidiyareik kullanımları, abdominal kitle varlığı, anemi, kilo kaybı gibi özellikleri hafifden ağıra doğru puanlanarak indeks hesaplanır (10, 11).

Ülseratif kolit aktivitesini tanımlayan kriterler ilk olarak Truelove ve Witts tarafından tanımlanmıştır. Truelove-witts indeksinde dışkıda kan, ateş, anemi, nabız,

eritrosit sedimantasyon hızı, CRP değerlerine göre hafif-orta-ağır olarak değerlendirilmektedir (12).

Her ne kadar Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı farklı iki klinik durum olsa da, her iki hastalığın tedavisinde aynı ilaçlar kullanılır. Yapılan birçok araştırmaya rağmen bu hastalar için spesifik bir tedavi yoktur (13). Tedavinin dayanak noktaları 5-Aminosalisilik asit (5-ASA) türevleri, kortikosteroid, immünmodülatör ajanlar (6-merkaptopurin, azatiopurine ve metotreksat) ve biyolojik ajanlardır. Biyolojik ajanlar kortikosteroidde bağımlı veya refrakter hastalık olduğunda etkilidir ve hastalığın doğal seyrinde düzelmeye neden olur. Biyolojik ajan olarak anti-TNF etkililer (Adalimumab, İnfliximab, Golimumab, Sertolizumab) ve anti-integrinler (Natalizumab ve Vedolizumab) kullanılmaktadır (13).

Bu çalışmanın amacı İnflamatuvar Barsak Hastalığı tanılı hastalarda Adalimumab ve İnfliximab tedavisine yanıtın retrospektif olarak incelenmesi ve değerlendirilmesidir.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

İnflamatuvar barsak hastalıkları genetik olarak yatkın kişilerde, nedeni ve mekanizması tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, remisyon ve alevlenme dönemleriyle karakterize inflamatuvar bir hastalık grubudur (1, 2).

İnflamatuvar barsak hastalığı terimi ülseratif kolit ve Crohn hastalığını içermektedir (1-3). Ülseratif kolit kronik, tekrarlayan, sadece kolon mukozasında, diffüz inflamasyonla karakterize bir hastalıktır (1-4). Ülseratif kolit değişmez bir kural olarak rektumu tutar ve proksimale doğru ilerleyerek kolonun bir kısmını veya hepsini tutar (1-4). Crohn hastalığı kronik tekrarlayıcı bir hastalık olup ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal kanal tutabilen yama tarzında transmural inflamasyon ile karakterizedir (1-4). Bu hastalıklar ile ilgili birçok çalışma yapılmasına karşın etyolojileri henüz tam olarak bilinmemektedir.

1.1.1.1. Epidemiyoloji

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının insidans ve prevalansı coğrafi bölgeye ve zamana göre değişir. Her iki hastalık da coğrafi bölge olarak Kuzey Avrupa ve

Kuzey Amerika’da etnik köken olarak Yahudilerde, ırk olarak beyazlarda daha fazla görülmektedir (3, 5, 6). Her iki hastalık için insidans 5/100.000 ve prevalans 50/100.000 arasında değişir (3, 5, 6). Her yaşta görülebilmekle birlikte en sık 15-25 yaşları ve 55-65 yaşları arasında daha yaygındır (3, 5). Bu değişikliklerin yaş, zaman ve coğrafik yere göre değişmesi çevresel etkilerin hastalığın ortaya çıkmasında etkin rol oynadığını düşündürmektedir (7).

Dünya genelinde Crohn hastalığı insidansı 4-7/100.000, prevalansı 100-200/100.000 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde ise Crohn hastalığı prevalansı 0.047 olarak bulunmuştur (14). En çok görüldüğü yaş aralığı ise 15 ile 25 yaş arasındır; 55-65 yaşları arasında 2. pik görülebilmektedir (15). İBH’da insidans kadın ve erkek cinsiyette genelde eşit olarak kabul edilmekle birlikte Crohn hastalığı kadınlarda %20-30 daha sık görülmektedir (16).

Ülseratif kolitin insidansı 7-15/100.000, prevalansı ise 150-250/100.000 olarak belirtilmektedir. Türkiye’de ülseratif kolit prevalansı 0.079 olarak belirtilmiştir. Genellikle 30’lu yaşlarda tanı alınmasına karşın hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmektedir. Türkiye verilerine göre yaş grupları dağılımına bakıldığında; Ülseratif kolitte 20-29 yaş arasında prevalans yüz binde 1.95, 40-49 yaş arasında 4.77, 50-59 yaş arasında pik yapıp 6.55 olmaktadır. Ülseratif kolit her iki cinsi de yaklaşık eşit oranda etkilemektedir (14).

1.1.1.2. Etyoloji ve Patogenez

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının etyoloji ve patogenezde sebep tam olarak bilinmemektedir. Patogenezde genetik, immünolojik, çevresel etkenler, enfeksiyon ve psikolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (17).

İBH gelişim açısından en önemli risk faktörü pozitif aile öyküsüdür. Hastaların birinci derece akrabalarında %15 oranında Crohn hastalığı görülmektedir (18). İBH’nın monozigot ikizlerde, dizigotik ikizlerden daha sık olduğu gösterilmiştir (19). Crohn hastalığı ile ilişkisi ilk gösterilen mutasyon, bir bakteri ürünü olan muramil dipeptidin intraselüler reseptörü olarak görev yapan bir proteini kodlayan NOD2 genidir (20). İnterlökin-23 geni ilk olarak “Crohn hastalığı duyarlılık geni” olarak tanımlanmasına rağmen günümüzde ülseratif kolitte de önemi olduğu kanıtlanmıştır (21-23).

İnflamatuvar barsak hastalığının gelişimi için sigara, oral kontraseptif, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç kullanımı, apendektomi gibi pek çok çevresel risk faktörü tanımlanmıştır. Aktif sigara içenlerde Crohn hastalığı görülme riski artmıştır; ülseratif kolitte ise daha az saptanmıştır (24). Aynı zamanda sigara kullanımı Crohn hastalarında ileal hastalık prevalansını, komplikasyon ve relaps oranlarını artırmaktadır (25-27). Oral kontraseptif ilaçlar, östrojen etkilerine bağlı olarak İBH gelişim riskini artırabilmekte ve trombojenik potansiyeline bağlı olarak multifokal gastrointestinal infarktların oluşmasında rol oynayabilmektedir (28). Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç kullanımı mukozal hasara neden olmakta ve İBH gelişim riskini artırmaktadır (29). Apendektomi sonrasında ülseratif kolit riskinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmesine karşın, Crohn hastalığında bu ilişki net olarak belirtilmemiştir (30).

Bakteri, virüs, parazit ve mantarların içinde olduğu birçok mikroorganizma olası İBH nedeni olarak düşünülmektedir. Suçlanan etkenler olarak en sık üzerinde durulanlar; *Micobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*, kızamık virüsü ve Adherent Invasive *Escherichia Coli*'dir (31).

1.1.1.3. Patofizyoloji

Sağlıklı barsak mukozasında besin maddeleri ve mikrobiyal ajanların uyarısıyla fizyolojik inflamasyon meydana gelmektedir; ancak bu inflamasyon CD4+ T hücrelerinden salınan transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1), IL-10 ve T helper hücreleri ile bastırılarak belli bir düzeyde tutulmakta ve sonuçta barsakların zarar görmesi engellenmektedir. Buna immün tolerans denilmektedir. İBH hastalarında ise bu inflamatuvar cevap abartılı olmaktadır (32).

İnflamatuvar barsak hastalığı, B ve T hücrelerinden oluşan miks hücresel infiltrasyonla karakterizedir. İBH'da temel patofizyolojik mekanizmanın, Th1 ve Th2 lenfositlerinin aktivasyonunda bozukluk ya da proinflamatuvar sitokinler ile anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulması olduğu düşünülmektedir. Th1 hücreleri inflamatuvar yanıtta abartılı olarak artar ve bu yanıtın süregenliğini sağlayan proinflamatuvar sitokinleri salgırlar, Th2 hücreleri ise anti-inflamatuvar sitokinleri salgırlar. Crohn hastalığında Th1 aktive olur ve IL-2 ile interferon-gama

(IFN-gama) yapımını sağlar. Ülseratif kolitte ise Th2 aktivasyonu ile interlökin 4 (IL-4) ve interlökin 10 (IL-10) salınımı artar (33).

İnflamatuvar barsak hastalığı'nda barsak epitel hücresi antijen sunan hücre olarak görev yaptığında, normal kişilerin tersine T hücre toleransı yerine T hücre aktivasyonu meydana gelmektedir. Aktive olmuş fagositik hücreler, lenfositler ve terminal kompleman fragmanları hücre nekrozuna yol açar, matriks proteini hasar görür ve ödem gelişir. Sonuçta oluşan sitokinler ve reaktif oksijen molekülleri ile villöz atrofi, kript hiperplazisi, vasküler hasar ve doku hasarı gelişir. Artan mezenkim hücre proliferasyonu ve kollajen sentezi sonucunda fibrozis gelişir (34, 35).

1.1.1.4. Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit, kolonun mukoza tabakasına sınırlı bölümlerinin tekrarlayan inflamasyonu ile karakterizedir. En sık rektumda görülür, kolonun diğer bölümlerine devamlı olarak yayılır. Ülseratif kolitte genellikle sık tekrarlayan kanlı ishal şikayetleri mevcuttur. Semptomları kolik tarzda karın ağrısı, sıkışma ve tenesmus içerir. Hastalarda ateş, halsizlik ve kilo kaybı olabilir. Ülseratif kolitin belirtileri çoğunlukla sinsidir. Hastalığın neden olduğu rektal inflamasyon, hastalığın en belirgin semptomu olan kanamaya veya mukus deşarjına yol açar. Tenezm ise rektal ödeme sekonder ortaya çıkar (36).

Ülseratif kolitin en hafif hali olan ülseratif proktit hastaların yaklaşık %25-30'unda görülür. Proktit hastalarında sistematik semptom görülmez ancak cilt ve eklem semptomları görülebilir. Ülseratif proktit hastaları kanlı dışkılama, mukuslu dışkılama ve tenezmden yakınır. Hastalık çoğunlukla rektumla sınırlı kalır, ancak hastaların %10-40'ında inflamasyon proksimale ilerler ve hastaların yaklaşık %20'si kolektomiye giderler (37, 38).

Proktosigmoidit (sol taraflı kolit); ülseratif kolit hastalarının %40'ını kapsar. Hastalar tenesmus, acil tuvalet ihtiyacı, rektal kanama, kabızlık veya ishal gibi şikâyetlerde bulunabilir. Sol alt kadranda ağrısı daha sıktır.

Tüm kolon hastalığı durumunda pankolitten söz edilebilir. Kolonun emici kapasitesinin düşmesi nedeniyle hastada ishal, kanama, acil tuvalet ihtiyacı ve tenesmus belirtileri sıktır. Hastaların karın ağrısı, kilo kaybı yaşamaları olasıdır,

ayrıca ekstraintestinal semptomlar ve kansızlık da hastalığın yandaş bulgularıdır (39).

Toksik megakolon, ülseratif kolonun en ağır klinik formudur ve daha çok pankolit hastalarında görülür. Hastalarda ateş, halsizlik, ağır kramplar, karın ağrısı, karında hassasiyet olabilir. Bu durum inflamasyonun mukozaya altına ve kas dokusuna doğru ilerlemesi nedeniyle oluşur. Mukozaya altındaki kas dokudaki inflamasyon kolon sirküler kaslarında paralizye ve buna bağlı olarak kolon duvarının iyice gerilip kâğıt gibi görünmesine neden olur (40).

Fulminan kolit hastalarının günde 10 ve daha fazla dışkılama ihtiyacı duyduğu görülür. Gece tuvalet ihtiyacı, karın ağrısı ve tenesmus, distansiyon görülürken, yüksek ateş ve hipotansiyon gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir. Radyografik olarak mukozal ödem, intramural hava ve kolon dilatasyonu görülür. Cerrahi ekip ile beraber sıkı takip gerekmektedir (41).

Ülseratif kolit hastalığının sınıflandırılmasında Montreal sınıflandırılması kullanılmıştır. Tutulum paternine göre proktit, sol kolon tipi ve pankolit olarak sınıflandırılmıştır (Tablo1) (42).

Tablo 1. Ülseratif kolitte Montreal sınıflaması (42)

Derece	Anatomi
E1- Ülseratif proktit	Tutulum rektumla sınırlı (Rektosigmoid bileşkeye kadar)
E2 -Sol tutulumlu (distal)	Splenik fleksuraya kadar olan segment
E3- Yaygın (Pankolit)	Splenik fleksura proksimaline yayılan tutulum

Ekstraintestinal semptomlar, genellikle intestinal hastalığın aktivasyon dönemlerinde alevlenme eğilimindedirler. Artrit, artralji, sakroileit gibi eklem bulguları hastaların yaklaşık %20'sinde; üveit, episklerit, konjonktivit gibi göz bulguları hastaların %1-2'sinde; primer sklerozan kolanjit (PSK), perikolanjit ya da karaciğer yağlanması gibi karaciğer bulguları hastaların %3-7'sinde ve eritema nodozum, piyoderma gangrenozum ve Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz) gibi cilt bulguları ise hastaların %2'sinde hastalığa eşlik etmektedirler (43).

Sigmoidoskopi veya kolonoskopi ÜK'de karakteristik mukozal değişiklikleri gösterir. Bunlar; vasküler yapının kaybı, granülarite, hassasiyet ve ülserasyonlardır (44). Bu değişiklikler tipik olarak distal rektumu tutar ve proksimale doğru, simetrik,

kesintisiz, dairesel paternde ilerleyerek kolonun her yerini tutabilir. Ancak, sadece distal hastalığı olan hastalarda, distal hastalıkla süreklilik göstermeyen çekumun izole yamalı inflamasyonu da ÜK hastalarında görülebilir (45).

ÜK genellikle adolesan dönem ve 3. dekatlar arasında belirti gösterir. Kırk yaşının altında ishal dışında rektal kanama şikâyeti olan hastaların ÜK hastalığı olmasından şüphelenilmelidir. Çoğunlukla belirtiler subakut veya kroniktir, zaman zaman aralıklı ve ilerleyici de olabilir (46).

1.1.1.5. Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı sindirim sisteminin fokal, asimetrik, transmural tutulumla seyreden ağızdan anüse kadar her yerde olabilen inflamatuvar hastalığıdır. ÜK’de görülen diffüz devamlılık gösteren yüzeyel mukozal tutulum yerine, CH’da fokal transmural tutulum söz konusudur. CH’nın belirleyici histolojik bulgusu non kazeifiye granülomlardır ancak hastaların sadece %30’unda bulunur ve tanı için şart değildir. CH gastrointestinal sistemin herhangi bir yerini tutabileceğinden semptomlar ÜK’de görülenden çok farklı ve çeşitli olabilir. Bu bulgular inflamasyonun yaygınlığı, yeri ve ağırlığına göre değişebilir. Genel olarak bu hastalıkta ‘skip alanlar’ şeklinde tutulum olduğuna dair yaygın görüşe rağmen bağırsaktaki inflamasyon ve yayılma paterni tamamen kişiye özgüdür (47).

Bu hastalıktaki transmural tutulum striktür ve fistül gibi bağırsak komplikasyonlarına eğilim yaratır. CH’daki inflamasyon şekli ÜK’deki gibi yüzeyel lezyonlar şeklinde olabileceği gibi, bağırsak duvarını penetre eden fibröz-striktürel oluşumlara, mezenterik inflamatuvar kitlelere ya da bağırsakları çepeçevre saran apselerin eşlik ettiği fistüllere neden olabilir. CH inflamasyonun yayılma şeklinden çok zaman içinde gelişme eğilimi olan stenozlara göre sınıflandırılmıştır (48).

Ülseratif kolit cerrahi olarak kolon rezeksiyonu ile küre kavuşma şansına sahipken, Crohn hastalarında cerrahi rezeksiyon yerinde ve diğer alanlarda hastalık tekrarlama eğilimindedir (49).

Crohn hastalığı çoğunlukla terminal ileum ve çekumu tutar. Ancak yayılım şekli değişken olabilir. Hastalığın başlangıç şekli tutulum yerine, yaygınlığına, şiddetine ve hastalığın bağırsak ve bağırsak dışı komplikasyonlarına bağlıdır (50). Karın ağrısı ve postprandiyal ağrı en sık görülen semptom iken bunlara diyare, rektal

kanama, nokturnal bağırsak hareketleri, ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı sıklıkla eşlik eder (51). Transmural hastalıkta perianal bölgede skin tag ya da perirektal apse/fistül şeklinde olması hastaların ancak %10'unda bulunur (52). Fistül, apse, perianal hastalık ve darlık şeklinde görülebilir. Aynı şekilde sağ alt kadranda inflamatuvar kitle olarak da görülebilir (53).

Crohn hastalığında abdominal kitle, ileal tutulum, perianal hastalık, striktür, transmural tutulum, granulom ÜK'ye göre daha sık görülür. ÜK'de rektal kanama, kript absesi Crohn hastalığına göre daha sık görülür (Tablo 2) (51).

Tablo 2. Crohn hastalığı ve Ülseratif kolitteki bulgular (51)

Bulgu	Crohn hastalığı	Ülseratif kolit
Rektal kanama	Nadir	Sık
Abdominal kitle	Sık	Çok nadir
Rektal hastalık	Nadir	Sık
İleal tutulum	Sık	Nadir
Perianal hastalık	Sık	Çok nadir
Striktür	Sık	Çok nadir
Kesintili lezyon	Sık	Çok nadir
Transmural tutulum	Sık	Çok nadir
Kript absesi	Daha az	Sık
Granuloma	Sık	Çok nadir
Kolon kanseri riski	Hafif artmış	Çok artmış

Hastalık sırasında periferik ya da aksiyel artrit gibi kas iskelet sistemi hastalıkları ya da primer eritema nodozum gibi cilt bulguları ekstraintestinal semptomlar olarak görülebilir ve bu durum kolon tutulumunun olduğu vakalarda daha sıktır (54). Çocuk ve adolesanlarda başlangıç bulguları gelişme geriliği, sekonder seks karakterlerinde gerilik, artrit, kilo kaybı veya sebebi bilinmeyen ateş gibi sinsi olabilir (55, 56).

Crohn hastalığının farklı fenotiplerini tanımlamak amacıyla Viyana sınıflama sistemi geliştirilmiştir. Bu sisteme göre hastalık yaş, tutulum yeri ve komplikasyon varlığına göre sınıflandırılır (Tablo 3) (57, 58).

Tablo 3. Crohn hastalığının Viyana sınıflaması (57, 58)

Teşhis sırasında yaş (A)
A1<40 yaş
A2>40 yaş
Lokalizasyon (L)
L1 Terminal İleum
L2 Kolon
L3 İleokolonik
L4 Üst gastrointestinal
Davranış (B)
B1 Non-striktürlü, non-penetrant
B2 Striktürlü
B3 Penetrant

1.1.1.6. Ekstraintestinal Belirtiler

İnflamatuvar barsak hastalığı klinik olarak farklı şekillerde karşımıza çıkan, birden fazla sistemi etkileyen ve ekstraintestinal tutulumlara neden olabilen kronik, tekrarlayıcı inflamasyonlar ile karakterize bir hastalıktır. İBH’da ekstraintestinal tutulumlar çeşitli serilerde farklı bildirilmesine rağmen yaklaşık olarak %40 oranında görülebilmektedir. Ekstraintestinal belirtiler iki gruba ayrılır: Klinik aktivitesi bağırsak hastalığının aktivitesi ile ilişkili olanlar ve klinik aktivitesi bağırsak hastalığının aktivitesi ile ilişkisiz olanlar. Çoğu ekstraintestinal belirti ince barsağı tutan CH’dan çok, ÜK ve CH koliti ile ilişkilidir (59).

