



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA ANTİTNF  
TEDAVİSİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Buket ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2018



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

**İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA ANTİTNF  
TEDAVİSİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

**Dr. Buket ŞAHİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Selim Giray NAK**

**BURSA-2018**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet (Summary).....	iii
Giriş.....	1
Epidemiyoloji.....	1
İbh Epidemiyoloji.....	2
Demografik Bulgular.....	3
Etiyoloji ve Patogenez.....	3
Patoloji.....	4
Klinik Sunum.....	6
Doğal Seyir.....	9
Laboratuar, Endoskopik ve Radyolojik Bulgular.....	12
Komplikasyonlar.....	14
İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında AntiTNF Tedavilerin Yeri ve Uygulamada Dikkat Edilecek Noktalar.....	19
Doz ve Süre.....	20
Gereç ve Yöntem.....	25
Bulgular.....	27
Tartışma ve Sonuç .....	42
Kaynaklar.....	52
Teşekkür.....	58
Özgeçmiş.....	59

## ÖZET

TNF (Tümör Nekrozis Faktör), inflamatuvar bağırsak hastalığı immunopatogenezinde anahtar bir sitokindir. AntiTNF tedaviler (infliksımab ve adalimumab) orta ve ağır aktiviteli hastalarda endikedir.

Çalışmamıza Ocak 2012-Mayıs 2017 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından takipli antiTNF tedavi alan 117 inflamatuvar bağırsak hastası (47 ülseratif kolit; 70 crohn hastası) dahil edilmiştir. Vakalarımızdan crohn hastaları ortalama 6 yıl; ülseratif kolit hastaları ise 5 yıl süre ile takip edilmiştir. AntiTNF tedavi alan inflamatuvar bağırsak hastalığı tanılı erişkin hastalarda antiTNF tedavi yanıtları (tam remisyon, dirençli hastalık, ölüm) tedavi sonrası gelişen komplikasyonlar ve sağ kalım değerlendirilmesi yapılmıştır.

Yaş ortalaması Crohn hastalarında 37.5, Ülseratif Kolit hastalarında 38 olarak hesaplanmıştır. Crohn hastalarının %58.6'sı (n=41), ÜK (Ülseratif Kolit) hastalarının %66.0'sı (n=31) erkektir. ÜK grubunda infliksımab kullananların oranı %34.0 (n=16), Adalimumab kullanma oranı %51.1 (n:24), infliksımab ve adalimumab kullananların oranı %14.9'dur (n=7). İlgili oranlar, Crohn grubunda sırasıyla %45.7 (n=32), %34.3 (n:24) ve %20.0'dir (n=14).

117 inflamatuvar bağırsak hastasında antiTNF yanıt oranı %69.6'dır (n:80). 70 crohn hastasında antiTNF tedaviye yanıt oranı %75 (n:51), 47 ülseratif kolit hastasında %61.7'dir (n:29). Çalışmamızda antiTNF yanıt oranı yüksek olmakla birlikte ilaçların her iki hastalık grubu içinde birbirine üstünlüğü görülmemiştir. Çalışmamızda antiTNF ve azotiopurinden oluşan kombine tedavilerin tekli antiTNF tedaviye yanıt açısından bir üstünlüğü görülmemiştir. Yanıt alınan ve alınamayan hastalar arasında hastalık takip süresi, yaş, cinsiyet, başlangıç crp'si (c reaktif peptid), sedimentasyon, hgb (hemoglobin) değeri, tutulum yeri ve şiddeti açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Takip süresince antiTNF kullanımı altında tüberküloz ve malignite başta olmak üzere ciddi bir yan etki görülmemiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda orta ve şiddetli inflamatuvar bağırsak hastalıklarında antiTNF tedavisinin etkin ve güvenilir olduğu gösterilebilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Ülseratif kolit, Crohn hastalığı.

## SUMMARY

### The Retrospective Analysis of AntiTNF Treatment of Inflammatory Bowel Disease

TNF (Tumor Necrosis Factor) is a cytokine which plays a key role in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. AntiTNF treatment (infliximab and adalimumab) is indicated for mild to moderate diseases.

In our study, we registered 117 patients with inflammatory bowel disease who are treated and followed up in Gastroenterology Department of Uludağ University Faculty Of Medicine between the dates January 2012 and May 2017. Patients with Chron's disease and Ulceratif colitis are followed up 6 and 5 years respectively. Patients who are treated with anti tnf drugs evaluated by the treatment success, complications and survival rate.

Median age was 37.5 for Crohn's disease and 38 for Ulceratif colitis. 58.6% (n=41) of patients with Chron's disease and 66.0% (n=31) of patients with ulceratif colitis were male. In UK group, 34.0% (n=16) of all patients received infliximab treatment and 51.1% (n:24) of all patients received adalimumab. 14.9% (n=7) of patients received infliximab and adalimumab both. In Crohn Disease group, the rates were 45.7% (n=32), 34.3% (n=24) and 20.0% (n=14) respectively.

In 117 patients with inflammatory bowel disease, response rate to the anti-tnf treatment is 69.9% (n=80). In 70 patients with Chron's disease, response rate to the anti-tnf treatment is 75% (n=51) and in 47 patients with Ulceratif Colitis disease, response rate is 61.7% (n=29). In our study, response rate to the anti-tnf treatment was high and there was no superiority between groups. In addition, combination therapy with anti-tnf and azathiopurine was not superior to the antiTNF treatment only. Regardless of the treatment response, characteristics of the patients such as age, gender, initial crp (c reaktif peptid) values, sedimentation levels, hgb (hemoglobin) values, site of the involvement and severity of the disease were not significantly different. During follow-up period, tuberculosis or malignency was not seen.

In our study, we demonstrated that antiTNF treatment was safe and effective in moderate- severe inflammatory bowel disease.

**Key words:** Chron's disease, Ulceratif Colitis.

# GİRİŞ

## Tanım ve Genel Bilgiler

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı) klinik olarak oldukça heterojen şekillerde karşımıza çıkan, değişik sistemik ve ekstraintestinal tutulumlarla seyredabilen kronik, tekrarlayıcı gastrointestinal inflamasyon ile karakterize hastalık grubudur (1). İnflamatuvar bağırsak hastalıkları tanısı klinik, histopatolojik ve endoskopik bulgulara dayandırılır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı etyopatogenezinde çevresel, genetik ve immüno-regulator faktörlerin kombinasyonu hipotez olarak ileri sürülmektedir. Her iki hastalığında genetik olarak duyarlı kişilerde çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı oluşan abartılı bir immün yanıt sonucu oluştuğu ileri sürülmektedir (1,2). Crohn hastalığı ve ülseratif kolit insidansı tüm dünyada giderek artmaktadır ve hastalık halen tedavi edilebilir değildir. Relaps riski olan kronik hastalıklardır. Hastalığın progresyonu ve prognoz 1950'lerde steroidlerin, 1970'lerde immunsupresanların ve son yıllarda biyolojiklerin keşfi ile büyük oranda değişmiştir. Bu tedavilerin ciddi komplikasyonları önlemesine ve yaşam kalitesini düzeltmesine karşın, bu hastalıkların doğal seyrini değiştireceklerine yönelik yeterli kanıt yoktur (3,4).

## EPİDEMİYOLOJİ

### İnsidans ve Prevalans

Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin insidans ve prevalansı coğrafi bölgelere göre büyük oranda farklılık göstermektedir. Her iki hastalığa da batı toplumlarında ve endüstrileşmiş alanlarda daha sık rastlanmaktadır. En yüksek insidans ve prevalans oranları Kuzey Avrupa, İngiltere ve ABD'den bildirilmekteyken 1980'lerin ortalarından 1990'lara Avrupa, Pasifik ülkeleri, Orta Doğu ve Latin Amerikada insidans ve prevalansda artış olmuştur (5,6). Populasyona dayalı çalışmaların sonucuna göre; Crohn hastalığı ve ülseratif kolit'in insidansı sırasıyla 0.1-16/100.000 ve 0.5-24.5/100.000 arasında değişmektedir (7,8). İnflamatuvar bağırsak hastalığı insidansı kuzey ülkelerinde

güneyden daha sıktır. İBH insidansı batılılaşmış toplumlarda en yüksektir. En yüksek insidans oranları Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, İngiltere ve Avustralya'dan bildirilmiştir. Bütün Batı Avrupa merkezlerinde Ülseratif kolit ve Crohn için insidans oranları Doğu Avrupa merkezlerinden yaklaşık olarak iki katı kadar yüksektir. Bu bölgesel farklılığın nedeni açık değildir. Türkiye'den çok merkezli hastane verilerine dayalı bir çalışmada Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı insidansı sırası ile 4.4/100.000 ve 2.2/100.000 olarak bildirilmiştir (9). Türkiye'de inflamatuvar bağırsak hastalığı prevalansı Crohn hastalığı için 7.7/100.000 ve Ülseratif kolit için 25.2/100.000 arasındadır.

**Tablo-1:** İBH (İnflamatuvar bağırsak hastalığı) epidemiyoloji.

	Ülseratif kolit	Crohn hastalığı
İnsidans (Kuzey Amerika)	2.2-14.3/100.000	3.1-14.6/100.000
Başlama yaşı	15-30 ve 60-80	15-30 ve 60-80
Etnik köken	Yahudi> Yahudi olmayan Kafkasyalı>Afrika kökenli Amerikalı>İspanyol>Asyalı	Yahudi> Yahudi olmayan Kafkasyalı>Afrika kökenli Amerikalı>İspanyol>Asyalı
Erkek: kadın oranı	1:1	1.1-1.8:1
Sigara içimi	Hastalıktan koruyabilir	Hastalığa neden olabilir
Oral Kontraceptifler	Risk artmamıştır	Göreceli risk 1.4
Apendektomi	Koruyucu	Koruyucu değil
Tek yumurta ikizleri	% 6 uyuşma	% 58 uyuşma
Çift yumurta ikizleri	% 0 uyuşma	% 4 uyuşma

## **DEMOGRAFİK BULGULAR**

### **Başlangıç yaşı**

Crohn hastalığı 20-30'lu yaşlarda, ülseratif kolit ise 30-40'lı yaşlarda tanı almasına rağmen hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Yaklaşık olarak olguların %10-15'i yetişkin yaşından önce tanı alır. Hastalık başlangıcında yaş dağılımı bimodal olup en fazla insidans adolesan ve genç erişkinde görülürken, ikinci pik beşinci ve altıncı (55-65) dekadlar arasındadır. Türkiye verilerine göre her iki hastalık için, 20-29 ve 40-49 yaşlar arasında iki pik saptanmıştır (10).

### **Cinsiyet**

Ülseratif kolit erkeklerde daha sık (%60) gözlenirken, crohn hastalığı özellikle yüksek insidanslı bölgelerde, kadınlarda %20-30 oranında daha sık görülmektedir. Düşük insidanslı bölgelerde crohn hastalığının erkeklerde daha sık rastlandığı bildirilmektedir.

Pediyatrik hastalarda crohn hastalığı ve ülseratif kolit dağılımı erişkinlerin tam tersi olup crohn hastalığı erkeklerde sık görülürken, ülseratif kolit kızlarda sıktır (6,11).

İnflamatuar bağırsak hastalığı epidemiyolojik veri tabanına göre, Türkiye'de cinsiyet dağılımı her iki hastalık için de kadın predominant olup, kadın- erkek oranı crohn hastalığında 1.24, Ülseratif kolit hastalığında 1.27 olarak tespit edilmiştir (10).

## **ETİYOLOJİ ve PATOGENEZ**

Genetik olarak yatkın bireylerde hem dış faktörlerin (örn: normal immün flora) hem de konak faktörlerinin (örn: intestinal epitelyal hücre bariyer fonksiyonu, doğal ve edinsel immün fonksiyon) birlikte daha sonra özgül çevresel faktörler (örn: sigara) daha da modifiye olan kronik mukozal bir immün fonksiyon düzensizliğine neden olması üzerinde görüş birliğine varılmış bir hipotezdir. Mukozal immün sistemin kronik aktivasyonunun, tanımlanmamış bir enfeksiyöz ajana karşı uygun bir cevap olarak ortaya çıkması olası ise de böyle bir ajanın aranması çalışmaları sonuçsuz kalmıştır.



Böylece inflamatuvar bağırsak hastalığı güncel olarak, birlikte otoimmüitenin bazı unsurları olsun ya da olmasın bağırsaklar içinde bulunan endojen mikrobiyal floraya karşı uygunsuz bir cevap olarak düşünölmektedir. Önemli olarak normal bağırsaklar fazla sayıda immün hücreler içerir. Fizyolojik inflamasyon olarak adlandırılan bu durumun bağırsaklarda tam immünolojik yanıtı ilerlemesi aktif olarak dinginlenir. Normal konakta enfeksiyonların seyri sırasında bağırsakla ilişkili lenfoid doku tam olarak aktifleşir ama immün yanıtın baskılanması ve doku onarımı ile hızlı bir şekilde inaktive edilir. İnflamatuvar bağırsak hastalığında bu oluşum tam olarak düzenlenememektedir (12).

## **PATOLOJİ**

### **ÜLSERATİF KOLİT: MAKROSKOPİK BULGULAR**

Ülseratif kolit kolon mukozasında sınırlı idyopatik inflamatuvar bir patolojidir. Montreal sınıflamasına göre inflamasyonun kolondaki yaygınlığına bakılarak üçe ayrılır. Rektuma sınırlı hastalık proktitis, splenik fleksuraya kadar uzanan hastalık sol tip, splenik fleksurayı aşan hastalık ekstensif/pankolit olarak isimlendirilir. Ülseratif kolit anorektal bileşmeden başlayıp kolon boyunca diffüz kesintisiz ve simetrik olarak proksimale doğru yayılır. Hasta/inflamasyonlu bölge keskin bir şekilde sonlanarak normal mukozaya geçiş olur. Hemen her zaman rektum tutulumu vardır. Tüm kolon tutulduğunda hastaların %10-20'sinde inflamasyon terminal ileumun 1-2 cm'lik kısmına kadar yayılır. Bu backwash ileit olarak adlandırılır ve fazla bir klinik önemi yoktur.

Hafif inflamasyonda mukoza eritematözdür ve zımpara kağıdı gibi ince granüler yüzeye sahiptir. Daha şiddetli hastalıkta mukoza hemorajik, ödematöz ve ülseredir. Uzun süren hastalıkta epitelyal rejenerasyonun bir sonucu olarak, inflamatuvar polipler bulunabilir. Remisyonda mukoza normal görülebilir fakat uzun yıllardır hastalığı olanlarda atrofik ve özelliğini kaybetmiş bir şekilde görülür ve tüm kolon daralmış ve kısalmıştır. Fulminan hastalığı olanlarda bağırsak duvarının inceldiğı ve mukozada şiddetli ülserlerin olduğu bir toksik kolon veya megakolon gelişebilir (12).

## **ÜLSERATİF KOLİT: MİKROSKOPİK ÖZELLİKLER**

Histolojik bulgular, ülseratif kolitin endoskopik görünümü ve klinik seyri ile iyi bir korelasyon gösterir. Hastalık mukoza ve süperfisiyel submukoza ile sınırlıdır. Daha derin tabakalar fulminan hastalık dışında salimdir. ÜK'da iki ana histolojik özellik kronikliğı düşündürür ve enfeksiyöz veya akut kendini sınırlayan kolitten ayırdetmeye yardım eder.

Birincisi kolonun kript yapısı distorsiyonedir. Kriptler yarık ve sayıca azalmış olabilir. Sıklıkla kript tabanı ve muskularis mukoza arasında bir aralık vardır. İkincisi ise bazı hastalarda bazal plazma hücreleri ve multiple bazal lenfoid agregatlar vardır. Mukozal vasküler konjesyonla birlikte ödem, fokal hemoraji ve nötrofilleri, lenfositleri, plazma hücrelerini ve makrofajları içeren inflamatuvar bir hücre infiltrasyonu bulunabilir. Nötrofiller özellikle kriptlerde epiteli invaze ederek kriptite ve sonunda kript apselerine neden olur (12).

## **CROHN HASTALIĞI: MAKROSKOPİK ÖZELLİKLER**

Gastrointestinal kanalda ağızdan anüse kadar her hangi bir bölgeyi tutabilir. Lezyonlar atlamalı olup, arada sağlam bölgeler bırakır. En sık ileoçekal bölgeye lokalize olur. Transmural tutulum yapar. Endoskopik olarak aftöz veya küçük yüzeysel ülserasyonlar hafif hastalığın özelliğidir. Daha aktif hastalıkta yıldız şeklinde ülserasyonlar longitudinal ve transvers olarak birleşerek sıklıkla histolojik olarak normal olan mukoza adacıklarını sınırlarlar. Kaldırım taşı görünümü crohn hastalığı için karakteristiktir. Aktif crohn hastalığı fokal inflamasyon ve düzelmesi ile fibrosis ve barsağın daralmasına neden olan fistül traktının oluşumu ile karakterizedir. Bağırsak duvarı kalınlaşır, dar ve fibrotik hale gelir (12).

