T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALARINDA BİYOLOJİK AJAN BAŞLAMA ZAMANLAMASI, TAKİBİ VE SONUÇLARI

Dr. Ayşe YÖRÜK ÖĞÜT

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALARINDA BİYOLOJİK AJAN BAŞLAMA ZAMANLAMASI, TAKİBİ VE SONUÇLARI

Dr. Ayşe YÖRÜK ÖĞÜT

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ferda AKBAY HARMANDAR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA/2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **İİ**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **İİİ**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **İV**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **V**

ÖZET ..... **Vİ**

ABSTRACT ..... **Vİİİ**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI 3
2.1.1. Tanım ve sınıflandırma 3
2.1.2 Epidemiyoloji 3
2.1.3. Etyoloji ve patogenez 4
2.1.4. Patoloji 5
2.1.4.1 Crohn hastalığı patolojisi 6
2.1.4.2 Ülseratif kolit patolojisi 6
2.1.5 Klinik 8
2.1.5.1 Ülseratif kolit kliniği 8
2.1.5.2 Crohn hastalığı kliniği 14
2.1.6.İnflamatuar bağırsak hastalıklarında tedaviler 19
2.1.6.1.Medikal tedaviler 20
2.1.6.2.Cerrahi tedaviler 31

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **32**

3.1. MATERYAL VE METOD 32
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 33

4. BULGULAR **35**

4.1.İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ 35
4.2.İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA TANI ANINDAKİ İNTESTİNAL MANİFESTASYONLAR VE LABORATUVAR BULGULARI 37
4.3.İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER 38
4.4.İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA TEDAVİ 39
4.5.İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA İLK BİYOLOJİK TEDAVİ DEVAMLILIĞINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER 43
4.6.İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA BİYOLOJİK AJAN BAŞLAMA ZAMANLAMASI İLE İLK BİYOLOJİK İLAÇ DEVAMLILIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ 45

5. TARTIŞMA **50**

6. SONUÇLAR **56**

7. KAYNAKÇA **57**

TEŞEKKÜR

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları kliniğinde bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, uzmanlık eğitimim süresince desteğini esirgemeyen ve emeği geçen başta Prof. Dr. Ayhan Hilmi ÇEKİN olmak üzere tüm değerli hocalarıma, tez hazırlama süresinde engin bilgi birikimi, deneyimleri ile bana yol gösteren ve ilham kaynağı olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ferda AKBAY HARMANDAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Akademik rehberliğiyle bize ışık tutan ve özellikle istatistiksel analiz süresindeki kıymetli katkılarıyla çalışmamıza yön veren Prof. Dr. Veli YAZISIZ'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım başta hekim arkadaşlarım olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma, her zaman yanımda olup gösterdikleri sonsuz sevgi ve destekleriyle bana güç veren değerli aileme ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tanıştığımız günden beri yanımda olup beni her alanda destekleyen, engin bilgi birikimi ve tecrübeleriyle yol gösterirken sevgi ve desteğiyle güç veren, hayatımın her alanında örnek teşkil eden ve bana ilham veren en büyük şansım biricik eşim Tahir Saygın ÖĞÜT'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AS	Ankilozan Spondilit
ASCA	Anti Saccharomyces Cerevisia Antikor
ASKH	Aterosklerotik Koroner Kalp Hastalığı
AxSPA	Aksiyal Spondilartropati
AZA	Azatiyoprin
CDAI	Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi
CH	Crohn Hastalığı
CRP	C-reaktif Protein
CNI	Calcineurin Inhibitors
DM	Diyabetes Mellitus
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EİM	Ekstraintestinal Manifestasyon
GGK	Gaitada Gizli Kan
GİS	Gastrointestinal Sistem
HBI	Harvey Bradshaw Index
HLA-B27	Human Leukocyte Antigen B27
HT	Hipertansiyon
IG	İmmünoglobulin
IL	İnterlökin
İBH	İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
JAK	Janus Kinaz
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
MTX	Metotreksat
ÖEB	Özel Enteral Beslenme
p-ANCA	Perinükleer Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
PSK	Primer Sklerozan Kolanjit
SPA	Spondilartropati
SVO	Serebrovasküler Olay
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TNFi	Tümör Nekrozis Faktör Alfa İnhibitörü
ÜK	Ülseratif Kolit
5-ASA	5 aminosalisilik asit
6-MP	6-merkaptopürin

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1 Ülseratif Kolit Klinik Özellikler, Laboratuvar Verileri ve Görüntüleme Bulguları
Tablo 2.2 Ülseratif Kolit Dağılımı-Montreal Sınıflaması
Tablo 2.3 Truelove-Witts Ülseratif Kolit Klinik Aktivite İndeksi
Tablo 2.4 Mayo Klinik Aktivite Skorlaması
Tablo 2.5 Crohn Hastalığı Klinik Özellikler, Laboratuvar Verileri ve Görüntüleme Bulguları
Tablo 2.6 Crohn Hastalığı Dağılımı-Montreal Sınıflaması
Tablo 2.7 CDAI (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi)
Tablo 4.1 Biyolojik Tedavi Kullanan İnflamatuar Bağırsak Hastalarının Demografik ve Epidemiyolojik Özellikleri
Tablo 4.2.1 Biyolojik Tedavi Kullanan İnflamatuar Bağırsak Hastalarının Tanı Anındaki İntestinal Manifestasyonları ve Laboratuvar Bulguları
Tablo 4.2.2 Biyolojik Tedavi Kullanan Crohn ve Ülseratif Kolit Hastalarının Tanı Anındaki Bağırsak Tutulum Tipleri
Tablo 4.3 Biyolojik Tedavi Kullanan İnflamatuar Bağırsak Hastalarında Ekstraintestinal Tutulumu Etkileyen Faktörler
Tablo 4.4.1 Biyolojik Tedavi Kullanan İnflamatuar Bağırsak Hastalarında Tanı Öncesi Dönemde Kullanılan İlaçlar ve Tanıdan Biyolojik İlaç Başlanana Dek Geçen Süre
Tablo 4.4.2 İnflamatuar Bağırsak Hastalarında Biyolojik Öncesi Dönemde Kullanılan İlaçlara Göre İlk Biyolojik İlaçla Devamlılık Süreleri
Tablo 4.4.3: İnflamatuar Bağırsak Hastalarında Biyolojik Ajana Geçiş Nedenleri
Tablo 4.4.4: İnflamatuar Bağırsak Hastalarında Birinci Basamak Biyolojik Ajan Kullanımları İle İlgili Veriler ve Biyolojik İlaç Kullanım Sayısı
Tablo 4.4.5: İnflamatuar Bağırsak Hastalarında Kullanılan Toplam Biyolojik Ajan Sayısı
Tablo 4.5: İnflamatuar Bağırsak Hastalarında Kullanılan İlk Biyolojik İlacın Devamlılığı İle İlişkili Faktörler
Tablo 4.6.1: İnflamatuar Bağırsak Hastalarında Tanı Anından Biyolojik İlaç Başlangıcına Kadar Geçen Sürenin İlk Biyolojik İlaç Devamlılık Süreleri İle İlişkisi
Tablo 4.6.2: İnflamatuar Bağırsak Hastalarının Tanı Anından Biyolojik İlaç Başlangıcına Kadar Geçen Sürelerin Aylara Göre Gruplamaları ve İlk Biyolojik İlaç Devamlılık Süreleri İle İlişkisi
Tablo 4.6.3: İnflamatuar Bağırsak Hastalarının İkinci Basamak Biyolojik İlaç Kullanımları İle İlgili Veriler

ŞEKİLLER LİSTESİ

Figür 1: İnflamatuar Bağırsak Hastalarının İlk Kullandıkları Biyolojik Ajanların Kategorik Olarak Yıllara Göre Devamlılığını Gösteren Sankey Diagramı

Figür 2: İnflamatuar Bağırsak Hastalarının İlk Biyolojik Ajan Tercihleri ve İlk Biyolojik Ajan Türlerine Devamlılık Sürelerinin Dağılımını Gösteren Sankey Diagramı

ÖZET

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALARINDA BİYOLOJİK AJAN BAŞLAMA ZAMANLAMASI, TAKİBİ VE SONUÇLARI

Amaç: İnflamatuar bağırsak hastalığı (İBH) kronik ve tekrarlayan inflamasyonlarla karakterize bir hastalık grubudur ve tedavi stratejileri hastaların yaşam kalitesini doğrudan etkilemektedir. Son yıllarda, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) inhibitörleri başta olmak üzere biyolojik tedaviler, İBH tedavisinde önemli yer edinmiştir. Bununla birlikte, biyolojik tedavi başlama zamanlaması ve tedavi sürecinin izlenmesine ilişkin yapılan çalışmalar giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu çalışmanın amacı, İBH hastalarında biyolojik tedavilerin başlama zamanlaması, tedavi izlemi ve klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini inceleyerek, biyolojik tedaviye erken müdahalenin klinik remisyon sağlanmasında ve uzun vadeli hastalık kontrolünde nasıl bir rol oynadığını değerlendirmeyi hedeflemektedir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2000-Aralık 2024 tarihleri arasında SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde takip edilen 18 yaş ve üzeri, biyolojik tedavi kullanan crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) hastalarının verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri, hastalık tutulum tipi ve lokalizasyonları, ekstraintestinal bulguları (EİB), aldıkları tedaviler ve yanıt durumları retrospektif olarak kaydedildi. Hastaların biyolojik tedaviye olan yanıtı ve remisyon süreleriyle buna etki eden/ilişkili faktörler değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 163'ü (%69,7) CH, 71'i (%30,3) ÜK ile takiplidir. CH tanılı hastaların %60,7'si erkek, ÜK tanılı hastalarda ise bu oran %50,7'dir. CH olanlarda ortalama tanı yaşı 35,0 ± 13,0 iken, ÜK'li hastalarda 35,5 ± 12,4'dür. ÜK hastalarında hastalık takip süresinin daha uzun saptandı (122,7 ± 68,6 vs. 99,1 ± 66,6, ***p=0,014***). Biyolojik ilaç öncesi dönemde sistemik steroid kullanımı ÜK hastalarında daha yüksek oranda izlenirken (%69 vs. %43,1 ***p<0,001)***, rektal steroid kullanımı ise CH olanlarda daha sıktı (%25,6 vs. %11,3 ***p=0,02).*** Tanıdan biyolojik tedavi başlanmasına dek geçen medyan süre ÜK hastalarında

44(0-318) ay ile daha uzun saptandı ***(p<0,001).*** Biyolojik öncesi dönemde kullanılan ilaçlar ile biyolojik ilaçla devamlılık süresi arasında ilişki saptanmadı. TNF- α inhibitörleri CH olanların tamamında, ÜK'de ise %93 oranında ilk tercih biyolojik ajandı. CH arasında >1 biyolojik tedavi kullanım öyküsü olanlar ile tek biyolojik ilaç kullanmış olanlar karşılaştırıldığında kadın cinsiyetin ve EİB'nin >1 biyolojik kullananlarda daha sık olduğu görüldü (sırasıyla ***p= 0.010, p= 0.028***). CH ve ÜK hastalarında, tanı anından biyolojik ilaç başlangıcına kadar geçen süre ve ilaç devamlılık süreleri karşılaştırıldığında fark saptanmadı. İBH hastaları hastalık şiddetine göre kategorize edildiğinde de ilk biyolojik ilaç devamlılık süresi açısından benzerdi.

Sonuç: Bulgularımız, erken veya geç dönemde başlanan biyolojik tedavilerin ilaç devamlılık süreleri açısından anlamlı fark yaratmadığını göstermektedir. Bu nedenle tedavi karar sürecinde yalnızca biyolojik ajan başlama zamanlamasına değil, hastaya özgü risk profiline dayalı kişiselleştirilmiş yaklaşımların önemi bir kez daha vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Biyolojik ajan tedavisi, crohn hastalığı (CH), İnflamatuar bağırsak hastalığı (İBH), ülseratif kolit (ÜK)

ABSTRACT

INITIATION TIMING, MONITORING, AND OUTCOMES OF BIOLOGIC THERAPY IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Aim: Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of disorders characterized by chronic and recurring inflammation, and treatment strategies directly impact patients' quality of life. In recent years, biologic therapies, particularly tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) inhibitors, have become integral in the management of IBD. However, the timing of biologic therapy initiation and the monitoring of the treatment process have gained increasing importance in recent studies. The aim of this study is to examine the timing of biologic therapy initiation, treatment monitoring, and their effects on clinical outcomes in IBD patients, and to evaluate the role of early intervention with biologic therapy in achieving clinical remission and long-term disease control.

Materials and Methods: The data of patients aged 18 and older with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) who received biologic therapy and were followed up at the Gastroenterology Department of SBÜ Antalya Training and Research Hospital between January 2000 and December 2024 were retrospectively analyzed. The patients' demographic, clinical, and laboratory data, disease involvement type and location, extraintestinal manifestations (EIM), treatments received, and response status were recorded retrospectively. The patients' responses to biologic therapy and remission durations, along with the factors influencing/associated with these outcomes, were evaluated.

Results: A total of 163 patients (69.7%) with Crohn's disease (CD) and 71 patients (30.3%) with ulcerative colitis (UC) were included in the study. Of the CD patients, 60.7% were male, while 50.7% of the UC patients were male. The mean age at diagnosis was 35.0 ± 13.0 years for CD patients and 35.5 ± 12.4 years for UC patients. The disease follow-up duration was significantly longer in UC patients (122.7 ± 68.6 vs. 99.1 ± 66.6, p=0.014). Systemic steroid use prior to biologic therapy was more common in UC patients (69% vs. 43.1%, p<0.001), whereas rectal steroid use was more frequent in CD patients (25.6% vs. 11.3%, p=0.02). The median time from diagnosis to initiation of biologic therapy was longer in UC patients, with a duration of 44 (0-318) months (p<0,001). No relationship was found between the medications used prior to biologic therapy and survival duration on biologic therapy. TNF-α inhibitors were the first choice of biologic agent for all CD patients and 93% of UC patients. When comparing patients who used more than one biologic therapy with those who used only one, female gender and extraintestinal manifestations (EIM) were more common in patients using more than one biologic therapy (p=0.010, p=0.028, respectively). No significant difference was found when comparing the duration between diagnosis and initiation of biologic therapy, as well as survival on biologic therapy, in CD and UC patients. When IBD patients were categorized according to disease severity, the survival duration on the first biologic agent was similar across groups.

Conclusion: Our findings indicate that the timing of biologic therapy initiation, whether early or late, does not significantly affect drug survival. Therefore, this underscores the importance of personalized treatment approaches based not solely on the timing of biologic initiation, but also on the patient's individual risk profile.

Keywords: Biologic therapy, crohn's disease, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İBH, CH ve ÜK olmak üzere iki ana alt grupta sınıflandırılan, gastrointestinal sistemin kronik ve tekrarlayan inflamasyonuyla karakterize bir hastalık grubudur. Bu hastalıklar, bireylerin yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen, remisyon ve alevlenme dönemleriyle seyreden bir klinik tabloyla karşımıza çıkar. Zaman içinde kronik inflamasyon gastrointestinal mukozada harabiyete neden olarak çeşitli komplikasyonlara ve ilerleyici yapısal bağırsak hasarına zemin hazırlayabilir. Bu nedenle İBH tedavisinde hedefler yalnızca semptom kontrolü, klinik yanıt ve remisyon sağlamakla sınırlı kalmayıp, mukozal iyileşme sağlamak ve hastalığın ilerleyici seyrini yavaşlatmak gibi uzun vadeli kazanımları da içermektedir.

Bu yeni tedavi hedeflerine ulaşmada biyolojik ajanlar, özellikle de tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) inhibitörleri giderek önem kazanmaktadır. Bununla birlikte biyolojik tedavilerin optimal başlanma zamanı hala tartışmalıdır. İBH tedavisinde önemli bir yeri olan geleneksel "basamaklı tedavi" yaklaşımı konvansiyonel tedavilere yanıtsızlık sonrasında biyolojik tedaviye geçilmesini öngörürken, erken dönemde biyolojik tedaviye başlanmasının uzun vadeli sonuçlar üzerinde olumlu sonuçları olabileceğini savunan "erken müdahale" yaklaşımı giderek önem kazanmaktadır. İBH tedavisinde biyolojik ajan tedavisine başlama zamanlamasının uzun süreli remisyon idamesi, komplikasyon riskinin azalması ve hastalık seyrinin daha iyi kontrol altına alınabileceği üzerinde etkileri olabileceğini düşünülmektedir. Ancak biyolojik ajanlara başlama zamanlamasının, uzun dönem klinik sonuçlar üzerindeki etkisi halen tam olarak netlik kazanmamıştır. Erken dönemde biyolojik tedavi başlanmasının, remisyonun süresi ve devamlılığı üzerindeki etkisi güncel araştırmaların odak noktasında yer almaktadır.

Bu çalışmanın amacı, İBH tanısı almış hastalarda biyolojik tedaviye başlama zamanlamasının klinik sonuçlara etkisini değerlendirmektir. Özellikle tanı anından biyolojik tedavi başlangıcına kadar geçen sürenin, hastalığın prognozu, remisyon süresi ve devamlılığı, tedavi yanıtı ve tedaviyle ilişkili komplikasyonlara olan etkisini incelenmektir.

Bu çalışmayla elde edilecek verilerin İBH tedavi yönetiminde kişiselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasına, özellikle tanı anında yapılacak hasta bazlı risk sınıflaması ve hastalık progresyonunu öngörebilecek evrensel bir sistemin oluşturulmasına, klinisyenlerin biyolojik ajanların başlama zamanlamasına yönelik klinik karar süreçlerinin şekillendirilmesine olanak tanıyacağı düşünülmektedir. Bu sonuçların klinik pratiğe entegre edilmesi hem hasta sonuçlarını iyileştirmeye hem de sağlık kaynaklarının daha etkin kullanılmasına katkı sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

2.1.1 Tanım ve Sınıflandırma

İnflamatuar bağırsak hastalıkları (İBH) etiyolojisi tam olarak bilinmeyen ancak genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, kronik progresif inflamatuar hastalıklardır. İBH iki majör hastalıktan oluşur: Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı. Her iki hastalık da genellikle hastaların en verimli dönemlerinde ortaya çıkar ve kronik ve nüks eden bir seyir gösterir. İBH, ekstraintestinal tutulumları ile sistemik bir hastalıktır ve yaşam boyu takip ve tedavi gerektirmektedir. Sadece organ hasarına bağlı morbidite ve mortalite ile kalmayıp psiko-sosyal sorunları da beraberinde getirmektedir.

Klinik, endoskopik, histolojik ve radyolojik özellikler, hastalıkların birbirinden ayırt edilmesinde kullanılır. Ülseratif kolit primer olarak kolonu etkilerken, Crohn hastalığı gastrointestinal traktta ağızdan anüse kadar her yeri etkileyebilir. İnflamatuar bağırsak hastalığının yaklaşık %7 ila %10'u ise belirgin bir şekilde tanımlanamayan "indetermine kolit" kategorisine girmektedir [1,2]. Hastalık her yaşta ortaya çıkabilse de en yüksek insidans adölesan ve genç erişkinlerde gözlenmektedir.

2.1.2 Epidemiyoloji

İBH prevalansı dünya genelinde artmakta ve coğrafi bölgelere göre belirgin farklılıklar göstermektedir [3-5]. Son dekadda dünya genelinde İBH'nin insidansında bir artış olmuştur. Dünya genelinde İBH'den etkilenen birey sayısı, 1990'ta 3.7 milyon iken, 2017'de 6.8 milyona yükselmiştir [4]. İBH'nin ulusların endüstriyelleşmesiyle ilişkili olduğu düşünülmekte olup, en sık insidans ve prevalans Kuzey Amerika ve Avrupa'da görülmektedir [6,7]. Bölgesel olarak İBH'nin yaşa göre standartlaştırılmış prevalans oranları Kuzey Amerika'da en yüksek (100.000 kişi başına 422.0 vaka) iken, Karayipler'de en düşük (100.000 kişi başına 6.7 vaka) olarak gözlemlenmiştir [8]. Dünyanın farklı bölgelerinden gelen nüfus tabanlı karşılaştırmalar, İBH'nin dünyanın doğusunda da hızla arttarken batıda ise plato çizdiğini göstermektedir [9].

Kuzeydeki bölgelerde güney enlemlerine kıyasla Crohn hastalığı ve ülseratif kolit insidans oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir [10,11]. Bu eğilim, İBH için risk faktörleri olan güneş ışığından daha az yararlanma ve D vitamini eksikliği ile ilişkili olabilir [12-15].

2.1.3 Etiyoloji ve Patogenez

İBH etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen, kronik ve relapslarla seyreden gastrointestinal sistem inflamasyonuna yol açan heterojen bir hastalık grubudur. İnflamatuar bağırsak hastalığı patogenezinde, genetik yatkınlık, immün disregülasyon, çevresel faktörler ve mikrobiyom gibi multifaktöryel bir etkileşim ağının olduğu düşünülmektedir [16]. ÜK, kolonda uzun süreli iltihaplanma ve yüzeyel ülseratif hastalığa neden olurken, CH genellikle granülom oluşumuyla ilişkilendirilen ve gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünde görülebilen transmural tutulumlu bir hastalığa neden olur [17].

