

Ülseratif Kolitin Klasik Tedavisine Genel Bakış ve Anti-TNF Ajanların Rolü

Müge ÜZERK, Hülya ÇETİNKAYA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Ülseratif kolit (ÜK) kolonda mukozal inflamasyona yol açan, relaps ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Etiyolojisi net olmamakla birlikte çevresel ve genetik faktörlerin katkısı mevcuttur. Genellikle gelişmiş ülkelerde gözlenir. Küratif bir medikal tedavisi yoktur, yaşam boyu sürer.

Aktif ülseratif kolit tedavisinde genel prensipler arasında hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesi, hastalık yaygınlığının değerlendirilmesi (proktit, sağ taraflı kolit, pankolit), hastalık paterni (relaps sıklığı, hastalık seyri) daha önceki tedavilere yanıt-yan etkiler, extraintestinal tutulum varlığı yer almaktadır.

Remisyon: Semptomların tamamen gerilemesi ve endoskopik mukozal iyileşme sağlanması

Yanıt: Aktivite indeksinde klinik ve endoskopik düzelme sağlanması

Relaps: Remisyonunda olan hastada semptomların alevlenmesi

HASTALIK LOKALİZASYONU VE AKTİVİTESİNE GÖRE TEDAVİ

Proktit

Hafif-orta dereceli aktif proktitte 1gr/gün mesalazin suppozituar tercih edilen başlangıç tedavisidir. Mesalazin köpük lavmanlar efektif bir alternatiftir. Suppozituarlar ilacın rektuma dağılımında daha etkilidir ve lavmana göre daha iyi tolere edilmektedir. Topikal mesalazinin oral mesalazin veya topikal

kortikosteroid ile kombinasyonu daha etkili olabilir. Tek başına oral mesalazinin etkinliği daha düşüktür.

Sol Taraflı Kolit

Hafif-orta dereceli vakalarda başlangıç tedavisi olarak topikal aminosalisilatlarla kombine >2gr/gün oral mesalazin tercih edilmelidir. Topikal steroidler veya mesalazinler tek başına da etkili olmakla birlikte kombinasyon tedavisi daha başarılıdır. Topikal mesalazin tedavisi topikal steroidden daha etkilidir. Tek başına oral aminosalisilatların başarısı daha düşüktür. Mesalazine yanıtız vakalarda sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanmalıdır. Ciddi vakaların sistemik tedavi gereksinimi nedeniyle hastanede takibi gerekmektedir.

Pankolit

Hafif-orta dereceli vakalarda topikal mesalazin ile kombine >2gr/gün mesalazin ile tedavi edilmelidir. Tek başına oral aminosalisilatların remisyon indüksiyonunda başarısı düşüktür. Mesalazine yanıtız olgularda veya mesalazin/immünmodülatör tedavi altında relaps olan vakalarda KS tedavisi düşünülmelidir. Ciddi pankolit vakaları hastanede takip gerektirmektedir.

Ciddi Ülseratif Kolit (herhangi bir lokalizasyonda)

Sistemik toksisite bulguları olan vakalar İV steroid (MP 60mg/gün veya hidrokortizon 400 mg/gün) tedavisi verilerek hastanede tedavi edilmelidir. İV steroid tolere edemeyen hastalarda İV siklosporin verilebilir. Genel cerrahi hastayı değerlendirmelidir.

Tablo 1. Ülseratif kolit-Hastalık lokalizasyonuna göre sınıflandırılması (1)

Proktit	Rektuma sınırlı hastalık
Sol taraflı kolit	Splenik flexuranın distalinde tutulum
Pankolit	Splenik flexuranın proximaline uzanan tutulum

Tablo 2. Ülseratif kolit-Hastalık aktivitesine göre sınıflandırılması (Truelove Witts') (2)

	Hafif	İlmlı	Ciddi
Kanlı gaita/gün	<4	4-5	≥6 ve
Nabız	< 90/dak	≤90/dak	>90/dak veya
Vücut sıcaklığı	<37.5°C	≤37.8°C	>37.8°C veya
Hb	> 11.5g/dl	≥10.5g/dl	<10.5g/dl veya
Sedim.	<20 mm/sa	≤30 mm/sa	>30 mm/sa veya
CRP	Normal	≤30 mg/L	>30 mg/L

İV Steroid Dirençli ÜK

İV steroide yanıt yaklaşık 3. günde gözlenir. Klinik, biyokimyasal, radyolojik belirleyicilerde düzelme yoksa 2. basamak tedaviye (Siklosporin/infliximab/takrolimus) geçilmelidir. 2. basamak tedaviye geçildikten sonraki 4-7 günde düzelme yok ise kolektomi önerilmelidir.

