TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BİYOLOJİK AJAN KULLANAN İNFLAMATUAR BARSAK HASTALARINDA PRİMER VE SEKONDER YANITSIZLIK ORANLARI VE BU ORANLAR ÜZERİNDE ETKİLİ FAKTÖRLER

Zeynep EROĞLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat TÖRÜNER

ANKARA
2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BİYOLOJİK AJAN KULLANAN İNFLAMATUAR BARSAK HASTALARINDA PRİMER VE SEKONDER YANITSIZLIK ORANLARI VE BU ORANLAR ÜZERİNDE ETKİLİ FAKTÖRLER

Zeynep EROĞLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat TÖRÜNER

ANKARA
2023

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Biyolojik Ajan Kullanan İnflamatuar Barsak Hastalarında Primer ve Sekonder Yanıtsızlık Oranları ve Bu Oranlar Üzerinde Etkili Faktörler" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.
Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından, 05.10.2022 tarihinde, İ08-536-22 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Zeynep EROĞLU

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



turnitin

Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Zeynep Eroğlu
Ödev başlığı:	Zeynep Eroğlu Uzmanlık Tezi
Gönderi Başlığı:	Uzmanlık Tezi
Dosya adı:	Zeynep_Ero_lu_Uzmanl_k_Tezi.docx
Dosya boyutu:	536.13K
Sayfa sayısı:	50
Kelime sayısı:	15,699
Karakter sayısı:	109,015
Gönderim Tarihi:	13-Nis-2023 08:57ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	2063668025

Uzmanlık Tezi

ORİJİNALLİK RAPORU

%3	%2	%1	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

TÜM KAYNAKLARI EŞLEŞTİR (SADECE SEÇİLİ OLAN KAYNAĞI YAZDIR)

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Zeynep Eroğlu	**Sınav tarihi:** 26 / 04 /2023
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Murat Törüner	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Biyolojik Ajan Kullanan İnflamatuvar Barsak Hastalarında Primer ve Sekonder Yanıtsızlık Oranları ve Bu Oranlar Üzerinde Etkili Faktörler

Tezin Niteliği: ☑ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☑ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☑ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☑ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof. Dr. A. İrfan SOYKAN
Jüri Başkanı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Murat TÖRÜNER
Jüri Üyesi
Tez Danışmanı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet CİNDORUK
Jüri Üyesi
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım olarak çalışmamın her aşamasında destek ve yardımını esirgemeyen, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Murat Törüner'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Mesleki bilgi ve tecrübeleri ile uzmanlık eğitimimiz boyunca bize destek veren başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Demirkazık olmak üzere tüm Ankara Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez sürecinde katkılarını sunan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü öğretim üyeleri ve personeline de ayrıca çok teşekkür ederim.

Gastroenteroloji rotasyonumda beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgi birikimi ile tezime destek olan Uzm. Dr. Mesut Gümüşsoy'a teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca her zaman yanımda olan canım eşkıdemlerim ile birlikte çalışma fırsatı bulduğum bütün asistan arkadaşlarıma da çok teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında desteklerini ve sevgilerini hissettiğim canım annem Nesrin Eroğlu, babam Uğur Eroğlu ile sevgili kardeşim Azra Defne Eroğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecimin bana en güzel hediyesi olan yol arkadaşım, müstakbel eşim Berkay Soysal'a da sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan ii
Özgünlük Raporu iii
Kabul ve Onay iv
Teşekkür v
İçindekiler vi
Kısaltmalar Dizini viii
Tablolar Dizini ix

1. ÖZET 1
2. ABSTRACT 3
3. GİRİŞ VE AMAÇ 5
4. GENEL BİLGİLER 7
4.1. İnflamatuar Barsak Hastalıkları 7
4.1.1. Epidemiyoloji 7
4.1.2. Etiyoloji ve Patogenez 8
4.1.2.1. Genetik 8
4.1.2.2. Diyet 9
4.1.2.3. Obezite 9
4.1.2.4. Sigara 9
4.1.2.5. İlaçlar 10
4.1.2.6. Enfeksiyonlar 10
4.1.2.7. Apendektomi 10
4.1.2.8. İmmünpatogenez 10
4.1.2.8.1. Doğal İmmünite 10
4.1.2.8.2. Edinsel İmmünite 11
4.1.2.8.3. Mikrobiyom 13
4.2. Ülseratif Kolit 13
4.2.1. Semptomları 13
4.2.2. Fizik Muayene 14
4.2.3. Ekstra-İntestinal Manifestasyonlar 14
4.2.4. Doğal Seyir 15
4.2.5. Tanı ve Tanıda Kullanılan Yöntemler 15
4.2.5.1. Laboratuvar 15
4.2.5.2. Görüntüleme 16
4.2.5.3. Endoskopik değerlendirme 17
4.2.5.4. Histopatolojik değerlendirme 18
4.2.6. Endoskopik ve Klinik Skorlamalar 18
4.2.7. Tedavi 20
4.2.7.1. Konvansiyonel Tedaviler 20
4.2.7.1.1. Hafif-Orta Şiddetli Ülseratif Kolitte Konvansiyonel Tedaviler 20

2.2.7.1.2. Orta-Ağır Şiddetli Ülseratif Kolitte Konvansiyonel Tedaviler 21
4.2.7.2. Biyolojik Ajanlar 22
4.2.7.2.1. Anti-TNF Ajanlar 23
4.2.7.2.1.1. İnfliksimab 23
4.2.7.2.1.2. Adalimumab 24
4.2.7.2.1.3. Golimumab 24
4.2.7.2.2. Vedolizumab 24
4.2.7.2.3. Ustekinumab 25
4.2.7.2.4. Tofacitinib 25
4.2.7.3. Cerrahi Tedavi 26
4.3. Crohn Hastalığı 26
4.3.1. Semptomlar 27
4.3.2. Fizik Muayene 27
4.3.3. Ekstra-intestinal Manifestasyonlar 27
4.3.4. Doğal Seyir 27
4.3.5. Tanı ve Tanıda Kullanılan Yöntemler 28
4.3.5.1. Laboratuvar 28
4.3.5.2. Görüntüleme metodları 29
4.3.5.3. Endoskopik değerlendirme 29
4.3.5.4. Histopatolojik Değerlendirme 30
4.3.6. Fenotipik, Endoskopik ve Klinik Skorlamalar 30
4.3.7. Tedavi 32
4.3.7.1. Konvansiyonel Tedavi 32
4.3.7.2. Biyolojik Ajanlar 33
4.3.7.2.1. Anti-TNF Ajanlar 33
4.3.7.2.1.1. İnfliksimab 33
4.3.7.2.1.2. Adalimumab 33
4.3.7.2.1.3. Sertolizumab Pegol 34
4.3.7.2.2. Vedolizumab 34
4.3.7.2.3. Ustekinumab 35
4.3.7.3. Cerrahi Tedavi 35
4.3.7.3.1. Cerrahi Sonrası Hastalık Rekurrens Takibi 36
4.4. Biyolojik Ajanlarda Primer ve Sekonder Yanıtsızlık 36
5. GEREÇ VE YÖNTEM 38
5.1. Araştırmanın Özellikleri ve Hasta Seçimi 38
5.2. İstatistiksel Yöntem 40
6. BULGULAR 41
7. TARTIŞMA 58
8. SONUÇLAR 65
9. KAYNAKLAR 66

KISALTMALAR DİZİNİ

ADA : Adalimumab
ALP : Alkalen fosfataz
Anti-TNF: TNF antagonistleri
AZA : Azatioprin
BT : Bilgisayarlı Tomografi
CH : Crohn Hastalığı
CDAI : Crohn Hastalık Aktivite İndeksi
CZP : Sertolizumab pegol
EİM : Ekstra-intestinal manifestasyon
FDA : Gıda ve İlaç İdaresi
GWAS : Genom Çapında İlişkilendirme çalışması
HBI : Harvey- Bradshaw indeksi
GOL : Golimumab
HIV : İnsan İmmün yetmezlik virüs
IL : İnterlökin
İBH : İnflamatuar Barsak Hastalıkları
İNF : İnfliksimab
JAK : Janus Aktive Kinaz
MR : Magnetik Rezonans Görüntüleme
MRCP : Magnetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
NLR : NOD Benzeri Reseptörler
PML : Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PRR : Kalıp Tanıma Reseptörleri
PSK : Primer Sklerozan Kolanjit
RKÇ : Randomize Kontrollü Çalışma
SNP : Tek Nükleotid Polimorfizmi
Th1 : Yardımcı T hücre 1
Th2 : Yardımcı T hücre 2
Th17 : Yardımcı T hücre 17
TLR : Toll Benzeri Reseptörler
USG : Ultrasonografi
ÜK : Ülseratif Kolit
VED : Vedolizumab
5-ASA : 5-Aminosalisilik Asit

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Truelove ve Witts Klasifikasyonu 19
Tablo 2: Mayo Skorlaması/Klinik Aktivite İndeksi 19
Tablo 3: Mayo Endoskopik Skoru ve ÜK Endoskopik Aktivite İndeksi Karakteristik Özellikleri 20
Tablo 4: SES-CD Skorlaması 31
Tablo 5: Rutgeers Skoru 31
Tablo 6: Analiz Edilen Parametre Tablosu 39
Tablo 7: Demografik özellikler ve hastalık özellikleri 42
Tablo 8: Biyolojik tedavi naif İnflamatuar barsak hastalarında ajanlara göre klinik yanıt oranları 48
Tablo 9: Biyolojik naif Crohn hastalarında biyolojik ajanların 1.basamak tedavi klinik yanıt oranları 48
Tablo 10: Biyolojik naif Crohn hastalarında Adalimumab ve İnfliksimab monoterapileri ile bu ajanların Azatioprin kombinasyon tedavilerinin 1.basamak tedavi klinik yanıt oranları açısından karşılaştırılması 49
Tablo 11: Biyolojik Naif ÜK hastalarında biyolojik ajanların klinik yanıt oranları 50
Tablo 12: Biyolojik naif ÜK hastalarında Adalimumab ve İnfliksimab monoterapisi ve bu ajanların Azatioprin ile kombinasyon tedavilerinin 1.basamak tedavi klinik yanıt oranları açısından karşılaştırılması 50
Tablo 13: 1.basamak Adalimumab ve İnfliksimab bağlı görülen ilaç intolerans ve yan etki oranları 51
Tablo 14: Biyolojik ajanların monoterapisi ile bu ajanların Azatioprinli kombinasyon tedavilerinin hastane yatışı gerektiren enfeksiyon, Tüberküloz, Zona zoster ve Herpes labialis oranlarının karşılaştırılması 51
Tablo 15: Biyolojik naif Crohn hastalarında perianal tutulumun klinik yanıt oranları üzerine etkisi 52
Tablo 16: Biyolojik naif İnflamatuar barsak hastalarında EİM'lerin 1.basamak tedavi klinik yanıt oranları üzerine etkisi 53
Tablo 17: Biyolojik naif Crohn hastalarında EİM'lerin 1.basamak tedavi klinik yanıt oranları üzerine etkisi 53
Tablo 18: Biyolojik naif ÜK hastalarında, EİM'lerin 1.basamak tedavi klinik yanıt oranları üzerine etkisi 54
Tablo 19: Biyolojik ajan naif İnflamatuar barsak hastalarında sigara kullanımın 1.basamak tedavi klinik yanıt oranları üzerine etkisi 54
Tablo 20: Biyolojik naif İnflamatuar barsak hastalarında hastalık süresinin 1.basamak tedavi klinik yanıt oranları üzerine etkisi 55
Tablo 21: Biyolojik naif ÜK hastalarında, hastalık süresinin 1.basamak tedavi klinik yanıt oranları üzerinde etkisi 55

Tablo 22: Biyolojik naif İnflamatuar barsak hastalarında Adalimumab ve İnfliksimab altında tedavide kalım oranları 56
Tablo 23: Biyolojik naif Crohn hastalarında Adalimumab ve İnfliksimab altında tedavide kalım oranları 57
Tablo 24: Biyolojik naif ÜK hastalarında Adalimumab ve İnfliksimab altında tedavide kalım oranları 57

1. ÖZET

Amaç: İnflamatuvar barsak hastalıkları içerisinde yer alan Crohn Hastalığı (CH) ve Ülseratif Kolit (ÜK) gastro-intestinal sistemin kronik, eksaserbasyon ve remisyonlarla seyreden immün aracılı hastalıklardır. Biyolojik ajanların İBH erken dönemlerinde kullanılmaya başlanması İBH ilişkili operasyon ve komplikasyon oranlarını azaltmıştır. İBH'de farklı inflamatuar yolların GİS hasarında rol oynadığı bu nedenle aynı kliniğe sahip hastalarda farklı inflamatuar yolların rol alması nedeni ile farklı biyolojik ajanlara yanıt verdiği gösterilmiştir. Hastalığın seyri esnasında aynı hastada bile immün sistem plastisitesi nedeni ile farklı inflamatuar yolakların aktivasyonu kanıtlamıştır. Bu nedenle bütün inflamatuar barsak hastaları aynı biyolojik ajana yanıt vermeyebilir veya yanıt alınan bir ajanın kullanım esnasında yanıtsızlık gelişebilmektedir. Bu bilgiler ışığında primer ve sekonder yanıtsızlık kavramları tanımlanmış olup sonraki tedavi basamaklarının planlanması açısından bu ayrımın yapılması büyük öneme sahiptir. Çalışmamızın amacı biyolojik ajan naif hastalarımızda primer veya sekonder direnç oranları ile intolerans oranlarının ortaya konması, bu oranlarda etkili olabilecek hasta ve hastalık özellikleri ile konkomitan ilaç kullanımı gibi faktörlerin araştırılması ve bu ajanlarda tedavide kalım oranlarının saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde Ocak 2006 ve Ocak 2022 tarihleri arasında Gastroenteroloji poliklinik ve kliniğinde Ülseratif Kolit, Crohn, Klasifiye Edilemeyen İnflamatuvar Barsak Hastalıkları/İndetermine Kolit (IBDU/IC) veya De Novo Crohn tanıları ile takip edilen 6548 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. 18 yaş ve üzerinde, bir veya daha fazla basamak biyolojik ajan kullanmış olan 695 İBH hastasının verileri çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, hastalık tutulumları, şiddetleri ve süreleri, biyolojik ajan öncesinde kullandıkları tedaviler; EİM, cerrahi, aile ve sigara hikayesi varlığı, biyolojik ajanlarla konkomitan kullanılan immünmodülatör tedaviler, biyolojik ajan esnasında görülen intolerans, hospitalizasyon gerektiren enfeksiyon, Tüberküloz, Zona zoster ve herpes labialis gelişim durumları da incelendi. İlk basamak biyolojik tedavide 12,24,26 ve 52. hafta klinik yanıt durumları; EİM varlığı, hastalık süresi, sigara hikayesi, perianal hastalık varlığı ve konkomitan immünmodülatör kullanımının klinik yanıt durumu üzerine etkisi, ajanlara bağlı intolerans oranları ve tedavide kalım oranları değerlendirildi.

Bulgular: Biyolojik naif hasta grubunda primer yanıtsızlık oranları Adalimumab kolunda %7,6, İnfliksimab kolunda %8,1, Sertolizumab pegol kolunda %0, Vedolizumab kolunda %28,6 ve Golimumab kolunda %0 izlenmiştir. (p=0,25; 12.hafta yanıtları değerlendirilen hasta sayısı ADA n=356,İNF n=249, CZP n=11, VED n=7, GOL n=3) 52. hafta klinik yanıtsızlık ve yanıt kaybı değerlendirildiğinde Adalimumab %34, İnfliksimab %31,3, Sertolizumab pegol %36,4, Vedolizumab %42,9 ve Golimumab için %33,3 görülmüştür. (p=0,93) Biyolojik naif Crohn ve ÜK hastalarında 52.hafta yanıtsız veya klinik yanıt kaybının en az görüldüğü ajan İnfliksimab olarak izlenmiştir. (p=0,91) AZA kombinasyon tedavisi ile biyolojik monoterapi etkinliği açısından Crohn hastalarında İnfliksimab AZA kombinasyonunda 12. ve 52.hafta klinik yanıt oranları daha yüksek görülmekle birlikte Adalimumab açısından tam tersi bir sonuç saptanmıştır. (INF p=0,87 ve ADA p=0,59) ÜK hastalarında hem 12 hem de 52.hafta klinik yanıt oranları Adalimumab ve İnfliksimab'ın AZA kombinasyon tedavileri, bu ajanların biyolojik monoterapisine göre daha düşük izlenmiştir. (p=0,33 ve p=0,22) EİM olan hastaların klinik yanıt oranları, EİM olmayan gruba göre daha yüksek izlenmiş, özellikle ÜK hastalarında EİM olanlarda istatistiksel anlamlı olarak 24,36 ve 52.hafta klinik yanıt oranları daha yüksek izlenmiştir. (sırasıyla p=0,019,p=0,019 ve p=0,016) Sigara kullanımının yanıt oranları üzerinde belirgin etkisi izlenmemiş ancak sonuçlarımız istatistiksel anlamlılık göstermemiştir. Hastalık süresinin klinik yanıt oranları üzerinde etkisi açısından belirgin ve istatistiksel farklılık olmamakla birlikte hastalık süresi 5 yıl üzerinde olanlarda yanıt oranları daha yüksek izlenmiştir. Özellikle ÜK hastalarında hastalık süresi 5 yılın üzerinde olan grupta 52.hafta klinik yanıt oranları istatistiksel olarak daha yüksek izlenmiştir. (p=0,032) Biyolojik naif İBH tedavide kalım oranlarını değerlendirdiğimizde Adalimumab ve İnfliksimab kolları arasında 12. ve 24.aylarda benzer oranlar izlenmekle birlikte, özellikle 24.aydan sonra İnfliksimab lehine daha yüksek tedavide kalım izlenmiştir. (Crohn p=0,66 ve ÜK p=0,59)

Sonuç: Biyolojik ajanlar ÜK ve Crohn hastalarının tedavisinde etkili ajanlardır. İlk basamak biyolojik ajan tedavisinde birçok çalışmada belirgin bir üstünlükten bahsedilmemekle birlikte kendi kohortumuzda 52.hafta klinik yanıtları göz önünde bulundurulduğunda İnfliksimab diğer ajanlardan daha iyi yanıt oranlarına sahip olduğunu gözlemledik. Tedavide kalım oranlarının da İnfliksimab kolunda daha yüksek olduğunu izledik. Hasta ve hastalık özelliklerinin biyolojik ajan yanıtlarını öngörmede etkili olabileceğini özellikle hastalık süresi ve ekstra-intestinal tutulum gibi alanlarda gözlemledik.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuar barsak hastalıkları, Crohn hastalığı, Ülseratif kolit, Biyolojik ajanlar, Adalimumab, İnfliksimab, Primer yanıtsızlık, Sekonder yanıtsızlık, Tedavide kalım

2. ABSTRACT

Aim: Inflammatory bowel disease, comprised of Crohn's disease and Ulcerative colitis, represents chronic idiopathic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract typified by immune dysregulation. The use of biologic agents in the early stages of inflammatory bowel diseases reduced IBD related surgery and complication ratios. It has been shown that different pathogenic pathways can sustain bowel damage in IBD so that two patients with similar clinical phenotypes can have different inflammatory pathways activated and, thus, respond to different targeted therapies. There is also evidence that, within the same patient, the immune system can exhibit a significant plasticity and change the inflammatory pathways that are activated during the course of disease. In light of these findings determining whether the reason for failure is a primary or secondary non-response is paramount to successfully treat these patients. The aim of our study is to determine the rates for primary non responsiveness and loss of response and also the factors that may affect the response rates, drug intolerance rates and drug persistency rates for biologic naive patients.

Methods: In our study we reviewed 6548 patients files whom were followed by Ankara University Faculty of Medicine Gastroenterology department with diagnosis of Ulcerative Colitis, Crohn's disease, De Novo Crohn's disease and Indeterminate Colitis/İnflammatory Bowel Disease Unclassified between January 2006 and January 2022 retrospectively. 695 patients who were older than 18 years old and received at least one biologic agent are included for our study. We reviewed demographic characteristics, disease features like localisation, disease duration and severity, extra-intestinal manifestations, smoking, family history, prior and concomitant immunmodulatory drug use for our patients. We also evaluated the intolerance rates,history of hospitalization required enfections, tuberculosis, herpes labialis and zona zoster enfections for these agents. The clinal responses at 12,24,36 and 52nd week are recorded and compared their clinical responses and persistency rates between different biologic agents.

Results: Primary non responsiveness in our cohort occured in %7,6 patients of Adalimumab group, in %8,1 patients of İnfliximab group, %0 of Certolizumab pegol group, %0 of Golimumab group and %28,6 of Vedolizumab patients (p=0,25, the number of patients whom 12th week responses were assessed, ADA n=356, INF n=249, CZP n=11, VED n=7, GOL n=3). Non-responsiveness or loss of response at 52th week were seen in %34 of Adalimumab patients, %31,3 of Infliximab patients, %36,4 of Certolizumab pegol patients,

%33,3 of Golimumab patients and %42,9 of Vedolizumab patients (p=0,93). Infliximad had the best clinical response rates at 52 week. (p=0,91) When we assess the effectiveness of concomitant azathioprine and biologic monotherapy in therapy naive Crohn's disease; clinical response rates at 12 and 52 week are higher in Infliximab combination therapy group than in Infliximab mono therapy group (p=0,87). However a similar effect did not occur amongst those treated with Adalimumab (p=0,59). In therapy naive Ulcerative colitis patients, Adalimumab and Infliximab monotherapy had higher response rates at 12 and 52 week than combination therapy with these agents. (respectively p=0,33, p=0,22) In therapy naive patients patients with EIM have higher clinical response rates than patients without EIM. Especially ulcerative colitis patients with EIM have statistically higher response rates at 24, 36 and 52 week. (respectively, p=0,019, p=0,019 and p=0,016) Smoking status did not effect prominently our clinical response rates but our results were not statistically significant. Although there was no significant difference in the effect of disease duration on clinical response rates, response rates were higher in patients with disease duration longer than 5 years. However our results statistically differ only clinical responses at 52 week in ulcerative colitis patients (p=0,032). We also investigated the drug persistency rates for first line therapy; at 12 and 24. month persistency rates for Adalimumab and Infliximab did not differ significantly but after 24 month persistency rates are higher for Infliximab. However our results were not statistically significant. (Crohn p=0,66 and UC p=0,59).

Conclusions: Biologic agents are effective treatment options for Ulcerative Colitis and Crohn's disease. For determining the first line therapy, many network analyses showed no significant superiority or inferiority among these agents. Nevertheless in our study. Infliximab was superior at 52 week clinical responses and had higher drug survival rates. Patient and disease characteristics can predict the clinical response. In our study, we observed that EIM and disease duration can be used for predicting response.

Key Words: Inflammatory Bowel Disease, Crohns Disease, Ulcerative Colitis, Biologic agents, Adalimumab, Infliximab, primary non-responsiveness, loss of response, Drug persistency

3. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuar barsak hastalıkları içerisinde yer alan Crohn Hastalığı (CH) ve Ülseratif Kolit (ÜK) gastro-intestinal sistemin kronik, eksaserbasyon ve remisyonlarla seyreden immün aracılı hastalıklardır (1). İBH dünyada 5 milyondan fazla kişiyi etkilemekte ve sağlık sistemi üzerinden medikal tedavi, hastalık ilişkili hospitalizasyon, operasyon maliyetleri ile hastalık ilişkili iş göremezlik durumu sonucunda direkt ve indirekt belirgin bir yük oluşturmaktadır (2, 3).

Bu nedenle hastaların yönetiminde efektif bir tedavi yaklaşımı gereklidir.

İBH tedavisi günümüzde kortikosteroid (özellikle akut hastalık yönetiminde), 5-Aminosalisilik asit (5-ASA), konvansiyonel immünsüpresifler ve biyolojik ajanlardan oluşmaktadır. Anti-TNF, anti-integrin, anti IL 12/23 ve JAK inhibitörleri biyolojik ajanlar arasında yer almaktadır. Biyolojik ajanların İBH erken dönemlerinde kullanılmaya başlanması İBH ilişkili operasyon ve komplikasyon oranlarını azaltmıştır (4-6).

İBH'de farklı inflamatuar yolların GİS hasarında rol oynadığı bu nedenle aynı kliniğe sahip hastalarda farklı inflamatuar yolların rol alması nedeni ile farklı biyolojik ajanlara yanıt verdiği gösterilmiştir. Hastalığın seyri esnasında aynı hastada bile immün sistem plastisitesi nedeni ile farklı inflamatuar yolakların aktive olduğu kanıtlamıştır. Bu nedenle bütün inflamatuar barsak hastaları aynı biyolojik ajana yanıt vermeyebilir veya yanıt alınan bir ajanın kullanım esnasında yanıtsızlık gelişebilmektedir (7). Bu bilgiler ışığında biyolojik ajanlarla ilgili primer ve sekonder yanıtsızlık tanımları yapılmış olup primer yanıtsızlık, tedavide kullanılan biyolojik ajanın indüksiyon fazındaki klinik semptom ve bulgularda kötüleşme; sekonder yanıtsızlık ise indüksiyon fazında hastalık kontrolü sağlanan hastaların idame fazında aktif hastalıkla ilişkili semptom ve bulguların kötüleşmesi olarak tanımlanmıştır (8). Primer ve sekonder yanıtsızlık gelişmesi durumunda aynı gruptaki başka biyolojik ajanlara geçilmesi, doz augmentasyonu yapılması, immünmodülatör ajan eklenmesi veya farklı bir grup biyolojik ajana geçilmesi gerekmektedir.

Bu bilgiler ışığında biyolojik ajan seçiminde hangi hasta gruplarının hangi ajanlardan fayda göreceği ve bu ajanlara bağlı primer ve sekonder direnç oranlarının ortaya konması; tedavi planının çizilmesi açısından büyük öneme sahiptir. Tedavi yanıtı ile ilgili bahsedilen prediktörlerin belirlenmesi, tedavinin kişiselleştirilmesini ve bu sayede daha etkili bir şekilde

hastalık kontrolünü sağlayacaktır. Çalışmamızın amacı Ocak 2006-Ocak 2022 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde İBH tanısı ile izlenen ve biyolojik ajan kullanmış veya kullanmakta olan hastalarımızda ilk basamak biyolojik ajanların primer veya sekonder direnç oranlarının ortaya konması, bu oranlarda etkili olabilecek hastalık özelliklerinin ve konkomitan ilaç kullanımı gibi faktörlerin araştırılması ve bu ajanlarda tedavide kalım oranlarının saptanmasıdır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. İnflamatuar Barsak Hastalıkları

İmmün yanıtlar üzerinden genetik ve çevresel faktörler arasındaki ilişki sonucunda gelişen kronik idiopatik hastalıklardır (1). Başlıca ÜK ve Crohn hastalığı olarak ikiye ayrılmakla birlikte İndetermine kolit ve de Novo Crohn da daha nadir görülen alt tiplerdendir.

Ülseratif kolit rektumdan kolonun proksimal segment ilerleyebilen devamlı mukozal inflamasyonla karakterize relaps ve remisyon ile seyreden kronik idiopatik inflamatuar bir hastalıktır (9).