İBH'nin etiyolojisi hala belirsizdir, ancak genetik olarak yatkın bireylerde, bağırsak mikroorganizmalarına karşı bozulmuş bir bağışıklık yanıtı nedeniyle hastalığın sürdüğü düşünülmektedir. Bu anormal bağışıklık yanıtı, hem doğuştan hem de edinilmiş bağışıklık yanıtlarının düzensizliği ile ilişkilidir.

İBH, bağırsakta belirli alanlarda epitel bariyerinin bozulması ile karakterizedir ve mukozanın iyileşmemesi ile oluşan hasarın hastalığın önemli bir özelliği olduğu düşünülmektedir [18]. Bu hasarın kesin nedeni genellikle bilinmemekle birlikte, bir enfeksiyon ajanı [19], kimyasal bir yapı [20] veya büyük olasılıkla diyetle ilişkili bir metabolik değişiklik olan disbiyozisle [21] bağlantılı olabilir.

Epitelyal bariyer disfonksiyonu: İnce bağırsak mukozasındaki değişiklikler, mukusta bulunan yüksek sayıdaki bakteri sayıları ve artmış bağırsak permaabilitesi İBH ile ilişkilendirilmiştir [18]. Epitel hücreleri, aynı zamanda immün hücrelerde de bulunan bazı reseptörleri eksprese edebilir ve antijen sunumu yapabilir. Bu da onları klasik antijen sunan hücrelere benzer hale getirir. Bazı çalışmalar, epitel hücrelerinin anormal antijen sunumu ve/veya intraepitelyal lenfositlerle etkileşiminin, İBH ile ilişkili olduğunu göstermiştir [22].

İmmün hücrelerde disregülasyon: Artmış seviyede immün hücre bulunması ve reaktivasyonu birden fazla immün hücre alt grubunda izlenmiştir. İBH hastalarının bağırsak lamina propriasında bulunan ve aşırı miktarda sitokin üreten inflamatuar fenotipe sahip olan myeloid hücreler bulunmaktadır [22]. İBH mukozasından izole edilen T hücreleri, antijenlere karşı in vitro artmış çoğalma ve sitokin üretimi gösterebilir, bu da onların yerleşik antijenlere anormal bir şekilde yanıt verdiğini düşündürmektedir [23]. T hücrelerinin tek bir veya birkaç antijene karşı değişmiş bir yanıtından kaynaklanıp kaynaklanmadığı hala yanıtlanmamış bir sorudur [22]. Innate lenfoid hücrelerin de İBH hastalarında disregüle olduğu gösterilmiştir [24].

İBH'lı hastalarda artan sayıda mukozal ve dolaşımdaki B hücreleri ve plazma hücreleri, otoantikorlar (atipik perinükleer antineutrofil sitoplazmik antikorlar [P-ANCA]) ve mikrobal bileşenlere karşı artmış antikorlar ve sitokinler (örneğin, anti-granülosit-makrofaj koloni stimülasyon faktörü) bulunması, anormal B hücresi regülasyonlarının bu hastalığın patogenezinde de rol oynayabileceğini göstermektedir [22,25,26]. Ancak, yapılan çalışmalar, antikor üretiminin doğrudan İBH'nın patogenezi ile ilişkili olduğunu gösterememiştir. Örneğin, B hücrelerini hedef alan rituksimab ülseratif kolit tedavisinde etkili olmamıştır [27].

2.1.4. Patoloji

İBH tanısı, klinik, laboratuvar, endoskopik ve radyolojik bulgulara dayanmaktadır. Şüphe varlığında ileokolonoskopi ile biyopsi alınması tanıda önemli role sahiptir. İBH'li hastalarda, endoskopik görüntülemeler; displazi ve malignite taraması yapmak, medikal tedaviye yanıtı değerlendirmek, hastalık alevlenmesi semptomlarını incelemek, postoperatif nüksleri tespit etmek ve lüminal darlıkları tedavi etmek amacıyla kullanılabilir.

Endoskopik ve klinik bazı bulgular Ülseratif kolit ve Crohn hastalığını ayırt edilmesini sağlamaktadır. İki hastalığın ayırt edilmesi tedavi ve prognoz farklılıkları olması nedeni ile önemlidir. ÜK ve CH arasındaki ayrım, immün sistemin mukozada uygunsuz aktivasyonu nedenli etkilenen bölgelerin dağılımı ve hastalığın bu bölgelerdeki morfolojik ile ilişkilidir [28].

2.1.4.1 Crohn Hastalığı Patolojisi

CH, ağızdan anüse kadar gastrointestinal kanalın herhangi bir bölümünü transmural ve atlamalı (skip lezyonlar) olarak tutabilen, kronik granülomatöz ve inflamatuar bir hastalıktır. CH en sık terminal ileum, ileoçekal valv ve çekum tutulumu ile prezente olur [28-30]. Olguların %40'ında hastalık ince bağırsak ile sınırlıyken, %30'unda ince bağırsak ve kolon birlikte, %25'inde sadece kolon ve %5'inde ise üst gastrointestinal sistem tutulmuştur [28,31].

CH tipik olarak transmural inflamasyonun yol açtığı bağırsak mukozasında hasar, nonkazeifiye granülomlar ve fistül oluşumu ile sonuçlanan fissürlerle karakterizedir. Etkilenen bağırsak segmentleri ile çevresindeki sağlıklı doku arasında belirgin bir sınır bulunur. Birden fazla bölge etkilendiğinde aradaki bu sağlıklı bağırsak segmentine skip (atlamalı) lezyon denilir ve CH için karakteristiktir [28]. Mukozal yapının bozulmasıyla erken dönemde aftöz ülserler oluşur ve bağırsak eksenine paralel olarak birleşen bu ülserler sağlam mukozadan daha derinde yerleştiklerinden karakteristik kaldırım taşı görünümüne neden olur. Mukozal kıvrımlar arasında yer alan fissürler transmural yayılımla serozaya ilerleyerek çevreleyen organ ve dokularda fistül ve apse formasyonuna yol açabilirler [28,32,33]. İnflamasyonun neden olduğu transmural ödem, submukozal fibrozis ve muskularis propria hipertrofisi bağırsak duvarının kalınlaşmasına yol açarak striktür oluşumunda rol oynar [28].

CH mikroskobik bulguları arasında, kript epitelinde yoğun nötrofil birikimi ile karakterize kript apseleri, aktif hastalığın sonucu olarak gözlenen ülserasyonlar ve kronik intestinal mukozal hasarlanma sonucu gerçekleşen psödopilorik metaplazi olarak kendini gösteren epitel metaplazisi bulunmaktadır [28]. Nonkazeifiye granülomlar epiteloid hücreler, makrofajlar ve lenfositlerin lokalize birikimiyle oluşan bir konak yanıtı olup CH'nın tipik histolojik bulgusudur [34] ve olguların yaklaşım %35'inde gözlenmektedir [28].

2.1.4.2 Ülseratif Kolit Patolojisi

ÜK ise anorektal bölgeden başlayıp proksimale doğru diffüz kesintisiz bir şekilde ilerleyerek bazen tüm kolonu etkileyebilen, mukozaya sınırlı kronik inflamatuar bir hastalıktır [29]. ÜK tutulan kolon segmentlerine göre farklı şekilde

sınıflandırılır. Rektuma sınırlı hastalık tutulumuna proktit, sigmoid kolonun da dahil olduğu tutuluma proktosigmoidit veya distal kolit, sol kolonun splenik fleksuraya kadar olan kısmının tutulumuna sol taraflı ülseratif kolit , transvers kolon dahil olmak üzere geniş bir alan tutulumuna ise genişletilmiş sol kolit denilir. Tüm kolonun etkilenmesi ise pankolit olarak adlandırılır [35,36]. Backwash ileitis olarak adlandırılan, pankolit tutulumu olan olguların yaklaşık %10-20'sinde gözlenen, inflamasyonun terminal ileumun ilk 1-2 cm'lik kısmına ilerlediği bir tablo olarak da izlenebilir [37].

ÜK'in makroskobik görünümü hastalığın yaygınlığına ve aktivite şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Aktif inflamasyon durumunda mukoza hiperemik eritemli ödemli frajil ve granüler görünümdeyken serozal yüzey tipik olarak normaldir. Çünkü ÜK mukozaya sınırlı bir hastalık olup transmural tutulum göstermez. Bu nedenle bağırsak duvarı normal kalınlığını korur, darlık striktür gibi komplikasyonlar gelişmez. Şiddetli ve uzun süreli olgularda geniş tabanlı mukozal ülserasyonlarla birlikte rejenere olan mukoza alanları yüzeye doğru çıkıntılar yaparak psödopolipleri oluşturur. Az sayıda hastada ise muskularis propria ve nöral pleksusların hasarlanmasıyla nöromuskuler fonksiyonların etkilenmesiyle kolonun giderek genişlemesine ve gangrenöz hale gelmesine yol açar. Bu duruma toksik megakolon denilir.

ÜK, aktif mukoza inflamasyonu ve ülserasyonlarla birlikte kronik mukozal hasarın izlerini taşıyan bir kronik aktif kolit olarak karşımıza çıkar. Histolojik olarak sürecin kronikliği değerlendirilirken yapısal özelliklerle birlikte inflamatuar infiltratın karakteristik özellikleri de dikkate alınır. Aktivite ise nötrofil aracılı mukoza epitelinin hasarlanmasıyla tanımlanır. Aktif hastalıkta kript epiteline nötrofil infiltrasyonuyla kriptit oluşumuna yol açarken, kript lümeninde biriken nötrofiller de kript apselerini meydana getirir. Kript epitellerinde müsin kaybı ve rejeneratif değişiklikler gözlenir [28,29,38]. Kolon mukozasının yapısal deformasyonu ÜK'in belirgin bir özelliğidir. Normal mukozada muskularis propriaya uzanan düzgün tübüler kriptler bulunurken, ÜK'de dallanmış, düzensiz, paralel olarak dizilmeyen, atrofik kriptler görülür ve muskularis mukozaya uzanmaz. Ayrıca lamina propriada görülen lenfoplazmositik infiltrat ve mukoza tabanında yayılan plazma hücreleri

(bazal plazmasitoz) ÜK'i akut enfektif kolitlerden ayırt etmede yardımcıdır. Paneth hücre metaplazisi, submukozal fibrozis de kronikliği gösteren belirtilerdir [33,38].

2.1.5. Klinik

İBH, genetik yatkınlığı olan bireylerde çeşitli çevresel ve immünolojik faktörlerin etkileşimi sonucu meydana gelen, kişinin kendi doku antijenlerine karşı anormal lokal immün yanıtın tetiklediği kronik gastrointestinal inflamasyonla seyreden heterojen bir hastalık grubudur [28]. CH ve ÜK olarak iki ana formda karşımıza çıkan bu hastalıklar hem benzer hem de kendine özgü klinik ve semptomatik özellikler sergilemektedir.

Etkilenen hastalar çoğunlukla karın ağrısı kusma ishal kanlı dışkılama gibi semptomlarla prezente olurken, hastalığın türüne anatomik lokalizasyonuna yaygınlığına ekstraintestinal tutulum bulgularının varlığına göre klinik tablo ve semptomlar değişkenlik gösterebilir [39,40]. Her iki hastalık da tekrarlayan alevlenme ve remisyon dönemleriyle seyrederek hastaların yaşam kalitesinde belirgin düşüşe yol açan, uzun vadede striktür gelişimi, psödopolip oluşumu, artmış malignite riski ve enfeksiyon gibi çeşitli komplikasyonlara yol açabilen sistemik hastalıklardır [41]. Çalışmanın bu kısmında ÜK ve CH hastalarının ortak ve kendine özgü klinik ve semptomatik özellikleri konu alınacaktır.

2.1.5.1 Ülseratif Kolit Kliniği

ÜK rektumdan başlayıp kolonun proksimaline doğru devam eden, mukozal tutulum yapan tekrarlayan relaps ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuar bağırsak hastalığıdır. En sık 15-30 yaş aralığında ortaya çıkmakla birlikte, 50 yaş sonrasında ikinci bir insidans piki gösterir [42]. Ancak her yaşta görülebileceği unutulmamalıdır. ÜK patolojik olarak mukozal yüzeye sınırlı inflamasyon olarak tanımlansa da hastalık ilerledikçe mukozal hasara bağlı ülserasyonlar görülebilmektedir. ÜK'nin klinik prezantasyonu hastanın bireysel özelliklerine, hastalığın şiddetine, anatomik yayılımına bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte, hafif formlarda sadece rektumla sınırlıyken, şiddetli formlarda tüm kolonu etkileyerek ciddi komplikasyonlarla seyredebilir.

ÜK öncelikle gastrointestinal semptomlarla kendini gösterir. Mukozal inflamasyon ve epitel bütünlüğünün bozulması nedeniyle en sık kanlı mukuslu ishal

ile prezante olur [45]. Defakasyonla rahatlayan kolik tarzda olan karın ağrısı, rektum mukozasının inflamasyonu sonucu meydana gelen ödem nedeniyle gelişen tenesmus hissi hastalığın ortaya çıkış semptomlarındandır [43]. Sinsi başlangıçlıdır, aralıklarla ortaya çıkar ve şiddeti giderek artar. Gastrointestinal semptomların dışında uzun süreli inflamasyonun bir sonucu olarak ateş, halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık gibi sistemik semptomlar da görülebilmektedir. Uzun süredir devam eden ya da ağır seyirli vakalarda kronik kan kaybı nedeniyle demir eksikliği anemisi ve buna bağlı yorgunluk, egzersiz intoleransı olabilmektedir. Hastalığın yaygınlığına ve şiddetine bağlı olarak kronik inflamatuar yanıtın sistemik belirtileri giderek belirginleşir [44-46].

ÜK tanısı, hastanın detaylı tıbbi öyküsü ve klinik değerlendirme temelinde olsa da kesin tanıya ulaşmak için laboratuvar testleri, radyolojik görüntüleme, endoskopik inceleme, histolojik ve serolojik belirteçlerden de faydalanılır [47]. Tanıya yardımcı olan en önemli kriterler Tablo 2.1'de sunulmaktadır [47]. Tanı öncesinde enfektif, iskemik ve radyasyon koliti gibi diğer nedenler ekarte edilmelidir. Hastanın semptomları, yaşam tarzı (örneğin sigara kullanımı), aile öyküsü, seyahat geçmişi, geçirilmiş enfeksiyonlar ve kullanılan ilaçlar gibi faktörleri içeren detaylı tıbbi öykü alınmalıdır. Fizik muayenede batın muayenesinin yanı sıra artrit, eritema nodosum, piyoderma gangrenosum gibi ekstraintestinal bulgular da dikkatle incelenmelidir. Laboratuvar değerlendirmede geniş biyokimyasal inceleme, hemogram, akut faz reaktanlarıyla birlikte gaita mikroskopisi, kültürü mutlaka değerlendirilmelidir. Tanısal süreçte kullanılan fekal kalprotektin hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde de önemli bir biyobelirteçtir [48]. ÜK'de görülen endoskopik, histolojik ve radyolojik bulgular Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1: Ülseratif Kolit Klinik Özellikler, Laboratuvar Verileri ve Görüntüleme Bulguları [47]

	Özellikler
Klinik Özellikler (Semptomlar en az 4 haftadır devam etmelidir.)	İshal Rektal kanama Defekasyon sırasında karın ağrısı Diğer intestinal enfeksiyon nedenlerinin dışlanması
Laboratuvar Bulguları	Demir eksikliği anemisi Albümin düşüklüğü Trombositoz Fekal kalprotektinde artış Akut faz reaktanlarında artış Antikor pozitifliği (ANCA,ASCA)
Endoskopik Özellikler	Rektumdan başlayarak kolon proksimaline doğru kesintisiz devam eden mukozanın yaygın ve sürekli tutulumu Vaskülaritenin ve haustraların kaybı Mukozal erozyonlar ve frajilite varlığı, endoskopla temas halinde ya da spontan kanamalar Ödemli eritematöz mukoza görünümü Mukopürülan eksuda Uzun süredir olan ÜK'de psödopolip varlığı
Histolojik Bulgular	Lamina Propria'da mononükleer inflamasyonun artışı (plazmositoz) Müsin ve goblet hücresi kaybı Kript apseleri ve kriptlerde distorsiyon atrofi görünümü
Radyolojik Bulgular	Direkt grafide şiddetli hastalıkta gözlenen haustrasyon kaybı (kurşun boru manzarası), yaygın dilatasyon (toksik megakolon ayırıcı tanısında), kolon segmentlerinde ödeme bağlı oluşan parmakla basılmış izlere benzer "thumbprinting" denilen görünüm olması

ÜK'de semptom ve klinik bulgular hastalığın şiddetine, yayılımına, lokalizasyonuna, aktivitesine, ekstraintestinal manifestasyonların varlığına ve gelişen komplikasyonlara göre farklı şekillerde karşımıza çıkabilir. Bu nedenle hastalar bu parametrelere göre sınıflandırılır [47].

Hastalığın dağılımını tanımlamak için Montreal Klasifikasyonu kullanılmakta olup, hastalığın kolonoskopide gözlenen makroskobik yayılımını ifade eder [Tablo 2.2].

Tablo 2.2: Ülseratif Kolit Dağılımı-Montreal Sınıflaması [49]

	Dağılım	Tanım
E1	Proktit	Tutulumun rektum ile sınırlı olması (inflamasyonun proksimal sınırının rektosigmoid bileşkenin distalinde yer alması)
E2	Sol Taraflı Kolit	Splenik fleksuranın distalinde kalan kolon segmenti ile sınırlı tutulum (distal kolit ile benzer)
E3	Genişletilmiş Kolit	Splenik fleksuranın proksimaline uzanan tutulum, pankolit dahil.

ÜK klinik hastalık aktivitesi ise çeşitli aktivite indeksleri kullanılarak değerlendirilir. Bu değerlendirmede Modifiye Truelove-Witts Şiddet İndeksi (Tablo 2.3) ve daha yakın zamanda geliştirilen Mayo Skoru (Tablo 2.4) en yaygın kullanılan indeksler arasında yer almaktadır [47].

Tablo 2.3: Truelove-Witts ÜK Klinik Aktivite İndeksi [49]

	Hafif	Orta	Şiddetli
Kanlı ishal/gün	<4	4-6	≥ 6
Nabız	<90 bpm	≤90 bpm	>90
Ateş	<37.5 ◦C	≤37.8 ◦C	>37.8 ◦C
Hemoglobin	>11.5 g/dl	≥10.5 g/dl	<10.5 g/dl
ESR	<20 mm/h	≤30 mm/h	>30 mm/h
CRP	normal	≤30 mg/L	>30 mg/L

Tablo 2.4: Mayo Klinik Aktivite Skorlaması [49]

Mayo İndeksi	0	1	2	3
Dışkılama sıklığı	Normal	1-2 dışkılama/gün	3-4 dışkılama/gün	≥ 5 dışkılama/gün
Rektal kanama	Yok	Dışkılamanın yarısından azında görülen çizgisel kanama	Dışkılamanın yarısından fazlasında görülen bariz kanama	Sadece kanama olması
Endoskopik bulgular	Normal mukoza/inaktif hastalık	Hafif aktivite (mukozal eritem, vaskülariteda azalma,hafif frajilite)	Orta aktivite (belirgin eritem, vaskülarite kaybı, erozyon)	Ağır aktivite (spontan kanama, ülserler)
Klinisyenin aktivite değerlendirmesi	Normal	Hafif	Orta	Ağır

Klinik pratikte ise hastalık aktivitesini remisyon, hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırmak yeterlidir. Mayo skorunun 2'nin altında olması remisyon ,2-4 arası hafif, 4-6 arası orta hastalık olarak değerlendirilirken 7 ve üzeinde olması şiddetli hastalığı gösterir. ÜK'in en ağır formu olan fulminan kolitte ise günde ondan fazla kanlı dışkılama olmakta ve karşımıza ateş halsizlik karın ağrısı gibi toksik megakolon bulgularıyla gelebilmektedir [47]. Hastalığı hafif orta ağır olarak sınıflandırmak hastalığın yönetiminde kritik bir rol oynamakla birlikte, uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi, hastalık seyrinin öngörülmesi ve komplikasyon risklerinin belirlenmesine de olanak tanır. Ayrıca tedavi yanıtını değerlendirmede ve gerektiğinde tedavi değişiklikleri yapılmasında da önem arz eder [49].