HASTALIK SEYRİNE GÖRE TEDAVİ

Erken relaps

3 aydan kısa sürede relaps olan vakalarda en iyi başlangıç tedavisi azotioprin (AZT) veya merkaptopürindir.

Tedavi yaklaşımı konusunda 3 görüş vardır:

- 1) Remisyon induksiyonunda daha önceki tedaviyi uygulamak, daha yavaş azaltarak kesmek
- 2) Daha potent induksiyon tedavisi uygulamak
- 3) İdame tedavisini arttırmak

Tablo 3. Ülseratif Kolit-Hastalık aktivitesine göre sınıflandırılması (Mayo Skoru) (3, 4)

Mayo index	0	1	2	3
Defekasyon sıklığı	Normal	Normalden 1-2/gün fazla	Normalden 3-4/gün fazla	Normalden 5/gün fazla
Rektal kanama	Yok	İnce çizilenme	Aşıkâr	Çoğunluğu kan
Mukoza	Normal	Hafif frajil	Orta dereceli frajil	Spontan kanama
Değerlendirme	Normal	Hafif	Orta dereceli	Ciddi

Medikal veya cerrahi tedavi yaklaşımını değiştirmeyecekse hastalık yaygınlığının tekrar değerlendirilmesi gereksizdir.

Steroid Bağımlı, Aktif ÜK

Klinik ve endoskopik olarak remisyon induksiyonunda AZT mesalazine göre üstündür. Aktif ülseratif kolitli steroid bağımlı 72 hastaya randomize olarak AZT 2 mg/kg/gün veya oral mesalazin 3.2 gr/güne ek olarak pednizolon 40 mg/gün verilmiş. 6 ay sonra klinik ve endoskopik remisyon oranları: AZT %53, mesalazin %21 (OR:4.78) (5). 8 haftada bir, 1 yıl boyunca uygulamada infliximab'ın da steroid kurtarma tedavisinde etkisi gösterilmiş (6).

Oral Steroid Refrakter ÜK

Persistan olarak aktif, steroid refrakter hastalar AZT/merkaptopürin ile tedavi edilmeli, buna rağmen cerrahi seçenekler de değerlendirilmelidir. İV steroid, infliximab veya kalsinörin inhibitörleri de tedavi alternatifi olarak değerlendirilmelidir.

İmmünmodülatör Refrakter ÜK

Kontrendikasyon yok ise infliximab tedavisi verilmelidir. Bununla birlikte daha uygun olarak kolektomi açısından değerlendirmek gerekir.

TEDAVİ SPESİFİK DEĞERLENDİRMELER

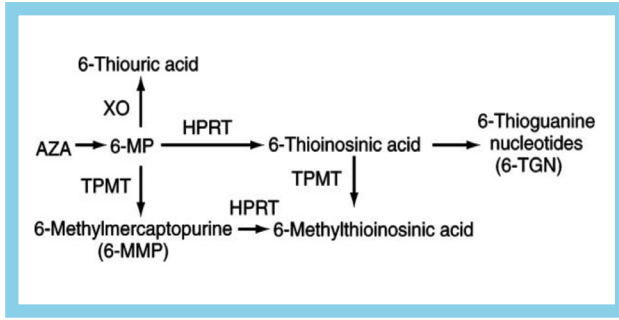
Aminosalisilatlar

Farklı salınım mekanizmalarına sahip aminosalisilatlar (ASA) mevcuttur [azo bağı gruplar, kontrollü salınımlılar, pH-bağımlılar ve kompozit (pH bağımlı ve kontrollü salınım kombin)]. Derlemeler ve meta-analizlerde aktif ülseratif kolit tedavisinde aminosalisilatların etkili olduğu belirtilmiştir (7-9). Aktif ülseratif kolit tedavisinde herhangi bir 5 ASA preparatının etkinlik açısından birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Son meta-analizlerde mesalazinin yanıt ve remisyon induksiyonunda sulfalazin kadar etkili olduğu ve daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir.