## **CROHN HASTALIĞI: MİKROSKOPİK ÖZELLİKLER**

En erken lezyonlar aftöz ülserasyonlar ve fokal kript apseleridir. Fokal kript apselerinde dağınık makrofaj kümeleşmeleri vardır. Bunlar bağırsak duvarının tüm tabakalarında nonkazeifiye granülomalar oluştururlar. Crohn hastalığının diğer histolojik özellikleri submukozal veya subserozal lenfoid agregatlarının özellikle ülserasyon alanlarına uzak bölgelerde görülmesi,

makroskopik ve mikroskopik atlama alanlarının bulunması ve bağırsak duvarının derinliklerine inen fissür ve bazen de fistül traktları ya da lokal apse oluşumları ile kendini gösteren transmural inflamasyonu kapsar (12).

## **KLİNİK SUNUM**

### **ÜLSERATİF KOLİT:**

Ülseratif Kolit (ÜK) belirtileri çoğunlukla sinsidir. Hastalığın neden olduğu rektal inflamasyon hastalığın en belirgin semptomu olan kanamaya ve mukus deşarjına yol açar. Tenezm ise rektal ödeme sekonder ortaya çıkar. diyare sıklıkla noktürnal ve postprandiyaldir. ÜK'in 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 hematoşezi, müküslü dışkılama ve tenezmden yakınır. Sağ kolon transitindeki yavaşlamaya bağlı olarak konstipasyon görülür. Hastalık çoğunlukla rektumla sınırlı kalır, ancak hastaların %10-40'ında inflamasyon proksimale ilerler (13,14).

Proktosigmoidit (sol-terafli kolit); ÜK hastalarının %40'ını kapsar. Hastalar tenesmus, acil tuvalet ihtiyacı, rektal kanama, kabızlık veya ishal gibi şikâyetlerde bulunabilir. Sol alt kadrân ağrısı daha siktir. Tüm kolon hastalığı durumunda pankolit'ten söz edilebilir. Kolonun emici kapasitesinin düşmesi nedeniyle hastada ishal, kanama, acil tuvalet ihtiyacı ve tenesmus belirtileri siktir. Hastaların karın ağrısı, kilo kaybı yaşamaları olasıdır, ayrıca ekstraintestinal semptomlar ve kansızlık da hastalığın yandaş bulgularıdır. 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 mukoza altına ve kas dokusuna doğru ilerlemesi nedeniyle oluşur (15). Günümüzde de hastalığın ağırlığını tanımlayan kriterler ilk olarak Truelove ve Witts tarafından tanımlanmıştır.

**Tablo-2:** Truelove ve Witts Klinik Aktivite İndeksi.

Parametre	Hafif	Şiddetli
Günlük dışkılama sayısı	4 ve 4 den az olması.	6 ve 6 dan fazla olması
Dışkıda kan	Çok az miktarda	Sıklıkla
Ateş	Normal	>37.5
Nabız (atım/dk)	Normal	>90
Hemoglobin	Normal (11 üstü)	<%75 (10.5 altı)
Sedimentasyon (mm/st)	30 ve altı	30 üstü

(Hafif ve orta şiddet arasında kalan aktivite orta olarak değerlendirilmektedir.)

**Tablo-3:** Baron Endoskopik Aktivite İndeksi.

Grade 0	Kolon mukozasında solukluk, vasküler yapılar belirgin ince submukozal nodularite,
Grade 1	Normal mukozayı maskeleyen eritemli, ödemli, yumuşak, parlak mukoza
Grade 2	Eritemli, ödemli mukoza, ince granülerite. Spontan mukozal hemoraji, mukozaya dokunmakla hafifçe kanama
Grade 3	Eritemli, ödemli, granüler, spontan kanama, lümende mukopürülan materyal, bazen mukozal ülserler.

### **CROHN HASTALIĞI:**

CH'ında tanı sırasında hastaların %60'ında ağrı ve kilo kaybı izlenirken en sık semptom kronik ishaldir. Hastalar genellikle kronik hastalık semptomları ile başvururken, aniden başlayan şiddetli karın ağrısı, bağırsak tıkanıklığı ya da kanama ile gelebilirler. Karın ağrısı Crohn hastalarında ÜK'ten daha sık görülür. Bunun nedeni ise CH'ında transmural bağırsak tutulumuna bağlı olarak seroza ve peritonda yerleşik ağrı reseptörlerinin uyarılmasıdır. 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. CH çoğunlukla terminal ileum ve çekumu tutar. İntestinal sitriktürlerin kısmi ya da tam bağırsak tıkanmasına yol açması nedeniyle bulantı kusma olabilir. Transmural hastalıkta perianal bölgede skin tag ya da perirektal apse/fistül şeklinde olması hastaların ancak %10'unda bulunur. Aynı şekilde sağ alt kadranda inflamatuvar kitle olarak da görülebilir (16). 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.

### **JEJUNOİLEİTİS**

Yaygın inflamatuvar hastalık, malabsorpsiyon ve steatore ile sonuçlanan sindirim ve emilim yüzeyinin kaybı ile ilişkilidir. Kusma, ishal, kramp şeklinde karın ağrısı ve kilo kaybı en sık görülen semptomdur (15). Kilo kaybı kronik hastalık ve buna bağlı malabsorpsiyon ve enerji açığına sekonderdir. İshal nedeni inflamasyon, protein kaybettiren enteropati, striktürün proksimalindeki staza bağlı olarak artan bakteri sayısı gibi nedenlere bağlı olarak gelişen malabsorpsiyon olabilir.

### **İLEİT ve İLEOÇEKAL CROHN HASTALIĞI**

Crohn hastalarında bağırsak semptomları bağırsakta daralma, obstrüksiyon olmasından sonra görülür. En çok sağ alt kadranda ağrısı, kanamalı/kanamasız ishal, ateş, kilo kaybı, gece terlemesi ile ortaya çıkar. Ağrı çoğunlukla yemeklerden sonra kısmen ya da tam olarak daralmış bağırsak lümeni nedeniyle kramp tarzındadır, defekasyonla hafifler ve bu ağrıya batında distansiyon, kusma ve bulantı eşlik edebilir. İleoçekal bölgenin şiddetli inflamasyonu lokalize duvar incilmesi ile birlikte mikroperforasyon ve komşu bağırsak, cilt ya da mesaneye fistül oluşumuna veya mezenterde bir abse kavitesine neden olabilir.

### **CROHN KOLİTİ**

Crohn hastalarının yaklaşık %15'inde hastalık kolona sınırlıdır. ÜK'ten ayırım güçtür çünkü ishal, rektal kanama, sıkışma hissi gibi klinik bulgular

benzerdir. Ülseratif kolit de olduğu gibi belirgin kanama yoktur. CH'ında kolon tutulumunda perianal bulgular (apse, skin tag veya fistül) ülseratif kolit'den çok daha sıktır. Ayrıca rektum ÜK'te her zaman tutulmuş iken CH'ında korunur (17).

## **PERİANAL HASTALIK**

Crohn kolitli hastaların yaklaşık üçte birinde görülür ve inkontinens, geniş hemoroidal kalıntılar, anal striktürler, anorektal fistüller ve perirektal abselerle kendini gösterir (18).

## **ÜST GİS TUTULUMLU CH**

Üst gastrointestinal sistemin CH'ı izole olmaktan çok çoğunlukla ince ya da kalın bağırsak hastalığına eşlik eder (19,20). Üst gastrointestinal sistem hastalığının bulguları bulantı, kusma ve epigastrik ağrıdır. Hastalarda genellikle h. Piloni negatif gastrit'i vardır. İleri gastroduodenal crohn hastalığı olanlarda kronik mide çıkış obstrüksiyonu gelişebilir.

## **DOĞAL SEYİR**

### **ÜLSERATİF KOLİT:**

Ülseratif kolitli olguların başlangıcında atağın şiddetine göre sınıflandıracak olursak, olguların %20-25'inde ilk atak hafif şiddette, %50-75'inde orta şiddette ve %10-20'sinde de şiddetli seyrederek (21).

Büyük sayıda hastayı içeren bir araştırmada, hastalık aktivitesine dayanarak yapılan sınıflandırmada, hastalığın seyri üç alt gruba ayrılmıştır (22).

a. Remisyonda kalan veya hafif semptomlarla seyreden hastalar (%55),

b. Kronik aktif seyreden hastalar (%6),

c. Kronik intermittan (nüks ve remisyonlarla karakterli) seyir gösteren hastalar (%37),

Ülseratif kolit progresif ve dinamik bir hastalık olup, bir formdan diğerine geçiş görülebilir. Proktit ya da sol taraf tutulumu ile başlayan formlar zaman içerisinde ekstensif forma dönüşebilir. Yapılan araştırmalarda ekstensif

kolit'e doğru değişim gösterenlerde, başlangıçtan beri ekstensif kolit olan hastalarla karşılaştırıldığında kolektomi riski daha fazla olarak bulunmuştur. Yayılım için en önemli risk faktörünün hastalığın genç yaşta başlaması ve primer sklerozan kolanjit varlığı olduğu tespit edilmiştir.

### **CROHN HASTALIĞI:**

CH'ı da ÜK gibi alevlenme ve düzelmeler gösteren bir seyir gösterir. Hastaların çoğu ya semptomatik remisyonda ya da hafif hastalık geçiriyordur. Ayrıca sigara içimi, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ), araya giren enfeksiyonlar ve stres semptomları ya da inflamasyonu etkileyebilir. Strese bağlı hastalık alevlenmeleri inflamasyon aktivitesinin artmasından çok birlikte olabilen irritabl bağırsak sendromu ya da stresin semptomları artırmasına bağlı da olabilir (23-27) . CH'ında mortalite genel popülasyondakinden fazla değildir. Ölümlerin çoğu tedavinin enfeksiyöz komplikasyonlarına bağlı olarak şiddetli hastalık sırasında olur. Hastalık seyri süresince tamamen düzelmez (28,29). İleal ve ileokolik hastalığın olması cerrahi ihtiyacı olasılığını artırmaktadır. Erken başlangıçlı CH da cerrahi ihtiyacı için bir risk faktördür. Cerrahi ihtiyacı olan hastalık süreci genotipik/fenotipik ilişkilerden etkilenir. NOD2/CARD15 mutasyonu olan hastalarda fibrostenozlu ileal hastalık daha sık gelişir ki bu durumda cerrahi ihtiyacının olması daha yüksek olasılıktır.

İyileşme belirtileri CH aktivite indeksindeki (CDAI) değişikliklere paralel olarak değerlendirilir.

Çoğunlukla da biyolojik ajanların kullanılması ile elde edilen mukozal iyileşme ve klinik remisyonlar, hastane yatışının azalması ve cerrahi ihtiyacının azalmasıyla korelasyon gösterir. Tam tersine akut ataklar sırasında steroid kullanılan hastalarda ise uzun dönemde prognozlar kötüdür ve daha dirençli hastalık ve steroid bağımlılığına eğilimlidirler (30).

**Tablo-4:** CDAI ( Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi).

1. Yedi günlük cıvık veya çok yumuşak dışkılama sayısı	x2
2. Yedi günlük karın ağrısı (yok:0, hafif: 1, orta: 2, şiddetli: 3)	x5
3. Yedi günlük genel iyilik hali (iyi:0, normalin hafif altında:1, daha kötü: 2, oldukça kötü:3, çok kötü:4)	
4. Crohn hastalığı ile ilişkili diğer semptom ve bulgular (0-6) (her bir bulgu için 1 puan ekle, total 0-6) Artrit veya artralji İritis veya üveitis Eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, aftöz stomatit Fissür, anal fistül ve perirektal apse Diğer intestinal fistüller Ateş (>38, son haftada)	x20
5. Diyare için loperamid veya opiat kullanımı (hayır:0, evet:1)	x30
6. Abdominal kitle(yok:0, şüpheli:2, var:5)	x10
7. Hematokrit: Erkek: 47-hct Kadın:42-hct	x6
8. Ağırlık 100 x (1-şimdiki ağırlık/normal ağırlık) <150 remisyonda hastalar >150 aktif hastalar 150-220 hafif aktivite 221-400 orta aktivite >400 ağır aktivite	

Crohn Hastalığı Endoskopik Aktivite İndeksi (CDEIS) çok ayrıntılı ve hesaplanması güç olduğundan Daperno ve arkadaşları tarafından daha pratik bir indeks geliştirilmiştir (SES-CD).



**Tablo-5: SES-CD Skoru.**

Değişken	0	1	2	3
Ülser çapı (cm)	Yok	Aftöz (0.1-0.5)	Büyük (0.5-2 cm)	Çok büyük (> 2 cm)
Ülsere yüzey	Yok	<%10	%10-30	>%30
Etkilenen yüzey	Yok	<%50	%50-75	>%75
Darlık varlığı	Yok	Tek, geçilebilir	Multiple, geçilebilir	Geçilemeyen

## **LABORATUAR, ENDOSKOPIK ve RADYOLOJİK BULGULAR**

### **ÜLSERATİF KOLİT:**

Aktif hastalık akut faz reaktanları, trombosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızında yükselme ve hemoglobinde düşüş ile birlikte olabilir. Fekal kalprotektin seviyesinin histolojik inflamasyon ile iyi bir korelasyonu vardır. Relaps gelişimini ön görür ve poşiti saptayabilir. Şiddetli hastalığı olanlarda serum albümin seviyesi oldukça hızlı düşecektir. Lökositöz olabilir fakat hastalık aktivitesinin spesifik bir göstergesi değildir. Proktit veya proktosigmoidit nadiren crp'de yükselmeye neden olur (31,32).

Sigmoidoskopi hastalık aktivitesini saptamak için ve sıklıkla tedavi öncesinde yapılır. Eğer hastada akut bir alevlenme yoksa kolonoskopi hastalığın yaygınlığını ve aktivitesini saptamak için yapılır (33,34).

Ülseratif kolit'in en erken radyolojik bulgusu tek kontrast baryumlu grafilerde görülen ince mukozal granülaritedir. Şiddetin artışı ile birlikte mukoza kalınlaşır ve yüzeyel ülserler görülür. Derin ülserler-yaka düğmesi-ülserleri şeklinde belirebilir ki bu, ülserlerin mukozaya penetre olduğunu gösterir. Hafif hastalıkta haustral pililer normal olabilir fakat aktivite ilerledikçe ödemli ve kalın hale gelirler. Haustrasyon kaybı özellikle uzun süren hastalıkta oluşabilir. Ek olarak kolon kısalır ve daralır. Kolondaki polipler postinflamatuvar polipler veya psödopolipler, adenomatöz polip ya da karsinom olabilir. Ülseratif kolit'in tanısında bilgisayarlı tomografi taraması endoskopi ve baryumlu grafi kadar yardımcı değildir. Ancak, hafif duvar kalınlığı (<1.5 cm), homojen

olmayan duvar dansitesi, perirektal ve presakral yağ artışı, rektumda hedef görünümü ve adenopati tipik bulgulardır (35-38).

### **CROHN HASTALIĞI:**

Laboratuvar anormallikleri sedimantasyon hızında ve CRP'deki artıştır.

Daha şiddetli hastalıktaki bulgular hipoalbuminemi, anemi ve lökositozdur (39).

Crohn hastalığının endoskopik bulguları rektumun sağlam olması, aftöz ülserler, fistüller ve arada sağlam mukozanın olduğu atlayan lezyonlardır. Endoskopi, kitle lezyonlarından ya da darlıklardan biyopsi almak veya baryumlu grafilerde görülen dolma defektlerini doğrudan görmek için yararlıdır. Kolonoskopi terminal ileum'un incelenmesine ve biyopsi alınmasına olanak sağlarken, üst endoskopi de üst gastrointestinal sisteme ait semptomları olan hastalarda gastroduodenal tutulumun tanısında yararlıdır. İleal veya kolonik striktürler, kolonoskopinin içinden sokulan balonlarla dilate edilebilir (40).

BT enterografi, ince barsağın ve lümenin görüntülenmesini sağlamak için multidedektör bt'nin düzeltilmiş uzaysal ve mekansal rezolüsyonu ile büyük volümlerle alınan nötral enterik kontrast maddenin bir kombinasyonudur. Crohn hastalığının fistül, abse gibi ekstraenterik komplikasyonlarının ortaya çıkarılmasında kullanılan rutin bt'den farklı olarak bt enterografi mural aşırı genişleme, tabakalaşma ve kalınlaşma, vaza rektaların dolgunluğu ve perienterik inflamatuvar değişiklikleri göstererek crohn hastalığı ile ilişkili ince bağırsak inflamasyonunu açıkça tanımlar. Bt enterografi, kuşkulu crohn hastalığı ve onun komplikasyonlarını değerlendirmede birinci basamak test olmaktadır (41).