ÜK intestinal ve ekstraintestinal çeşitli komplikasyonlara yol açabilen kronik inflamatuar bir hastalık olup, komplikasyonların türü ve şiddeti hastalık yayılımı ve aktivitesiyle doğrudan ilişkilidir. Hastaların %10'unda kanama ciddi düzeyde görülürken %3'ünde acil kolektomi gerektirecek düzeyde masif hemorajiler izlenebilir [50]. Transvers kolon çapının 6 cm üzerinde olması ve haustrasyon kaybıyla karakterize edilen toksik megakolon ve buna bağlı perforasyonlar da hastalığın en ciddi lokal komplikasyonu olup mortalitesi yüksektir. Hastaların %5-10'unda gözlenen kronik kolonik inflamasyona bağlı gelişen striktürler de malignite açısından yüksek risk taşımakta olup aksi ispat edilene dek neoplastik bir süreç olarak değerlendirilmelidir. Ülseratif kolit tanısını takiben kolorektal malignite gelişme riski giderek artarak 10 yılda %2, 20 yılda %8 ve 30 yılda da %18'lere dek çıkmaktadır [51-55]. Bu nedenle hastalığın gidişatını belirlemede komplikasyonlar kilit bir rol oynamaktadır.

ÜK gastrointestinal sistemin ötesinde muskuloskeletal, hepatobiliyer, dermatolojik, oküler, hematopoetik ve pulmoner gibi birçok organ ve sistemi etkileyebilen ekstraintestinal bulgularla ilişkilidir. İBH olan hastaların ilk başvuruda %10'undan azında ekstraintestinal bulgu (EİB) görülse de, yaşamları boyunca %25'inde en az bir EİB gelişmektedir [56,57]. İBH'ın en sık görülen EİB'si periferik artrittir ancak ankilozan spondilit (AS) gibi aksiyal tutulumlar da İBH seyrinde karşımıza çıkabilir ve İBH aktivitesi ile doğrudan ilişkili değildir [58,59]. İBH'da muskuloskeletal tutulumun bir parçası olarak osteopeni-osteoporoz da hastaların %50'sinde görülmektedir [60]. İBH'da oküler tutulum en sık üveit, episklerit, sklerit

şeklinde ortaya çıkarken cilt tutulumunda ise eritema nodosum ve pyoderma gangrenosum en yaygın lezyonlardır. Primer sklerozan kolanjit (PSK), yağlı karaciğer de otoimmün karaciğer hastalığı da İBH ile ilişkilendirilmiştir. ÜK hastalarının %1-4 oranında PSK gelişirken, PSK hastalarının büyük bir kısmında ÜK eşlik etmektedir. Yapılan bir meta analizde PSK'nın ÜK ile güçlü bir ilişki gösterdiği, ÜK'de PSK prevelansının CH'na göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır [61]. İBH hastaları arteriel-venöz tromboemboliler ve pulmoner emboli açısından da risk altındadır [62-64]. PSK, üveit, AS gibi istisnalar dışında EİB'ler genellikle kolit seyrini takip etme eğilimindedir [65]. Aynı zamanda yapılan bir çalışmada genetik risk lokuslarında, özellikle İBH, PSK ve AS arasında geniş bir örtüşme tespit edilmiş [66].

2.1.5.2 Crohn Hastalığı Kliniği

CH, gastrointestinal sistemin ağızdan anüse kadar herhangi bir segmentini tutabilen, atlamalı (segmental) dağılım ve bağırsağın tüm duvar katmanlarını etkileyen transmural bir inflamasyonla karakterize kronik inflamatuar bağırsak hastalığıdır [67-68]. En sık 15-30 yaş aralığında ortaya çıkmakla birlikte, 50 yaş sonrasında ikinci bir insidans piki gösterir; bununla birlikte her yaşta gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır [8]. Crohn hastalığı en sık ileal, kolonik, ileokolonik tutulum paternleriyle seyretmekle birlikte, daha nadir olarak özofagus mide ve duodenum gibi üst gastrointestinal sistem segmentlerini de tutabilir [69].

Klinik prezantasyon, hastalığın lokalizasyonu, şiddeti ve hastaya özgü faktörlere bağlı olarak geniş bir yelpazeyle kendini gösterebilir. En sık görülen semptomlar arasında ishal, karın ağrısı ve kilo kaybı yer alırken, iştahsızlık, halsizlik ve ateş gibi sistemik semptomlar da tabloya eşlik edebilir. ÜK ile karşılaştırıldığında CH'da rektal kanama ile daha az karşılaşılmakta, buna karşın abdominal kitle, malabsorbsiyon bulguları ve perianal hastalık gibi bulgular daha öne çıkmaktadır [69]. Ayrıca CH'a artrit, eritema nodosum, pyoderma gangrenosum ve üveit gibi ekstraintestinal bulgular da eşlik edebilmektedir [70]. Hastalığı ilerlemesiyle birlikte tüm bağırsak katmanlarını tutan transmural inflamasyon striktür, fistül, apse ve bağırsak perforasyonu gibi ciddi komplikasyonların gelişmesine zemin hazırlayabilir.

Bu komplikasyonlar cerrahi müdahale gerektiren ciddi klinik tablolara neden olabilmektedir [71].

CH'da en sık tutulum yeri olan terminal ileumun tutulumuna bağlı olarak özellikle safra asitleri, vitamin B12 ve yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E, K) emiliminde bozulmalar meydana gelebilir. Bu durum sonucunda hastalarda B12 vitamini eksikliği, yağda çözünen vitaminlerin eksikliğine bağlı ciddi protein kalori malnütrisyonu, pıhtılaşma anormalileri, metabolik kemik hastalığı ve hipokalsemi gibi problemler gelişebilir. Ayrıca safra asidi malabsorpsiyonuna bağlı olarak steatore, sulu ishal ve kilo kaybı da sık görülmektedir [71].

CH tanısında da ÜK'de olduğu gibi, hastanın detaylı anamnezi, klinik değerlendirmeleri, laboratuvar testleri, radyolojik görüntüleme, endoskopik inceleme, histolojik ve serolojik belirteçler bir bütün olarak değerlendirilir. Bu kapsamlı değerlendirme doğru ve eksiksiz tanıya ulaşmasına olanak sağlar. Hastanın semptomları, yaşam tarzı, aile öyküsü, seyahat geçmişi, enfeksiyon öyküsü, sigara ve ilaç kullanımı gibi bilgilerin yer aldığı detaylı tıbbi öykü almak önemlidir. Fizik muayenede abdominal hassasiyet, kitle, fistül/fissür/apse gibi perianal hastalık ve ekstraintestinal bulguların varlığı da dikkatle değerlendirilmelidir. CH'da tanıya yardımcı olan klinik, laboratuvar, endoskopik, histolojik ve radyolojik bulgular Tablo 2.5'te özetlenmiştir [72].

Tablo 2.5: Crohn Hastalığı Klinik Özellikler, Laboratuvar Verileri ve Görüntüleme Bulguları [72]

	Özellikler
Hastalığın Klinik Sunumu (Semptomlar en az 4-6 haftadır sürüyor olmalı.)	Kan ve/veya mukus içeren ishal Karın ağrısı, kilo kaybı Gece ortaya çıkan ishal İBH aile öyküsünün olması Ekstra intestinal bulgular (eklem, göz, deri vb.)
Laboratuvar Bulguları	Akut faz reaktanlarında artış Albümin düşüklüğü Anemi ve trombositoz B12 ve demir eksikliği Fekal kalprotektin düzeyinde artış Antikor pozitifliği (ANCA, ASCA)
Endoskopik Özellikler	İleal tutulum ve inflamasyon Derin atlamalı (skip) ülserler Fissür/fistül, apse ve darlıklar Kaldırım taşı görünümü
Histolojik Bulgular	Transmural inflamasyon Fokal kript yapılarında bozulma İntraepitelyal lenfosit ve plazma hücresi birikimi Granülom oluşumu
Radyolojik Bulgular	Bağırsak duvarında yağ birikimi ve kalınlaşma İleal tutulum ve inflamasyon Aftöz ülserler, fistül, apse ve darlıklar Mezenterik yağ hipertrofisi

CH hastalığın başlangıç yaşı, lokalizasyonu ve davranış özelliklerine göre Montreal sınıflaması ile kategorize edilir [Tablo 2.6]

Tablo 2.6: Crohn Hastalığı Dağılımı-Montreal Sınıflaması [72]

Tanı Yaşı (A)	A1: ≤16 A2: 17-40 A3: >40
Lokalizasyon (L)	L1: İleal L2: Kolonik L3: İleokolonik L4: Üst GİS
Davranış Tipi (B)	B1: Non striktüran, non penetran (inflamatuvar) B2: Striktüran B3: Penetran p: perianal hastalık varlığı*

*p, perianal hastalık varlığında B1–B3'e eklenir.

CH'nın klinik aktivitesi belirlenirken, hastalığın şiddeti ve semptomların yoğunluğunu baz alan çeşitli derecelendirme sistemleri kullanılır. Bu sistemler, klinik ve endoskopik bulgular, biyomarkerler gibi verilerle, hastaların yaşam kalitesini, hastalık aktivitesini, remisyonu ve tedavi yanıtlarını değerlendirmede ve tedavi stratejilerini şekillendirmede önemlidir. Bu sistemlerden yaygın olarak kullanılan iki aktivite indeksi Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) ve Harvey-Bradshaw İndeksi (HBI) olup, HBI CDAI'nin basitleştirilmiş bir türevidir [73]. HBI'nın, CDAI ile korele olduğu gösterilmiştir [74]. CDAI, hastanın semptom ve fizik muayene bulgularını, laboratuvar testleri verileri kullanarak hastalık aktivitesinin şiddetini belirler [Tablo 2.7]. CDAI skoru 150'nin altında klinik remisyon, 150-220 arasında hafif aktivite, 221-450 arasında orta aktivite, >450 üzerinde ise ağır aktivite olarak kabul edilir [75].

Tablo 2.7: CDAI (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi) [76]

Klinik ve Laboratuvar Değişkenler	Çarpan
Yedi gün boyunca günlük olarak kaydedilen sulu veya yumuşak dışkılama sayısı	X2
Karın ağrısı için yedi gün boyunca günlük yapılan değerlendirmelerin toplamı (0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3:şiddetli)	X5
Yedi günlük genel iyilik hali puanlamalarının toplamı (0: iyi, 1: normalin hafif altı, 2: kötü 3:çok kötü, 4:berbat	X7
Komplikasyon sayısı (artrit/artralji, üveit/irit, eritema nodosum/pyoderma gangrenosum/aftöz stomatit, anal fissür/fistül/apse, diğer fistüller, 37.8 °C üzeri ateş)	X20
Diyare için difenoksilat veya loperamid kullanımı (0: hayır, 1: evet)	X30
Abdominal kitle (0: hayır, 2: şüpheli, 5:var):	X10
Hematokrit (erkek: 47-Hct [%], kadın: 42-Hct [%])	X6
Ağırlık (1-şimdiki ağırlık/normal ağırlık) X 100	X1

CH, transmural inflamasyon nedenli ciddi komplikasyonlara yol açabilen ve özellikle enteroenterik, enterokolik, enterovajinal ve perianal fistüllerin bağırsaklardan diğer organlara veya dış ortama açılmasına neden olabilen bir hastalıktır. Obstrüksiyon da genellikle bağırsak darlıkları sonucu gelişen komplikasyonlardan biridir. Perforasyon ise daha nadir olup genellikle ileumda veya jejunumda meydana gelir ve toksik megakolon gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Apseler, özellikle intraabdominal ve pelvik bölgelerde görülürken,

adhezyonlar ise serozada sık olup, fistül oluşumunu kolaylaştırırken perforasyonu engelleyebilir. Bu komplikasyonlar, hastalığın seyrini zorlaştırır ve tedavi yönetimini daha karmaşık hale getirir [77].

CH, sadece gastrointestinal sistemi etkilemekle kalmayıp, aynı zamanda çeşitli EİB'lerle de karşımıza gelebilir. EİB, hastalığın seyrini ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. EİB'ler genellikle dört organ sistemini etkiler: kas iskelet sistemi, cilt, okuler ve hepatobiliyer sistem. Özellikle periferik artrit, üveit ve eritema nodosum gibi bulgular, CH hastalarında sıkça karşımıza çıkmaktayken, artrit ve oküler tutulum hastalık aktivitesiyle doğrudan ilişkilidir. Kas iskelet sisteminde en sık görülen EİB periferik artrit olup, ayrıca aksiyel spondilartropati (AxSPA) da gelişebilir. Ciltte eritema nodosum ve pyoderma gangrenosum, aktif hastalık dönemlerinde belirgindir. Oküler tutulum özellikle üveit, episklerit gibi durumlar CH'da ÜK'e göre daha yaygın görülmektedir. Hepatobiliyer sistemde ise, PSK özellikle ÜK ile ilişkili olsa da, CH hastalarında da gelişebilir [78]. Bu bulgular, tedavi sürecinde ek stratejiler gerektirebilir.

2.1.6. İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Tedaviler

İBH tedavisinin genel ilkeleri; semptomların giderilmesi, inflamasyonun baskılanması, mukozal iyileşmenin sağlanması ve uzun vadede komplikasyonların önlenmesidir. Tedavi yaklaşımında; farmakolojik ajanların yanı sıra, hasta eğitimi, yaşam tarzı modifikasyonları ve gerektiğinde cerrahi girişimleri kapsayan multidisipliner bir yaklaşımla yürütülmektedir.

İBH tedavisinde birincil hedef, hastanın semptomlarının kontrol altına alınmasıyla tanımlanan klinik remisyonun sağlanmasıdır. Ancak günümüzde tedavi hedefleri yalnızca semptomatik iyilik haliyle sınırlı kalmamakta; altta yatan inflamasyonun kontrolü, endoskopik ve histolojik iyileşme gibi objektif biyolojik hedeflerin esas alındığı hedefe yönelik tedavi (treat-to-target) yaklaşımı benimsenmektedir [79]. Bu tedavi yaklaşımı, kısa ve orta vadede semptomların giderilmesi ve biyolojik belirteçlerin kontrol altına alınmasıyla klinik remisyonun sağlanmasını hedefler. Uzun vadede ise endoskopik iyileşme ile mukozal bütünlüğün sağlanması, hastalık progresyonunun durdurulması, relapsların önlenmesi, hastane

yatışları ile cerrahi gereksinimin azaltılması ve hastanın yaşam kalitesinin artırılması amaçlanır [79].

İBH tedavisinde iki temel strateji benimsenmektedir: geleneksel yaklaşım olan ve tedaviyi kademeli olarak artırmayı esas alan 'step-up' modeli ile, daha agresif bir başlangıcı savunan 'top-down' yaklaşımı. Step-up yaklaşımında, hafif ajanlarla (5-ASA, kortikosteroidler) tedaviye başlanır ve yanıt alınamadıkça kademeli olarak immünosüpresifler veya biyolojik ajanlar gibi daha güçlü tedavilere geçilir. Buna karşın top-down yaklaşımda, özellikle yüksek riskli veya ağır klinik bulguları olan olgularda, tedaviye doğrudan biyolojik ajanlar ya da kombine immünosüpresif tedavilerle başlanmasını öngörür. Ek olarak bağırsak yapısal bütünlüğünü bozan striktür veya fistül/kompleks perianal fistül varlığında da ilk seçenek olarak anti-TNF tedavisi verilmelidir. Bu yaklaşımın temel hedefi, hastalık progresyonunu erken dönemde kontrol altına alarak uzun dönem komplikasyonları en aza indirmeyi amaçlar [79]. Günümüzdeki yaklaşım ise kötü prognostik faktörlerin olmadığı durumlarda beklenen tedavi yanıtının belirli bir sürede elde edilememsi durumunda tedavi stratejisinin erkenden değiştirilmesini öngören 'hızlandırılmış step-up' yaklaşımıdır [80].

İBH tedavisinde kullanılan ilaçlar; aminosalisilatlar, kortikosteroidler, immünmodülatörler (azatiyoprin, merkaptopurin, metotreksat), biyolojik ajanlar (anti-TNF, anti-integrin, anti-IL12/23) ve son yıllarda kullanıma giren JAK inhibitörlerini içermektedir. Tedavide amaç ilk olarak remisyonu sağlanması ve ardından remisyonun idamesidir. Tedavi seçimi hastalığın tipi, şiddeti, tutulum bölgesi ve hastaya özgü risk faktörleri dikkate alınarak bireyselleştirilir. Tedavi süresince hastaların klinik, biyokimyasal, endoskopik ve radyolojik takibi, erken relapsların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

2.1.6.1 Medikal Tedaviler

İBH tedavisi, ilk olarak remisyonu sağlamak ve ardından remisyonu sürdürmek amacıyla yapılır. İBH tedavisinde ilaç tedavisinin, yalnızca semptomları iyileştirmek yerine mukozal iltihabı kontrol etmesi gerekir. Remisyonun hızlı bir şekilde, ideal olarak 3 ay içinde sağlanması, bağırsak hasarını en aza indirmek için

hayatidir [81]. Uzun vadeli inflamasyon kontrolünün sağlandığından emin olmak, tedavi stratejisinin merkezinde yer alır.

İBH için kullanılan medikal tedaviler, hastalığın anatomik lokalizasyonuna, şiddetine ve tedavinin remisyon indüksiyonu mu yoksa remisyon idamesi amacıyla mı planlandığına bağlı olarak değişir. İBH için kullanılan medikal tedaviler; 5-aminosalisilatlar (sülfasalazin mesalazin), glukokortikoidler (prednizon, budesonid), immünmodülatörler (azatiyopürin, 6-merkaptopürin, metotreksat) ve daha çok orta-şiddetli hastalık tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlardır. Biyolojik ajanlar arasında anti-TNF (infliximab, mumabmumab, sertolizumab pegol), anti-integrin (vedolizumab, natalizumab) ve anti-IL-12/23 (ustekinumab) hedefli tedaviler yer almaktadır.

2.1.6.1.a Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, aktif hastalıkta remisyon indüksiyonunun sağlanmasında en önemli tedavi yöntemidir, ancak tedavi stratejisinin bir parçası olarak kullanılmalıdır. İBH hastaları için prednizolon daha sık tercih edilmekte olup, oral rektal ve intravenöz olarak uygulanabilmektedir. Prednizolon tedavisine genellikle günde 40-60 mg dozunda başlanır ve potansiyel yan etkiler göz önünde bulundurularak, 4-8 hafta içinde haftalık 5 mg olacak şekilde kademeli olarak doz azaltılır. Kısa süreli bir glukokortikoid tedavisi uzun vadeli idame tedavisine (genellikle bir tiopürin veya biyolojik ajan ile) geçiş için bir "köprü" görevi görmelidir. Bu sayede hastalığın remisyonu sürdürülürken, steroid kullanım süresi mümkün olduğunca kısa tutulmaya çalışılır. İBH'ın uzun süreli tedavisinde steroidlerin bir rolü yoktur [82].

Steroidler 5-ASA preparatlarıyla ardışık kullanılabileceği gibi, azatiyoprin ile kombine şekilde de verilebilir. Bu durumda azatiyoprinin kortikosteroid kullanımını azaltıcı etkisinden faydalanılarak, hastaya tek başına yüksek doz steroid yerine azatiyoprinle birlikte daha düşük doz steroid verilmesi hedeflenir [83].

Steroidlerin yaygın ve ciddi sistemik yan etkilere sahip olması, bu ajanların mümkün olduğunca kısa süreli ve düşük dozlarda kullanılmasını gerekli kılar. Uzun süreli steroid kullanımı; obezite, hipertansiyon, hiperglisemi, osteoporoz, enfeksiyon riskinde artış ve psikiyatrik bozukluklar gibi ciddi yan etkilere yol açabilir. Bu nedenle enterik salınımlı formda uygulanan sentetik bir steroid olan budesonid ve

topikal uygulanan steroid lavmanlar, daha sınırlı sistemik emilimleri sayesinde yan etki profili açısından daha güvenli seçenekler olarak karşımıza çıkmaktadır. Budesonid genellikle ileoçekal tutulumlu CH'de ve hafif-orta şiddetteki akut alevlenmelerin tedavisinde günlük 9 mg dozunda kullanılmaktadır [82,73]. Randomize çift kör bir çalışmada ise ileal salınımlı günde tek doz 9 mg budesonid kullanımı en az prednizolon kullanımı (40 mg başlangıç dozu 8 haftada 5 mg'a düşülmesi) kadar etkili bulunmuştur. 8. hafta sonunda CDAI <150 olması budesonid kolunda %51 iken, prednizolon kolunda %52,5 olarak saptanmıştır. Benzer etkinliğe rağmen budesonid kolunda daha az yan etki izlenmiştir [84]. Günde tek doz 9 mg'ın etkinliği günde 3 kez 3 mg'ın etkinliğine benzerdir. CDAI>300 ciddi hastalıkta ise etkinliği prednizolona göre inferior saptanmıştır [85]. ÜK'de kortikosteroid tedavisi hastalığın tutulum yeri ve şiddetine göre belirlenmektedir. Topikal steroid tedavileri (enemalar ve suppozituarlar) sol kolona sınırlı ÜK'de de sistemik yan etki riski minimal bir alternatif olup hedefli antiinflamatuar etki sağlar. Topikal steroidler, 5-ASA tedavisine yanıt vermeyen veya intoleran olan hastalarda sistemik tedaviye ek olarak geçici süre kullanımda inflamasyonu hızlı bir şekilde baskılar [86]. Benzer şekilde hafif-orta şiddette ekstensif kolitli olgularda da 5-ASA tedavisine yanıtsızlık durumunda, sistemik steroid tedavisi uygun bir seçenektir [87].