Tiopürinler

Aktif ÜK'te tiopürinler ile ilgili bilgi kısıtlıdır. Tiopürinlerin ülseratif kolitte temel rolü steroidden kurtarma tedavisinde kullanılmasıdır. İmmünmodülatörler steroid bağımlı ve steroid refrakter hastalarda başlanmalıdır. Tiopürinler Crohn hastalığı ile aynı endikasyonlarda kullanılmalıdır:

- Ciddi relaps olan hastalar
- 12 ay içinde en az 2 kez steroid tedavisi gerektiren hastalar
- Steroid dozu 15 mg altına düşürülünce relaps olan hastalar
- Steroid kesildikten sonra 3 ay içinde relaps olan hastalar



Şekil 1. AZT ve metabolitleri

Metotreksat

Ülseratif kolitte metotreksat (MTX) ile yapılan çalışmalarda hasta grupları küçüktür, değişken dozlar ve değişken protokollerde tedaviler uygulanmıştır ve sonuçları da birbiri ile uyumlu değildir. Yapılan tek randomize-plasebo kontrollü çalışmada yararı gösterilememiştir (10). 72 steroid bağımlı hastada oral MTX (15 mg/hafta), merkaptopürin (MP) (1.5 mg/kg/gün) ve 5 ASA (3 gr/gün) karşılaştırıldığı randomize çalışmada 30. haftada remisyon oranları %79 MP, %58 MTX, %25 5 ASA ($p < 0.05$) olarak belirtilmiştir (11).

Daha fazla bilgi mevcut olana kadar steroid dirençli hastalarda tiopürinlere alternatif olarak görünmemektedir.

Kalsinörin İnhibitörleri (CsA ve takrolimus)

Sistemik toksisite bulguları olan ciddi aktif ülseratif kolitte IV steroid intoleransı olan hastalarda IV siklosporin monoterapi verilebilir. Pratikte her 2 kalsinörin inhibitörü de remisyon induksiyonu sağlamada başarılıdır, ancak uzun dönemdeki seyir bilinmemektedir.

ROLÜ HENÜZ NET OLMAYAN ALTERNATİF TEDAVİLER

Antibiyotikler

Steroidlere ek olarak verilen antibiyotik tedavisi ciddi kolit seyrini değiştirmemektedir (12).

2 hafta süre ile üçlü antibiyotik tedavisinin (amoksisilin 500 mg 3x1, tetrasiklin 500 mg 3x1, metronidazol 250 mg 3x1) klinik, endoskopik ve histolojik skorlarda düzelleme sağladığı gösterilmiştir (13). Daha fazla kanıt gereklidir.

Helmintler

Gözlemler ülseratif kolit ve helmantik enfeksiyonlarda epidemiyolojik uyumsuzluk olduğunu desteklemektedir. Yapılan bir çalışmada, hafif-orta dereceli aktif ülseratif kolitli 54 hastaya 12 hafta süreyle 2 haftada bir 2500 *Trichuris suis* yumurtası veya plasebo tedavisi uygulanmış, remisyon oranları: 3/30-1/24 ve yanıt oranları: %43-%17 ($p=0.04$) olarak bildirilmiştir (14). Optimal doz, tedavi aralığı, tedavi süresi daha geniş bir çalışmada değerlendirilmelidir.

Heparin

Antikoagülan özelliklere ek olarak epitel onarımında yardımcı olduğu bilinmektedir. Tek bir çalışmada faydası gösterilmiştir (15). Daha fazla araştırma gereklidir.