Crohn hastalığı gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünde transmural tutulumla ilerleyen progresif ve destrüktif seyir gösteren inflamatuar bir hastalıktır (10).

4.1.1. Epidemiyoloji

Dünya çapında ülseratif kolit, crohn hastalığından daha yaygın olmakla birlikte insidans ve prevalans açısından coğrafik bölge ve etnik gruba bağlı varyasyon görülebilmektedir. Özellikle son dönemde yapılan çalışmalarda CH görülen insidans artışına bağlı olarak Kuzey Amerika'da ÜK ve CH prevalansının eşitlenmiş olduğu yönünde bilgiler mevcuttur. Ortak olarak iki hastalık da özellikle Kuzey Amerika ve Batı Avrupa gibi endüstrileşmiş ülkelerde daha sık görülmektedir (9, 11).

CH insidansı Kuzey Amerika'da 100.000'de 0-20.2 arasında, Avrupa'da 0.3-12.7 arasında; en yüksek prevalans, Avrupa'da Almanya'da 100.000'de 322 vaka ile Kuzey Amerika'da ise Kanada'da 100.000'de 319 vaka ile raporlanmıştır.

CH vaka serilerinde hafif kadın cinsiyet baskınlığı görülmekle birlikte daha düşük insidansa sahip bölgelerde erkeklerde de hafif bir baskınlık görülebilmekte ve genellikle 2-3.dekadlar arasında pik yapmaktadır (10, 12, 13).

ÜK herhangi bir cinsiyet dominansı göstermemekte ve genellikle 2 ve 4. dekadlar arasında pik yapmakla birlikte yeni çalışmalarda 6-7. dekadlarda görülen 2. pik ile bimodal

insidanstan bahsedilmeye başlanmıştır. ÜK ait yıllık insidans Kuzey Amerika'da 8.8 ile 23.1 arasında iken Avrupa'da 0.6 ile 24.3 arasındadır (14).

Türkiye'de 2009 yılında İBH çalışma grubunun yaptığı çok merkezli bir çalışmada yıllık insidans 100.000 kişide ÜK için 4.4; CH için 2.2 olarak gösterilmiştir. Hem ÜK hem CH yaş dağılımına bakıldığında 2 ve 3.dekadlar ile 5 ve 7.dekadlar arasında bifazik dağılım gösterdiği izlenmiştir (15).

4.1.2. Etiyoloji ve Patogenez

Gastrointestinal traktus; non-patojenik kommensal flora, self ve gıdalara ait antijenlere tolerans gösterip patojenik organizmalara karşı konakçıyı koruyarak immün homestazın sağlanmasında önemli rol oynamaktadır (16). İnflamatuar barsak hastalıkları etiyolojisi halen net bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalar kişinin genetik yatkınlığı, çevresel faktörler, intestinal mikrobiyal flora ve immün yanıtların hastalık gelişiminde rol oynadığını göstermiştir (17-19).

4.1.2.1. Genetik

İnflamatuar barsak hastalığı olan hastaların %15'inde 1.derece aile hikayesi olmakla birlikte 1.derece aile hikayesi olan kişilerde yaşam boyu İBH gelişme riski CH %5-8; ÜK hastalarında %2-5 arasında tahmin edilmektedir. CH monozigotik ve dizigotik ikizlerdeki konkordans oranları sırası ile %50 ve %10 iken ÜK hastalarında bu oranlar %16 ve %4 ile daha zayıf bir genetik korelasyonu göstermektedir (11).

İBH poligenik natürde kalıtıldığı, tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) kullanılarak yapılan Genom Çapında İlişkilendirme çalışması (GWAS) sonucu ile ortaya konmuştur. Yapılan GWAS çalışmalarında İBH ilişkili 200'den fazla lokus saptanmış, bunların 41 CH spesifik, 30'u ÜK spesifik, kalan 137'si iki hastalık açısından ortak bulunmuştur. İBH ilişkili lokusların %50'si diğer immün aracılıklı Psoriazis veya Ankilozan Spondilit gibi hastalıklarla da ilişkili izlenmiştir. Bu genlerin çoğunluğu barsak mukozal bariyer fonksiyonu, otofaji, epitelyal yenilenme, mikrobiyal savunma, adaptif immünitenin düzenlenmesi gibi barsak immünitesinin farklı yollarında görev aldığı gösterilmiştir. Birçok birey İBH ilişkili risk alellerine sahip olmakla birlikte çoğu kişide hiçbir zaman hastalık gelişmemektedir. Bu nedenle genetik temelin hastalık gelişiminde sadece parsiyel bir role sahip olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (20, 21).

4.1.2.2. Diyet

Birçok çalışma İBH gelişiminde diyetin rol oynayabileceğini göstermiş olmakla birlikte halen ÜK ve CH yönelik spesifik bir diyet tedavisi bulunmamaktadır. Bazı çalışmalar fazla gıda alımının İBH tanısında potansiyel risk taşıdığını göstermekle birlikte bu çalışmaların belirgin kısıtlılıkları mevcuttur (14, 22). Yine bazı çalışmalar yüksek fiber içeriğine sahip diyetlerin bakteriyel çoğalmayı azaltarak CH için riski azalttığı gösterilmiş olmakla birlikte ÜK için aynı sonuç gösterilememiştir (23, 24). Bir sistematik derlemede 7 çalışmadan 5'inde kırmızı et tüketimi ile ÜK insidansı arasında pozitif korelasyon saptanmış. Yine aynı derlemede 4 çalışmadan 3'ünde artmış deniz ürünü tüketiminin ÜK gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (25). Asakura ve arkadaşlarının yaptığı bir sistematik derlemede Japon hastalarda kırmızı et ve karbonhidrat tüketimindeki artışın CH ve ÜK gelişimi ile ilişkisi gösterilmiştir (26).

4.1.2.3. Obezite

Adipoz doku aktif bir endokrin organ olup inflamasyonu tetikleyen mediatörlerin salınımından da sorumludur (27). Blain ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CH progresyonu ile obezite arasında ilişki saptanmıştır (28). Yine benzer bir çalışma Hass ve arkadaşları tarafından yapılmış, aşırı kilolu veya obez Crohn hastalarında ilk cerrahi girişim ihtiyacı zayıf kişilere göre daha erken gelişmiştir (29). ÜK hastalarında ise hastalık aktivasyonu ve obezite arasında ters bir ilişki saptanmakla birlikte yapılan başka bir çalışmada obez hastaların obez olmayan hastalara göre daha uzun hastane yatış süresi ve daha fazla hospitalizasyon ilişkili harcama gereksinimine neden olduğu gösterilmiştir (30, 31).

4.1.2.4. Sigara

Sigara kullanımı, CH gelişimini 2 kat arttırmakta ve aynı zamanda hastalık aktivasyonuna, immünsüpresör ajan ihtiyacına ve cerrahi sayısında artış ve cerrahi sonrası hastalık rekurrensine neden olmaktadır (32-34). CH aksine ÜK ise sigara bırakılması sonrası hastalık aktivasyonuna neden olmakta ve sigara kullanan ÜK hastalarının daha hafif bir hastalık seyrine sahip olduğu, daha az immünsüpresif tedavi ve cerrahi ihtiyacının olduğu gösterilmiştir (34-36). İBH bu 2 subtipi arasında bu belirgin farklılığa neden olan mekanizma net bilinmemektedir.

4.1.2.5. İlaçlar

İlaçların inflamatuvar barsak hastaları için risk faktörü olduğu bilinmekte ve bu risk özellikle oral kontraseptif, hormon replasman tedavileri, non steroidal antiinflamatuvar ilaç ve antibiyotikler için ortaya konmuştur (37-40).

4.1.2.6. Enfeksiyonlar

Gradel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Salmonella ve Campylobacter enfeksiyonları ile inflamatuvar barsak hastalıkları riski arasında ilişki saptanmıştır. Clostridium difficile, Sitomegalovirus ve diğer sepsis etkenlerinin İnflamatuvar barsak hastalıkları alevlenmesine neden olduğu gösterilmekle birlikte net bir neden sonuç ilişkisi saptanmamıştır (41-43).

4.1.2.7. Apendektomi

Sigara kullanımına benzer şekilde apendektominin de ÜK gelişiminde protektif etkiye sahip olduğu bilinmektedir (14). 212.936 kişilik bir kohortta 50 yaşından önce apendektomi hikayesi olan kişilerin spesifik olmayan karın ağrısı nedeni ile operasyon hikayesi olan gruba kıyasla daha düşük ÜK insidansınsa sahip olduğu izlenmiş (44). Kaplan ve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanalizde ise apendektomi sonrası CH insidansında artış olduğu gösterilmekle birlikte bu sonucun CH mevcut gruba tanı konulamaması ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir (45).

4.1.2.8. İmmünpatogenez

Doğal ve edinsel immün yolaklarda gelişen disfonksiyonların anormal intestinal inflamatuar yanıta neden olarak inflamatuar barsak hastalığı gelişiminde etkisi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (46).

4.1.2.8.1. Doğal İmmünite

Doğal immünite patojenlere karşı ilk basamak defans mekanizmasını oluşturmakta olup Toll benzeri reseptörler (TLRs) ve NOD benzeri reseptörlerin mikrobiyal antijenleri tanıması ile yanıtı başlatmaktadır. Bu yanıt mekanizmasında epitelyal hücreler, nötrofiller, dendritik hücreler, monosit, makrofajlar ve NK hücreleri görev almaktadır (47, 48).

Doğal immünitenin ilk fiziksel ve kimyasal bariyerini oluşturan mukozal bariyerdeki defekt veya değişikliklerin neden olduğu intestinal permeabilitedeki artış inflamatuvar barsak hastalıklarında görülmektedir. Epitelyal bariyerde görev alan E-cadherin, guanin nükleotid bağlayıcı protein α 12 ve Zonula occludens gibi proteinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmlerin İBH yatkınlık oluşturabileceği Genom çapı ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) gösterilmiştir (49, 50).

Toll benzeri reseptörler (TLRs) ve NOD benzeri reseptörler (NLRs) gibi kalıp tanıma reseptörleri (PRRs) uygunsuz immun yanıt gelişimini engellemek için çok sıkı denetleme mekanizmalarına sahiplerdir. NOD2 polimorfizmlerinde artan CH riski gibi kalıp tanıma reseptörlerini (PRRs) kodlayan genlerdeki mutasyonların da inflamatuar barsak hastalığı ile ilişkisi şaşırtıcı değildir (51-54).

Doğal immünitede görevli olan mukozal dendritik hücreler ve makrofajlar TNF-α,IL-1β, IL-6 ve IL-18 pro inflamatuvar sitokinleri üreterek inflamasyonu arttırmaktadır. Pro-inflamatuar sitokinlerden TNF-α birçok immün ve stromal hücre tarafından üretilmekte olup; TNF-α hedef alan ajanlar inflamatuar barsak hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (55).

Doğal immünitenin önemli pleotropik sitokinlerinden biri olan IL-6, JAK-STAT yolağı ile CD4 ve CD8 T hücrelerinin aktivasyon, proliferasyon ve diferansiyonunda önemli rol oynamaktadır. IL-6 birçok kronik inflamatuar hastalığın immünpatogenezinde de potent bir sitokindir (56, 57). IL-6 hedef alan tedavilerin, anti-TNF ajanlara yanıtsız orta-şiddetli Crohn hastalığında plaseboya göre etkili olduğu da gösterilmiştir (58). IL-1β, granulosit ve TH17 hücre aktivasyonunu sağlamakta olup İBH tedavisinde kullanılması için daha çok çalışmaya ihtiyacı vardır (59).

4.1.2.8.2. Edinsel İmmünite

Doğal immünite inflamatuar yanıtları başlatır ve tetiklerken, edinsel immünite inflamatuar barsak hastalıklarında görülen kronik inflamatuar olaylar üzerinde merkezi bir role sahiptir (60).Antijen sunucu hücrelerin oluşturduğu antijen spesifik yanıtlar naif CD-4+ T hücrelerin yardımcı (Th) ve regulatuvar T hücrelere (Treg) diferansiyasyonunu sağlamaktadır (16). Bu diferansiyasyon eskiden geri dönüştürülemez bir olay olarak kabul edilirken

günümüzde belirli sitokin ve uyaranlarla T hücre grupları arasında plastisite gelişebileceği kabul edilmektedir (61).

Yardımcı T hücre-1 (Th1) ve yardımcı T hücre-2 (Th2) belirgin farklılaşmış yolaklar olmak üzere sitokin sekresyonları ile karşı yolağın proliferasyon ve diferansiyonunda belirgin rol oynamaktadır. Yardımcı T hücreler arasında immün dengesizlik inflamatuar barsak hastalığı gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (61, 62). Yüksek IL-2 ve INF-γ düzeyleri ile karakterize Th-1 aracılı immün yanıtları Crohn hastalarında daha belirgin iken yüksek; IL-5 ve IL-13 düzeyleri ile karakterize yardımcı Thücre-2 aracılı immün yanıtlar ÜK hastalarında daha belirgin izlenmektedir (63-65). İnflamatuar barsak hastalarındaki Th1 ve Th2 karakterizasyonu Th17 keşfinden sonra revize edilmiştir (66). Th17, IL-6, TGF-β ve STAT 3 ekspresyonu ile üretilen, proliferasyonları IL-23 ile indüklenen; IL-17A, IL-17F, IL-21 ve IL-22 üretiminden sorumlu hücrelerdir (67, 68). Th17 ve IL-17A hem ÜK hem de Crohn hastalarının mukoza ve serumlarında yüksek düzeyde saptanmıştır (69). Yardımcı T hücre diferansiyon ve proliferasyonunda görev alan sitokinler İnflamatuar barsak hastalıkları tedavisinde önemli hedef oluşturulmakla birlikte Th aktivitesini hedef alan ajanlar tedavide başarısız olmuştur. Yeni tanımlanan efektör T hücrelerinden biri olan yardımcı T hücre-9 (Th9), IL-9 üretimi aracılığıyla intestinal epitel proliferasyonu ve sıkı bağlantı proteinlerinden claudin ve occludin üretimini inhibe eden hücrelerdir (70). Özellikle ÜK hastalarında olmak aktif hastalık döneminde daha yüksek IL-9 düzeyleri saptanmıştır (71). Treg, efektör T hücre aktivitesini baskılayarak barsak homeostazisinin sağlanması ve otoimmun hastalıkların ortaya çıkmasının engellemesinde belirgin öneme sahiptir. Treg aracılı immun supresif mekanizmalar tam anlaşılamamış olmakla birlikte IL-10 ve TGF-Beta sekresyonu ile supresyonu sağladıkları düşünülmektedir. Bu görevleri göz önüne alınarak inflamatuar barsak hastalıkları patogenezinde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. İnflamatuar barsak hastalıklarının aktif dönemlerinde periferik kanda daha düşük düzeyde izlenmekle birlikte lamina propriyada sayılarının arttığı izlenmiştir, ancak Treg mutlak sayılarından ziyada efektör T hücre ile oranlarınında immünpatogenezde rol oynadığı düşünülmektedir. Efektör T hücrelerinin İBH kronisitesi üzerindeki etkileri göz önüne alındığında bu hücrelerin diferansiyasyonunda rol oynayan sitokinlerin etkilerini hücre içine aktarılmasını sağlayan JAK-STAT yolağı önem kazanmaktadır. JAK ailesi, sitokin reseptörleri ile bağlantısı olan; sitokin reseptörlerine ligand bağlanması ile aktive olup STAT proteinlerinin transkripsiyonunu sağlayan 4 intraseluler proteinden oluşmaktadır (72). İnflamatuar barsak hastalıkları tedavisinde hedef moleküller arasında yer almaktadırlar (73, 74).

Barsak mukozasında lenfosit akümülasyonu inflamatuar barsak hastalıklarının histolojik yapıtaşlarından biridir. T hücreleri barsak mukozasını besleyen damarların endoteline CCR9 ve Alfa4Beta7 integrin gibi reseptörler aracılığıyla yerleşirler (75). Bu reseptörlerin bağlandığı MAdCAM1 ve yine intestinal dokuya akümülasyonunda görev alan Sfingozin-1 fosfat reseptörleri özellikle ÜK'de tedavisinde hedef moleküller arasında yer almaktadır (76, 77).

4.1.2.8.3. Mikrobiyom

Barsaklardaki mikrobiyal kolonizasyon, immün sistem ve intestinal homeostazisin sağlanmasında temel öneme sahip olup inflamatuar barsak hastalığı gelişiminde primer çevresel tetikleyicilerden olduğu düşünülmektedir (14). İnflamatuar barsak hastalığı olan hastalarda yapılan çalışmalarda barsak mikrobiyotasında Firmicutes ve Bacteriodes türlerinde azalma ile enterobacteriacea türlerinde artış olduğu gösterilmiştir (78). Sokol ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise *Faecalibacterium prausnitzii* düzeylerindeki azalmanın ileal Crohn hastalarında postoperatif rekurrens riskinde artış ile ilişkili olduğu izlenmiş, kommensal bakteriyi deneysel olarak yerine koyma tedavisinin anti inflamatuar etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (79). İnflamatuar barsak hastalarının mikrobiyatasındaki bu değişiklikler mikrobiyal disbiyozis olarak adlandırılmaktadır.

Mikrobiyata genetik olarak şekillendirildiği kadar ilaç, diyet ve enfeksiyonlarla da etkilenmektedir. Mikrobiyatanın bu kompleks ve multifaktöriyel doğası gereği inflamatuar barsak hastalığı ile arasında net bir neden-sonuç ilişkisi kurulamamakla birlikte bu hastalıkların gelişiminde rol oynadığı yadsınamaz bir gerçektir (14, 80).

4.2. Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit 1800'lerde Samuel Wilks tarafından tanımlanmış, rektumdan kolonun proksimaline ilerleme gösteren kronik kolonik mukozal inflamasyon ile karakterize bir hastalıktır (9).

4.2.1. Semptomları

Ülseratif kolit tutulum yeri ve ciddiyetine göre semptomları değişmekle birlikte klasik semptomları arasında kanlı, mukuslu veya nokturnal diare, karın ağrısı, fekal urgency ve tenesmus yer alır. Özellikle ciddi inflamasyon ile karakterli uzun süreli tedavi almamış ÜK

hastaları kilo kaybı, ateş veya perforasyonla da prezente olabilmektedir. Semptomlar genellikle sinsi başlangıçlı olup haftalar içerisinde belirginleşmektedir (9).

4.2.2. Fizik Muayene

Hastalığın lokalizasyonu ve ciddiyetine göre fizik muayene bulguları değişebilmektedir. Ciddi koliti olan hastalarda karın muayenesinde izlenen hassasiyet; ateş ve diğer peritoneal inflamasyon bulguları ile toksik megakolon gelişimi açısından uyarıcı olup kötü prognoz açısından önemli bir göstergedir (81). Ekstra-intestinal manifestasyonlar açısından detaylı sistemik muayene yapılması önemlidir.

4.2.3. Ekstra-İntestinal Manifestasyonlar

Ekstra-intestinal manifestasyonlar hastaların %30'unda izlenmekte ve çoğunlukla HLA-DR103 aleli taşıyan hastalarda izlenmektedir (82, 83). Vavrinka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %25'inde ekstra-intestinal manifestasyonların gastrointestinal semptomlardan önce geliştiği görülmüştür (84). ÜK ilişkili birçok EİM bulunmakla birlikte çoğunlukla cilt (eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, psoriazis), eklem, oküler (üveit, episklerit), hepatobiliyer (primer sklerozan kolanjit, otoimmun hepatit) ve hematolojik sistem (tromboembolizm) tutulumları görülmektedir. En sık görülen EİM eklem tutulumlarıdır. Eklem tutulumları periferik ve aksiyel tutulum olarak ikiye ayrılmaktadır. Periferik eklem tutulumları kendi içerisinde Tip 1 ve 2 olarak ayrılmaktadır. Tip 1 periferik eklem tutulumları çoğunluklu luminal aktivasyonla başlayan ve luminal hastalık tedavi edildiğinde gerileyen 6 veya daha az eklem tutulumu ile karakterizedir. Tip 2 periferik eklem tutulumu ise Tip 1 de olduğu gibi luminal aktivasyon ile tetiklenen ancak aktivasyon gerilese dahi daha çok kronik seyirli 6'dan fazla eklem tutulumu ile seyreden migratuvar sinovit ile karakterizedir. Eklem tutulumları seronegatif ve non eroziv özellik göstermektedir. Aksiyal artrit, sakroileit veya ankilozan spondilit ile prezente olabilmekte ve çoğunlukla hastalık aktivitesinden bağımsız özellik göstermektedir (9).

Eritema nodosum ve pyoderma gangrenosum, ÜK en sık görülen 2 immünolojik cilt lezyonudur. 2 cilt lezyonu da luminal hastalık aktivitesi ile ilişkili olmakla birlikte Pyoderma gangrenosum hastalık aktivitesinden bağımsız gelişebilmektedir.

Primer sklerozan kolanjit (PSK) luminal aktivasyon ile paralellik göstermeyen bir diğer ekstra-intestinal manifestasyondur. ÜK hastalarında %5 gibi bir prevalans göstermekte olup çoğunlukla 30-40 yaş arası erkek hastalarda daha çok izlenmektedir. Çoğu hasta tanı anında asemptomatik olup yüksek transaminaz ve Alkalen Fosfataz (ALP) düzeyleri ile tanı almaktadır. Tanı çoğu kez MRCP ile konulmaktadır. PSK aynı zamanda kolanjioselüler karsinom ve kolon kanseri gelişimi açısından da önemli bir risk faktörüdür (85).

4.2.4. Doğal Seyir

ÜK tanısı alan hastalar %30-60'ı proktit, %16-45'i sol tutulum kolit ve %14-35'i ekstansif tip kolit ile prezente olmaktadır. Hastaların %10-19'unda ilk 5 yıl içerisinde; %28'inde ilk 10 yıl içerisinde hastalık proksimal segmentlere yayılım göstermektedir (86). Tanı yaşının hastalık seyrinde etkili olduğu; 60 yaş üzerinde tanı alan hastaların daha hafif bir hastalık seyrine sahip olduğu gösterilmiştir (87).

Olguların %20-25'i ilk atağı hafif şiddette, %50-75'i ilk atağı orta şiddette ve %20'si ilk atağı şiddetli olarak geçirmektedir. Başlangıçtaki atak şiddeti ile hastalık remisyona girme oranları arasında negatif korelasyon mevcuttur.

Agresif veya komplike hastalık açısından risk faktörleri arasında genç yaşta tanı almak (40 yaş altında) ve ekstansif tip tutulum gösterilmektedir (88). IBSEN çalışmasında da kolektomi riskinin ekstantif tip kolit ve yüksek sedimentasyon düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (89).

4.2.5. Tanı ve Tanıda Kullanılan Yöntemler

ÜK tanısı semptom, laboratuvar, endoskopik, histolojik ve radyolojik bulguların birlikteliği ve alternatif tanıların dışlanmasıyla konulmaktadır (1).

4.2.5.1. Laboratuvar

Tanı anında bütün hastalardan tam kan sayımı, inflamatuar belirteçler, elektrolit düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri ve mikrobiyolojik analiz açısından gaita kültürü alınmalıdır. Kronik inflamasyonu gösteren laboratuvar belirteçleri hafif- orta ÜK hastalarında normal izlenebilir (90). Fekal kalprotektin, polimorfonükleer lökositlerde sentezlenen intestinal inflamasyonu non-invaziv olarak gösteren bir protein kompleksidir. Son dönemde yapılan bir

meta-analizde fekal kalprotektin düzeyi için tanısal kesinliği gösteren cut-off değeri 150 mg/g olarak belirtilmekle birlikte fekal kalprotektin düzeyleri İBH ile diğer intestinal inflamasyon nedenleri arasında ayrım yapmakta yetersiz kalmaktadır (91).

ÜK tanısı konulmadan önce ve her akut kötüleşmede mutlaka enfeksiyöz nedenlerin dışlanması gerekmektedir. Enfeksiyöz ajanlardan klasik mikrobiyal patojenler haricinde Clostridiodes difficile açısından antijen-toksin titreleri ile mutlaka kültür veya PCR açısından da değerlendirilmelidir (90).

İBH'de en fazla çalışılan serolojik markerlardan perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (pANCA) ve anti-Saccharomyces cerevisiae antikorları (ASCAs) ÜK hastalarında %65'e varan pozitiflikleri görülmekte, Crohn hastalarında ise %10'dan az olarak saptanmaktadır. Bu serolojik belirteçlerin kısıtlı sensitivitesine dayanarak tanı veya tedavi kararından klinik olarak kullanımı önerilmemektedir (90).

4.2.5.2. Görüntüleme

ÜK tanısında görüntüleme sınırlı bir yere sahiptir. Direkt grafiler ÜK tanısını koymaktan ziyade komplikasyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (83). Özellikle toksik megakolon şüphesi olan hastalarda ayakta direkt karın grafilerinde midtransvers kolonik dilatasyon 5.5 cm'den daha geniş izlenmesi kolonik dilatasyonu göstermektedir.

Transabdominal ultrasonografik değerlendirme non-invaziv özelliği, maliyet etkin ve hasta tolerabilitesinin yüksek olması nedeni ile ÜK hastalarında kullanımı giderek artmaktadır. Barsak duvar kalınlığının 4 mm üzerinde izlenmesi ÜK hastalarında en sık görülen ultrasonografik bulgudur (92). Ultrasonografinin Doppler-USG ile kombinasyonu endoskopi ile kıyaslandığında %95 doğruluk oranına sahiptir (93). USG sensitivitesi ileum ve sigmoid-inen kolonda en yüksek, rektumda ise en düşük orana sahiptir (94). Ultrasonografik incelemenin en önemli kısıtlılıkları operatör bağımlı olması ve yüzeyel mukozal hastalığı saptamadaki yetersizliğidir (83).

ÜK hastalarının endoskopik görüntülemesinde terminal ileum normal görünümde ise üst gastrointestinal sistemin endoskopik incelemesi gerekli değildir, ancak gastrointestinal semptomları endoskopik olarak açıklanamayan, Crohn şüphesi olan hastalarda veya proksimal hastalığı hastalık şiddeti nedeni ile optimal değerlendirilemeyen hastalarda kesitsel görüntüleme modaliteleri tercih edilebilir (6). Kesitsel görüntüleme modalitelerinden ilk

basamakta kolay erişilebilirliği, kısa çekim süresi ve intra veya ekstraintestinal patolojileri yüksek rezolüsyon ile gösterebilmesi nedeni ile BT görüntülemeleri tercih edilmektedir. Erken dönemli hastalıktaki hafif mukozal değişiklikler BT görüntülemede atlanabilmekle birlikte hastalığın ilerleyen döneminde duvar kalınlığında artış birçok hastanın BT görüntülerinde izlenmektedir (95).

Gastrointestinal sistemin MR incelemesi inflamatuar barsak hastalıkları tanısında kabul gören metodlardan bir tanesidir. Özellikle radyasyon maruziyeti olmaması, yumuşak doku kontrastlanmasının daha iyi olması ve multiplanar görüntülemenin kullanılabilmesi önemli avantaj sağlamakla birlikte maliyetinin fazla olması ve çekim süresinin uzun olması özellikle komorbid durumları olan erişkin hastalar ve pediatrik hasta grubunda sorun oluşturmaktadır (83).