İBH tanılı hastalarda kortikosteroide verilen yanıt üç grupta sınıflandırılır: steroid yanıtlı, steroid bağımlı ve steroid dirençli. Steroid yanıtlı hastalar, tedavinin ilk haftalarında ve steroid dozu azaltıldığında remisyonu korur. Steroid bağımlı hastalarda ise doz azaltımı ile semptomlar tekrar ortaya çıkar. Steroid dirençli hastalar ise yüksek doz steroid tedavisine rağmen anlamlı klinik yanıt vermez [88]. Steroid tedavisinin başarısızlığı altta yatan çeşitli faktörlere bağlı olabilir. Bu faktörler arasında; inflamasyondan çok yapısal hasarın (örneğin fibrozis, striktür, abse) baskın olduğu hastalık formları, çoklu ilaç direncine neden olan MDR (multidrug resistance) gen ekspresyonunun artışı ve kortikosteroid bağlayıcı globulin düzeylerindeki bireysel farklılıklar sayılabilir [89]. Bu nedenle steroid bağımlı ya da dirençli olgularda klasik step-up yaklaşımı yetersiz kalabilir; bu hasta grubunda erken dönemde biyolojik ajanlara veya immünsüpresif kombinasyonlara geçilmesini öngören top-down stratejisi daha uygun bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır [90].

2.1.6.1.b 5-Aminosalisilatlar (5-ASA)

5-ASA prepaartları, hafif-orta dereceli İBH tedavisinde en önemli tedavilerden biridir. Özellikle hafif-orta dereceli ÜK tedavisinin temel taşlarındandır [91]. Bu grup ilaçlara ait başlıca preparatlar sülfasalazin, mesalazin, olsalazin ve balsalaziddir.

5-ASA'nın etki mekanizması çok yönlüdür ve antiinflamatuvar ve immunsupresif özellikleri çeşitli biyolojik yolaklar üzerinden gerçekleşir. Sitokin sentezinin, prostaglandin ve lökotrien üretiminin inhibisyonu, serbest radikallerin temizlenmesi, immünosupresyon ve lökosit fonksiyonlarının baskılanması gibi çok yönlü mekanizmalarla inflamasyonu azaltır; bu etkilerini ise büyük ölçüde peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör-gamma (PPAR-γ) ekspresyonunu artırıp nükleer faktör kappa B (NFκB) aktivasyonunu baskılayarak mukozal düzeyde gerçekleştirir [92].

ÜK'de hem remisyon indüksiyonu hem de remisyon idamesinde birinci basamaktır. Hafif-orta şiddette distal veya sol kolonik tutulumda oral ve rektal formların birlikte kullanımı daha yüksek etkinlik sağlar [87]. Ülseratif kolit ile karşılaştırıldığında, 5-ASA tedavilerinin Crohn hastalığının tedavisinde sınırlı etkinliği vardır. Bu tedavi, yalnızca hafif ileal hastalıkta ve yeterli yüksek dozda (günde 3-4 g) kullanıldığında faydalı olabilir. Ancak bu durumda bile fayda oldukça sınırlıdır [93].

5-ASA preparatları hem oral hem de rektal yolla uygulanabilir. Oral formülasyonlar, kolona yeterli düzeyde ulaşabilmesi için özel salınımlı veya ön-ilaç şeklinde geliştirilmiştir. Sülfasalazin, olsalazin ve balsalazid gibi azo-bağlı ön ilaçlar, kolonik bakteriyel enzimlerle parçalanarak aktif 5-ASA'yı serbest bırakır. Sülfasalazindeki taşıyıcı molekül olan sülfapiridin**,** sistemik yan etkilerin çoğundan sorumludur. Bu etkiler bulantı, iştahsızlık, baş ağrısı gibi sistemik etkilerden, döküntü, hemolitik anemi, agranülositoz, hepatotoksisite gibi daha ciddi reaksiyonlara kadar geniş bir yelpazede karşımıza gelebilir. Mesalazin ve diğer yeni nesil 5-ASA'lar, daha düşük yan etki profiline sahiptir. Rektal formlar (enema, jel, köpük, supozituvar) distal kolonik tutulumlarda tercih edilir. Topikal mesalazin, proktit ve sol taraflı kolit tutulumlarda oldukça etkilidir [92].

2.1.6.1.c İmmünmodülatör Tedaviler

İBH tedavisinde, bağışıklık yanıtını hedef alan immümmodülatörler önemli bir tedavi basamağını oluşturur ve özellikle hastalığın orta-ağır formunda etkili bir seçenektir. Azatioprin (AZA), 6-merkaptopurin (6-MP), metotreksat (MTX) ve kalsinörin inhibitörleri (CNİ) gibi immünmodülatör ajanlar; inflamasyonu baskılamak, kortikosteroid ihtiyacını azaltmak (steroid-sparing) ve remisyonun idamesinde kullanılmaktadır. Steroid bağımlılığı gelişen ya da biyolojik tedavilere kısıtlı yanıt veren hastalarda da önemli bir yer tutan bu ilaçlar, klinik pratikte hem tek başına hem de biyolojiklerle kombinasyon halinde uygulanmaktadır [94].

Tiopürin Tedavisi

AZA ve 6-MP hem CH hem de ÜK tedavisinde yaygın olarak kullanılan sitotoksik tiopürin deriveleridir. Lenfosit proliferasyonunu baskılayarak bağışıklık sisteminin hücresel bileşenlerini inhibe ederler ve etkileri genellikle 6 ila 12 hafta içinde başlar. Bu nedenle indüksiyon tedavisinde yeri yoktur, remisyonun idamesinde kullanılırlar. Steroid bağımlı ya da steroid yanıtsız hastalarda**,** uzun dönem remisyonu sağlamak, steroid ihtiyacını azaltmak ve relapsları önlemek amacıyla tercih edilirler. İnatçı perianal fistüllerle seyreden CH'da, komplike vakalarda ya da biyolojik tedaviye geçişte köprü ajan olarak kullanılabilirler [95]. ÜK'de, klinik ve endoskopik remisyonun sürdürülmesinde etkinliği gösterilmiştir [96]. Tiopürin tedavisi öncesinde tiopürin metiltransferaz aktivitesi ölçülerek miyelotoksisite riski değerlendirilmeli, kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri düzenli izlenmelidir**.** Bulantı, iştahsızlık, pankreatit, hepatotoksisite, lökopeni ve enfeksiyon riskinde artış gibi yan etkileri karşımıza çıkabilmektedir [97]. Yan etkiler arasında küçük ama belirgin bir şekilde artan lenfoma ve non-melanom deri kanseri riski yer almaktadır [98].

Metotreksat

MTX, CH tedavisinde kullanılan bir diğer immünmodülatör ajan olup, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek folat metabolizmasını bozar ve lenfosit proliferasyonunu baskılayarak immünsüpresif ve antiinflamatuar etki gösterir. MTX, özellikle AZA veya 6-MP'e intoleransı olan ya da bu tedavilere yanıt vermeyen CH'da tercih edilir. Orta-ağır aktivitede steroid bağımlılığı gelişen CH'da

hem indüksiyon hem de idame tedavide kullanılabilir [94]. Klinik etkisi genellikle 4–8 hafta içinde başlar, intramüsküler veya subkutan yolla haftalık uygulama önerilir. ÜK için ise etkinliği sınırlı olup, bu hasta grubunda rutin kullanımı önerilmez [99]. Tedavi öncesinde karaciğer fonksiyonları, hematolojik parametreler**,** viral hepatit serolojisi değerlendirilmelidir. Yan etkiler arasında bulantı, halsizlik, hepatotoksisite, kemik iliği supresyonu ve pulmoner toksisite, fibröz ve siroz riski sayılabilir [100]. Önemli bir çalışmada en az 3 ay prednizolon tedavisi almış olan kronik aktif Crohn hastalarına intramüsküler haftalık 25 mg metotreksatın etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 16 hafta sonunda plasebo ile karşılaştırıldığında klinik remisyon oranlarında artış ve prednizolon gereksiniminde azalma saptanmıştır [101].

Kalsinörin İnhibitörleri

CNI olan siklosporin ve takrolimus, İBH'da özellikle şiddetli, steroid-refrakter ÜK ve komplike perianal CH'da kısa süreli indüksiyon tedavisi olarak kullanılır. Etkilerini T hücre aktivasyonunu ve sitokin üretimini baskılayan kalsinörin enzimi üzerinden gösterirler. Hızlı etki başlangıçları nedeniyle hastalığı kısa sürede kontrol altına alınması gereken acil durumlarda tercih edilir ve cerrahiye gidişi azaltır. Ancak uzun dönem idame için uygun değildirler ve genellikle remisyon sonrası tiopürin gibi ajanlara geçiş yapılır. Nefrotoksisite, HT, nörotoksisite (özellikle tremor ve baş ağrısı), enfeksiyon riski ve hipomagnezemi gibi yan etkiler gözlenebilir [102,103]. Etkinliklerinin yüksek olmasına karşın, dar terapötik aralık ve potansiyel toksisiteleri nedeniyle yalnızca dikkatli izlem altında, tercihen deneyimli merkezlerde kullanılmaları önerilir.

2.1.6.1.d Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ajanlar orta-ağır hastalık aktivitesine sahip olgularda, immünmodülatör tedaviyle yeterli kontrol sağlanamadığında, hem remisyon indüksiyonu hem de remisyonun sürdürülmesi amacıyla önerilmektedir. Bu ilaçlar, hedefe yönelik immün müdahale sağlayarak geleneksel immünsüpresif tedavilere göre daha seçici ve daha yüksek etkinliğe sahip bir tedavi seçeneği sunar. İnflamatuar yanıtın farklı basamaklarını hedef alarak tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α), integrinler, interlökinler (IL) veya Janus kinaz (JAK) üzerinden etki ederler [104]. Hastalığın tipine, şiddetine, önceki tedavilere yanıt durumuna ve eşlik eden komplikasyonlara göre biyolojik ajanların klinik kullanımı hasta özelinde

bireyselleştirilir. Eğer hastalık kontrolü yalnızca immünmodülatör tedavi ile yeterince sağlanamıyorsa, yüksek riskli veya kötü prognostik risk faktörleri olan hastalarda biyolojik ajanlara erken başlanılması düşünülebilir. Çoğunlukla biyolojik ilacın başlanabilmesi için, hastanın en az üç ay süresince immünmodülatör ve altı hafta kortikosteroid tedavisine rağmen klinik olarak aktif hastalığının sahip olmasını gerektirir [105]. CH tedavisinde Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylı üç anti-TNF tedavisi bulunmaktadır: İnfliksimab, adalimumab ve sertolizumab pegol (Avrupa'da onaylı değildir). İnfliksimab ve adalimumab, remisyonu indüksiyonunda kullanılırken, üç anti-TNF ajanı da remisyon idamesinde kullanılabilir.

İnfliksimab

İnfliksimab, TNF-α'yı hedef alan kimerik bir immünoglobulin (IG) G1 monoklonal antikordur. TNF-α, İBH'da özellikle CH'a özgü T helper tip 1 (Th1) immün yanıtını düzenleyen başlıca proinflamatuvar sitokinlerden biridir. İnfliksimab, TNF-α'nın serbest ve hücre yüzeyine bağlı formlarına bağlanarak inflamasyonu baskılar ve ilgili immün hücrelerin etkisiz hale gelmesini sağlar. İnfliksimab, özellikle orta-ağır aktiviteli CH ve ÜK olgularında, hem remisyonun indüksiyonu hem de remisyonun sürdürülmesi amacıyla kullanılmaktadır. CH'de steroid-refrakter veya fistülize olgularda, özellikle enterokutanöz fistüllerin kapatılmasında etkilidir [104]. ACCENT I çalışması, luminal CH'de infliksimabın hem klinik hem de endoskopik remisyon sağladığını göstermiştir ve yan etki ile birlikte enfeksiyon insidanslarının da plasebo ile benzer olduğu görülmüştür [106]. SONIC RCT çalışmasında [107] steroide veya 5-ASA'ya yanıtsız hastalarda, infliksimab ile azatiyoprinin kombinasyonunun, yalnızca infliksimab monoterapisi ile karşılaştırıldığında etkinliğini incelenmiştir. Kombinasyon tedavisi, 26. haftada klinik remisyon oranlarını infliksimab monoterapisine kıyasla daha yüksek bulmuştur (RR: 1.64; 95% CI: 1.07–2.53) [107]. ÜK'de ise konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen hastalarda, kolektomi oranlarını düşürdüğü ve 54 haftalık klinik yanıtta plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir [108].

İnfliksimab tedavisi sırasında gelişebilecek antikorlara bağlı immünojenisite klinik yanıtı azaltıp infüzyon reaksiyonlarını artırabilir. Bu riski azaltmak ve etkinliği artırmak amacıyla infliksimab sıklıkla tiopurinlerle kombine edilir [104]. İnfliksimab

infüzyonunu takiben ateş, titreme, döküntü ve anafilaksi gibi akut reaksiyonlar ile serum hastalığı benzeri gecikmiş immün yanıtlar ortaya çıkabilir. Tüberküloz reaktivasyonu riski nedeniyle tedavi öncesi latent tüberküloz taraması zorunludur. İnfliksimab, intravenöz infüzyon yoluyla 0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg dozunda uygulandıktan sonra, her 8 haftada bir 5 mg/kg olarak devam edilir.
uygulanır.

Adalimumab

Adalimumab, TNF-α'ya karşı geliştirilmiş tamamen insan kaynaklı rekombinant IgG1 yapıda monoklonal antikordur. İnfliksimab gibi TNF-α'yı bloke ederek CH ve ÜK'de antiinflamatuar etki sağlar, ancak kimerik olmaması nedeniyle immünojenisite riski daha düşüktür. Bu nedenle daha önce biyolojik ajan almamış hastalarda immünomodülatör ile kombinasyonu desteklememektedir, daha önce bir anti-TNF'ye karşı immunojenite gelişmiş hastalarda kombinasyon tedavisi düşünülebilir [109]. Adalimumab, başlangıçta 160 mg, ardından 2 hafta sonra 80 mg, sonrasında her 2 haftada bir 40 mg dozunda subkutan olarak uygulanır. Adalimumab, orta-şiddetli CH'da hem remisyonun indüksiyonu hem de idamesinde kullanılır; infliksimaba yanıtsız veya intoleran hastalar için etkili bir alternatiftir. Fistülize olgularda da kullanılabilir, ancak bu alanda infliksimab genellikle daha etkilidir [110]. Üç randomize kontrollü çalışmadan elde edilen verilerin derlendiği bir meta-analizde, yeterli yanıt elde edemeyen veya kortikosteroid ve/veya immünosüpresiflere karşı intoleransı olan 680 orta -şiddetli Crohn hastasında klinik remisyon indüksiyonu ve klinik yanıt için etkinlik göstermiştir [109-111]. Aynı çalışmalarda adalimumab ile plasebo arasında yan etki ve ciddi yan etkiler açısından fark bulamamıştır [109-111].Ayrıca adalimumab, steroidlere, immünmodülatörlere veya diğer anti-TNF ajanlarına refrakter ÜK olgularında da kullanılabilir; ancak anti-TNF tedavisi almış hastalarda etkinliğin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Adalimumab tedavisinde en sık enjeksiyon bölgesi reaksiyonları görülürken, daha nadiren üst solunum yolu enfeksiyonları, lupus benzeri sendrom ve sinir sistemi tutulumuna bağlı nörolojik semptomlar bildirilmiştir.

Sertolizumab Pegol

Sertolizumab pegol, TNF-α'yı hedef alarak antiinflamatuar etki gösteren, klasik antikorlardan farklı olarak sadece antikorun antijeni tanıyan kısmı olan Fab parçasından oluşan ve polietilen glikol (PEG) ile kaplanmış bir moleküldür. Bu yapı ilacın vücutta daha uzun süre kalmasını sağlar ve immüniteyle etkileşimini azaltarak daha dengeli bir emilim profili sunar. Sertolizumab, orta-ağır aktiviteli CH'da, özellikle remisyonun indüksiyonu ve idamesinde kullanılır. Fistülize hastalıkta etkisi sınırlıdır. Tedavide 0., 2. ve 4. haftalarda 400 mg'lık subkutan dozlarla yükleme yapılır; ardından her 4 haftada bir 400 mg idame dozu uygulanır. 2019 yılına ait bir Cochrane incelemesi, Sertolizumab pegol'ün CH için indüksiyon tedavisi olarak etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmiştir [112]. Sertolizumab pegol, plaseboya göre daha yüksek klinik yanıt ve remisyon sağlarken, ciddi yan etki oranları benzer bulunmuştur.

Ustekinumab

Ustekinumab, çeşitli immün hücreler üzerindeki IL12 ve IL23'ü hedef alarak, bu sitokinlerin immün sistem üzerindeki etkilerini baskılayan tamamen insan kaynaklı bir IgG1 monoklonal antikordur. CH'da hem remisyonun indüksiyonu hem de idame tedavisinde etkili bir biyolojik ajandır. Bir meta-analizde ustekinumab'ın plasebo ile karşılaştırıldığında, orta-ağır şiddetli aktif luminal CH olan yetişkin hastalarda klinik yanıt ve remisyon etkinliği gösterilmiştir [113]. Orta-ağır CH olan biyolojik naiv hastalarda hem remisyon indüksiyonunda hem de idame tedavide adalimumab ile benzer etkinlikte olduğu bildirilmektedir [104]. Ustekinumab, orta-ağır ÜK'de konvansiyonel tedavilere yanıtsız hastalarda remisyonun indüksiyonu ve idamesinde de önerilen etkili bir biyolojik ajandır [99].

CH'nın önemli bir bölümünde, TNF-α inhibitörlerine yeterli yanıt alınamaması sık karşılaşılan klinik bir sorundur. Bazı hastalar tedaviden hiç fayda görmezken (primer yanıtsızlık), bazıları da başta sağlanan klinik yanıtı kaybederek yeniden aktif hastalık bulguları geliştirebilir (sekonder yanıtsızlık). Bu tür tedavi başarısızlıklarında doz artışı veya sınıf değişikliği yapılabilse de, özellikle primer yanıtsızlık durumunda aynı biyolojik sınıf içinde etkili bir yanıt elde etmek çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bu noktada, farklı bir etki mekanizmasına sahip olan

ustekinumab, TNF-α inhibitörlerine yanıtsız kalmış ya da bu tedavilere karşı antikor geliştirmiş hastalarda alternatif bir biyolojik ajan olarak değerlendirilmektedir [104].

Risankizumab

Risankizumab, IL-23'ün p19 alt birimine bağlanan, humanize monoklonal IgG1 sınıfı bir antikordur. Risankizumab, CH'da remisyonun indüksiyonu ve idamesinde etkilidir. İki farklı randomize kontrollü çalışmada plaseboya karşı etkinliği gösterilmiştir [114].

Vedolizumab

Vedolizumab, lenfositlerin gastrointestinal mukozaya göçünden sorumlu α4β7 integrinini bloke ederek lenfositlerin taşınmasını engelleyen ve anti-inflamatuar etki gösteren bir monoklonal IgG1 antikorudur. Bu mekanizma sayesinde bağırsak spesifik inflamasyonu baskılar; sistemik immün modülasyon yapmadığı için enfeksiyon ve malignite riski açısından daha güvenlidir. Vedolizumab, orta-ağır aktiviteli CH ve ÜK tedavisinde remisyon indüksiyonu ve idamesinde kullanılır. Özellikle enfeksiyon veya malignite öyküsü olan hastalar, yaşlılarda uygun bir seçenektir [104]. İmmünojenisite riski düşük olması nedenli genellikle monoterapi olarak kullanılsa da daha önce birden fazla biyolojik ajan almış veya anti ilaç antikoru gelişmiş hastalarda, immünmodülatörlerle kombinasyon düşünülebilir [104]. 4 randomize kontrollü çalışmada 1126 hastanın verisinden oluşan bir meta-analizde vedolizumabın klinik remisyon ve klinik yanıt açısından plaseboya karşı üstün olduğu saptanmıştır [115].

Upadacitinib

Hücre içi sinyal iletiminde görevli Janus kinaz (JAK) enzimlerini hedef alan JAK inhibitörleri, proinflamatuvar sitokinlerin etkisini baskılar. Özellikle JAK1 selektif inhibitörü olan upadasitinib, IL-6, IL-12, IL-23 ve interferon gibi sitokinlerin yolaklarını etkileyerek inflamasyonu baskılar. Upadasitinib, orta-ağır CH ve ÜK'de, özellikle anti-TNF veya diğer biyolojik ajanlara yanıtsız ya da intoleran hastalarda hem remisyonun indüksiyonu hem de idamesi için etkili bir tedavi seçeneğidir. Genellikle ikinci veya üçüncü basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda fistülize olgularda da alternatif bir seçenek olarak değerlendirilmektedir.