1.1.1.6.1. Periferik Artrit

İnflamatuvar barsak hastalığının en sık ekstraintestinal belirtisi artrit (60). Periferik artrit oligoartrit şeklinde (dört ve daha az eklem tutulumu) veya poliartrit (beş ve daha fazla eklem tutulumu) şeklinde olabilir (61).

Oligoartrit tip genellikle asimetric büyük eklem tutulumu (bilek, diz, kalça) şeklinde izlenirken, daha nadir görülen poliartrit simetrik olarak küçük eklemleri tutar. Oligoartiküler artrit sıklıkla bağırsak hastalığının aktivitesi ile ilişkili iken poliartriküler artrit bağırsak hastalığının aktivitesinden bağımsız olarak seyreder. Çoğu artrit alevlenmesi birkaç haftada sona ererken, primer hastalığın alevlenmesi ile tekrarlayan artrit atakları izlenebilir. Eklemlerde radyolojik değişiklikler ile deformasyon sadece %25 hastada izlenir. Bu hastalarda romatoid faktör serolojisi negatiftir. Periferik artrit, üveit ve eritema nodozum genellikle birlikte görülür ki

hepsi de sıklıkla bağırsak aktivitesi ile paralel aktivite gösterirler. Eklem ağrıları için asetaminofen tedavisi kullanılabilir. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) hastalık alevlenmesine veya kötüleşmesine neden olabileceği için genellikle uzak durulur. Periferik artrit tedavisinde salazopyrin, metotreksat ya da biyolojik ajanlar kullanılabilir.

1.1.1.6.2. Aksiyal Artrit

Ankilozan spondilit inflamatuvar bağırsak hastalığı ile birlikte görülür ancak hastalığın aktivitesi bağırsak hastalığının aktivitesi ile ilişkili değildir ve bağırsak hastalığının tedavi edilmesi spondiliti etkilemez (62). Ankilozan spondilit sabah tutukluğu, sırt ağrısı ve postürün düzleşmesi ve lordoz kaybı ile ortaya çıkar. Genel toplum ile kıyaslandığında ÜK'li hastalarda ankilozan spondilit riski 30 kat daha yüksektir. ÜK'de human leucocyte antigen B27 (HLA-B27) insidansında artış olmamasına rağmen, ÜK ankilozan spondilit birlikteliği olan hastaların %80'inde HLA-B27 pozitifdir. İnflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı ankilozan spondilit kadınlarda sık görülürken, inflamatuvar bağırsak hastalığıyla ilişkisiz ankilozan spondilitte erkek-kadın oranı 9:1 saptanmıştır. Epizodik ve genellikle sekel bırakmadan iyileşen periferik artrit tam tersi ankilozan spondilit ilerleyicidir ve sekel bırakarak iyileşir. İBH ile ilişkili ankilozan spondilitte medikal tedavi sonuçları tatminkar değildir. İBH medikal tedavisi ve kolektomi ankilozan spondilit tedavisinde yardımcı değildir. İnfliksımab ise etkili bir seçenektir (63).

Sakroileit ankilozan spondilit ile birlikte görülebilir ancak genellikle tek başına izlenir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının %20'sinde sırt ağrısı olmasa bile radyografik olarak sakroileit saptanmıştır (64, 65).

1.1.1.6.3. Osteoporoz

Osteoporoz veya osteopeni inflamatuvar bağırsak hastalıklarının en az yarısında görülür (66). İBH'lı bir gruptaki kemik kırığı insidansı kontrol grubuna kıyasla %40 daha yüksek bulunmuştur (67). CH'ında osteopeni ilk tanı anında mevcut olabilir. Malnütrisyon, malabsorbsiyon ve sigara kullanımı gibi çok sayıda faktör osteopeni oluşumuna neden olabilir. Osteopeni steroid kullanımından bağımsız olarak oluşabileceği gibi, steroid kullanımı problemi daha da

kötüleştirebilir. Tedavi seçenekleri arasında östrojen replasman tedavisi, raloxifene, kalsitonin, bifosfanatlardan alendronat ve risedronat bulunmaktadır (68).

1.1.1.6.4. Hepatobiliyer Komplikasyonlar

Ülseratif kolit ve CH olan hastaların karaciğer biyopsilerinin yaklaşık yarısında yağlı karaciğer görülmüştür. Bu hastalarda genellikle karaciğer büyüklüğü de izlenmiştir. Kronik düşkünlük hali, glukokortikoid tedavisi ve malnütrisyon, yağlı karaciğere neden olabilmektedir (69).

Yağlı karaciğer, perikolanjit, kronik aktif hepatit, portal ven trombozu ve siroz inflamatuvar bağırsak hastalığının hepatik komplikasyonlarından. Safra yolları komplikasyonları arasında ise sklerozan kolanjit ve safra taşı sayılmaktadır. Sklerozan kolanjit intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarının fibrotik inflamasyonu ile seyreden kronik kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. Sklerozan kolanjit ÜK'e %1-4 oranında eşlik ederken bu oran CH'da daha düşüktür. İleal rezeksiyon veya ileit geçiren hastaların yaklaşık %10-35'inde safra taşı oluşumu izlenmektedir. Safra asitlerinin malabsorbsiyonu sonucu safra tuzu havuzunun azalması ve litojenik safranin sekresyonu safra taşının oluşumuna neden olmaktadır (69).

Primer sklerozan kolanjit (PSK) intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarının inflamasyonu ve fibrozisi ile karakterize olup çoğunlukla hepatik yetmezlik ve biliyer siroza neden olabilen karaciğer hastalığıdır. İBH'da en sık görülen hepatobiliyer bulgu primer sklerozan kolanjittir. İBH'lı hastaların %1-5'inde PSK görülürken, PSK'lı hastaların %50-75'inde İBH görülür. Hastaların çoğu tanı anında asemptomatiktir. Semptomatik olduklarında yorgunluk, karın ağrısı, sarılık, ateş ve halsizlik ile bulgu verirler. Tek başına ÜK tanılı bireylere oranla ÜK ve sklerozan kolanjit birlikteliği gözlenen bireylerde kolon kanseri gelişme sıklığı daha fazladır. Sklerozan kolanjitte temel sorun hem intra- hem ekstrahepatik safra kanalı darlığıdır. Hastalık iyice ilerleyene kadar hastalar asemptomatik seyretmekte, sonrasında ateş, sağ üst kadranda ağrısı ve sarılık ile karşımıza çıkmaktadır. Daha sıklıkla laboratuvarında alkalen fosfataz, karaciğer transaminazları ve bilirubin yüksekliği görülür. 5-10 yıl içerisinde sklerozan kolanjit siroz, karaciğer yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanır (69).

1.1.1.6.5. Renal Komplikasyonlar

İnflamatuvar bağırsak hastalarında renal taş oranı %1-25 oranındadır ve toplumdaki normal sıklığından birkaç kat fazla görülür (70). Sağlıklı kişilerde intestinal lümen içindeki kalsiyum oksalata bağlanır. Kalsiyum oksalat zor emilir ve zor erir. Ancak kalsiyumun lümende yağ asitleri tarafından bağlanması nedeniyle oksalat sodyumla bağlanarak kolon tarafından emilebilen sodyum oksalata dönüşür (71). Hastalarda kalsiyum oksalat taşlarının oluşabilmesi için sağlam ve emilimi sağlayabilen kolonun olması gerekir, bu nedenle ileostomisi olan hastalarda kalsiyum oksalat taşları görülmez, ancak ileostomi varlığı hastalarda ileostomiden belirgin hacim kaybı nedeniyle gelişen dehidratasyona bağlı olarak böbreklerde ürat taşları oluşabilir (72). 24 saatlik idrarda oksalat, ürik asit ve sitrat bakılması tedavinin yönlendirilmesinde faydalı olabilir. Oksalat taşlarının tekrarını önlemede sitrat alımının artırılarak oksalat alımının kısıtlanması faydalı olabilir.

Crohn hastalığında fistüller ince bağırsaktan mesaneye uzanarak tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuna neden olur (73). İnflamasyonun bağırsaktan retroperitoneal bölgeye yayılması ile üreterler tıkanarak hidronefroz gelişebilir (74). Bu oluşum genellikle çekum ve terminal ileumdan kaynaklanır ve sağ üreter tutulur. Yine Crohn hastalarında seyrek olarak amiloidoz görülebilir ve böbrek yetmezliğinden ölüme neden olabilir (75).

1.1.1.6.6. Dermatolojik Komplikasyonlar

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında iki yaygın cilt bulgusu bulunur: Eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum. Bu cilt bulgularının aktivitesi bağırsak hastalığınınla korelasyon gösterir ve bağırsak hastalığının tedavisi ile düzelir. Genellikle kolit ve ileokoliti olan uzun süreli hastalıkta görülür. ÜK’de piyoderma görülme oranı düşük (%1-5), CH’da daha da düşüktür. Ancak Piyodermalı hastaların %36-50’sinde İBH vardır (76). Tipik lezyon alt ekstremitelerde nekrotik tabanlı ayırık ülserdir. Ancak alt ekstremitede dışında özellikle yüzde de görülebilir. Piyoderma gangrenozum hastalık aktivitesini izleyebilir de izlemeyebilir de ancak hemen her zaman akut kolit atağında görülür. Lezyonlar kolit atağının steroidle tedavisi sırasında iyileşir. Alternatif olarak steroid direk olarak deri lezyonuna da enjekte edilebilir. Periaktin, dapson ve azatiopyrin tedavide kullanılırken siklosporin

kullanımı şiddetle tavsiye edilir (77). İnfliksimabın dramatik olarak etkili olduğunu, topikal takrolimusun faydalı olabileceğini belirten çalışmalar bulunmaktadır (78).

Eritema nodozum özellikle çocuklardaki CH'da görülür (79). Tibia ön yüzeyindeki ağrılı hassas nodüllerdir. Pek çok hasta tek atak geçirir. Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz) eritema nodozuma benzerlik gösteren ve İBH ile birlikte olabilen diğer bir dermatolojik hastalıktır (80).

1.1.1.6.7. Göz Komplikasyonları

İnflamatuvar barsak hastalığında %1-10 oranında görülür. En sık episklerit, konjunktivit ve anterior üveit şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Gözde ağrı, fotofobi, bulanık görme ve baş ağrısı sık gözlenen semptomlardır. Oküler bulgular hastalığın remisyon dönemlerinde de görülebilmektedir. İleokolit ya da kolitli hastalarda daha sıktır. Bunun nedeninin kolon mukozasındaki bir antijene karşı oluşan immün kompleks olduğu düşünülmektedir. İBH'da göz komplikasyonları üveit ve episklerittir (81). Episkleritte skleraların kızarıklığı, inflamasyonu ve gözlerin yanması en sık görülen semptomlardır.

Üveit episkleritten daha sık görülen (iritis) göz anterior kamarasının inflamatuvar hastalığıdır ve genelde kendini baş ağrısı, görme bulanıklığı, gözde kızarıklık, fotofobi ve konjunktivit ile gösterir. İnfliksimab refrakter üveit tedavisinde kullanılabilir (82).

1.1.1.6.8. Tromboembolik Komplikasyonlar

İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda hastalık aktivasyonu olmadan da hem venöz hem de arteriyel tromboz riskinde artış mevcuttur. Hiperhomosisteinemi, trombosit ile endotel etkileşim anormallikleri, koagülasyon kaskadındaki değişiklikler, fibrinolizisteki bozukluklar, otoantikörler ile normal koagülasyon sisteminin bozulması, doku faktörü içeren mikroveziküllerin tutulumu ve genetik predispozisyon bu hastalarda tromboemboliye yatkınlık oluşumuna neden olmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan kişilerde %1-2 oranında tromboembolik komplikasyonlar olabilir (83). Derin ven trombozu ve pulmoner emboli aktif hastalık sürecinde görülebilir. Bir toplum çalışmasında İBH tanılı hastalarda derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskinin kontrol grubuna göre 3-4 kat daha fazla olduğunu sonucuna varılmıştır. Göz ve intrakranyal damarlarda

tromboz da bildirilmiştir. Antikoagulan tedavi uygulanmalıdır. Pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ve trombositoz yaygın olarak gözlenmektedir.

1.1.1.7. Displazi ve kanser gelişimi

İnflamatuvar barsak hastalığında kolorektal kanser (KRK) gelişme riski artmış olup özellikle ÜK'da rektum kanseri riski belirgin olarak artmıştır. CH'da KRK gelişme riski normal popülasyondan 420 kat daha fazladır (84). İBH'da gastrointestinal sistem dışındaki karsinomlarda da gelişme riski artmıştır. Normal popülasyon ile kıyaslandığında ÜK'da karaciğer ve over kanseri riski artmışken, CH'da serviks kanseri riski artmıştır (85). İBH'da hastalık süresi uzadıkça KRK'nin evresi de ilerler. ÜK'nın yaygın kolon tutulumu ile giden formunda KRK gelişme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. CH'da görülen ince barsak kanseri riski normal popülasyon ile kıyaslandığında 40 kat daha fazla arttığı gözlenmiştir. İBH'da PSK varlığı KRK riskini belirgin olarak artırır. NSAİİ'lerin KRK'den koruyuculuğu normal popülasyon ile kıyaslandığında benzer olduğu gözlenmiştir.

1.1.1.8. Tanı

İnflamatuvar barsak hastalığındaki tanı yöntemleri, hastalığın aktivasyonunu, yaygınlığını ve komplikasyonlarını göstermede kullanılmaktadır. Hastadan alınan iyi bir anamnez ve yapılan ayrıntılı fizik muayene sonrasında bakılan biyokimyasal testler, gaita tetkiki, endoskopik inceleme ve alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelenmesi ve gerektiğinde radyolojik incelemeler kullanılan başlıca tanı yöntemleridir. İBH tanısı için kolonoskopi ve işlem sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelenmesi tüm bu yöntemler içinde en değerli olanlarıdır. Tanı için diğer kolit nedenleri dışlanmalı ve hastalığın klinik, patolojik ve endoskopik bulguları birlikte değerlendirilmelidir (86).

1.1.1.8.1. Fizik Muayene

Crohn hastalarında fizik muayene bulguları hem sistemik hem de batin muayenesinde anormallikler gösterebilir. Batin muayenesinde kısmi intestinal tıkanma bulguları gösteren striktürlerin neden olduğu artmış bağırsak sesleri duyulabilir. Tutulan bölgede hassasiyet ve inflamatuvar kitle sık görülür. Perianal bölgenin deri eklerinin apse, fistül ve anal striktür açısından muayene edilmesi

önemlidir. CH olan kişiler genellikle kronik hastadır ve kilo kaybı, solukluk nedeniyle başvurabilir. Göz muayenesinde episklerit veya üveit olabilir. Ağız içindeki aftöz ülserasyonlar sıktır ve bazen hastanın ileri derecede kilo kaybetmesine ve beslenme yetersizliğine (şelozis, dil atrofi) girmesine neden olacak kadar şiddetli olabilir. Kas iskelet sistemi muayenesinde büyük eklemlerde (diz, dirsek, bilek) kızarıklık ve şişlik, parmaklarda çomaklaşma görülebilir. Cilt muayenesinde eritema nodosum, nadiren de piyoderma gangrenozum görülebilir (87).

Ülseratif kolitte fizik muayenede sol kolonda sadece derin palpasyonda hafif ağrı dışında patolojik bulguya rastlanmaz. Ağır hastalık durumunda hassasiyet daha yaygındır. Karında şişkinlik, hassasiyet, oskültasyonda bağırsak seslerinin azalması ani gelişen kolit veya toksik megakolon göstergeleridir. Sistemik muayenede hastalarda kronik hastalık anemisi, konjonktivit, eritema nodozum, piyodermi veya büyük eklemlerde artrit görülebilir. Sakroileit ve buna bağlı semptomlar ÜK'de nadirdir (88).

1.1.1.8.2. Laboratuvar ve Seroloji

İnflamatuvar barsak hastalığında barsakta inflamasyon olması akut faz reaktanlarının artışı ve barsağa lökosit migrasyonuna neden olur, sonuçta pek çok protein oluşur ve bunlar serumda ve gaytada saptanabilir (89).

Normal döngüde CRP hepatositlerde çok az miktarda üretilmektedir, inflamasyon durumunda sitokinlerin salınımı ile CRP üretimi hızla artar ve 350-400 mg/L pik seviyesine ulaşabilir (89). Diğer akut faz reaktanları ile karşılaştırıldığında CRP'nin yarı ömrü kısadır (19 saat) ve inflamasyon başlangıcında erken dönemde yükselir, rezolüsyondan sonra da hızlı düşer (90). CRP düzeyi hastalık aktivasyonu ile yakından ilişkilidir. İBH'da CRP yanıtında heterojenite mevcuttur; Crohn hastalığında güçlü bir CRP yanıtı görülürken, ülseratif kolit vakalarında bu oran daha düşüktür.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) eritrosit sayısı, büyüklüğü ve plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Anemi, polisitemi, talasemi gibi durumlar ile hastanın yaşı ESH'yi etkilemektedir. CRP kadar olmasa da ESH da hastalık aktivitesini yansıtır; ancak bu ilişki hastalığın tutulum bölgesi ve yaygınlığına bağlıdır. Hastalarda gözlenen anemi, kronik kan kaybı, vitamin B12 ve folik asit eksikliği

veya kullanılan ilaçların kemik iliğinde yaptığı supresyon sonucu oluşur. Bu hastalarda gelişen anemi hastalığın şiddeti ve süresi ile ilişkilidir. Hipoalbuminemi, hipergamaglobulinemi, hipokalemi, hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları görülebilir (91).

Akut faz yanıtının bir parçası olarak lökositoz görülebilir. Lökositoz, trombositoz, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızında artma, fibrinojen ve ferritin gibi akut faz reaktanlarında artma hastalığın aktivite derecesini göstermede kullanılan önemli belirteçlerdir. Lökositoz İBH için spesifik bir bulgu değildir; stres ve diğer inflamasyon durumlarında da saptanabilir. Aynı zamanda İBH'nın tedavisinde kullanılan glukokortikoidler ve immünsüpresor ajanlar lökosit sayısını etkileyebilir (92). İnflamasyonda trombosit sayısında artış görülmektedir.

Albumin negatif akut faz reaktandır, inflamasyonda düşük seviyelerde saptanır. Malabsorpsiyon ve malnutrisyon da albumin düzeyinin düşmesine neden olmaktadır. Sialik asid, alfa-1 asid glikoprotein, fibrinojen, laktoferrin, beta-2 mikroglobulin, serum amiloid A, alfa-2 globulin, alfa-1 antitripsin ile ilgili yapılmış çalışmalarda İBH'da kullanımlarının CRP'ye üstünlüğü gösterilememiştir (92).

Fekal kalprotektinin pozitif saptanması gastrointestinal kanala nötrofil migrasyonu ile doğru orantılıdır. Hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalarında endoskopik ve histolojik aktivite ile fekal kalprotektin düzeyi korele saptanmıştır (92). Fekal kalprotektin gastrointestinal kanalda inflamasyonun saptanmasında çok sensitif olsa da, spesifik bir belirteç değildir; çünkü neoplazi, irritabl barsak sendromu, enfeksiyon ve polip varlığında da yükselmektedir. Yaş artışı ve steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç kullanımı ile fekal kalprotektin seviyesinde artış tespit edilmiştir (92). Hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalarında endoskopik ve histolojik aktivite ile fekal kalprotektin düzeyi korele saptanmıştır (92).