İF alfa

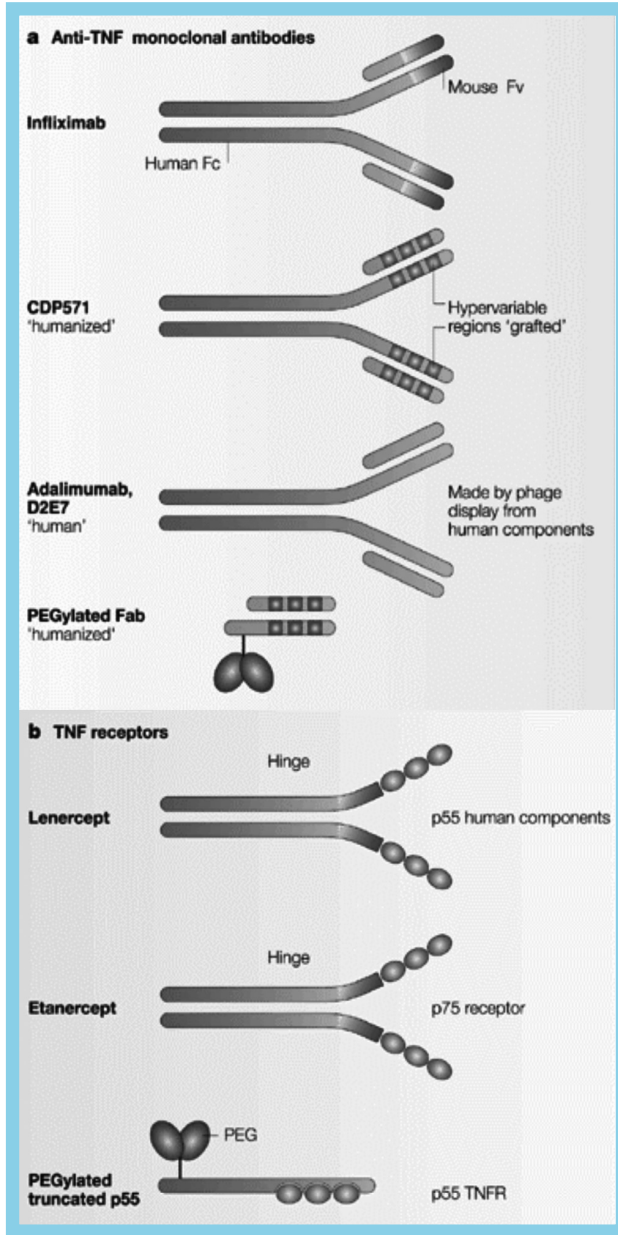
Anti-inflamatuvar sitokinleri indüklemeye, IL-13 down regülasyonu yaparak aktif ülseratif kolit tedavisinde potansiyel bir rol oynamaktadır. 60 hastalık randomize bir çalışmada plasebo ile fark gözlenmemiştir (16).

ÜLSERATİF KOLİT - ANTI TNF

Ülseratif kolitli hastaların kolon mukozasında yüksek düzeyde TNF-alfa ekspresyonu edilmektedir. Kolon lamina propria hücrelerinde artmış TNF-alfa üretimi ile birlikte gaitada rektal diyalizatlarda ve idrarda yüksek konsantrasyonda TNF-alfa saptanmaktadır.

TNF alfa İnhibitörleri

- Etanercept
- İnfliximab
- Adalimumab
- Lenercept
- Talidomid



Şekil 2. Anti TNF ajanlar

Etanercept

Rekombinant TNF-alfa reseptör füzyon proteinidir. TNF-alfa ve betaya bağlanarak reseptörlerine bağlanmalarını önler. Haftada 2 defa 25 mg subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Çocuklarda doz reduksiyonu gereklidir. Yarılanma ömrü yaklaşık 68 saattir. Safra ve renal yolla atılır. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur.

1998'de romatoid artrit (RA) için FDA onayı almıştır. Juvenil romatoid artrit (JRA), ankilozan spondilit (AS), psöriatik artrit, kalp yetmezliği, Crohn hastalığı tedavide kullanıldığı bazı hastalıklardır.

En sık yan etkisi enjeksiyon yerinde reaksiyondur (%49). Diğer yan etkiler arasında üst solunum yolu enfeksiyonu (%35), baş ağrısı (%20), rinit (%16), bulantı-kusma (%14), gastrointestinal enfeksiyonlar (%12) mevcuttur. Gebelik kategorisi B'dir.

İnfliximab (IFX)