Oral yolla uygulanan upadasitinib, enjeksiyon ya da infüzyon gerektirmemesi sayesinde hasta uyumunu artırabilir. Doz şeması, hastalığın tipine ve şiddetine göre belirlenir (örneğin ÜK için 45 mg indüksiyon, ardından 15-30 mg idame dozları). İki farklı randomize çalışmada 1021 hastanın hastanın verisi paylaşılmıştır [116]. Günde 45 mg upadasitinibin hem klinik remisyon hem de endoskopik yanıt sağlamada plaseboya göre üstün olduğu belirtilmiştir. Güvenlik sonuçlarının genel insidansı, upadacitinib ve plasebo alan hastalar arasında benzer olduğu gösterildi [104]. JAK inhibitörlerinin en sık görülen yan etkileri arasında üst solunum yolu enfeksiyonları, herpes zoster reaktivasyonu, lipid ve karaciğer enzim değişiklikleri ile venöz tromboembolizm riski yer alır.

2.1.6.1.e Antibiyotikler

Antibiyotikler, aktif CH'da diğer tedavilere ek olarak veya fistül, abse, perianal hastalık, ince bağırsakta aşırı bakteri üremesi ve postoperatif nüks gibi spesifik komplikasyonların tedavisinde kullanılır. En sık tercih edilen ajanlar metronidazol, siprofloksasin ve klaritromisindir. Kolonik tutulumda daha etkili olup genellikle hafif-orta şiddetli olgularda tercih edilirler. 2011 yılında yapılan 10 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, antibiyotiklerin aktif Crohn hastalığının remisyonunun indüksiyonunda remisyonun sürdürülmesinde plaseboya kıyasla hafif bir fayda sağladığı bulunmuştur [117].

Fistül ve abse gibi bakteriyel komplikasyonların ÜK'de nadir görülmesi nedeniyle, antibiyotiklerin ÜK tedavisindeki rolü CH'a kıyasla oldukça sınırlıdır [118].

2.1.6.1.f Özel Enteral Beslenme (ÖEB) ve Eliminasyon Diyeti

Meta-analizler, ÖEB'nin pediatrik hastaların %73'ünde remisyon indüksiyonunda glukokortikoidler kadar etkili olduğunu, ancak yetişkinlerde aynı etkinliği göstermediğini ortaya koymuştur [119]. Pratikte yetişkin popülasyonda kullanımı sık değildir. Bu durumda yüksek kaliteli yayınların eksikliği ve diyet uzmanlarına erişimin kısıtlı olması en önemli etkenlerdir. Glukokortikoid kullanımının uygun olmadığı ve diyet alternatiflerini deneme konusunda istekli hastalarda ÖEB değerlendirilmelidir [119].

Hastalığın remisyon indüksiyonunda veya idamesinde eliminasyon diyetlerine olan ilgi her geçen gün artmaktadır [73]. Genellikle hastalar hastalıkla

ilgili semptomlarının belirli bir gıda veya gıda grubundan kaynaklandığına inandığında kullanılmaktadır. IBH için eliminasyon diyeti, belirli bir gıdanın diyetten bir süreliğine çıkarılmasını ve bu süre zarfında semptomların iyileşip iyileşmemesinin gözlemlenmesini şeklindedir. Aksine semptomları tetikleyen gıdaları belirlemek için her seferinde bir yeni gıdanın eklenmesi şeklinde de yapılabilir. Yapılan bir çalışmada 78 hasta üzerinde kortikosteroid kullanımı ile eliminasyon diyeti uygulayan hastalar karşılaştırılmış ve 2 yıllık takip sonucunda eliminasyon diyeti yapan grupta daha yüksek remisyon oranları sağlanmıştır [120].

2.1.6.2. Cerrahi Tedaviler

İBH'da cerrahi tedavi genellikle medikal tedaviye yanıtsızlık, komplikasyon gelişimi veya malignite riski gibi durumlarda gündeme gelir. ÜK'de cerrahi genellikle refrakter hastalıkta, ağır hemoraji, toksik megakolon veya kolorektal kanser varlığında tercih edilir. ÜK'de cerrahi küratif olabilirken, CH'da ise küratif değil striktür, fistül, apse, perforasyon gibi komplikasyonların yönetimi amacıyla uygulanır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. MATERYAL VE METOD

‘İnflamatuar Bağırsak Hastalarında Biyolojik Ajan Başlama Zamanlaması, Takibi ve Sonuçları’ adlı çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, Ocak 2000-Aralık 2024 tarihleri arasında SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı’nda takip edilen ve biyolojik ajan tedavisi almış 234 İBH hastası dahil edildi. Bu çalışmaya SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 20.07.2023 tarih ve 10/11 karar numarası (Ek-2) ile onay alındı. Hasta bilgilerine, gastroenteroloji poliklinik izlem notları ve hastane kayıt sistemi SARUS üzerinden epikrizler aracılığıyla ulaşıldı. Çalışma Helsinki Bildirgesi’nin etik ilkelerine uygun şekilde gerçekleştirildi.

Bu araştırmaya SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı’nda takip edilen, verilerine ulaşılabilen, 18 yaş ve üzeri, CH veya ÜK tanısı almış ve bu nedenle biyolojik ajan tedavisi kullanan hastalar (234 hasta) dahil edildi. Çalışmadan dışlama kriterleri arasında; 18 yaşından küçük olmak, halihazırda başka bir hastalık nedeni ile biyolojik tedavi kullanıyor olmak ve hastane kayıtlarından gerekli demografik, klinik, endoskopik ve radyolojik görüntüleme verilerine erişilememesi yer aldı.

Çalışma grubuna alınan tüm hastaların poliklinik izlem notları, hasta dosyaları ve hastane bilgi sistemi incelenerek anamnez semptom ve bulgular ile laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri, endoskopi ve histopatolojik raporları incelendi. Hastaların yaşı, tanı yaşı, cinsiyeti, eşlik eden komorbiditeler, geliş semptomları, sigara kullanım öyküsü, apendektomi öyküsü, İBH nedenli cerrahi öyküsü, tanı anındaki tam kan ve rutin biyokimya testleri, CRP, sedimentasyon, albümin, fekal kalprotektin, GGK, HLA-B27 sonuçları, İBH tutulum tipleri, fistül/apse ya da perianal hastalık varlığı, ekstraintestinal semptomları, tanı anında CDAI ve Mayo skoru, tanı anından biyolojik ajan başlanana dek geçen süre, biyolojik tedavi öncesinde alınan tedaviler, biyolojiğe geçiş nedeni, kullanılan toplam biyolojik ajan sayısı ve isimleri, biyolojik tedaviyle birlikte immün modülatör tedavi alanlar,

biyolojik değiştirme nedenleri, ilk biyolojik ajanda kalma süresi, total takip süresi, atak sayısı, steroid gereksinimi ve mortalite verileri retrospektif olarak kaydedildi.

Hastaların tanı anındaki bulgularının kapsamlı değerlendirilmesiyle tedavi başlangıç tarihi belirlenmiş; tanı yaşı ve güncel yaşı kaydedilmiştir. Hastaların komorbiditeleri kaydedilirken; diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kronik böbrek hastalığı (KBH), aterosklerotik kalp hastalığı ve serebrovasküler olay öyküsü (ASKH/SVO), astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (ASTIM/KOAH), romatolojik hastalık ve varlığı değerlendirilmiştir. Romatolojik hastalıklar aksiyal spondilartrit (AxSPA) ve periferik spondilartrit olarak, maligniteler ise hematolojik ve solid tümörler şeklinde sınıflandırılmıştır. Ekstraintestinal semptomlar; cilt, eklem, oküler ve hepatobiliyer tutulum olarak sınıflandırılıp kaydedilmiştir. Hastalığın tutulum yeri CH için ileal, kolonik, ileokolonik, üst GİS tutulumu olarak Montreal Sınıflaması kullanılarak sınıflandırılmıştır. ÜK için ise proktit, proktosigmoidit (distal kolit), sol kolit, ekstensif kolit, pankolit olarak sınıflandırılmıştır. Tanı anındaki klinik hastalık aktivite skorları ise CH için CDAI, ÜK için Mayo skorlaması kullanılarak hafif, orta, ağır hastalık olarak sınıflandırılmıştır. Biyolojik öncesi alınan tedaviler sistemik/rektal steroid, azatiopurin, 5-ASA preparatları, metotreksat (MTX) ve kalsinörin inhibitörleri (CNI) olarak sınıflandırılırken, biyolojik tedaviler TNF-α inhibitörleri (adalimumab, infliksimab, etanercept, golimumab), vedolizumab, ustekinumab, JAK inhibitörleri olarak kaydedilmiştir. Biyolojik ajan tedavisine geçiş nedenleri de tedavi yanıtsızlığı ve biyolojik öncesi alınan tedavilere karşı yan etki gelişmesi olarak sınıflandırılmıştır. Elde edilen sonuçlar elektronik ortamda formlara kaydedilmiştir.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 23 (Statistical Package for Social Science) kullanıldı. Çalışma popülasyonunun genel özellikleri betimleyici istatistiklerle analiz edildi. Veriler, toplam sayılar ve yüzdelik dilimler ile tanımlandı. Parametrik veriler ortalama ± standart sapma ile, parametrik olmayan sürekli veriler medyan (minimum-maksimum) ile; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) olarak sunuldu. Grupların kategorik verilerini karşılaştırmak için Pearson ki-kare testi veya Fisher's Exact Test kullanıldı. Normal dağılım gösteren iki grup arasındaki sürekli

değişkenlerin karşılaştırılmasında Student's T testi kullanılırken, normal dağılım göstermeyen sürekli veya sıralı veriler için ise Mann-Whitney U testi uygulandı. Üç ve daha fazla grubun parametrik olmayan verilerinin karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmanın örneklem büyüklüğü G*Power 3.1.9 programı kullanılarak belirlenmiş olup, yapılan literatür incelemelerinde inflamatuar bağırsak hastalığı olan hastalarda tedaviye erken veya geç başlama durumu ile hastaların remisyona girme süreleri arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir çalışma bulunamadığı için orta düzey etki büyüklüğü (p=0.5) alınarak, %95 istatistiksel güç ve 0,05 hata payı için çalışmaya alınması gereken minimum örneklem sayısı toplam 210 hasta olarak hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

4.1 İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Kohortumuzda inflamatuar bağırsak hastalığı tanısı almış ve biyolojik tedavi kullanımı olan 234 hasta yer almaktadır. Bu hastaların 163'ü (%69.7) CH tanısı, 71'i (%30.3) ÜK tanısı ile izlenmektedir. CH tanılı hastaların 64'ü (%39,3) kadın, 99'ı (%60,7) erkek hastalardan oluşurken, ÜK tanılı hastaların 35'i (%49,3) kadın, 36'sı (%50,7) erkek hastalardan oluşmaktadır.

CH olanların ortalama yaşı 42,9±13,9 iken, ÜK'i olanlarda 44,9±13,5'tir. CH tanısı olan hastaların ortalama tanı yaşı ise 35,0±13,0 iken, ÜK tanısı olan hastalarda bu ortalama 35,5±12,4 olarak hesaplanmıştır.

Kliniğimizde bu hastaların ortalama hastalık takip süresi CH hastalarında 99,1±66,6 ay, ÜK hastalarında ise bu süreç 122,7±68,6 ay olarak hesaplanmış olup, iki grup arasında takip süresi açısından fark olduğu saptanmıştır (***p=0,014***).

İnflamatuar bağırsak hastalığı olan ve biyolojik ajan kullanımı olan hastaların komorbiditeleri verilmiştir (Tablo 4.1). DM varlığı CH olan hastalarda %7,4, ÜK hastalığı olanlarda ise %18,3 olarak saptanmıştır. ÜK hastalarında DM eşlik etme oranı CH hastalarına göre belirgin yüksek saptanmıştır (***p=0,013***). CH ve ÜK hastaları arasında diğer komorbiditelerin görülme sıklıkları açısından fark saptanmamıştır (Tablo 4.1).

Çalışmaya alınan hastaların %56,3'ünde (N: 116/206) sigara kullanma öyküsü bulunmaktadır. CH tanılı hastaların %64,4'ünde (N: 94/146), ÜK tanılı hastaların ise %36,7'sinde (N: 22/60) sigara kullanma öyküsü vardır (Tablo 4.1). CH tanılı hastalarda sigara kullanım oranın daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır (***p<0,001***).

İBH tanısı olan ve biyolojik ajan kullanan CH tanılı hastaların %12,3'ü ve ÜK tanılı hastaların %2,8'inde tanı öncesi dönemde apendektomi öyküsü olduğu görülmüştür ve her iki hastalık grubu arasında fark saptanmıştır (***p=0,027***). Tanı konulmasından sonra İBH nedenli cerrahi öyküsü olan %39,9 CH tanılı hasta varken,

%11,3 ÜK tanılı hasta mevcuttur. CH tanılı hastalarda İBH nedenli cerrahi öyküsünün daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır ***(p<0,001).***

Tablo 4.1: Biyolojik Tedavi Kullanan İnflamatuar Bağırsak Hastalarının Demografik ve Epidemiyolojik Özellikleri

	Crohn hastalığı n=163(%69,7)	Ülseratif Kolit n=71(%30,3)	p değeri
Yaş, (yıl, ortalama ± SS) (yıl)	42,9±13,9	44,9±13,5	0,317
Cinsiyet, n(%) - Erkek - Kadın	 99(60,7) 64(39,3)	 36(50,7) 35(49,3)	 0,153
Tanı yaşı, (yıl, ortalama ± SS) (yıl)	35,0±13,0	35,5±12,4	0,815
Hastalık takip süresi, (ay, ortalama ± SS)	99,1±66,6	122,7±68,6	***0,014***
Komorbiditeler, - DM, n (%) - Hipertansiyon, n (%) - KBH, n(%) - ASKH/SVO, n(%) - Astım/KOAH, n(%) - Romatizmal hastalık, n(%) - Malignite, n(%) • Hematolojik • Solid	 12(7,4) 21(12,9) 7(4,3) 7(4,3) 15(9,2) 48(29,4) 3(1,8) 1(0,6) 2(1,2)	 13(18,3) 14(19,7) 2(2,8) 5(7,0) 9(12,7) 25(35,2) 3(4,2) 0(0) 3(4,2)	 ***0,013*** 0,178 0,727 0,381 0,421 0,382 0,280
Sigara içiciliği, n(%) - Hiç içmemiş - İçme öyküsü var	 52(35,6) 94(64,4)	 38(63,3) 22(36,7)	 ***<0,001***
İBH nedenli cerrahi öyküsü, n(%)	65(39,9)	8(11,3)	***<0,001***
Appendektomi öyküsü, n(%)	20(12,3)	2(2,8)	***0,027***
Ekstraintestinal manifestasyonlar, n(%) - Üveit - PSK, n(%) - Spondilartropati ▪ Periferik SpA ▪ AxSpA - Deri Bulgusu ▪ Eritema nodozum ▪ Pyoderma gangrenozum	 4(2,4) 5(3,0) 68(41,7) 37(22,7) 31(19,0) 5(3,0) 4(2,4) 1((0,6)	 6(8,4) 1(1,4) 31(43,7) 12(16,9) 19(26,8) 3(4,2) 2(2,8) 1(1,4)	 ***0,037*** 0,670 0,782 0,701
Mortalite, n(%)	4(2,4)	1(1,4)	1,0

4.2 İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA TANI ANINDAKİ İNTESTİNAL MANİFESTASYONLAR VE LABORATUVAR BULGULARI

Çalışmaya alınan hastaların tanı anındaki klinik ve laboratuvar bulguları tablo 4.2.1'de verilmiştir. CH tanılı hastalarda başvuru anında karın ağrısı bulunma oranı, ÜK olanlara göre daha yüksek saptanmıştır (%80,4 vs. %57,7, ***p<0,001***). CH hastalarında sistemik semptomlar, perianal hastalık, fistül/apse varlığı daha yüksek oranda saptanmıştır (***p=0,05, p=0,007, p<0,001,*** sırasıyla). Başvuru anında ishal görülme oranı ise ÜK ile takipli hastalarda daha sık oranda saptanmıştır (%90,1 vs. %68,1, ***p<0,001***)

Çalışmaya alınan hastaların tanı anındaki laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde ise CH tanılı hastalarda C-reaktif protein düzeyi daha yüksek bulunmuştur (39,2±48,6 vs. 23,5±29,4, ***p=0,015).*** Diğer tanı anı laboratuvar bulguları ise her iki grup arasında benzer olduğu saptanmıştır (Tablo 4.2.1).

Tablo 4.2.1: Biyolojik Tedavi Kullanan İnflamatuar Bağırsak Hastalarının Tanı Anındaki İntestinal Manifestasyonları ve Laboratuvar Bulguları

	Crohn hastalığı n=163(%69,7)	Ülseratif Kolit n=71(%30,3)	P değeri
Tanı anındaki intestinal manifestasyonlar, n(%)			
- Karın ağrısı	131(80,4)	41(57,7)	***<0,001***
- Kusma	13(8)	3(4,2)	0,403
- İshal	111(68,1)	64(90,1)	***<0,001***
▪ Sulu ishal	58((35,6)	10(14,1)	
▪ Kanlı ishal	40(24,5)	45(63,4)	
▪ Mukuslu ishal	7(4,3)	1(1,4)	
▪ Kanlı mukuslu ishal	6(3,7)	8(11,3)	
- Sistemik semptomlar	39(23,9)	9(12,7)	***0,050***
- Fistül / apse varlığı	73(44,8)	11(15,5)	***<0,001***
- Perianal hastalık	35(21,5)	5(7,0)	***0,007***
Hemoglobin düzeyi; (gr/dL,ortalama ± SS)	12,4±2,1	12,3±2,3	0,719
Lökosit sayısı; (bin/mm^3, ortalama ± SS)	10,0±4,5	9,2±3,2	0,171
Trombosit sayısı; (bin/mm^3, ortalama ± SS)	377,3±129,7	348,5±119,8	0,123
Eritrosit sedimentasyon hızı; (mm/saat, ortalama ± SS)	28,0±21,1	25,7±17,0	0,442
C-Reaktif protein düzeyi; (mg/L, ortalama ± SS)	39,2±48,6	23,5±29,4	***0,015***
Albümin; (gr/dL, ortalama ± SS)	3,86±0,77	3,97±0,68	0,345

Çalışmaya alınan hastaların hastalığa göre gastrointestinal tutulum tipleri tablo 4.2.2'te verilmiştir. ÜK'de en sık tutulum tipi pankolit (%42,4) iken, CH'da ileokolonik (%56,4) tutulumdur (Tablo 4.2.2).

Tablo 4.2.2: Biyolojik Tedavi Kullanan Crohn ve Ülseratif Kolit Hastalarının Tanı Anındaki Bağırsak Tutulum Tipleri

	Tutulum oranları
Crohn hastalığı, n(%)	
- Üst gastrointestinal sistem tutulumu	10(6,1)
- İleal tutulum (Terminal ileum ve ileoçekal valv)	51(31,3)
- İleokolonik	92(56,4)
- Kolonik	19(11,6)
Ülseratif kolit, n(%)	
- Proktit	4(5,6)
- Proktosigmoidit (distal kolit)	11(15,5)
- Sol kolit	15(21,1)
- Ekstensif kolit	11(15,5)
- Pankolit	30(42,2)

4.3 İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALARINDA EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Kohortumuzda en az bir EİM bulunduran hasta oranı (N=110, %47) olarak saptandı. EİM olan ve olmayan hastalar arasında CH ve ÜK oranları benzerdi (Tablo 4.3). EİM olan ve olmayan hastalar arasında yaş (44,3±12,3 vs. 42,8±15) ve tanı yaşı (35,3±11,5 vs. 35,1±13,9) açısından fark saptanmadı (p=0,396, p=0,921, sırasıyla). EİM olan hastalar kadın cinsiyet oranı belirgin olarak yüksekti (%51,8 vs. %33,9, ***p=0,008).*** EİM olan hastalarda hastalık takip süresi daha uzundu ***(p=0,004).*** EİM olan ve olmayanlar arasında sigara içiciliği ile İBH nedenli cerrahi öyküsü açısından fark saptanmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Biyolojik Tedavi Kullanan İnflamatuar Bağırsak Hastalarında Ekstraintestinal Tutulumu Etkileyen Faktörler

	Ekstraintestinal tutulumu var n=110 (%47)	Ekstraintestinal tutulumu yok n=124(%53)	*P değeri*
İBH tanısı, n(%) *-Crohn hastalığı* *-Ülseratif kolit*	 77(70) 33(30)	 86(69,3) 38(30,7)	1,0
Yaş, (Ortalama ± SS) (yıl)	44,3±12,3	42,8±15	0,396
Tanı yaşı, (Ortalama ± SS) (yıl)	35,3±11,5	35,1±13,9	0,921
Hastalık takip süresi, (Ortalama ± SS) (ay)	119,9±73,8	94,3±60,1	***0,004***
Cinsiyet, n(%) - Erkek - Kadın	 53(48,2) 57(51,8)	 82(66,1) 42(33,9)	***0,008***
Sigara içiciliği, - Hiç içmemiş - İçme öyküsü var	 45(43,7) 58(56,3)	 45(43,7) 58(56,3)	1,0
İBH nedenli cerrahi öyküsü, n(%) - Appendektomi öyküsü	34(30,9) 7(6,4)	39(31,5) 15(12,1)	0,914 0,202
Romatolojik Hastalık, n(%)	69(62,7)	4(3,2)	***<0,001***

4.4 İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA TEDAVİ

Biyolojik başlanması öncesi dönemde sistemik steroid kullanımı ÜK tanılı hastalarda CH göre daha yüksek oranda olduğu saptandı (%69 vs. %43, ***p<0,001).*** Azatiyopürin, 5-ASA preparatları, metotreksat ve kalsinörin inhitörleri açısından her iki grup arasında fark saptanmadı (Tablo 4.4.1).