### **SEROLOJİK BELİRTEÇLER**

İBH'li hastaların serumlarında saptanabilecek iki antikor perinükleer antinötrofilik stoplazmik antikor (P ANCA) ve anti-Saccharomyces cerevisiae antikorudur (ASCA).

P ANCA pozitifliği ülseratif kolit hastalarının %60-70'inde ve crohn hastalarının %5-10'unda saptanır. P ANCA pozitifliği; pankolit, erken cerrahi, poşit, veya ileal poş-anal anastomozdan sonra poşun inflamasyonu ve primer sklerozan kolanjit ile daha sık birlikte dir.

ASCA antikoru crohn hastalarının %60-70'i, Ülseratif kolit hastalarının %10-15'inde pozitif dir.

Ülseratif kolit ve crohn hastalarının toplam prevalansının %62 olduğu bir hasta popülasyonunda P ANCA/ASCA serolojisi %64 sensitivite, %94 spesifite göstermiştir (42,43).

## **KOMPLİKASYONLAR**

### **ÜLSERATİF KOLİT:**

Masif hemoraji hastaların %1'inde şiddetli atak ile birlikte görülür. Eğer bir hastada 24-48 saat içinde 6-8 ünite kan transfüzyonu gerekiyorsa kolektomi endikasyonu vardır. Toksik megakolon, şiddetli atakları olan ülseratif kolit hastalarında hastrasyonun kaybı ile birlikte transvers kolon çapının 5-6 cm'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktadır. Perforasyon lokal komplikasyonların en tehlikelidir. Toksik megakolonla komplike bir perforasyon için mortalite oranı yaklaşık %15'dir. Hastalarda toksik kolit ve önceden dilatasyon olmaksızın barsağı perfore edebilen şiddetli ülserler gelişebilir. Kolonoskopi ile geçilemeyen darlıklar, aksi ispat edilene kadar malign kabul edilmelidir. Kolonoskopinin geçişini önleyen bir darlık, cerrahi için bir endikasyondur.

### **CROHN HASTALIğI:**

Crohn hastalığı transmural bir süreç olduğundan fistül oluşumu için direkt yollar oluşturan serozal yapışıklıklar gelişmekte ve serbest perforasyon olasılığını azaltmaktadır. Perforasyon hastaların %1-2'sinde, genellikle ileumda fakat ara sıra jejunumda ya da toksik megakolonun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. İntraabdominal ve pelvik abseler crohn hastalarının %10-30'unda meydana gelir. Diğer komplikasyonlar masif hemoraji,

malabsorpsiyon ve şiddetli perianal hastalık ve %40'ında intestinal obstrüksiyondur (12).

**Tablo-6:** Farklı klinik, endoskopik ve radyografik bulgular.

<b>Klinik</b>	<b>Ülseratif kolit</b>	<b>Crohn</b>
Dışkıda makroskopik kan	Evet	Ara Sıra
Mukus	Evet	Ara Sıra
Sistemik semptomlar	Ara Sıra	Sıklıkla
Ağrı	Ara Sıra	Sıklıkla
Abdominal kitle	Nadiren	Evet
Önemli perianal hastalık	Hayır	Sıklıkla
Fistüller	Hayır	Sıklıkla
Küçük intestinal obstrüksiyon	Hayır	Sıklıkla
Kolonik obstrüksiyon	Nadiren	Sıklıkla
Antibiyotiklere cevap	Hayır	Evet
Cerrahi sonrası rekürrens	Hayır	Evet
ANCA pozitifliği	Sıklıkla	Nadiren
ASCA pozitifliği	Nadiren	Sıklıkla
<b>Endoskopik</b>		
Rektal atlama	Nadiren	Sıklıkla
Devamlı tutulum	Evet	Ara Sıra
Kaldırım taşı	Hayır	Evet
Biyopside granülom	Hayır	Ara Sıra
<b>Radyografik</b>		
İnce bağırsakta belirgin anormallik	Hayır	Evet
Anormal terminal ileum	Ara Sıra	Evet
Segmental kolit	Hayır	Evet
Asimetrik kolit	Hayır	Evet
Darlık	Ara Sıra	Sıklıkla

## **İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TEDAVİSİ**

İnflamatuar bağırsak hastalığı tedavisi çoğu zaman ömür boyu sürer, bu nedenle kullanılan ilaçların getireceği olumlu etkilerin yanında istenmeyen etkiler ve yan etkiler de göz önüne alınmalıdır.

### **GLUKOKORTİKOSTEROİDLER**

Glukokortikosteroidler inflamasyonun baskılanması için kullanılır. Orta ağır aktiviteli ülseratif kolit ve Crohn hastalığında remisyon sağlanması için kullanılan İBH tedavisinin ana ilaçlarından biridir. İdame tedavide yan etkileri nedeniyle sürekli kullanılmaz.

Konvansiyonel kortikosteroid kullanımında prednizolon 40-60 mg/gün, metil prednizolon 32-48 mg/gün 14 gün içinde remisyon sağlandıktan sonra haftada bir 4-5 mg azaltılarak kesilir.

Ülseratif kolitte kortikosteroid tedavisi hastalığın tutulum yeri ve şiddetine göre belirlenir.

Hafif orta derecede aktif sol kolit ve proktitin tedavisinde steroidler, genellikle topikal ve oral 5 aminosalisilik asit (5-ASA) ile düzelmeyen hastalarda kullanılır.

Hafif orta derecede aktif ekstensif kolitin tedavisinde de benzer şekilde ilk tedavi seçeneği olan 5-ASA tedavisine yanıt yoksa kullanılması düşünülür (44).

Crohn hastalığında kortikosteroidler klinik remisyonun sağlanmasında yüksek etkinliğe sahip olup birinci basamak tedavisinde kullanılır.

Steroid preparatları batın içi enfeksiyon odağı ya da perinal bölgede apsesi olan hastalarda drenaj ve/veya antibiyotik tedavisi ile enfeksiyon kontrolü sağlanmadan kullanılmamalıdır.

### **BUDESONİD**

Orta- hafif aktiviteli, terminal ileum tutulumlu Crohn hastalığında kullanılabilir. Başlangıç tedavisi 9 g'dır. İlk 3 aydan sonra 6 g'a inilmeli ve azaltılarak maksimum 6 ayda kesilmelidir.

Budesonid'in lokal formu da mevcut olup enema şeklinde kullanılabilir. Sol kolon tutulumlu ülseratif kolit ve crohn hastalarında geçici bir süre sistemik tedaviye ek olarak lokal ve oral ASA'ya yanıt vermeyen hastalarda uygulanmalıdır (44,45).

## **5-AMİNOSALİSİLAT**

5-Aminosalisilat grubu ilaçlar sulfasalazin, mesalazin, olsalazin, balsalazid şeklinde sıralanabilir. Ülkemizde mesalazin ve sulfasalazin bulunmaktadır. 5-ASA'nın etki şekli tam olarak bilinmemektedir. 5-ASA anti-inflamatuar ve immünsüpresan etkileri olan bir moleküldür. Lenfosit dna sentezini inhibe ettiği, T hücre proliferasyonu, aktivasyonunu ve diferansiasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Ülseratif kolitin remisyon indüksiyonu ve idame tedavisinde; crohn kolitinin remisyon indüksiyonu için kullanılır.

Hafif- orta derecede aktif distal veya sol kolon tutulumlu ülseratif kolit için başlangıç tedavisi olarak topikal 5-ASA (4 g/gün lavman), oral 5-ASA (>2 g/gün) ile kombine olarak kullanılır. Hafif-orta derecede aktif ekstansif kolitin tedavi yaklaşımı da benzerdir.

Sulfasalazinin sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, artralji, baş ağrısı, ateştir. Kemik iliği süpresyonu meydana gelebilir. Mesalazin ile ilişkili diyare, baş ağrısı, bulantı, döküntü gibi yan etkiler bildirilmiştir. Nadir olarak 5-ASA kullanımında renal yetmezlik ile sonuçlanabilen nefrotik sendrom ve interstisyel nefrit vakaları bildirilmiştir (46).

## **PÜRİN ANALOGLARI**

Azatioprin ve 6-merkaptopürin glukokortikoid'e bağımlı İBH hastalarının tedavisinde sıklıkla kullanılan pürin analoglarıdır.

Azatioprin (2-3 mg/kg/gün) veya 6-merkaptopürin (1-1.5 mg/kg/gün) glukokortikoidlerden kurtarıcı ajanlar olarak ülseratif kolit hastalarının üçte ikisinde ve daha önce glukokortikoid kesilememiş olan crohn hastalığında başarıyla kullanılmaktadır. Bu immun modülatör ilaçların ülseratif kolit ve crohn hastalığının idame tedavisindeki ve crohn hastalığında görülen aktif

perianal hastalık ve fistüllerin iyileştirilmesindeki rolleri umut vericidir. Ayrıca 6-MP ve azatiopirin crohn hastalığının postoperatif profilaksisinde de etkilidir.

Pürin analogları kullanımı sonrası hastaların %3-4'ünde pankreatit gelişir. Bu pankreatit tipik olarak tedavinin ilk birkaç haftası içinde ortaya çıkar ve ilacın kesilmesi ile tamamen düzelir.

Diğer yan etkiler bulantı, ateş, döküntü ve hepatittir. Kemik iliği süpresyonu (özellikle lökopeni) doza bağımlıdır ve sıklıkla geç gelişir (47).

### **METOTREKSAT**

Aktif crohn hastalığında intramusküler veya subkutan mtx (25 mg/hafta) remisyonu sağlama ve glukokortikoid dozunu azaltmada ve haftada 15 mg dozunda ise remisyonun idamesinde etkilidir. Lökopeni ve hepatik fibrozis potansiyel toksisiteleridir (48).

### **SİKLOSPORİN**

Siklosporin intravenöz glukokortikoidlere refrakter şiddetli ülseratif kolitte 2- 4 mg/kg/gün verildiğinde en etkilidir ve hastaların %82'sinde yanıt alınır. Siklosporin, kolektominin bir alternatifi olabilir (49). Oral siklosporinin uzun dönem başarısı bu kadar dramatik değildir. Fakat eğer hastalara hastaneden çıkarken 6-MP veya azatiopirin başlanırsa remisyon sürdürülebilir. İntravenöz siklosporin, refrakter fistüllü hastaların %80'inde etkilidir ama remisyonun idamesinde 6-MP veya azatioprin kullanılmalıdır. Tek başına oral siklosporin aktif hastalıkta ancak yüksek dozlarda (7.5 mg/kg/gün) etkilidir fakat 6MP/azatioprin olmadan remisyonun sürdürülmesinde etkisizdir. Siklosporin ciddi toksisitelere neden olabilir. Böbrek fonksiyonlarının sık izlenmesi gerekir. Hipertansiyon, gingiva hiperplazisi, hipertrikozis, parestezi, tremor, baş ağrısı ve elektrolit anormallikleri sık görülen yan etkilerdir (50).

### **TAKROLİMUS**

Siklosporine benzer şekilde immun-modülatör etkisi olan bir makrolid antibiyotiktir. Siklosporinden 100 kat daha güçlüdür. Refraktör İBH'lı çocuklarda ve ince barsağın ekstensif tutulduğu erişkinlerde etkisi gösterilmiştir. Aynı zamanda erişkinlerde refrakter fistülizan crohn hastalığında

olduğu gibi steroide bağımlı veya refrakter ülseratif kolit ve crohn hastalığında da etkilidir (51).

## **İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA ANTİTNF TEDAVİLERİN YERİ ve UYGULAMADA DİKKAT EDİLECEK NOKTALAR**

### **TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR VE ANTİTNF AJANLAR**

Tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) özellikle CH gelişiminde anahtar bir sitokin olup, İBH immünopatogenezinde merkezi bir role sahiptir. TNF- $\alpha$  bir çok gram negatif ve pozitif bakteri, lipopolisakaridler, IL-2 gibi uyaranlarla büyük ölçüde makrofajlarca üretilir TNF- $\alpha$  çok yönlü aktif bir biyolojik molekül olup, immün yanıtta önemli roller üstlenir. Örneğin; hücre içi transkriptör faktörlerin aktivasyonu (NF $\kappa$ B) proinflamatuvar sitokin salınımını artırır.

İBH'da kullanılan antiTNF- $\alpha$  ajanları ile hem solubl, hem de hücreye bağlanmış TNF bloke edilir (52,53).

İBH tedavisinde kullanılan antiTNF ajanlar genetik mühendislik yöntemiyle üretilen TNF'e yönelik monoklonal antikordur. Şu anda Türkiyede iki, dünyada 3 antiTNF ajan kullanım ruhsatı almıştır. Bunlarda infliximab, kimerik monoklonal bir antiTNF ajan olup, %25 murin, %75 insan yapısındadır. Adalimumab %100 (full human) insan monoklonal IgG1 antikordur.

### **Klinikte Kullanım**

İBH'da antiTNF tedaviler başlangıçta sadece Fistülizan CH'da kullanılmışken, günümüzde refrakter luminal CH'da, ÜK olgularında, tedaviye dirençli poşitlerde ve ekstraintestinal manifestasyonların tedavisi gibi daha geniş bir kullanım alanı bulmuştur. CH olgularında; orta ve ağır aktiviteli hastalarda antiTNF ilaçların endikasyonu vardır. Tam ve uygun dozda, sürede kortikosteroid ve/veya immünmodölatör kullanımına rağmen yanıtızlık veya bu ilaçlara intolerans veya kontrendikasyon olan luminal CH'da, tam ve uygun dozda, sürede antibiyotik, drenaj, immünmodölatör kullanımına yanıtızlık, intolerans veya kontrendikasyon olan fistülizan CH'da ve steroid bağımlılığı olan olgularda kullanılmalıdır (54). ÜK olgularında; uygun dozda ve sürede aminosalisilat, kortikosteroid ve/veya immünsüpresif kullanımına rağmen



yanıtsızlık veya bu ilaçlara intolerans veya bu ilaçlara bağılı komplikasyon varlığında, steroid bağımlılığında antiTNF kullanım endikasyonu vardır (54,55).

#### **İBH'da AntiTNF Tedavi Kullanım Endikasyonları (56)**

- Refrakter luminal CH (üst gastrointestinal CH'da dahil)
- Steroid bağımlı CH
- Refrakter fistülizan CH
- Kronik refrakter ÜK
- Akut ağır aktiviteli ÜK
- İBH'nin sistemik manifestasyonlar

(Ankilozan spondilit ve sakroileitis, Pyoderma gangrenosum, Kronik üveit, Metastatik CH

- Postoperatif profilaksi
- İndetermine kolit
- Refrakter poflit T

#### **DOZ ve SÜRE**

#### **İNFLİKSİMAB**

İBH tedavisinde ilk kullanılan anti tnf blokeri infliksimab olmuştur. İnfliksimab %25 fare, %75 insan kaynaklı kimerik bir immünglobulindir, yarı ömrü 7.7-9.5 gündür, 2 saatlik bir sürede iv olarak uygulanır. İndüksiyon tedavisinde 0,2,6. haftalarda kg başına 5 mg olarak, idame tedavisinde 2 ayda bir aynı dozda kullanılır (57).

#### **Adalimumab**

Tnf-alfa'ya karşı geliştirilmiş humanize rekombinant insan immünglobülin ıgg1 monoklonal antikorudur. Adalimumab subkutan olarak uygulanmaktadır. Başlangıç dozu 160 mg olup, 2 hafta sonra 80 ve sonra 40 mg ile 2 haftada bir uygulanan idame tedavisine geçilmektedir (58).

## **Certolizumab Pegol**

Certolizumab pegol TNF alfa'ya bağlanan pegile humanize Fab'dır. Pegile edilmiş bir molekül olması nedeni ile uzun bir emilim fazı ve eliminasyon süresi vardır. Uygulama şekli subkutan olup 0,2,4. haftalarda 400 mg ve sonrasında aylık 400 mg şeklindedir.

### **AntiTNF Tedavinin Kontrendike Olduğu Durumlar (56,59)**

- Bu ilaçlara karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Daha önce kontrol edilemeyen infüzyon reaksiyonu varlığı
- Aktif infeksiyon, abse
- Tüberküloz (kufkulu aktif Tbc, tedavisiz latent Tbc)
- Demiyelinizan bir hastalık varlığı (multipl skleroz, optik nöritis vb)
- Klas III/IV konjestif kalp yetersizliği
- Malignite varlığı/öyküsü, (ör. lenfoma)
- İntestinal obstrüksiyon
- İndüksiyon tedavisine yanıtızlık, idamede yanıtın azalması ve tedavinin devamının ekonomik olmaması.