4.2.5.3. Endoskopik değerlendirme

Kolonoskopik inceleme ÜK tanısının konulmasında temel yapıtaşlarından olmakla birlikte sadece endoskopik değerlendirme İBH dışı kolit sebeplerinin dışlanması için yeterli olmamaktadır (83). İliokolonoskopi sırasında en az 2 inflame alandan biyopsi alınmalı, etkilenmeyen alanlardan alınan ek biyopsiler de mikroskobik inflamasyonu gösterebileceği için tanı konulmasında yardımcıdır. Aktif kolit bulgularında iliokolonoskopi yapılması perforasyon açısından yüksek risk taşıdığı için bu durumlarda sigmoidoskopik biyopsiler yeterli olmaktadır (6).

Hafif ÜK makroskopik olarak rektumdan başlayıp proksimale doğru diffüz devam eden eritem, normal vasküler paternin kaybı ve granülarite ile karşımıza çıkabilmektedir. Hastalık şiddeti ve süresi arttıkça erozyonlar, mukozal frajilite, spontan kanamalar ve derin krater şeklinde ülserasyonlar makroskopik olarak izlenebilmektedir. Endoskopik değerlendirmede normal mukoza ile inflame mukoza arasında net bir demerkasyon hattı izlenmektedir.

İndeks iliokolonoskopide rektum tutulumu ve inflamasyonun barsaklardaki dağılımı mutlaka değerlendirilmelidir. İliokolonoskopide terminal ileum normal izlenmesi ve üst gastrointestinal sisteme ait semptom izlenmemesi durumunda üst gastrointestinal endoskopik değerlendirme gerekli değildir.

ÜK açısından bazı atipik özelliklerin varlığında Crohn açısından da detaylı değerlendirilme gerekebilir. Bunlar arasında rektal tutulumun olmaması, yamalı tutulum izlenmesi, Çekal yama (çekal patch), backwash ileitis sayılabilir (83). Rektal tutulumun olmaması atipik özellik göstermekte ve Crohn açısından şüphe uyandırmalıdır, ancak ÜK ve

PSK olan hastaların %50'sinden fazlasında rektum tutulumu izlenmeyebilir (96, 97). Kullanılan topikal tedaviler yamalı tutulum veya rektumun korunmuş olmasına nedeni olabilir (97). Devamındaki kolonik mukozada tutulum olmadan izlenen izole endoskopik periapendikal inflamasyon, çekal yama olarak adlandırılmakta; ÜK hastalarında %75'e varan oranlarda görülebilmektedir (98). Distal kolonik inflamasyonla paralel bir seyir izlediği ancak hastalık aktivitesinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (99).

ÜK hastaların 1/3'ünde terminal ileumda inflamasyon izlenmekte; tarihsel olarak kolonik içeriğin geriye doğru ilerlemesi ile ilişkili düşünülmüş ve çoğunlukla pankolitle ilişkilendirilmiştir. Bu teori yeni bir hipotezle günümüzde tekrar sorgulanmakta olup terminal ileum inflamasyonunun çekal inflamasyonun yokluğunda da gelişmesi göz önüne alınarak terminal ileitisin ülseratif kolitin primer bir manifestasyonu olabileceği düşünülmektedir (98).

4.2.5.4. Histopatolojik değerlendirme

Alınan biyopsilerin değerlendirilmesi mutlaka gastroenteroloji dalında uzman bir patolog tarafından yapılmalıdır. ÜK histolojik değişiklikler mukozaya sınırlı ve devamlılık gösterir özelliktedir. İnfeksiyöz kolitlerden farklı olarak ÜK sadece akut inflamasyon bulguları değil; bazal plazmositoz, kript distorsiyonu, paneth hücre ve pilorik gland metaplazisi, lamina propria selülaritesinde artış gibi kronik inflamasyon bulguları da göstermektedir (100). Kronik inflamasyonun tek bir mikroskobik özelliğinin görülmesi ÜK tanısı konulması için yeterli olmamakla birlikte, tanı konulması için gerekli sayıda özellik açısından da net bir kriter bulunmamaktadır (101). Doku plazmositozu, ÜK histopatolojik tanısı konulurken en erken izlenen değişikliklerden bir tanesi olmakla birlikte hastaların 1/3'ünde ilk 2 hafta içerisinde görülebilmektedir. Daha ileri kronik inflamasyon bulguları, semptomların ilk ortaya çıkmasından 4 hafta sonra izlenebilir. Histopatolojik değerlendirmede dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta endoskopik inflamasyon bulguları ile histopatolojik aktivite her zaman korele olmayabilir. Displazi veya neoplazi saptanmasında da histopatolojik değerlendirmede büyük bir öneme sahiptir (83).

4.2.6. Endoskopik ve Klinik Skorlamalar

ÜK klasifikasyonu hem tedavi seçimi ve yanıtı değerlendirilmesinde hem de klinik araştırmalar açısından büyük önem taşımaktadır. ÜK klasifikasyonu ile ilgili birçok skorlama sistemi çalışılmasına karşın hastalık değerlendirmede kullanılan 3 temel alan olan klinik

aktivite veya şiddet, endoskopik hastalık dağılımı ve endoskopik şiddet birçok skorlama sisteminde ortaktır (83).

Klinik hastalık skorunun değerlendirilmesinde Truelove ve Witts klasifikasyonu çoğunlukla kullanılmaktadır (102) (Tablo 1). Mayo skorlamasında endoskopik bulgular ve hastanın global değerlendirilmesi kombine edilmektedir (103) (Tablo 2). Basit klinik kolit aktivite indeksi hem semptomları hem de ekstra-kolonik manifestasyonları değerlendirmektedir (104). Montreal klasifikasyonu endoskopik hastalık dağılım ve tutulum ile klinik tabloyu kullanan kişiler arası uyum oranı yüksek bir skorlama sistemidir (105).

Tablo 1: Truelove ve Witts Klasifikasyonu

	Hafif	Orta	Şiddetli
Kanlı ishal/gün	<4/gün	>4/gün	>6/gün
Nabız	90/dk	<90/dk	>90/dk
Vücut Sıcaklığı	<37,5 ℃	<37,8 ℃	>37,8 ℃
Hemoglobin	>11,5 g/dl	>10,5 g/dl	<10,5 g/dl
ESH (mm/sa)	<20 mm/sa	<30 mm/sa	>30 mm/sa
CRP	Normal	<30 mg/L	>30 mg/L

Tablo 2: Mayo Skorlaması/Klinik Aktivite İndeksi

	0	1	2	3
Defekasyon Sıklığı	Normal	Normalden 1-2 fazla defekasyon	Normalden 3-4 fazla defekasyon	Normalden 5 veya daha fazla defekasyon
Rektal Kanama	Yok	Defekasyonların yarısından azında kan görülmesi	Defekasyonların yarısından fazlasında kan görülmesi	Defekasyonlarda sadece kan görülmesi
Endoskopide Mukoza Görünümü	Normal veya inaktif hastalık	Eritem, vasküler paternde azalma veya friability içeren hafif hastalık	Belirgin eritem, vaskuler paternin kaybı, friability ve erozyon içeren orta şiddetli hastalık	Spontan kanama ve ülserasyon karakterize şiddetli hastalık
Klinisyen Değerlendirmesi	Normal	Hafif hastalık	Orta hastalık	Şiddetli hastalık

Endoskopik iyileşmenin tedavi sonrası yüksek remisyon oranları ve kolektomi oranlarında düşüş ile ilişkisi anlaşıldıktan sonra endoskopik hastalık klasifikasyonu daha da önem kazanmıştır (106). Mayo endoskopik skoru birçok klinik araştırmada kullanılmaktadır (103). Son dönemde daha detaylı değerlendirme sunan ÜK Endoskopik Aktivite indeksi (UCEIS) tanımlanmış ve hastalık aktivitesi ile mükemmel bir korelasyon göstermiştir (107) (Tablo 3).

Tablo 3: Mayo Endoskopik Skoru ve ÜK Endoskopik Aktivite İndeksi Karakteristik Özellikleri

Karakteristikler	Mayo Endoskopik Skoru	Ülseratif Kolit Endoskopik Aktivite İndeksi (UCEIS)
Endoskopik Değişkenler	Mukozal lezyon, kanama ve hiperemi	Mukozal lezyonlar, vaskuler yapı, kanama
Skorlama	0-3	0-8
Mukozal iyileşme	Skor 0-1	Tanımlanmamış
Ciddi hastalık	Skor 3	Skoru 7 ve üzerinde

4.2.7. Tedavi

ÜK medikal tedavisinde amaç engellilik, kolektomi ve kolorektal kanser gelişimini engellemek için remisyon indüksiyon ve idamesinin sağlanmasıdır (1). Hastalık remisyonu klinik semptomların gerilemesi ve endoskopik iyileşmeyi içermektedir. Son dönem tedavi algoritmaları basamaklı tedavi yöntemleri yerine hastalık şiddetine göre tedavi seçimini önermektedir (6).

4.2.7.1. Konvansiyonel Tedaviler

4.2.7.1.1. Hafif-Orta Şiddetli Ülseratif Kolitte Konvansiyonel Tedaviler

Hafif-orta ÜK tedavisinde, 5-ASA ajanlar temel rol almaktadır (1). Hem indüksiyon hem de idame tedavisinde kullanılan bu ajanlar fitil, lavman veya oral formlarda kullanılabilir ve farklı formları arasında etkinlik veya güvenlik açısından fark bulunmamıştır (108). Proktit ve proktosigmoidit veya ciddi rektal semptomu olan hastalarda fitil veya lavman formunda meselazin içeren rektal tedaviler önerilmektedir (9). Sol kolon tutulumu olan hastalarda lavman formları tercih edilmelidir. Sol kolon veya ekstansif tip tutulumu olan hastalarda oral ajanlarla topikal tedavilerin kombinasyonu önerilmektedir (81). Oral 5-ASA ajanlarından meselazinin tolerabilitesi sulfasalazine oranla daha fazla olduğu için tercih edilmektedir (9). İnduksiyon

tedavisinde 5-ASA tedavisi rektal formları için 1.0 gr/gün; oral dormları için 2.0-2.4 gr/gün şeklinde başlanıp ihtiyaç halinde 4,8 gr/gün çıkılabilir (6). Yanıt genellikle 14 gün içerisinde görülmeye başlamakla birlikte semptomatik remisyon için 8 hafta gibi bir süre gerekebilir. 5-ASA tedavisinden fayda gören hastaların idame tedavisi de aynı şekilde devam edilmelidir (1, 109).

Hafif-orta ÜK hastalarında 5-ASA ile remisyon sağlanamayan ve rektal semptomları belirgin grupta rektal kortikosteroid tedavileri tercih edilebilir. Daha ekstansif kolit olan hafif-orta atak izlenen hastalarda oral kolonik salınımlı budesonid formulasyonları da kullanabilir. Bahsedilen tedavilerle remisyon sağlanamayan hafif-orta ÜK olan vakalarda sistemik glukokortikoid tedavileri tercih edilmelidir (6, 81).

2.2.7.1.2. Orta-Ağır Şiddetli Ülseratif Kolitte Konvansiyonel Tedaviler

Ambulatuvar takip edilen orta şiddetli ÜK tedavisinde 5-ASA monoterapisi kullanılabilmekle birlikte orta-şiddetli ÜK induksiyon tedavisi genellikle sistemik kortikosteroidlerden oluşmaktadır. Sistemik kortikosteroidler genellikle oral yoldan başlanmakla birlikte akut şiddetli ÜK, hastaların %15'inde gelişebilmekte; buna bağlı olarak hospitalizasyon ve intravenoz kortikosteroid ihtiyacı gelişebilmektedir (110). İnduksiyonda genellikle prednizon 40-60 mg/gün dozlarda başlanmaktadır (6, 9). Olguların çoğunluğunda yanıt ilk 2 haftada görülmekte, yanıt görüldükten sonra doz 20 mg/gün düşülene kadar haftada 5-10 mg; doz 20 mg/gün altına düşülünce doz 2,5-5 mg/hafta şeklinde azaltılmalıdır (4, 6).

Orta-şiddetli ÜK idame tedavisinde remisyonu sağlamak için steroid gereksinimi azaltacak ajanlar kullanılmalıdır (1). Yeni tanı veya 5-ASA kullanmamış hastalarda hafif atak durumunda idame tedavisi 5-ASA ile de sağlanabilmekle birlikte kötü prognoz göstergeleri olan hastalarda (tanı yaşının genç olması, ekstantif tutulum, derin ülser) steroid gereksinimi azaltacak ajanlar kullanılmalıdır (111). Bu ajanlar arasında tiopurinler, anti-TNF, anti-integrin ve Janus kinaz inhibitörleri sayılabilir. Tioprin harici diğer ajanlar indüksiyon tedavisinde de kullanılabilmektedir. Bazı küçük ölçekli çalışmalarda Metotreksatın etkinliğinden bahsedilmekle birlikte klinik çalışma sonuçları net değildir, bu nedenle ülseratif kolitteki etkinliği açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (112, 113).

Tioprinler (Azatioprin ve Merkaptopurin) indüksiyon tedavisinde kullanılmayıp sadece idame tedavisinde yer alan ajanlardır (114). Tioprinler yavaş etkili ajanlar olup farmakolojik kararlı duruma 2-3 haftada, terapötik etki düzeylerine ise 12 haftada ulaşmaktadırlar. Terapötik

etkinliğe geç ulaştıkları için çoğu zaman kortikosteroid tedavisinden sonra tedaviye başlanmaktadır. Tioprinlere bağlı en sık görülen yan etkiler lökopeni ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklikliktir. Ciddi lökopeni ve infeksiyon riski göz önüne alınarak mevcut kılavuzlar tioprin tedavisine başlamadan önce tioprin metiltransferaz (TPMT) enzimatik aktiviteye bakılmasını önermektedir (115). Enzimatik aktivitesi normal hastalarda ilaç başlangıç dozu merkaptopurin için 1-1,5 mg/kg iken azatioprin için 2-2,5 mg/kg şeklindedir. Tioprinlere bağlı gelişebilecek başka bir yan etki ise özellikle EBV negatif kişilerde gelişebilecek lenfoma riskidir. Bu riskin 65 yaş ve üzerinde daha belirgin olduğu ve yaş arttıkça riskin de arttığı ifade edilmektedir (116). Tioprinlerin başka biyolojik ajanlarla kombinasyonunun hepatoseluler T hücreli lenfoma riskini arttırdığından da bahsedilmektedir (117).

Fulminan kolit tedavisinde hidrokortizon (günde 3 veya 4 defa 100 mg) veya metilprednizolon (60 mg/gün şeklinde) ile intravenoz kortikosteroid başlanması önerilmektedir. Hastaların 1/3'ünde steroid yanıtsızlığı gelişebilir, steroid refrakter grubun erken tanınması ve zaman kaybedilmeden Siklosporin veya İnfliksimab gibi kurtarma tedavilerine veya cerrahi tedavi planı için Travis veya UCEIS kriterleri kullanılabilmektedir. Fulminan kolit kurtarma tedavileri arasında yer alan Siklosporinin etkinliği Lichtiger ve Van assche ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda kanıtlanmıştır. Başlangıçta intravenöz yolla verilen Siklosporinin uzun dönem etkinliği tioprinlerle konkomitan immunsupresyona dayanmaktadır. Tioprinlere geçişte köprü tedavisi olarak oral siklosporin geçilip birkaç ay içinde doz azaltımı önerilmektedir. Başka bir kalsinörin inhibitörü olan Takrolimus da ECCO kılavuzu tarafından deneyimli merkezlerde kurtarma tedavisinde yer verilebileceğinden bahsetmektedir.

4.2.7.2. Biyolojik Ajanlar

Konvansiyonel tedavilere yanıtsız veya steroid bağımlı veya dirençli orta-şiddetli ÜK olgularda hem indüksiyon hem de remisyon tedavisinde biyolojik ajanlar kullanılmaktadır. Şu anda ülkemizde de ruhsatlı olarak kullanılan bu biyolojik ajanlar, TNF antagonistleri (İnfliksimab, Adalimumab, Golimumab), Antiα4β7 antikorlar (Vedolizumab, Natelizumab) ve Anti-IL12/23 antikorlarından (Ustekinumab) oluşmaktadır.

ÜK tedavisinde onaylı bu ajanların VARSITY çalışması hariç kendi aralarında yapılan başa baş etkinlik çalışması bulunmamaktadır. VARSITY çalışmasında Adalimumab kıyasla Vedolizumab belirgin yanıt göstermekle birlikte yapılan diğer metaanalizlerde bu ajanlar

arasında belirgin fark saptanmamıştır. Bu nedenle tedavi için hangi ajanın seçileceği, ajanın uygulanma şekli, indüksiyon tedavisinin etkinliğinin başlaması, ajanların potansiyel immunojenitesi ve kombinasyon tedavi ihtiyacı, kanser riski dahil olmak üzere yan etki profili, maliyet gibi birçok faktör göz önünde bulundurularak karar verilmelidir. (118-121)

4.2.7.2.1. Anti-TNF Ajanlar

Biyolojik ajanlar içerisinde İBH tedavisinde en uzun zamandır kullanılan ajanlardan olan Anti-TNF'lerden Adalimumab ve Golimumab subkutan, İnfliksimab ise intravenöz yolla uygulanmaktadır. Uzun dönem etkinliği ve güvenliği araştırılmış bu ajanların primer yanıtsızlık oranları %30'ları bulabilmekte, remisyonda izlenen hastalarda ise 1. yıl sonunda %40'a varan yanıt kaybı görülebilmektedir (122, 123). Anti-TNF yanıtsız hastalarda steroid bağımlılığını önleyebilmek için bu ajanların tioprinlerle kombinasyonu, doz eskalasyonları, başka bir Anti-TNF veya biyolojik ajana geçilmesi gündeme gelmektedir (124-126).

Yapılan klinik çalışmalarda ve meta-analizlerde anti-TNF ajanlar ciddi enfeksiyon riskinde artış göstermemekle birlikte plaseboya oranla oportunistik enfeksiyon riskinde artış izlenmiştir (127). Kayıt çalışmaları ve gerçek yaşam verileri göz önüne alındığında Anti-TNF ajanlar non-biyolojik immünsüpresif ajanlara göre 1.5-2 kat ciddi enfeksiyon riskine sahiptir. Özellikle diğer immünsüpresif ajanlar veya kortikosteroidler ile kombine tedaviler, ileri yaş ve orta-ağır hastalık aktivitesinin bu enfeksiyon riskine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (128). Anti TNF kullanan hastalar latent tüberküloz açısından takip edilmelidir.

Anti-TNF tedavilerin özellikle tioprinlerle kombine kullanımlarında lenfoma riskini arttırmakla birlikte diğer kanserlerle net bir ilişkisi saptanmamıştır (129, 130).

4.2.7.2.1.1. İnfliksimab

İnfliksimab TNF-α bağlanarak aktivitesini nötralize eden, kimerik yapıda IGG1 monoklonal antikorudur. ACT-1 ve ACT-2 çalışmalarından sonra ÜK için onaylanan ilk biyolojik ajandır. ACT-1 çalışmasında 5 mg/kg ve 10 mg/kg dozlarında intravenoz İnfliksimab alan hastalar 8.haftada sırasıyla %39 ve %32 oranlarında klinik remisyon ulaşmıştır, plasebo kolunda ise bu oran %6 izlenmiştir (5 mg/kg için $p<0.01$; 10 mg/kg için $p=0,02$) ACT-1 çalışmasında infliksimab plaseboya oranla 54.haftada klinik remisyon oranları açısından superior bulunmuştur. (İnfliksimab 5 mg/kg dozu için %20, 10 mg/kg için %21; plasebo %7,

p=0.02) Hem ACT-1 hem de ACT-2 çalışmasında mukozal iyileşme oranları açısından İnfliksimab plaseboya göre daha üstün bulunmuştur (123).

4.2.7.2.1.2. Adalimumab

Adalimumab TNF-α karşı geliştirilen insan monoklonal antikorudur. ULTRA-1 çalışmasında Adalimumab indüksiyon tedavisinde 8.hafta klinik remisyon yanıtları değerlendirilmiş, çalışma sonunda 160/80 mg alan grupta %18,5, 80/40 mg alan grupta %10 plasebo kolonda %9.2 klinik remisyon oranları izlenmiştir (131).ULTRA-2 çalışması hem indüksiyon hem idame tedavisine olan yanıtları değerlendirmiş olup 52. hafta sonunda Adalimumab kolunda klinik remisyon %17,3 plasebo kolunda ise %8,5 saptanmıştır. 52. Hafta sonunda mukozal iyileşme yanıtları değerlendirildiğinde Adalimumab kolunda %31,7 plasebo kolunda ise %15,4 şeklinde izlenmiştir (132). Adalimumab ilişkili güvenlik çalışmalarında plaseboya kıyasla yeni yan etki profili bildirilmemiştir (133).

4.2.7.2.1.3. Golimumab

Golimumab subkutan uygulanan insan monoklonal antikorudur. PURSUİT-SC çalışması orta-ağrı ÜK vakalarında Golimumab indüksiyon tedavisi sonrası klinik remisyon oranlarını araştırmış; 6.haftada klinik remisyon oranlarını 200/100 mg dozları kullanılan grupta %17.8 ve 400/200 mg kullanan grupta %17.9 oranında bulmuştur (plasebo kolunda %6.4; p<.0001) (134). Golimumab idame tedavisi açısından yapılan PURSUIT-M çalışması 30 ve 54.haftalardaki klinik remisyon oranlarını incelemiş; idame dozu 50 mg/4 hafta alan grupta %23.2 ve 100 mg/4 hafta alan grupta %27.8 bulunmuştur (plasebo kolu %15.6; sırası ile p=anlamlı değil ve p=.004). PURSUIT-M çalışmasında mukozal iyileşme oranları değerlendirildiğinde plaseboya kıyasla daha yüksek oranlar izlenmiştir (50 mg/4 hafta grubunda %41.7 ve 100 mg/4 hafta; %42.4 plasebo kolu %26.6 sırası ile p=.011 ve p=.002) (135).

4.2.7.2.2. Vedolizumab

Vedolizumab α4β7 integrinlere karşı geliştirilmiş, MAdCAM-1 ve α4β7 bağlanmasını engelleyerek lenfositlerin barsaklara migrasyonu önleyen insan yapıda monoklonal antikordur. Vedolizumab'ın ÜK indüksiyon ve idame tedavisindeki etkinliği GEMINI 1 çalışması ile araştırılmış, indüksiyon tedavisi sonrası 6. haftada bakılan klinik yanıt oranı %47.1, remisyon oranı %16.9 izlenmiş (Plasebo kolunda klinik yanıt %25.5 p<.001 ve remisyon %5.4 p=.001). Öncesinde anti-TNF yanıtsızlığı olan grupta bu oranlar anti-TNF naif hastalara göre daha düşük

olmakla birlikte yine de plaseboya oranla daha yüksek oranlarda 6.hafta yanıt oranları görülmüş (%39 vs %21, p=.01). İdame tedavisini 8 haftada bir alan grupta 52.hafta remisyon oranları %41.8, 4 haftada bir alan grupta ise %44.8 izlenmiştir (plasebo kolu %15.9, her 2 grup için de p<.001). Anti-TNF yanıtsız grupta bu oranlar 8 haftada bir alan grupta %35, 4 haftada bir alan grupta %37 izlenmiştir. 52.haftadaki mukozal iyileşme oranları değerlendirildiğinde 8 haftada bir idame tedavisi alan grup %51.6, 4 haftada bir alan grup %56 oranında iyileşme göstermiştir (plasebo kolu %19.8, p<.001) (136). Uzun dönemli güvenlilik çalışmalarında yan etki profilinin düşük olduğu izlenmiş, hiç PML vakası saptanmamıştır (Sadece HIV pozitifliği olan 1 hastada PML gelişmiş, PML gelişimi HIV ile ilişkilendirilmiştir.) (137).

4.2.7.2.3. Ustekinumab

Ustekinumab, IL-12 ve IL-23 p40 alt ünitesine bağlanan insan yapıdaki monoklonal antikordur. Ustekinumab indüksiyon ve idame tedavisini araştıran UNIFI çalışmasında 8.haftadaki klinik yanıt oranları 130 mg alan grupta %15.5, 6 mg/kg alan grupta %15.6 izlenmiş (plasebo kolu %5.3, her 2 grupta p<.001). İdame tedavisindeki klinik yanıt oranları 12 haftada bir alan grupta %38.4 ve 8 haftada bir alan grupta %43.8 görülmüş (plasebo kolu %24.0, sırası ile p=.002 ve p<.001). İnduksiyon tedavisi sırasındaki mukozal iyileşme oranları 130 mg indüksiyon tedavisi alan grupta %20.3, 6 mg/kg alan grupta %18.4 izlenmiştir (plasebo kolu %8.9, p<.001). Her 2 grup arasında da minör veya majör yan etki profili arasında fark bulunmamıştır (138).

4.2.7.2.4. Tofacitinib

Tofacitinib biyolojik ajan grubunda yer almayan JAK-1 ve JAK-3 yüksek seçiciliği olan orta-ağır ÜK tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan küçük moleküllü ajanlardandır. Tofacitinib etkinliği OCTAVE çalışmalarında kanıtlanmış olup 8.haftada klinik yanıt OCTAVE-1 çalışmasında %18,5, OCTAVE-2 çalışmasında %16.6 izlenmiştir (OCTAVE-1 çalışmasında plasebo kolu %8.2 p=0.007, OCTAVE-2 çalışmasında plasebo kolu %3.6 p<0.001). 52.haftadaki idame tedavi yanıtlarını değerlendiren OCTAVE-Sustain çalışmasında 10 mg/gün kullanan grupta oran %34; 20 mg/gün kullanan grupta %41 izlenmiştir (plasebo kolu %11, p<0.001). OCTAVE-Sustain çalışmasında tedavi kolunda plaseboya oranla ciddi enfeksiyon ve herpes zoster enfeksiyonu daha sık izlenmiştir (139). 2019 yılında Romatoid artrit hastalarındaki faz 4 çalışmalarında özellikle 20 mg/gün dozunda kullanılan hastalarda artmış tromboemboli riski gösterilmiş; EMA tarafından pulmoner emboli riski yüksek hastalarda yüksek doz Tofacitinib kullanılmaması önerilmiştir (140, 141).

4.2.7.3. Cerrahi Tedavi

ÜK tedavisinde cerrahi tedavinin 3 temel endikasyonunu Fulminan Kolit, Refrakter ÜK ve ÜK ilişkili displazi ve karsinom oluşturmaktadır (142). Standart cerrahi yaklaşımı genellikle iliopoş anal anostomoz ile birlikte total kolektomi oluşturmaktadır (143).

Fulminan kolit tablosunda ilk basamak kortikosteroid tedavisinden sonra yanıtsızlık nedeni ile kolektomi oranları %30'ları bulmaktadır. Fulminan kolite bağlı gelişen toksik megakolon, perforasyon, ciddi gastrointestinal kanama ve multiple organ disfonksiyonu (MODS) gibi komplikasyonlar acil cerrahi endikasyonu oluşturmaktadır. Bu durumda yapılacak cerrahi operasyon olarak uzun rektum güdüğü bırakılarak yapılan subtotal kolektomi ve end iliostomi önerilmektedir (121, 142).