Tablo 4.4.1: Biyolojik Tedavi Kullanan İnflamatuar Bağırsak Hastalarında Tanı Öncesi Dönemde Kullanılan İlaçlar ve Tanıdan Biyolojik İlaç Başlanana Dek Geçen Süre

	Crohn hastalığı n=163(%69,7)	Ülseratif Kolit n=71(%30,3)	P değeri
Biyolojik tedavi öncesi dönemde kullanılan ilaçlar, n(%)	160(98,2)	71(100)	
- Sistemik steroid	69(43,1)	49(69)	***<0,001***
- Azatiyopürin	139(86,9)	54(76)	0,06
- 5- ASA preparatları (oral ve rektal)	150(93,8)	70(98,6)	0,208
- Metotreksat	20(12,5)	8(11,3)	0,963
- Kalsinörin inhibitörleri	4(2,5)	2(2,8)	1,0
Tanı anından biyolojik ilaç başlanılmasına kadar geçen süre; (medyan, min-max) (ay)	23 (0-312)	44(0-318)	***<0,001***

Kohortumuzda tanı anından biyolojik ilaç başlanılmasına kadar geçen süre ÜK tanılı hastalarda 44(0-318) ay iken, CH'da bu süre daha kısa ve 23(0-312) ay olarak saptandı (Tablo 4.4.1, ***p<0,001*****).**

Çalışmaya dahil edilen ÜK ve CH tanılı hastalarda, biyolojik öncesi dönemde kullanılan ilaçların, ilk biyolojik ajanın devamlılık süresine üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir (Tablo 4.4.2). Biyolojik öncesi kullanılan herhangi bir tedavinin, ilk biyolojik ajanla devamlılık süresi üzerinde bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Tablo 4.4.2: İnflamatuar Bağırsak Hastalarında Biyolojik Öncesi Dönemde Kullanılan İlaçlara Göre İlk Biyolojik İlaçla Devamlılık Süreleri

Biyolojik öncesi dönemde kullanılan ilaçlar	Crohn hastalığı ilk biyolojik medyan devamlılık süresi n=163 (%69,7)	Ülseratif Kolit ilk biyolojik medyan devamlılık süresi n=71 (%30,3)
- Sistemik steroid	24 (3-124)	18 (0-107)
- Rektal steroid	22 (1-91)	18,5 (7-52)
- Azatiyopürin	23 (1-124)	20 (0-128)
- 5- ASA preparatları (oral ve rektal)	24 (1-124)	17(0-128)
- Metotreksat	32 (5-122)	21,5(5-84)
- Kalsinörin inhibitörleri	48 (29-52)	49(19-79)

**Tablodaki hiçbir ilaç için alanlar ve almayanlar arasında anlamlı fark yoktur.*

CH'da %76,7'si tedavi yanıtsızlığı, %23,3'ü ise önceki tedavilere bağlı yan etki nedenli biyolojik tedaviye geçiş yaptığı saptandı. ÜK tanılı hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %78,9 ve %21,1'dir (Tablo 4.4.3). İki grup arasında biyolojiğe geçiş nedenleri açısından fark tespit edilmedi (p=0,844).

Tablo 4.4.3: İnflamatuar Bağırsak Hastalarında Biyolojik Ajana Geçiş Nedenleri

	Crohn hastalığı n=163(%69,7)	Ülseratif Kolit n=71(%30,3)	P değeri
Biyolojiğe geçiş nedeni, n(%) - Tedavi yanıtsızlığı	125 (76,7)	56 (78,9)	0,844
- Biyolojik öncesi tedavide yan etki	38 (23,3)	15 (21,1)	

Çalışmaya dahil edilen hastaların birinci basamak biyolojik ajan kullanımı ile ilgili veriler Tablo 4.4.4'de verilmiştir. CH'da hastaların tümünde ilk tercih biyolojik ilaç TNFi (TNF inhibitörü) iken, ÜK tanılı hastalarda ise birinci basamakta 66 hastada (%93.0) TNFi tercih edilmiştir. Hastaların geri kalanında ise (n: 5, %7) vedolizumab ilk basamakta tercih edilen ilaç olmuştur. Birinci basamak tedavide vedolizumab kullanımı açısından iki grup arasında fark saptandı ***(p=0,003).***

Tablo 4.4.4: İnflamatuar Bağırsak Hastalarında Birinci Basamak Biyolojik Ajan Kullanımları İle İlgili Veriler ve Biyolojik İlaç Kullanım Sayısı

	Crohn hastalığı n=163(%69,7)	Ülseratif Kolit n=71(%30,3)	P değeri
Birinci basamak biyolojik tedavide kullanılan ilaçlar, n(%)			
❖ TNF inhibitörleri, n(%)	163 (100)	66(93,0)	0,512
➢ Adalimumab	72 (44,2)	33(50)	0,816
➢ İnfliksimab	86 (52,8)	33(50)	0,640
➢ Sertolizumab	3 (1,8)	0(0)	0,905
➢ Diğer TNF inhibitörleri	2 (1,2)	0(0)	
❖ Vedolizumab, n(%)	0 (0)	5 (7,0)	***0,003***
❖ Ustekinumab, n(%)	0 (0)	0 (0)	
❖ JAK inhibitörleri, n(%)	0 (0)	0 (0)	
Birinci basamak biyolojik ilaç devamlılık süresi, (medyan, min-max) (ay)	25(1-124)	17(0-128)	0,101
- İnfliksimab	23(1-122)	24(1-128)	0,974
- Adalimumab	26(1-124)	17(0-85)	0,074
Biyolojik ilaç kullanımı sayısı, n(%)			
- Bir biyolojik ajan	89(54,6)	37(52,1)	
- İki biyolojik ajan	34(20,9)	22(31,0)	0,176
- Üç ve üzeri biyolojik ajan	40(24,5)	12(16,9)	

Kohortumuzdaki hastaların birinci basamak biyolojik ilaçla devamlılık süreleri verilmiştir (Tablo 4.4.4). Crohn hastalarında ilk biyolojik ilaçta medyan devamlılık süresi 25 (min-max, 1-124) ay olarak saptandı. Ülseratif kolit hastalarında ise bu süre 17 (min-max, 0-128) aydı. İki hastalık arasında birinci biyolojik ilaç devamlılık süresi açısından fark saptanmadı (p=0,101). Her iki hastalık için totalde kullanılan biyolojik ilaç sayısı tablo 4.4.4'de verilmiştir. Total biyolojik sayısı açısından her iki grup arasında fark saptanmamıştır (p=0,176).

Tablo 4.4.5: İnflamatuar Bağırsak Hastalarında Kullanılan Toplam Biyolojik Ajan Sayısı

	Crohn hastalığı n=163(%69,7)	Ülseratif Kolit n=71(%30,3)	P değeri
Biyolojik ilaç kullanımı sayısı, n(%)			
- Bir biyolojik ajan alan	89(54,6)	37(52,1)	0,835
- İki biyolojik ajan alan	34(20,9)	22(31,0)	0,133
- Üç biyolojik ajan alan	20(12,3)	6(8,5)	0,530
- 4 biyolojik ajan alan	17(10,4)	1(1,4)	***0,035***
- 5 biyolojik ajan alan	1(0,6)	5(7)	***0,016***
- 6 biyolojik ajan alan	2(1,2)	0(0)	0,869

İBH olan hastalar hastalık tiplerine göre kullanılan biyolojik ajan sayıları tablo 4.4.5'da verildi. Bir biyolojik ilaç kullanan hasta sayısı CH için %54,6 (n=89), ÜK için ise %52,1 (n=37)'di. Dört ve beş biyolojik ajan kullanan hasta sayısı CH olanlarda ÜK hastalarına göre daha fazla saptandı (sırasıyla ***p= 0,035 ve p=0,016***).

4.5 İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA İLK BİYOLOJİK TEDAVİ DEVAMLILIĞINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

İBH olan hastalarda bir biyolojik ajan kullanan olgular ile çoklu biyolojik ajan kullanan olgular karşılaştırıldı ve ilk biyolojik ilacın devamlılığına etkili faktörler araştırıldı (Tablo 4.5). CH olan kadınlarda ve EİM olanlarda daha sık çoklu biyolojik ajan kullanımının olduğu görüldü (sırasıyla ***p= 0,010 ve p = 0,028***) Diğer faktörler açısından iki grup arasında fark saptanmadı (Tablo 4.5). ÜK ve CH olanların her ikisinde de tanı anındaki hastalık aktivasyon skorunun çoklu biyolojik kullanımıyla ilişkisinin olmadığı saptandı. Diğer faktörler açısından iki grup arasında farklılık saptanmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: İnflamatuar Bağırsak Hastalarında Kullanılan İlk Biyolojik İlacın Devamlılığı İle İlişkili Faktörler

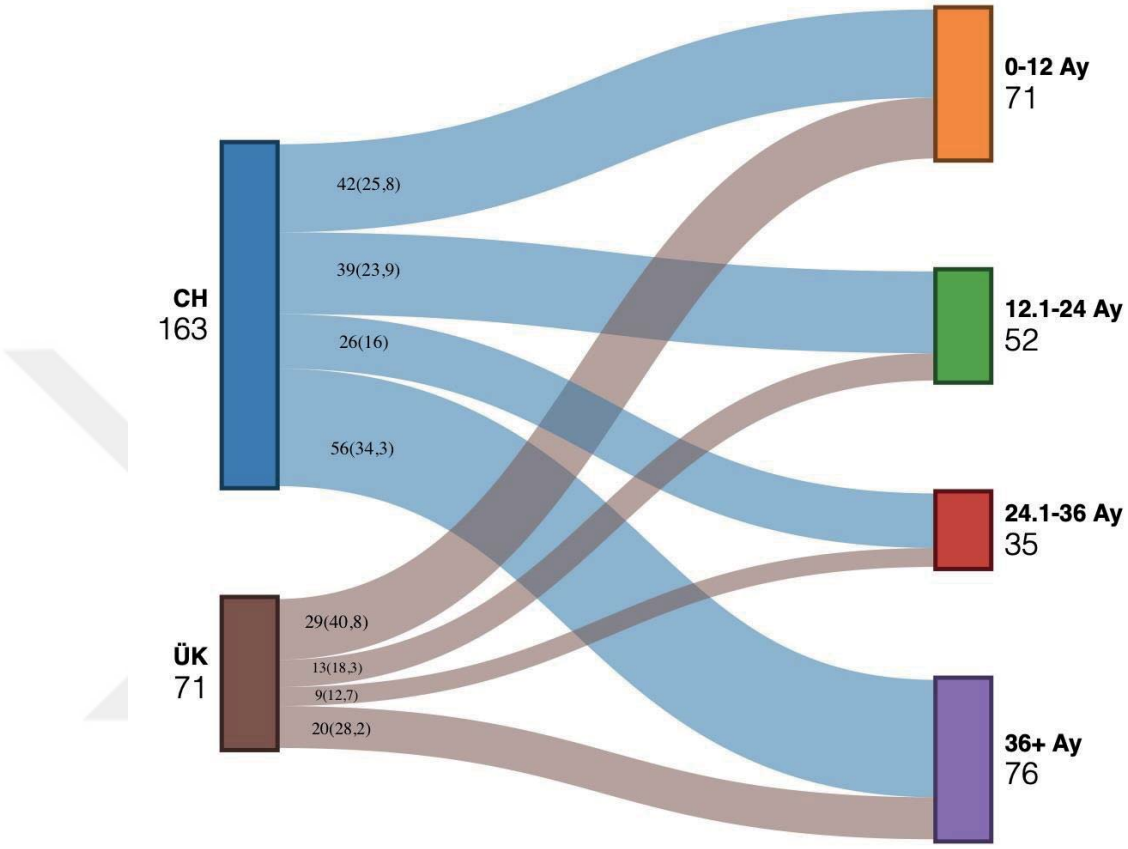
	Crohn hastalığı n=163(%69,7)		p değeri	Ülseratif Kolit n=71(%30,3)		p değeri
	1 biyolojik tedavi alan n=89(%54,6)	>1 biyolojik tedavi alan n=74(%45,4)		1 biyolojik tedavi alan n=37(%52,1)	>1 biyolojik tedavi alan n=34(%47,9)	
Yaş, (yıl, ortalama ± SS)	42,3±14,7	43,7±12,8	0,501	45,1±12,1	44,7±15,0	0,894
Cinsiyet, n(%) -Kadın -Erkek	27(30,3) 62(69,7)	37(50) 37(50)	***0,010****	17(45,9) 20(54,1)	18(52,9) 16(47,1)	0,556
Tanı yaşı, (yıl, ortalama ± SS)	35,9±13,9	34,0±12,0	0,375	36,4±11,8	34,4±13,2	0,510
Sigara içiciliği, n(%) -Hiç içmemiş -İçme öyküsü var	33(41,3) 47(58,7)	19(28,8) 47(71,2)	0,118	19(65,5) 10(34,5)	19(61,3) 12(38,7)	0,734
Tanı anı hemoglobin düzeyi; (gr/dL,ortalama ± SS)	12, 4±2,25	12,3±2,0	0,656	12,3±2,4	12,2±2,2	0,959
Tanı anı CRP değeri, mg/L (ortalama ± SS)	45,95±55,0	30,95±38,1	0,055	23,3±27,8	23,7±31,6	0,951
Tanı anı albümin düzeyi, mg/L (ortalama ± SS)	3,9±0,8	3,83±0,73	0,591	3,9±0,8	4,0±0,6	0,600
Tanı anı hastalık aktivasyon skoru, n(%) -Crohn hastalığı için CDAI • Hafif (150-220) • Orta (220-450) • Ağır (>450) -Ülseratif kolit için MAYO skoru • Hafif (3-5) • Orta(6-10) • Ağır(11-12)	 30(33,7) 56(62,9) 3(3,4) -	 29(39,2) 41(55,4) 4(5,4) -	 0,575 -	 - 7(18,9) 17(45,9) 13(35,2)	 - 14(41,2) 12(35,3) 8(23,5)	 - 0,118
EİM varlığı, n(%)	34(38,2)	41(55,4)	***0,028****	16(43,2)	16(47,1)	0,747
CH'da tanı anında kötü prognostik faktör varlığı, n(%)	68(76,4)	53(71,6)	0,487	-	-	-
Biyolojik tedavi öncesinde kullanılan ilaçlar, n(%) - Sistemik steroid - Rektal steroid - Azatiyopürin - 5- ASA preparatları - Metotreksat - Kalsinörin inhibitörleri	 30(33,7) 19(21,4) 73(82,0) 83(93,3) 5(5,6) 0(0)	 39(52,7) 22(29,7) 66(89,2) 67(90,5) 15(20,3) 4(5,4)	 0,323 0,779 0,470 0,103 ***0,042*** 0,135	 29(78,4) 4(10,8) 30(81,1) 36(97,3) 3(8,1) 1(2,7)	 20(58,8) 4(11,8) 24(70,6) 34(100) 5(14,7) 1(2,9)	 0,490 1,0 0,903 0,707 0,555 1,0

4.6 İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA BİYOLOJİK AJAN BAŞLAMA ZAMANLAMASI İLE İLK BİYOLOJİK İLAÇ DEVAMLILIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

İBH hastalarında tanı anından ilk biyolojik kullanımına kadar geçen süreye göre birinci biyolojik ilacın devamlılık sürelerinin karşılaştırılması tablo 4.6.1'de verilmiştir. Analiz için eşik zaman değerleri 12, 18, 24 ve 36 ay olarak belirlendi. Hastalar tüm eşik zaman değerlerine göre tanıdan ilk biyolojik başlanana kadar geçen süreye göre eşik zaman altı/üstü olmak üzere kategorize edildi. Bu gruplar ilk biyolojik ilaç devamlılık süreleri median değerlerine göre karşılaştırıldı (Tablo 4.6.1) Hem CH için hem de ÜK tüm eşik zaman değerlerine için medyan birinci biyolojik ilaç devamlılık süresi açısından fark saptanmadı (Tablo 4.6.1).

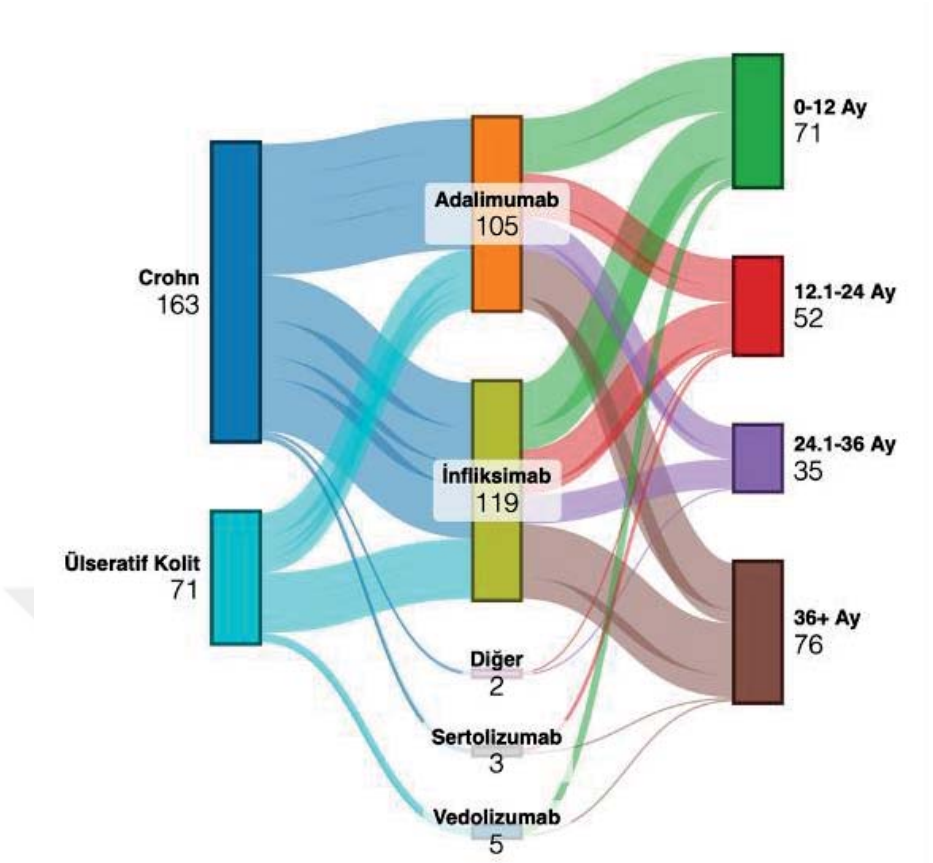
Tablo 4.6.1: İnflamatuar Bağırsak Hastalarında Tanı Anından Biyolojik İlaç Başlangıcına Kadar Geçen Sürenin İlk Biyolojik İlaç Devamlılık Süreleri İle İlişkisi

Hastalık tanısı ile biyolojik tedavi başlangıcına kadar geçen süre	Crohn hastalığı n=163(%69,7)	p değeri	Ülseratif Kolit n=71(%30,3)	p değeri
- <12 ay olanlarda ilk ilaç devamlılık süresi (medyan, min-max) (ay)	22,5(3-122)	0,926	7(1-128)	0,112
- >12 ay olanlarda ilk ilaç devamlılık süresi (medyan, min-max) (ay)	25(1-124)		21(0-107)	
- <18 ay olanlarda ilk ilaç devamlılık süresi (medyan, min-max) (ay)	24(1-122)	0,996	9(1-128)	0,274
- >18 ay olanlarda ilk ilaç devamlılık süresi (medyan, min-max) (ay	25(1-124)		20(1-128)	
- <24 ay olanlarda ilk ilaç devamlılık süresi (medyan, min-max) (ay)	23(1-122)	0,746	11(1-128)	0,698
- >24 ay olanlarda ilk ilaç devamlılık süresi (medyan, min-max) (ay	25,5(1-124)		18,5(1-128)	
- <36 ay olanlarda ilk ilaç devamlılık süresi (medyan, min-max) (ay)	24(1-122)	0,891	19(1-128)	0,590
- >36 ay olanlarda ilk ilaç devamlılık süresi (medyan, min-max) (ay >36 ay	25(1-124)		16,5(1-128)	



Figür 1: İnflamatuar Bağırsak Hastalarının İlk Kullandıkları Biyolojik Ajanların Kategorik Olarak Yıllara Göre Devamlılıklarını Gösteren Sankey Diagramı

Figür 1'deki sankey diyagramında inflamatuar bağırsak hastalığı ile takipli hastaların ilk kullandıkları biyolojik ajanların devamlılık süreleri kategorik olarak verilmiştir. 0-12 ay, 13-24 ay, 25-36 ay ve >36 ay için ilaç devam oranları sırasıyla CH için %25.8, %23.9, %16.0, %34.3 saptanmışken, ÜK için ise %40.8, %18.3, %12.7, %28.2 olarak saptanmıştır.