### **ANTİTNF Tedavinin Yan Etkileri**

#### **İmmun Yanıt**

AntiTNF yabancı bir protein olduğu için buna yönelik bir immün yanıtın oluşması doğaldır. Hemen tüm monoklonal antikorlar, hümanize ya da full human olsa bile immünojendir.

AntiTNF ajanlara yönelik immün yanıt sonunda değişik klinik tablolar ortaya çıkar (60).

İnfüzyon reaksiyonları; infliksimab uygulaması ile meydana gelen reaksiyonlar akut veya geç reaksiyon şeklinde olabilir. Akut reaksiyon infüzyon başlamasından dakikalar sonra meydana gelir, gecikmiş reaksiyon 1-14 gün arasında görülebilir. Akut reaksiyonlarda wheezing ve deri reaksiyonları meydana gelebilir. Geç reaksiyonlarda myalji, ateş, yorgunluk, artralji görülebilir. Bu reaksiyonlar serum hastalığı benzeri tip 3 alerjik reaksiyonlardır (61).

## İnfeksiyonlar

İnfeksiyonlar ve septisemi olasılığı biyolojik ajanların kullanımında klinisyenin en çok dikkat etmesi gereken noktalardan birisidir. İmmünmodulatör tedavi esnasında saptanan sitomegalovirus ve Epstein-Barr virus enfeksiyonundan farklı olarak, antiTNF tedavi ile daha çok mikobakteriyel enfeksiyonlar, listeriosis, nokardiosis, invaziv aspergillozis gibi fırsatçı enfeksiyonlara rastlanır. İBH tedavisinde steroid, immünmodulatör ve antiTNF ilaçların her biri tek başına ya da birlikte kullanımı bu riski arttırmaktadır. AntiTNF ve immünmodulatör ilaçların bir arada kullanımının enfeksiyon riskini arttırmadığını bildiren yayınlar da vardır. Aktif enfeksiyonu olan, intraabdominal absesi olan olgularda antiTNF tedavilerin kullanımı kontrendikedir. Abse drenajından sonra ve enfeksiyon düzeldikten sonra antiTNF tedavi uygulanabilir. AntiTNF tedavi esnasında tüberküloz (TBC) riski, özellikle ülkemiz gibi TBC prevalansının yüksek olduğu topluluklarda büyük önem kazanmaktadır. TNF- $\alpha$  granülom oluşumunu kolaylaştırıp, mikobakteriyel enfeksiyonların savunmasında önemli rol oynayan bir sitokindir. Bu nedenle antiTNF tedaviler granülom formasyonunu da bozarak, TBC reaktivasyonuna yol açacaktır. AntiTNF tedavi öncesinde bir dizi araştırma tüm hastalara mutlak surette yapılmalıdır (62).

### **Tüm Hastalar Tbc Olasılığı Konusunda Bilgilendirilmelidir.**

- TBC öyküsü, TBC'lu bireyle temas anamnezi araştırılmalıdır.
- PA akciğer grafisi çekilmelidir.
- PPD cilt testi uygulanması, ancak steroid ve immünsupresif ilaç kullanan olgularda değerlendirme dikkatle yapılmalıdır.
- Daha önce TBC öyküsü, temas olasılığı, pozitif cilt testi, PA akciğer grafisinde bulguları olan olgularda profilaktik izoniazid tedavisi antiTNF tedavisinin 15-30 gün öncesi başlamalı ve 6 ay süre ile devam edilmelidir.
- Klinisyen antiTNF tedavisi esnasında ekstrapulmoner TBC olasılığı konusunda uyanık olmalıdır.
- Aktif TBC enfeksiyonu saptanan olgularda antiTNF tedavi hemen kesilmeli ve antiTBC tedaviye başlanmalıdır.

### **Otoimmün Hastalıkların Tetiklenmesi**

Lupus benzeri sendrom, vaskülitik sendromlar ve psoriasis benzeri cilt lezyonları gelişebilir (63).

### **Demyelinizasyon**

Multiple skleroz hastalarında ve demyelinizasyon bulgu ya da semptomu ortaya çıktığında kullanılması kesinlikle kontrendikedir (64).

### **Kalp Yetmezliği**

AntiTNF tedavisi kardiyak yetersizliği kötüleştirebilir. İnfliksımab Kalp yetmezliği olanlarda 5mq/kg'dan yüksek dozda kullanılmamalıdır. İleri düzeyde kalp yetmezliği olan kişilerde kullanılması kontrendikedir (65).

### **Karaciğer Toksisitesi**

Karaciğer toksisitesi nadir olarak bildirilmiştir. Akut karaciğer yetmezliği hepatit ve kolestaz meydana gelmiş vakalar rapor edilmiştir.

### **Nötropeni**

TNF alfa blokeri kullanan hastaların %19'unda nötropeni epizodu geliştiği, nötropeni gelişenlerin %6'sında ciddi enfeksiyon görüldüğü bildirilmiştir (66).

### **Gebelikte AntiTNF Kullanımı**

Gebelikte antiTNF kullanımı ile ilgili bir sistematik literatür taramasında düşük, düşük doğum ağırlıklı bebek, preterm doğum açısından ilaç kullanmayan gebelere nazaran risk artışı olmadığı saptanmıştır. Bunun yanında antiTNF'lerin çocuğa geçtiği bilinmektedir, hatta anne 3. Trimester boyunca antiTNF almasa bile doğumda bebeklerin antiTNF kan düzeyleri anneninkinden çok daha yüksek bulunmaktadır (67).

### **Malignite ve Lenfoproliferatif Hastalıklar**

AntiTNF tedavi esnasında en çok kaygılanılan konulardan birisi de malignite gelişimidir. AntiTNF tedavi ile solid organ malignitesi (karsinoma)

sıklığında artış bildirilmemiştir. TREAT çalışmasında infliximab tedavisi esnasında malignite rölatif riski 1.1 bulunmuştur. Ancak infliximab kullanan romatoid artrit olgularında topluma göre lenfoma riskinde 2-4 kat artış bildirilmektedir. Bu olgular izlendiğinde antiTNF ajanlarla birlikte immünmodölatör ilaçların birliktelik, yüksek doz ve uzun süreli (3 yılın üzerinde) kullanım saptanmıştır.

Son yıllarda infliximab ve immünmodölatör kullanan genç erişkinlerde hepatosplenik T hücreli lenfoma olguları bildirilmiştir (68). Tüm bu nedenlerle öyküsünde malignite olan olgularda antiTNF tedavi bir onkolog ile konsülte edilmeden başlanmamalıdır.



## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2012-Mayıs 2017 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından takipli antiTNF tedavisi (infiximab ve adalimumab) alan 117 inflamatuvar bağırsak hastalığı tanılı erişkin hasta dahil edilmiştir. Hasta bilgilerine gastroenteroloji yeniden değerlendirme notları, epikrizleri ve poliklinik izlem notları avicenna elektronik kayıt sistemi kullanılarak erişilmiştir.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik araştırmalar etik kurulu 22 Ağustos 2017 tarihli ve 2017-13/37 numaralı izni ile geriye yönelik gözlemsel çalışma planlandı.

Hastanın demografik bilgileri, hastalığın şiddeti, ameliyat durumları, hastalığın süresi, laboratuvar değerleri (tam kan sayımı, ESH (Eritrosit Sedimentasyon Hızı), CRP (C-Reaktif Peptid), P-ANCA (Perinükleer Antinötrofil Sitoplazmik Antikor), ASCA (Saccharomyces Cerevisiae Antikorları), Fekal calprotektin, gaita fresh/kültür) ve endoskopik bulgulara (vasküler patern, frajilite, mukozal hasar, granülasyon) bakılarak antiTNF tedaviye yanıt durumu, hastalığın lokalizasyonu, tedavi protokolleri, tedavi komplikasyonları, hastane otomasyon sistemi üzerinden hasta dosyaları kullanılarak taranıp elde edilmiştir.

Hastanın tedavi yanıtları (tam remisyon, parsiyel remisyon, nüks, tedaviye sekonder yanıtızsızlık, primeryanıtızsızlık, ölüm) analiz edilmiştir.

Yanıt değerlendirmede Crohn için CDAI (crohn hastalık aktivite indeksi); ülseratif Yanıt değerlendirmede ÜK tanılı hastalarda klinik aktivite Truelove-Witts ve baron endoskopik aktivite kriterleri kullanılarak hesaplanırken, CH olan vakalarda klinik aktive indeksi olarak CHAI ve endoskopik indeks olarak SES-CD aktivite skorları kullanılmıştır.

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. SES-CD'ye göre skoru 0-2 arasında olanlar inaktif kabul edilirken 2'nin üstü aktif hastalık olarak kabul edilir.

CHAİ skorunda dışkılama sayısı, karın ağrısı durumu, genel iyilik hali, crohn hastalığı ile ilişkili diğer semptom ve bulguların varlığı (artrit, üveit, eritema nodosum, analfistül, perianal apse, ateş yüksekliği), Diyare için opiat kullanımı, abdominal kitle, hematokrit düzeyi, hastanın ağırlığı göz önüne alınmıştır.

Çalışmada yer alan yaş ve hastalık süresinin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. İki değişken de normal dağılım göstermediği için ortanca (min-maks) ile ifade edilmiştir. Cinsiyet gibi kategorik değişkenler sayı (%) ile gösterilmiştir.

Crohn ve Ülseratif Kolit hastaların yaş ve hastalık süresi, antiTNF tedaviye yanıt alınan ve alınamayan hastaların yaşı Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler bakımından iki grup incelenirken ki-kare testlerinden yararlanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0 Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya 117 antiTNF kullanımı olan inflamatuvar barsak hastası dahil edilmiştir. 70 tanesi crohn hastası, 47'si ise ülseratif kolit hastasıdır.

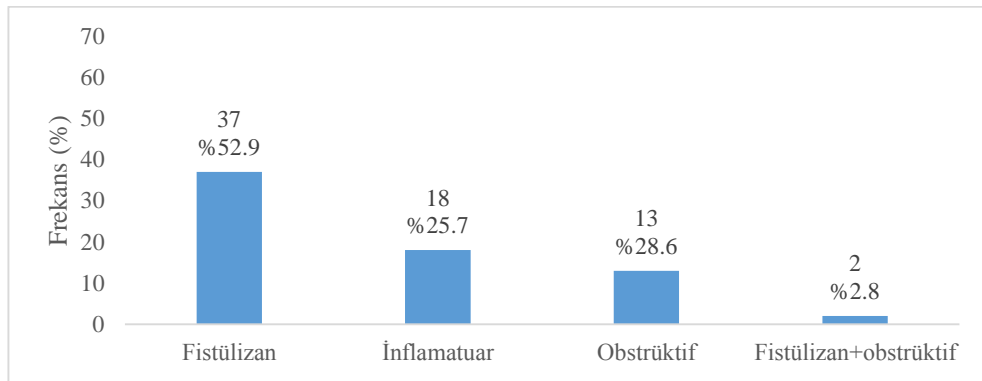
Yaş ortancası Crohn hastalarında 37.5 (min-maks:20-77), Ülseratif Kolit (ÜK) hastalarında 38 (min-maks:22-70) olarak hesaplanmıştır (Tablo-7). Crohn hastalarının %58.6'sı (n=41), ÜK hastalarını %66.0'sı (n=31) erkektir. Yaş ve cinsiyet bakımından iki hasta grubu birbirine benzerdir. Crohn hastalarının %42.9'u (n=30) ile ÜK hastalarının %17.0'sinin (n=8) İmmunosupressif tedaviye dirençli kronik kolitis total veya kısmi tıkanıklığa sebep olan striktür varlığı nedeniyle elektif cerrahi (total proktokolektomi) için girişim yapıldığı görülmüştür. Crohn hastalarında operasyon geçirenlerin oranı ÜK hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksektir (p=0.006). İlaç kullanımları ele alındığında, Crohn grubunda infliksimab kullanan 47 Crohn hastasının %17.4'ünde (n=8) bu ilacın ikinci seçim olduğu görülmüştür. ÜK hastalarında ikinci seçim olarak infliksimab kullanımı görülmemiştir. Crohn hastalarında infliksimab'ın ikinci seçim olarak kullanılma oranı anlamlı düzeyde yüksektir (p=0.046). Crohn grubunda 38 hastanın %15.8'inde (n:6); Ülseratif kolit grubunda ise 31 hastanın %22.6'sında (n:7) adalimumabın ikinci seçim olduğu görülmüştür. Ülseratif kolit hastalığında 3 tane hafif şiddetli olguda eşlik eden ankilozan spondilit hastalığına sekonder antiTNF kullanımı mevcuttur.



**Tablo-7:** Demografik ve klinik özellikler.

Özellikler	Crohn	Ülseratif Kolit	p
Yaş Ortanca (min-maks)	37.5 (20-77)	38 (22-70)	0.595
Cinsiyet [n (%)]			0.541
	Erkek 41 (58.6)	31 (66.0)	
	Kadın 29 (41.4)	16 (34.0)	
Hastalık süresi Ortanca (min-maks)	6 (0-14)	5 (1-23)	0.244
Hastalık şiddeti			0.633
	Hafif 0 (0.0)	3 (7.0)	
	Orta 3 (25.0)	11 (25.6)	
	Ağır 9 (75.0)	29 (67.4)	
Cerrahi operasyon [n (%)]			0.006
	Yok 40 (57.1)	39 (83.0)	
	Var 30 (42.9)	8 (17.0)	
İnfliksımab kullanımı			0.046
	İlk seçim 38 (82.6)	23 (100.0)	
	İkinci seçim 8 (17.4)	0 (0.0)	
Adalimumab kullanımı			0.722
	İlk seçim 32 (84.2)	24 (77.4)	
	İkinci seçim 6 (15.8)	7 (22.6)	

Crohn hastalarının alt tipleri incelendiğinde, %52.9'unun (n=37) fistülizan, %25.7'sinin (n=18) inflamatuvar, %28.6'sının (n=13) obstrüktif ve geri kalanının hem fistülizan hem obstrüktif olduğu görülmüştür (Şekil 1).



**Şekil-1:** Crohn hastalarının tip dağılımları

ÜK grubunda sadece infliksımab kullananların oranı %34.0 (n=16), infliksımab ve adalimumab kullananların oranı %14.9'dur (n=7) (Tablo-8). İlgili oranlar, Crohn grubunda sırasıyla %45.7 (n=32) ve %20.0 (n=14) olarak hesaplanmıştır. Kullanılan ilaçların dağılımı iki grupta benzerdir (p=0.144).

**Tablo-8:** Kullanılan ilaçların hasta gruplarında dağılımı.

	<b>Crohn</b>	<b>Ülseratif Kolit</b>	<b>p</b>
	n (%)	n (%)	
İnfliksımab	32 (45.7)	16 (34.0)	
Adalimumab	24 (34.3)	24 (51.1)	0.144
İnfliksımab ve adalimumab	14 (20.0)	7 (14.9)	

Fistülizan grubunda yalnızca adalimumab kullanımının, Obstrüktif ve İnflamatuvar gruplarında yalnızca infliksımab kullanımının daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo-9). Gözlerdeki sayıların yetersizliği nedeniyle istatistiksel çıkarım yapılamamıştır.

**Tablo-9:** Crohn alt tiplerinde ilaçların dağılımı.

	<b>Fistülizan</b>	<b>Obstrüktif</b>	<b>Fistülizan ve obstrüktif</b>	<b>İnflamatuvar</b>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
İnfliksımab	9 (24.3)	9 (69.2)	0 (0.0)	14 (77.8)
Adalimumab	16 (43.4)	3 (23.1)	2 (100.0)	3 (16.7)
İnfliksımab+adalimumab	12 (32.4)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (5.5)

Akıntı bilgisi olan 33 fistülizan hastasının 9'unda (%27.3) yanıt alınamamıştır (6 tanesi cerrahi, 3 tanesi ise antiTNF kullanımına yanıtıdır). 24 hastanın 15 tanesinin antiTNF tedavi ile fistülleri kapanmış; 9 tanesine ise cerrahi tedavi ile yanıt alınmıştır. Kısacası 9 hastada antiTNF ve cerrahi Tedavi sonrası akıntının devam ettiği/fistüslün kapanmadığı tespit edilmiştir (Tablo-10). Hastaların ameliyat durumuna göre akıntı durumlarının dağılımı benzerdir (p=0.239)

**Tablo-10:** Fistülizan hastalarında ameliyat durumuna göre akıntı durumunun dağılımı.

	<b>Ameliyat Yok</b>	<b>Ameliyat Var</b>	<b>p</b>
	n (%)	n (%)	
<b>Akıntı durumu</b>			0.239
Yok	15 (83.3)	9 (60.0)	
Var	3 (16.7)	6 (40.0)	

Yanıt durumu bilinen 117 hastanın 80'inde (%69.6) tam yanıt alınmıştır. Geri kalan hastalarda (37 hasta % 30.04) tam veya kısmi yanıtızlık gözlenmiştir.