Genel olarak İBH'da hastalık belirteçleri olarak kullanılan antikorlar iki ana gruba ayrılır; mikrobiyotiklere karşı oluşanlar ve otoantikorlar. Anti-glikan antikorları; *Saccharomyces cerevisia* (ASCA)'ya karşı oluşan antikorlar bu grubun en çok bilinenleridir. Bu antikorların ELİSA yöntemi ile hem immünglobulin IgA hem de Ig G düzeyleri belirlenebilmekte olup genellikle CH'da yaklaşık %60 oranında pozitif saptanmaktadır (93, 94).

Ülseratif kolit hastalarında ise perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA) prevalansı %50-80 arasındadır, bu değerler hastalık süresince korunur. Farklı popülasyonlar arasındaki farklılıklar, etnik farklılıklar, yönlendirmeden doğan ön yargı veya ölçümlerin metodolojisindeki değişikliklerden kaynaklanabilir. Ülseratif kolit hastalığına çok benzeyen Crohn hastalarının %31’inde de p-ANCA pozitif bulunmaktadır.

1.1.1.8.3. Radyoloji

Ülseratif kolitte de Crohn hastalığında da radyolojik bulgular hastalık aktivitesi ile iyi korelasyon göstermez. Hastanın kliniği ve endoskopik özellikleri bu amaç için daha faydalıdır. Ülseratif kolitte; baryumlu grafi normal olabildiği gibi kolonik segmentler daralmış, kısalmış şekilde de görülebilir. ÜK’de baryumlu grafide erken evrede irritabilite ve spazma bağlı olarak kolonda yer yer dolma defektleri, aşırı sekresyona bağlı olarak konturlarda belirsizleşme, yüzeysel ve küçük ülserlere bağlı olarak barsak duvarında testere dişi görünümü, derin ülserlere bağlı olarak “yaka düğmesi” görünümü, submukozadaki longitudinal ülserlere bağlı olarak “çift ray” görünümü, kolon kıvrımlarında karşılıklı kalınlaşmaya bağlı olarak “psödopolipler” ve “parmak basısı bulgusu” izlenebilir. İleri evrede ise kolon boyunda kısalma, kolonda daralma, rijidite ve haustraların kaybına bağlı olarak “kurşun boru” görünümü izlenebilir Bilgisayarlı tomografide ise duvar kalınlaşması, simetrik ve devamlı tutulum görülebilir. Ülseratif kolitte rektum tutulumuna bağlı rektum duvarında kalınlaşma ve lümende daralma görülebilir (95).

Bilgisayarlı tomografi İBH tanısında kullanılan en yararlı radyolojik yöntem olup barsak duvarını, çevre dokuyu ve komşu organları eş zamanlı olarak değerlendirme olanağı sunan hızlı ve etkin bir yöntemdir. Barsak duvarında hastalığın oluşturduğu değişiklikleri, komplikasyonları ve diğer organ tutulumlarını gösterir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MR) İBH’da intestinal ve ekstraintestinal yapılar hakkında bilgi verir. MR enterografi, MR enteroklizis ve MR kolonografi intestinal sistemi değerlendirmeye yönelik kullanılan MR uygulamalarıdır. Enteroklizis, nazojejunal tüp yerleştirildikten sonra kontrast madde verilmesiyle elde edilen floroskopik görüntülerin yorumlanmasına dayanır (96).

Crohn hastalığında baryumlu grafide küçük baryum birikintileri şeklinde görülen aftöz ülserlerin varlığı tipiktir. Crohn hastalığı ilerledikçe aftöz ülserler genişler, derinleşir ve lineer ülserler oluşturacak şekilde birleşirler; radyografide kaldırım taşı adı verilen nodüler görünüm ortaya çıkar. Crohn hastalığında fistülleri ortaya koymak için endoskopik tetkiklerden çok kontrastlı tetkikler daha iyidir. İnce barsağın Crohn hastalığı, baryumlu grafi, Bilgisayarlı tomografi veya MR enteroklizis ile değerlendirilebilir. Bilgisayarlı tomografi ve Ultrason abse ve diğer sıvı koleksiyonlarının ortaya konulmasında ve barsak duvarının kalınlığının değerlendirilmesinde yararlıdır (97).

1.1.1.8.4. Endoskopi

Endoskopi hasta için invaziv ve rahatsız edici bir tanı aracı olsa da hastalıklı bölgenin gözle görülmesi, bu bölgeden biyopsi alınarak histopatolojik tanı konulmasını sağlaması, gerektiğinde terapötik girişimler yapılabilmesi, hastalığın aktivitesi hakkında bilgi edinilmesi açısından diğer tanı araçlarına göre daha üstündür. Ayrıca uzun dönemde gelişen displastik değişikliklerin takibi ve olası kolorektal kanser gelişiminin erken tanısından dolayı diğer tekniklere üstündür. Birçok endoskopik tanı aracı olmasına rağmen kolonoskopi hala birincil tanı aracıdır. Crohn hastalığı tanısında kapsül endoskopi ve çift balon enteroskopi de giderek artan oranlarda kullanılmaktadır (98, 99). Striktür varlığı dışlandıktan sonra yapılmak koşuluyla ince barsak kapsül endoskopisi mukozal inflamasyonu gösterebilir.

Crohn hastalığında inflamasyon tüm gastrointestinal sistemde görülebilir. Crohn hastalığında endoskopik olarak ayırıcı özellikler tutulumun heterojen yamalı tarzda inflame alanlar veya aralıklı lezyonlar şeklinde olmasıdır. Yani iki inflame bölge arasında “skip area (atlama segmentleri)” olarak adlandırılan etkilenmemiş mukoza vardır. Bazen etkilenmeyen bölgedeki inflamasyona bağlı polipoid görünüm olabilir, buna “kaldırım taşı görünümü” denir ve bu bulgu Crohn hastalığına özgüdür. Diğer görülen endoskopik bulgular ise aftöz ülserler, düzensiz ülserler, longitudinal ülserler, striktür ve fistüllerdir (100, 101).

Ülseratif kolitte endoskopik bulgular; mukozal yüzeyde devamlılık gösteren eritem, ödem ve ödeme bağlı vasküleritenin kaybolması, frajilite, kanamaya eğilim, erozyon ve ülserasyonlardır. Ülserler genellikle yüzeyseldir ve bazen birleşerek

büyük dairesel şekilde olabilirler. Literatürde endoskopik olarak hastalığın aktivitesini hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirilen birçok skrolama sistemi kullanılmıştır (102, 103).

Günümüzde ÜK'nın endoskopik bulgularının değerlendirilmesinde "Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi" kullanılmaktadır (Tablo 4) (103).

Tablo 4. Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi (EAI) (103)

Endoskopik Bulgu	Skor
Granülasyon	
Yok	0
Var	2
Vasküler patern	
Normal	0
Azalmış	1
Yok (izlenmiyor)	2
Frajilite	
Yok	0
Dokunma ile kanama	2
Spontan kanama	4
Mukozal hasar (mukus, fibrin, eksuda, erozyon, ülser)	
Yok	0
Hafif	2
Şiddetli	4

*0-4 puan remisyon. >4 puan aktif hastalık göstergesidir

1.1.1.9. Histopatoloji

Crohn hastalığının en karakteristik mikroskopik bulgusu ise fokal aktivite gösteren kronik inflamasyondur. Fokal ancak tüm duvar boyunca izlenen inflamasyona kriptlerde fokal ve hafif şiddette yapısal değişikliklerin eşlik etmesi ve kript epitel hasarı ile ilişkisi bulunmayan non-kazeifiye epiteloid histiositlerden oluşan granülomların görülmesi değerli mikroskopik bulgulardır (104).

Ülseratif kolitte görülen endoskopik biyopsi bulguları diffüz aktif kolit, ülser/erozyon, kript absesi, lamina propria nütrofil ve mononükleer hücreleri içeren diffüz mikst tip inflamasyon, kript distorsiyonu, bazal lenfoplazmositoz, epitelde müsin azalması, displazi, psödovillöz yüzeydir. Cerrahi rezeksiyon materyali incelendiğinde de rektumdan başlayarak tüm kolonun tutulduğu, ağır formda toksik megakolon görünümü, psödopolipler, fulminan kolitte tümüyle kanamalı-ülser mukoza saptanabilmektedir (105).

1.1.1.10. Ayırıcı Tanı

İnflamatuvar barsak hastalığında tanı, ayırıcı tanı ve tedavi yapılırken anamnez, fizik muayene ve klinik bulgular ve bunları destekleyecek laboratuvar, radyolojik, endoskopik ve histopatolojik bulgular bir bütün olarak değerlendirilmelidir. İBH'nın kolit kliniğinde görülen kanlı ve sulu diyare, karın ağrısı ve ateş gibi spesifik olmayan bulgularla kolitin nedenini belirlemek zor olabilir. Yanlış tanı ve tedavi ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabileceğinden ayırıcı tanının yapılıp kesin tanının konulması bu aşamada çok önemlidir. İBH tanısı konulduğunda vakaların %15 kadarında ÜK ve CH'yı net olarak ayırt etmenin mümkün olmadığı tabloya "İndetermine Kolit" denir. İBH'yı taklit edebilen bakteriyel, fungal, viral ve protozoal kaynaklı enfeksiyon hastalıkları olabileceği gibi enfeksiyöz olmayan pek çok hastalık da bu tabloyu taklit edebilir. Enfeksiyon kaynaklı olmayan nedenlerden ayırıcı tanıda inflamatuvar patolojiler, neoplastik hastalıklar, ilaçlar ve kimyasal maddeler düşünülmelidir. Enfeksiyöz hastalıklardan bakteriyel, paraziter, viral ve fungal enfeksiyonlar ayırıcı tanıda düşünülmelidir (Tablo 5) (105).

Tablo 5. İnflamatuvar barsak hastalıklarının ayırıcı tanısı (105)

Enfeksiyöz Hastalıklar				
Bakteriyel	Parazitik	Viral	Fungal	Mikobakteriyel
-Escherichia coli	-Amebiyasis	-Cytomegalovirus	-Histoplasmosis	-Tuberculosis
-Salmonella	-Isospora	-Herpes simplex	-Candida	-Mycobacterium
-Shigella	-Trichuris trichura	-HIV	-Aspergillus	avium
-Campylobacter	-Strongyloides			
-Yersinia				
-Clostridium difficile				
-Gonorrehea				
-Chlamydia trachomatis				
-Aeromonas				
-Plesiomonas				
Non-enfeksiyöz Hastalıklar				
İnflamatuvar	Neoplastik	İlaç ve kimyasallar		
-Apendisit	-Lenfoma	-Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar		
-Divertikülit	-Familyal polipozis	-Kokain		
-Diversiyon koliti	-Metastatik karsinom	-Altın		
-İskemik kolit	-Uterin karsinom	-Oral kontraseptifler		
-Soliter rektal ülser sendromu	-Karsinoid sendrom	-Kemoterapi		
-Radyasyon koliti		-Fosfasoda		
-Nötropenik nekrotizan enterokolit				
-Eozinofilik kolit				
-Vaskülit sekonder kolit				
-Granülomatöz kolit				
-Behçet hastalığı				
-Graft versus host hastalığı				

1.1.2. Hastalık Aktivitesi

İnflamatuvar barsak hastalığında hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan biyolojik markırlar; İBH'nın aktivitesinin objektif olarak ölçülmesinin invazif olmayan bir yoludur ve hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde destekleyici veya primer rol oynarlar. İBH'lı hastalarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için klinik hastalık aktivite göstergeleri, endoskopik göstergeler, serum markırları, fekal markırlar kullanılmaktadır. Klinik göstergeler hastalık aktivitesinin sadece indirek ölçümelerini verirler. Endoskopik ve histolojik incelemelerle saptanan inflamatuvar aktiviteyi doğru olarak tahmin etmeyebilirler. Endoskopi çok daha kesin sonuçlar vermesine rağmen invazif ve pahalıdır. Bu yüzden güvenilir ve pahalı olmayan, klinik uygulama için basit kullanılabilir olan hastalık aktivitesini gösteren biyolojik markırlarla ilgili araştırmalar yapılmaktadır.

İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilgili akut faz reaktanları; hemoglobin, trombosit sayısı, ortalama trombosit volümü, sedimantasyon, serum trombopoetin, serum eritropoetin, CRP ve orosomukoid (alfa1-asit glikoprotein) tek başına veya

birlikte hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. ESH ve CRP en sık kullanılan markırlardır. Hipoalbuminemi malnutrisyonu ve hastalığın aktivitesini gösteren değerli parametredir (106).

Fekal markırlar, lökositlerin veya serum proteinlerinin fekal ekskresyonları olarak bölümlenebilirler. Lökosit ürünlerinin fekal ekskresyonu daha ümit vericidir. Fekal laktoferrin ve kalprotektin son yıllarda daha sıklıkla çalışılmıştır. Fekal kalprotektin seviyesinin CH'nın aktivitesi için duyarlı bir markır olduğu gösterilmiştir ve ÜK endoskopik ve histolojik aktivite ile iyi uyum gösterir. Aktif İBH hastalarda fekal laktoferrin konsantrasyonu inaktif İBH bireylerle karşılaştırıldığında %85-90 spesifiteyle artar. Fekal laktoferrin seviyeleri klinik olarak saptanabilir nüks öncesi önemli ölçüde artabilir ve müteakip alevlenmenin tahmini için iyi bir markır olabilir (107, 108). Fekal laktoferrin ve kalprotektini karşılaştıran yakın zamanda yapılmış çalışmalar İBH hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde her iki testin de aynı yararlılıkta olduğunu düşündürmüştür.

1.1.2.1. Crohn Hastalığı Aktivitesi

Crohn hastalığının klinik şiddetini belirlemek için çoğunlukla CHAI kullanılır. Ancak semptomlar ve inflamasyon arasında tam bir ayırım yapamadığından ve karmaşık olduğundan klinik uygulamada kullanılması zordur, yine de yerine sayısız alternatif indeks kullanılmış olmasına rağmen hiçbirinin buna üstünlüğü olduğu kabul edilmemiştir (109). CHAI sisteminde hastaların ishal durumları, antidiyareik kullanımları, genel iyilik hali, ekstra intestinal komplikasyonlar, karın ağrısı, abdominal kitle varlığı, anemi, kilo kaybı gibi özellikleri hafifden ağıra doğru puanlanarak indeks hesaplanır (Tablo 6) (109). CHAI 150'nin altında olan Crohn hastaları inaktif olarak kabul edilmiştir. Aktif Crohn hastaları da CHAI'ye göre; CHAI 150-220 arasında hafif, CHAI 221-450 arasında orta, CHAI >450 ağır aktiviteli şeklinde alt gruplara ayrılmıştır (109).

Tablo 6. Crohn hastalığı aktivite indeksi (109)

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

1.1.2.2. Ülseratif Kolit Aktivitesi

Ülseratif kolit aktivitesini tanımlayan kriterler ilk olarak Truelove ve Witts tarafından tanımlanmıştır (110). Truelove-Witts indeksinde kanlı gayta, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, ateş, anemi, nabız değerlerine göre hafif-orta-ağır olarak değerlendirilmektedir (Tablo 7) (110). Ferritin ve fibrinojen değerlerinin yüksekliği klinik aktivite ile ilgili diğer göstergelerdir. Hafif ve orta şiddetli hastalarda biyokimyasal tetkikler normal olabilir. Şiddetli koliti olan vakalarda hipokalemi, hipoalbuminemi, gamma-globulin seviyelerinde yükselme saptanır. Hastalığın remisyona girmesi ile normale dönen, aspartat transaminaz ve alkalen fosfataz seviyelerinde sıklıkla hafif yükselmeler olur (110).

Tablo 7. Ülseratif kolit aktivite indeksi (Truelove Witts) (110)

Özellik	Hafif	Orta	Ciddi
Kanlı gaita/gün	<4	4-6	>6
Nabız/dakika	<90	<90	>90
Vücut sıcaklığı (°C)	<37.5	<37.8	>37.5
Hb (gr/dl)	>11.5	>10.5	<10.5
ESH (mm/saat)	<20	<30	>30
CRP (mg/L)	Normal	<30	>30

1.1.3. Tedavi

İnflamatuvar barsak hastalığında tedavideki amaç inflamasyonu azaltarak semptomları ortadan kaldırmak, klinik olarak hastalığı remisyonunda tutmak, olası komplikasyonları önlemek ve hastanın sosyal yaşamında normale dönmesini sağlamak olmalıdır. Bu amaçla medikal, nütrisyonel ve gereklilik halinde cerrahi tedaviler uygulanabilir. Her hasta için standart bir tedavi yöntemi olmayıp hastanın yakınmalarına, hastalığın dağılımına ve şiddetine göre tedavi şeması değişmektedir (111).

İmmüitenin bu hastalıklardaki önemli etkisi nedeniyle, immünsüpresif tedavilerin hem remisyonu başlatıcı hem de devam ettirmedeki rolü ortaya çıkmaktadır. Önceden konvansiyonel tedaviler olan 5-aminosalisilatlar ve kortikosteroidler ile tedaviye yanıtızsız hastalar için kullanılan immünsüpresif ve biyolojik tedaviler, günümüzde, İBH'nın doğal seyrini değiştirmek için daha erken dönemlerde kullanılmaya başlanmıştır (111).

Her ne kadar Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı farklı iki klinik antite ise de, her iki hastalığın tedavisinde aynı ilaçlar kullanılır. Yapılan birçok araştırmaya rağmen bu hastalar için spesifik bir tedavi yoktur. Tedavinin dayanak noktaları 5-ASA türevleri, kortikosteroid, immün modölatör ajanlar (6-merkaptopurin, azatiyopurine ve metotrexate) ve biyolojik ajanlardır. Biyolojik ajanlar kortikosteroide bağımlı veya refrakter hastalık olduğunda etkilidir ve hastalığın doğal seyrinde düzelmeye neden olur. Biyolojik ajan olarak anti-TNF etkililer (Adalimumab, İnfliximab, Golimumab, Sertolizumab) ve anti-integrinler (Natalizumab ve Vedolizumab) kullanılmaktadır (111).

1.1.3.1. Nütrisyonel Tedavi

Nütrisyonel tedavinin İBH'da kullanım amacı; malnutrisyon tedavisi, primer hastalık tedavisi ve semptom kontrolü olmak üzere üç başlık altında incelenir. Malnutrisyon tedavisi için önce tanısının konulması gerekmektedir. Malnutrisyon tedavisi hem protein-kalori malnutrisyonunu hem de vitamin eksikliklerini içermelidir. En sık rastlanan vitamin eksiklikleri demir, folik asit, B12 vitamini ve magnezyumdur. Enteral beslenme özellikle çocuklarda aktif hastalığı remisyona sokmakta steroidler kadar etkindir. Erişkinlerde ise normal diyet ile verilmesi

tedavilerin başarı şansını arttırmaktadır. Nutrisyonel tedaviler daha çok Crohn hastalığı için uygulanmakta olup ÜK hastalarında primer tedavinin yanında destek amaçlı kullanılmaktadır (112).

1.1.3.2. İlaç Tedavisi

Birçok araştırmaya rağmen bu hastalar için hala spesifik bir tedavi yoktur. Tedavinin dayanak noktaları 5-ASA türevleri, kortikosteroid, immünomodulator ajanlar (6-merkaptopurine, azatiyopurin, metotrexate) ve biyolojik ajanlardır.