ECCO kılavuzlarında refrakter ÜK hem kortikosteroid hem de immünmodülatör ajanlara veya biyolojik ajanlara yanıtsızlık olarak tanımlanmaktadır (90). Son dönemde kullanılan biyolojik ajanlarla medikal tedavi olanakları artmakla birlikte medikal tedavinin ne zaman kesilip ne zaman cerrahi tedavi önerilmesi hakkında kesin bir veri bulunmamaktadır. Bu karar multidisipliner olarak hastanın prognoz ve komplikasyonlarla ilişkili risk faktörleri, yaşam kalitesi gibi etkenler göz önünde bulundurularak verilmelidir (144).

ÜK ilişkili kolorektal kanser kolorektal kanserlerin %1'den azını oluşturmakla birlikte uzun dönem ÜK olan hastaların genel popülasyona göre kolorektal kanser riski çok daha yüksektir. Kolorektal kanser riskinin tanı anından özellikle 8-10 yıl sonra arttığı bilinmekte ve hastaların risk faktörleri göz önünde bulundurularak displazik değişikliklerin atlanmaması için rastgele veya kromoendoskopik rehberliğinde alınacak biyopsilerle kolonoskopi tarama programlarına başlanmalıdır (90, 145). ÜK ilişkili kolorektal kanser için kolitin anatomik tutulumu ve genç tanı yaşı bağımsız bir risk faktörü olmakla birlikte hastalık süresi, eşlik eden Primer Sklerozan Kolanjit varlığı ve ailede kolorektal kanser hikayesi de diğer risk faktörleri arasında yer almaktadır (146-149).

4.3. Crohn Hastalığı

CH, Dr. Burrill B. Crohn ve arkadaşları tarafından ilk defa 1932'de tanımlanmış olup bütün gastrointestinal sistemi tutabilen asimetrik ve transmural inflamasyonla karakterize kronik idiopatik inflamatuar bir barsak hastalığıdır (150).

4.3.1. Semptomlar

CH hastalığın fenotipi ve lokalizasyonu ile ilişkili olarak semptomlar farklılık göstermektedir. Hastalar genel olarak sağ alt kadrana lokalize karın ağrısı, diare ve konstitusyonel semptomlarla prezente olmakla birlikte strikturan hastalığı olanlarda gaz ve gaita deşarjında azalma, bulantı, kusma gibi ince barsak obstrüksiyon bulguları ile de başvurabilmektedir. Penetran hastalığı olanlar da fistül veya abse gelişimi de izlenebilmektedir. Fistül lokalizasyonu ile ilişkili olarak da hastaların semptomları farklılık gösterebilir. Enteroenterik fistul olan grup diare, enterovezikal veya enteroüretral fistül olan hastalar idrar yolu enfeksiyonu, enterokutanoz fistül olan grup ciltten drenaj veya enterovajinal fistül olan hastalar vajinadan feçes deşarjı ile prezente olabilir. Crohn kolitinde de kanlı diare izlenmekle birlikte bu durum daha çok ÜK hastalarında izlenmektedir (150).

4.3.2. Fizik Muayene

Özellikle akut prezentasyonla gelen hastalarda stabil olmayan hastaları ayırt edebilmek için mutlaka nabız, kan basıncı, vücut sıcaklığı, solunum sayısı ve vücut ağırlığı mutlaka değerlendirilmelidir. Batın muayenesinde kısmi intestinal tıkanıklık bağlı artmış barsak sesleri duyulabilir; palpasyonda hassasiyet, distansiyon veya kitle (ileal tutulumda tipik olarak sağ alt kadranda) saptanabilir. Crohn hastalarında perianal abse,fissür ve fistül sık görüldüğü için mutlaka anorektal muayene yapılmalıdır (151, 152).

4.3.3. Ekstra-intestinal Manifestasyonlar

Ekstra-intestinal manifestasyonlar Crohn hastalarında ÜK göre daha sık görülmekte özellikle kolonik Crohn hastalarında daha sık rastlanmaktadır. EİM en sık formu olan artropatileri kutanöz manifestasyonlar takip etmektedir. İrit/üveit gibi manifestasyonlar daha çok kadınlarda, PSK ve ankilozan spondilit ise erkeklerde daha çok izlenmektedir (153).

4.3.4. Doğal Seyir

Crohn hastalığı gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü tutabilmekle birlikte hastaların %50'sinde terminal ileum ve kolon, %30 ince barsak tutulumu ve %20 izole kolon tutulumu izlenmektedir (154). Crohn lokalizasyonu hastalık seyri boyunca aynı seyretmekle birlikte, hastaların %6-14'ünde hastalık lokalizasyonunda değişiklik izlenebilmektedir (5). Hastaların %25'i fissür ve fistül gibi perianal komplikasyonlara sahiptir. %10'dan daha az

görülen sıklıkta ise hastalar izole perianal hastalık, üst GİS tutulumu veya ekstra-intestinal manifestasyonlar ile prezente olabilir (154).

Crohn hastalığı olan hastaların %50'si hastalık sürecinde bir dönem klinik remisyonda izlenmekte ve eğer bir hasta 1 yıl boyunca klinik remisyonda ise %80 olasılıkla izleyen yılda da remisyonda seyretme olasılığı vardır. Benzer bir şekilde geçmiş yıl içerisinde aktif hastalığı olan bir hastanın izleyen yılda %70 oranında aktif hastalık gelişme riskine sahiptir (155, 156).

Araştırma ve tedavi algoritma açısından Crohn hastalığı inflamatuar, striktüran ve fistülizan olarak 3 fenotipe ayrılarak değerlendirilmektedir. Hastaların %56 ile %81 kadarı inflamatuar fenotipte, %5-25 striktüran veya fistülizan fenotipte prezente olmakla birlikte inflamatuar fenotipte olan hastaların yaklaşık yarısında tanı anından itibaren 20 yıl içerisinde intestinal komplikasyonlar görülebilir. İzole kolonik tutulum olan hasta grubunda intestinal komplikasyon gelişme riski daha azdır (157, 158).

Tanı yaşının genç olması, ekstansif barsak tutulumu, ileal/iliokolonik tutulum, perianal/ciddi rektal tutulum, ciddi üst gastrointestinal tutulum ve striktüran veya fistülizan fenotip olan hastalar progresif hastalık açısından yüksek risk taşımaktadır (159).

4.3.5. Tanı ve Tanıda Kullanılan Yöntemler

Crohn tanısı klinik semptomlar, radyolojik bulgular, endoskopik ve histolojik kriterler göz önünde bulundurularak konulmalıdır (5).

4.3.5.1. Laboratuvar

CH düşünülen bütün hastalarda tam kan sayımı, detaylı metabolik panel, C reaktif protein (CRP) ve sedimantasyon düzeyleri ile gaita mikrobiyolojik değerlendirmesi yapılmalıdır (152). Fekal biyomarkerlardan fekal kalprotektin hem tarama testi olarak hem hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Fekal kalprotektin düzeyleri 40 mg/g altında olan hastalarda inflamatuar barsak hastalığı riski %1 altında olduğu gösterilmiştir, özellikle bu değerlerin üzerinde CH şüphesi olan hastalarda, tarama amacı ile endoskopik değerlendirmesinin yapılması için bir belirteç olarak kullanılabilir (160).

4.3.5.2. Görüntüleme metodları

Ultrasonografi, BT Enterografi veya MR Enterografi gibi kesitsel görüntüleme metodları hem tanı anında hastalık davranışının belirlenmesi hem de takip süresince hastalık aktivitesi ve komplikasyonların değerlendirilmesinde büyük bir önem taşımaktadır (161). MR Enterografi radyasyon maruziyetini azaltması nedeni ile bilgisayarlı tomografiye göre daha fazla önerilmektedir (121). Pelvik fistül veya absesi olan hastalarda mutlaka pelvik MR ile görüntüleme yapılmalıdır (162). Ultrasonografi diğer metodlara göre daha az maliyetli ve non-invaziv bir yöntemdir. Deneyimli ellerde hastalık aktivitesini ve komplikasyonları göstermekte diğer metodlar kadar sensitivite ve spesifiteye sahip olmakla birlikte proksimal ve rektal aktivite değerlendirmedeki yetersizliği ve gaz interpozisyonu nedeniyle daha düşük doğruluğa sahiptir (163). Video kapsül endoskopiler özellikle ince barsak tutulumu olan Crohn hastaların değerlendirilmesinde alternatif bir metod olarak değerlendirilmekle birlikte Solem ve arkadaşlarının yaptığı ince barsak görüntülemelerini karşılaştırdıkları metaanalizde video kapsül endoskopinin sensitivitesi BT ve iliokolonoskopiye oranla belirgin olarak düşük izlenmiştir (164).

4.3.5.3. Endoskopik değerlendirme

Crohn tanısında iliokolonoskopi ve iliokolonoskopi eşliğinde alınan biyopsiler değerlendirme sırasında yapılan ilk basamak tetkiklerdir (121). Özellikle ilioskopi eşliğinde alınan biyopsiler hafif ileal Crohn hastalığı tanısının konulmasında öncelikli olmakla birlikte hastaların %20'sinde tam bir iliokolonoskopi yapılmakla bile izlenemeyen izole proksimal ince barsak tutulumu olabilir (165). Bu nedenle ileal Crohn tanısında diğer kesitsel görüntülemelerin kullanımı tamamlayıcı özelliğe sahiptir (166).

CH'de endoskopik değerlendirme, hastalığın aktivitesi ve süresi ile belirgin değişiklik gösterebilmektedir. Erken dönem CH'de, mukoza normal veya submukozal lenfoid folikullerin ekspansiyonuna bağlı gelişen küçük aftoz ülserler izlenebilir. İleri dönemde aftöz ülserler birleşerek stellat ülserler izlenebilir. Hastalığın ilerlemesi ile submukozal ödem ve hasar mukozada kaldırım taşı görünümüne neden olabilir. Geniş lineer ve derin yılanvari şekilde ülserler, luminal striktür veya daha nadiren fistüller de izlenebilir. Crohn kolitinin bazı durumlarda ülseratif kolitten ayrımı zor olmakla birlikte Crohn koliti genellikle rektumda tutulum yapmayıp, çekum ve sağ kolonu tutma eğiliminde olup, mukozayı atlamalı ve asimetrik tutma eğilimindedir (167).

Üst gastrointestinal sistemin endoskopik değerlendirilmesi her Crohn hastasında standart olarak önerilmemekte, üst GİS semptomu olan veya ÜK ile ayrımı net yapılmayan hastalarda yapılması önerilmektedir (5).

4.3.5.4. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik olarak CH en klasik görünümü olan non-kazeifiye granulomlar vakaların %25'inden daha az izlenmekte ve CH için patogonomonik özellik taşımamaktadır. Mukozal granülosit, plazma hücresi, lenfosit infiltrasyonu, bazal lenfoplazmositoz, pilorik gland metaplazisi; kript, kript absesi, kript atrofisi daha sıklıkla izlenen mikroskobik görünümler arasındadır. İzole jejenal hastalığı olan grupta tutulum yeri endoskopik değerlendirmeye izin vermeyebilir, mukozal değerlendirme açısından balon enteroskopi tercih edilebilir (150, 168).

4.3.6. Fenotipik, Endoskopik ve Klinik Skorlamalar

CH tanısı konulduktan sonra hastalığın davranışının değerlendirilmesi ve tedavi planının yapılması açısından mutlaka hastalık klasifikasyonu yapılmalıdır. Hastalık klasifikasyonu hastalık davranışına göre Montreal klasifikasyonu, aktivite göz önünde bulundurularak Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) veya Harvey-Bradshaw İndeksi (HBI) kullanılarak veya steroid tedavisine yanıt durumuna göre yapılabilmektedir (169).

Montreal klasifikasyonunda hastaların tanı yaşı, hastalık lokalizasyonu ve davranışı göz önünde bulundurularak sınırlandırılma yapılmaktadır (105). Hastalık davranışındaki ve lokalizasyonundaki değişikliğin daha iyi değerlendirilmesi ve pediatrik grupta gelişim yetmezliğini kapsayabilmek adına Montreal kalsifikasyonuna modifikasyon olarak Paris klasifikasyonu da geliştirilmiştir (170).

Hastalık aktivitesi genellikle hafif,orta veya ağır olarak ayrılmakla birlikte bu sınıflandırma için net bir tanımlama bulunmamaktadır. Birçok klinik çalışmada CDAI kullanılmakla birlikte birçok klinisyen bu sınıflandırmayı günlük klinik kullanım için kompleks bulmaktadır. CDAI skoru 8 faktörden oluşmakta hem klinik hem laboratuvar parametrelerinde oluşmaktadır. CDAI skoru 150'nin altında olan grup remisyonda, 450 üzerinde olan grup ise ağır hastalık olarak değerlendirilmektedir (171). CDAI skorundan farklı olarak HBI sadece klinik parametrelerinde oluşmaktadır. HBI hesaplanması kolay olmakla birlikte hastalık aktivitesi daha çok diare ağırlıklı değerlendirilmektedir. HBI skoru 4'ün altında olması remisyon, 7'nin üzerinde olması ise aktif hastalık olarak değerlendirilmektedir (172). Crohn

hastalarında yaşam kalitesini değerlendirmek adına geliştirilen sosyal, sistemik, emosyonel ve barsak ilişkili semptomları içeren inflamatuvar barsak hastalığı ölçeğinin (IBDQ) hastalık aktivitesini gösteren CDAI gibi skorlarla korele olduğu gösterilmiştir (173).

Özellikle klinik çalışmalarda sıklıkla kullanılan birçok endoskopik skorlama olmakla birlikte en fazla kullanılan 2 skorlama CH için sadeleştirilmiş endoskopik skorlama (SES-CD) ve Crohn hastalığı endoskopik şiddet indeksi (CDEIS) 'dir (174-176). CDEIS skorlamasının hesaplaması kompleks olmakla birlikte, SES-CD basit, güvenilir ve tekrarlanabilir bir skordur (177). SES-CD skorlamasında ülser boyutu, ülsere alanın tüm mukozaya oranı, inflame mukozanın tüm yüzey alanına oranı ve stenoz varlığı içeren 4 endoskopik kriterin sıfırdan üçe kadar ileum,sağ kolon, transvers kolon,sol kolon ve rektum için ayrı ayrı değerlendirilmesi ve bütün skorların toplanması ile hesaplanır (176). Rutgeers skoru ise cerrahi sonrası neo-terminal ileumdaki rekkurent hastalığın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (178).

Tablo 4: SES-CD Skorlaması

	0	1	2	3
Ülser çapı	yok	Aftöz ülser (0.1-0.5 cm)	Büyük ülser (0.5-2 cm)	Çok büyük ülser (>2 cm)
Ülsere alan oranı	yok	<%10	%10-30	>%30
Etkilenen alan oranı	Hiç etkilenmemiş	<%50	%50-75	>%75
Darlık sayısı ve durumu	yok	Tek ve endoskopla geçilebilir	Çoklu ve endoskopla geçilebilir	Endoskopla geçilememekte

Tablo 5: Rutgeers Skoru

Skor	Endoskopik Lezyon
İ0	Lezyon yok
i1	≤5 aftöz ülser
İ2	Normal mukozada >5 aftöz ülser, daha büyük ülserlerin yamalı tutulumu veya iliokolik anostomoz sınırlı lezyonlar
İ3	Diffüz aftöz ileit ve diffüz inflama mukoza
İ4	Büyük ülser,nodül ve/veya stenoz birlikte ileal inflamasyon

4.3.7. Tedavi

Eski tedavi yaklaşımlarında hastalar 5-ASA, kortikosteroid veya tioprinlerle tedaviye başlanıp tedavi yanıtsızlığı görülmesi durumunda daha efektif ajanlara geçiş yapılmaktaydı, ancak bu tedavi stratejisinin yüksek cerrahi oranları ile hastalığın seyrini etkilemede yetersiz kaldığı izlendi. Bu nedenle tedavi kapsamı sadece semptom kontrolünden ziyade komplikasyonları ve barsak hasarına progresyonunu önlemek üzere genişletilmesi gerektiği görüldükten sonra; komplikasyonlar ve relaps oranları ile daha korele olduğu gösterilen endoskopik iyileşme, majör tedavi hedefleri arasında yer almaya başladı. Bu bağlamda derin remisyon terimi hem klinik hem endoskopik remisyonu içermesi ile yeni tedavi hedefleri arasında sayılmaktadır (161).

Özellikle kötü prognostik faktörlere sahip ağır veya komplike hastalığı olan Crohn hastalarında eski tedavi yaklaşımlarının aksine anti-TNF gibi daha efektif ajanlarla başlanması önerilmektedir (179).

4.3.7.1. Konvansiyonel Tedavi

Kortikosteroidler uzun süredir CH'de tedavinin temelini oluşturmaktadır. Kortikosteroidler özellikle hafif-orta ileal hastalık ve orta-ağır iliokolonik hastalıkta tedavi indüksiyonu açısından kullanılmaktadır. ECCO kılavuzları hafif aktif ilioçekal Crohn hastalığında 9 mg/gün dozunda 8 hafta süre ile budesonid kullanımı indüksiyonda önerilmektedir. Orta-şiddetli hastalık indüksiyon tedavisinde sistemik kortikosteroidler önerilmektedir. Aktif hastalıkta kullanılan kortikosteroid dozları 40-60 mg/gün prednizon ve eşdeğeridir. Tedavi bu dozlardan başlanıp 1-2 hafta sonra 20 mg kadar 5 mg/hafta şeklinde sonrasında 2,5-5 mg/gün şeklinde doz azaltımına gidilmektedir. Kortikosteroid dozları genellikle 3 ay içerisinde kesilmelidir. Steroid dirençli veya bağımlı hastalarda immunsupresif ve biyolojik ajanlar düşünülmelidir (5).

Meselazin (5-ASA) FDA tarafından CH tedavisinde onaylı olmakla birlikte ne indüksiyon ne idame tedavisinde etkinliğini gösteren net kanıtlar mevcut değildir. ACG kılavuzları sülfasalazinin hafif-orta aktif kolonik Crohn hastalarında semptomatik tedavi açısından düşük kanıt seviyesinde olmakla birlikte kullanılabileceğini ifade etmektedir. Aynı şekilde antibiyotikler özellikle perianal komplikasyonlarda tedavi açısından kullanılmakla birlikte mukozal inflamasyonu azalttığı yönünde net veri bulunmamaktadır (5).

Orta-ciddi CH'de, tioprinler ve metotreksat idame tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle tioprinlerle ilgili yapılan AZTEC ve RAPID çalışmalarında kortikosteroidsiz remisyon süresinde plaseboya oranla anlamlı bir düşüş izlenmemekle birlikte, gerçek yaşam çalışmalarında tioprinlerin kullanımının intestinal rezeksiyon riskini azalttığı gösterilmiştir (180-182). Son dönemde bu immünmodülatörlerin AntiTNF'lerle birlikte kullanımının Anti-TNF'lere karşı gelişen immünojeniteyi azaltması nedeni ile kombinasyon tedavileri tercih edilmeye başlanmıştır (124, 183).

4.3.7.2. Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ajanlardan İnfliksimab, Adalimumab, Sertolizumab Pegol, Vedolizumab ve Ustekinumab hem indüksiyon hem de idame tedavisinde yer almaktadırlar. Bu ajanlarla yapılan SEAVUE çalışması hariç başa baş çalışmalar bulunmamakta olup ajan seçimleri güvenlik, etkinlik ve hastanın komorbiditeleri göz önüne alınarak yapılmaktadır.

4.3.7.2.1. Anti-TNF Ajanlar

4.3.7.2.1.1. İnfliksimab

İnfliksimab'ın luminal Crohn hastalarındaki etkinliği ACCENT-1 çalışması ile ortaya konulmuştur. Hastalar ilk infliksimab dozlarını 5 mg/kg dozunda aldıktan sonra, 2. hafta yanıt değerlendirilmesi ile randomize olarak 5 mg/kg ve 10 mg/kg dozlarında almak üzere kollara ayrılan hastaların, 2. hafta değerlendirilmesinde %58'si ilk infüzyona yanıt vermişler, 30. haftadaki klinik remisyon oranları 5 mg/kg için %39, 10 mg/kg %45 olarak izlenmiştir (184).

Fistülizan Crohn hastalarında İnfliksimab faz 3 çalışmalarında etkinliği gösterilmiş tek biyolojik ajandır (185).

4.3.7.2.1.2. Adalimumab

Adalimumab subkutan uygulanan Crohn hastalarındaki etkinliği CLASSIC-1 çalışmasında ortaya konulmuş olup 160 mg yükleme dozunu takiben 2 hafta sonra 80 mg ile yapılan indüksiyon tedavisinin remisyon oranı %36 izlenmiştir. İdame tedavisindeki yeri CHARM çalışmasında indüksiyon tedavisinde yanıt izlenen grup idame tedavisi açısından haftada bir 40 mg,2 haftada bir 40 mg ve plasebo kollarına ayrılmış olup, 56.haftadaki remisyon oranları % 41, %36 ve %12 izlenmiştir. GAIN çalışmasında İnfliksimab sekonder yanıtsız veya

intolerans gösteren aktif Crohn hastalarında Adalimumab'ın etkinliği gösterilmiştir. Adalimumab'ın immünmodülatörler ile kombinasyonun etkinliği İnfliksimab kadar güçlü sonuçlar göstermemiştir (186, 187).

4.3.7.2.1.3. Sertolizumab Pegol

Sertolizumab pegol, TNF molekülünün Fab fragmanına bağlanan polietilen glikolize insan yapısında antikordur. Bu ajanın orta-ağır crohn hastalarındaki etkisi PRECISE 1 ve 2 çalışmalarında ortaya konulmuştur. 0-2-4. Haftalarda yükleme ve sonrasında her 4 haftada bir 400 mg idame tedavisi altında 6.haftada hastaların %37'si, 6-26. Haftalar arasında ise %22'si klinik remisyonda izlenmiş (sırasıyla plasebo kolu %26 ve %12, $p < 0.05$). Sertolizumab pegol'ün idame tedavisindeki yerini araştıran PRECISE-2 çalışmasında ise 26.haftadaki remisyon oranları sertolizumab kolu için %48, plasebo kolu için %29 olarak izlenmiştir ($p<0.001$) (134, 188).

4.3.7.2.2. Vedolizumab

Vedolizumab $\alpha 4\beta 7$ karşı geliştirilmiş insan yapıda IGG1 monoklonal antikorudur. Diğer bir anti-integrin molekül olan Natalizumaba göre barsak spesifik özellik taşıması nedeni ile PML riski belirgin olarak azdır. Vedolizumab, CH indüksiyon ve idame tedavisindeki etkinliğini ve güvenilirliği GEMINI 2-3 çalışmalarında gösterilmiş olup hastalar 0 ve 2. Haftalarda 300 mg dozunda Vedolizumab ve plasebo kollarına ayrılmışlar, her 2 koldaki hastalar 6.haftada klinik yanıtları değerlendirilmiştir. Klinik yanıt alınan grup 4 haftada bir 300 mg, 8 haftada bir 300 mg ve plasebo kollarına randomize edilmiş, 6. Haftada yanıt alınmayan grup 4 haftada bir 300 mg Vedolizumab almaya devam etmiş. 6.haftada plasebo kolu ile Vedolizumab kolu arasında ılımlı bir indüksiyon etkisi izlenmiş, Vedolizumab kolunun %14.5, plasebo kolunun %6.8 klinik remisyon izlenmiş ($p=0.02$). Primer sonlanım noktalarından biri olan CDAİ-100 yanıtı Vedolizumab kolunda %31.4, plasebo kolunda %25.7 izlenmiş ancak istatistiksel anlamlı izlenmemiştir ($p=0.23$). Bu sonuçlar çalışmacılar tarafından 6. haftanın klinik yanıt izlenmesi açısından erken bir dönem olabileceği ve bu çalışma popülasyonunda olan dirençli hasta grubu ile ilişkili olabileceği şeklinde açıklanmıştır. 52. haftadaki klinik remisyon oranları Vedolizumab 8 haftada bir alan grupta %39, 4 haftada bir alan grupta ise %36.4 şeklinde izlenmiş ve Vedolizumab idame tedavisindeki etkinliği daha belirgin bir şekilde izlenmiştir (Plasebo kolu %21.6 p değeri sırası ile <0.001 ve $p=0.004$) (189, 190).

4.3.7.2.3. Ustekinumab

Ustekinumab IL 12 ve 23 ortak p40 subunitine karşı geliştirilen Crohn hastalarında da etkinliği UNITI-1 ve 2 çalışmalarında ortaya konan monoklonal bir antikordur. UNITI-1 çalışmasında anti-TNF yanıtsız hastalar çalışmaya dahil edilmişken UNITI-2 çalışmasında anti-TNF naif veya yanıtsız kabul edilemeyecek hastalar dahil edilmiş. Hem UNITI-1 hem de UNITI-2 çalışmasında hastalar indüksiyon dozunu 130 mg iv infuzyon, 6 mg/kg iv infuzyon alacak şekilde veya plasebo kollarına ayrılmışlardır. 8. Haftada yanıt alan hastalar idame dozunu 8 haftada bir, 12 haftada bir 90 mg alacak şekilde veya plasebo kollarına ayrılmışlardır. 6.haftadaki klinik remisyon oranları değerlendirildiğinde UNITI 2 çalışmasındaki remisyon oranları 130 mg alan kolda %51.7, 6 mg/kg alan kolda %28.7; UNITI-1 çalışmasında ise sırasıyla %34.7 ve %33.7 şeklinde izlenmiştir (sırasıyla p değerleri <0.001 plasebo kolu %28.7, p=0.002 ve p=0.003, plasebo kolu %21.5 izlenmiştir). İdame tedavisindeki yerini değerlendirmek için 44.haftadaki klinik remisyon oranları değerlendirildiğinde 8 haftada bir Ustekinumab alan grupta %53.1, 12 haftada bir alan grupta %48.8 izlenmiştir (p=0.005 ve 0.04, plasebo kolu %35.9) (191, 192). Ustekinumab'ın 5 yıllık etkinlik ve güvenlik çalışması IM-UNITI'de 252. Hafta klinik remisyon oranları 8 hafta alan grupta %34.4, 12 haftada bir alan grupta %28.7 izlenmiştir. (193) Ustekinumab gerçek yaşam verilerinin değerlendirildiği SUSTAIN çalışmasında da 16.haftadaki klinik remisyon oranları %56 ve %70 olarak izlenmiş, 1 yıl sonundaki tedavide kalım oranları %80'nin üzerinde izlenmiştir (194). Ustekinumab ve Vedolizumab güvenlik profilleri benzer özellik taşımakla birlikte Ustekinumab'ın daha hızlı etki mekanizmasına sahip olması ve yapılan indirekt çalışmalarda etkinliği daha fazla olması nedeni ile Crohn hastalarında Vedolizumaba göre öncelikle tercih edilebilir (195). Ustekinumab'ın özellikle dermatolojik ve romatolojik ekstra-intestinal manifestasyonlardaki etkinliği de dikkat çekmektedir (196).