**Tablo-11:** İnfliksimab ve/veya adalimumab sonucunda tam yanıt alınanların oranı.

	n	AntiTNF Yanıt Oranı
<b>Tüm inflamatuvar bağırsak hastaları</b>	117	%69.6 (n=80)
Crohn hastaları	70	%75.0 (n=51)
Ülseratif kolit hastaları	47	%61.7 (n=29)

AntiTNF tedaviye yanıt alınan ve alınamayan hastaların yaş ortancası sırasıyla 36.5 yıl (min-maks: 24-68) ve 38 yıl (min-maks:20-77) olarak hesaplanmıştır (Tablo-12). Bu iki grup arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.801). Tedaviye yanıt alınan hastaların %58.6'sı (n=41) ve yanıt alınamayan hastaların %62.5'i (n=15) erkektir. Tedaviye yanıt alınan ve alınmayan hastaların cinsiyet dağılımı benzerdir (p=0.922)

**Tablo-12:** AntiTNF'ye yanıt alınan ve alınmayan hastaların yaş, cinsiyet dağılımı.

	AntiTNF Yanıt durumu		p
	Yanıtsız	Tam yanıtlı	
<b>Yaş [ort±ss]</b>	39.17±10.68	40.83±13.98	0.801
Ortanca (min-maks)	36.5 (24-68)	38 (20-77)	
<b>Cinsiyet [n (%)]</b>			0.922
Erkek	15 (62.5)	41 (58.6)	
Kadın	9 (37.5)	29 (41.4)	

AntiTNF yanıt oranı başlangıç sedimentasyonu düşük olan hastalarda %84.6 (n=33), yüksek olan hastalarda %82.5 (n=33) olarak hesaplanmıştır (Tablo-13). Sedimentasyon düzeyi düşük ve yüksek olan hastalar arasında tedaviye yanıt alma durumu bakımından fark gözlenmemiştir (p=1.000). Benzer şekilde başlangıç hemoglobin düzeyi düşük ve yüksek olan hastalarda antiTNF tedaviye yanıt alma oranları istatistiksel olarak farklı değildir (p=0.490). Başlangıç CRP düzeyi düşük olan hastalarda yanıt oranı %87.3 (n=48), yüksek olan hastalarda %67.9'dur (n=19). CRP düzeyi düşük olan hastaların yanıt oranı daha yüksek olsa da aradaki farkın sınırdan anlamsız

olduğu görülmüştür (p=0.068). Steroid kullanan ve kullanmayan hastalarda antiTNF tedavisine yanıt oranı benzerdir (p=0.575).

**Tablo-13:** Hastaların klinik özelliklerine göre antiTNF tedaviden yanıt alma durumlarının karşılaştırılması.

	AntiTNF Yanıt durumu		p
	Yanıtsız n (%)	Tam yanıtlı n (%)	
<b>Sedimentasyon</b>			1.000
	Düşük 6 (15.4)	33 (84.6)	
	Yüksek 7 (17.5)	33 (82.5)	
<b>Hemoglobin</b>			0.490
	Düşük 8 (24.2)	25 (75.8)	
	Yüksek 8 (15.7)	43 (84.3)	
<b>CRP</b>			0.068
	Düşük 7 (12.7)	48 (87.3)	
	Yüksek 9 (32.1)	19 (67.9)	
<b>Prednol</b>			0.575
	Yok 15 (23.1)	50 (76.9)	
	Var 9 (31.0)	20 (69.0)	

Başlangıç sedimentasyon, hemoglobin, CRP düzeyi düşük ve yüksek olan hastalar ile steroid kullanımı olan ve olmayan hastalarda ilaç türüne göre yanıt durumları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir (p>0.05).

**Tablo-14:** Hastaların sedimentasyon, CRP hemoglobin düzeyi ve steroid kullanımında ilaç türüne göre yanıt durumlarının karşılaştırılması.

	AntiTNF Yanıt durumu		p
	Yanıtsız n (%)	Tam yanıtlı n (%)	
<b>Düşük Sedim</b>			0.661
infliksimab	4 (20.0)	16 (80.0)	
adalimumab	2 (10.5)	17 (89.5)	
<b>Yüksek Sedim</b>			1.000
infliksimab	4 (19.0)	17 (81.0)	
adalimumab	3 (15.8)	16 (84.2)	
<b>Düşük Hemoglobin</b>			0.416
infliksimab	6 (31.6)	13 (68.4)	
adalimumab	2 (14.3)	12 (85.7)	
<b>Yüksek Hemoglobin</b>			0.269
infliksimab	2 (8.7)	21 (91.3)	
adalimumab	6 (21.4)	22 (78.6)	
<b>Düşük CRP</b>			0.689
infliksimab	4 (16.0)	21 (84.0)	
adalimumab	3 (10.0)	27 (90.0)	
<b>Yüksek CRP</b>			0.432
infliksimab	4 (25.0)	12 (75.0)	
adalimumab	5 (41.7)	7 (58.3)	
<b>Prednol Yok</b>			0.389
infliksimab	6 (18.2)	27 (81.8)	
adalimumab	9 (28.1)	23 (71.9)	
<b>Prednol Var</b>			0.245
infliksimab	6 (42.9)	8 (57.1)	
adalimumab	3 (20.0)	12 (80.0)	

Crohn grubunda sedimentasyon düzeyi düşük olan hastaların yanıt oranı %94.1 (n=16), sedimentasyon düzeyi yüksek olan hastaların yanıt oranı %76.7 (n=23) olarak hesaplanmıştır (Tablo-15). Bu grupta sedimentasyon düzeyi düşük olan hastaların yanıt oranı yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.228).

ÜK grubunda yanıt oranı CRP düzeyi düşük olan hastalarda %92.0 (n=23), yüksek olan hastalarda %57.1 (n=4) olarak elde edilmiştir (Tablo-15). CRP düzeyi düşük olan hastalarda yanıt oranı daha yüksek olsa da aradaki fark sınırdan anlamsızdır (p=0.057).

**Tablo-15:** Crohn ve ÜK gruplarında hastaların klinik özelliklerine göre yanıt durumlarının dağılımı.

	Crohn			ÜK		
	Yanıtsız	Tam yanıtlı	p	Yanıtsız	Tam yanıtlı	p
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
<b>Sedimentasyon</b>			0.228			0.155
Düşük	1 (5.9)	16 (94.1)		5 (22.7)	17 (77.3)	
Yüksek	7 (23.3)	23 (76.7)		0 (0.0)	10 (100.0)	
<b>Hemoglobin</b>			0.181			1.000
Düşük	6 (31.6)	13 (68.4)		2 (14.3)	12 (85.7)	
Yüksek	5 (15.2)	28 (84.8)		3 (16.7)	15 (83.3)	
<b>CRP</b>			0.327			0.057
Düşük	5 (16.7)	25 (83.3)		2 (8.0)	23 (92.0)	
Yüksek	6 (28.6)	15 (71.4)		3 (42.9)	4 (57.1)	
<b>Prednol</b>			0.621			1.000
Yok	9 (19.1)	38 (80.9)		6 (33.3)	12 (66.7)	
Var	2 (28.6)	5 (71.4)		7 (31.8)	15 (68.2)	

Tutulum yeri jejunoleit olan iki hasta ile perianal olan 5 hastanın tamamında tam yanıt gözlenmiştir. Tutulum yeri ileoçekal olan 15 hasta (%78.9), ileokolit olan 11 hasta (%78.6) ve pankolit olan 18 hastada (%69.2) antitnf tedavisine yanıt alınmıştır (Tablo-16). Gözelerdeki sayıların yetersizliği nedeniyle istatistiksel çıkarım yapılamamıştır.

**Tablo-16:** Tutulum yerine göre yanıt durumlarının dağılımı.

	AntiTNF Yanıt durumu		p
	Yanıtsız n (%)	Tam yanıtlı n (%)	
<b>Tutulum yeri</b>			–
<b>Crohn hastaları</b>			
Jejunoleit	0 (0.0)	2 (100.0)	
Perianal	0 (0.0)	5 (100.0)	
İleoçekal	4 (21.1)	15 (78.9)	
Üst gis	1 (100.0)	0 (0.0)	
İleokolit	3 (21.4)	11 (78.6)	
<b>Ülseratif kolit</b>			
Distal kolon (rektum sigmoid kolon)	2 (40.0)	3 (60.0)	
Pankolit	8 (30.8)	18 (69.2)	
Sol kolon	3 (33.3)	6 (66.7)	

Crohn hastaları içinde en çok tutulum ileoçekal tutulum şeklinde karşımıza çıkmaktadır. 2.sırada ileokolit tutulum, 3. sırada perianal tutulum görülmüştür. En az görülen tutulum ise jejunoleit ve üst gis tutulumudur.

Sadece perianal tutulumlu crohn hastalarının 5'i de tam yanıtli (3'ü adalimumab, 2'si infliksimab kullanımı altında)

Sadece ileoçekal tutulumlu crohn hastalarının 17'si tam yanıtli (11 infliksimab, 6 adalimumab); 5 tanesi yanıtli (3 adalimumab, 2 infliksimab).

Sadece ileokolit tutulumlu crohn hastalarının 16'sı tam yanıtli (10 infliksimab, 6 adalimumab); 7 tanesi yanıtli (3 adalimumab, 2 infliksimab, 2 tanesi hem adalimumab hem de infliksimab).

Sadece jejunoleit tutulumlu crohn hastalarının 2'si de tam yanıtli (1 adalimumab, 1 infliksimab).

Sadece üst gis tutulumu ile giden 2 hastada yanıtli (1 tanesi hem adalimumab hem de remicade yanıtli. 1 tanesi de infliksimab yanıtli.)

İnfliksimab'a tam yanıt veren hasta oranı Crohn grubunda %65.9 (n=29), ÜK grubunda %47.6 (n=10) olarak hesaplanmıştır (Tablo-17). Adalimumab'a tam yanıt veren hasta oranı Crohn grubunda %61.1 (n=22) ve ÜK grubunda %65.5 (n=19) şeklindedir.

Crohn hastalarında infliksimab ve adalimumab'a alınan tam yanıtli oranları benzerdir (p=1.000). ÜK hastaların infliksimab ve adalimumab'a tam yanıt alma oranları benzerdir (p=0.836). adalimumab için de Crohn ve ÜK grubu arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir (p=0.803).

**Tablo-17:** İlaçlara alınan yanıtli dağılımı.

	Crohn n (%)	Ülseratif Kolit n (%)	p
<b>İnfliksimab</b>			–
Tam yanıtli	29 (65.9)	10 (47.6)	
Tam veya kısmi yanıtli	15 (34.1)	11 (52.4)	
<b>Adalimumab</b>			–
Tam yanıtli	22 (61.1)	19 (65.5)	
Tam veya kısmi yanıtli	14 (31.9)	10 (34.5)	

11 Fistülizan hastanın (%55.0), 8 obstrüktif hastanın (%80.0), 10 influmatuar hastanın (%71.4) infliksimab'a tam yanıt verdiği görülmüştür (Tablo-18). İnfliksimeb tam yanıt alma bakımından alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.336). 14 fistülizan hastanın (%51.9), 4 obstrüktif hastanın ve 3 influmatuar hastanın adalimumab'a tam yanıt verdiği görülmüştür. Adalimumab'a yanıt durumu için sayılar yetersiz olduğundan istatistiksel çıkarım yapılamamıştır.

**Tablo-18:** İlaçlara alınan yanıtların Crohn alt tiplerinde dağılımı.

	Fistülizan n (%)	Obstrüktif n (%)	Fistülizan+ Obstrüktif n (%)	İnflamatuar n (%)	P
<b>İnfliksimeb</b>					0.336
Tam yanıtli	11 (55.0)	8 (80.0)	–	10 (71.4)	
Tam veya kısmi yanıtli	9 (45.0)	2 (20.0)	–	4 (28.6)	
<b>Adalimumab</b>					–
Tam yanıtli	14 (51.9)	4 (100.0)	1 (50.0)	3 (100.0)	
Tam veya kısmi yanıtli	13 (48.1)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	

CHAİ indeksi<150; SES-CD skoru<2 olan crohn hastaları tam yanıtli kabul edilmiştir.

Crohn grubunda infliksimeb'a tam yanıt veren hastaların %48.0'i (n=12), adalimumab'a tam yanıt veren hastaların %57.1'i (n=12) erken dönemde dir (Tablo-19). ÜK hastalarında infliksimeb'a tam yanıt verenlerin %71.4'ü (n=5), adalimumab'a tam yanıt verenlerin %47.1'i (n=8) erken dönemde dir.

Hasta gruplarında infliksimeb ile adalimumab arasında erken dönemde yanıt alma oranlarının benzer olduğu görülmüştür (p>0.05). Her bir ilaç için alınan erken dönem yanıt oranının ilaç gruplarında benzer olduğu belirlenmiştir (p>0.05).

**Tablo-19:** Tam yanıtların gruplara göre dağılımı.

	Crohn n (%)	Ülseratif Kolit n (%)	p
<b>İnfliksimeb</b>			–
Erken yanıt	12 (48.0)	5 (71.4)	
Geç yanıt	13 (52.0)	2 (28.6)	
<b>Adalimumab</b>			–
Erken yanıt	12 (57.1)	8 (47.1)	
Geç yanıt	9 (42.9)	9 (52.9)	

Erken yanıt: İlk üç ay içinde alınan yanıt.



İnfliksımab'a tam yanıt alınan 9 fistülizan hastasının 6'sında, adalimumab'a tam yanıt alınan 13 hastanın 7'sinde erken dönemde yanıt alındığı görülmüştür (Tablo-20). 7 obstrüktif hastanın 3'ünde erken dönemde 4'ünde geç dönemde infliksımab'a tam yanıt alınmıştır. 4 obstrüktif hastanın 2'sinde adalimumab'a erken dönemde tam yanıt alınmıştır.

**Tablo-20:** Tam yanıtların Crohn alt tiplerinde dağılımı.

	<b>Fistülizan</b>	<b>Obstrüktif</b>	<b>Fistülizan + Obstrüktif</b>	<b>İnflamatuar</b>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>İnfliksımab</b>				
Erken yanıt	6 (66.7)	3 (42.9)	–	3 (33.3)
Geç yanıt	3 (33.3)	4 (57.1)	–	6 (66.7)
<b>Adalimumab</b>				
Erken yanıt	7 (53.8)	2 (50.0)	1 (100.0)	2 (66.7)
Geç yanıt	6 (46.2)	2 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)

Crohn grubunda infliksımab'a yanıtız olan hastaların 7'sinde (%46.7) primer tam yanıtızlık, 6'sında (%40.0) sekonder tam yanıtızlık gözlenmiştir (Tablo-21). ÜK grubunda infliksımab'a yanıtızlık gözlenen 11 hastanın 5'inde primer tam yanıtızlık, geri kalanında sekonder tam yanıtızlık vardır. Crohn ve ÜK hastalarının infliksımab'a yanıtız olma durumları benzerdir (p=0.281).

Adalimumab'a yanıtızlık gözlenen Crohn hastalarından 9'unda sekonder tam yanıtızlık 3'ünde sekonder kısmi endoskopik yanıtızlık olduğu belirlenmiştir. ÜK grubunda adalimumab'a tam yanıt alınamayan 10 hastadan 3'ü primer tam yanıtız, 4'ü sekonder tam yanıtız ve 3'ü sekonder kısmi endoskopik yanıtızdır. Adalimumaba yanıtızlık bakımından sayıların yetersizliği nedeniyle istatistiksel çıkarım yapılamamıştır.

**Tablo-21:** Hasta gruplarında yanıtızlık durumlarının ilaca göre dağılımı.

	<b>Crohn</b>	<b>Ülseratif Kolit</b>	<b>p</b>
	n (%)	n (%)	
<b>İnflksimab</b>			0.281
Primer tam yanıtız	7 (46.7)	5 (45.5)	
Sekonder tam yanıtız	6 (40.0)	6 (54.5)	
Sekonder kısmi endoskopik	2 (13.3)	0 (0.0)	
<b>Adalimumab</b>			–
Primer tam yanıtız	2 (14.3)	3 (30.0)	
Sekonder tam yanıtız	9 (64.3)	4 (40.0)	
Sekonder kısmi endoskopik	3 (21.4)	3 (30.0)	

Hem inflksimab hem de adalimumab yanıtız crohn hastalarının 2'sinde sertolizumab; 3'ünde vedolizumab kullanımı saptandı.