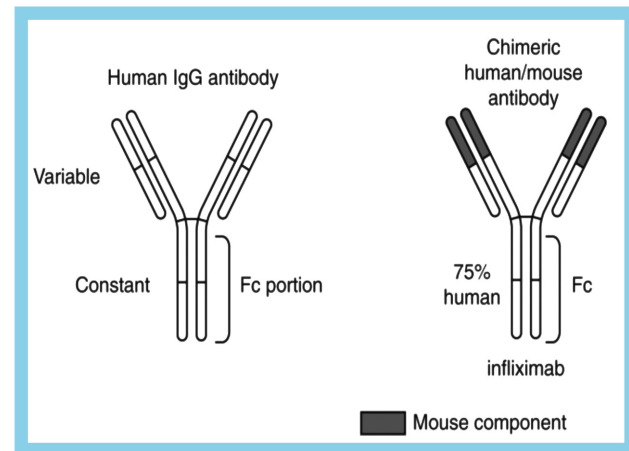
Anti TNF-alfa monoklonal antikordur. Kimerik (%25 fare, %75 insan) bir ajandır. TNF-alfa molekülüne bağlanır, IL-1, IL-6, lökosit aktivasyonunda önemli olan adezyon moleküllerinin üretimini azaltır. Crohn hastalığında kolon duvarında, RA'da eklem boşluğunda inflamatuvar hücreleri azalttığı gösterilmiştir. İV infüzyon olarak uygulanır. Sadece vasküler kompartmanda dağılır. Yarı ömrü 8-9.5 gün arasındadır.

Crohn hastalığı, UK, RA, AS, spondilartropati tedavide kullanıldığı hastalıklar arasındadır. 1998'de Crohn hastalığında ve 2005'te ülseratif kolit tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. MTX ile kombine kullanımda anti-kimerik antikor yapımı baskılanır.

6 hafta ara ile 5mg/kg İV infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Baş ağrısı, diyare, döküntü, ateş, öksürük gibi yan etkileri vardır. Nadiren antinükleer antikor oluşturarak reversible lupus benzeri sendrom oluşturabilir. Gebelik kategorisi C'dir.

Adalimumab

Rekombinant insan anti TNF monoklonal antikordur. Soluble TNF alfaya bağlanarak yüzeydeki p55 ve p75 reseptörlerine bağlanmasını engeller. RA, AS, psöriatik artrit, Crohn hastalığında kullanılmaktadır. 2 haftada bir subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Enfeksiyonlara yatkınlık en önemli yan etkisidir.



Şekil 3. İnfliximab

Talidomid

Sentetik glutamik asit derivativesidir. TNF-alfanın mRNA parçalanmasını artırır. Eliminasyon yarı ömrü 6 saattir. Oral olarak uygulanır. Hastalığa göre farklı dozlanır. 1950'lerde sedatif olarak kullanılmaya başlanmış, 1960'da teratojenite nedeniyle piyasadan kaldırılmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda kendisinin anomali yapmadığını, ancak düşükle sonuçlanacak gebeliklerde düşüğü önlediği gösterilmiştir.

Crohn hastalığı, RA, kalp yetmezliği, aftöz ülserler, Still hastalığı, diskoid lupus, pyoderma gangrenosum, histiositoz, sarkoidoz, multiple myeloma, kaposi sarkom, ve bazı solid tümörlerde kullanılmaktadır. Minör yan etkiler arasında, başdönmesi, konstipasyon, diyare, epigastrik ağrı, döküntü mevcuttur. Gebelik kategorisi X'tir.

ÜLSERATİF KOLİT-İNFLİXİMAB

Steroid ve/veya immünmodülatörlere refrakter orta-ciddi ÜK hastalarında klinik remisyona induksiyonu, klinik yanıt, mukozal iyileşmeyi hızlandırma, kısa dönemde kolektomi ihtiyacını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (17).

7 randomize kontrollü çalışmada İFX (0,2 ve 6. haftalarda) klinik remisyona indüklemeye, endoskopik remisyona ve klinik yanıtı sağlamada plasebodan daha etkili bulunmuştur. Tek doz infliximab uygulaması, infüzyon sonrası 90 gün içinde kolektomi ihtiyacını azaltmada plasebodan daha başarılı bulunmuştur (18).

İnfliximab-Klinik Çalışmalar

ACT-1 ve ACT-2 çalışmaları, ülseratif kolitte infliximab kullanımını ile ilgili en büyük 2 çalışmadır. Her birinde KS ve/veya 6-MP/AZT ile tedavi edilmiş veya 5-ASA, KS, immünsupresiflere dirençli, aktif ülseratif kolitli 364 hasta alınmıştır (6).