4.3.7.3. Cerrahi Tedavi

Crohn hastalarında 10 yıllık kümülatif major abdominal cerrahi riski %40 ile 55 arasında izlenmekle birlikte biyolojik ajanların kullanılmasından sonra bu oranlar %30'lara düşmüştür (5).

Medikal tedaviye refrakter veya tedaviyi tolere edemeyen, inflamasyonun eşlik etmediği obstrüktif semptomları olan hastalar cerrahi tedavi için adaylardır (197). Striktüran Crohn hastalığında cerrahi tedavi küratif olmadığı için mümkün olduğu miktarda minimal rezeksiyonlar yapılmalı veya striktüroplasti tercih edilmelidir (198). Fistülizan CH enteroenterik fistüller direkt komplikasyon yapmadığı müddetçe cerrahi girişim gerekmemekle

birlikte, enterovezikal, enterovajinal veya enterokutanoz fistüllerde rezeksiyon veya fistulotomi gerekmektedir (199). Perianal CH çoğu zaman perianal abse ve fistül ile prezente olmakta ve bu nedenle cerrahi girişim ihtiyacı doğmaktadır. Perianal fissürler çoğu zaman medikal tedavi ile gerilemekle birlikte yanıtsızlık durumunda fistülotomi veya botulinum enjeksiyonları gerekebilmektedir (200). Perianal fistül yaklaşımında basit veya komplike fistül ayrımı belirgin öneme sahiptir. Kompleks fistüller eksternal sfinkterin 2/3'ünden fazlasını ilgilendiren birden fazla fistül ağzı olabilen intersfinkterik, yüksek transsfinkterik, suprasfinkterik yerleşimli; abse, proktit veya rektal striktür ile ilişkili mesane veya vajina ile bağlantılı fistüllerdir. Bu fistüller kötü prognoz ile ilişkilidir ve agresif tedavi yaklaşımı gerektirirler (201).

4.3.7.3.1. Cerrahi Sonrası Hastalık Rekurrens Takibi

Birçok Crohn hastasında cerrahi küratif özellik göstermemektedir. Cerrahiden 3 yıl sonra semptomatik hastalık kümülatif risk oranı %50'leri bulabilmektedir (178). Bu oranlar endoskopik rekurrens için daha da yüksektir. Pascua ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde cerrahiden 1 yıl sonra endoskopik rekurrens %58 oranında izlenmiştir (202). Bu nedenle Crohn hastalarında cerrahi sonrası 1 yıl içerisinde endoskopik değerlendirilme önerilmektedir (121).

Konsensus kararı olmamakla birlikte ileal cerrahi sonrası 3 aylık süre zarfında Metronidazol ile profilaksi öneren kılavuzlar mevcuttur (121, 199). Post operatif süreçte hastaların rekurrens riski düşük ve yüksek olarak klasifiye edilmesi önemlidir. Sigara kullanımı en önemli modifiye edilebilir risk faktörlerindendir. İlk defa rezeksiyon yapılan, fibrostenotik ve sigara kullanmayan hastalar düşük riskli kabul edilir, antibiyotik profilaksisi haricinde medikal tedavi önerilmemektedir (5, 199). Yüksek riskli hastalarda immünsüpresif veya anti-TNF ajanlarla profilaksi önerilmektedir. Cerrahinden 3-6 ay sonra yapılacak ilk kontrol iliokolonoskopi ile remisyonda olan veya hafif hastalık aktivitesi olan grupta profilaksi kesilebilir, ancak Rutgeert skoru 2'nin üzerinde olan grupta profilaksi başlandı ise tedavi eskale edilmeli, eğer profilaksi almamış ise immünsüpresif ajanlarla tedaviye başlanmalıdır (203).

4.4. Biyolojik Ajanlarda Primer ve Sekonder Yanıtsızlık

Biyolojik ajanlar yukarıda da bahsedildiği üzere İBH tedavisinde çok büyük bir rol oynamakla birlikte bu ajanları kullanan hastaların %10-30 'ı indüksiyon döneminde tedaviye yanıt vermemekte; hastaların %23-46'sı ise zaman içerisinde yanıt kaybı yaşamaktadır. Hastaların tedavi devamında doğru bir yol seçilebilmesi için primer ve sekonder yanıtsızlık ayrımı önemlidir (8).

Primer yanıtsızlık kavramı ile ilgili net bir konsensus olmamakla birlikte indüksiyon tedavisinde semptomlarda veya bulgularda klinik yanıt görülmemesi olarak kabul edilmektedir. İndüksiyon tedavisi için ortak ve net bir süre verilmemekle birlikte özellikle anti-TNF için İnfliksimab için 14 hafta, Adalimumab için 12 hafta ve Sertolizumab için 8 haftadan önce yanıt değerlendirilmesi yapılmaması önerilmektedir (184, 204).

Primer yanıtsızlık gelişiminde çeşitli hastalık ve hasta karakterlerinin rol oynadığı farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Crohn hastalarında sigara kullanımının hastalığın prognozunu kötüleştirdiği ve yanıt oranlarını azalttığı gösterilmiştir (205). İnfliksimab ve Adalimumab kullanan hastalarda yapılan çalışmalarda obezitenin ilaç yanıt oranlarını azalttığı gösterilmiştir (131, 206). Özellikle Crohn hastalarında hastalık lokalizasyonu ve hastalık süresi de risk faktörleri arasında yer almaktadır (133, 188, 207).

İndüksiyon tedavisine yanıt alınan ancak idame tedavisinde yanıt kaybı gelişmesi sekonder yanıtsızlık olarak kabul edilmektedir. Çalışmalarda sekonder yanıtsızlık kavramı farklı tanımlandığı için oranlar değişmekle birlikte Ben-Horin ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede 12.ayda ilaç bırakılma oranı %5-13'ünde, doz intensifikasyonu ise hastaların %23-46'sında izlenmiştir (208).

Hem primer hem de sekonder yanıtsızlık, ölçülemez veya subterapötik ilaç dozları, biyolojik ajanlara karşı gelişen antikor düzeyleri veya farklı inflamatuar yolların kullanılması gibi farmakokinetik ve farmakodinamik mekanizmalara bağlı gelişebilmektedir. Tedavi sırasında yanıtsızlık veya alevlenme gelişen hastalarda reaktif terapötik ilaç düzeyi ölçümleri hastaların doz eskalasyonundan, konvansiyonel immünmodülatör tedavilerin eklenmesinden ya da ajan değişikliğinden fayda göreceği konusunda karar verilmesi açısından önemlidir (209). İlerleyen süreçlerde subterapötik ilaç düzeyleri özellikle Anti-TNF ajanlara karşı gelişen immünojeniteyi tetikleyebildiği için reaktif ilaç düzeyi ölçümleri yerine son dönemde proaktif ilaç düzeyi ölçümleri önerilmektedir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araştırmanın Özellikleri ve Hasta Seçimi

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde Ocak 2006 ve Ocak 2022 tarihleri arasında Gastroenteroloji poliklinik ve kliniğinde Ülseratif Kolit, Crohn, İndetermine Kolit veya De Novo Crohn tanıları ile takip edilen 6548 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. 18 yaş ve üzerinde, bir veya daha fazla basamak biyolojik ajan kullanmış olan 695 İBH olan hastaların verileri çalışmaya alındı. Aşağıdaki tabloda belirtilen parametreler her hastanın hastane dosyası ve elektronik kayıtlarından elde edilmiştir. Eksik verileri olan hastaların, hastane sisteminde kayıtlı iletişim numaralarından kendileri ile irtibata geçilmiş, sözel onamları dahilinde eksik verileri tamamlanmıştır. Çalışmamız 05.10.2022 tarihli, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı onayı alınarak yapılmıştır.

Biyolojik ajan başlandıktan sonraki ilk 12 hafta içerisinde klinik yanıtsızlık nedeni ile tedavi değişikliği yapılması primer yanıtsızlık, 12. hafta sonrasında yanıtsızlık nedeni ile tedavi değişikliği, doz augmentasyonu yapılması veya uygulama intervallerinin kısaltılması ise sekonder yanıtsızlık olarak değerlendirilmiştir. Hastaların intolerans veya yan etki nedeni ile yapılan tedavi değişiklikleri yanıtsızlıktan bağımsız olarak ele alınmıştır. Hastaların klinik yanıtları 12,24,36 ve 52. haftalarda, tedavi kalımları ise 12,24,36 ve 48. Ayda değerlendirilmiştir. Hastaların biyolojik ajanlarla birlikle kullandığı immünmodülatör ajanlar, biyolojik ajan kullanılan kümülatif süreçte değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda biyolojik ajan kullanımı altında gelişen hospitalizasyon gerektiren enfeksiyonlar ile Tüberküloz, Zona zoster ve herpes labialis enfeksiyon oranlarında değerlendirilmiş olup, hem biyolojik ajan bazında hem de bu biyolojik ajanların immünmodülatör tedavi ile kombinasyonlarındaki enfeksiyon oranlarına da yer verilmiştir. İlaca bağlı gelişen yan etki ve intolerans nedeni ile biyolojik ajan değişikliğine gidilen hastalar da biyolojik ajan bazında değerlendirilmiştir.

Tedavide kalım, ilacın başlangıcından bırakıldığı döneme kadar olan zaman olarak tanımlanmıştır. İnfliksimab ve Vedolizumab hastanemizde günübirlik tedavi ünitelerinde intravenöz olarak uygunlanmış; Adalimumab, Sertolizumab, Golimumab ve Ustekinumab

ajanlarının ilk dozu günübirlik tedavi ünitelerinde sonraki dozları ise evde subkutanöz yoldan uygulanmıştır.

Tablo 6: Analiz Edilen Parametre Tablosu

ADI-SOYADI
PROTOKOL NUMARASI
CİNSİYET
DOĞUM TARİHİ
İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI ALT TİPİ (CROHN/ÜK/DE NOVO CROHN/İNDETERMİNE KOLİT)
İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI İLİŞKİLİ MONTREAL SKORLAMASI
İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI TUTULUM YERİ
CROHN HASTALIĞI OLANLARDA FISTULİZAN/STENOZAN/PERİANAL HASTALIK ALT GRUPLARININ BELİRLENMESİ
OPERASYON ÖYKÜSÜ
OPERASYON ÖYKÜSÜ VAR İSE OPERASYON TÜRÜ VE TARİHİ
SİGARA ÖYKÜSÜ
SİGARA ÖYKÜSÜ VAR İSE SİGARA PAKET-YIL KULLANIM MİKTARI
AİLEDE İBH HİKAYESİ
HASTALIK TANI TARİHİ
HASTALIK TANI YAŞI
İBH İLİŞKİLİ EKSTRA-İNTESTİNAL MANİFESTASYONLAR
İBH İLİŞKİLİ EKSTRA-İNTESTİNAL MANİFESTASYON VAR İSE TÜRÜ
KULLANILAN BİYOLOJİK AJAN (ANTİ-TNF, ANTİ IL12/23,ANTİ İNTEGRİN GRUBU İLAÇLAR VE ALT TÜRLERİ)
KULLANILAN BİYOLOJİK AJAN BAŞLANGIÇ TARİHİ
KULLANILAN BİYOLOJİK AJANLARDA DOZ İNTENSİFİKASYONU/DOZLAMA İNTERVALLERİNDE DEĞİŞİKLİK YAPILIP/YAPILMADIĞI
BİYOLOJİK AJAN DEĞİŞİKLİĞİ YAPILDI İSE DEĞİŞİKLİK NEDENİ (TEDAVİ YANITSIZLIĞI/ALERJİK REAKSİYON/HASTA KOMPLİYANSI/DİĞER)
BİYOLOJİK AJAN KULLANIMI SONLANDIRILDI İSE NEDENİ (HASTA KOMPLİYANSI/BAKTERİYEL ENFEKSİYON/GEÇİRİLMİŞ OPERASYON/DİĞER) VE SONLANDIRILMA TARİHİ
BİYOLOJİK AJAN DEĞİŞİKLİĞİ YAPILDIYSA 2. BASAMAK VEYA SONRAKİ BASAMAKLARDA KULLANILAN BİYOLOJİK AJANLAR VE BU AJANLARIN BAŞLANGIÇ TARİHLERİ
BİYOLOJİK AJAN ÖNCESİ KULLANILAN TEDAVİLER (5-ASA/KORTİKOSTEROİD/AZATİOPRİN/6-MERKAPTOPÜRİN/DİĞER)
BİYOLOJİK AJAN KULLANIRKEN GELİŞEN HOSPİTALİZASYON GEREKTİREN ENFEKSİYON VARLIĞI
BİYOLOJİK AJAN KULLANIRKEN TÜBERKÜLOZ/ZONA ZOSTER/HERPES SİMPLEKS GEÇİRME HİKÂYESİ
BİYOLOJİK AJAN KULLANIMI ESNASINDA KULLANILAN TEDAVİLER

5.2. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 25 paket programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca ve uç değerler; ordinal ve kategorik değişkenler için ise frekans tabloları ile verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılan sayısal değişkenler için Student's T-Testi, normal dağılmayan sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise yerine göre Ki-kare ya da Fisher Testi kullanıldı. Tedavide kalım hızları Kaplan-Meier sağ kalım analizi kullanılarak hesaplandı. Farklı biyolojik ajanların tedavide kalım üzerine etkisi log rank testi kullanılarak incelendi. $P<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

Çalışmamıza 695 hasta dahil edilmiş olup hastaların %62'si CH, %34,8 ÜK, %2,2 De Novo Crohn ve %1 İndetermine kolit idi. Hastaların %56'sı erkeklerden, %44'ü kadınlardan oluşmaktadır. Kohortumuzun ortalama yaşı 44,1± 13,3, ortanca yaşı 43 saptandı. Hastaların tanı anından biyolojik ajana başlama süresi ortalama 57,2± 60,7 ortanca 36,5 ay olarak izlendi. Hastaların %44,5 sigara kullanmamakta, %55,5 ise aktif sigara içicisi veya sigara kullanım öyküsü olan hastalardan oluşmaktadır. Kohortumuzun %14,7'sinde ailesinde İBH öyküsü saptanmıştır. Hastaların %44,5'inde ekstraintestinal tutulum mevcut olup, bu hastalarda en fazla görülen tutulum %37,7 ankilozan spondilit ve/veya enteropatik artrit olarak saptanmıştır. Eklem tutulumlarını %6,6 ile üveit ve %4,2 ile oral aft izlemiştir. Dahil edilen 25 hastamızda psöriazis ve 6 hastamızda psöriatik artrit saptanmış olup bu hastaların 10 tanesinde Anti-TNF ilişkili psöriazis ve 2 tanesinde Anti-TNF ilişkili psöriatik artrit geliştiği görülmüştür. Hastaların %30,8 fistül saptanmış olup fistül saptanan hastaların %28,7 Crohn %1,6 ÜK hastasıdır. Hastalarda ortalama 1,9±1 biyolojik ajan kullanılmış olup hastaların %44,5 bir, %33,4 iki, %14,1 üç,%6,8 dört, %1,2 beş biyolojik ajan kullanmıştır. Hastaların %46,8'inde İBH ilişkili komplikasyonlar ile operasyon hikayesi saptanmıştır (Tablo 7).

ÜK hastalarında Montreal kalsifikasyonuna göre hastalık tutulumları değerlendirildiğinde, hastaların %0,9'unda proktit (E1), %29,3'ünde distal tip (E2), %69,9'unda ekstansif tip (E3) tutulum saptanmıştır. Crohn hastalarında ise %33,3 ileum tutulumu (L1), %9,8'inde kolon tutulumu (L2), %51,7'sinde iliokolonik tutulum (L3), %1,2'sinde ileum ve üst gastrointestinal tutulumu (L1+L4), %0,7'sinde kolik ve üst gastrointestinal tutulum (L2+L4) ve %3,2'sinde iliokolik ve üst gastrointestinal tutulum (L3+L4) izlenmiştir. Crohn hastalarının davranış özellikleri Montreal kalsifikasyonuna göre %31,1 striktüran, %20,8 fistülizan ve %48'i non-striktüran ve non-fistulizan özellik göstermektedir. Crohn hastalarının %31,4'ünde perianal hastalık izlenmiştir. Fistülizan Crohn hastalarında en sık %21,9 ile perianal fistül sonra sırasıyla %5,5 ile ilioileal ve %4,2 ile iliokolik fistül izlenmiştir (Tablo 7).

Biyolojik ajan tedavisi yanı sıra hastaların %93'ünün konvansiyonel immünmodülatör ajan kullandığı izlenmiş olup, bu hastaların %60,7'si 5-ASA, %48,7'si Tiopurin, %4,9'u metotreksat ve %0,6'sı siklosporin kullanmıştır (Tablo 7).

16 yıllık takip süresince hastaların 27'sinde eksitus gelişmiş olup bu eksitusların 4'ü İBH ilişkili komplikasyonlarla ilişkili görülmüştür (Tablo7).

Biyolojik ajana bağlı gelişen intolerans hastaların %10,2 izlenmiştir. Biyolojik ajan tedavisi sırasında hastane yatışı gerektiren enfeksiyon oranı %5,3 izlenmiş olup 16 yıllık takipte hastaların %0,7'sinde tüberküloz, %2,1'inde zona zoster ve %3,3'ünde herpes labialis hikayesi saptanmıştır.

Tablo 7: Demografik özellikler ve hastalık özellikleri

	Tüm Hastalar n=695
Cinsiyet*	
Kadın	306 (44)
Erkek	389 (56)
Yaş	
Ortalama±SS	44,1±13,3
Ortanca (min-maks)	43 (19-82)
Hastalık tipi*	
Crohn	431 (62)
ÜK	242 (34,8)
De novo crohn	15 (2,2)
İndetermine kolit	7 (1)
Hastalık tipi*, n=688	
Crohn	446 (64,8)
ÜK	242 (35,2)
ÜK Montreal E*, n=229	
E1	2 (0,9)
E2	67 (29,3)
E3	160 (69,9)
ÜK Montreal S*, n=229	
S1	7 (3,1)
S2	205 (89,5)
S3	17 (7,4)
Crohn Montreal A*, n=408	
A1	17 (4,2)
A2	289 (70,8)
A3	102 (25)

Tablo 7: (Devamı) Demografik özellikler ve hastalık özellikleri

	Tüm Hastalar n=695
Crohn Montreal L*, n=408	
L1	136 (33,3)
L2	40 (9,8)
L3	211 (51,7)
L1+4	5 (1,2)
L2+4	3 (0,7)
L3+4	13 (3,2)
Crohn Montreal N*, n=408	
B1	196 (48)
B2	127 (31,1)
B3	85 (20,8)
Crohn Perianal Hastalık*, n=408	128 (31,4)
ÜK ve Crohn fistülizan özellik*, n=672	207 (30,8)
Fistülizan özellik*, n=672	
Crohn	193 (28,7)
ÜK	11 (1,6)
Fistülizan*, n=670	
Perianal	147 (21,9)
Anovajinal	15 (2,2)
Rektovajinal	7 (1)
Rektovezikal	1 (0,1)
İliokolik	28 (4,2)
İlioilial	37 (5,5)
Enterokutan	22 (3,3)
Over kolon	1 (0,1)
Enterovezikal	12 (1,8)
Kolokolik	5 (0,7)
Enterovajinal	3 (0,4)
Operasyon varlığı*, n=656	307 (46,8)
Operasyon tipi*, n=651	
Rezeksiyon	106 (16,3)
Apse drenajı	132 (20,3)
Apendektomi	38 (5,8)
IPAA	76 (11,7)
Subtotal kolektomi	56 (8,6)
Striktüroplasti	5 (0,8)

Tablo 7: (Devamı) Demografik özellikler ve hastalık özellikleri

	Tüm Hastalar n=695
Operasyon tipi*, n=655	
Total kolektomi	77 (11,8)
Subtotal kolektomi	54 (8,2)
İdeal rezeksiyon	61 (9,3)
Perianal apse drenajı	58 (8,9)
Pelvik apse drenajı	15 (2,3)
Fistülotomi veya seton	111 (16,9)
Apendektomi	36 (5,5)
İlioçekal rezeksiyon	51 (7,8)
Abdominopelvik rezeksiyon	4 (0,6)
Gastroenterostomi	2 (0,3)
Striktüroplasti	6 (0,9)
Perianal hariç fistül cerrahi	9 (1,4)
Kalıcı veya koruyucu kolostomi veya ileostomi	19 (2,9)
Rektal dilatasyon	2 (0,3)
Hemoroidektomi veya pilonidal sinüs operasyonu	4 (0,6)
Sigara*, n=622	
Yok	277 (44,5)
Var	181 (29,1)
Ex-smoker	164 (26,4)
Sigara öyküsü*, n=622	
Yok	277 (44,5)
Var	345 (55,5)
Sigara aktif*, n=622	
Yok	441 (70,9)
Var	181 (29,1)
Aile öyküsü*, n=617	91 (14,7)
EİM varlığı*, n=643	285 (44,5)

Tablo 7: (Devamı) Demografik özellikler ve hastalık özellikleri

	Tüm Hastalar n=695
EİM*, n=640	
Enteropatik artrit	241 (37,7)
Üveit	27 (4,2)
Oral aft	42 (6,6)
Eritema nodosum	16 (2,5)
Pyoderma gangrenosum	5 (0,8)
Hidradenitis süpürativa	6 (0,9)
Granülomatöz dermatit	1 (0,2)
Geçirilmiş tromboemboli	5 (0,8)
Otoimmün hepatit	3 (0,5)
PSK	10 (1,6)
Perikardit	1 (0,2)
Amiloidozis	2 (0,3)
Psöriazis*, n=634	25 (3,9)
İlaca bağlı Psoriazis	10 (1,5)
PsA*, n=634	6 (0,9)
İlaca bağlı PsA	2 (0,3)
Biyolojik ajan başlanma tarihi*, n=694	
2006-2011	105 (15,1)
2012-2016	264 (38)
2017 ve sonrası	325 (46,8)
Hastalık süresi, ay, n=678	
Ortalama±SS	57,2±60,7
Ortanca (min-maks)	36,5 (0-394,4)
Hastalık süresi, n=678	
<2 yıl	260 (38,3)
2-5 yıl	188 (27,7)
>5 yıl	230 (33,9)
Biyolojik ajan sayısı	
Ortalama±SS	1,9±1
Ortanca (min-maks)	2 (1-5)

Tablo 7: (Devamı) Demografik özellikler ve hastalık özellikleri

	Tüm Hastalar n=695
Kaç basamak tedavi	
1	309 (44,5)
2	233 (33,4)
3	98 (14,1)
4	48 (6,8)
5	8 (1,2)
İlk biyolojik türü*	
Adalimumab	379 (54,5)
İnfliksimab	294 (42,3)
Sertolizumab	12 (1,7)
Vedolizumab	7 (1)
Golimumab	3 (0,4)
İkinci biyolojik türü*, n=423	
Adalimumab	125 (29,6)
İnfliksimab	164 (38,8)
Sertolizumab	34 (8)
Vedolizumab	83 (19,6)
Golimumab	5 (1,2)
Ustekinumab	12 (2,8)
Üçüncü biyolojik türü*, n=226	
Adalimumab	46 (20,4)
İnfliksimab	60 (26,5)
Sertolizumab	27 (11,9)
Vedolizumab	65,5 (28,8)
Golimumab	5 (2,2)
Ustekinumab	21 (9,3)
Tofasinitib	2 (0,9)
Önceki tedavi*	
KS, n=682	580 (85)
5-ASA, n=682	656 (96,2)
AZA, n=684	588 (86)
MTX, n=683	31 (4,5)
CSA, n=683	11 (1,6)
Plazmaferez, n=683	8 (1,2)

Tablo 7: (Devamı) Demografik özellikler ve hastalık özellikleri

	Tüm Hastalar n=695
Biyolojik eşliğinde tedavi*, n=651	
5-ASA	395 (60,7)
AZA	317 (48,7)
MTX	32 (4,9)
CSA, n=650	4 (0,6)
Yan etki gelişimi*, n=687	70 (10,2)
Hastane yatışı gerektiren enfeksiyon*, n=604	32 (5,3)
Tüberküloz*, n=604	4 (0,7)
Zona zoster*, n=605	13 (2,1)
Herpes labialis*, n=604	20 (3,3)
Eksitus*	27 (3,9)
Eksitus nedeni*, n=10	
Diğer	6 (60)
İBH ilişkili	4 (0)

Çalışmamızda bütün hastalarda ilk basamak biyolojik ajan kullanımlarında 12,24,36 ve 52. hafta klinik yanıtları değerlendirildiğinde 12. hafta klinik yanıtları Adalimumab kolunda %92,4 (primer yanıtsızlık %7,6), İnfliksimab kolunda %91,9 (primer yanıtsızlık %8,1) Sertolizumab pegol kolunda %100 (primer yanıtsızlık n=0), Vedolizumab kolunda %71,4 (primer yanıtsızlık %28,6) ve Golimumab kolunda %100 (primer yanıtsızlık %0) izlenmiştir. (p=0,25) 52. Hafta klinik yanıtları değerlendirildiğinde Adalimumab %66, İnfliksimab %68,7, Sertolizumab pegol %63,6, Vedolizumab %57,1 ve Golimumab için %66,7 olarak izlenmiştir. (p=0,93) (Tablo 8).

Tablo 8: Biyolojik tedavi naif İnflamatuar barsak hastalarında ajanlara göre klinik yanıt oranları

	ADA, n=379	INF, n=294	CZP, n=12	VED, n=7	GOL, n=3	p değeri
12. hafta*, n=635						0,25[a]
Klinik yanıt	328 (92,4)	238 (91,9)	11 (100)	5 (71,4)	3 (100)	
Yanıtsız	27 (7,6)	21 (8,1)	0 (0)	2 (28,6)	0 (0)	
24. hafta*, n=621						0,83[a]
Klinik yanıt	293 (84)	212 (84,5)	9 (81,8)	5 (71,4)	3 (100)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	56 (16)	39 (15,5)	2 (18,2)	2 (28,6)	0 (0)	
36. hafta*, n=609						0,42[a]
Klinik yanıt	252 (73,9)	193 (78,1)	9 (81,8)	4 (57,1)	3 (100)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	89 (26,1)	54 (21,9)	2 (18,2)	3 (42,9)	0 (0)	
52. hafta*, n=605						0,93[a]
Klinik yanıt	223 (66)	169 (68,7)	7 (63,6)	4 (57,1)	2 (66,7)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	115 (34)	77 (31,3)	4 (36,4)	3 (42,9)	1 (33,3)	

Crohn hastalarında birinci basamak biyolojik ajan kullanımlarında 12.hafta klinik yanıt oranları Adalimumab %95,4, İnfliksimab %95,5 Sertolizumab pegol %100, Vedolizumab %80, Golimumab %100 izlendi (p=0,50) 52. Hafta klinik yanıtları ise Adalimumab %72,8, İnfliksimab %73,8, Sertolizumab pegol %63,6, Vedolizumab %60, Golimumab %66,7 görüldü (p=0.91) (Tablo 9).