1.1.3.2.1. 5-Aminosalisilat (5-ASA)

Aminosalisilat grubu ilaçlar sulfasalazin, meselazin, olsalazin ve balsalazindir. Bu gruptaki ilaçlardan ülkemizde bulunanlar ise sulfasalazin ve mesalazindir. İBH tedavisinde kullanılan 5-ASA preparatlarının suppozituar, enema, köpük ve oral formları bulunmaktadır. Oral alınan form ince barsaktan emilmeden ve herhangi bir değişikliğe uğramadan kolona ulaşır. Böylece preparatın lokal etkisinden maksimum fayda sağlanırken oluşabilecek sistemik yan etkilerinden de korunmuş olunur. 5-ASA preparatlarının etki mekanizması net olarak bilinmemekte olup bu ajanlar anti-inflamatuvar ve immünsüpresif etkiye sahiptirler. 5-ASA preparatları ÜK ve CH'da hastalığın remisyon indüksiyonunda ve ÜK'nın idamesinde kullanılmaktadırlar. CH'nın idamesinde plaseboya üstünlükleri gösterilememiştir. 5-ASA grubundaki ilaçların birbirine üstünlükleri bulunmamaktadır. Hafif-orta derecede aktif distal veya sol kolon tutulumlu ÜK için başlangıç tedavisi 5-ASA 4 g/gün lavman ve oral 5-ASA 2 g/gün olmak üzere kombine şekilde verilir. İlaça karşı aşırı duyarlılık durumlarında kullanılmamalı; renal fonksiyon bozukluğu olanlarda ise yakın takip edilmelidir (113).

Yan etkiler: Bulantı, kusma, baş ağrısı, artralji ve ateş bu ilaçların en sık görülen yan etkileridir. Kemik iliği süpresyonu yapabilirler. Yan etkileri doz ile ilişkili olup yüksek dozlarda hasta takibi daha yakından yapılmalıdır. 5-ASA preparatları ile renal yetmezlik gelişme riski çok düşük olsa da renal yetmezliği olan hastalarda bu ilaçlar dikkatlice kullanılmalıdır.

1.1.3.2.2. Glukokortikoidler

Bu ilaçlar inflamasyonun baskılanması için kullanılırlar. Orta-ağır ÜK ve Crohn hastalığında remisyon sağlanması için kullanılan ana ilaçlardandır. Remisyon induksiyonunda etkilidirler ancak yan etkileri nedeniyle idame tedavisinde sürekli kullanılmaları uygun değildir. Şiddetli vakalarda steroidlerin sıklıkla parenteral kullanımı gerekmektedir. Prednizolon 40-60 mg/gün veya metilprednizolon 32-48 mg/gün dozunda başlanır ve 14 gün içinde remisyon sağlandıktan sonra haftada bir 4-5 mg olmak üzere azaltılarak kesilebilir. Ülseratif kolitte kullanılan steroid tedavisinin şeklini hastalığın tutulum yeri ve şiddeti belirler. Hafif-orta dereceli aktif sol kolit ve proktitte genellikle topikal ve oral 5-ASA tedavisi ile düzelmeyen olgularda kullanılır. Yeterli dozda immünmodülatör ve 5-ASA ile idame tedavisi alan hastalarda nüks durumunda kortikosteroid kullanımı gerekebilir. Crohn hastalığında kortikosteroidler klinik remisyon sağlanmasında yüksek etkiye sahiptir. Orta-ağır aktiviteli Crohn hastalığında ilk tercih edilecek ilaçlar sistemik steroidlerdir (113).

Kortikosteroid tedavisinin bazı kontrendikasyonları da bulunmaktadır. Bunlar, Herpes simplex keratiti, Varicella enfeksiyonu, sistemik fungal enfeksiyonlar, Varicella enfeksiyonu, kontrol altına alınamamış diğer sistemik enfeksiyonlar ve kontrolsüz şeker hastalığıdır. Osteoporozu olan hastalarda dikkatli kullanılmaları gerekmektedir.

1.1.3.2.3. Budesonid

Sistemik steroide nazaran yan etkileri daha az olmasına rağmen yine de uzun süre idame tedavisinde kullanılamazlar. Başlangıç tedavisi 9 mg'dır. Tedavi süresinin 24 hafta ile sınırlandırılması ve ilk 3 aydan sonra doz azaltılarak kesilmesi tercih edilmelidir. Daha uzun süreli kullanım remisyonun uzatılmasında ek yarar sağlamaz (113).

Yan Etkiler; kozmetik bozukluklar (deride incelme, telenjektazi, akne), aydede yüz, ödem ve stria oluşturabilir. Uyku bozukluğu, duygudurum değişiklikleri ve psikoz yapabilir. Dispepsi görülebilir. Hiperglisemiye neden olabilir. Üç aydan fazla kullanımı halinde posterior subkapsüler katarakt, glokom, osteoporoz, femur başı aseptik nekrozu, myopati ve enfeksiyona yatkınlık yapabilir.

1.1.3.2.4. Pürin Analogları

Azatiyopürin ve 6-merkaptopürin bu ilaç grubundadır. Crohn hastalığının remisyonun idamesinde ve steroid bağımlı Ülseratif kolit tedavisinde kullanılabilirler. Bu ilaçlar daha önce yan etki gelişmiş kişilerde kullanılmamalıdır.

Yan Etkiler; doza bağlı yan etkileri mevcuttur. İdiyosenkrazik etkisine akut pankreatit örnek verilebilir. Bulantı, kusma, iştahsızlık, dispepsi, artralji, ateş ve döküntü gibi yan etkiler bildirilmiştir. Doza bağlı etkilerinden en önemlisi kemik iliği supresyonudur. Ayrıca karaciğer toksisitesi, kolestatik hepatit bildirilmiştir. Azatiyopürin kullanımı ile lenfoma ve melanoma dışı deri kanseri riskinde artış olmaktadır (114).

1.1.3.2.5. Metotreksat

Metotreksat (MTX), folik asidin yapısal analogudur. İBH'da inflamasyonu nasıl baskıladığı tam olarak bilinmemektedir. DNA sentezini kesintiye uğratarak adenzin miktarını arttırarak ve interlökin-1'i inhibe edip T hücre fonksiyonunu baskılayarak etki eder. Metotreksat genellikle azatiyopürinin yan etki nedeniyle kullanımının mümkün olmadığı durumlarda tercih edilir. Metotreksatın parenteral kullanımının refrakter, steroid bağımlı CH'nin hem indüksiyon hem de idame tedavisinde kullanımının yararlı olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Crohn hastalığında metotreksatın haftada 25 mg intramüsküler uygulanması remisyon indüksiyonu açısından etkindir. CH'da intramüsküler veya subkutan 25 mg/hafta MTX remisyon indüksiyonunda ve 15 mg/hafta MTX idame tedavisinde kullanılmaktadır. Gebelik ve emzirmede kontrendikedir. Lokalize enfeksiyon, renal yetersizlik ve kronik hepatitlerde kullanılmasında dikkatli olunmalıdır. Açıklanamayan anemi ve sitopenilerde kullanılmamalıdır.

Yan Etkiler; en sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, baş ağrısı, abdominal rahatsızlık, döküntü ve karaciğer enzimlerinde yüksekliktir. Bu ilacı kullanan hastalarda rutin olarak 1 mg folik asit verilmelidir (114).

1.1.3.2.6. Kalsinörin İnhibitörleri

Siklosporin ve takrolimus İBH’da genellikle steroide dirençli ÜK hastalarında kullanılmaktadır. Kontrolsüz hipertansiyonda, böbrek ve karaciğer yetmezliği tablosunda kontrendikedir. Ciddi elektrolit bozukluklarında ve hiperkalemide kullanılmamalıdır.

Siklosporin, bir kalsinörin inhibitörü olup proinflamatuvar lenfokinlerin antijenle indüklenen sekresyonunu, kalsiyum kalmodulin-bağımlı protein fosfataz olan kalsinörini inhibe ederek azalttığı düşünülmektedir. Siklosporin klinik uygulamalarda akut durumlarda steroid tedavisine refrakter hastalarda ve tiopurin devam tedavilerine geçişte köprü olarak kullanılmaktadır. Siklosporin remisyonun başlatılması haricinde, kolektomiye geciktirme veya engel olmak için de kullanılabilen değerli bir ilaçtır (113, 114). Kalsinörin inhibitörlerinin İBH’da kullanımı ile bilgiler sınırlı olup refrakter ÜK’de remisyonun başlatılmasında etkili görünmekle birlikte CH’da kullanımının etkinliği ile ilgili bilgiler tatmin edici değildir.

Yan Etkiler; bu ajanlar nefrotoksiktir. Klinik kullanımları bu nedenle sınırlıdır. Parestezi, hipertansiyon, renal yetersizlik, enfeksiyonlar, gingiva hipertrofisi ve konvulsiyonlar başlıca yan etkileridir (113, 114).

1.1.3.2.7. TNF-Alfa Blokerleri

Tümör nekrozis faktör-alfa, İBH’da rol oynayan temel sitokinlerden olup bu sitokinin bloke edilmesi ile hastalığın semptomlarının ortadan kaldırılması amaçlanır. İnfliksımab, adalimumab, sertolizumab pegol bu amaçla İBH’da etkinliği kanıtlanmış ve kullanılmakta olan TNF- α blokerleridir. Bu ajanlar CH ve ÜK’da remisyonun indüksiyonunda ve idame tedavide tercih edilmektedirler. İnfliksımab intravenöz uygulanırken, adalimumab ve sertolizumab pegol subkutan uygulanmaktadır. TNF- α blokerleri latent tüberkülozu aktif hale getirebileceğinden bu ilaçları kullanan hastalar tüberküloz reaktivasyonu açısından tedavi süresince izlenmelidir. Yine bu ilaçların kullanımı ile lenfoma riskinin az da olsa arttığı bilinmektedir. Bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon riski de artmaktadır (115).

1.1.3.2.7.1. İnfliksimab

İnflamatuvar barsak hastalığı tedavisinde kullanılan ilk TNF-alfa blokeridir. %20 fare, %80 insan kaynaklı bir immünglobulindir. İki saatlik sürede intravenöz uygulanır. İnfliksimab 5 mg/kg IV infüzyon (0, 2 ve 6. haftalarda; daha sonra 8 haftada bir idame tedavi) uygulanır. ACCENT I çalışması infliksimab tedavisinin etkinliğini değerlendiren çok merkezli bir çalışmadır (116). Başlangıç klinik cevabının değerlendirildiği kolda çalışmaya alınan 573 hastanın %83'ünde cevap alınmıştır. Bu cevap hastaların %27'sinde 2. haftada, % 69'unda 10. haftada görülmüştür (116). İnfüzyon reaksiyonları genelde hafif görülmüş olup hastaların %1'den daha azında ilacın kesilmesine neden olmuştur. Hastaların %1'inde lenfoma ve melanom dışı cilt kanserini de içeren maligniteler görülmüş olmakla birlikte TREAT çalışmasında ciddi enfeksiyon riski ve ölüm oranları infliksimab ve immünmodülatör kullananlar karşılaştırıldığında birbirinden veya CH olan diğer tüm hastalardan daha farklı bulunmamıştır. Esasında, ciddi enfeksiyona bağlı ölüm için bağımsız risk faktörü olarak steroid kullanımı, tek başına sadece ciddi enfeksiyon için risk faktörü olarak da narkotik kullanımı gösterilmiştir (116).

1.1.3.2.7.2. Adalimumab

İnsan immünglobulin G1 monoklonal antikorudur. Subkutan uygulanmakta olup adalimumab için yapılan doz çalışmaları sonucunda aktif hastalıkta önerilen indüksiyon şeması başlangıçta 160 mg, iki hafta sonra 80 mg şeklinde indüksiyon ve daha sonra iki haftada bir 40 mg idame olarak belirlenmiştir. Bu dozlar kullanıldığında ilk 4 haftada hastaların büyük çoğunluğunda remisyon sağlanabildiği gösterilmiştir (117).

Adalimumab tedavisi, CH'da hem infliksimab naif orta-şiddetli hastalarda, hem infliksimab'a yanıtı kaybetmiş hastalarda hem de fistülü olan CH'da remisyonun sağlanması ve devam ettirilmesinde etkili bulunmuştur (117).

Adalimumab bir immünoşüpresan sınıfı ilaçtır ve bu yüzden ciddi güvenilirlik tartışmaları vardır, potansiyel fatal ajan olabilir. Food and Drug Administration (FDA), TNF blokerleri ile ilişkili yayımladığı analiz raporunda, doktorları birtakım istenmeyen etkiler konusunda uyarmaktadır. Bu grup ilaçlarla çocuk ve adölesanlarda artmış lenfoma riski ve yetişkinlerde dahil olmak üzere tüm hastalarda

artmış lösemi riski mevcuttur. Buna ilaveten yapılan analizler neticesinde bu ilaçları kullananların yeni başlangıçlı psöriazis gelişme riski de mevcuttur (117).

1.1.3.2.7.3. Sertolizumab Pegol

Tümör Nekrozis Faktör Alfa'ya bağlanan pegile humanize Fab'dır. Uzun bir emilim fazı ve eliminasyon süresi vardır. 0, 2, 4. haftalarda 400 mg ve sonrasında aylık 400 mg subkutan uygulama şeklindedir. Bu ilaçlar CH ve ÜK remisyon induksiyonu ve idame tedavisinde kullanılmaktadırlar. Aktif enfeksiyon durumunda kullanılmamalıdır. Latent tüberküloz enfeksiyonu ihtimali durumunda profilaksi başlanmadan verilmemelidirler. Aktif tüberkülozda kullanımı kontrendikedir. Demiyelizan hastalıklarda, optik nöritte, ciddi kardiyak rahatsızlıklarda ve lenfoma öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır (116, 117).

Yan Etkiler; lupus benzeri sendrom, vaskülitik deri döküntüleri ve psöriazis benzeri döküntüler görülebilir. Kardiyak yetersizliği kötüleştirebilirler. İnfüzyon sırasında da yan etkiler görülebilir. Erken dönemde ilacın verilmeye başlandığı ilk dakikalarda wheezing ve deri reaksiyonları görülebilir. 1-14 gün arasında ise artralji, miyalji, ağrı, yorgunluk görülebilir. Karaciğer toksisitesi nadirdir. Bazı malign hastalık ve enfeksiyon riskini arttırmırlar.

1.1.3.2.8. Natalizumab

Natalizumab bağırsak ve beyine lökosit trafiğini bloke eden alfa-4 integrine karşı etkili olan insan monoklonal antikorudur. Natalizumab Crohn hastalığı olan hastalarda indüksiyon, yanıtın sürdürülmesi, remisyon için etkili olmasına rağmen JC virüs reaktivasyonunun neden olduğu progresif multifokal lökoensefalopati insidansında artış (18 aydan fazla tedavi alan JC virüs antikor testi pozitif hastaların yaklaşık 1: 250'sinde) mevcuttur. Negatif JC virüs antikor testli hastalar progresif multifokal lökoensefalopati için düşük riskli kabul edilir. Natalizumab kullanımı, diğer tedavilere cevap vermeyen ve JC virüs antikor testi negatif Crohn hastalığı olan hastalarla sınırlı olmalıdır (116, 117).

1.1.3.2.9. Vedolizumab

Vedolizumab Mayıs 2014 de FDA tarafından onaylanmış alfa4beta7 heterodimerini bloke eden, seçici olarak bağırsağı bloke eden ancak beyni etmeyen

yeni bir anti-integrindir. JC virüs reaktivasyonunu önlemede daha selektif olabileceğine inanılmaktadır (116, 117).

1.1.3.3. Cerrahi Tedavi

Yaygın Ülseratif koliti olan hastaların %25'i medikal tedaviye yanıt vermemeleri sonucunda kolektomiye gitmektedir. Ülseratif kolitte kolektomi küratif bir işlemdir. Toksik megakolon veya akut fulminan bir atakta acil kolektomi gerekebilir. Kolektomi kararı verilirken hastanın yaşı, sosyal koşulları ve hastalığın süresi göz önüne alınmalıdır. Uzun süreli Ülseratif kolit tanısı olan hastalarda malignite gelişme riski de düşünülmelidir.

Crohn hastalığındaki cerrahi küratif değil daha çok konservatif yaklaşımı içermektedir. Hemen daima komplikasyonlar için yapılmaktadır. Hastalığın akut atakları sırasında öncelikle medikal tedavi uygulanmaktadır. Ancak hastaların çoğunda hastalıklarının gidişi sırasında cerrahi tedavi gündeme gelmektedir. Bu gereksinim hastalığın süresi ve lokalizasyonu ile ilgilidir. Crohn hastalığında medikal veya cerrahi tedavi ile kür sağlama şansı mümkün değildir. Bu nedenle cerrahi tedavi endikasyonları hastalığın komplikasyonları ile sınırlıdır. Bunlar, obstruksiyon, abse, fistül, toksik dilatasyon, serbest perforasyon, ürolojik komplikasyonlar, kanama, kanser, perianal hastalık olarak sıralanabilirler (118).

1.1.3.4. Antibiyotik Tedavisi

Antibiyotiklerin İBH'da endikasyon alanı sınırlıdır ancak klinik pratikte metranidazol ve kinolonlar çok miktarda kullanılmaktadırlar. Fulminan kolit, toksik megakolon, lokalize enfeksiyonun gösterildiği perianal hastalıkta, fistülizan Crohn hastalığında kullanılmaktadırlar.

Bu ilaçlar idame tedavide kullanılan ilaçlar değildirler. Uzun süreli kullanımında antibiyotik direnci, ince barsakta aşırı bakteriyel çoğalma ve C. difficile koliti riski ortaya çıkar. Metronidazolün bulantı, kusma, ishal, ağızda metalik tat bırakma gibi yan etkileri vardır. Kinolonlar ise ağızda tat değişiklikleri, baş dönmesi ve fotosensitivite yapabilirler (119).

1.1.4. Hastaların Takibi ve Prognozu

Yaygın Ülseratif kolitli hastaların genel popülasyonla karşılaştırıldığında tanıdan yaklaşık 10 yıl sonra başlayan ve giderek artan kolon kanseri riski vardır. Pankoliti olan Ülseratif kolit hastalarında kolon kanseri gelişme riski sadece sol kolon tutulumu olanlara göre daha fazladır. Ülseratif kolitte kolon kanserleri sıklıkla submukozaldır ve kolonoskopide atlanabilirler. Ülseratif kolitte kolon kanseri displazi zemininden gelişmekte olup görsel olarak tanı konması zordur. Bu nedenle pankolitli hastalarda 8 yıl, sol kolitli hastalarda 15 yıldan sonra kolon kanseri taraması yapılmalıdır. Biyopsilerde malignite düşük dereceli displazi veya yüksek dereceli displazi saptanması durumunda cerrahiye yönlendirilir. Crohn kolitinde kolon kanseri gelişme riski ülseratif kolitteki kadar yüksek değildir ancak genel popülasyona göre risk artmıştır. Crohn kolitinde yaygın tutulum varsa takibin yararı gösterilmiştir (120).

Gebe kalındığında hastalık aktif değilse hamilelik boyunca hastalık genelde aktifleşmez. Gebe kalındığında hastalık aktif ise hastalığın seyrini tahmin etmek zordur. Ancak hamileliğin başında aktif olan ÜK genelde kötüleşme eğilimi gösterir. Hastaların 1/3'ünde gebelik sırasında relaps görülebilir. Fakat gebe kalındığı esnada hastalığı aktif olanların yaklaşık %70'inde hastalığın aktif olarak devam edebileceği ya da daha da kötüleşebileceği belirtilmiştir (120).