Crohn alt tiplerinde inflksimab ve adalimumaba yanıtızlık durumlarının dağılımı Tablo-22'de verilmiştir. İnflksimab'a tam yanıt alınamayan 9 Fistülizan hastanın 3'ünde primer yanıtızlık, 4'ünde sekonder yanıtızlık gözlenmiştir. Adalimumab'a tam yanıt alınamayan 13 fistülizan hastanın 8'inde sekonder tam yanıtızlık vardır.

**Tablo-22:** Crohn alt tiplerinde yanıtızlık durumlarının ilaca göre dağılımı.

	<b>Fistülizan</b>	<b>Obstrüktif</b>	<b>Fistülizan + Obstrüktif</b>	<b>İnflamatuvar</b>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>İnflksimab</b>				
Primer tam yanıtız	3 (33.3)	1 (50.0)	–	3 (75.0)
Sekonder tam yanıtız	4 (44.5)	1 (50.0)	–	1 (25.0)
Sekonder kısmi endoskopik	2 (22.2)	0 (0.0)	–	0 (0.0)
<b>Adalimumab</b>				
Primer tam yanıtız	2 (15.4)	–	0 (0.0)	–
Sekonder tam yanıtız	8 (61.5)	–	1 (100.0)	–
Sekonder kısmi endoskopik	3 (23.1)	–	0 (0.0)	–

Crohn hastalarının %42.9'u (n=30), ÜK hastalarının %17.0'sinin (n=8) cerrahi operasyon geçirdiği belirlenmiştir (Tablo-23). Crohn grubunda cerrahi operasyon geçirme oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0.006). Crohn grubunda infliksimab kullananların %31.2'si (n=10), adalimumab kullananların %37.5'i (n=9) operasyon geçirmiştir. Kullanılan ilaca göre operasyon oranları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p=0.839). Benzer durum ÜK grubunda da gözlenmiştir. infliksimab ve adalimumab kullanan hastalarda operasyon geçirme oranlarının istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlenmiştir (p=1.000).

**Tablo-23:** Hasta gruplarında ameliyat durumlarının karşılaştırılması.

	Crohn n (%)	Ülseratif Kolit n (%)	p
<b>Operasyon durumu</b>			<b>0.006</b>
Var	30 (42.9)	8 (17.0)	
Yok	40 (57.1)	39 (83.0)	
<b>İnfliksımab</b>			
Operasyon var	10 (31.2)	3 (18.7)	
Operasyon yok	22 (68.8)	13 (81.3)	
<b>Adalimumab</b>			
Operasyon var	9 (37.5)	4 (16.7)	
Operasyon yok	15 (62.5)	20 (83.3)	
<b>p</b>	0.839	1.000	

36-40. ayda ameliyat durumu.

İmmünmodulatörlü tedavi alan hastaların %72.1'i (n=44) ve immünmodulatörsüz tedavi alan hastaların %71.4'ünde (n=40) yanıt gözlendiği belirlenmiştir (Tablo-24). İmmünmodulatörlü kombine ve immünmodulatörsüz tekli antiTNF tedavi alan hastalarda yanıt alma oranlarının benzer olduğu görülmüştür (p=1.000). Crohn hastalarında immünmodulatörlü tedaviye yanıt alma oranı %75.0 (n=30), immünmodulatörsüz tedaviye yanıt alma oranı %76.7 (n=23) olarak hesaplanmıştır. Bu iki oranın benzer olduğu belirlenmiştir (p=1.000). ÜK hastalarında da immünmodulatörlü kombine ve immünmodulatörsüz tekli antiTNF tedaviye yanıt alma oranlarının benzer olduğu görülmüştür. Crohn ve ÜK grupları immünmodulatörlü tedaviye yanıt durumu bakımından

karşılaştırıldığında, yanıt alma oranlarının benzer olduğu belirlenmiştir (p=0.697).

**Tablo-24:** Hastaların kombine tedaviye yanıt durumlarının karşılaştırılması.

	Tekli antiTNF tedavi		İmmünmodulatörlü Tedavi	
	n (%)		n (%)	p
<b>Genel</b>				1.000
Yanıtsız	16 (28.6)		17 (27.9)	
Yanıtlı	40 (71.4)		44 (72.1)	
<b>Crohn</b>				1.000
Yanıtsız	7 (23.3)		10 (25.0)	
Yanıtlı	23 (76.7)		30 (75.0)	
<b>ÜK</b>				1.000
Yanıtsız	9 (34.6)		7 (33.3)	
Yanıtlı	17 (65.4)		14 (66.7)	

Crohn grubunda infliksimab kullanan hastalar içinde immünmodulatörle (azatiopürin'le) kombine ve immünmodulatörsüz tedaviye yanıt alınan hasta sayısı sırasıyla 10 (%90.9) ve 17 (%81.0)'dir (Tablo-25). Bu hastalarda immünmodulatörlü ve immünmodulatörsüz tedaviye yanıt alma durumları benzerdir (p=0.637). Benzer şekilde adalimumab kullanan Crohn hastaları için immünmodulatörlü kombine ve immünmodulatörsüz tedavi arasında yanıt alma durumu bakımından fark bulunmamıştır (p=0.640).

ÜK grubunda infliksimab ve adalimumab kullanan hastalarda kombine tedavi ile tekli tedavi arasında yanıt alma durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0.05).

**Tablo-25:** Hasta gruplarında kullanılan ilaca göre kombine tedaviye yanıt durumlarının karşılaştırılması.

	Tekli antiTNF Tedavi		İmmünmodulatörlü Tedavi		p
	n (%)		n (%)		
<b>Crohn</b>					
<b>İnfliksımab</b>					0.637
	Yanıtsız	1 (9.1)		4 (19.0)	
	Yanıtlı	10 (90.9)		17 (81.0)	
<b>Adalimumab</b>					0.640
	Yanıtsız	4 (33.3)		2 (16.7)	
	Yanıtlı	8 (66.7)		10 (83.3)	
<b>UK</b>					
<b>İnfliksımab</b>					1.000
	Yanıtsız	3 (42.9)		3 (33.3)	
	Yanıtlı	4 (57.1)		6 (66.7)	
<b>Adalimumab</b>					1.000
	Yanıtsız	5 (31.2)		2 (25.0)	
	Yanıtlı	11 (68.8)		6 (75.0)	

AntiTNF kullanımı altında klinik, laboratuvar ve endoskopik yanıtsızlık varken immunmodülatör (AZA,6 MP,Mtx) tedavisinin eklenmesi ile remisyon sağlanan 8 vaka bulunmaktadır. Bunların 7'si crohn, 1'i ülseratif kolit hastasıdır.

İlaç kullanımı sırasında gözlenen komplikasyonlarda Tablo-26'da verilmiştir. Bir hastada akut bronşit nedeniyle bir hastada da gebelik istemi nedeniyle adalimumab kullanımı kesilmiştir. Bir hastada pnömoni, 1 hastada da ilaca bağlı infüzyon reaksiyonu nedeniyle infliksımab kullanımı kesilmiştir. Bir enflamatuvar crohn hastası infliksımab kullanım altında ateş yüksekliği, bulantı, kanlı diyare şikayeti ile gittiği acil serviste crohn aktivasyonu, mikroperforasyon sonrası exitus olmuştur. AntiTNF kullanımı altında malignite gelişimi görülmemiştir.

**Tablo-26:** İlaç kullanımı sırasında görülen komplikasyonlar.

İnflamatuar Barsak Hastalıkları	Adalimumab	infliksimab
	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 ürtiker</li><li>• 1 artralji, yaygın vücut ağrısı</li><li>• 1 epididimit</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 pnömoni</li><li>• 1 akciğerde granülomatöz İnflamasyon</li><li>• 1 ilaca bağlı akciğer hastalığı</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 psöriazis vulgaris</li><li>• 1 İYE</li><li>• 1 kronik psöriaziform dermatit</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 kalça fraktürü</li><li>• 1 sacroileit</li><li>• 1 üveit</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 spondiloartropati</li><li>• 1 akut bronşit</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 iye</li><li>• 1 ürtiker</li><li>• 1 ilaca bağlı infüzyon reaksiyonu</li></ul>

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Tez çalışmasına antiTNF kullanımı olan 70 crohn, 47 ülseratif kolit hastasından oluşan 117 inflamatuvar bağırsak hastası dahil edilmiştir. Yaş ortalaması Crohn hastalarında 37.5, Ülseratif Kolit (ÜK) hastalarında 38 olarak hesaplanmıştır. Crohn hastalarının %58.6'sı (n=41), ÜK hastalarını %66.0'sı (n=31) erkektir. Yaş ve cinsiyet bakımından iki hasta grubu birbirine benzerdir.

117 inflamatuvar barsak hastasının 80 tanesinde (%69.6) tam yanıt alınmıştır. AntiTNF kullanımı olan inflammatuar bağırsak hastalarında antiTNF kullanımı altında elde edilen yanıt (erken ve geç), yanıtızsızlık (primer ve sekonder) ve gelişen yan etki durumu karşılaştırılmıştır. Çalışmamıza 2 antiTNF ilaç (İnfliksımab ve adalimumab) dahil edilmiştir. Crohn ve ülseratif kolit de tercih edilen antiTNF oranı benzer olup herhangi bir antiTNF'in kullanıldıkları kişi sayısı bakımından birbirine üstünlüğü görülmemiştir. Hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalarında infliksımab ve adalimumab'a alınan tam yanıt oranları benzerdir. Her iki ilacın ülseratif kolit ve crohn hastalığında ayrı ayrı erken ve geç yanıt elde etme oranları; tekli anti tnf ve kombine tedaviye (azotiopürinle) yanıt alma durumları benzer saptanmıştır. Kombine tedavinin üstünlüğü görülmemiştir. Crohn grubunda cerrahi operasyon geçirme oranının daha yüksek olduğu görülmekle birlikte infliksımab ve adalimumab kullanan hastalarda operasyon geçirme oranlarının istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlenmiştir ( $p=1.000>0.05$ ). Primer ve sekonder yanıtızsızlık olarak incelendiğinde, Crohn ve ÜK hastalarının İnfliksımab tedavisine yanıtızsız olma durumları benzerdir fakat Humira'ya yanıtızsızlık bakımından sayıların yetersizliği nedeniyle istatistiksel çıkarım yapılamamıştır. Crohn alt tiplerinden fistülizan olguların akıntı durumu ve ameliyata yanıt durumları karşılaştırılmış, hastaların ameliyat durumuna göre akıntı durumlarının dağılımının benzer olduğu görülmüştür. AntiTNF tedavisi altında iken tüberküloz ve malignite saptanan bir vaka görülmemiştir.

Literatür incelendiğinde, Dignass A ve ark'nın Ülseratif kolit tanımlı antiTNF alan 882 hasta ve plasebo alan 745 hasta ile yaptıkları çalışmada (69) biyolojik ajanlarla mukozal iyileşme oranları %33 iken plasebo ile %18 olarak

tespit edilmiştir. Crohn hastalığı olan 94 hastada antiTNF ajanlar ve 77 hastada plasebo verilerek yapılan tedavi sonrası mukozal iyileşme indüksiyon oranları kıyaslanmıştır. Mukozal iyileşme oranları antiTNF ajanlarla %29 ve plasebo ile %7 olarak tespit edilmiştir ve çalışmada antiTNF etkinliği ortaya konmuştur.

Retrospektif çalışma olan tezde plasebo kıyaslaması yapılamamış olması mevcut diğer çalışmalarla kıyaslamada bir eksiklik olarak karşımıza çıkmaktadır. Tez çalışmasında 117 inflamatuvar barsak hastasının %69.6'sunda (n:80) tam yanıt elde edilmiştir. 70 crohn hastasının %75'inde (n:51), 47 ülseratif kolit hastasının %61.7'sinde (n:29) tedaviye tam yanıt alınmıştır.

De Groof EJ ve Ark'nın yürüttüğü İnfliksimab kullanan 855 hasta (550 Crohn, 305 ülseratif kolit) ve Adalimumab alan 1199 hastadan (940 Crohn, 259 ülseratif kolit) oluşan geniş çaplı kohort çalışmasında (70); Tek başına infliximab tedavisi, Ülseratif kolitte mukozal iyileşmenin indüksiyonunda adalimumab'a göre daha üstün bulunmuştur. Adalimumab tedavisi Chron hastalığında Infliximaba göre daha üstün bulunmuş olmasına rağmen, Ülseratif kolitte daha az etkin bulunmuştur. Bu tutarsızlık, Ülseratif kolitte mukozal inflamasyon yükünün fazla olmasına bağlı olarak mukozal ilaç atılımının da fazla olmasına ve bu nedenle hastalığın remisyon indüksiyonu ve idamesinde daha yüksek dozlarda Adalimumab gereksiniminin olmasına dayandırılmıştır. Mevcut çalışmada Ülseratif kolit hastaları için kısa dönemde Infliximab ın adalimumab tedavisine üstün olduğu gösterilmiştir. Bu belki de infliximabın intravenöz olarak kullanılmasından, şiddetli ülseratif kolit hastalarında daha yüksek dozda verilmesinden veya ilaç etkinliğinin çok hızlı başlamasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak çalışmada antiTNF tedavisi hem ülseratif kolit hem de crohn hastalığında mukozal iyileşmenin indüksiyonu ve idamesinde etkili bulunmuştur.

Benmassaoud A ve Ark'nın 202 erişkin hasta ile yaptıkları çalışmada (71) 143 hastada infliksimab, 77 hastada ise adalimumab tedavisi başlanmıştır. Her iki grup arasında hastalık yeri ve başlangıç crp'si ile ilişkili



önemli farklılıklar görülmemiştir. Tüm zaman noktalarında infliksimab veya adalimumab ile tedavi edilen hastalarda klinik remisyon ve de kısa ve uzun vadeli yanıt oranları benzer saptanmıştır. Her iki grup arasında primer yanıt oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (adalimumab %38.3; infliksimab %30.5). İnfliksimeab ve adalimumab için tekli ve immunmodulator ile kombine tedavi yanıtlarına bakıldığında (infliksimeab %52/%81.2; adalimumab %70.4/%81.2) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Adalimumaba kıyasla infliksimeab kullanımı altında özellikle infüzyon reaksiyonlarının oluşturduğu daha fazla sayıda advers reaksiyon bildirilmiştir (71). Sonuç olarak tez verilerinde; literatür taraması ile kıyaslandığında primer yanıt alamama, tedavi başarısızlığının bileşik sonuçları, kısa ve uzun vadeli yanıt oranları dahil olmak üzere benzer durumlar saptanmıştır.

İnfliksimeab'ın adalimumab'a olan etkisini karşılaştıran İtalya'da ki küçük çaplı bir çalışmada (72) klinik remisyon, mukozal iyileşme veya 3 yıla kadar izlemin histolojik iyileşmesi bakımından iki grup arasında bir fark bulunmamıştır. 2017 yılında Doecke ve ark'nın bir grup crohn hastasında infliksimeab ve adalimumab'ın klinik etkinliğini değerlendirdiği çalışmasına 327 hasta dahil edilmiş olup genel analizlerinde bir kez daha infliksimeab ve adalimumab'ın inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili benzer yanıt alma oranlarına sahip olduğu görülmüştür (73).

Tez çalışmasında da Crohn grubunda sadece infliksimeab kullanan hastaların %65.9'unda (n=29), adalimumab kullanan hastaların %61.1'inde (n=22) tam yanıt alınmış olup, infliksimeab ve adalimumab kullananlarda alınan tam yanıt oranları benzer saptanmıştır (p=1.000). Ülseratif kolit grubunda infliksimeab kullanan hastaların %47.6'sı (n=10) ile adalimumab kullanan hastaların %65.5'inde (n=19) tam yanıt sağlanmış olup, Ülseratif kolit hastalarının infliksimeab ve adalimumaba tam yanıt oranları benzer saptanmıştır (p=0.836).

Geniş kohort çalışmalarının aksine daha az kişiden oluşan veri analizlerinde tez ile uyumlu olarak ilaç alt grupları arasında yarar oranı bakımından anlamlı bir istatistiksel fark bulunmamıştır.

Retrospektif bir çalışma olan tezde plasebo ya da tedavi şekli, doz miktarları, doz aralıkları göz önünde bulundurulamamıştır. Çalışmada olduğu gibi endoskopik endpointi ortaya çıkarmak amacıyla kullanılan skora sistemleri ve mukozal iyileşme kriterleri de net bir şekilde belirtilememiştir.

Infliximabın incelendiği çalışmalarda ilaca yetersiz yanıtın göstergeleri; yüksek C-reaktif protein miktarları (74,75) eş zamanlı olarak rektal kortikosteroid kullanımı, düşük hemoglobin düzeyleri, daha önceden cyclosporine tedavisi almış olmak (74,75) ve akut şiddetli ÜK olarak sıralanmıştır. Tez verilerinde antitnf öncesi siklosporin kullandırdığımız bir vaka olmadığı için siklosporin etkinliği hesaplanamamıştır. Bizim çalışmamızda da yüksek crp, düşük hgb düzeyleri ve şiddetli ülseratif kolit vakaları benzer şekilde azalmış infliksimab yanıtı ile ilişkilendirilmiştir.