Figür 2: İnflamatuar Bağırsak Hastalarının İlk Biyolojik Ajan Tercihleri ve İlk Biyolojik Ajan Türlerine Devamlılık Sürelerinin Dağılımını Gösteren Sankey Diagramı

Figür 2'deki sankey diagramında ise biyolojik başlanan İBH tanılı hastaların ilk kullandıkları biyolojik ajan türlerine göre tedavi devamlılık süreleri 0–12 ay, 12.1–24 ay, 24.1–36 ay ve ≥36 ay olarak verilmiştir.

Biyolojik ilaç kullanan inflamatuar bağırsak hastalığı ile takipli hastaların tanı anından biyolojik ilaç başlangıcına kadar geçen sürelerin aylara göre gruplamaları ve ilaç devamlılık süreleri ile ilişkisi verilmiştir (Tablo 4.6.2). Tanıdan ilk biyolojik başlanana kadar geçen süre 0-12 ay, 13-24 ay, 25-36 ay ve >36 ay olacak şekilde hem ÜK hem de CH için hastalar 4 farklı gruba ayrıldı ve ilk biyolojik ajan devamlılık süreleri karşılaştırıldı. Her iki hastalık ve dört grup için ilk biyolojik ajan medyan devamlılık süresi benzer saptandı (CH için p=0.867, ÜK için p=0.137).

Tablo 4.6.2: İnflamatuar Bağırsak Hastalarının Tanı Anından Biyolojik İlaç Başlangıcına Kadar Geçen Sürelerin Aylara Göre Gruplamaları ve İlk Biyolojik İlaç Devamlılık Süreleri İle İlişkisi

Hastalık tanısı ile biyolojik tedavi başlangıcına kadar geçen süre	Crohn hastalığı n=163(%69,7)	p değeri	Ülseratif Kolit n=71(%30,3)	p değeri
- ≤12 ay olanlarda ilk ilaç devamlılık süresi (medyan, min-max) (ay)	22,5(3-122)	0,867	7(1-128)	0,137
- 13-24 ay olanlarda ilk ilaç devamlılık süresi (medyan, min-max) (ay)	25(1-76)		52(6-76)	
- 25-36 ay olanlarda ilk ilaç devamlılık süresi (medyan, min-max) (ay)	24,5(9-91)		36(1-85)	
- >36 ay olanlarda ilk ilaç devamlılık süresi (medyan, min-max) (ay >36 ay	25,5(1-124)		16,5(0-107)	

İBH ile takipli hastaların ikinci basamak biyolojik ilaç kullanımları ile ilgili veriler verilmiştir (Tablo 4.6.3). CH'da ikinci basamak biyolojik tedavide TNFi 52 hastada (%70.3), ustekinumab 15 hastada (%20.3), vedolizumab 6 hastada (%8.1) tercih edilmişti. ÜK hastalarında ise ikinci tercih biyolojik ajan 19 hastada (%55.9) TNFi iken, 11 hastada (%32.4) vedolizumab, 3 hastada (%8.8) ustekinumabtı. Her iki kohortta da sadece bir hastada JAK inhibitörleri ikinci basamakta tercih edilmişti. ÜK hastalarında CH'a göre ikinci tercih biyolojik ajan olarak vedolizumabın daha sık kullanıldığı görüldü (%32.4 vs. %8.1, ***p=0.001***). CH hastalarında ikinci tercih biyolojik ajan median devamlılık süresi TNFi için 22,5 ay (3-109 ay) iken, diğer biyolojik ajanlarda 16,5 ay (1-32 ay) olarak saptandı (***p=0,028***). ÜK hastlarında ise ikinci biyolojik ilaç devamlılık süresi TNFi için 22 ay (4-78 ay iken), diğer

biyolojikler için median devamlılık süresi 20 ay (3-56 ay) olarak saptandı (p = 0,088).

Tablo 4.6.3: İnflamatuar Bağırsak Hastalarının İkinci Basamak Biyolojik İlaç Kullanımları İle İlgili Veriler

	Crohn hastalığı n=74	Ülseratif Kolit n=34	P değeri
İkinci basamak biyolojik tedavide kullanılan ilaçlar, n(%)			
❖ TNF inhibitörleri, n(%)	52(70,3)	19(55,9)	0,213
➢ Adalimumab	21(40,4)	8(42,1)	0,213
➢ İnfliksimab	25(48,1)	8(42,1)	0,777
➢ Sertolizumab	6(11,5)	1(5,3)	0,486
➢ Diğer TNF inhibitörleri	0(0)	2(10,5)	0,213
❖ Vedolizumab, n(%)	6(8,1)	11(32,4)	***0,001***
❖ Ustekinumab, n(%)	15(20,3)	3(8,8)	1,0
❖ JAK inhibitörleri, n(%)	1(1,3)	1(2,9)	1,0
İkinci basamak biyolojik ilaç grubuna göre devamlılık süresi, (medyan, min-max) (ay)			
▪ TNF inhibitörü alanlar	22,5(3-109)[¶]	22(4-78)[§]	
▪ Diğer	16,5(1-32)	20(3-56)	

[¶]CH nedeniyle ikinci basamakta TNF inhibitörü ve diğer biyolojik ajanlar karşılaştırıldı. ***p=0,028***

[§] ÜK nedeniyle ikinci basamakta TNF inhibitörü ve diğer biyolojik ajanlar karşılaştırıldı. p=0,088.

5. TARTIŞMA

Biyolojik ajanların kullanılması ile İBH yönetiminde önemli bir değişim yaşanmıştır. Süreç içerisinde İBH tedavi yaklaşımı, geleneksel "step-up" tedavi yönteminden, "erken müdahale" odaklı "top-down" bir stratejiye doğru değişmektedir [121]. Ancak geri ödeme ve sigorta sistemleri kuralları nedeni ile step-up tedavi yöntemi ön planda tercih edilmektedir. Etkili hastalık modifiye edici tedavilerin başlanması gecikmekte, bu da ilerleyici inflamasyon ve geri dönüşümsüz yapısal bağırsak hasarına neden olduğu bilinmektedir. Ancak erken dönemde biyolojik ajanların kullanılmasının etkili olduğu bir "fırsat penceresi" kavramı henüz tam olarak kabul görmemektedir [121]. Bu retropsektif çalışmada 163 CH ile 71 ÜK hastasının ilk tanıdan biyolojik ilaç kullanımına kadar geçen süre değerlendirildi ve biyolojik ilaçlara erken başlamanın ilk biyolojik ilaç devamlılık süresine etkisi olmadığı saptandı.

CH uzun süre devam eden transmural inflamasyon, striktür, fistül ve apse gibi komplikasyonlara yol açabilir. Yetersiz kontrol edilen ÜK ise hastane yatış riskini artırır ve kolektomi ile kolorektal kanser gelişimine neden olabilir [122]. Etkili tedavi seçeneklerinin mevcut olmasına rağmen, biyolojik tedaviye başlanması için en uygun zamanlama hâlâ net olarak belirlenememiştir [122]. Ancak önceki çalışmalar, hastalık süresi daha kısa olan CH'da biyolojik tedavilere kısa vadeli klinik yanıt oranlarının arttığını, ancak ülseratif kolit (ÜK) hastalarında böyle bir iyileşmenin gözlenmediğini göstermiştir [123-125]. Gerçek Dünya Verisi niteliğinde olan kohort verilerimizde ise tanı anında hastalık aktivasyon skorları benzer olan ancak farklı zamanlarda ilk biyolojiğe başlamış hasta grupları karşılaştırıldı. Hem CH için hem de ÜK hastaları için ilk biyolojik ilaç devamlılık süresinin benzer olduğunu ve çoklu biyolojik kullanımının kadın ve ekstraintestinal manifestasyonları olan hastalarda daha sık olduğu gözlenmiştir.

CH'da TNFi'lerine yanıtın, hastalık süresi kısa olan hastalarda uzun süredir hastalığı olanlara kıyasla daha iyi olup olmadığı, retrospektif gözlemsel çalışmalar ve klinik çalışmaların posthoc analizleriyle araştırılmıştır. Bu çalışmaların bazılarında böyle bir olumlu ilişki bulunmuşken [124,126-129], bazılarında ise bulunmamıştır [130-133]. İBH hastalarında kullanımı onaylanmış biyolojiklerle yapılmış plasebo

kontrollü 25 çalışmanın derlendiği bir meta-analizde Ben-Horin ve ark. [125], 6168 CH ve 3227 ÜK hastasını değerlendirmiş. Erken ve geç başlangıç için eşik zaman ise 18 ay kabul edilmiş. Bu çalışmada CH'da erken biyolojiklere erken başlamanın remisyon indüksiyonundaki başarıyı artırdığı görülmüştür. Ancak plaseboya randomize edilen Crohn hastalarında da benzer bir patern gözlemlenmekle birlikte; kısa ve uzun hastalık süresine sahip hastalar arasında tedavi/plasebo oranı açısından oransal bir farklılık bulunmadı. Buna karşılık, ÜK hastalarında hastalık süresi ile klinik sonuçlar arasında böyle bir ilişki kurulamamıştır.

Ben-Horin ve ark. [125] yaptığı meta-analize dahil edilen çalışmalarda hastaların kısa hastalık süreleri için kullanılan eşik zamanları ve çalışmaların birincil sonuçları da farklılık göstermektedir. Bu çalışmada birincil sonuç remisyon indüksiyonu sonuçlarına odaklanmıştır [125]. Erken biyolojik tedavinin klinik remisyon gibi kısa dönem sonuçlar üzerindeki etkisini inceleyen çok sayıda meta-analiz bulunmasına rağmen, uzun dönem sonuçlar daha az çalışılmıştır. Remisyon indüksiyonu terimi İBH'ların kronik tekrarlayıcı progresif hastalıklar olması nedeniyle tam olarak geniş perspektifi gösterememektedir. Bunun yerine bizim çalışmamızda biyolojik ilaç devamlılık süresi ya da yetersiz yanıt/progresyon nedeni ile değişim birincil sonuç olarak kabul edilmiştir. Bu şekilde kohortumuzun değerlendirilmesinde; sadece hastalık aktivasyon skorları, akut faz reaktanları ya da endoskopik sonuçlara odaklanılması yerine remisyon ya da düşük hastalık aktivitesinin bir göstergesi olan ilaç devamlılık süresine odaklanılmıştır.

Panaccione ve ark. yaptığı [134] bir çalışmada orta-ağır CH'nın adalimumab-plasebo ile karşılaştırıldığı 10 çalışmanın havuzlanmış verisi analiz edilmiştir. Remisyon oranları <1 yıl olan subgrupta %45.8, ≥1–<2 yıl grubunda %31.0, 2–≤5 yıl grubunda ise %23.1, >5 yıl grubunda ise %23.6 olarak saptanmıştır. <1 yıl hastalık süresi olan hastalarda en yüksek etkinlik yanıtları gözlemlenmiş ve hastalık süresi alt grupları arasında remisyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Kohortumuzda ise CH için <12 ay başlanılan hastalarda ilaç devamlılığı median 22,5 ay (3-122ay), 13-24 ay için 25 ay(1-76), 25-36 ay için 24,5 ay (9-91), >36 ay için ise 25,5 ay(1-124) olarak hesaplanmış ve benzer bulunmuştur. Çalışmamızın dizaynı İBH ilk tanı dönemine göre biyolojik başlanma kararının

verilmesine yöneliktir ve sadece bu döneme ait hastalık aktivite skorları kaydedilmiştir. Biyolojik başlandığı döneme ait olan hastalık aktivasyon skorları verilerimiz arasında bulunmamaktadır. Sonuç olarak biyolojik başlama dönemi için hafif ve orta – ağır CH ayırımı yapamamaktayız. Bu farklılığın altında yatan sebep olabilir.

ÜK'da anti-TNF tedavinin başlanması için en uygun zamanlama henüz tanımlanmamıştır.

ÜK hastalarında hastalığın erken döneminde anti-TNF ajanlarının etkinliğinin arttığını gösteren herhangi bir post-hoc analiz bulunmamaktadır [99]. CH'daki literatürün aksine Ben-Horin ve ark. [125] ÜK hastalarında kohortumuza benzer şekilde hastalık süresinin plasebo veya aktif biyolojik tedaviyle remisyon indüksiyonu üzerinde belirgin bir etkisini gösterememiştir. Bu sonuçlar ÜK ile ilişkili gerçek yaşam verileri içeren çalışmalarla da uyumludur [124, 135,136]. Erken biyolojik tedavinin CH olan hastalarda İBH'ye bağlı cerrahi riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığını, ancak ÜK hastalarında böyle bir etkinin gözlemlenmediğini göstermektedir [122]. Aslında, hastalık sürecinin erken döneminde biyolojik tedavi verilen ÜK hastalarında cerrahi riski daha yüksek görünmektedir [122].

Birleşik Krallık İBH (İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı) kayıt kütüğü geniş kapsamlı gerçek yaşam verilerine dayanmakta ve 13122 hastanın verisini içermektedir [137]. Çalışmada, anti-TNF tedavisine (adalimumab veya infliksimab) yanıt alınamayan ÜK hastalarında ikinci basamak olarak VDZ kullanımı, tedavi başarısızlığı veya kesilme oranlarının daha düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Özellikle, adalimumab sonrası VDZ tedavisi, infliksimab sonrası VDZ tedavisine kıyasla daha üstün sonuçlar göstermiştir [137]. CH'da ise antiTNF'lere nonprimary nonresponse (NPNR) durumunda antiTNF dışı moleküllere geçilmesi daha etkili bulunmuştur [137]. 17 çalışmanın dahil ediliği bir meta-analizde ise Singh ve ark. daha önce TNFi'lerine maruz kalmış orta-şiddetli ülseratif kolit hastalarında, remisyon indüksiyonunda tofasitinib ve ustekinumabın, vedolizumab ve adalimumabdan daha etkili olduğunu saptamıştır [138].

Bizim kohortumuzda ise ikinci basamak için antiTNF tedaviler ile diğer biyolojik tedaviler arasında ortanca ilaç devamlılık süresi açısından anlamlı fark saptanmıştır. CH'da ise ikinci sırada antiTNF tedaviler diğer biyolojik tedavilere kıyasla daha uzun ilaç devamlılığı ile ilişkili saptanmıştır. Bu farklılığın nedeni TNFi dışı biyolojik ilaç kullanan hasta sayısının az olması ve tek başına analize uygun olmaması olabilir. Ek olarak TNF dışı biyolojiklerin TNFi'lere hiç ya da çok az yanıt veren daha dirençli hasta grubunda kullanılmış olması-selection bias- olması olasıdır. Ayrıca, merkezimizde biyolojik ajanlara yönelik antikor düzeylerinin ve ilaç düzeylerinin rutin olarak ölçülememesi nedeniyle, tedavi yanıtının immunojenisiteye mi yoksa farmakodinamik yetersizliğe mi bağlı olduğunu ayırt etmek mümkün olmamaktadır. Bu nedenle sekonder yanıtsızlık durumlarında aynı sınıf içerisinde ilaç değişikliğine gidilmesi daha olası hale gelmektedir. Literatür verileri ve kohortumuzdaki sonuçlar dikkate alındığında uluslararası tedavi rehberlerinde önerildiği gibi primary non-response (PNR) durumunda başka bir yolağı hedefleyen biyolojik ilaçların kullanılması ön planda düşünülebilirken, nonprimary non-response (NPNR) farklı bir antiTNF'e switch yapılması düşünülebilir [73,139].

İBH gelişme riski üzerinde güçlü bir etkisi bulunmamaktadır [140]. İBH'ın patogenezi oldukça karmaşık olup birçok faktörü içerir; cinsiyet, çevresel faktörler, hormonlar ve genetik aracılığıyla hastalığın klinik seyri ve sonuçlarını etkiler. X kromozomunun, İBH'ye yatkınlıkla ilişkili birçok lokus taşıdığı bilinmektedir [141,142]. 44 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde erkeklerde İBH'a bağlı ölüm ve cerrahi oranlarının daha yüksek olduğunu, aksine yaşam kalitesinin skorlarının kadınlarda daha kötü olduğunu ortaya koymuştur [141]. Kadınlarda ise anksiyete ve depresyon yaşama olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Kohortumuzda kadın hastalarda çoklu biyolojik ilaç kullanımının daha sık olduğu görülmüştür. Benzer şekilde diğer inflamatuar romatizmal hastalıklarda da İBH gibi anksiyete, depresyon, fibromyalji gibi hastalıklar ve kullanılan biyolojik ajan sayısı kadınlarda daha sık olduğu görülmektedir [143]. Cinsiyet hormonları gastrointestinal motiliteyi ve ağrı hassasiyetini etkileyebilir. İBH'lı kadın hastalarda premenstrüel veya menstrüel döngü sırasında gastrointestinal semptomların kötüleşebileceği gözlemlenmiştir. Bu durum, İBH aktivitesinin klinik değerlendirmesini ve tedavi tercihlerini etkileyebilir [140].

İBH'li hastaların yaklaşık %50'sinde en az bir ekstraintestinal manifestasyon (EİM) geliştirebilir [144]. Ekstraintestinal manifestasyonların altında yatan patofizyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. Muhtemel etkenler arasında, inflame bağırsaklardan diğer organlara yayılan immün aracılı yanıt, bağırsak mikrobiyotasındaki bozulmalar ve genetik yatkınlık gibi altta yatan faktörler yer almaktadır [145,146]. Tutulumlar, primer sklerozan kolanjit (PSC) veya venöz tromboembolik olaylar (VTE) gibi durumlarda önemli morbiditeye, hatta mortaliteye neden olabilir. Bizim kohortumuzda da en az bir EİM olan hasta oranı %47 olarak saptanmıştır. İBH'de eklem hastalığına ait klinik semptomlar yaygındır; buna periferik ve aksiyel spondiloartropatiler dahildir. Eklem belirtileri, İBH tanısından önce veya sonra ortaya çıkabilir [144]. İBH ile ilişkili aksiyel spondiloartropati tedavisinde biyolojik ilaçlardan TNFi öncelikli tedavi önerilmektedir. Vedolizumab ve ustekinumab, İBH ile ilişkili aksiyel spondiloartropati için önerilmemektedir [144]. İBH hastalarında çok sık görülen EİM'lerin biyolojik ilaç seçiminde göz önünde bulundurulması gereklidir.

İBH'de temel tedavi stratejisi, remisyonun sağlanması ve sürdürülmesidir. Son dönemlerde endoskopik veya histolojik remisyon olarak tanımlanan mukozal iyileşme (Mİ) hastalar için ideal bir tedavi hedefi olarak önerilmektedir. Mİ düşük nüks veya cerrahi gereksinim riskiyle ilişkilendirilmektedir [147]. Mİ'yi doğrulamanın tek yöntemi endoskopi olsa da [148], biyobelirteçler sıklıkla endoskopi yerine kullanılmakta ve vazgeçilmez bir yöntem haline gelmektedir. Biyobelirteçler İBH tanısının konmasında, tedaviye yanıtın ve etkinliğin öngörülmesinde, monitörizasyon ve hastalık aktivitesinin takip edilmesinde, mukozal iyileşmenin tanınması ve rekürrensin öngörülmesinde kullanılabilir [147]. Normal aralıkta bulunan CRP düzeylerinin mukozal iyileşmenin tanınmasında sensivite ve spesifite ülseratif kolit (ÜK) için sırasıyla %66 ve %82, Crohn hastalığı (CH) için ise %79,5 ve %61 olarak bildirilmiştir [149]. Bizim çalışmamızda her iki hastalık için de tanı anındaki akut faz reaktan düzeylerinin çoklu biyolojik kullanım ve erken ilaç değişimi ile ilişkisi saptanmamıştır. Yeni tanı döneminde kullanılabilecek biyobelirteçler sayesinde fırsat penceresi döneminin değerlendirilmesi ve gereken hastalarda erken biyolojik tedavi başlanması önemli hedeflerden biri olmalıdır.

Çalışmamızın güçlü yönleri, yüksek hasta sayısı ile uzun takip süresi ve gerçek dünya verilerinden elde edilen sonuçları içermesidir. Ayrıca biyolojik ilaç yanıtında tek bir kriter ya da kriter seti baz alınmamış, erken biyolojik tedavinin klinik remisyon gibi kısa dönem sonuçlarından çok uzun dönem sonuçlarına odaklanılmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif dizaynı ve tek merkezli olmasıdır. Bununla birlikte biyolojik ilaç yanıtında remisyon idamesinin indirekt bir göstergesi olan ilaç devamlılık süresi tercih edilmiştir. Hastaların ilaç devamlılık süresine bağışıklık yanıtı (immünojenisite), hasta uyumu veya planlanan tedaviye ulaşmadaki finansal engeller gibi etkili olabilmektedir. Bunun yanında objektif yanıt kriterlerinden olan endoskopik ve histopatolojik bulgular, akut faz yanıtı gibi laboratuar parametreleri değerlendirilmemiştir.