Hastalarda beklenen 15 yıllık sağ kalım oranı ÜK'de %94,2 iken; Crohn hastalığında %93,7 olarak saptanmıştır. Crohn hastaları için mortalite 30 yıldan sonra hafif artmaktadır. Crohn hastalığında ölüm nedenlerinin çoğunu malnutrisyon, postoperatif komplikasyonlar veya intestinal kanserler oluşturmuştur. Ülseratif kolit için ise mortalite oranları genel mortaliteden farklı değildir. Ancak mortalite yeni tanı almış hastalarda ve yaygın tutulumu olan hastalarda artmıştır (121).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 13/06/2019 tarihli, 10/04 sayılı Fırat Üniversitesi Girişimsel olmayan Araştırmalar Etik kurulu Başkanlığı onayı ile retrospektif olarak yapıldı.

2.1. Hastalar ve takip

Bu çalışma için Ocak 2008-Nisan 2019 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniği ve polikliniğinde tetkik ve tedavi edilen hastaların verileri incelemeye alındı. İncelenen hastalardan inflamatuvar barsak hastalığı tanısı olup adalimumab ve infliksimab tedavisini en az 4 hafta düzenli olarak almış hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dosya, klinik ve laboratuvar bilgilerine ulaşılan 27'si kadın 53'ü erkek toplam 80 olgu dâhil edildi. Çalışmamıza sadece 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda adalimumab ve infliksimab tedavisine yanıtı değerlendirmede inflamasyona bağlı olarak yükselen ve hastalığın aktivitesiyle ilişkili parametreler olan lökosit, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP ve nötrofil/lenfosit oranı değerlerinin tedaviden önceki ile tedaviden sonraki değerleri kıyaslandı ve tedaviden sonra anlamlı derecede düşüş tespit edilenler tedaviye yanıtı olarak değerlendirildi. Ayrıca bu hastaların tedaviden önceki ve tedaviden sonraki hemoglobin düzeyleri karşılaştırılarak tedaviden önce anemisi olan fakat tedaviden sonra hemoglobin düzeyleri anlamlı yükselen (anemisi düzelen) hastalarda tedaviye yanıtı olarak değerlendirildi.

Crohn hastalığı tanısı olan hastalarda adalimumab ve infliksimab tedavisine yanıtı değerlendirmek için tedaviden önceki ile tedaviden sonraki Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi hesaplanarak karşılaştırıldı. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi hesaplanırken Elazığ Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarındaki verilerden, gastroenteroloji poliklinikteki dosyalardan ve arşiv dosyalarındaki verilerden hastaların 7 gün boyunca olan dışkılama sayısı, 7 gün boyunca her bir gün olan karın ağrısı, ekstraintestinal komplikasyonlar, 7 gün boyunca her bir gün genel iyilik hali, antidiyareik kullanımları, abdominal kitle varlığı, anemi, kilo kaybı olmak üzere 8 komponent değerlendirilerek indeks hesaplandı (Tablo 6) (109). Crohn hastaları CHAI'ye göre; CHAI<150 ise remisyonda, CHAI 150-220 arasında hafif, CHAI 221-450 arasında orta, CHAI >450 ağır aktiviteli şeklinde 4 alt gruba ayrıldı.

Tedaviden önce hastalık aktivitesi orta veya ağır olan fakat adalimumab ve infliksimab tedavisi sonrası Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi 150'nin altında olan (remisyonunda) veya 70 puandan fazla düşüş olan hastalar tedaviye yanıtı olarak değerlendirildi.

Ülseratif kolit tanısı olan hastalarda adalimumab ve infliksimab tedavisine yanıtı değerlendirmek için tedaviden önceki ile tedaviden sonraki Truelove-wittz aktivite indeksi hesaplanarak karşılaştırıldı. Truelove-wittz aktivite indeksi hesaplanırken Elazığ Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarındaki verilerden, gastroenteroloji poliklinikteki dosyalardan ve arşiv dosyalarındaki verilerden kanlı gaita, ateş, anemi, nabız, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerlerine göre hafif-orta-ağır olarak sınıflandırıldı (Tablo 7) (110). Adalimumab ve infliksimab tedavisi öncesi Truelove-wittz aktivite indeksine göre ağır veya orta hastalık aktiviteli olup tedavi sonrası hafif hastalık aktivitesi olan hastalar tedaviye yanıtı olarak değerlendirildi. Ayrıca bu hastaların verilerinden remisyon girme ve remisyon girmeme oranlarına bakıldı. Remisyon giren hastaların nüks gelişenlerin ve nüks gelişmeyenlerin oranlarına bakıldı. Hasta dosyalarından ve sistemde kayıtlı verilerden gelişen yan etkiler, ilacı tolere etme ve tolere edememe oranı, ilaç başlanma nedenleri ve diğer ilaç kullanım oranlarına bakıldı.

2.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 22,0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sürekli ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. Normal dağılım göstermeyen bağımlı iki sürekli ölçümü karşılaştırmada Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 80 hastanın %66,25'i (n=53) erkek, %33,75'i kadın idi. Hastaların %67,5'inin (n=54) Crohn, %32,5'inin (n=26) ülseratif kolit hastası olduğu tespit edildi. Crohn hastalarının %68,5'i (n=37) erkek, % 31,5'i (n=17) kadın idi. Ülseratif kolit hastalarının %61,5'i (n=16) erkek, %38,5'i (n=10) kadın idi (Tablo 8).

Hastaların %63,7'sinin (n=51) adalimumab tedavisi aldığı, %36,3'ünün (n=29) infliksimab tedavisi aldığı tespit edildi. Crohn hastalarının %70,4'ünün (n=38) adalimumab tedavisi aldığı, %29,6'sının (n=16) infliksimab tedavisi aldığı tespit edildi. Ülseratif kolit hastalarının %50,0'ının (n=13) adalimumab tedavisi aldığı, %50,0'ının (n=13) infliksimab tedavisi aldığı tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların cinsiyet ve aldığı tedavi verileri (n=80)

	Erkek	Kadın	Adalimumab alanlar	İnfliksımab alanlar
Crohn hastaları (n=54)	37 (%68,5)	17 (%31,5)	38 (%70,4)	16 (%29,6)
Ülseratif kolit (n=26)	16 (%61,5)	10 (%38,5)	13 (%50,0)	13 (%50,0)

Çalışmamızdaki 80 hastanın yaş ortalaması $40,32 \pm 13,788$ yıl, Crohn hastalarının yaş ortalaması $39,50 \pm 12,167$ yıl, ülseratif kolit hastalarının yaş ortalaması $42,04 \pm 16,806$ yıl olarak bulundu (Tablo 9).

Adalimumab tedavisi alan Crohn hastalarının tanı süresi ortalama $54,79 \pm 19,976$ ay olarak ve anti-TNF tedavi süresi ortalama $24,68 \pm 9,245$ ay olarak bulundu. İnfliksımab tedavisi alan Crohn hastalarının tanı süresi ortalama $65,62 \pm 16,480$ ay olarak ve anti-TNF tedavi süresi ortalama $28,25 \pm 6,608$ ay olarak bulundu. Adalimumab tedavisi alan ülseratif kolit hastalarının tanı süresi ortalama $64,62 \pm 15,777$ ay olarak ve anti-TNF tedavi süresi ortalama $40,15 \pm 12,341$ ay olarak bulundu. İnfliksımab tedavisi alan ülseratif kolit hastalarının tanı süresi ortalama $58,31 \pm 14,602$ ay olarak ve anti-TNF tedavi süresi ortalama $35,08 \pm 11,765$ ay olarak bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların tanı süresi, tedavi süresi ve yaş verileri (n=80)

		Tanı süresi ortalaması (Ay)	Anti-TNF tedavi süresi Ortalaması (Ay)	Yaş ortalaması (Yıl)
Crohn hastaları (n=54)	Adalimumab alanlar (n=38)	54,79±19,976	24,68±9,245	39,50±12,167
	İnfliksimab alanlar (n=16)	65,62±16,480	28,25±6,608	
Ülseratif kolit hastaları (n=26)	Adalimumab alanlar (n=13)	64,62±15,777	40,15±12,341	42,04±16,806
	İnfliksimab alanlar (n=13)	58,31±14,602	35,08±11,765	

Crohn hastalarının anti-TNF ilaca başlanma nedenlerine bakıldığında naif olanların %24,7 (n=14), tedaviye yanıtı olmayanların %17,3 (n=10) ve steroid bağımlı olanların %58,0 (n=32) olduğu izlendi. Ülseratif kolit hastalarının anti-TNF ilaca başlanma nedenlerine bakıldığında naif olanların %30,8 (n=8), tedaviye yanıtı olmayanların %15,4 (n=4) ve steroid bağımlı olanların %53,8 (n=14) olduğu izlendi (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların anti-TNF ilaca başlanma nedenlerinin verileri (n=80)

	Naif	Tedaviye yanıtı	Steroid bağımlı
Crohn hastaları (n=54)	14 (%24,7)	10 (% 17,3)	32 (%58,0)
Ülseratif kolit hastaları (n=26)	8 (%30,8)	4 (%15,4)	14 (%53,8)

Adalimumab tedavisi alan Crohn hastalarının % 13,1'i (n=5) kortikosteroid veya diğer immünsupresif ilaç kullanırken %10,5'i (n=4) immünsupresif olmayan ilaç kullanıyordu. İnfliksimab tedavisi alan Crohn hastalarının %18,75'i (n=3) kortikosteroid veya diğer immünsupresif ilaç kullanırken %18,75'i (n=3) immünsupresif olmayan ilaç kullanıyordu. Ülseratif kolit hastalarından adalimumab tedavisi alanların %23,1'i (n=3) kortikosteroid veya diğer immünsupresif ilaç kullanıyor, %15,3'ü (n=2) immünsupresif olmayan ilaç kullanıyordu; infliksimab tedavisi alanlardan hem kortikosteroid veya diğer immünsupresif ilaç kullananların hem de immünsupresif olmayan ilaç kullananların oranı %15,3 idi (n=2) (Tablo 11)

Tablo 11. Hastaların diğer ilaç kullanım verileri (n=80)

		Kortikosteroid veya diğer immünsupresif ilaç kullanan hastalar	İmmünsupresif olmayan ilaç kullananlar	Sadece infliksimab veya adalimumab alan hastalar
Crohn hastaları (n=54)	Adalimumab alanlar (n=38)	5 (%13,1)	4 (%10,5)	29 (%76,4)
	İnfliksımab alanlar (n=16)	3 (%18,75)	3 (%18,75)	10 (%62,5)
Ülseratif kolit hastaları (n=26)	Adalimumab alanlar (n=13)	3 (%23,1)	2 (%15,3)	8 (%61,6)
	İnfliksımab alanlar (n=13)	2 (%15,3)	2 (%15,3)	9 (%69,4)

Adalimumab tedavisi almış Crohn hastalarında inflamasyon parametreleri olan eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, lökosit düzeyleri ve nötrofil/lenfosit oranı tedavi öncesi ve tedavi sonrasında kıyaslandığında tedavi sonrasında anlamlı derecede düşük izlendi ($p<0,05$) (Tablo 12). Adalimumab tedavisi almış Crohn hastalarının tedaviden önceki ve tedaviden sonraki hemoglobin değerleri kıyaslandığında tedaviden sonra tedaviden öncekine göre anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi ($p<0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Adalimumab tedavisi almış Crohn hastalarının laboratuvar verileri (n=38)

	Tedavi öncesi Medyan(min-max)	Tedavi sonrası Medyan(min-max)	p-değeri
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	32,5 (5-102)	10,0 (1-85)	<0,001
C-reaktif protein (mg/dl)	31,0 (3-199)	3,0 (1-27)	<0,001
Hemoglobin (g/dl)	12,0 (8-16)	13,0 (9-16)	<0,001
Lökosit (mm ³)	9850,0 (3700-25000)	7775,0 (4260-14290)	<0,001
Nötrofil/Lenfosit oranı	0,68 (0,90-0,38)	0,41 (0,68-0,26)	<0,001

İnfliksımab tedavisi almış Crohn hastalarında inflamasyon parametreleri olan eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, lökosit düzeyleri ve nötrofil/lenfosit oranı tedavi öncesi ve tedavi sonrasında kıyaslandığında tedavi

sonrasında anlamlı derecede düşük izlendi ($p<0,05$) (Tablo 13). İnfliksimab tedavisi almış Crohn hastalarının tedaviden önceki ve tedaviden sonraki hemoglobin değerleri kıyaslandığında tedaviden sonra tedaviden öncekine göre anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi ($p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. İnfliksimab tedavisi almış Crohn hastalarının laboratuvar verileri (n=16)

	Tedavi öncesi Medyan(min-max)	Tedavi sonrası Medyan(min-max)	p-değeri
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	42,0 (6-86)	11,5 (1-37)	<0,001
C-reaktif protein (mg/dl)	38,5 (3-204)	3,5 (3-40)	0,001
Hemoglobin (g/dl)	11,5 (8-15)	12,5 (11-16)	0,002
Lökosit (mm ³)	8715,0 (3600-17910)	6385,0 (3430-9670)	<0,001
Nötrofil/Lenfosit oranı	0,57 (0,78-0,42)	0,40 (0,66-0,25)	0,002

Adalimumab tedavisi almış Crohn hastalarının tedaviden önce %31,6'sı (n=12) ağır seyredirken, %55,3'ünün (n=21) hastalık aktivitesi orta düzeyde, %13,2'sinin (n=5) hastalık aktivitesi hafif düzeydeydi ve remisyonda olan hasta yoktu. Tedavi sonrasında ise hastalık aktivitesi ağır düzeyde olan hiç hasta yokken, %7,9'unun (n=3) hastalık aktivitesi orta düzeyde, %50,0'ının (n=19) hastalık aktivitesi hafif düzeyde ve %42,1'inin (n=16) remisyonda olduğu izlendi. Adalimumab tedavisinden önce %31,6'sının (n=12) ağır hastalık aktivitesinde olup tedavi sonrası hastalık aktivitesi ağır olan hasta olmaması, tedaviden önce hastalık aktivitesi orta düzeyde olan %55,3 (n=21) hasta varken tedavi sonrası hastalık aktivitesi orta düzeyde olan hasta sayısının %7,9 (n=3) olması ve tedaviden önce remisyonda olan hasta yokken tedavi sonrasında %42,1'inin (n=16) remisyonda olması nedeniyle tedavi öncesi ile kıyaslandığında tedavi sonrasında Crohn hastalığı aktivite indeksine göre hastalık aktivite düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Adalimumab tedavisi almış Crohn hastalarının Crohn hastalığı aktivite indeksinin karşılaştırılması (n=38)

	Tedavi öncesi CHAI n (%)	Tedavi sonrası CHAI n (%)	p değeri
Ağır (>450)	12 (%31,6)	0 (%0,0)	<0,001
Orta (220-450)	21 (%55,3)	3 (%7,9)	<0,001
Hafif (150-220)	5 (%13,2)	19 (%50,0)	<0,001
Remisyonunda (<150)	0 (%0,0)	16 (%42,1)	<0,001

İnfliksimab tedavisi almış CH'nın tedaviden önce %50,0'ının (n=8) hastalık aktivitesi ağır düzeyde, %43,8'inin (n=7) hastalık aktivitesi orta düzeyde, %6,2'sinin (n=1) hastalık aktivitesi hafif düzeyde olduğu ve remisyonunda hasta olmadığı izlendi. İnfliksimab tedavisinden sonra ise %62,5'inin (n=10) remisyonunda olduğu, %31,25'inin (n=5) hastalık aktivitesinin hafif olduğu, %6,25'inin (n=1) hastalık aktivitesinin orta olduğu ve hastalık aktivitesi ağır olan hastanın olmadığı izlendi. Tedaviden önce hastaların %43,8'inde (n=7) hastalık aktivitesi orta düzeydeyken tedaviden sonra %6,2'ye (n=1) düşmüştü. Tedavi öncesinde %50,0 (n=8) hastanın hastalık aktivitesi ağır olmasına rağmen infliksimab tedavisinden sonra ağır hastalık aktiviteli hasta yoktu ve tedaviden önce remisyonunda hasta yokken tedaviden sonra %62,5 (n=10) hastanın remisyonunda olduğu izlendi. İnfliksimab tedavisinden sonra tedavi öncesine göre remisyonadaki hasta sayısında artma, orta ve ağır hastalık aktiviteli hasta sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05) (Tablo 15).

Tablo 15. İnfliksimab tedavisi almış Crohn hastalarının Crohn hastalığı aktivite indeksinin karşılaştırılması (n=16)

	Tedavi öncesi CHAI n (%)	Tedavi sonrası CHAI n (%)	p değeri
Ağır (>450)	8 (%50,0)	0 (%0,0)	<0,001
Orta (220-450)	7 (%43,8)	1 (%6,25)	<0,001
Hafif (150-220)	1 (%6,2)	5 (%31,25)	<0,001
Remisyonunda (<150)	0 (%0,0)	10 (%62,5)	<0,001

Adalimumab tedavisi almış ülseratif kolit hastalarında inflamasyon parametreleri olan eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, lökosit düzeyleri ve nötrofil/lenfosit oranı tedavi öncesi ve tedavi sonrasında kıyaslandığında tedavi sonrasında anlamlı derecede düşük izlendi (p<0,05) (Tablo 16). Adalimumab tedavisi almış ülseratif kolit hastalarının tedaviden önceki ve tedaviden sonraki hemoglobin

değerleri kıyaslandığında tedaviden sonra tedaviden öncekine göre anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi ($p<0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Adalimumab almış ülseratif kolit hastalarının laboratuvar verileri (n=13)

	Tedavi öncesi Medyan (min-max)	Tedavi sonrası Medyan(min-max)	p-değeri
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	49,0 (10-117)	15,0 (3-25)	0,001
C-reaktif protein (mg/dl)	20,0 (3-200)	3 (3-17)	0,003
Hemoglobin (g/dl)	11,0 (8-13)	12,0 (10-15)	0,006
Lökosit (mm^3)	7600,0 (4110-16500)	6810,0 (2750-11170)	0,007
Nötrofil/Lenfosit oranı	0,71 (0,84-0,45)	0,49 (0,75-0,33)	0,003

İnfliksimab tedavisi almış ülseratif kolit hastalarında inflamasyon parametreleri olan sedimentasyon, C-reaktif protein, lökosit düzeyleri ve nötrofil/lenfosit oranı tedavi öncesi ve tedavi sonrasında kıyaslandığında tedavi sonrasında anlamlı derecede düşük izlendi ($p<0,05$) (Tablo 17). İnfliksimab tedavisi almış ülseratif kolit hastalarının tedaviden önceki ve tedaviden sonraki hemoglobin değerleri kıyaslandığında tedaviden sonra tedaviden öncekine göre anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi ($p<0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. İnfliksimab tedavisi almış ülseratif kolit hastalarının laboratuvar verileri

	Tedavi öncesi Medyan(min-max)	Tedavi sonrası Medyan(min-max)	p-değeri
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	48,0 (9-78)	13,0 (4-20)	0,001
C-reaktif protein (mg/dl)	13,0 (3-97)	3,0 (3-14)	0,005
Hemoglobin (g/dl)	12,0 (12-14)	13,0 (11-15)	0,007
Lökosit (mm^3)	7500,0 (5930-14160)	6220,0 (4220-9030)	0,001
Nötrofil/Lenfosit oranı	0,73 (0,84-0,49)	0,52 (0,65-0,31)	0,003