Tablo 9: Biyolojik naif Crohn hastalarında biyolojik ajanların 1.basamak tedavi klinik yanıt oranları

Crohn	ADA, n=239	INF, n=154	CZP, n11	VED, n=5	GOL, n=3	p değeri
12. hafta*, n=412						0,50[a]
Klinik yanıt	228 (95,4)	147 (95,5)	11 (100)	4 (80)	3 (100)	
Yanıtsız	11 (4,6)	7 (4,5)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	
24. hafta*, n=403						0,65[a]
Klinik yanıt	213 (91)	132 (88)	9 (81,8)	4 (80)	3 (100)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	21 (9)	18 (12)	2 (18,2)	1 (20)	0 (0)	
36. hafta*, n=394						0,53[a]
Klinik yanıt	186 (81,9)	126 (85,1)	9 (81,8)	3 (60)	3 (100)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	41 (18,1)	22 (14,9)	2 (18,2)	2 (40)	0 (0)	
52. hafta*, n=392						0,91[a]
Klinik yanıt	163 (72,8)	110 (73,8)	7 (63,6)	3 (60)	2 (66,7)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	61 (27,2)	39 (26,2)	4 (36,4)	2 (40)	1 (33,3)	

Crohn hastalarında birinci basamak Adalimumab ve İnfliksimab kullananların monoterapi veya Azatioprin ile kombinasyonunun 12. Hafta klinik yanıt oranları değerlendirildiğinde Adalimumab monoterapisinde %96,6 Adalimumab ve azatioprin kombinasyonunda %94,6, İnfliksimab monoterapisinde %95,1 ve İnfliksimab ve azatioprin kombinasyonunda %96,5 olarak izlenmiştir (Adalimumab için p=0,53, İnfliksimab için p=0.69). 52.hafta klinik yanıtları değerlendirildiğinde Adalimumab monoterapisinde %76, Adalimumab ve azatioprin kombinasyonunda %68,8, infliksimab monoterapisinde %70,7 ve İnfliksimab ve azatioprin kombinasyonunda %75,9 izlenmiştir (Adalimumab için p=0.24 İnfliksimab için p=0.49) (Tablo 10).

Tablo 10: Biyolojik naif Crohn hastalarında Adalimumab ve İnfliksimab monoterapileri ile bu ajanların Azatioprin kombinasyon tedavilerinin 1.basamak tedavi klinik yanıt oranları açısından karşılaştırılması

Crohn	**ADA & AZA yok, n=116**	**ADA & AZA var, n=111**	**INF & AZA yok, n=61**	**INF & AZA var, n=85**	**p değeri**
12. hafta*, n=373					0,87[a]
Klinik yanıt	112 (96,6)	105 (94,6)	58 (95,1)	82 (96,5)	
Yanıtsız	4 (3,4)	6 (5,4)	3 (4,9)	3 (3,5)	
24. hafta*, n=365					0,68[a]
Klinik yanıt	104 (92)	100 (90,9)	51 (86,4)	74 (89,2)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	9 (8)	10 (9,1)	8 (13,6)	9 (10,8)	
36. hafta*, n=356					0,82[a]
Klinik yanıt	88 (82,2)	89 (81,7)	48 (82,8)	71 (86,6)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	19 (17,8)	20 (18,3)	10 (17,2)	11 (13,4)	
52. hafta*, n=354					0,59[a]
Klinik yanıt	79 (76)	75 (68,8)	41 (70,7)	63 (75,9)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	25 (24)	34 (31,2)	17 (29,3)	20 (24,1)	

Ülseratif Kolit hastalarında birinci basamak biyolojik ajan kullanımlarında 12.hafta klinik yanıt oranları Adalimumab %86,6, İnfliksimab %86,4 ve Vedolizumab %50 izlendi (p=0,33). 52.hafta klinik yanıtlarında Adalimumab %52,7, İnfliksimab %60,4 ve Vedolizumab %50 izlenmiştir (p=0,53) (Tablo 11).

Tablo 11: Biyolojik Naif ÜK hastalarında biyolojik ajanların klinik yanıt oranları

Ülseratif Kolit	ADA, n=112	INF, n=103	VED, n=2	p değeri
12. hafta*, n=217				0,33[a]
Klinik yanıt	97 (86,6)	89 (86,4)	1 (50)	
Yanıtsız	15 (13,4)	14 (13,6)	1 (50)	
24. hafta*, n=213				0,21[a]
Klinik yanıt	77 (69,4)	79 (79)	1 (50)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	34 (30,6)	21 (21)	1 (50)	
36. hafta*, n=210				0,37[a]
Klinik yanıt	64 (58,2)	66 (67,3)	1 (50)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	46 (41,8)	32 (32,7)	1 (50)	
52. hafta*, n=208				0,53[a]
Klinik yanıt	58 (52,7)	58 (60,4)	1 (50)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	52 (47,3)	38 (39,6)	1 (50)	

Ülseratif Kolit hastalarında ise birinci basamak Adalimumab ve İnfliksimab kullananların monoterapi veya azatioprin ile kombinasyonunun 12.Hafta klinik yanıt oranları değerlendirildiğinde Adalimumab monoterapisinde %87,1, Adalimumab ve Azatioprin kombinasyonunda %88,6, İnfliksimab monoterapisinde %92,2 ve İnfliksimab ve azatioprin kombinasyonunda %79,5 izlendi (Adalimumab için p=>0,99, infliksimab için p=0.07). 52.hafta klinik yanıtlarında ise Adalimumab monoterapisinde %56,5, Adalimumab ve azatioprin kombinasyonunda %48,6, İnfliksimab monoterapisinde %70,2 ve İnfliksimab ve azatioprin kombinasyonunda %54,8 izlendi (Adalimumab için p=0,44, İnfliksimab için p=0,13) (Tablo 12).

Tablo 12: Biyolojik naif ÜK hastalarında Adalimumab ve İnfliksimab monoterapisi ve bu ajanların Azatioprin ile kombinasyon tedavilerinin 1.basamak tedavi klinik yanıt oranları açısından karşılaştırılması

ÜK	ADA & AZA yok, n=70	ADA & AZA var, n=35	INF & AZA yok, n=51	INF & AZA var, n=44	p değeri
12. hafta*, n=200					0,33[a]
Klinik yanıt	61 (87,1)	31 (88,6)	47 (92,2)	35 (79,5)	
Yanıtsız	9 (12,9)	4 (11,4)	4 (7,8)	9 (20,5)	
24. hafta*, n=196					0,19[a]
Klinik yanıt	48 (69,6)	24 (68,6)	42 (85,7)	31 (72,1)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	21 (30,4)	11 (31,4)	7 (14,3)	12 (27,9)	
36. hafta*, n=194					0,15[a]
Klinik yanıt	42 (60,9)	19 (54,3)	37 (77,1)	26 (61,9)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	27 (39,1)	16 (45,7)	11 (22,9)	16 (38,1)	
52. hafta*, n=193					0,22[a]
Klinik yanıt	39 (56,5)	17 (48,6)	33 (70,2)	23 (54,8)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	30 (43,5)	18 (51,4)	14 (29,8)	19 (45,2)	

1. basamak biyolojik ajan kullanımları değerlendirildiğinde ilaç intolerans veya yan etki nedeni ile ilaç bırakma oranları İnfliksimab ve Adalimumab kollarında değerlendirildi. 1.basamak Adalimumab tedavisinin %8,5, İnfliksimab tedavisinin ise %13,8 oranında ilaç intolerans ve yan etkisi nedeni ile kesildiği izlendi (Tablo 13).

Tablo 13: 1.basamak Adalimumab ve İnfliksimab bağlı görülen ilaç intolerans ve yan etki oranları

	ADA, n=375	İNF, n=290	**P değeri**
Yan etki ve intolerans	32 (8,5)	40 (13,8)	**0,000**[a]

Herhangi bir basamak tedavi esnasında biyolojik ajan monoterapisi ile azatioprin kombinasyon tedavisi kıyaslandığında her 2 grup arasında hastane yatışı gerektiren enfeksiyon, tüberküloz, herpes labialis ve zona zoster hikayesi arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,56, p=0,25, p=0,051, p=0,87) (Tablo 14).

Tablo 14: Biyolojik ajanların monoterapisi ile bu ajanların Azatioprinli kombinasyon tedavilerinin hastane yatışı gerektiren enfeksiyon, Tüberküloz, Zona zoster ve Herpes labialis oranlarının karşılaştırılması

	AZA yok, n=334	**AZA var, n=317**	**p değeri**
Hastane yatışı gerektiren enfeksiyon*, n=589	17 (5,6)	13 (4,5)	0,56[a]
Tüberküloz*, n=589	3 (1)	0 (0)	0,25[b]
Zona zoster*, n=590	7 (2,3)	6 (2,1)	0,87[a]
Herpes labialis*, n=589	6 (2)	14 (4,9)	0,051[a]

Birinci basamak tedavi alan Crohn hastalarında perianal tutulumun klinik yanıt oranları üzerinde etkisi değerlendirildiğinde 12. hafta klinik yanıtlarında perianal tutulumu olanların %94,9, perianal tutulumu olmayanların %95,7 olarak izlenmiştir (p=0,73). 36.hafta klinik yanıtlarında perianal tutulumu olanların %77,4, tutulumu olmayanların %85,7 klinik yanıt izlenmiştir (p=0,052). 52.hafta klinik yanıt oranlarında perianal tutulumu olanların %68,7, olmayanların %74,7 klinik yanıt görülmüştür (p=0,24) (Tablo 15).

Tablo 15: Biyolojik naif Crohn hastalarında perianal tutulumun klinik yanıt oranları üzerine etkisi

Crohn	Perianal Tutulum n=118	Perianal tutulumu olmayanlar, n=257	p değeri
12. hafta[*], n=375			0,73[a]
Remisyon	112 (94,9)	246 (95,7)	
Yanıtsız	6 (5,1)	11 (4,3)	
24. hafta[*], n=366			0,99[a]
Remisyon	104 (89,7)	224 (89,6)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	12 (10,3)	26 (10,4)	
36. hafta[*], n=359			0,052[a]
Remisyon	89 (77,4)	209 (85,7)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	26 (22,6)	35 (14,3)	
52. hafta[*], n=356			0,24[a]
Remisyon	79 (68,7)	180 (74,7)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	36 (31,3)	61 (25,3)	

[*]n (%)

Birinci basamak biyolojik ajan kullanımı olan hastalarda ekstraintestinal tutulumu olan ve olmayan grupların 12.hafta klinik yanıt oranları EİM olmayanlarda %90,5, EİM olanlarda %93,9 izlendi (p=0.13). Hastaların 24,36 ve 52. hafta klinik yanıt oranları değerlendirildiğinde EİM olanlarda klinik yanıt oranları istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek izlendi (24.hafta 87,6 vs 79,9, p=0,013; 36.hafta 81,2 vs 70,3,p=0.003, 52.hafta 71,8 vs 62,2,p=0,017) (Tablo 16). Crohn hastalarında EİM olan grupta 24,36 ve 52.hafta klinik yanıt oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte daha yüksek izlendi (Tablo 17). ÜK grubunda ise EİM olan subgrupta 24,36 ve 52.hafta daha yüksek klinik yanıt oranları istatistiksel olarak anlamlı izlendi (24.hafta 83,1 vs 67,7, p=0.019; 36.hafta 74,3 vs 57, p=0,016; 52.hafta 68,8 vs 50,8, p=0,016) (Tablo 18).

Tablo 16: Biyolojik naif İnflamatuar barsak hastalarında EİM'lerin 1.basamak tedavi klinik yanıt oranları üzerine etkisi

	EİM yok, n=356	**EİM var, n=285**	**p değeri**
12. hafta*, n=591			0,13[a]
Klinik yanıt	296 (90,5)	248 (93,9)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	31 (9,5)	16 (6,1)	
24. hafta*, n=577			**0,013**[a]
Klinik yanıt	254 (79,9)	227 (87,6)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	64 (20,1)	32 (12,4)	
36. hafta*, n=565			**0,003**[a]
Klinik yanıt	218 (70,3)	207 (81,2)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	92 (29,7)	48 (18,8)	
52. hafta*, n=562			**0,017**[a]
Klinik yanıt	191 (62,2)	183 (71,8)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	116 (37,8)	72 (28,2)	

Tablo 17: Biyolojik naif Crohn hastalarında EİM'lerin 1.basamak tedavi klinik yanıt oranları üzerine etkisi

Crohn	**EİM yok, n=185**	**EİM var, n=186**	**p değeri**
12. hafta*, n=380			0,98[a]
Klinik yanıt	182 (95,3)	180 (95,2)	
Yanıtsız	9 (4,7)	9 (4,8)	
24. hafta*, n=371			0,61[a]
Klinik yanıt	163 (88,1)	167 (89,8)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	22 (11,9)	19 (10,2)	
36. hafta*, n=362			0,29[a]
Klinik yanıt	143 (79,9)	154 (84,2)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	36 (20,1)	29 (15,8)	
52. hafta*, n=361			0,53[a]
Klinik yanıt	125 (70,2)	134 (73,2)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	53 (29,8)	49 (26,8)	

Tablo 18: Biyolojik naif ÜK hastalarında, EİM'lerin 1.basamak tedavi klinik yanıt oranları üzerine etkisi

ÜK	EİM yok, n=130	EİM var, n=71	p değeri
12. hafta*, n=205			0,092[a]
Klinik yanıt	110 (83,3)	67 (91,8)	
Yanıtsız	22 (16,7)	6 (8,2)	
24. hafta*, n=201			**0,019**[a]
Klinik yanıt	88 (67,7)	59 (83,1)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	42 (32,3)	12 (16,9)	
36. hafta*, n=198			**0,016**[a]
Klinik yanıt	73 (57)	52 (74,3)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	55 (43)	18 (25,7)	
52. hafta*, n=196			**0,016**[a]
Klinik yanıt	64 (50,8)	48 (68,6)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	62 (49,2)	22 (31,4)	

Birinci basamak biyolojik ajan kullanan hastalarda sigara kullanımının klinik yanıt oranları üzerinde etkinliği istatistiksel anlamlılık göstermemiştir (Tablo 19).

Tablo 19: Biyolojik ajan naif İnflamatuar barsak hastalarında sigara kullanımın 1.basamak tedavi klinik yanıt oranları üzerine etkisi

	Sigara yok, n=441	Sigara var, n=181	p değeri
12. hafta*, n=577			0,14[a]
Klinik yanıt	373 (91)	158 (94,6)	
Yanıtsız	37 (9)	9 (5,4)	
24. hafta*, n=564			0,14[a]
Klinik yanıt	330 (81,9)	140 (87)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	73 (18,1)	21 (13)	
36. hafta*, n=553			0,43[a]
Klinik yanıt	292 (74,3)	124 (77,5)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	101 (25,7)	36 (22,5)	
52. hafta*, n=550			0,34[a]
Klinik yanıt	254 (65,1)	111 (69,4)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	136 (34,9)	49 (30,6)	

Hastalık süresinin remisyon oranları üzerinde etkisi değerlendirildiğinde birinci basamak biyolojik tedavi alanlarda 12.hafta klinik yanıtları 2 yıl altında hastalık süresi olan grupta %90,4, 2-5 yıl arasında %92,9, 5 yıl üzerinde olanlarda %93,3 izlenmiştir (p=0,46). 52.hafta klinik yanıtlarında hastalık süresi 2 yıl altında %64,4, 2-5 yıl arasında %68,1, 5 yıl üzerinde olanlarda %68,7 olarak görülmüştür (p=0,61) (Tablo 20). Birinci basamak biyolojik ajan kullanan ÜK ve Crohn hasta grupları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak tek anlamlılık ÜK hastalarının 52.hafta klinik yanıtlarında görülmüştür. ÜK hastalarında 52.hafta klinik yanıtları hastalık süresi 2 yıl altında olanlarda %50,8, 2-5 yıl arasında %45,5, 5 yıl üzerinde olanlarda %66,3 olarak izlenmiştir (p=0,032) (Tablo 21).

Tablo 20: Biyolojik naif İnflamatuar barsak hastalarında hastalık süresinin 1.basamak tedavi klinik yanıt oranları üzerine etkisi

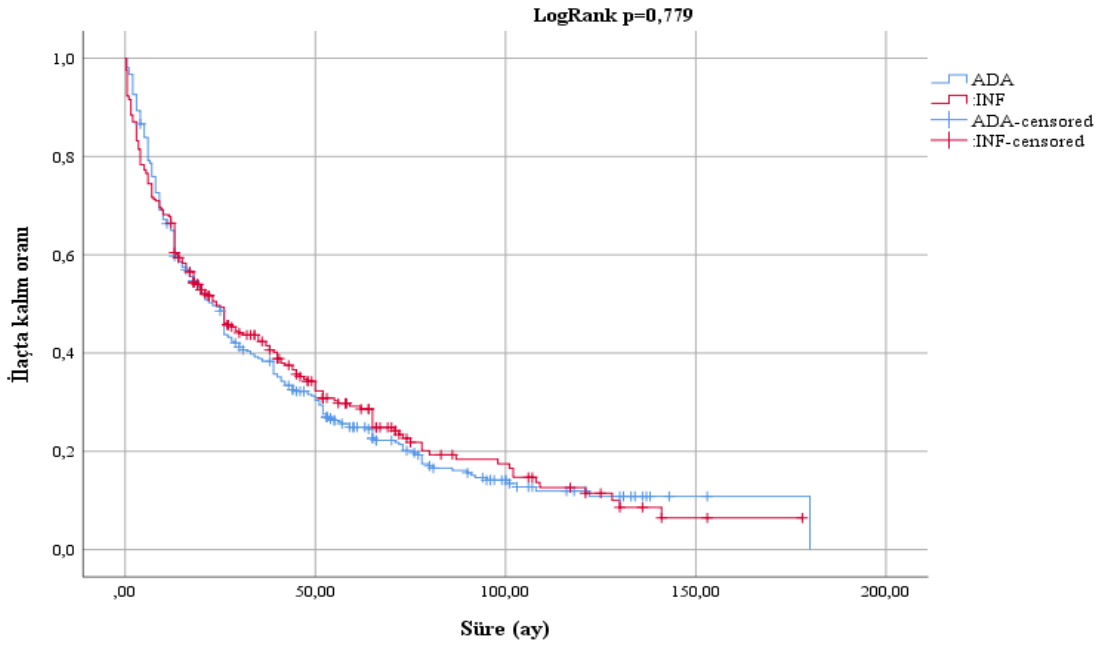
	Biyolojiğe Kadar Geçen Süre			
	<2 yıl, n=260	**2-5 yıl, n=188**	**>5 yıl, n=230**	**p değeri**
12. hafta*, n=619				0,46[a]
Klinik yanıt	216 (90,4)	158 (92,9)	196 (93,3)	
Yanıtsız	23 (9,6)	12 (7,1)	14 (6,7)	
24. hafta*, n=605				0,50[a]
Klinik yanıt	190 (81,9)	140 (84,3)	178 (86)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	42 (18,1)	26 (15,7)	29 (14)	
36. hafta*, n=593				0,66[a]
Klinik yanıt	170 (74,9)	121 (73,8)	157 (77,7)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	57 (25,1)	43 (26,2)	45 (22,3)	
52. hafta*, n=589				0,61[a]
Klinik yanıt	145 (64,4)	111 (68,1)	138 (68,7)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	80 (35,6)	52 (31,9)	63 (31,3)	

Tablo 21: Biyolojik naif ÜK hastalarında, hastalık süresinin 1.basamak tedavi klinik yanıt oranları üzerinde etkisi

ÜK	**Biyolojiğe Kadar Geçen Süre**			
	<2 yıl, n=67	**2-5 yıl, n=58**	**>5 yıl, n=88**	**p değeri**
12. hafta*, n=213				0,53[a]
Klinik yanıt	56 (83,6)	49 (84,5)	78 (88,6)	
Yanıtsız	11 (16,4)	9 (15,5)	10 (11,4)	
24. hafta*, n=209				0,35[a]
Klinik yanıt	45 (69,2)	39 (69,6)	69 (78,4)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	20 (30,8)	17 (30,4)	19 (21,6)	
36. hafta*, n=206				0,085[a]
Klinik yanıt	37 (56,9)	30 (54,5)	61 (70,9)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	28 (43,1)	25 (45,5)	25 (29,1)	
52. hafta*, n=204				**0,032**[a]
Klinik yanıt	32 (50,8)	25 (45,5)	57 (66,3)	
Yanıtsız veya yanıt kaybı	31 (49,2)	30 (54,5)	29 (33,7)	

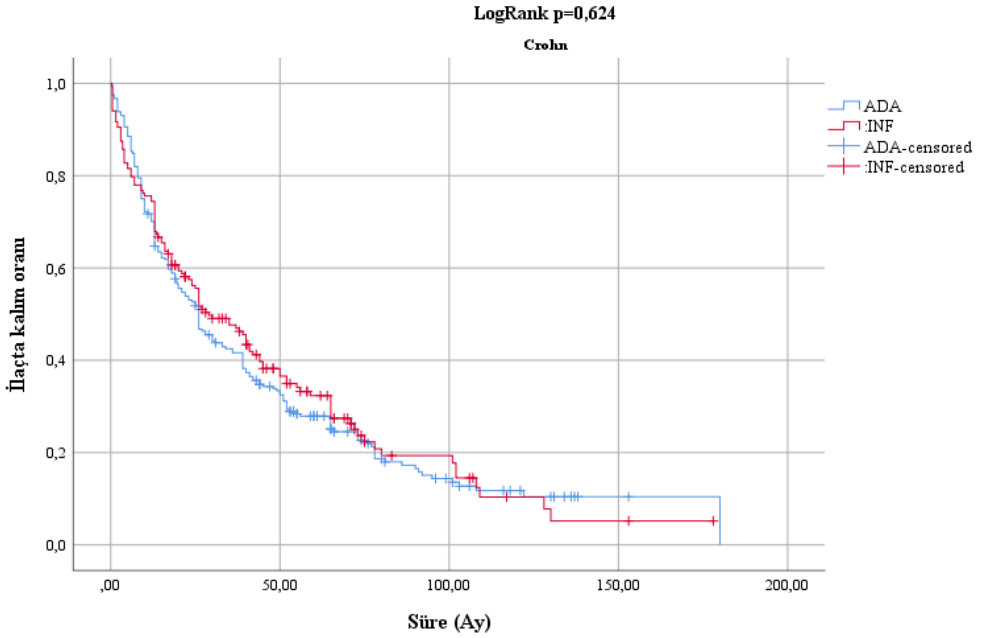
Bütün inflamatuar barsak hastalarında ilk basamak tedavi takip süresi ortalama 2,9 yıl (standart deviasyon 1,4 yıl) izlenmiştir. İnflamatuar barsak hastalarının, birinci basamak Adalimumab ve İnfliksimab tedavilerinde kalım grafikleri değerlendirildiğinde 2 grupta da 12 ve 24.ayda kalım oranları benzer izlenmekle birlikte 36.aydan sonra belirginleşen, İnfliksimab lehine kalım oranları saptanmıştır. (p=0,779, Tablo 22). Crohn hastalarında da 24.aydan itibaren belirginleşen şekilde İnfliksimab altında daha yüksek tedavide kalım oranları saptanmıştır (p=0,624) (Tablo 23). ÜK hastalarında hem Adalimumab hem İnfliksimab için Crohn hastalarına göre daha düşük tedavide kalım oranları izlenmiştir. ÜK hastalarında da özellikle 24.aydan sonra belirginleşen şekilde İnfliksimab kolunda daha yüksek tedavi kalım oranları izlenmiştir (p=0,961) (Tablo 24).

Tablo 22: Biyolojik naif İnflamatuar barsak hastalarında Adalimumab ve İnfliksimab altında tedavide kalım oranları



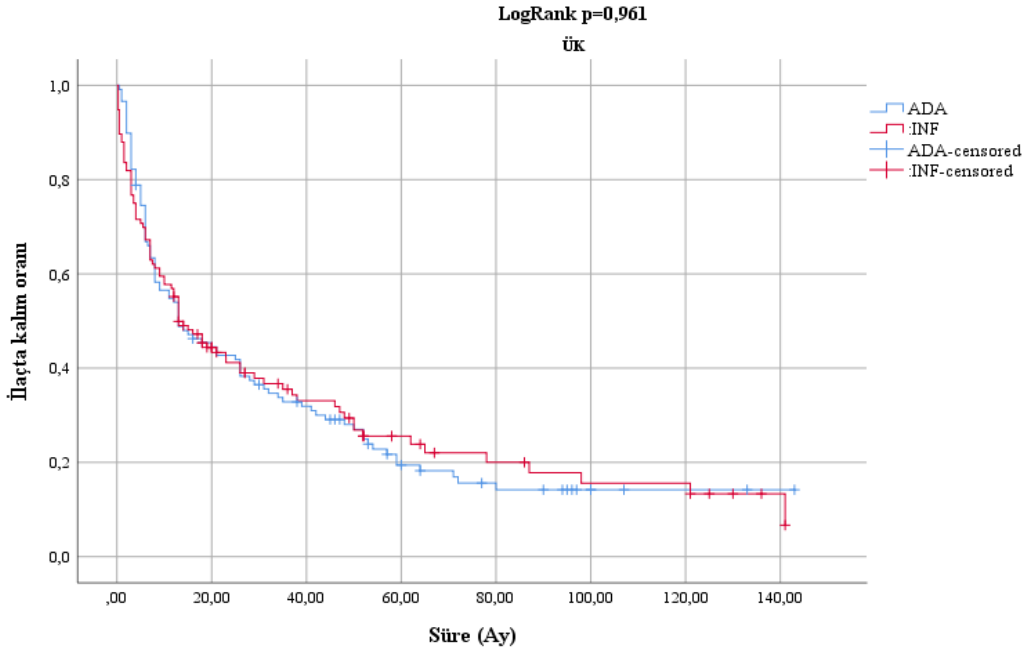
	12.Ay	24.Ay	36.Ay	48.Ay
ADA	240 (65,2)	187 (50,8)	148 (40,2)	125 (34)
INF	190 (66,4)	149 (52,1)	131 (45,8)	113 (39,5)

Tablo 23: Biyolojik naif Crohn hastalarında Adalimumab ve İnfliksimab altında tedavide kalım oranları



	12.Ay	24.Ay	36.Ay	48.Ay
ADA	172 (70,2)	133 (54,3)	107 (43,7)	89 (36,3)
INF	125 (74,4)	98 (58,3)	85 (50,6)	72 (42,9)

Tablo 24: Biyolojik naif ÜK hastalarında Adalimumab ve İnfliksimab altında tedavide kalım oranları



	12.Ay	24.Ay	36.Ay	48.Ay
ADA	65 (54,6)	52 (43,7)	41 (34,5)	36 (30,3)
INF	64 (55,2)	51 (44)	46 (39,7)	41 (35,3)

7. TARTIŞMA

İnflamatuar barsak hastalıkları içerisinde yer alan CH ve ÜK, gastrointestinal sistemin kronik, eksaserbasyon ve remisyonlarla seyreden immün aracılı hastalıkları olup önemli morbidite nedenleri arasında yer almaktadır. Biyolojik ajanların İBH erken dönemlerinde kullanılmaya başlanması, İBH ilişkili operasyon ve komplikasyon oranlarını azalttığı gösterilmekle birlikte hastaların bir kısmı biyolojik ajanların indüksiyon döneminde yanıt vermemekte veya bu ajanlara yanıt gösteren hastalar bir süre sonra yanıt kaybı yaşamaktadır.