6. SONUÇLAR

Bulgularımız, biyolojik tedaviye erken ya da geç başlanmasının ilaç devamlılık süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığını ortaya koymaktadır. Bu durum, tedavi zamanlamasının tek başına belirleyici bir unsur olmadığını, dolayısıyla klinik karar sürecinde yalnızca başlangıç zamanına odaklanmanın yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir. Bunun yerine, hastanın bireysel hastalık özellikleri, risk faktörleri, komorbid durumları ve tedavi yanıt profili gibi çok boyutlu klinik parametrelerin dikkate alındığı kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının önemi daha da belirginleşmektedir. Elde edilen veriler, inflamatuvar bağırsak hastalığı yönetiminde 'bireye özgü' planlamanın, tedavi başarısını artırmak ve uzun dönemli sonuçları iyileştirmek açısından kritik bir rol oynayabileceğini güçlü şekilde desteklemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Geboes K, Van Eyken P. Inflammatory bowel disease unclassified and indeter minate colitis: the role of the pathologist. J Clin Pathol 2009;62(3):201–5.
2. Tremaine WJ. Diagnosis and treatment of indeterminate colitis. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2011;7(12):826–8.
3. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV Jr. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15:857.
4. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; 5:17.
5. Agrawal M, Christensen HS, Bøgsted M, et al. The Rising Burden of Inflammatory Bowel Disease in Denmark Over Two Decades: A Nationwide Cohort Study. Gastroenterology 2022; 163:1547.
6. CALKINS BM, MENDELOFF AI. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Epidemiol Rev. 1986;8(1):60–91.
7. Russel MGVM, Stockbrügger RW. Epidemiology of inflammatory bowel disease: an update. Scand J Gastroenterol. 1996;31(5):417–27.
8. Up To Date, Definitions, epidemiology, and risk factors for inflammatory bowel disease
9. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. J Gastroenterol Hepatol. 2020;35(3):380-389. doi:10.1111/jgh.14872
10. Nerich V, Monnet E, Etienne A, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. Inflamm Bowel Dis 2006; 12:218.
11. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. Gut 2012; 61:1686.
12. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:1424.
13. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. Gastroenterology 1991; 100:143.
14. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. Gastroenterology 2012; 142:482.
15. Nerich V, Jantchou P, Boutron-Ruault MC, et al. Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33:940.
16. Up To Date Clinical presentation and diagnosis of inflammatory bowel disease in children.

17. Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Sánchez-Martinez H, Gonzalez-Granado JM. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1526. Published 2023 Jan 12. doi:10.3390/ijms24021526.
18. Leppkes,M.;Neurath, M.F. Cytokines in inflammatory bowel diseases—Update 2020. Pharmacol. Res. 2020, 158, 104835. [CrossRef]
19. Mann,E.A.; Saeed, S.A. Gastrointestinal infection as a trigger for inflammatory bowel disease. Curr. Opin. Gastroenterol. 2012, 28, 24–29. [CrossRef]
20. Ananthakrishnan, A.N.; Bernstein, C.N.; Iliopoulos, D.; Macpherson, A.; Neurath, M.F.; Ali, R.A.R.; Vavricka, S.R.; Fiocchi, C. Environmental triggers in IBD: A review of progress and evidence. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2018, 15, 39–49. [CrossRef] [PubMed]
21. Schroeder, B.O.; Birchenough, G.M.H.; Stahlman, M.; Arike, L.; Johansson, M.E.V.; Hansson, G.C.; Backhed, F. Bifidobacteria or Fiber Protects against Diet-Induced Microbiota-Mediated Colonic Mucus Deterioration. Cell Host Microbe 2018, 23, 27–40.e7. [CrossRef]
22. UpToDate. Immune and microbial mechanisms in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. [Accessed: January 30, 2025]. UpToDate.
23. Fiocchi C, Battisto JR, Farmer RG. Studies on isolated gut mucosal lymphocytes in inflammatory bowel disease. Detection of activated T cells and enhanced proliferation to Staphylococcus aureus and lipopolysaccharides. Dig Dis Sci 1981; 26:728.
24. Panda SK, Colonna M. Innate Lymphoid Cells in Mucosal Immunity. Front Immunol 2019; 10:861.
25. Uo M, Hisamatsu T, Miyoshi J, et al. Mucosal CXCR4+ IgG plasma cells contribute to the pathogenesis of human ulcerative colitis through FcγR-mediated CD14 macrophage activation. Gut 2013; 62:1734.
26. Han X, Uchida K, Jurickova I, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies in murine ileitis and progressive ileal Crohn's disease. Gastroenterology 2009; 136:1261.
27. Leiper K, Martin K, Ellis A, et al. Randomised placebo-controlled trial of rituximab (anti-CD20) in active ulcerative colitis. Gut 2011; 60:1520.
28. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins ve Cotran: Temel Patoloji. 9. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015.
29. Cengiz S. İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarının Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri: Tek Merkez Deneyimi [Uzmanlık Tezi]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı; 2022.
30. Yangyang RY, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. In: Seminars in pediatric surgery. Elsevier; 2017. p. 349–55.
31. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern Jr F. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology. 1976;70(3):439–44.

32. Göksel S. Crohn Hastalığının Patolojik Özellikleri. Cerrahpaşa Tıp Dergisi. Kasım 2013;40(3):103-120.
33. Gramlich T, Petras RE. Pathology of inflammatory bowel disease. *Semin Pediatr Surg*. 2007;16(3):154-163. doi:10.1053/j.sempedsurg.2007.04.005
34. Ramzan NN, Leighton JA, Heigh RI, Shapiro MS. Clinical significance of granuloma in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2002;8(3):168–73.
35. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-753. doi:10.1136/gut.2005.082909
36. Burgucu BB. Tnf-α Inhibitörleri Ile Tedavi Edilen Inflamatuar Bağırsak Hastalarının Lipid Profillerindeki Etkilenmenin Araştırılması–Retrospektif Calışma. Bursa Uludag University (Turkey); 2017.
37. Abdelrazeq AS, Wilson TR, Leitch DL, Lund JN, Leveson SH. Ileitis in ulcerative colitis: is it a backwash?. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(11):2038-2046. doi:10.1007/s10350-005-0160-3
38. DeRoche TC, Xiao SY, Liu X. Histological evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014;2(3):178-192. doi:10.1093/gastro/gou031
39. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, 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(SupplA):5A-36A.
40. Yildiz K. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile birlikte görülen karaciğer hastalıklarının belirlenmesinde, çocuklarda inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı sırasındaki alt ve GGT yüksekliğinin önemi.
41. Le Berre C, Ananthakrishnan AN, Danese S, Singh S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Have Similar Burden and Goals for Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):14-23. doi:10.1016/j.cgh.2019.07.005
42. Kim SC, Ferry GD. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients: clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1550-1560. doi:10.1053/j.gastro.2004.03.022
43. Rao SSC, Read N, Davison P, Bannister J, Holdsworth C. Anorectal sensitivity and responses to rectal distention in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology. 1987;93(6):1270-5.
44. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. Lancet. 2007;369(9573):1627–40.
45. Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res*. 2014;7:113-120. Published 2014 Jun 23. doi:10.2147/JIR.S65979

46. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci*. 1993;38(6):1137-1146. doi:10.1007/BF01295733
47. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):463-466.doi:10.1016/j.autrev.2014.01.028
48. Fine KD, Ogunji F, George J, Niehaus MD, Guerrant RL. Utility of a rapid fecal latex agglutination test detecting the neutrophil protein, lactoferrin, for diagnosing inflammatory causes of chronic diarrhea. The American journal of gastroenterology. 1998;93(8):1300-5.
49. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2008;2(1):1-23. doi:10.1016/j.crohns.2007.11.001
50. Becker JM. Surgical management of ulcerative colitis. In: Inflammatory Bowel Disease, MacDermott RP, Stenson WF (Eds),Elsevier, New York 1992. p.599.
51. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J.Harrison's principles of internal medicine, 19e. 2015.
52. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010;140(6):883-99.
53. Lakatos PL, Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies. World journal of gastroenterology: WJG. 2008;14(25):3937.
54. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami H-O. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population-based study. New England journal of medicine. 1990;323(18):1228-33.
55. Ekbom A, Adami H, Helmick C, Zack M. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. The Lancet.1990;336(8711):357-9.
56. Monsén U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. Am J Gastroenterol 1990; 85:711.
57. Gros B, Kaplan GG. Ulcerative Colitis in Adults: A Review. JAMA 2023; 330:951.
58. McEwen C, Lingg C, Kirsner JB, Spencer JA. Arthritis accompanying ulcerative colitis. The American Journal of Medicine. 1962;33(6):923- 41.
59. Miller M. Ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, psoriatic arthritis, and arthritis of inflammatory bowel disease. Primary care. 1984;11(2):271-82.
60. Schoon E, Van Nunen A, Wouters R, Stockbrügger R, Russel M. Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: prevalence in a Dutch population-based cohort. Scandinavian Journal of gastroenterology Supplement. 2000(232):43-7.
61. Barberio B, Massimi D, Cazzagon N, Zingone F, Ford AC, Savarino EV. Prevalence of Primary Sclerosing Cholangitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021;161(6):1865-1877.doi:10.1053/j.gastro.2021.08.032

62. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. Thromb Haemost 2001; 85:430.
63. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2004; 99:97.
64. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6:41.
65. Up To Date Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults
66. Marineaţă A, Rezuş E, Mihai C, Prelipcean CC. Extra intestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2014;118(2):279-288.
67. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2018;98(11):661-669.
68. Gomollón F, Dignass A, Annese V, 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. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw168
69. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(7):1088-1103. doi:10.1016/j.mayocp.2017.04.010
70. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-254. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv213
71. Up To Date Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of crohn disease in adults
72. Laass MW, Roggenbuck D, Conrad K. Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):467-471. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.029
73. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2019; 68:s1.
74. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn’s-disease activity. Lancet 1980; 1:514.
75. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults [published correction appears in Am J Gastroenterol. 2018 Jul;113(7):1101. doi: 10.1038/s41395-018-0120-x.].
76. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122(2):512-530. doi:10.1053/gast.2002.31072
77. Carroll D, Kavalukas S. Management of Complications in Crohn's Disease. *Adv Surg*. 2024;58(1):19-34. doi:10.1016/j.yasu.2024.04.002
78. Juillerat P, Mottet C, Froehlich F, et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion*. 2005;71(1):31-36. doi:10.1159/000083870

79. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-1583. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.031
80. KONDUK BT, GÜLŞEN MT. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında İmmünsüpresif Tedaviye Ne Zaman Başlanır? Güncel gastroenteroloji. 2017;21(4):317–27.
81. Wright EK, Ding NS, Niewiadomski O. Management of inflammatory bowel disease. *Med J Aust*. 2018;209(7):318-323. doi:10.5694/mja17.01001
82. Up To Date, Overview of the medical management of mild (low risk) Crohn disease in adults
83. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep*. 2011;63(3):629-642. doi:10.1016/s1734-1140(11)70575-8
84. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology*. 1998;115(4):835-840. doi:10.1016/s0016-5085(98)70254-9
85. Dignass A, Stoynov S, Dorofeyev AE, et al. Once versus three times daily dosing of oral budesonide for active Crohn's disease: a double-blind, double-dummy, randomised trial. *J Crohns Colitis*. 2014;8(9):970-980. doi:10.1016/j.crohns.2014.01.021
86. Seow CH, Benchimol EI, Steinhart AH, Griffiths AM, Otley AR. Budesonide for Crohn's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5(8):971-979. doi:10.1517/17425250903124355
87. Up To Date, Medical management of low-risk adult patients with mild to moderate ulcerative colitis
88. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2003;125(2):320-327. doi:10.1016/s0016-5085(03)00883-7
89. Farrell RJ, Murphy A, Long A, et al. High multidrug resistance (P-glycoprotein 170) expression in inflammatory bowel disease patients who fail medical therapy. *Gastroenterology*. 2000;118(2):279-288. doi:10.1016/s0016-5085(00)70210-1
90. Noor NM, Lee JC, Bond S, et al. A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn's disease (PROFILE): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(5):415-427. doi:10.1016/S2468-1253(24)00034-7
91. Wright EK, Ding NS, Niewiadomski O. Management of inflammatory bowel disease. *Med J Aust*. 2018;209(7):318-323. doi:10.5694/mja17.01001
92. Up To Date, Sulfasalazine and 5-aminosalicylates in the treatment of inflammatory bowel disease

93. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011; 106: 617-629.
94. Up To Date, Medical management of moderate to severe Crohn disease in adults
95. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1995;123(2):132-142. doi:10.7326/0003-4819-123-2-199507150-00009
96. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(5):CD000478. Published 2016 May 18. doi:10.1002/14651858.CD000478.pub4
97. de Boer NK, van Bodegraven AA, Jharap B, de Graaf P, Mulder CJ. Drug Insight: pharmacology and toxicity of thiopurine therapy in patients with IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007;4(12):686-694. doi:10.1038/ncpgasthep1000
98. Ariyaratnam J, Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(2):163-169. doi:10.1038/ajg.2013.451
99. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab178
100. Feagan BG, Alfadhli A. Methotrexate in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33(2):407-xi. doi:10.1016/j.gtc.2004.03.001
101. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(8):CD003459. Published 2014 Aug 6. doi:10.1002/14651858.CD003459.pub4
102. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994;330(26):1841-1845. doi:10.1056/NEJM199406303302601
103. Sandborn WJ. Cyclosporine therapy for inflammatory bowel disease: definitive answers and remaining questions. *Gastroenterology*. 1995;109(3):1001-1003. doi:10.1016/0016-5085(95)90413-1
104. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2024;18(10):1531-1555. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae091
105. Wright EK, Ding NS, Niewiadomski O. Management of inflammatory bowel disease. *Med J Aust*. 2018;209(7):318-323. doi:10.5694/mja17.01001
106. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541-1549. doi:10.1016/S0140-6736(02)08512-4
107. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al.; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's dis ease. N Engl J Med 2010;362:1383–95.

108. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1250-1520. doi:10.1053/j.gastro.2009.06.061

109. Chen B, Gao X, Zhong J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderately to severely active Crohn's disease: results from a randomized trial. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820938960. Published 2020 Jul 16. doi:10.1177/1756284820938960

110. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323-591. doi:10.1053/j.gastro.2005.11.030

111. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):829-838. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00159

112. Yamazaki H, So R, Matsuoka K, et al. Certolizumab pegol for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;8(8):CD012893. Published 2019 Aug 29. doi:10.1002/14651858.CD012893.pub2

113. MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL 12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn’s dis ease. Cochrane Database Syst Rev 2016;11:Cd007572.

114. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet*. 2022;399(10340):2015-2030. doi:10.1016/S0140-6736(22)00467-6

115. Sands BE, Van Assche G, Tudor D, Akhundova-Unadkat G, Curtis RI, Tan T. Vedolizumab in Combination With Corticosteroids for Induction Therapy in Crohn's Disease: A Post Hoc Analysis of GEMINI 2 and 3. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(8):1375-1382. doi:10.1093/ibd/izy384

116. Loftus EV Jr, Panés J, Lacerda AP, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(21):1966-1980. doi:10.1056/NEJMoa2212728

117. Scott FI, Lichtenstein GR. Approach to the Patient with Mild Crohn's Disease: a 2016 Update. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(9):50. doi:10.1007/s11894-016-0523-z

118. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease [published correction appears in J Crohns Colitis. 2023 Jan 27;17(1):149. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac104.]. *J Crohns Colitis*. 2021;15(6):879-913. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab052

119. Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD000542. Published 2018 Apr 1. doi:10.1002/14651858.CD000542.pub3

120. Riordan AM, Hunter JO, Cowan RE, et al. Treatment of active Crohn's disease by exclusion diet: East Anglian multicentre controlled trial. Lancet 1993; 342:1131.

121. Berg DR, Colombel JF, Ungaro R. The Role of Early Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(12):1896-1905. doi:10.1093/ibd/izz059
122. Law CCY, Tkachuk B, Lieto S, et al. Early Biologic Treatment Decreases Risk of Surgery in Crohn's Disease but not in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30(7):1080-1086. doi:10.1093/ibd/izad149
123. Ungaro RC, Aggarwal S, Topaloglu O, Lee WJ, Clark R, Colombel JF. Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(9):831-842. doi:10.1111/apt.15685
124. Faleck DM, Winters A, Chablaney S, et al. Shorter Disease Duration Is Associated With Higher Rates of Response to Vedolizumab in Patients With Crohn's Disease But Not Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(12):2497-2505.e1. doi:10.1016/j.cgh.2018.12.040
125. Ben-Horin S, Novack L, Mao R, et al. Efficacy of Biologic Drugs in Short-Duration Versus Long-Duration Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and an Individual-Patient Data Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterology*. 2022;162(2):482-494. doi:10.1053/j.gastro.2021.10.037
126. Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R, et al. Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECiSE 2 randomized maintenance trial data. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(7):1574-1582. doi:10.1038/ajg.2010.78
127. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, et al. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn’s disease. J Crohns Colitis 2013;7:213–221
128. Juillerat P, Sokol H, Froehlich F, et al. Factors associated with durable response to infliximab in Crohn's disease 5 years and beyond: a multicenter international cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(1):60-70. doi:10.1097/MIB.0000000000000225
129. Peters CP, Eshuis EJ, Toxopeüs FM, et al. Adalimumab for Crohn's disease: long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients. *J Crohns Colitis*. 2014;8(8):866-875. doi:10.1016/j.crohns.2014.01.012
130. Kotze PG, Ludvig JC, Teixeira FV, et al. Disease duration did not influence the rates of loss of efficacy of the anti-TNF therapy in Latin American Crohn’s disease patients. *Digestion*. 2015;91(2):158-163. doi:10.1159/000371655
131. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, 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):2357-2363. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05991.
132. Reinisch W, Wang Y, Oddens BJ, et al. C-reactive pro tein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn’s disease: a post-hoc analysis from ACCENT I. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35:568–576.

133. Sandborn WJ, Abreu MT, D'Haens G, et al. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(8):688-695.e2. doi:10.1016/j.cgh.2010.04.021

134. Panaccione R, Löfberg R, Rutgeerts P, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab by Disease Duration: Analysis of Pooled Data From Crohn's Disease Studies. *J Crohns Colitis*. 2019;13(6):725-734. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy223

135. Oussalah A, Evesque L, Laharie D, et al. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2617-2625. doi:10.1038/ajg.2010.345

136. Murthy SK, Greenberg GR, Croitoru K, Nguyen GC, Silverberg MS, Steinhart AH. Extent of Early Clinical Response to Infliximab Predicts Long-term Treatment Success in Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(9):2090-2096. doi:10.1097/MIB.0000000000000474

137. Kapizioni C, Desoki R, Lam D, et al. Biologic Therapy for Inflammatory Bowel Disease: Real-World Comparative Effectiveness and Impact of Drug Sequencing in 13 222 Patients within the UK IBD BioResource. *J Crohns Colitis*. 2024;18(6):790-800. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad203

138. 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):2179-2191.e6. doi:10.1016/j.cgh.2020.01.008

139. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1450-1461. doi:10.1053/j.gastro.2020.01.006

140. Targownik LE, Bollegala N, Huang VH, et al. The 2023 Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada: The Influence of Sex and Gender on Canadians Living With Inflammatory Bowel Disease [published correction appears in J Can Assoc Gastroenterol. 2024 Mar 08;7(3):277. doi: 10.1093/jcag/gwae012.]. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2023;6(Suppl 2):S55-S63. Published 2023 Sep 5. doi:10.1093/jcag/gwad011

141. Salem DA, El-Ijla R, AbuMusameh RR, et al. Sex-related differences in profiles and clinical outcomes of Inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2024;24(1):425. Published 2024 Nov 23. doi:10.1186/s12876-024-03514-2

142. Vermeire S, Satsangi J, Peeters M, et al. Evidence for inflammatory bowel disease of a susceptibility locus on the X chromosome. *Gastroenterology*. 2001;120(4):834-840. doi:10.1053/gast.2001.22453

143. Saygın Öğüt T, Erbasan F, Şahiner MF, et al. Difficult-to-treat axial spondyloarthritis patients. *Arch Rheumatol*. 2024;39(3):419-428. Published 2024 Aug 26. doi:10.46497/ArchRheumatol.2024.10567

144. Gordon H, Burisch J, Ellul P, et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2024;18(1):1-37. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad108
145. Breban M, Tap J, Leboime A, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1614-1622. doi:10.1136/annrheumdis-2016-211064
146. van Sommeren S, Janse M, Karjalainen J, et al. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease: from shared genetics to shared biological pathways. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(6):987-994. doi:10.1097/MIB.0000000000000032
147. Sakurai T, Saruta M. Positioning and Usefulness of Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*. 2023;104(1):30-41. doi:10.1159/000527846
148. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, 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 [published correction appears in J Crohns Colitis. 2023 Jan 27;17(1):149. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac104.]. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-670. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx008
149. Krzystek-Korpacka M, Kempiński R, Bromke M, Neubauer K. Biochemical Biomarkers of Mucosal Healing for Inflammatory Bowel Disease in Adults. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(6):367. Published 2020 Jun 2. doi:10.3390/diagnostics10060367