Adalimumab tedavisi almış Ülseratif kolit hastalarının tedaviden önce %46,2' si (n=6) ağır seyrederken, %46,2' sinin (n=6) hastalık aktivitesi orta düzeyde, %7,6' sinin (n=1) hastalık aktivitesi hafif düzeydeydi. Adalimumab tedavisi sonrasında ise

hastalık aktivitesi ağır düzeyde olan hiç hasta yokken, %15,4' ünün (n=2) hastalık aktivitesi orta düzeyde, %84,6' sının (n=11) hastalık aktivitesi hafif düzeyde olduğu izlendi. Adalimumab tedavisinden önce %46,2' sinin (n=6) ağır hastalık aktivitesinde olup tedavi sonrası hastalık aktivitesi ağır olan hasta olmaması, tedaviden önce hastalık aktivitesi orta düzeyde olan %46,2 (n=6) hasta varken tedavi sonrası hastalık aktivitesi orta düzeyde olan hasta sayısının %15,4 (n=2) olması nedeniyle tedavi öncesi ile kıyaslandığında tedavi sonrasında Truelove-wittz indeksine göre hastalık aktivite düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Adalimumab tedavisi almış Ülseratif kolit hastalarının Truelove-wittz indeksinin karşılaştırması (n=13)

	Tedavi öncesi Truelove-wittz indeksi n (%)	Tedavi sonrası Truelove-wittz indeksi n (%)	p-değeri
Ağır	6 (46,2)	0 (%0,0)	<0,001
Orta	6 (%46,2)	2 (%15,4)	<0,001
Hafif	1 (%7,6)	11 (%84,6)	<0,001

İnfliksimab tedavisi almış ülseratif kolit hastalarının tedaviden önce %38,5'i (n=5) ağır seyrederken, %53,8'inin (n=7) hastalık aktivitesi orta düzeyde, %7,7'sinin (n=1) hastalık aktivitesi hafif düzeydeydi. İnfliksimab tedavisi sonrasında ise hastalık aktivitesi ağır düzeyde olan hiç hasta yokken, %15,4'ünün (n=2) hastalık aktivitesi orta düzeyde, %84,6'sının (n=11) hastalık aktivitesi hafif düzeyde olduğu izlendi. İnfliksimab tedavisinden önce %38,5'inin (n=5) ağır hastalık aktivitesinde olup tedavi sonrası hastalık aktivitesi ağır olan hasta olmaması, tedaviden önce hastalık aktivitesi orta düzeyde olan %53,8 (n=7) hasta varken tedavi sonrası hastalık aktivitesi orta düzeyde olan hasta sayısının %15,4 (n=2) olması nedeniyle tedavi öncesi ile kıyaslandığında tedavi sonrasında Truelove-wittz indeksine göre hastalık aktivite düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. İnfliksimab tedavisi almış ülseratif kolit hastalarının Truelove-wittz indeksinin karşılaştırması (n=13)

	Tedavi öncesi Truelove-wittz indeksi n (%)	Tedavi sonrası Truelove-wittz indeksi n (%)	p-değeri
Ağır	5 (%38,5)	0 (%0,0)	<0,001
Orta	7 (%53,8)	2 (15,4)	<0,001
Hafif	1 (%7,7)	11 (84,6)	<0,001

Ülseratif kolit hastalarının %23,1'i (n=6) proktit, %50,0'ı (n=13) sol kolit, %29,9'unun (n=7) pankolit olduğu tespit edildi. Crohn hastalarının %14,8'inin (n=8) üst gastrointestinal sistem, %42,6'sının (n=23) ileal, %14,8'inin (n=8) kolonik, %27,8'inin (n=15) ileokolonik tutulumun olduğu tespit edildi (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların tutulum yerlerine göre sınıflandırılması (n=80)

Hastalık tutulum yeri		
Crohn hastaları (n=54)	Üst GİS	8 (%14,8)
	İleal	23 (% 42,6)
	Kolonik	8 (% 14,8)
	İleokolonik	15 (% 27,8)
Ülseratif kolit hastaları (n=26)	Proktit	6 (% 23,1)
	Sol kolit	13 (% 50,0)
	Pankolit	7 (% 29,9)

Crohn hastalarından anti-TNF tedavi alanlar hastalık tutulum bölgelerine göre sınıflandırılarak eritrosit sedimantasyon hızı, C-reaktif protein, lökosit ve nötrofil/lenfosit düzeyleri tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında kıyaslandı. Crohn hastalarının üst GİS tutulumu olan %14,8'inde (n=8), ileal tutulum olan %42,6'sında (n=23) ve ileokolonik tutulum olan %27,8'inde (n=15) eritrosit sedimantasyon hızı, C-reaktif protein, lökosit ve nötrofil/lenfosit oranı düzeyleri anti-TNF tedavisi öncesi ile kıyaslandığında tedavi sonrasında anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0,05$). Crohn hastalarından kolonik tutulumun olduğu %14,8'inde (n=8) ise eritrosit sedimantasyon hızı, C-reaktif protein, lökosit ve nötrofil/lenfosit oranı düzeylerinde Anti-TNF tedavi öncesi ile kıyaslandığında tedavi sonrasında anlamlı düzeyde düşme olmadı ($p>0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Anti-TNF tedavisi alan Crohn Hastalarının tutulum yerlerine göre kıyaslanması (n=54)

Tutulum yeri		Anti-TNF tedavisi öncesi medyan (min-max)	Anti-TNF tedavisi sonrası medyan (min-max)	P değeri
Üst GIS (n=8) (%14,8)	Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	58,8 (20-104)	36,5 (9-95)	0,004
	C-reaktif protein (mg/dl)	62,3 (5-127)	34,2 (9-78)	<0,001
	Lökosit (mm3)	11500,0 (4100-22400)	6540 ,0 (4520-10150)	<0,001
	Nötrofil/Lenfosit Oranı	0,76 (0,38-0,89)	0,62 (0,27-0,84)	0,002
İleal (n=23) (% 42,6)	Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	59,9 (16-95)	37,2 (16-75)	0,003
	C-reaktif protein (mg/dl)	67,9 (9-112)	34,5 (5-102)	<0,001
	Lökosit (mm3)	10950,0 (4300-18000)	6750 ,0 (4230-12200)	<0,001
	Nötrofil/Lenfosit Oranı	0,68 (0,41-0,80)	0,58 (0,22-0,77)	0,007
Kolonik (n=8) (% 14,8)	Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	52,1 (30-75)	48,6 (34-68)	0,14
	C-reaktif protein (mg/dl)	37,3 (18-63)	33,5 (15-57)	0,09
	Lökosit (mm3)	7460,0 (5200-13600)	6980,0 (4140-11400)	0,23
	Nötrofil/Lenfosit Oranı	0,36 (0,24-0,48)	0,32 (0,20-0,44)	0,26
İleokolonik (n=15) (% 27,8)	Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	49,5 (14-87)	34,2 (11-68)	0,006
	C-reaktif protein (mg/dl)	61,2 (11-94)	30,6 (7-63)	<0,001
	Lökosit (mm3)	25400,0 (7350-32500)	9540 ,0 (4520-14250)	<0,001
	Nötrofil/Lenfosit Oranı	0,59 (0,25-0,83)	0,43 (0,17-0,79)	0,003

Ülseratif kolit hastalarından anti-TNF tedavi alanlar hastalık tutulum bölgelerine göre sınıflandırılarak eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, lökosit ve nötrofil/lenfosit oranı düzeyleri anti-TNF tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında kıyaslandı. Ülseratif kolit hastalarının proktit olan %23,1’inde (n=6) ve sol kolit olan %50,0’ında (n=13) eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, lökosit ve nötrofil/lenfosit oranı anti-TNF tedavisi öncesi ile kıyaslandığında tedavi sonrasında anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0,05$). Ülseratif kolit hastalarından pankolit olan %29,9’unda (n=7) ise eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, lökosit ve

nötrofil/lenfosit oranı düzeylerinde anti-TNF tedavisi öncesi ile kıyaslandığında tedavi sonrasında anlamlı düzeyde düşme olmadı ($p>0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Ülseratif kolit hastalarının anti-TNF tedavisi alanların tutulum yerlerine göre kıyaslanması (n=26)

Tutulum yeri		Anti-TNF Tedavisi öncesi medyan (min-max)	Anti-TNF Tedavisi sonrası medyan (min-max)	P değeri
Proktit (n=6) (% 23,1)	Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	61,9 (25-114)	46,2 (9-95)	<0,001
	C-reaktif protein (mg/dl)	57,7 (7-96)	29,8 (9-78)	<0,001
	Lökosit (mm ³)	16500,0 (4000-34300)	5950,0 (3520-12350)	<0,001
	Nötrofil/Lenfosit Oranı	0,61 (0,26-0,79)	0,38 (0,19-0,62)	<0,001
Sol kolit (n=13) (% 50,0)	Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	42,6 (26-75)	25,8 (16-61)	0,002
	C-reaktif protein (mg/dl)	55,6 (33-92)	46,8 (12-86)	0,005
	Lökosit (mm ³)	16500,0 (3800-25000)	7360,0 (4000-13100)	<0,001
	Nötrofil/Lenfosit Oranı	0,53 (0,35-0,71)	0,38 (0,26-0,55)	0,003
Pankolit (n=7) (% 29,9)	Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	33,4 (18-66)	30,5 (14-54)	0,08
	C-reaktif protein (mg/dl)	56,6 (18-63)	54,2 (25-87)	0,12
	Lökosit (mm ³)	9650,0 (4200-13500)	8900,0 (4600-12700)	0,09
	Nötrofil/Lenfosit Oranı	0,42 (0,27-0,58)	0,38 (0,20-0,54)	0,22

Non-penetrant, non-striktürlü Crohn hastalarından adalimumab tedavisi alanların %56,2'sinin (n=9), infliksimab tedavisi alanların %60,0'nın anti-TNF tedaviden sonra karın ağrısı, ateş, ishal şikayetleri geriledi ve kliniği iyileşti. Striktürlü Crohn hastalarından adalimumab tedavisi alanların %60,0'nın (n=6), infliksimab tedavisi alanların %66,7'sinin (n=2) anti-TNF tedaviden sonra darlığa bağlı bulantı, kusma, karın ağrısı, kramp şikayetleri geriledi. Crohn hastalarının %25,0'ında (n=20) fistül gelişti ve fistülizan Crohn hastalığı olarak takip edildi. Fistülizan Crohn hastalarının %60,0'ı (n=12) adalimumab, %40,0'ı (n=8) infliksimab tedavisi almıştı. Adalimumab tedavisi alan fistülizan Crohn hastalarının %58,4'ünün (n=7) fistülü iyileşti, %41,6'sının (n=5) iyileşmedi. İnfliksizimab tedavisi alan

fistülizan Crohn hastalarının %62,5'inin (n=5) fistülü iyileşti, %37,5'inin (n=3) iyileşmedi (Tablo 23).

Tablo 23. Davranışa göre sınıflanan Crohn hastalarının iyileşme oranı verileri (n=54)

		Anti-TNF tedavi sonrası iyileşenler	Anti-TNF tedavi sonrası iyileşmeyenler
Non-penetran, non-striktürlü Crohn hastaları (n=21) (%39)	Adalimumab alanlar (n=16) (%76,2)	9 (%56,2)	7 (%43,8)
	İnfliksimab alanlar (n=5) (%23,8)	3 (%60,0)	2 (%40,0)
Striktürlü Crohn hastaları (n=13) (%24)	Adalimumab alanlar (n=10) (%76,9)	6 (%60,0)	4 (%40,0)
	İnfliksimab alanlar (n=3) (%23,1)	2 (%66,7)	1 (%33,3)
Fistülizan Crohn hastaları (n=20) (%37)	Adalimumab alanlar (n=12) (%60)	7 (%58,4)	5 (%41,6)
	İnfliksimab alanlar (n=8) (%40)	5 (%62,5)	3 (%37,5)

Crohn hastalarının %24,0'ının (n=13) ve ülseratif kolit hastalarının %46,1'inin (n=12) anti-TNF tedavisinden önce yapılmış kolonoskopi bulguları ile anti-TNF tedaviden en az 3 ay sonra yapılmış kolonoskopi bulguları kıyaslandı. Diğer hastaların anti-TNF tedavi sonrası kolonoskopi sonuçları olmadığı için bakılamadı. Kolonoskopi sonuçları kıyaslanan Crohn hastalarının tedaviden önce kolonoskopisinde aftöz ülserler, erozyonlar, fistül varken adalimumab tedavisi alanların %57,2'sinin (n=4), infliksimab tedavisi alanların %83,3'ünün (n=5) tedavi sonrasında kolonoskopi bulguları düzelmişti. Kolonoskopi sonuçları kıyaslanan ülseratif kolit hastalarının ise tedaviden önce kolonoskopilerinde aftöz ülserler, aktif kolit, psödopolipler varken adalimumab tedavisi alanların %50,0'ında (n=4) ve infliksimab alanların %50,0'ında (n=2) tedavi sonrasında kolonoskopilerindeki bulgular düzelmişti (Tablo 24).

Tablo 24. Kolonoskopi verilerinin anti-TNF tedavi öncesi ile tedavi sonrası kıyaslanması

		Kolonoskopide iyileşme olanlar	Kolonoskopide iyileşme olmayanlar
Kolonoskopisi kıyaslanan Crohn hastaları (n=13) (%24,0)	Adalimumab alanlar (n=7) (%53,9)	4 (%57,2)	3 (42,8)
	İnfliksimab alanlar (n=6) (%46,1)	5 (83,3)	1 (%16,7)
Kolonoskopisi kıyaslanan ülseratif kolit hastaları (n=12) (%46,1)	Adalimumab alanlar (n=8) (%66,7)	4 (%50,0)	4 (%50,0)
	İnfliksimab alanlar (n=4) (%33,3)	2 (%50,0)	2 (%50,0)

Crohn hastalarından adalimumab tedavisi alanların %42,1'inin (n=16) remisyona girdiği ve infliksimab tedavisi alanların %62,5'inin (n=10) remisyona girdiği izlendi. Ülseratif kolit hastalarından adalimumab tedavisi alanların ve infliksimab tedavisi alanların remisyona girme oranı %84,6 (n=11) olarak izlendi. Crohn hastalarından adalimumab tedavisi alanların 18,4'ünün (n=7) remisyona girdikten sonra tekrar nüks ettiği ve infliksimab tedavisi alanların %25,0'ının (n=4) remisyona girdikten sonra tekrar nüks ettiği izlendi. Ülseratif kolit hastalarından hem adalimumab alanların hem de infliksimab alanların remisyona girdikten sonra %15,4'ünde (n=2) tekrar nüks geliştiği izlendi (Tablo 25).

Tablo 25. Remisyona girme oranı ve nüks gelişme oranı verileri

		Remisyona girenler	Remisyona girmeyenler	Nüks gelişenler	Nüks gelişmeyenler
Crohn hastaları (n=54)	Adalimumab alanlar (n=38)	16 (%42,1)	22 (%57,9)	7 (%18,4)	31 (%81,6)
	İnfliksimab alanlar (n=16)	10 (%62,5)	6 (%37,5)	4 (%25,0)	12 (%75,0)
Ülseratif kolit hastaları (n=26)	Adalimumab alanlar (n=13)	11 (%84,6)	2 (%15,4)	2 (%15,4)	11 (%84,6)
	İnfliksimab alanlar (n=13)	11 (%84,6)	2 (%15,4)	2 (%15,4)	11 (%84,6)

Adalimumab tedavisi almış hastaların %5,8'inde (n=3) hafif düzeyde reaksiyon (bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi, ürtiker, allerji) gelişmesi üzerine ilacın infüzyon hızı yavaşlatıldı ve tedaviye antihistaminik eklendi. Bu hastaların %3,9'unda (n=2) infüzyon hızının yavaşlatılması ve antihistaminik tedavinin eklenmesi üzerine reaksiyon hafif seyrettiği için adalimumab tedavisine edildi. Adalimumab tedavisi alanların %1,9'unda (n=1) infüzyon hızının yavaşlatılmasına ve antihistaminik tedavi eklenmesine rağmen yeterli yanıt alınamadığı için adalimumab tedavisi kesilip yerine infliksimab tedavisi başlandı. Adalimumab alan hastaların %3,9'unun (n=2) lökopeni gelişmesi nedeniyle tolere edemediği ve bu hastalarda doz %25 oranında düşülerek devam edildiği ve ılımlı lökopeninin seyrettiği izlendi. Adalimumab tedavisi almış hastaların %5,8'inde (n=3) şiddetli reaksiyon (hipotansiyon, nefes darlığı, göğüs ağrısı) geliştiği ve tedaviye oksijen inhalasyonu, asetaminofen ve hidrokortizon eklenmesine rağmen hastaların %3,9'unun (n=2) yanıt vermeyerek başka anti-TNF ilaç tedavisine başlandığı tespit edildi. İnfliksizimab alan hastalardan %13,8'i (n=4) hafif düzeyde reaksiyon (bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi, ürtiker, allerji) nedeniyle tolere edemedi ve bu hastaların %6,9'unda (n=2) infüzyon hızı yavaşlatılarak ve tedaviye antihistaminik eklenerek devam edildi, %6,9'unda (n=2) başka anti-TNF tedavisine başlandı. İnfliksizimab tedavisi alan hastaların %6,9'unda (n=2) şiddetli reaksiyon (hipotansiyon, nefes darlığı, göğüs ağrısı) gelişti ve bu hastaların %3,4'ünde (n=1) infliksizimab kesildi ve %3,4'ünde (n=1) asetaminofen, mayi tedavisi ve hidrokortizon eklenerek tedaviye devam edildi. Crohn hastalarından adalimumab tedavisi alanların %13,1'inin (n=5), infliksizimab tedavisi alanların %25,0'ının (n=4) ilacı tolere edemediği; ülseratif kolit hastalarından adalimumab tedavisi alanların %23,1'inin (n=3), infliksizimab tedavisi alanların %15,4'ünün (n=2) ilacı tolere edemediği tespit edildi (Tablo 26).

Tablo 26. Adalimumab ve infliksizimab alan hastaların ilacı tolerasyon durumu verileri (n=80)

		Tolere edenler	Tolere edemeyenler
Crohn hastaları (n=54)	Adalimumab alanlar (n=38)	33 (%86,9)	5 (%13,1)
	İnfliksizimab alanlar (n=16)	12 (%75,0)	4 (%25,0)
Ülseratif kolit hastaları (n=26)	Adalimumab alanlar (n=13)	10 (%76,9)	3 (%23,1)
	İnfliksizimab alanlar (n=13)	11 (%84,6)	2 (%15,4)

Adalimumab tedavisi alan hastaların %5,8'inde (n=3) allerji, %5,8'inde (n=3) lenfadenopati, %3,8'inde (n=2) lökopeni ve %1,9'unda (n=1) tüberküloz gelişti. İnfliksimab tedavisi alan hastaların %13,6'sında (n=4) allerji, %6,8'inde (n=2) lenfadenopati, %6,8'inde (n=2) lökopeni ve %3,4'ünde (n=1) tüberküloz gelişti. Allerji gelişenlerde tedaviye antihistaminik eklendi ve anti-TNF ilacın infüzyon hızı yavaşlatıldı. Adalimumab tedavisi alan hastaların %2,5'inde (n=2) ve infliksimab tedavisi alan hastaların %1,25'inde (n=1) allerjik reaksiyonun devam etmesi üzerine başka anti-TNF ilaç başlandı. Lökopeni gelişen hastalarda doz yaklaşık olarak %25 oranında düşürüldü ve anti-TNF ilaca devam edildi. Adalimumab tedavisi alan hastaların %1,9'unda (n=1) ve infliksimab tedavisi alan hastaların %3,4'ünde (n=1) tüberküloz nedeniyle anti-TNF ilaç kesildi (Tablo 27).

Tablo 27. Adalimumab ve İnfliksimab alan hastalarda görülen yan etkilerin verileri

	Adalimumab alanlar (n=51)	İnfliksimab alanlar (n=29)
Allerji	3 (%5,8)	4 (%13,6)
Lenfadenopati	3 (%5,8)	2 (%6,8)
Lökopeni	2 (%3,8)	2 (%6,8)
Tüberküloz	1 (%1,9)	1 (%3,4)

4. TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastalıkları genetik olarak yatkın kişilerde, nedeni ve mekanizması tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, remisyon ve alevlenme dönemleriyle karakterize inflamatuvar bir hastalık grubudur (1, 2).