ACT-1 çalışmasında hastalar 5 mg/kg infliximab-10 mg/kg infliximab-plasebo gruplarına ayrılmış. 0., 2., 6. haftalarda, sonrasında 8 haftada bir olmak üzere 46 hafta süre ile tedavi verilmiş. Hastalar 54 hafta boyunca takip edilmiş. Klinik yanıt Mayo skorunda en az 3 puan ve en az %30 azalma olarak belirlenmiş. Sonuçlar şu şekildedir:

- 8. haftada her 2 infliximab grubunda plaseboya göre klinik yanıt oranı daha yüksek (%69-%61-%37, $p < 0.001$)
- 30. haftada infliximab ile tedavi edilen hastalarda klinik yanıt daha iyi ($p \leq 0.002$)

- 54. haftada her 2 infliximab grubunda plaseboya göre klinik yanıt oranı daha yüksek (%45-%44-%20, $p < 0.001$)

ACT-2 çalışmasında hastalar 5 mg/kg infliximab ve 10 mg/kg infliximab-plasebo gruplarına ayrılmış. 0., 2., 6. haftalarda, sonrasında 8 haftada bir olmak üzere 22 hafta süre ile tedavi verilmiş. Hastalar 30 hafta boyunca takip edilmiş. Klinik yanıt Mayo skorunda en az 3 puan ve en az %30 azalma olarak belirlenmiş. Sonuçlar şu şekildedir:

- 8. haftada her 2 infliximab grubunda plaseboya göre klinik yanıt oranı daha yüksek %64.5-%69.2-%29.3 ($p < 0.001$)
- 8. haftada klinik remisyona oranları: %33.9-%33-%5.7 ($p < 0.001$)
- 30. haftada klinik remisyona oranları: %25.6-%35.8-%10.6
- 30. haftada klinik remisyonda olan ve steroidin kesildiği hasta oranları: %18.3-%27.3-%3.3

ACT-1 ve ACT-2 ortak sonuçlar

Klinik remisyona ve endoskopik iyileşme infliximab grubunda daha fazla bulunmuş. Her 2 çalışmada ciddi yan etki spektrumunun plasebo ve infliximab gruplarında benzer olduğu tesbit edilmiş. ACT-1'de yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesen hasta sayısı plasebo ve İFX gruplarında benzer iken, ACT 2'de yan etki nedeniyle tedaviyi kesen hasta sayısının plasebo grubunda daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Diğer kontrollü çalışmalar

Yapılan 3 kontrollü çalışmanın sonuçları değişken, ancak bu çalışmaların en büyüğünde $n=42$ olması sonuçların değerlendirilmesinde en büyük kısıtlılık olarak görülmektedir.

Jarnerot ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplam 45 hasta (24 İFX ve 21 plasebo) alınmış, 3 ay içinde kolektomi yapılan hastalar; 7/24 İFX, 14/21 plasebo ($p=0.017$) olarak belirlenmiş. Bu çalışmanın sonucunda "İFX konvansiyonel tedavilere yanıtızsız akut ciddi/orta dereceli atakta güvenli bir kurtarma tedavisidir" olarak yorumlanmıştır (18).

Bununla birlikte KS dirençli vakalarda İFX ve CsA'nın karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur. Bir çalışmada İFX ile yanıtızsızlık nedeni ile CsA ile tedavi edilen dirençli ÜK hastalarında tek başına İFX tedavisine göre kolektomiye takiben anlamlı artmış cerrahi morbidite bildirilmiştir (19).

Refrakter poşit

ÜK tedavisinde tercih edilen cerrahi yöntem; proktokolektomi + ileal poş + anal anastomozdur.

Uzun dönemde en sık komplikasyon ileal rezervuarın akut ve/veya kronik inflamasyonudur (poşit). Kronik poşit tedavisinde İFX ile kısıtlı bilgi olsa da vaka serilerinde yararı gösterilmiştir (20, 21).

İFX-güvenlik

RA ve Crohn hastalığına göre ülseratif kolitte İFX kullanımı ile ilgili deneyim oldukça azdır. Benzer yan etkilerin görülmesi muhtemeldir. Bununla birlikte İFX tedavisi alan hastaların çoğu yüksek doz KS tedavisi aldığından, enfeksiyöz komplikasyon olasılığı artmaktadır.

Yan etkiler

ACT çalışmalarında Crohn hastalığı tedavisindeki deneyimlerde gözlenen yan etkilerden fark olmadığı belirtilmiştir. Diğer biyolojik tedavilerde olduğu gibi; ciddi enfeksiyon, demyelizan hastalık ve ilişkili mortalite riskleri mevcuttur.