121 ülseratif kolit hastasının ele alındığı Windsor A ve Ark'nın 2013 yılına ait çalışmasında (76) hastalar ortalama 5.8 yıl boyunca infliximab tedavisi almış olup, tedaviye klinik cevap oranları %68 saptanmıştır. Bu hastaların 21 tanesinde ise (%17) ortalama olarak 33.4 ay sonra kolektomi yapılmak zorunda kalınmıştır. Çalışmamızda infliksimab kullanımı altındaki ülseratif kolit hastalarının %18.7 si kolektomi geçirmiş olup çalışma ile benzer bir oran görülmüştür. Literatür'e benzer oranda bizim çalışmamızda da İnfliksizimab tedavisi alan ülseratif kolit hastalarının %62.5'inde (n:10) tam yanıt, %37.5'inde yanıtızlık görülmüştür. Çalışmamızda kolektomiye giden hastaların tamamının literatür verilerini destekler nitelikte infliksizimab tedavisine yanıtız olduğu saptanmıştır. Tez bulgularımız ve literatür verileri, tedaviye yanıtızlık'ın daha sonra yapılacak kolektominin en güçlü göstergesi olduğunu göstermektedir.

Taxonera C ve Ark'nın yaptığı bir analizde (77,78) ulseratif kolit tedavisinde Adalimumab kullanılan toplam 36 hasta tetkik edilmiştir. Analiz edilen hastaların çoğunda geniş kolit ve uzun süreli hastalık görülmüştür (ortalama hastalık süresi 80 ay). Hastaların yaklaşık üçte biri (n:14) daha önce infliksizimab tedavisi görmüş olup, toplam vakaların %91.7'si Adalimumab terapisi başlangıcında kortikosteroid kullanmış ve adalimumab tedavisi sırasında üçte ikilik kısımda eşlik eden azatiopurin kullanımı saptanmıştır

(77,78). Bizim çalışmamızda baz alınan Crohn hastalığı aktivite indeksi olduğu için ülseratif kolit çalışmalarının çoğunda kullanılan mayo puanı, karşılaştırma yapılmasını güçleştirmiştir. Taxonera C ve Ark'nın yaptığı çalışmanın analizinde olguların 8. haftada %41.7'sinde ve 52. haftada %47.2'sinde klinik remisyona gözlenmiş olup, 52. haftada yanıt oranının kademeli olarak arttığı tespit edilmiştir. Adalimumab'a sekonder yanıt kaybı, hastaların yarısında (18/36) izlem sırasında (daha önce infliksimab kullanan 7/14 hasta) tespit edilmiş olup, hastaların %16.6'sında da kolektomi gerekliliği saptanmıştır (77,78). Özetle yoğun ve refrakter hastalığı olan bir popülasyonda yani orta ve şiddetli ülseratif kolit hastalarının yaklaşık yarısında klinik yanıt gözlenmiş olup, adalimumabın tedavideki etkinlik ve güvenilirliği gözler önüne serilmiştir. Bizim çalışmamızda adalimumab kullanan ülseratif kolit hasta sayısı 31'dir. Taxonera C ve Ark'nın yaptığı çalışmaya benzer şekilde hastaların çoğunda geniş kolit ve uzun süreli hastalık süresi (Ortalama hastalık süresi 60 ay) tespit edilmiştir. Hastalarımızın 7 tanesi daha önce infliksimab tedavisi görmüş olup, 14 tanesinde öncesinde kortikosteroid kullanımı mevcuttur. 8 kişi adalimumab ve immunmodulator tedaviyi birlikte almıştır. %16.7'sine kolektomi yapılmıştır. Çalışmaya nazaran antiTNF öncesi infliksimab ve steroid kullanım oranı düşüktür. Çalışmanın aksine geç yanıt oranı, erken yanıt oranıyla arasında anlamlı istatistiksel fark olmamakla birlikte %46.7 ile daha düşük oranda saptanmıştır. Tez verilerine göre 19 kişide (%65.5) tam yanıt alınmış olup Çalışmada olduğu gibi adalimumabın ülseratif kolit tedavisindeki etkinlik ve güvenilirliği gösterilmiştir.

Tanaka ve Ark'nın yaptığı çalışmada (79) 1189 crohn hastası adalimumab tedavisi açısından irdelenmiştir. Adalimumab uygulanmasından sonra izlemin ortanca zamanı 22.1 ay (IQR 11.3-35.3)'dir. Gözlem döneminde toplam 354 hasta (%29.8) adalimumab tedavisini bırakmıştır. Tedaviyi bırakanlar arasında; 86 hasta (%24.3) primer yanıtızsızlık, 156 hasta (%44.6) sekonder yanıtızsızlık, 16 hasta (%4.5) kendi kararı, 51 hasta (%14.4) advers olay ve 45 hasta (%12.7) bilinmeyen diğer nedenlerden dolayı ilacı sonlandırmıştır. Çalışma süresince hastaların %15.9'una abdominal cerrahi uygulanmıştır. Hastaların %81'inde 1 yıl boyunca ve %62'sinde 4 yıl boyunca

adalimumab tedavisine devam edildiği görülmüştür (79). Tez verilerinde crohn hastalarında adalimumab kullananların %61.1'inde (n:22) tam yanıt alınmıştır. Yanıtsız vakaların %14.3'ünde (n:2) primer yanıtsızlık, %64.3'ünde (n:9) sekonder tam yanıtsızlık görülmüştür. Adalimumab tedavisi altındaki crohn hastalarımızın %37.5'i opere edilmiş olup, çalışmaya nazaran yüksek bir oran saptanmıştır. Tezimizde, literatür verilerinde olduğu gibi tam yanıt oranı yüksek saptanmış olup, yanıtsızlıklar içinde sekonder yanıtsızlığın benzer oranda yüksek olduğu görülmüştür.

ACCENT 1 (A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-Term Treatment Regimen trial) çalışmasında (80) uzun süren izlemi olan 614 infliksimab ile tedavi edilen geniş crohn hasta serisinde hastaların yaklaşık %60'ında yarar sağlanmış ve %20 si infliksimab yanıtını 5 yıllık median izlemde kaybetmiştir. Zorzi F ve Ark'ın yaptığı bir çalışmaya göre (81) tam yanıt alınanlar içinde infliksimab'a erken yanıt (2-6 hafta) verenlerle 6. ayda remisyon (geç yanıt)'a girenlerin oranı sırasıyla %59 ve %39 saptanmış olup, erken yanıt oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Tez çalışmasında infliksimab kullanımı açısından değerlendirilebilen 44 crohn hastasının 8'inde sekonder yanıtsızlık 7 tanesinde primer yanıtsızlık, 25 tanesinde tam yanıt saptanmıştır. Tam yanıt aldığımız hastalarımızın %48'inde erken yanıt, %52'sinde geç yanıt sağlanmıştır. Bu veriler ışığında Tez verilerimizde elde ettiğimiz geç yanıt oranı Zorfi ve ark'larının yaptığı çalışmanın aksine daha yüksektir.

Geniş çaplı bir kohort çalışmasında (82) tek başına infliximab ve infliximab/azathiopurine kombinasyon tedavisi, Ulseratif kolitte mukozal iyileşmenin indüksiyonunda adalimumaba göre daha üstün bulunmuştur. Kıyaslamaların yapıldığı 239 kişinin katılımıyla oluşan UC SUCCESS çalışmasında (83), kombinasyon (infliksimab/azotiopürin) tedavisinde %63 ve infliximab tedavisinde %55 oranında mukozal iyileşme görülmüştür. Bu çalışmada, kombinasyon tedavisi, yalnızca infliximab tedavisine göre daha etkindir. Hazelwood ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı bir çalışmada (84), infliximab/azathiopurine kombine tedavisinin ve adalimumab tekli tedavisinin Crohn hastalarında indüksiyonun sağlanması ve idamesinde infliksimab

monoterapisine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Kısacası infliximab/azathiopurine kombine tedavisi tekli infliksimab tedavisine göre crohn hastalarında üstündür. Crohn hastalarında yalnızca infliximab ve kombine tedavinin etkinliğini araştıran SONIC (Study of biologic and Immunomodulator Native Patients in Crohn's disease) çalışmasında (85) ise mukozal iyileşme oranları sırasıyla %30 ve %44 olarak saptanmıştır. Buna göre kombinasyon tedavisi, yalnızca infliksimab tedavisine göre, mukozal iyileşme açısından daha etkindir. İmmunomodülatör eklenmesi adalimumab'a başlayan hastalar için remisyon oranlarını ve tepki oranlarını iyileştirmemiştir.

Eş zamanlı kombinasyon tedavisi dışında monoterapiye yanıtızlık durumunda immünomodülatör eklenmesine sekonder yanıt durumu incelendiğinde; Ben-horin ve arkadaşlarının düzenlediği çalışmada (86). infliksimaba karşı antikor geliştiren beş hastaya bir immünomodülatör eklenmesinin antikorların ortadan kaldırılması ve antiTNF seviyesinin yükselmesi yoluyla ilaca yanıt vermesini sağladığını ortaya koymuştur. Tez verisinde de monoterapiye yanıtızlık sonrası immünomodülatör tedavinin eklenmesi ile yanıt alınan 8 vaka bildirilmiştir.

Tez verilerinde Crohn grubunda infliksimab kullanan hastalar içinde immünomodülatörlü ve immünomodülatörsüz (tekli infliksimab) tedaviye yanıt alınan hasta sayısı sırasıyla 10 (%90.9) ve 17 (%81.0)'dir (Tablo-25). Bu hastalarda immünomodülatör ile kombine ve tekli infliksimab tedaviye yanıt alma durumları benzerdir. Ülseratif kolit hastalarında da Kombine ve tekli antiTNF tedaviye yanıt alma durumlarının benzer olduğu görülmüştür. Çalışmalarda kombinasyon tedavisinin üstünlüğünden bahsedilirken tez verilerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Fakat immünomodülatörlerle yapılan eşzamanlı tedaviler tekdüze olmayıp immünomodülatör dozları ve 6-tyoguanin nükleotid seviyeleri kaydedilememiştir. Bu nedenle, immüno-modülatör dozajının uygun olup olmadığını değerlendirmek zor olmuştur.

Norveçte yapılan prospektif bir çalışmada, ülseratif kolit hastalarında crohn hastalarına kıyasla daha düşük oranda kolektomi ihtiyacı görülmüştür. 214 Crohn hastasının dahil edildiği bir kohort çalışmasında (87), infliksimab

kullanımı daha az oranda cerrahi ihtiyacı ile ilişkili bulunmuştur. Tez çalışmasında Crohn hastalarının %42.9'unun (n=30), ÜK hastalarının ise %17'sinin (n=8) cerrahi operasyon geçirdiği belirlenmiştir. Crohn grubunda cerrahi operasyon geçirme oranının norveçte yapılan çalışma gibi daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0.006). Crohn grubunda sadece infliksimab kullananların %31.2'si (n=10), sadece adalimumab kullananların %37.5'i (n=9) operasyon geçirmiştir. Kullanılan ilaca göre operasyon oranları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Kobayashi T ve Ark'nın yürüttüğü çalışmaya Ocak 2002-Kasım 2015 yılları arasında antiTNF ajanları ile tedavi edilen ve fistülü mevcut olan 93 crohn hastası dahil edilmiştir (88). Ortalama takip süresi 1452.8 gün'dür. Kümülatif cerrahi oranı %47.2, fistül kapanma oranı ise antiTNF ajanlarla indüksiyonundan itibaren %27 dir. İnfliksimab ve adalimumab sırasıyla 69 (%74.2) ve 24 hastada (%25.8) kullanılmış olup Apsenin eşlik ettiği bir hasta görülmemiştir. Cerrahi son olarak 41 hastada yapılmıştır ve 27 hastada fistül kapanması doğrulanmıştır. Diğer bir deyişle antiTNF kullanılan fistülü mevcut hastaların yarısından fazlasında cerrahi ihtiyacı görülmemiştir. Ardından enterik fistüllerin infliksimab tarafından başarılı bir şekilde kapatılmasını gösteren birkaç vaka raporu izlenmiştir (89,90). Bizim çalışmamızda da benzer cerrahi ve fistül kapanma oranı görülmekle birlikte; fistülizan hastalarda, infliksimab ve adalimumab'a tam yanıt oranları sırasıyla %55 ve %51.9 saptanmış olup birbirine yakın yanıt oranları tespit edilmiştir.

Ocak 2008 ile Nisan 2016 arasında Brezilya'nın güneyindeki bir IBD başvuru merkezinde antiTNF tedavisi gören 158 hasta üzerinden yapılan Bau M ve Ark'ın yürüttüğü retrospektif bir gözlem çalışmasında (91) yan etkiler İnfliksimab tedavisi altındaki hastaların %63.2'sinde ve Adalimumab ile tedavi edilenlerin %64.5'inde (P=0.879) bulunmuştur. Periferik nöropati, lökositoklastik vaskülit ve optik nevrit gibi diğer nadir fakat ciddi yan etki de tanımlanmıştır. Tedavi öncesi tarama testleri negatif olan, Adalimumab grubunda üç, İnfliksimab grubunda bir olmak üzere dört tüberküloz vakası gözlenmiştir. Maligniteler açısından, bir hastada Adalimumab tedavisi altında olan bir hepatoselüler karsinom vakası gözlenmiştir. Adalimumab hastalarında

ve Infliksimab grubunda sırayla (%22.4) ve %32.3 (20/62) oranında tedavi kesilmiştir (p=0.991). Adalimumab tedavisi sırasında kateter enfeksiyonuna sekonder sepsis sonucu bir kişi ölmüştür. TEDAVI kaydı (82), infliximab ve maligniteler arasında herhangi bir ilişki bulamamıştır. İnfüzyon reaksiyonları Infliksimab grubunda daha yaygın görülmüş olup, Adalimumab grubunda enjeksiyon yeri reaksiyonları daha sık meydana gelmiştir. Gruplar arasında tedavi kesilme ve mortalite açısından fark saptanmamıştır (91). Çalışmada infliksimab kullanımı altında 1 epididimit vakası, 2 optik nörit vakası, 14 artralji vakası, iye vakası görülmüştür. Adalimumab kullanımı altında 4 idrar yolu enfeksiyonu, 14 artralji vakası görülmüştür. Bizim çalışmamızda adalimumab kullanımı altında 8, infliksimab altında 9 yan etki görülmüştür. Tez verilerinde infliksimab altında 1 idrar yolu enfeksiyonu, 1 üveit; adalimumab altında 1 idrar yolu enfeksiyonu, 1 artralji olgusu saptanmıştır. Çalışmanın aksine Tez verilerinde tüberküloz vakası ve malignite saptanmamıştır. Çalışmada İnfüzyon reaksiyonlarının IFX grubunda daha yaygın olduğundan bahsedilmiş olup, tez verisinde de 1 adet infliksimab kullanımına sekonder infüzyon reaksiyonu olgusu saptanmıştır. Literatür verisinde adalimumab kullanımı altında kateter enfeksiyonu ve sepsise sekonder exitus saptanmıştır. Tez verisinde ise infliksimab kullanımı altında crohn aktivasyonu, mikroperforasyon sonrası tedavinin 6. ayında 1 tane exitus vakası görülmüştür. Çalışmanın aksine düşük sayıda (2'şer) hastada adalimumab ve infliksimab tedavisi kesilmiştir. (Bir hastada akut bronşit nedeniyle, bir hastada da gebelik istemi nedeniyle adalimumab kullanımı kesilmiştir. Bir hastada pnömoni, 1 hastada da ilaca bağlı infüzyon reaksiyonu nedeniyle infliksimab kullanımı kesilmiştir.)

Afzali ve Ark'ın yürüttüğü bir çalışmaya göre AntiTNF tedavisine maruz kalan 1004 inflammatuar barsak hastasının 27'sinde (%2.7) psoriasiform lezyon gelişmiştir (92). Biyolojik kullanım ile katmanlaşan psoriaziform döküntü örnekleri, infliksimab için %1.3, adalimumab için %4.1 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise 117 inflammatuar bağırsak hastasının 2 tanesinde psoriasiform lezyon görülmüştür. 2'si de adalimumab kullanımı altında görülmüştür.

Özetle infliximab ve maligniteler arasında herhangi bir ilişki bulunmamakla birlikte; infüzyon reaksiyonları daha çok infliksimab kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda orta ve şiddetli (yoğun ve refrakter) inflamatuvar bağırsak hastalıklarında kullanılan antiTNF tedavisinin etkin ve güvenilir olduğu gösterilebilmiştir.