Biyolojik ajan kullanan inflamatuar barsak hastalarında farklı çalışmalarda farklı demografik ve klinik karakteristiklerle ilgili farklı oranlar bulunmaktadır. Luminal Crohn hastalarında yapılan PANTS çalışmasında erkek oranı %51 ve kadın oranı %49 ve hastaların ortalama yaşı İnfliksimab grubu için 30, Adalimumab için 37 yaş olarak belirtilmiştir (210). ÜK hastalarında yapılan retrospektif çok merkezli 424 hasta içeren GEDIIB çalışmasında hastaların %65,8'i kadın, %39,13'ü erkek ve ortalama yaş 41,86±13,6 yıl olarak belirtilmiştir (211). Bizim 695 hastalık kohortumuzda hastaların %64,2'si Crohn, %34,8'i ÜK hastalarında oluşmakta olup Crohn hastalarının %45,5'i kadın %54,5'i erkek cinsiyetten oluşmakta; ÜK hastalarının ise %41,7'si kadın, %58,3'si erkek hastalardan oluşmaktadır. Kohortumuzdaki ortalama yaş 44,1±13,3 bulunmuştur. Ülkemizde biyolojik ajan kullanan inflamatuar barsak hastalarının demografik ve klinik özellikleri ile yapılan bir çalışma olmamakla birlikte; Tözün ve arkadaşlarının çok merkezli, inflamatuar barsak hastalarını taradığı bir retrospektif çalışmada ÜK hastalarının %57'si erkek, Crohn hastalarının ise %56'sı erkek olarak izlenmiştir. Ortalama yaş ÜK hastalarında 42,6±14,6, Crohn hastalarında ise 37,4±12,8 olarak izlenmiş (15). Tözün ve arkadaşlarının kohortundaki erkek dominansı bizim kohortumuzda da mevcut olup özellikle Avrupa'da biyolojik ajan kullanan hastaların katıldığı çalışmalarda ise kadın dominansı saptanmıştır. Hastalarımızın ortalama yaşları diğer kohortlardaki hastalardan daha fazla izlenmiştir.

Çalışmamızda Crohn hastalarının Montreal klasifikasyonuna göre hastalık tutulumları %33,3'ü L1, %9,8'i L2, %51,7'si L3, %1,2'si L1+L4, %0,7'si L2+L4, %3,2'si L3+L4 şeklinde izlenmiştir. Oranları değişmekle birlikte kohortumuzda hem PANTS hem de Tözün ve arkadaşlarının kohortuna benzer şekilde en sık ilikolonik tutulum sonrasında sırası ile terminal ileum ve kolonik tutulum izlenmiştir (15, 210). ÜK hastalarının hastalık tutulumları Montreal kalsifikasyonuna göre %0,9'u E1, %29,3'ü E2, %69,9'u E3 olarak izlenmiştir. Hastalık tutulumları GEDIIB kohortuna benzer özellik göstermektedir. Kohortumuzda Crohn hastalık

davranışı Montreal klasifikasyonuna göre %48'si B1, %31,1'i B2 ve %20,8'i B3 olarak görülmüştür. PANTS kohortuna benzer şekilde en fazla non strikturan-non penetran tutulum görülmüştür. Crohn hastalarımızın %31,4'ünde perianal hastalık izlenmiş olup birçok çalışmadaki kümülatif insidansa benzer özellik göstermektedir (212).

Kohortumuzda sigara öyküsü istatistiksel anlamlı olarak Crohn hastalarında ÜK hastalarına göre daha fazla saptanmıştır. (Crohn %62,5 vs ÜK %42,7, P<0,001) EİM varlığı bütün hastalarımızın %44,5 saptanmış olup Crohn hastalarında ÜK hastalarına göre daha fazla saptanmıştır. (Crohn %49,8 vs ÜK %35,3, P<0,001) EİM insidansı farklı çalışmalarda %40'a varan oranlarda belirtilmekle birlikte kohortumuzun biyolojik ajan kullanan hastaları hedef alması nedeni ile daha yüksek saptanmış olabilir (213). Sırasıyla artiküler, mukokutanoz ve oküler manifestasyonlar en sık görülen ekstra-intestinal manifestasyonlar olarak izlenmiş olup literatür ile uyumlu özellik göstermektedir (214).

Çalışmamızda hastaların %44,5'inde bir, %33,4'ünde iki, %14,1'inde üç, %6,8'i dört ve %1,2'si beş basamak biyolojik tedavi kullanmıştır. Anti-TNF naif hastalarımızın ilk basamak tedavisinde %54,5'inde Adalimumab, %42,3'ünde İnfliksimab ve %1,7'sinde Sertolizumab, %1'inde Vedolizumab ve %0,7'sinde Golimumab tercih edilmiştir. Anti-TNF naif Crohn hastalarında primer yanıtsızlık oranları Adalimumab % 4,6, İnfliksimab % 4,5; ÜK hastalarında ise Adalimumab %13,4, İnfliksimab %13,6 izlenmiştir. Tüm inflamatuar barsak hastalarında ise bu oranlar Adalimumab için %7,6 ve İnfliksimab için %8,1 izlenmiştir. 52.hafta klinik yanıt oranlarında hem Crohn hem ÜK hastalarında istatistiksel anlamlı ve belirgin fark olmamakla birlikte uzun dönem yanıtları infliksimab lehine izlenmiştir. Birçok çalışmada biyolojik ajanlara bağlı primer yanıtsızlık oranları %10-40 arasında görülmektedir. Biyolojik ajanlarla yapılan birçok çalışmada bu ajanların etkinliği plasebo koluna karşı yapılmakta olup; birkaç çalışma haricinde ajanların birebir karşılaştırıldığı çalışmalar daha çok retrospektif kohortlarda veya meta-analizlerde yapılmaktadır. Bu durum yanıtsızlık tanımlarını değiştirmekte ve yanıtsızlık oranlarının geniş bir aralıkta sonuçlanmasına neden olmaktadır. Bazı çalışmalar hem ÜK hem de Crohn hastalarında İnfliksimab indüksiyon remisyonun sağlanmasında daha etkili olduğu söylemekle birlikte literatürdeki genel kanı anti-TNF ajanların birbirleri üzerine belirgin üstünlüğü olmadığı yönündedir (211, 215-217). Sonuçlarımız istatistiksel anlamlılık göstermemekle birlikte primer ve sekonder yanıtsızlık oranlarımız literatürdeki birçok çalışmaya göre daha düşük izlenmiş olup özellikle Adalimumab veya İnfliksimab'ın belirgin bir üstünlük göstermediği izlenmiştir. Bu sonuçların nedeni çalışmamızın retrospektif natürü ve bu durumun getirdiği primer yanıtsızlık oranlarımızın sadece klinik yanıt durumu ile

değerlendirilip endoskopik veya klinik skorlamalar ile korele edilememesi ilişkili olabilir. Bir diğer neden olarak Adalimumab ve infliksimab kullanan hastalarımızın bazal hastalık özelliklerinin farklılığı gösterilebilir. İlk basamak Sertolizumab, Vedolizumab ve Golimumab kullanan hasta sayılarımızın azlığı bu ajanlarla görülen yanıtsızlık oranlarının değerlendirilmesinde de yetersizliğe neden olmuştur.

Biyolojik ajanların azatioprin ile kombinasyon tedavilerinin ajanlara karşı antikor gelişimini azaltıp bu ajanların klirensini azaltıp immünojeniteyi azaltabileceğinin gösterilmesinden sonra bu konu ile birçok çalışma yapılmıştır (218). Lichtenstein ve ark ACT ve ACCENT çalışmalarının post-hoc analizi yaptığı çalışmada, idame İnfliksimab tedavisi alan İnflamatuar barsak hastalarında konkomitan immünmodülatör kullanımının etkinliği arttırmadığı gösterilmiştir (219). 2010'da yapılan SONIC çalışmasında Crohn hastalığında azatioprin ve İnfliksimab kombine terapisinin her 2 ajanın monoterapisinden daha etkin olduğunu gösterilmiştir (124). Benzer bir sonuç ÜK hastalarında yapılan UC-SUCCESS çalışmasında da görülmüştür (126). SONIC çalışmasının hasta grubunun immünmodülatör ve Anti-TNF naif hasta grubundan oluşması, hastalık süresinin kısa olması gibi faktörler göz önüne alındığında bu çalışmanın sonuçlarının diğer hasta gruplarına genellenebilmesini engellemektedir (220). Adalimumab'ın immünmodülatör ajan kombinasyonunun etkinliğiyle ilgili yapılan çalışmaların bir kısmında klinik yarar görülmekle birlikte bu çalışmaların çoğu retrospektif çalışmalardır. Bu nedenle Adalimumab'ın immünmodülatör ajanlarla kombine tedavisinin etkinliği açısından prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (221). Bizim çalışmamızda anti-TNF naif Crohn ve ÜK grubunda, Adalimumab ve İnfliksimab monoterapisi ile Azatioprinli kombinasyon tedavinin yanıt oranları karşılaştırıldığında; Adalimumab ve azatioprin kombinasyon tedavi grubunun Adalimumab monoterapi grubuna göre klinik yanıt oranları daha yüksek bulunmamıştır. Crohn hastalarında, İnfliksimab ve azatiopurin kombinasyon grubunun yanıt oranları monoterapiye göre minimal daha yüksek olduğu görülmüştür. Anti-TNF naif gruptaki sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte monoterapi ve kombinasyon tedavileri arasında belirgin bir fark bulunmayışının nedeni hastalarımızın %86'sının daha önce Azatioprin kullanmış olması, hastalık sürelerinin uzun olması (ort: 57,2± 60,7 ay) ve monoterapi veya kombinasyon tedavisi alan hastalarımızın bazal hastalık durumunun bilinmemesi ilişkili olabilir.

RKÇ Anti-TNF ajanlara bağlı görülen ciddi enfeksiyon oranları plasebo ile aynı oranda izlenmesine rağmen ENCORE, REGISTRY gibi kayıt çalışmalarında veya gerçek yaşam verisi çalışmalarında Anti-TNF bağlı ciddi enfeksiyon riski konvansiyonel tedavilerden daha fazla

izlenmiştir (222, 223). Çalışmalarda ciddi enfeksiyon riskini arttıran birçok prediktör de belirlenmiştir. Bu prediktörler arasında konkomitant Azatioprin veya kortikosteroid kullanımı, hastalık süresi, bazal hastalık aktivitesi, ileri yaş sayılabilir (128). Törüner ve arkadaşlarının yaptığı vaka-kontrol çalışmasında anti-TNF ve konvansiyonel immünmodülatör kullanımına bağlı olarak oportunistik enfeksiyon riskinde artış olduğu bildirilmiş, özellikle kortikosteroid, tiopurin ve Anti-TNF kullanan hasta grubunda bu risk istatistiksel anlamlı özellik göstermiştir (224). Bizim çalışmamızda istatistiksel anlamlılık göstermemekle birlikte azatioprin ile kombinasyon tedavisi alan hastalarda görülen hastane yatışı gerektiren enfeksiyon, Tüberküloz ve zona zoster enfeksiyonları biyolojik monoterapi grubuna göre minimal olarak daha düşük, herpes labialis enfeksiyonu ise daha yüksek oranda izlenmiştir. Bu durumun nedeni tek başına azatioprin kullanımı haricinde diğer prediktörlerin bizim çalışmamızda göz önünde bulundurulmaması olabilir.

Ekstra-intestinal manifestasyonlar, inflamatuar barsak hastalarında %40'a varan oranlarda görülmekte, hatta biyolojik ajan kullanan hasta kohortlarında bu oranlar %40'ı geçebilmektedir. Ekstra-intestinal manifestasyonların İBH bağlı morbiditeyi arttırdığı ve bu grubun uzun dönem hastalık sonlanımlarının da daha kötü olduğu gösterilmiştir (225, 226). Duricova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ÜK hastalarında EİM varlığı immünmodülatör veya biyolojik ajan kullanımı ve kolektomi riskini arttırdığını göstermiştir (227). Yine Duricova ve arkaradaşlarının yaptığı başka bir çalışmada benzer sonuçlar Crohn hastalarında da görülmüştür (228). Billiet ve arkadaşlarının Crohn hastalarında İnfliksimab primer yanıtsızlığını predikte etmek için yaptıkları çalışmada EİM primer yanıtlı veya yanıtsız grupta belirgin fark göstermediği izlenmiştir (229). Bizim çalışmamızda özellikle Anti-TNF naif ÜK subgrubunda ve tüm hastalarda EİM olan grubun 24,36 ve 52. Hafta klinik yanıtları istatiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu durumun nedeni Duricova'nın çalışmasında belirttiği gibi EİM olan hastaların daha erken biyolojik tedavi ihtiyacı olabilir; ancak çalışmamızda EİM olan ve olmayanların hastalık süresi kıyaslanmaması nedeni ile net bir sonuca varılamamaktadır. Literatürde özellikle ÜK hastalarında EİM varlığının biyolojik tedavi yanıtlarını değerlendirilen bir çalışma izlenmemiş olup bu anlamda kesin sonuçlar açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sigara kullanımının özellikle Crohn hastalarında hastalık seyri üzerinde negatif bir etkiye sahip olduğu bilinmekle birlikte Gisbert ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede birçok metaanaliz sonucu değerlendirilmiş ve sigara kullanımı ve klinik yanıt arasında net bir ilişki gösterilmediği belirtilmiştir (230). Çalışmamızda da ilk basamak biyolojik ajan kullanan

inflamatuar barsak hastalarında sigara kullanımının klinik yanıt oranları üzerine etkisi istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır.

Hastalık süresi daha kısa olan hastaların tedavi yanıtlarının daha iyi olacağı yönündeki hipotez birçok büyük klinik çalışmanın post-hoc analizinde gösterilmiştir. Özellikle bu durum Crohn hastalığında net gösterilmiş olmakla birlikte ÜK için aynı durumdan bahsedilememektedir. Nguyen ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada hastalık süresi 2 yılın altında olan Anti-TNF naif ÜK hastalarında tedavi yanıtsızlığının daha yüksek olduğu izlenmiş (231). Sandborn ve arkadaşlarının yaptığı ULTRA çalışmasının post-hoc analizlerinde hastalık süresinin klinik yanıtlar üzerinde etkili olmadığını, ancak hastalık süresi 2 yılın üzerinde olan Adalimumab kullanan hastaların kolektomi riski daha düşük izlenmiştir (232). Kohortumuzda Anti-TNF naif ÜK hastalarında 52.hafta klinik yanıtları değerlendirildiğinde hastalık süresi 5 yıl üzerinde olan grupta en yüksek izlenmiş olup istatiksel olarak anlamlı görülmüştür (p=0,032). Bu sonuçlar ışığında ÜK hastalarında erken biyolojik ajan ihtiyacı prognostik bir faktör olarak değerlendirilip bu hasta grubunun daha yakın takibi önerilebilir.

Crohn hastalarının %25'inde hastalığın herhangi bir döneminde perianal fistüller gelişebilmekte ve perianal hastalık varlığı kötü prognostik faktörler arasında kabul edilmektedir (233). Perianal fistüllerin çoğu kompleks fistül özelliği göstermekte olup tedavilerinde konvansiyonel immünmodülatör veya biyolojik ajanlar kullanılmaktadır. Kohortumuzdaki hastaların %31,4'ünde perianal hastalık saptanmış olup çoğunluğu perianal fistüle sahip hastalardır. Olivere ve arkadaşlarının Adalimumab ve İnfliksimab kullanan Crohn hastalarını değerlendirdikleri çalışmada, hastaların %42,5 perianal hastalık saptanmıştır. (234) PANTS kohortunda ise %10 civarında izlenmiştir (210). Çalışmamızda perianal hastalığı olan Crohn hastaları perianal hastalığı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında 12,36 ve 52.hafta klinik yanıt oranları daha düşük saptanmakla birlikte istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Yoon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da perianal Crohn hastalığı olanların, perianal hastalığı olmayan gruba göre anti-TNF dahil bütün medikal tedavileri kümülatif olarak daha fazla kullandığı izlenmiş (235). Göttgens ve arkadaşlarının Danimarka kohortunda, perianal fistülizan Crohn hastalarının klinik sonlanımlarını değerlendirmiş ve anti-TNF'lerin sıkça kullanılmaya başlandığı dönemde bile rekurrens oranları üzerinde belirgin bir değişiklik izlenmediği görülmüştür (236). Perianal hastalığın biyolojik ajanların primer ve sekonder yanıtları üzerinde etkinliğini araştıran bir çalışma literatürde izlenmemiş olmamakla birlikte Anti-TNF ajanların fistülizan hastalıklarda yaygın kullanıldığı günümüzde bile rekurrens

oranlarında değişiklik olmaması perianal hastalığı olan hastalarımızdaki daha düşük yanıt oranlarını açıklayabilir.

Tedavide kalım oranları, tedavinin başlanmasından sonlandırılmasına kadar geçen süredeki tedavi devam oranlarını gösteren; biyolojik ajanların hem etkinlik hem de güvenlik verilerini gerçek yaşam verileri ile yansıtan klinik belirteçlerden sayılmaktadır. Bu nedenle 16 yıllık retrospektif kohortumuzda Anti-TNF naif hastalarımızda ilk basamak tedavide kalım oranlarını Kaplan-Meier analiz ve log rank p test kullanarak çalışmamızda yer verdik. Anti-TNF naif hastalarda hem toplam hasta grubumuz hem de ÜK ve Crohn subgruplarında istatistiksel anlamlılık görememekle birlikte 24.aydan sonra belirginleşen İnfliksimab lehine tedavide kalım oranları saptadık. Uzun dönem tedavide kalım oranlarını ÜK hastalarında daha düşük izledik. Özellikle Kanada ve ABD'de yapılan birçok çalışmada 52. hafta tedavide kalım oranları CH %25-65, ÜK %16-52 arasında izlenmiş, Güney Kore cumhuriyetinde yapılan bir çalışmada ise Crohn hastalarında %85,8, ÜK hastalarında ise %64,4 izlenmiştir (237-240). Bizim 52. hafta tedavide kalım oranlarımız özellikle Targownik ile Olivere ve arkadaşlarının çalışmalarındaki oranlara benzer izlenmiştir. (234, 237) Literatürde ilk basamak Adalimumab ve İnfliksimab tedavi kalım oranları arasında belirgin fark saptanmamakla birlikte çoğu çalışmada özellikle uzun dönemde İnfliksimab altında daha uzun tedavide kalım süreleri izlendiği gösterilmiştir. (216, 239) Bu sonuçlar bizim çalışmamızda da izlenmektedir. İlk basamak Sertolizumab, Golimumab ve Vedolizumab kullanan hasta sayımız az olduğu için bu ajanların tedavide kalım oranları değerlendirilmemiştir.

Çalışmamız tek merkezli retrospektif bir çalışma olarak planlanmış ve 16 yıllık zaman diliminde hastalar takip edilmiştir. Ülkemizde biyolojik ajan kullanan hastalarda yanıt oranlarını araştıran çalışmalar olmakla birlikte bizim çalışmamızdaki kadar uzun takip süresi ve hasta sayısı olan bir çalışma literatürde izlenmemiştir. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Literatürdeki tek merkezli çalışmalara göre hasta sayımız yeterli olmakla birlikte, özellikle subgruplar değerlendirilirken hasta sayısı yetersizliğimiz nedeni ile istatistiksel yeterlilik izlenmemesi en büyük kısıtlılıklarımızdandır. Özellikle primer ve sekonder yanıtsızlık kavramlarımızı değerlendirirken endoskopik veya hastalık aktivite skorlamaları ile korele edilmemesi de bu kısıtlılıklar arasındadır. Biyolojik ajanların yanıtsızlık değerlendirilmelerinde bazal hastalık aktivitesinin değerlendirilmemesi, hasta özellikleri açısından propensity skor eşleşmesinin yapılmamış olması ve tersiyer merkez olmamız nedeni ile daha ciddi vakaların takip edilmesi yanıtsızlık oranlarımızı etkilemiş olabilir. Azatioprin ve

kombinasyon tedavisi ile azatioprin monoterapi etkinliklerini değerlendirilirken azatioprin kullanımını kümülatif süreçte ele almamız sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

8. SONUÇLAR

1. Orta-şiddetli inflamatuar barsak hastalıklarının tedavisinde biyolojik ajanlar ilk sıra tedavide önerilmekte olup efektivitesi kanıtlanmış bir tedavi modalitesidir. Kılavuzlarda ilk basamak biyolojik ajan seçiminde hangi ajanların tercih edileceği konusunda konsensus bulunmamaktadır. Kohortumuzda ilk basamak biyolojik ajan kullanan hastalarımızın çoğu İnfliksimab ve Adalimumab kullanmış olup 12.hafta klinik yanıt oranları Adalimumab kolunda daha yüksek, 52.hafta klinik yanıtları ise İnfliksimab kolunda daha yüksek saptanmıştır.

2. Biyolojik ajanların azatioprin ile kombinasyonunun bu ajanların immünojenitesini azaltıp yanıt oranlarını yükseltebileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda da biyolojik ajanların azatioprinli kombinasyonları ile biyolojik ajan monoterapi gruplarında klinik yanıt oranları kıyaslanmıştır. Adalimumab'ın azatioprinli kombinasyonu ile monoterapi grubu arasında belirgin fark izlenmemekle birlikte İnfliksimab'ın azatioprinli kombinasyon grubunda yanıt oranları belirgin olmamakla birlikte monoterapi grubuna göre daha yüksek izlenmiştir.

3. 1. basamak Adalimumab ve İnfliksimab kullanan hastalarımızda İnfliksimab bağlı intolerans ve yan etki nedeni ile daha fazla tedavi değişikliği yapıldığını izledik. Biyolojik monoterapisi ile AZA kombinasyon tedavisi ile kıyaslandığında iki grup arasında hospitalizasyon gerektiren enfeksiyon, tüberküloz, zona zoster ve herpes labialis enfeksiyonları arasında istatistiksel anlamlılık gösteren bir fark olmadığını izledik.

4. Hasta ve hastalık özelliklerinin ilk basamak tedavi yanıt oranlarına etkisini değerlendirdiğimizde özellik hastalık süresi uzun ve EİM sahip olan ÜK hastalarının yanıt oranlarının daha iyi olduğunu saptadık.

5. Biyolojik naif ÜK ve Crohn hastalarının tedavide kalım oranlarını değerlendirdiğimizde Adalimumab ve İnfliksimab gruplarında özellikle 24.aydan itibaren belirginleşen İnfliksimab lehine tedavide kalım oranları izledik.

9. KAYNAKLAR

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. Lancet. 2017;389 (10080):1756-70.
2. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12 (12):720-7.
3. Park KT, Ehrlich OG, Allen JI, Meadows P, Szigethy EM, Henrichsen K, et al. The Cost of Inflammatory Bowel Disease: An Initiative From the Crohn's & Colitis Foundation. Inflamm Bowel Dis. 2020;26 (1):1-10.
4. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis. 2017;11 (7):769-84.
5. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol. 2018;113 (4):481-517.
6. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. Am J Gastroenterol. 2019;114 (3):384-413.
7. Privitera G, Pugliese D, Rapaccini GL, Gasbarrini A, Armuzzi A, Guidi L. Predictors and Early Markers of Response to Biological Therapies in Inflammatory Bowel Diseases. J Clin Med. 2021;10 (4).
8. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. Clin Transl Gastroenterol. 2016;7 (1):e135.
9. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. Mayo Clin Proc. 2019;94 (7):1357-73.
10. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. Nat Rev Dis Primers. 2020;6 (1):22.
11. Malik TA. Inflammatory Bowel Disease: Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. Surg Clin North Am. 2015;95 (6):1105-22, v.
12. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2006;101 (7):1559-68.
13. Devlin HB, Datta D, Dellipiani AW. The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in North Tees Health District. World J Surg. 1980;4 (2):183-93.

14. Du L, Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. Gastroenterol Clin North Am. 2020;49 (4):643-54.
15. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. J Clin Gastroenterol. 2009;43 (1):51-7.
16. Ahluwalia B, Magnusson MK, Ohman L. Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between the good and the bad. Scand J Gastroenterol. 2017;52 (11):1185-93.
17. Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol. 2006;12 (30):4807-12.
18. Kugathasan S, Fiocchi C. Progress in basic inflammatory bowel disease research. Semin Pediatr Surg. 2007;16 (3):146-53.
19. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 2002;347 (6):417-29.
20. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature. 2012;491 (7422):119-24.
21. McGovern DP, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology. 2015;149 (5):1163-76 e2.
22. Chapman-Kiddell CA, Davies PS, Gillen L, Radford-Smith GL. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2010;16 (1):137-51.
23. Andersen V, Chan S, Luben R, Khaw KT, Olsen A, Tjonneland A, et al. Fibre intake and the development of inflammatory bowel disease: A European prospective multi-centre cohort study (EPIC-IBD). J Crohns Colitis. 2018;12 (2):129-36.
24. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. Gastroenterology. 2013;145 (5):970-7.
25. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. Am J Gastroenterol. 2011;106 (4):563-73.
26. Asakura H, Suzuki K, Kitahora T, Morizane T. Is there a link between food and intestinal microbes and the occurrence of Crohn's disease and ulcerative colitis? J Gastroenterol Hepatol. 2008;23 (12):1794-801.
27. Bedford PA, Todorovic V, Westcott ED, Windsor AC, English NR, Al-Hassi HO, et al. Adipose tissue of human omentum is a major source of dendritic cells, which lose MHC Class II and stimulatory function in Crohn's disease. J Leukoc Biol. 2006;80 (3):546-54.

28. Blain A, Cattan S, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. Clin Nutr. 2002;21 (1):51-7.
29. Hass DJ, Brensinger CM, Lewis JD, Lichtenstein GR. The impact of increased body mass index on the clinical course of Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4 (4):482-8.
30. Greuter T, Porchet F, Braga-Neto MB, Rossel JB, Biedermann L, Schreiner P, et al. Impact of obesity on disease activity and disease outcome in inflammatory bowel disease: Results from the Swiss inflammatory bowel disease cohort. United European Gastroenterol J. 2020;8 (10):1196-207.
31. Nguyen NH, Ohno-Machado L, Sandborn WJ, Singh S. Obesity Is Independently Associated With Higher Annual Burden and Costs of Hospitalization in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17 (4):709-18 e7.
32. Cosnes J. Crohn's disease phenotype, prognosis, and long-term complications: what to expect? Acta Gastroenterol Belg. 2008;71 (3):303-7.
33. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugerie L, Gendre JP. Gender differences in the response of colitis to smoking. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2 (1):41-8.
34. Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? World J Gastroenterol. 2007;13 (46):6134-9.
35. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. Gastroenterology. 1996;110 (2):424-31.
36. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Cattan S, Gendre J. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13 (11):1403-11.
37. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. Ann Intern Med. 2012;156 (5):350-9.
38. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2008;103 (9):2394-400.
39. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Manson JE, Feskanich D, Richter JM, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. Gastroenterology. 2012;143 (5):1199-206.

40. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Feskanich D, Fuchs CS, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. Gut. 2013;62 (8):1153-9.
41. Gradel KO, Nielsen HL, Schonheyder HC, Ejlertsen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. Gastroenterology. 2009;137 (2):495-501.
42. Ananthakrishnan AN, Issa M, Binion DG. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am. 2009;38 (4):711-28.
43. Singh S, Graff LA, Bernstein CN. Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? Am J Gastroenterol. 2009;104 (5):1298-313; quiz 314.
44. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. N Engl J Med. 2001;344 (11):808-14.
45. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2008;103 (11):2925-31.
46. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. World J Gastroenterol. 2014;20 (1):91-9.
47. Medzhitov R, Janeway C, Jr. Innate immunity. N Engl J Med. 2000;343 (5):338-44.
48. Abreu MT, Fukata M, Arditi M. TLR signaling in the gut in health and disease. J Immunol. 2005;174 (8):4453-60.
49. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. Nat Genet. 2011;43 (3):246-52.
50. Consortium UIG, Barrett JC, Lee JC, Lees CW, Prescott NJ, Anderson CA, et al. Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. Nat Genet. 2009;41 (12):1330-4.
51. Saruta M, Targan SR, Mei L, Ippoliti AF, Taylor KD, Rotter JI. High-frequency haplotypes in the X chromosome locus TLR8 are associated with both CD and UC in females. Inflamm Bowel Dis. 2009;15 (3):321-7.
52. Torok HP, Glas J, Tonenchi L, Bruennler G, Folwaczny M, Folwaczny C. Crohn's disease is associated with a toll-like receptor-9 polymorphism. Gastroenterology. 2004;127 (1):365-6.
53. Henckaerts L, Vermeire S. NOD2/CARD15 disease associations other than Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2007;13 (2):235-41.

54. Noguchi E, Homma Y, Kang X, Netea MG, Ma X. A Crohn's disease-associated NOD2 mutation suppresses transcription of human IL10 by inhibiting activity of the nuclear ribonucleoprotein hnRNP-A1. Nat Immunol. 2009;10 (5):471-9.
55. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol. 2014;14 (5):329-42.
56. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. Eur J Immunol. 2010;40 (7):1830-5.
57. Okada M, Kitahara M, Kishimoto S, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T. IL-6/BSF-2 functions as a killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells. J Immunol. 1988;141 (5):1543-9.
58. Danese S, Vermeire S, Hellstern P, Panaccione R, Rogler G, Fraser G, et al. Randomised trial and open-label extension study of an anti-interleukin-6 antibody in Crohn's disease (ANDANTE I and II). Gut. 2019;68 (1):40-8.
59. Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, Ohman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. Scand J Gastroenterol. 2018;53 (4):379-89.
60. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature. 2007;448 (7152):427-34.
61. Zhou L, Chong MM, Littman DR. Plasticity of CD4+ T cell lineage differentiation. Immunity. 2009;30 (5):646-55.
62. Huang Y, Chen Z. Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity. Am J Transl Res. 2016;8 (6):2490-7.
63. Breese E, Braegger CP, Corrigan CJ, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Interleukin-2- and interferon-gamma-secreting T cells in normal and diseased human intestinal mucosa. Immunology. 1993;78 (1):127-31.
64. Monteleone G, Biancone L, Marasco R, Morrone G, Marasco O, Luzza F, et al. Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells. Gastroenterology. 1997;112 (4):1169-78.
65. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, de la Motte C, Strong SA, et al. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. J Immunol. 1996;157 (3):1261-70.
66. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. Nat Rev Drug Discov. 2012;11 (10):763-76.

67. Galvez J. Role of Th17 Cells in the Pathogenesis of Human IBD. ISRN Inflamm. 2014;2014:928461.
68. Zhou L, Ivanov, II, Spolski R, Min R, Shenderov K, Egawa T, et al. IL-6 programs T (H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. Nat Immunol. 2007;8 (9):967-74.
69. Rovedatti L, Kudo T, Biancheri P, Sarra M, Knowles CH, Rampton DS, et al. Differential regulation of interleukin 17 and interferon gamma production in inflammatory bowel disease. Gut. 2009;58 (12):1629-36.
70. Gerlach K, Hwang Y, Nikolaev A, Atreya R, Dornhoff H, Steiner S, et al. TH9 cells that express the transcription factor PU.1 drive T cell-mediated colitis via IL-9 receptor signaling in intestinal epithelial cells. Nat Immunol. 2014;15 (7):676-86.
71. Nalleweg N, Chiriac MT, Podstawa E, Lehmann C, Rau TT, Atreya R, et al. IL-9 and its receptor are predominantly involved in the pathogenesis of UC. Gut. 2015;64 (5):743-55.
72. Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. Nat Rev Immunol. 2003;3 (11):900-11.
73. Panes J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S, D'Haens G, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. Gut. 2017;66 (6):1049-59.
74. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbacher T, Hebuterne X, Roblin X, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2017;389 (10066):266-75.
75. Fischer A, Zundler S, Atreya R, Rath T, Voskens C, Hirschmann S, et al. Differential effects of alpha4beta7 and GPR15 on homing of effector and regulatory T cells from patients with UC to the inflamed gut in vivo. Gut. 2016;65 (10):1642-64.
76. Vermeire S, Sandborn WJ, Danese S, Hebuterne X, Salzberg BA, Klopocka M, et al. Anti-MAdCAM antibody (PF-00547659) for ulcerative colitis (TURANDOT): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2017;390 (10090):135-44.
77. Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, D'Haens G, Vermeire S, Hanauer SB, et al. Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2016;374 (18):1754-62.
78. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. Genome Biol. 2012;13 (9):R79.

79. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermudez-Humaran LG, Gratadoux JJ, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105 (43):16731-6.
80. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. Lancet. 2012;380 (9853):1590-605.
81. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. Dtsch Arztebl Int. 2020;117 (33-34):564-74.
82. Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, Louis E, Fanning G, Targan S, et al. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology. 1997;112 (6):1845-53.
83. Kaenkumchorn T, Wahbeh G. Ulcerative Colitis: Making the Diagnosis. Gastroenterol Clin North Am. 2020;49 (4):655-69.
84. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. Inflamm Bowel Dis. 2015;21 (8):1794-800.
85. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. Lancet. 2013;382 (9904):1587-99.
86. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI, Portela F, Cremers I, Cotter J, et al. Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. Inflamm Bowel Dis. 2012;18 (3):573-83.
87. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberenne JE, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. Gut. 2014;63 (3):423-32.
88. Waterman M, Knight J, Dinani A, Xu W, Stempak JM, Croitoru K, et al. Predictors of Outcome in Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis. 2015;21 (9):2097-105.
89. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hoie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). Scand J Gastroenterol. 2009;44 (4):431-40.
90. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. J Crohns Colitis. 2017;11 (6):649-70.

91. Lozoya Angulo ME, de Las Heras Gomez I, Martinez Villanueva M, Noguera Velasco JA, Aviles Plaza F. Faecal calprotectin, an useful marker in discriminating between inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal disorders. Gastroenterol Hepatol. 2017;40 (3):125-31.
92. Smith RL, Taylor KM, Friedman AB, Gibson RN, Gibson PR. Systematic Review: Clinical Utility of Gastrointestinal Ultrasound in the Diagnosis, Assessment and Management of Patients With Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis. 2020;14 (4):465-79.
93. Pascu M, Roznowski AB, Muller HP, Adler A, Wiedenmann B, Dignass AU. Clinical relevance of transabdominal ultrasonography and magnetic resonance imaging in patients with inflammatory bowel disease of the terminal ileum and large bowel. Inflamm Bowel Dis. 2004;10 (4):373-82.
94. Parente F, Greco S, Molteni M, Cucino C, Maconi G, Sampietro GM, et al. Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18 (10):1009-16.
95. Kilcoyne A, Kaplan JL, Gee MS. Inflammatory bowel disease imaging: Current practice and future directions. World J Gastroenterol. 2016;22 (3):917-32.
96. Fausel RA, Kornbluth A, Dubinsky MC. The First Endoscopy in Suspected Inflammatory Bowel Disease. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2016;26 (4):593-610.
97. Geboes K, Riddell R, Ost A, Jensfelt B, Persson T, Lofberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. Gut. 2000;47 (3):404-9.
98. D'Haens G, Geboes K, Peeters M, Baert F, Ectors N, Rutgeerts P. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. Am J Gastroenterol. 1997;92 (8):1275-9.
99. Yamagishi N, Iizuka B, Nakamura T, Suzuki S, Hayashi N. Clinical and colonoscopic investigation of skipped periappendiceal lesions in ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol. 2002;37 (2):177-82.
100. Navaneethan U, Kochhar G, Phull H, Venkatesh PG, Remzi FH, Kiran RP, et al. Severe disease on endoscopy and steroid use increase the risk for bowel perforation during colonoscopy in inflammatory bowel disease patients. J Crohns Colitis. 2012;6 (4):470-5.
101. Cohen SA, Gralnek IM, Ephrath H, Saripkin L, Meyers W, Sherrod O, et al. Capsule endoscopy may reclassify pediatric inflammatory bowel disease: a historical analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008;47 (1):31-6.
102. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J. 1955;2 (4947):1041-8.

103. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med. 1987;317 (26):1625-9.
104. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. Gut. 1998;43 (1):29-32.
105. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol. 2005;19 Suppl A:5A-36A.
106. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14 (9):1245-55 e8.
107. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). Gut. 2012;61 (4):535-42.
108. Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of Oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? evidence from cochrane reviews. Inflamm Bowel Dis. 2013;19 (9):2031-40.
109. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD004118.
110. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5 (1):103-10.
111. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. Gastroenterology. 2015;148 (5):1035-58 e3.
112. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos KH, Peyrin-Biroulet L, Allez M, et al. Methotrexate Is Not Superior to Placebo for Inducing Steroid-Free Remission, but Induces Steroid-Free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients With Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2016;150 (2):380-8 e4.
113. Wang Y, MacDonald JK, Vandermeer B, Griffiths AM, El-Matary W. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015 (8):CD007560.

114. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011;106 (4):630-42.
115. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S, American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines C. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2017;153 (3):827-34.
116. Alexakis C, Saxena S, Chhaya V, Cecil E, Curcin V, Pollok R. Do Thiopurines Reduce the Risk of Surgery in Elderly Onset Inflammatory Bowel Disease? A 20-Year National Population-Based Cohort Study. Inflamm Bowel Dis. 2017;23 (4):672-80.
117. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9 (1):36-41 e1.
118. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Danese S, Colombel JF, Toruner M, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2019;381 (13):1215-26.
119. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47 (4):454-65.
120. Pantavou K, Yiallourou AI, Piovani D, Evripidou D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Efficacy and safety of biologic agents and tofacitinib in moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic overview of meta-analyses. United European Gastroenterol J. 2019;7 (10):1285-303.
121. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2019;68 (Suppl 3):s1-s106.
122. Chang S, Hudesman D. First-Line Biologics or Small Molecules in Inflammatory Bowel Disease: a Practical Guide for the Clinician. Curr Gastroenterol Rep. 2020;22 (2):7.
123. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2005;353 (23):2462-76.
124. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010;362 (15):1383-95.

125. Gisbert JP, Chaparro M. Primary Failure to an Anti-TNF Agent in Inflammatory Bowel Disease: Switch (to a Second Anti-TNF Agent) or Swap (for Another Mechanism of Action)? J Clin Med. 2021;10 (22).
126. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Marquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;146 (2):392-400 e3.
127. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, et al. Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14 (10):1385-97 e10.
128. Holmer A, Singh S. Overall and comparative safety of biologic and immunosuppressive therapy in inflammatory bowel diseases. Expert Rev Clin Immunol. 2019;15 (9):969-79.
129. Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. JAMA. 2017;318 (17):1679-86.
130. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanstrom H, Caspersen S, et al. Association between tumor necrosis factor-alpha antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. JAMA. 2014;311 (23):2406-13.
131. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. Gut. 2011;60 (6):780-7.
132. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2012;142 (2):257-65 e1-3.
133. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Peyrin-Biroulet L, Panaccione R, Rutgeerts P, et al. Long-term safety of adalimumab in clinical trials in adult patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47 (2):219-28.
134. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;146 (1):85-95; quiz e14-5.
135. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;146 (1):96-109 e1.

136. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013;369 (8):699-710.
137. Loftus EV, Jr., Colombel JF, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis. 2017;11 (4):400-11.
138. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2019;381 (13):1201-14.
139. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2017;376 (18):1723-36.
140. [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5cb5a218ed915d3f4da780e6/Xeljanz-March-2019.pdf.
141. Agency EM. Restrictions in use of Xeljanz while EMA reviews risk of blood clots in lungs. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/restrictions-use-xeljanz-while-ema-reviews-risk-blood-clots-lungs.
142. Gallo G, Kotze PG, Spinelli A. Surgery in ulcerative colitis: When? How? Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2018;32-33:71-8.
143. Bohl JL, Sobba K. Indications and Options for Surgery in Ulcerative Colitis. Surg Clin North Am. 2015;95 (6):1211-32, vi.
144. Fiorino G, Danese S, Giacobazzi G, Spinelli A. Medical therapy versus surgery in moderate-to-severe ulcerative colitis. Dig Liver Dis. 2021;53 (4):403-8.
145. Chambers WM, Warren BF, Jewell DP, Mortensen NJ. Cancer surveillance in ulcerative colitis. Br J Surg. 2005;92 (8):928-36.
146. Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2008;14 (3):378-89.
147. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. Cancer. 2001;91 (4):854-62.
148. Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, Barkema HW, Quan H, Myers RP, et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2011;53 (5):1590-9.

149. Askling J, Dickman PW, Karlen P, Brostrom O, Lapidus A, Lofberg R, et al. Colorectal cancer rates among first-degree relatives of patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. Lancet. 2001;357 (9252):262-6.
150. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Mayo Clin Proc. 2017;92 (7):1088-103.
151. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. J Crohns Colitis. 2010;4 (1):7-27.
152. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2018;98 (11):661-9.
153. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2016;10 (3):239-54.
154. Cheifetz AS. Management of active Crohn disease. JAMA. 2013;309 (20):2150-8.
155. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Feagan BG, Nietert PJ, et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. Gastroenterology. 1999;117 (1):49-57.
156. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. Scand J Gastroenterol. 1995;30 (7):699-706.
157. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. Am J Gastroenterol. 2010;105 (2):289-97.
158. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV, Jr. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. Gastroenterology. 2010;139 (4):1147-55.
159. Torres J, Caprioli F, Katsanos KH, Lobaton T, Micic D, Zeroncio M, et al. Predicting Outcomes to Optimize Disease Management in Inflammatory Bowel Diseases. J Crohns Colitis. 2016;10 (12):1385-94.
160. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. BMJ. 2010;341:c3369.
161. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. Lancet. 2017;389 (10080):1741-55.
162. Panes J, Bouzas R, Chaparro M, Garcia-Sanchez V, Gisbert JP, Martinez de Guerenu B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and

magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34 (2):125-45.

163. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. J Crohns Colitis. 2013;7 (7):556-85.
164. Solem CA, Loftus EV, Jr., Fletcher JG, Baron TH, Gostout CJ, Petersen BT, et al. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. Gastrointest Endosc. 2008;68 (2):255-66.
165. Samuel S, Bruining DH, Loftus EV, Jr., Becker B, Fletcher JG, Mandrekar JN, et al. Endoscopic skipping of the distal terminal ileum in Crohn's disease can lead to negative results from ileocolonoscopy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10 (11):1253-9.
166. Marshall JK, Cawdron R, Zealley I, Riddell RH, Somers S, Irvine EJ. Prospective comparison of small bowel meal with pneumocolon versus ileo-colonoscopy for the diagnosis of ileal Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 2004;99 (7):1321-9.
167. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. Dis Mon. 2018;64 (2):20-57.
168. Heresbach D, Alexandre JL, Branger B, Bretagne JF, Cruchant E, Dabadie A, et al. Frequency and significance of granulomas in a cohort of incident cases of Crohn's disease. Gut. 2005;54 (2):215-22.
169. Gomollon F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohns Colitis. 2017;11 (1):3-25.
170. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. Inflamm Bowel Dis. 2011;17 (6):1314-21.
171. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology. 1976;70 (3):439-44.
172. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet. 1980;1 (8167):514.
173. Irvine EJ. Development and subsequent refinement of the inflammatory bowel disease questionnaire: a quality-of-life instrument for adult patients with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28 (4):S23-7.

174. Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K, Amarante H, Milheller P, Feagan B, et al. Optimising monitoring in the management of Crohn's disease: a physician's perspective. J Crohns Colitis. 2013;7 (8):653-69.
175. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Gut. 1989;30 (7):983-9.
176. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. Gastrointest Endosc. 2004;60 (4):505-12.
177. Khanna R, Zou G, Stitt L, Feagan BG, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Responsiveness of Endoscopic Indices of Disease Activity for Crohn's Disease. Am J Gastroenterol. 2017;112 (10):1584-92.
178. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. Gastroenterology. 1990;99 (4):956-63.
179. Peyrin-Biroulet L, Fiorino G, Buisson A, Danese S. First-line therapy in adult Crohn's disease: who should receive anti-TNF agents? Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10 (6):345-51.
180. Panes J, Lopez-Sanroman A, Bermejo F, Garcia-Sanchez V, Esteve M, Torres Y, et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. Gastroenterology. 2013;145 (4):766-74 e1.
181. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology. 2013;145 (4):758-65 e2; quiz e14-5.
182. Chatu S, Subramanian V, Saxena S, Pollok RC. The role of thiopurines in reducing the need for surgical resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014;109 (1):23-34; quiz 5.
183. Herfarth HH, Kappelman MD, Long MD, Isaacs KL. Use of Methotrexate in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. Inflamm Bowel Dis. 2016;22 (1):224-33.
184. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet. 2002;359 (9317):1541-9.
185. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med. 1999;340 (18):1398-405.

186. Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghoobi M, Nauche B, Bitton A, Lakatos PL, et al. Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. J Crohns Colitis. 2014;8 (12):1632-41.
187. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. J Crohns Colitis. 2016;10 (11):1259-66.
188. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. N Engl J Med. 2007;357 (3):239-50.
189. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013;369 (8):711-21.
190. Tarabar D, Hirsch A, Rubin DT. Vedolizumab in the treatment of Crohn's disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;10 (3):283-90.
191. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2016;375 (20):1946-60.
192. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. N Engl J Med. 2012;367 (16):1519-28.
193. Sandborn WJ, Rebuck R, Wang Y, Zou B, Adedokun OJ, Gasink C, et al. Five-Year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: The IM-UNITI Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20 (3):578-90 e4.
194. M. C. Effectiveness and safety of Ustekinumab in patients with Acitve Crohn’s Disease in Real Life- SUSTAIN study
195. D'Amico F, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Ustekinumab in Crohn's Disease: New Data for Positioning in Treatment Algorithm. J Crohns Colitis. 2022;16 (Supplement_2):ii30-ii41.
196. Guillo L, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Ustekinumab for Extra-intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Review. J Crohns Colitis. 2021;15 (7):1236-43.
197. Yamamoto T, Watanabe T. Surgery for luminal Crohn's disease. World J Gastroenterol. 2014;20 (1):78-90.

198. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. J Crohns Colitis. 2020;14 (2):155-68.
199. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. J Crohns Colitis. 2017;11 (2):135-49.
200. Schwartz DA, Ghazi LJ, Regueiro M. Guidelines for medical treatment of Crohn's perianal fistulas: critical evaluation of therapeutic trials. Inflamm Bowel Dis. 2015;21 (4):737-52.
201. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB, American Gastroenterological Association Clinical Practice C. AGA technical review on perianal Crohn's disease. Gastroenterology. 2003;125 (5):1508-30.
202. Pascua M, Su C, Lewis JD, Brensinger C, Lichtenstein GR. Meta-analysis: factors predicting post-operative recurrence with placebo therapy in patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28 (5):545-56.
203. Sulz MC, Burri E, Michetti P, Rogler G, Peyrin-Biroulet L, Seibold F, et al. Treatment Algorithms for Crohn's Disease. Digestion. 2020;101 Suppl 1:43-57.
204. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med. 2004;350 (9):876-85.
205. Arnott ID, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17 (12):1451-7.
206. Harper JW, Sinanan MN, Zisman TL. Increased body mass index is associated with earlier time to loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2013;19 (10):2118-24.
207. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Van Assche G, Noman M, Belaiche J, et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 2002;97 (9):2357-63.
208. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33 (9):987-95.

209. Fine S, Papamichael K, Cheifetz AS. Etiology and Management of Lack or Loss of Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2019;15 (12):656-65.
210. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4 (5):341-53.
211. Sassaki LY, Magro DO, Saad-Hossne R, Baima JP, Flores C, Correia LM, et al. Anti-TNF therapy for ulcerative colitis in Brazil: a comparative real-world national retrospective multicentric study from the Brazilian study group of IBD (GEDIIB). BMC Gastroenterol. 2022;22 (1):268.
212. Brochard C, Rabilloud ML, Hamonic S, Bajeux E, Pagenault M, Dabadie A, et al. Natural History of Perianal Crohn's Disease: Long-term Follow-up of a Population-Based Cohort. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20 (2):e102-e10.
213. Karmiris K, Avgerinos A, Tavernaraki A, Zeglinas C, Karatzas P, Koukouratos T, et al. Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2016;10 (4):429-36.
214. Algaba A, Guerra I, Ricart E, Iglesias E, Manosa M, Gisbert JP, et al. Extraintestinal Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Study Based on the ENEIDA Registry. Dig Dis Sci. 2021;66 (6):2014-23.
215. Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18 (10):2179-91 e6.
216. Singh S, Heien HC, Sangaralingham LR, Schilz SR, Kappelman MD, Shah ND, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Biologic-Naive Patients With Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14 (8):1120-9 e6.
217. Osterman MT, Haynes K, Delzell E, Zhang J, Bewtra M, Brensinger C, et al. Comparative effectiveness of infliximab and adalimumab for Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12 (5):811-7 e3.
218. Brandse JF, Mathot RA, van der Kleij D, Rispens T, Ashruf Y, Jansen JM, et al. Pharmacokinetic Features and Presence of Antidrug Antibodies Associate With Response to Infliximab Induction Therapy in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14 (2):251-8 e1-2.

219. Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, Fasanmade AA, Olson AD, Marano CW, et al. Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30 (3):210-26.
220. Jones JL, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Baidoo L, Devlin S, Melmed GY, et al. Effects of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Crohn's Disease: A Meta-analysis of Placebo-controlled Trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13 (13):2233-40 e1-2; quiz e177-8.
221. Bots S, Gecse K, Barclay M, D'Haens G. Combination Immunosuppression in IBD. Inflamm Bowel Dis. 2018;24 (3):539-45.
222. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Safdi M, Popp JW, Jr., et al. Infliximab for Crohn's Disease: More Than 13 Years of Real-world Experience. Inflamm Bowel Dis. 2018;24 (3):490-501.
223. D'Haens G, Reinisch W, Colombel JF, Panes J, Ghosh S, Prantera C, et al. Five-year Safety Data From ENCORE, a European Observational Safety Registry for Adults With Crohn's Disease Treated With Infliximab [Remicade (R)] or Conventional Therapy. J Crohns Colitis. 2017;11 (6):680-9.
224. Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2008;134 (4):929-36.
225. Canas-Ventura A, Marquez L, Ricart E, Domenech E, Gisbert JP, Garcia-Sanchez V, et al. Risk of colectomy in patients with ulcerative colitis under thiopurine treatment. J Crohns Colitis. 2014;8 (10):1287-93.
226. Safroneeva E, Vavricka SR, Fournier N, Straumann A, Rogler G, Schoepfer AM. Prevalence and Risk Factors for Therapy Escalation in Ulcerative Colitis in the Swiss IBD Cohort Study. Inflamm Bowel Dis. 2015;21 (6):1348-58.
227. Duricova D, Leroyer A, Savoye G, Sarter H, Pariente B, Aoucheta D, et al. Extra-intestinal Manifestations at Diagnosis in Paediatric- and Elderly-onset Ulcerative Colitis are Associated With a More Severe Disease Outcome: A Population-based Study. J Crohns Colitis. 2017;11 (11):1326-34.
228. Duricova D, Sarter H, Savoye G, Leroyer A, Pariente B, Armengol-Debeir L, et al. Impact of Extra-Intestinal Manifestations at Diagnosis on Disease Outcome in Pediatric- and Elderly-Onset Crohn's Disease: A French Population-Based Study. Inflamm Bowel Dis. 2019;25 (2):394-402.

229. Billiet T, Papamichael K, de Bruyn M, Verstockt B, Cleynen I, Princen F, et al. A Matrix-based Model Predicts Primary Response to Infliximab in Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2015;9 (12):1120-6.
230. Gisbert JP, Chaparro M. Predictors of Primary Response to Biologic Treatment [Anti-TNF, Vedolizumab, and Ustekinumab] in Patients With Inflammatory Bowel Disease: From Basic Science to Clinical Practice. J Crohns Colitis. 2020;14 (5):694-709.
231. Nguyen NH, Kurnool S, Dulai PS, Boland BS, Sandborn WJ, Singh S. Short Disease Duration Is Associated With Increased Risk of Treatment Failure in Biologic-Treated Patients With Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis. 2020;26 (9):1429-35.
232. Feagan BG, Sandborn WJ, Lazar A, Thakkar RB, Huang B, Reilly N, et al. Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;146 (1):110-8 e3.
233. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. Gastroenterology. 2006;130 (3):650-6.
234. Olivera P, Thiriet L, Luc A, Baumann C, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Treatment Persistence for Infliximab Versus Adalimumab in Crohn's Disease: A 14-Year Single-Center Experience. Inflamm Bowel Dis. 2017;23 (6):976-85.
235. Yoon JY, Cheon JH, Park SJ, Kim TI, Kim WH. Effects of Perianal Involvement on Clinical Outcomes in Crohn's Disease over 10 Years. Gut Liver. 2018;12 (3):297-305.
236. Gottgens KW, Jeuring SF, Sturkenboom R, Romberg-Camps MJ, Oostenbrug LE, Jonkers DM, et al. Time trends in the epidemiology and outcome of perianal fistulizing Crohn's disease in a population-based cohort. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29 (5):595-601.
237. Targownik LE, Tennakoon A, Leung S, Lix LM, Nugent Z, Singh H, et al. Factors Associated with Discontinuation of Anti-TNF Inhibitors Among Persons with IBD: A Population-Based Analysis. Inflamm Bowel Dis. 2017;23 (3):409-20.
238. Khan S, Rupniewska E, Neighbors M, Singer D, Chiarappa J, Obando C. Real-world evidence on adherence, persistence, switching and dose escalation with biologics in adult inflammatory bowel disease in the United States: A systematic review. J Clin Pharm Ther. 2019;44 (4):495-507.
239. Chen C, Hartzema AG, Xiao H, Wei YJ, Chaudhry N, Ewelukwa O, et al. Real-world Pattern of Biologic Use in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Treatment Persistence, Switching, and Importance of Concurrent Immunosuppressive Therapy. Inflamm Bowel Dis. 2019;25 (8):1417-27.

240. Jung YS, Han M, Park S, Cheon JH. Biologic Use Patterns and Predictors for Non-persistence and Switching of Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Population-Based Study. Dig Dis Sci. 2020;65 (5):1436-44.