İnflamatuvar barsak hastalığı terimi ülseratif kolit ve Crohn hastalığını içermektedir (1-3). Ülseratif kolit kronik, tekrarlayan, sadece kolon mukozasında, diffüz inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Ülseratif kolit değişmez bir kural olarak rektumu tutar ve proksimale doğru ilerleyerek kolonun bir kısmını veya hepsini tutar. Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal kanalı tutabilen yama tarzında transmural inflamasyon ile karakterizedir (1-4).

İnflamatuvar hastalıkların tanısında, hastalık şiddetini belirlemede ve hastalıkların tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı ve tam kan sayımı kullanılmaktadır. Akut faz yanıtının bir parçası olarak lökositoz görülebilir. Lökositoz, C-reaktif protein, nötrofil/lenfosit oranı, eritrosit sedimentasyon hızı gibi parametrelerde artma hastalığın aktivite derecesini göstermede kullanılan önemli belirteçlerdir (9).

İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda gözlenen aneminin nedeni kronik kan kaybı, vitamin B12 ve folik asit eksikliği veya kullanılan ilaçların kemik iliğinde yaptığı supresyondur. Bu hastalarda gelişen anemi hastalığın şiddeti ve süresi ile ilişkilidir (9).

Anemi hastalık şiddeti ile ilişkilendirildiğinden çalışmamızda adalimumab ve infliksimab tedavisinden önceki ve tedaviden sonraki hemoglobin düzeylerini karşılaştırdık. Hemoglobin düzeylerinin Crohn hastalarında ve ülseratif kolit hastalarında tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlendi.

Adalimumab ve infliksimabın inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda tedaviye yanıtını değerlendirmek amacıyla inflamatuvar barsak hastalığının şiddetini tayinde kullanılan lökosit, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein düzeylerini ve nötrofil/lenfosit oranı değerlerini tedavi öncesinde ve sonrasında kıyasladık. Adalimumab ve infliksimab tedavisi almış hem ülseratif kolit hastalarında hem de Crohn hastalarında lökosit, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve

nötrofil/lenfosit oranı düzeylerinin tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı derecede düşük olduğu izlendi.

İnflamatuvar barsak hastalıklarında tanının gecikmesi ve yetersiz tedavi yüksek morbidite, mortalite ve sağlık harcamalarında ciddi artışlara neden olmaktadır. Bu nedenle bu hastalara zamanında tanı konulmalı ve hastalığın aktivasyonunu gösteren parametreler dikkatle takip edilmelidir. İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda, hastalığın ciddiyetinin ve aktivitesinin belirlenmesi, hastalığa yaklaşımda, tedavinin şekillenmesinde, tedaviye verilen yanıtın takip edilmesinde ve prognozun değerlendirilmesinde büyük önem taşımaktadır. Aktivasyonu göstermek için kullanılacak test non invaziv olmalı, kolay uygulanabilmeli, ucuz olmalı, hastalığın aktivasyonunu doğru yansıtmalı, hastalığa spesifik olmalı ve hastalarda hastalığın relaps durumunu gösterebilmelidir. Crohn hastalığının klinik şiddetini belirlemek için çoğunlukla Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CHAI) kullanılır (109). Yerine sayısız alternatif indeks kullanılmış olmasına rağmen hiçbirinin buna üstünlüğü olduğu kabul edilmemiştir (109). Ülseratif kolit aktivitesini tanımlayan kriterler ilk olarak Truelove ve Witts tarafından tanımlanmıştır (110). Hastalık aktivitesi Truelove-Witts indeksinde ishal, dışkıda kan, ateş, anemi, nabız değerlerine göre hafif-orta-ağır olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmamızda literatürdekine benzer şekilde hastalık aktivitesini değerlendirmek için Crohn hastalarında Crohn hastalığı aktivite indeksini ve Ülseratif kolit hastalarında Truelove-Wittz aktivite indeksini kullandık. Crohn hastalarında adalimumab ve infliksimab tedavisine yanıtı değerlendirmek için tedavi öncesi ile tedavi sonrası Crohn hastalığı aktivite indeksi düzeylerini kıyasladık. Crohn hastalarında Crohn hastalığı aktivite indeksi düzeylerinin adalimumab ve infliksimab tedavisinden sonra tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşük olduğu izlendi. Ülseratif kolit hastalarında adalimumab ve infliksimab tedavisine yanıtı değerlendirmek için tedavi öncesi ile tedavi sonrası Truelove-wittz aktivite indeksi düzeylerini kıyasladık. Ülseratif kolit hastalarında Truelove-Wittz aktivite indeksi düzeylerinin adalimumab ve infliksimab tedavisinden sonra tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü.

Her ne kadar ülseratif kolit ve Crohn hastalığı farklı iki klinik antite ise de, her iki hastalığın tedavisinde aynı ilaçlar kullanılır. Yapılan birçok araştırmaya rağmen

bu hastalar için spesifik bir tedavi yoktur. Tedavinin dayanak noktaları 5-ASA türevleri, kortikosteroid, immün modölatör ajanlar (6-merkaptopurin, azatiopurine ve metotrexate) ve biyolojik ajanlardır (114, 115). Biyolojik ajanlar kortikosteroide bağımlı veya refrakter hastalık olduğunda etkilidir ve hastalığın doğal seyrinde düzelmeye neden olur. Biyolojik ajan olarak anti-TNF etkililer (Adalimumab, İnfliximab, Golimumab, Sertolizumab) ve anti-integrinler (Natalizumab ve Vedolizumab) kullanılmaktadır (115).

Adalimumab tedavisi 160 mg SC olarak başlanır, iki hafta sonra 80 mg SC ve iki hafta sonra 40 mg SC olarak devam edilir. İdame tedavide 2 haftada bir 40 mg SC uygulanır. Bu dozlar kullanıldığında ilk 4 haftada hastaların büyük çoğunluğunda remisyon sağlanabildiği gösterilmiştir (115, 117). İnfliximab 5 mg/kg IV infüzyon (0, 2 ve 6. haftalarda; daha sonra 8 haftada bir idame tedavi) uygulanır. ACCENT I çalışması infliksimab tedavisinin etkinliğini değerlendiren çok merkezli bir çalışmadır (116). Başlangıç klinik cevabının değerlendirildiği kolda çalışmaya alınan 573 hastanın %83'ünde cevap alınmıştır. Bu cevap hastaların %27'sinde 2. haftada, %69'unda 10. haftada görülmüş ve 10. haftada hastaların %38'i remisyona girmiştir. Bizim çalışmamızda ise Crohn hastalarının %83,3'ünde ve ülseratif kolit hastalarının %84,6'sında 4. haftada infliksimab tedavisine cevap alınmıştır. Çalışmamızdaki ülseratif kolit hastalarından infliksimab alanların %84,6'sı, Crohn hastalarının ise infliksimab alanların %62,5'i remisyona girmiştir. Ayrıca çalışmamızdaki Crohn hastalarının infliksimab alanların %25,0'ı, ülseratif kolit hastalarının %15,4'ü infliksimab tedavisini tolere edememiştir. İnfliximab tedavisine cevap oranı ACCENT I çalışması ile karşılaştırıldığında; ACCENT I çalışması ile tedaviye yanıt oranı yakın oranda olduğu görülmüş fakat tedaviye daha erken cevap alınmıştır. Remisyona girme oranları açısından ACCENT I çalışması ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda remisyona girme oranı daha yüksektir. Kore'de 2016 yılında toplam 317 hastayı içeren bir çalışmada infliksimab ile indüksiyon ve idame tedavisinin klinik sonuçları ve yanıt oranları değerlendirilmiştir (122). Bu hastalarda 14. haftada % 89,2'sinde klinik cevap alınmış, % 60,0 oranında remisyon gelişmiş ve hastaların %11'i infliksimab tedavisini tolere edememiştir. Korede 2016 yılında yapılmış bu çalışma ile kıyaslandığında ise bizim çalışmamızda infliksimab alanların

remisyona girme oranı daha yüksek, infliksimabı tolere edememe oranı daha yüksek ve infliksimab tedavisine yanıt oranı daha düşüktür.

Daha önce yapılmış faz 3 plasebo kontrollü bir çalışma olan CLASSIC I çalışmasında adalimumabın güvenlik ve etkinliği değerlendirilmiştir. Anti-TNF tedavisi naif Crohn hastalarından 299 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve plaseboya göre remisyon indüksiyonunda daha etkili olduğu görülmüştür (123). Bu çalışmada 4. haftada hastaların %36'sı remisyona girmiş ve %52'sinde tedaviye cevap alınmıştır. CLASSIC I çalışmasını takiben daha yakın zamanda yapılan CLASSIC II çalışması daha küçük, plasebo kontrollü, 55 hastayı içeren, randomize çalışmadır. Bu çalışmada 10. haftada hastaların %65'inde adalimumab tedavisine cevap alınmış, %46'sı remisyona girmiştir (124). Bizim çalışmamızda ise Crohn hastalarının %83,3'ünde ve ülseratif kolit hastalarının %84,6'sında 4. haftada cevap alınmıştır. Çalışmamızda adalimumab alanlardan ülseratif kolit hastalarının %84,6'sı, Crohn hastalarının %42,1'i remisyona girmiştir. CLASSIC I ve CLASSIC II çalışması ile kıyaslandığında; bizim çalışmamızda ülseratif kolit hastalarının remisyona girme oranı daha yüksek olmasına rağmen Crohn hastalarının remisyona girme oranı daha düşük olup adalimumab tedavisine yanıt oranı daha yüksektir.

Adalimumabın etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için çok merkezli (ABD, Kanada, Belçika ve Fransa'da 52 merkez), randomize, plasebo kontrollü GAIN çalışması yapılmıştır. Yetişkin 301 hasta dahil edilmiş ve 4. haftadaki remisyon oranları değerlendirilmiştir. Adalimumab grubundaki hastaların %21'i, plasebo grubundakilerin %7'si 4. haftada remisyona girmiştir. Adalimumab grubundaki hastaların %52'sinde, plasebo grubundaki hastaların %34'ünde 4. haftada tedaviye yanıt alınmıştır (125). Çalışmaya 135 hasta dahil edilmiş ve 12. haftalardaki mukozal iyileşme ve Crohn hastalığı aktivite indekslerine bakılmıştır. Hastaların %47'sinde 12. haftada Crohn hastalığı aktivite indeksi anlamlı düzeyde düşmüş ve %35'i remisyona girmiştir (126). GAIN ve EXTEND çalışması ile bizim çalışmamız kıyaslandığında, hem remisyona girme oranları hem de adalimumab tedavisine yanıt oranı çalışmamızda daha yüksek gözlenmiştir. 2018 yılında toplam 310 hastanın olduğu bir çalışma yapılmıştır. Hastaların 96. hafta sonunda %39,0'ında tedaviye cevap alınmış, %26,5'i remisyona girmiş ve hastaların %11'i ilacı tolere edemediği için çalışmadan çıkarılmıştır (127). Bizim çalışmamız ile karşılaştırıldığında; bu

çalışmada tedavi süresi daha uzun olup adalimumab tedavisine yanıt oranı ve remisyona girme oranı çalışmamızda daha yüksek olarak izlenmiştir. 2019 yılında yayınlanmış olan bir çalışmada adalimumab alan hastaların indüksiyon tedavisini takip eden 14. haftada Crohn hastalığı aktivite indeksleri ölçülerek remisyona girme oranlarına bakılmış ve plasebo ile tedavi edilenlerle kıyaslanmıştır. Hastaların %36'sı 4. haftada remisyona girmiş ve %9'u ilacı tolere edememiştir (128). Bu çalışma ile kıyaslandığında çalışmamızda adalimumab alan ülseratif kolit hastalarının remisyona girme oranı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda adalimumab tedavisi alan Crohn hastalarının %13,1'i, ülseratif kolit hastalarının %23,1'i ilacı tolere edememiştir. Adalimumab tedavisini tolere edemeyenlerin oranı 2018 ve 2019 yılında yayınlanan bu iki çalışmaya göre çalışmamızda daha yüksektir.

İnfliksimab tedavisinin fistülizan Crohn hastalarında etkinliğini değerlendirmek için 282 erişkin hasta dahil edilerek ACCENT II çalışması yapılmıştır. Bu çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır (129). ACCENT II çalışmasında 10. haftada infliksimab alan hastaların %60,7'sinin fistülleri kapanmıştır. Bizim çalışmamızda infliksimab tedavisi alan fistülizan Crohn hastalarının %62,5'inin fistülü iyileşmiştir. İnfliksimab tedavisi sonrası bizim çalışmamız ile ACCENT II çalışmasında ki fistül iyileşme oranlarının birbirine yakın olduğu görülmüştür. CHARM-I çalışması iki haftada bir 40 mg adalimumab alan hastaların %36'sında, haftalık 40 mg adalimumab alan hastaların %46'sında fistül kapanması ile sonuçlanan bir çalışmadır (130). Bizim çalışmamızda adalimumab tedavisi alan fistülizan Crohn hastalarının %58,4'ünün fistülü iyileştiğinden dolayı CHARM-I çalışmasına göre fistül iyileşme oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür.

İnfliksimab ile tedavi edilen 15 hastayı içeren bir çalışmada tüm hastalara 0, 24 ve 54. haftalarda kolonoskopi yapılmıştır. Hastaların % 53,3'ünde 24. haftada ve % 60'ında 54. Haftada tam mukozal iyileşme sağlanmıştır (131). Bizim çalışmamızda tedaviden en az 3 ay sonra bakılan kolonoskopi verilerinde infliksimab tedavisi alan Crohn hastalarının %83,3'ünde, ülseratif kolit hastalarının %50,0'ında tedavi sonrasında kolonoskopide iyileşme olmuştur. Bu çalışmaya kıyasla bizim çalışmamızda, Crohn hastalarının kolonoskopide iyileşme oranları daha yüksek olup ülseratif kolit hastalarının daha düşüktür.

Adalimumab tedavisi alan hastalar ile yapılmış bir çalışmada 52. Haftada hastaların %49,5'inde kolonoskopide iyileşme izlenmiştir (132). Bizim çalışmamızda adalimumab tedavisi almış Crohn hastalarının %57,2'sinde, ülseratif kolit hastalarının %50,0'ında kolonoskopide iyileşme olup iyileşme oranı çalışmamızda daha yüksektir.

Crohn hastalığı olup infliksimab tedavisi alan 1459 hastanın ve adalimumab tedavisi alan 871 hastanın dahil edildiği anti-TNF ajanlarını karşılaştıran bir çalışma yapılmıştır. İnfliksimeab alan hastaların % 49'unda, adalimumab alanların % 47'sinde 26 haftalık tedaviden sonra Anti-TNF tedaviye yanıt alınmış ve adalimumab ve infliksimeab arasında etkinlikte anlamlı bir fark olmadığı izlenmiştir (133). Crohn hastalarından ileum, kolon ve ileokolonik tutulum olanlarda anti-TNF tedavisine yanıt alınmış olup üst GİS tutulumu olanlarda yanıt alınamamıştır. Ülseratif kolit hastalarında proktit olanlarda, sol kolon tutulumu olanlarda ve pankolit olanlarda anti-TNF tedaviye yanıt alınmıştır (133). Bizim çalışmamızda ülseratif kolit hastalarından hem adalimumab alanların hem de infliksimeab alanların %84,6'sında anti-TNF tedavisine yanıt alındığı görülmüştür. Crohn hastalarının ise infliksimeab alanların %62,5'inde, adalimumab alanların %42,1'inde Anti-TNF tedaviye yanıt alınmış ve infliksimeab alanlarda adalimumab alanlara kıyasla daha fazla Anti-TNF tedavisine yanıt alınmıştır. Çalışmamızdaki Crohn hastalarının üst GİS, ileum ve kolon tutulumu olanlarda anti-TNF tedaviye yanıt alınırken, kolonik tutulum olanlarda yanıt alınamamıştır. Çalışmamızdaki ülseratif kolit hastalarından proktit ve sol kolon tutulumu olanlarda anti-TNF tedaviye yanıt alınmış olup pankolit olanlarda yanıt alınamamıştır.

Crohn hastalığı olan 115 hastayı içeren bir çalışmada infliksimeab tedavisini bırakanların %44'ünde 1 yıl sonra nüks izlenmiştir (134). Anti-TNF tedavisini bırakan klinik remisyonda olan bu hastaların yüzde 50'sinde iki yıl içinde relaps görülmüştür (135). Çalışmamızda tedavinin 24. haftasında nüks gelişenlerin oranı ülseratif kolit hastalarında %15,4, Crohn hastalarında %20,4 olup hem ülseratif kolit hastalarında hem de Crohn hastalarında daha erken ve yüksek oranda nüks gelişmiştir.

Biyolojik ajanlarla tedavi sırasında sık gözlenen yan etkiler ağrı, eritem, üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit, baş ağrısı ve deri döküntüleridir. Ürtiker,

transaminazlarda yükselme, püstüler dermatit, kaşıntı, anjiyoödem, trombositopeni, lökopeni nadiren görülür. Konjestif kalp yetmezliğinde kötüleşme, malignite riskinde artış ve tüberküloz reaktivasyonu çok nadir olarak bildirilmiştir (136, 137).

İnfliksımab tedavisi alan Crohn hastaları ile yapılan ve 297 hastanın olduğu bir çalışmada yan etkiler gözden geçirilmiştir (138). Hastalara ortalama dört infüzyon uygulanmış ve 14 ay takip edilmiştir. Hastaların %6'sında akut infüzyon reaksiyonları, %15'inde ciddi reaksiyon, %3'ünde solunum problemleri, %2'sinde lenfoma, %2'sinde malignite ve %0,3'ünde anafilaktoid reaksiyon meydana gelmiştir. Hastalarda gastrointestinal kanama, sepsis, malignite nedeniyle toplam 4 ölüm gözlenmiştir (138). ESPRİT adalimumabın uzun dönem etkinlik ve güvenlik verilerini inceleyen, faz 4, çok merkezli, gözlemsel bir çalışmadır (139). Bu çalışmada hastaların %8,2'sinde infüzyon reaksiyonu, %3'ünde enfeksiyon, %2,5'inde malignite görülmüştür. Bizim çalışmamızda adalimumab tedavisi almış hastaların %5,8'inde hafif düzeyde reaksiyon (bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi, ürtiker, allerji), %3,9'unda lökopeni, %5,8'inde şiddetli reaksiyon (hipotansiyon, nefes darlığı, göğüs ağrısı) geliştiği gözlenmiştir. İnfliksımab alan hastaların %13,8'inde hafif düzeyde reaksiyon (bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi, ürtiker, allerji), %6,9'unda şiddetli reaksiyon (hipotansiyon, nefes darlığı, göğüs ağrısı) gelişmiştir. Çalışmamızda yan etki oranlarında adalimumab alanlar ile infliksımab alanlar arasında anlamlı fark olmadığı ve allerji gelişme oranının infliksımab alanlarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu iki çalışma ile kıyaslandığında; bizim çalışmamızda daha az oranda, daha hafif yan etkiler görülmüş ve yan etkiler nedeniyle ölüm çalışmamızda görülmemiştir.