## KAYNAKLAR

1. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2002 ; 347(6): 417-29.
2. Feagan B, Rishmond S. Epidemiology of inflammatory Bowel Disease. In: *Clinician's Guide to Inflammatory Bowel Disease.* Lichenstein gr. Slack, USA. 2003;87:209-12.
3. Baron JH. Inflammatory Bowel Disease up to 1932. *Mt Sinai J Med* 2000;67:174-89.
4. Giovanni Battista Morgagni. [http://en.wikipedia.org/wiki/Giovanni\\_Battista\\_Morgagni](http://en.wikipedia.org/wiki/Giovanni_Battista_Morgagni) 2014;7:533-542.
5. Pinchbeck BR, Kirdeikis J,Thomson AB. Inflammatory Bowel Disease in Northern Alberta An Epidemiologic Study. *J Gastroenterol.* 1988 10(5):505-15.
6. Loftus E, Sandborn W, Epidemiology and Genetics of Inflammatory Bowel Disease. Edited by gary R. Regueiro M. *Gastroenterologyclinics of North America.* Inflammatory Bowel Disease 2002;31(1):1-20.
7. Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory Bowel Disease in The Asia Pasific Area:A Comparison With Developed Countries and Regional Differences, *J Dig Dis.* 2010;11(3):134-47.
8. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases *Gastroenterology* 2011;8:234-45.
9. Tozun N, Atuğ Ö, İmeryuz N, et al.Characteristics of Inflammatory Bowel Disease İn Turkey A Multicenter Epidemiologic Survey *J clin Gastroenterol* 2009;14(8):236-45.
10. Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, et al. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16: 775-8.
11. Molinie F, Gower Rouseau C, Yzet T, et al. Opposite Evolution İn Incidence of Crohn's Disease and Ülserative Kolitis İn Northern France (1988-1999).*Gut.*2004;53(6): 943-8.
12. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP: Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387-93.
13. Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, Elgjo K. Change İn The Extent of Colonoscopic and Histological İnvolvement İn Ulcerative Colitis Over Time. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1564-71.
14. Farmer M, Petras RE, Hunt LE, et al. The Importance of Diagnostic Accuracy İn Colonic İnflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3184-87.
15. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical Patterns, Natural History, and Progression of Ulcerative Colitis. A Long-term Follow-up of 1116 Patients. *Dig Dis Sci* 1993;38:1137-45.
16. Loftus EV, Schonfeld P, Sandborn WJ. The Epidemiology and Natural History of Crohns Disease İn Population Based Patient Chorts From North America, A Systemic Review. *Aliment Farmacol Ther.* 2002;16:51-60.

17. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate Colitis. *J Clin Pathol.*2004;57(12): 1233-44.
18. Ng. SC. Tang W, Leong RW et al. Asia-pasific crohn's and Colitis Epidemiology study access group. Environmental Risk factors In Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Case-control Study In Asia-Pasific. *Gut.*2015;64(7):1063-71.
19. Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, Van Hogezaand RA. Clinical Aspects of Crohn's Disease of The Upper Gastrointestinal Tract:A Comparison With Distal Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1467-71.
20. D'Haens G, Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G. The Natural History of Esophageal Crohn's Disease: Three Patterns of Evolution. *Gastrointestin Endosc* 1994;40:296-304.
21. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55:121-31.
22. Solberg LC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ülserative colitis: results from a population-based inception cohort. *Scand J Gastroenterol.*2009; 44(4):431-40.
23. Cosnes J. Tobacco and IBD: Relevance In The Understanding of Disease Mechanisms and Clinical Practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:481-9.
24. Forrest K, Symmons D, Foster P. Systematic Review: Is Ingestion of Paracetamol or Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Associated With Exacerbations of Inflammatory Bowel Disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1035-42.
25. Miner PB, Jr. Factors Influencing The Relapse of Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92 (4):105-11.
26. Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological Stress in IBD: New Insights Into Pathogenic and Therapeutic Implications. *Gut* 2005; 54:1481-90.
27. Mardini HE, Kip KE, Wilson JW. Crohn's Disease: A Two-Year Prospective Study of The Association Between Psychological Distress and Disease Activity. *Dig Dis Sci* 2004;49:492-5.
28. Wolters FL, Russel MG, Stockbrugger RW. Systematic Review: Has Disease Outcome In Crohn's Disease Changed During The Last Four Decades? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:483-8.
29. Palli D, Trallori G, Saieva C, et al. General and Cancer Specific Mortality of A Population Based Cohort Of Patients With Inflammatory Bowel Disease: The Florence Study. *Gut* 1998;42:175-9.
30. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of Glucocorticoid Resistance and Dependency in Crohn's Disease. *Gut* 1994;35: 360-71.
31. Solem CA, Loftus EV, Jr.Tremaine WJ, et al. Correlation of Creactive Protein With Clinical, Endoscopic, Histologic, and Radiographic Activity In Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:707-11.
32. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive Protein As A Marker For Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:661-8.
33. Chutkan RK, Scherl E, Waye JD. Colonoscopy In Inflammatory Bowel Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12:463-71.

34. Haskell HA, Andrews C, Reddy SI, et al. Pathologic Features And Clinical Significance of "Backwash" ileitis in ulcerative Colitis. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29 (11):1472-81.
35. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, et al. Backwash Ileitis Is Strongly Associated With Colorectal Carcinoma In Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2001;31(6):128-31.
36. Carrascosa P, Castiglioni R, Capunay C, et al. CT Colonoscopy In Inflammatory Bowel Disease. *Abdom Imaging.* 2007;32(5):596-601.
37. Schreyer AG, Rath HC, Kikinis R, et al. Comparison Of Magnetic Resonance Imaging Colonography With Conventional Colonoscopy For The Assessment of Intestinal Inflammation In Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Feasibility Study. *Gut* 2005;54:250-7.
38. Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME, et al. A Prospective Trial Comparing Small Bowel Radiographs And Video Capsule Endoscopy For Suspected Small Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2002;123(4): 999-1005.
39. Danese S, Motte CL, Fiocchi C. Platelets In Inflammatory Bowel Disease: Clinical, Pathogenic, And Therapeutic Implications. *Am J Gastroenterol* 2004;99:938-42.
40. Ferrante M, De Hertogh G, Penninckx F, Van Assche G. Protein Losing Enteropathy In Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:A25. 85.
- Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis And Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:617.
41. Wassell J, Dolwani S, Metzner M, et al. Faecal Calprot 2003;16:128-32.
42. Prideeaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Serological Antibodies In Inflammatory Bowel Disease Systematic Review. *Inflam Bowel Dis.* 2012;18:1340-55.
43. Desplat-Jégo S, Johanet C, Escande A, et al. Update on Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies, Anti-Nuclear Associated Anti-Neutrophil Antibodies And Antibodies to Exocrine Pancreas Detected By Indirect Immunofluorescence As Biomarkers In Chronic Inflammatory Bowel Diseases: Results of A Multicenter Study. *World J Gastroenterol.* 2007 28;13 (16):2312-8.
44. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Efficacy of biological therapies In Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review And Meta-Analysis. *Am j gastroenterol.* 2011;106(4):644-59.
45. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM. Budesonide For Induktion of Remission In Crohn's Disease. *Cochrane Database Sydt Rev.*2008;12:182-91.
46. Sonu I, Lin MV, Blonski W, Lichtenstein G. Clinical Pharmacology of 5 Asa Compounds In Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010; 102(7):512-21.
47. Present DH, Meltzer S, Krumholzmp, Wolke A. 6-Merkaptopurin In The Management of Inflammatory Bowel Disease: Short-and Long-term Toxicity. *Ann intern Med.*1989; 111(8):641-9.
48. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A Comparison of Methotrexat With Placebo for The Maintenance of Remission In Crohn's Disease. *N Engl J Med.*2000;28:432-7.

49. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous Cyclosporin In Ulcerative Colitis: A Five-year Experience. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1587-92.
50. Tegzess AM, Doorenbos BM, Minderhoud JM, Donker AJ. Prospective Serial Renal Function Studies In Patients With Nonrenal Disease Treated With Cyclosporine A 1993;34(2):242-6.
51. Travis SPL, Stange EF, Lemann M, et al. European crohn's and colitis organisation, european evidence-based consensus on the management of ülserative colitis: current management. *J crohns coltis.* 2008;2(1):24-62.
52. Danase S. Mechanisms of Action of Infliximab In Inflammatory Bowel Disease: An Anti-Inflammatory Multitasker. *Dig Liv Dis* 2008; 40:225- 8.
53. Watts TH. TNF/TNFR Family Members In Costimulation of T Cell Responses. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 68-74.
54. Clark M, Colombel JF, Feagan BC. American Gastroenterological Association Consensus Development Conference On The Use Biologics In The Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2007;133: 312-29.
55. Travis SPL, Stange EF, Lemann M, et al. European Evidence-Based Consensus On The Management Of Ulcerative Colitis: Current Management. *J Crohn's & Colitis* 2008; 2: 24-62.
56. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological Therapies For Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 1182-97.
57. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute Technical Review On Corticosteroids, Immunomodulators And Infliximab In Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 904-87.
58. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab For Maintenance Treatment of Crohn's Disease: Results of The CLASSIC II Trial. *Gut* 2007; 56: 1232-9.
59. Clark M, Colombel JF, Feagan BC. American Gastroenterological Association Consensus Development Conference On The Use Biologics In The Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 312-29.
60. D'Haens G. Risk And Benefits of Biologic Therapy For Inflammatory Bowel Disease. *Gut* 2007; 56: 725-32.
61. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing AntiTNF Treatment in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593-610.
62. Desai S, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Prac&Res Cli Rheu* 2006; 20: 757-90.
63. Ramos Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, et al. Autoimmun Disease Induced By Tnf Targeted Therapies: Analysis of 233 cases, *Medicine.* 2007; 86(4):242-251.
64. Mohan N, Edward's ET, Cupps TR, et al. Demyelination Occuring During Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Therapy For Inflammatory Artritides. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2862-9.
65. Gabriel SE, Oliverio PJ, Sandberg G et al. Tumor Necrosis Factor Inhibition: A Part Of The Solution Or A Part of The Problem of Heart Failure In Rheumatoid Arthritis? *Arthritis Rheum.* 2008;4:153-61.

66. Hastings R, Ding T, Butt S, et al. Neutropenia In Patients Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis care res(hoboken)*. 2010;62:764-9.
67. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental Transfer of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents In Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin gastroenterol Hepatol*. 2013;11:286-92.
68. Wilson J, Hair C, Knight R, et al. High Incidence of Inflammatory Bowel Disease In Australia: A Prospective Population Based Ustralian Incidence Study. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1550-6.
69. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European Evidence-Based Consensus On The Diagnosis And Management Of Ulcerative Colitis part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2012;6:991-1030.
70. De Groof EJ, Rossen NGM, van Rhijn BD, et al. Burden Of Disease And Increasing Prevalence of Inflammatory Bowel Disease In A Population- based Cohort In The Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28:1065-72.
71. Benmassaoud A, Al-Taweel T, Sasson MS, et al. Comparative Effectiveness of Infliximab Versus Adalimumab in Patients with Biologic-Naïve Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 2017;14:102-11.
72. Tursi A, Elisei W, Picchio M, et al. Effectiveness And Safety of Infliximab And Adalimumab For Ambulatory Crohn's Disease Patients In Primary Gastroenterology Centres. *Eur J Intern Med*. 2014;25:485–90.
73. Doecke JD, Hartnell F, Bampton P, et al. Infliximab vs. Adalimumab In Crohn's Disease: Results From 327 Patients In An Australian and New Zealand Observational Cohort Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:542–52.
74. Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, et al. Long-Term Outcome After Infliximab For Refractory Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2008;2:219–25.
75. Oussalah A, Evesque L, Laharie D, et al. A Multicenter Experience With Infliximab For Ulcerative Colitis: Outcomes And Predictors of Response, Optimization, Colectomy, And Hospitalization. *Am J Gastroenterol*. 2010;105: 2617–25.
76. Windsor A, Michetti P, Bemelman W, Ghosh S. The Positioning of Colectomy In The Treatment of Ulcerative Colitis In The Era of Biologic Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;12:2695-703.
77. Taxonera C, Estelles J, Fernandez-Blanco I, et al. Daha önce infliksimab ile tedavi edilen ülseratif kolitli hastalar için Adalimumab indüksiyon ve idame tedavisi. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33: 340-8.
78. Tursi A, Elisei W, Picchio M, et al. İmpliksımab tedavisinin başarısız olmasından sonra ayaktan ülseratif kolit hastaları için adalimumabın etkinliği: İtalya'daki primer gastroenteroloji merkezlerinde ilk gerçek hayat deneyimi. *Ann Gastroenterol*. 2014; 27: 369-71.
79. Tanaka H, Kamata N, Yamada A, et al; ADJUST study group. Long-term Retention of Adalimumab Treatment And Associated Prognostic Factors For 1189 Patients With Crohn's Disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;34:192-3.
80. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Long-term Outcome of Treatment With Infliximab In 614 Patients With Crohn's Disease: Results From A Single-Centre Cohort. *Gut* 2009; 58: 492–500.

81. Zorzi F, Zuzzi S, Onali S, et al. Efficacy And Safety of Infliximab And Adalimumab In Crohn's Disease: A Single Centre Study. *Aliment Pharmacol therapy*. 2008;34(12):304-12.
82. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Crohn Hastalığında İlaç Terapileri ve Malignite Riski: TEDAV Sicilinden Elde Edilenler. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109: 212-23.
83. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination Therapy With İnfliksimab And Azathioprine İs Süperior To Monotherapy With Either Agent In Ulcerative Colitis, *Gastroenterology* 2014;146:392\_400.
84. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, et al. Comparative Effectiveness Of İmmunosuppressants And Biologics For İnducing And Maintaining Remission In Crohn's Disease: A Network Meta- analysis. *Gastroenterology* 2015; 148:344–54.
85. Cohen BL, Sachar DB. Update On Anti-Tumor Necrosis Factor Agents and Other New Drugs For İnflammatory Bowel Disease. *BMJ*. 2017;19:357-9.
86. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, et al. Addition of An İmmunomodulator To İnfliximab Therapy Eliminates Antidrug Antibodies In Serum And Restores Clinical Response Of Patients With İnflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(4):444-7.
87. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al. Mucosal Healing Predicts Long-Term Outcome Of Maintenance Therapy With İnfliximab In Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1295–1301.
88. KobaKobayashi T, Hishida A, Tanaka H, et al. Real-world Experience Of Anti-tumor Necrosis Factor Therapy For İnternal Fistules In Crohn's Disease: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017.249-5.
89. Teitelbaum JE, Saeed S, Triantafyllopoulou M, et al. İnfliksimab In Pediatric Crohn Disease Patients With Enterovesicular Fistulas *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007, 44:279\_82.
90. Luna\_chadid M, Perez calle JL, Roblin X, Marotte H. Predictors of Response To İnfliksimab In Patients With Fistülizing Crohn's Disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96:379-81.
91. Bau M, Zacharias P, Ribeiro DA, Boaron L. Safety Profile Of AntiTNF Therapy In Crohn's Disease Management: A Brazilian Single-Center Direct Retrospective Comparison Between İnfliximab And Adalimumab. *Arq Gastroenterol*. 2017;54(4):328-32.
92. Afzali A, Wheat CL, Hu JK, et al. The association of psoriasiform Rash With Anti-Tumor Necrosis Factor (antiTNF) Therapy In İnflammatory Bowel Disease; A Single Academic Center Case Series *J Crohns colitis*.2014; 92:301-3.

## TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan Asistanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum.

Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımaya zarar vermeden faydalı olmak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun da farkında olarak; Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörüyü ve sabrından dolayı değerli hocam, sayın Prof. Dr. Selim Giray NAK'a; diğer branş rotasyon eğitiminde bana yardımcı olan hocalarıma ve ekiplerindeki herkese; birlikte çalışmaktan zevk aldığım Asistan arkadaşlarıma; değerli uzman hekimlere, klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına, bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Buket ŞAHİN

## ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Ankara'da doğdum. İlköğretim eğitiminin ilk üç yılını Erzurum'da, 5 yılını da Bursa'da tamamladım. Lise eğitimimi Bursa Milli Piyango Anadolu Lisesinde 2002-2006 yılları arasında, Tıp eğitimimi ise Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2006-2012 yılları arasında aldım. Mezun olduğum yıl 4,5 ay mecburi hizmet amacıyla Çanakkale Çan Devlet Hastanesinde çalıştım. 2013 Eylül TUS Sınavı ile İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Dahiliye Asistanı olarak çalışmaya hak kazandım. 26 Aralık 2013-Haziran 2015 tarihleri arasında İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Bölümünde çalıştım. Haziran 2015'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye Bölümüne yeniden yerleştirme ile geçiş yaptım.