Çalışmamız ile literatürdeki çalışmalar arasındaki anti-TNF tedavisine yanıt, remisyona girme, kolonoskopide iyileşme oranları ve nüks oranlarındaki farklılık, hastaların özelliklerinde (etnik köken, biyolojik ajan tedavisi endikasyonları, hastalık şiddeti) veya çalışma tasarımındaki (çalışmaya dahil edilme, hastalık aktivitesi, tedavi süresi) farklılıklar ile ilgili olabilir. Anti-TNF tedavisini tolere edememe ve yan etki oranlarındaki fark muhtemelen tedavi süresi, hastaların ilaç allerji öyküsü, ilaç dozu ve bulunan ek kronik hastalıklar ile açıklanabilir.

Sonuç olarak adalimumab ve infliksımab tedavisinden sonra Crohn hastalığı olanlarda Crohn hastalığı aktivite indeksi, ülseratif kolit hastalarında Truelove-wittz

aktivite indeksi tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşüktür. Adalimumab ve infliksimab tedavisi sonrasında hastalık aktivasyonunda önemli olan eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, lökosit, nötrofil/lenfosit oranı gibi parametrelerde anlamlı düşme, hemoglobin düzeylerinde belirgin artış görüldüğünden ve hastalık aktivite düzeylerindeki bu anlamlı düşme nedeniyle hem adalimumab tedavisinin hem de infliksimab tedavisinin inflamatuvar barsak hastalığının tedavisinde aktif hastalığın iyileşmesi üzerine etkin rol oynadığı anlaşılmaktadır. Ayrıca ülseratif kolit hastalarından hem adalimumab alanlar hem de infliksimab alanlar birbirine yakın oranda remisyona girmiş olup Crohn hastalarının ise infliksimab alanlar adalimumab alanlara kıyasla daha fazla remisyona girmiştir. Hem ülseratif kolit hastalarında hem de Crohn hastalarında remisyona girenlerin bir kısmında tedaviden sonra nüks gelişmektedir. Adalimumab ve infliksimab tedavisinin güvenilirliği yüksek olup düşük oranda yan etkileri olmaktadır.

5. KAYNAKLAR

1. Papadakis MA, Mcphee SJ (eds), Lange Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi. Kaya M, Uçmak F, Ekin N, (Çeviren) s.634-645. Ankara, Akademisyen Tıp Kitabevi, 2016.
2. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 2018; 113: 481-517.
3. Berry SK, Melmed GY. Quality indicators in inflammatory bowel disease. Intest Res 2018; 16: 43-47.
4. Sands BE. From symptoms to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. Gastroenterology 2004; 126: 1518-1532.
5. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV. Incidence and prevalence of crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted county, Minnesota from 1970 through 2010. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15: 857-863.
6. Vermeire S, Rutgeerts P. Current status of genetics research in inflammatory bowel disease. Genes and Immunity 2005; 6: 637-645.
7. Göktürk S, Karaca Ç. İnflamatuvar barsak hastalıkları epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri 2012; 5: 11-16.
8. Ng SC, Shi HY, Hamidi N. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet 2018; 390: 2769-2778.
9. İnce MN, Eliott DE. Effective use of the laboratory in the management of patients with inflammatory bowel diseases. Gastroenterol Clin 2019; 48: 237-258.
10. Biroulet PL, Panés J, Sandborn WJ. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: current and future directions. Clin Gastroenterol Hepatol 2016; 14: 348-354.
11. Pace JL, Siegel CA. Beyond disease activity to overall disease severity in inflammatory bowel disease. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2: 624-626.
12. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-

intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 649–670.

13. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS. American Gastroenterological Association Institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017; 153: 827-834.
14. Dağlı Ü. İnflamatuvar barsak hastalıklarının epidemiyolojisi. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları El Kitabı. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Derneği Yayınları, 2006: 5-10.
15. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 1088–1103.
16. Sandler RS, Loftus EV. Epidemiology of inflammatory bowel diseases. Sartor RB, Sandborn WJ, (eds). *Kirsner's Inflammatory Bowel Disease*. Philadelphia: Saunders, 2003: 245 -262.
17. Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 379-389.
18. Colombel JF, Narula N, Biroulet PL. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017; 152: 351–361.
19. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C. Twin studies in inflammatory bowel disease-a review. *AJC* 2007; 6: 1-3.
20. Barret JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 2008; 40: 955-962.
21. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 3-9.
22. Satsangi J, Morecroft J, Shah NB. Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 3-18.
23. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 19: 2066-2078.

24. Dejong MJ, Huibregtse R, Masclee AM. Patient-reported outcome measures for use in clinical trials and clinical practice in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 648-663.
25. Lee SH, Kwon JE, Cho ML. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res* 2018; 16: 26–42.
26. Legaki E, Gazouli M. Influence of environmental factors in the development of inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 112–125.
27. Jones DT, Osterman MT, Bewtra M, Lewis JD. Passive smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2382-2393.
28. Cutolo M, Capellino S, Sulli A. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089: 538-547.
29. Sandborn WJ. The present and future of inflammatory bowel disease treatment. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 12: 438–441.
30. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2925-2931.
31. Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6296–6317.
32. Yamada A, Arakaki R, Saito M. Role of regulatory T cell in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2195–2205.
33. Kloet LC, Schagen SE, Berg VD. Growth failure as a symptom of inflammatory bowel disease. *Ned Tijdschr Geneesk* 2018; 19: 162-163.
34. Lago R, Iglesias FR, Nos P, Gisbert JP. Management of acute severe ulcerative colitis in Spain: A nationwide clinical practice survey. *Gastroenterol Hepatol* 2019; 42: 90-101.

35. Annese V, Duricova D, Rousseau GC. Impact of new treatments on hospitalisation, surgery, infection, and mortality in IBD: a focus paper by the epidemiology committee of ECCO. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 216–225.
36. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD. AGA clinical practice guidelines on the management of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2019; 156: 748-764.
37. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 384-413.
38. Jain S, Kedia S, Bopanna S. Faecal calprotectin and UCEIS predict short-term outcomes in acute severe colitis: prospective cohort study. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 1309-1316.
39. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606–1619.
40. Singh S, Feuerstein JD, Binion DG, Tremaine WJ. AGA technical review on the management of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2019; 156: 769–808.
41. Bryant RV, Costello SP, Schoeman S. Limited uptake of ulcerative colitis “treat to target” recommendations in real-world practice. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 599–607.
42. Cury DB, Oliveira R, Cury MS. Inflammatory bowel diseases: time of diagnosis, environmental factors, clinical course and management a follow-up study in a private inflammatory bowel disease center. *J Inflamm Res* 2019; 12: 127–135.
43. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1982-1992.
44. Santos RMD, Carvalho ATP, Silva KDS, Santos AHD, Sandinha MR. Inflammatory bowel disease: Outpatient treatment profile. *Arq Gastroenterol* 2017; 54: 96–100.
45. Biancone L, Annese V, Ardizzone S. Safety of treatments for inflammatory bowel disease: clinical practice guidelines of the Italian group for the study of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 338–358.

46. Hannauer SB. Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathogenesis, therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 3-9.
47. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Biroulet PL. Crohn's disease. *Lancet* 2017; 389: 1741–1755.
48. Chiba M, Nakane K, Komatsu M. Lifestyle medicine in inflammatory bowel disease. *Perm J* 2018; 22: 18-62.
49. Kaplan GG, Ng SC. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 307–316.
50. Repalust VN. Chronic inflammatory bowel diseases specific aspects of family physician care. *Acta Med Croatica* 2015; 69: 395–399.
51. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2018; 53: 305–353.
52. Auvin S, Molinie F, Rousseau GC. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 49-55.
53. Loftus EV, Schonfeld P. The epidemiology and natural history of Crohns disease in population based patient chorts from North America, a systemic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 51-60.
54. Dmochowska N, Wardill HR, Hughes PA. Advances in imaging specific mediators of inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 2471-2473.
55. Su HJ, Chiu YT, Chiu CT, Lin YC, Wang CY, Hsieh JY. Inflammatory bowel disease and its treatment in 2018: Global and Taiwanese status updates. *J Formos Med Assoc* 2019; 118: 1083-1092.
56. Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014; 147: 990–1007.

57. Levine A, Griffiths A, Markowitz J. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1314–1321.
58. Louis E, Collard A, Oger AF. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49: 777–782.
59. Singh S, Ding NS, Mathis KL. Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 783–792.
60. Kim HJ, Oh SH, Kim DY. Clinical characteristics and long-term outcomes of paediatric Crohn's disease: a single centre experience. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 157–164.
61. Herman Y, Rinawi F, Rothschild B, Nir O, Shamir R. The characteristics and long-term outcomes of pediatric Crohn's disease patients with peri-anal disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 1659–1665.
62. Malaty HM, Wei lo GH, Hou JK. Characterization and prevalence of spondyloarthritis and peripheral arthritis among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2017; 10: 259–263.
63. Long MD. Overview of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2019; 15: 161–163.
64. Heijde VD, Ramiro S, Landewe R. Update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 978–991.
65. Atay K, Eyvazov H, Bozcan S. The effect of concomitant ankylosing spondylitis on long-term outcome of patients with inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol* 2019; 30: 599–604.
66. Dar ER, Mazor Y, Karban A. Risk factors for low bone density in inflammatory bowel disease: use of glucocorticoids, low body mass index, and smoking. *Dig Dis* 2019; 37: 284–290.

67. Szafors P, Che H, Barnetche T. Risk of fracture and low bone mineral density in adults with inflammatory bowel diseases: A systematic literature review with meta-analysis. *Osteoporos Int* 2018; 29: 2389–2397.
68. Yao L, Wang H, Dong W. Efficacy and safety of bisphosphonates in management of low bone density in inflammatory bowel disease a meta-analysis. *Medicine* 2017; 96: 5861-5862.
69. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641-1657.
70. Pohjonen J, Nurmi R, Metso M. Inflammatory bowel disease in patients undergoing renal biopsies. *Clin Kidney J* 2019; 12: 645–651.
71. Gottlie M, Long B, Koyfman A. The evaluation and management of urolithiasis in the ED: A review of the literature. *Am J Emerg Med* 2018; 36: 699-706.
72. Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2009; 75: 585-595.
73. Moniuszko A, Sarnowska A, Rogowski W. Successful treatment of an enterovesical fistula due to Crohn's disease with stem cell transplantation. *Prz Gastroenterol* 2018; 13: 332–336.
74. Arjenaki GM, Nasri H, Kopaei RM. Nephrolithiasis as a common urinary system manifestation of inflammatory bowel diseases; a clinical review and meta-analysis. *J Nephropathol* 2017; 6: 264–269.
75. Denis MA, Cosyns JP, Persu A. Control of AA amyloidosis complicating Crohn's disease: a clinico-pathological study. *Eur J Clin Invest* 2013; 43: 292-301.
76. Guru PP, Jhansi LS, Rao PV. Pyoderma gangrenosum with inflammatory bowel disease. *J Evolution Med Dental Sci* 2015; 4: 489-492.
77. Soto LD. Diaminodiphenylsulfone and steroids in the treatment of pyoderma gangrenosum. *Int J Dermatol* 1970; 9: 293-300.
78. Pearson WA, Prentice DA, Sinclair DL. A novel topical therapy for resistant and early peristomal pyoderma gangrenosum. *Int Wound J* 2019; 16: 1136-1143.

79. Keiler S, Tyson P, Tamburro J. Metastatic cutaneous Crohn's disease in children: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 604-609.
80. Heath MS, Loayza AG. Insights into the pathogenesis of Sweet's syndrome. *Front Immunol* 2019; 10: 414-415.
81. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Crohn's disease and ulcerative colitis. *Intraocular Inflammation* 2016; 44: 719-729
82. Semeraro F, Morescalchia F, Cancarini A. Diabetic retinopathy, a vascular and inflammatory disease: therapeutic implications. *Diabetes and Metabolism* 2019; 45: 517-527.
83. Abdalla AO, Alluri D, Hassaballa M. A case of cerebral venous sinus thrombosis presenting during relapse of ulcerative colitis. *Am J Case Rep* 2019; 20: 419-422.
84. Kim D, Taleban S. A comprehensive review of the diagnosis and pharmacological management of Crohn's disease in the elderly population. *Drugs Aging* 2019; 36: 607-624.
85. Sengupta N, Yee E, Feuerstein JD. Colorectal cancer screening in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 980-989.
86. Assche VG, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 7-27.
87. Laube R, Liu K, Schifter M. Oral and upper gastrointestinal Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 355-364.
88. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative colitis. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 1357-1373.
89. Musci JO, Cornish JS, Däbritz J. Utility of surrogate markers for the prediction of relapses in inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol* 2016; 51: 531-547.
90. Shen B. Diagnosis and management of postoperative ileal pouch disorders. *Clin Colon Rectal Surg.* 2010; 23: 259-268.

91. Hood MM, Wilson R, Gorenz A. Sleep quality in ulcerative colitis: associations with inflammation, psychological distress, and quality of life. *Int J Behav Med* 2018; 25: 517–525.
92. Mumolo MG, Bertani L, Ceccarelli L. From bench to bedside: Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 3681–3694.
93. Prideaux L, Cruz DP, Ng SC, Kamm MA. Serological antibodies in inflammatory bowel disease systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1340-1355.
94. Yehuda SB, Axlerod R, Toker O. The association of inflammatory bowel diseases with autoimmune disorders: A report from the epi-IIRN. *J Crohn's Colitis* 2019; 13: 324–329.
95. Amorim BJ, Schaarschmidt BM, Grueneisen J. Nuclear medicine imaging of infection/inflammation by PET/CT and PET/MR. *Nuclear Med Infect Dis* 2019; 45: 213-235.
96. Antoni L, Nuding S, Wehkamp J. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1165–1179.
97. Raman SP, Horton KM, Fishman EK. Computed tomography of Crohn's disease: The role of three dimensional technique. *World J Radiol* 2013; 5: 193–201.
98. Hommes DW, Deventer SJ. Endoscopy in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004; 126: 1561-1573.
99. Park SH, Yang SK, Park SK. Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 125-130.
100. Rameshshanker R, Arebi N. Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 16: 201-211.
101. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 11-24.

102. Lord R, Burr NE, Mohammed N. Colonic lesion characterization in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 1167–1180.
103. Restellini S, Chao CY, Martel M. Clinical parameters correlate with endoscopic activity of ulcerative colitis: A Systematic Review. *Clin Gastro Hepatol* 2019; 17: 1265-1275.
104. Magro Do, Kotze PG, Martinez CA. Changes in serum levels of lipopolysaccharides and CD26 in patients with Crohn's disease. *Intest Res* 2017; 15: 352–357.
105. Pimentel AM, Rocha R, Santana GO. Crohn's disease of esophagus, stomach and duodenum. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2019; 10: 35–49.
106. Norouzinia M, Chaleshi V, Alizadeh AH, Zali MR. Biomarkers in inflammatory bowel diseases: Insight into diagnosis, prognosis and treatment. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2017; 10: 155–167.
107. Morris MW, Stewart SA, Heisler C. Biomarker-based models outperform patient-reported scores in predicting endoscopic inflammatory disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 277–285.
108. Simon EG, Wardle R, Thi AA. Does fecal calprotectin equally and accurately measure disease activity in small bowel and large bowel Crohn's disease? a systematic review. *Intest Res* 2019; 17: 160–170.
109. Qin G, Tu J, Liu L. Serum albumin and C-reactive protein/albumin ratio are useful biomarkers of crohn's disease activity. *Med Sci Monit* 2016; 22: 4393-4400.
110. Jain S, Kedia S, Bopanna S. Are truelove and witts criteria for diagnosing acute severe colitis relevant for the Indian population? A prospective study. *Intest Res* 2018; 16: 69–74.
111. Duijvestein M, Battat R, Castele VN. Novel therapies and treatment strategies for patients with inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018; 16: 129–146.

112. Ünal H, Boyacıoğlu S. İnflammatuvar Bağırsak Hastalıklarında Diyet ve Nutrisyon. Dağlı Ü (ed.) İnflammatuvar Barsak Hastalığı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2014: 191-202.
113. Inoue N, Kobayashi K, Naganuma M. Long-term safety and efficacy of adalimumab for intestinal Behçet's disease in the open label study following a phase 3 clinical trial. *Intest Res* 2017; 15: 395–401.
114. Chaparro M, Verreth A, Lobaton T. Long-term safety of in utero exposure to anti-TNF α drugs for the treatment of inflammatory bowel disease: results from the multicenter European TEDDY study. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 396–403.
115. Gomollón F, Dignass A, Annese V. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 3-25.
116. Laharie D, Bourreille A, Branche J. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. *Gut* 2018; 67: 237-243.
117. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.
118. Nguyen GC, Singh S. Management of Crohn's disease after surgical resection. *Gastroenterol Clin* 2017; 46: 563-575.
119. Theochari NA, Stefanopoulos A, Mylonas KS. Antibiotics exposure and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 1-7.
120. Park J, Cheon JH, Park JJ. Clinical outcomes and prognostic factors of methotrexate therapy in combination with anti-TNF agents in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2018; 12: 489-491.
121. Im JP, Ye BD, Kim YS. Changing treatment paradigms for the management of inflammatory bowel disease. *Korean J Intern Med* 2018; 33: 28–35.

122. Choi CH, Song ID, Chang SK. Efficacy and safety of infliximab therapy and predictors of response in Korean patients with Crohn's disease: A nationwide, multicenter study. *Yonsei Med J* 2016; 57: 1376–1385.
123. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323–333.
124. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232–1239.
125. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829–838.
126. Rutgeerts P, Assche VG, Sandborn WJ. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial *Gastroenterology* 2012; 142: 1102–1111.
127. Panaccione R, Sandborn WJ, Haens GD. Clinical benefit of long-term adalimumab treatment in patients with Crohn's disease following loss of response or intolerance to infliximab: 96-week efficacy data from GAIN/ADHERE trials. *J Crohn's Colitis* 2018; 12: 930–938.
128. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876–885.
129. Panaccione R, Löfberg R, Rutgeerts P. Efficacy and safety of adalimumab by disease duration: analysis of pooled data from Crohn's disease studies. *J Crohn's Colitis* 2019; 13: 725–734.
130. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 757-790.
131. Tursi A, Elisei W, Picchio M. Effectiveness of adalimumab for ambulatory ulcerative colitis patients after failure of infliximab treatment: a first “real-life” experience in primary gastroenterology centers in Italy. *Ann Gastroenterol* 2014; 27: 369–373.

132. Reinisch W, Colombel JF, Haens G. Characterisation of mucosal healing with adalimumab treatment in patients with moderately to severely active Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 425-434.
133. Osterman MT, Haynes K, Delzell E. Comparative effectiveness of infliximab and adalimumab for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 811-817.
134. Louis E, Mary JY, Massouille VG. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012; 142: 63-70.
135. Torres J, Boyapati RK, Kennedy NA. Systematic review of effects of withdrawal of immunomodulators or biologic agents from patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 1716-1730.
136. Qiu Y, Mao R, Chen BL. Effects of combination therapy with immunomodulators on trough levels and antibodies against tumor necrosis factor antagonists in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1359-1372.
137. Lemaitre M, Kirchesner J, Rudnichi A. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2017; 318: 1679-1686.
138. Hamzaoglu H, Cooper J, Alsahli M. Safety of infliximab in Crohn's disease: a large single-center experience. *Inflamm Bowel Dis* 2010, 16: 2109-2116.
139. Menter A, Thaçi D, Papp KA. Five-year analysis from the ESPRIT 10-year postmarketing surveillance registry of adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 410-419.

6. ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Elazığ'da doğdum ve hala bu şehirde yaşamaktayım. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2006 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım ve 2012 yılında mezun oldum. 2012 yılında Baskil Toplum Sağlığı Merkezinde çalışmaya başladım ve 2016 yılında ayrıldım. Fırat Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları A.B.D'da Araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım ve halen çalışmaktayım. Evliyim ve 4 yaşında bir kız babasıyım.