ACT çalışmalarında İFX tedavisi alan 484 hastanın 17'sinde yan etki bildirilmiştir (%3.5). [8 pnömoni, 1 Tbc, 1 histoplazmozis, 4 neoplazi, 3 nöropati (2 optik nörit, 1 multifokal motor)].

Plasebo tedavisi alan grupta ise 244 hastanın 1 tanesinde bazal cell Ca tesbit edilmiştir. Bilindiği gibi anti TNF ajanlarla tedavide en önemli yan etkilerden biri malignite gelişimidir.

Potansiyel pre-malign bir hastalık olduğu bilinen ülseratif kolitte, potansiyel olarak malignite yan etkisine sahip anti TNF ajanlarla tedavinin ne kadar uygun olduğu konusu tartışmalıdır. Displazi değerlendirmesi için daha yakın takip gerekebilir, ancak bu konuda henüz kanıtı dayalı öneri yoktur.

ÜK'te anti TNF tedavinin rolü ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Crohn hastalığının aksine ÜK kolektomi ile tedavi edilebilir. İFX kolektomiden koruyucu olabilir, ciddi ve refrakter hastalığı olanlarda ise henüz belirsizdir.

ACT-1'de 8. haftada plaseboya göre İFX gruplarında klinik remisyon oranı daha fazla (%39-%32-%15), aynı fark 30. haftada da sürmekte idi. Yani; İFX plaseboya göre %24 daha iyi denebilir. Bu demektir ki; yaklaşık 1 hastada yanıt için, 4 hastanın tedavisi gerekmektedir!

KS dirençli hastalarda İV siklosporin tedavisine göre İFX yanıt oranları daha düşük görünmekle birlikte, doğrudan CsA ve İFX'in karşılaştırıldığı çalışma henüz yoktur.

Bu bilgiler ışığında uzun dönem sonuçlar alınana kadar kolektomiye gönüllü olmayan, CsA'nın kontrendike olduğu steroid dirençli hastalarda kullanılması önerilmektedir. (Grade 2B).

DİĞER BİYOLOJİK TEDAVİLER

Adalimumab: Anti TNF

Ülseratif kolitte kullanımı ile ilgili çalışmalar devam ediyor. Etkinliği konusunda net bilgi henüz yok.

Visilizumab: Anti CD3

Antikor, aktive T hücrelerine bağlanarak apoptozu indükler. Yapılan bir çalışmada ciddi-İV steroid rezistan ülseratif kolitli hastaya 1. ve 2. günlerde 5 microg/kg dozunda visilizumab tedavisi verilmiş, 30 gün remisyon oranı %30 olarak belirlenmiştir (22). Daha fazla çalışma gerekmektedir.

Daclizumab: IL-2 reseptör ant (CD25)

Orta dereceli aktif ülseratif kolitli 159 hastada yapılan kontrollü çalışmada etkinliği gösterilememiştir (23).

Basiliximab: IL-2 reseptör ant (CD25)

Steroid refrakter hastalarda yapılan küçük bir çalışmada yararı gösterilmiştir (24).

Alicaforsen: ICAM-1 anti-sense oligonükleotid

112 hastada 240 mg lavman/gün, 6 hafta süre ile tedavi verilerek 6. haftada remisyon %16, 6 ay süre ile yanıt oranı %80 (plasebo%44) olarak belirlenmiştir (25). Daha fazla çalışma gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19(Suppl A) 5-36.
2. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;ii:1041-8.
3. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625-9.
4. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-86.
5. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:47-53.
6. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;233:2462-73.
7. Sutherland L, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD000543.
8. Bebb JR, Scott BB. How effective are the usual treatments for ulcerative colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:143-9.
9. Kane SV, Bjorkman DJ. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3:210-8.
10. Oren R, Arber N, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996;110:1416-21.
11. Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J, et al. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1227-33.
12. Dickinson RJ, O'Connor HJ, Pinder I, et al. Double blind controlled trial of oral vancomycin as adjunctive treatment in acute exacerbations of idiopathic colitis. *Gut* 1985;26:1380-4.
13. Ohkusa T, Nomura T, Terai T, et al. Effectiveness of antibiotic combination therapy in patients with active ulcerative colitis: a randomized, controlled pilot trial with long-term follow-up. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1334-42.
14. Summers RW, Elliott DE, Urban Jr JF, Thompson RA, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005;128:825-32.
15. Malhotra S, Bhasin D, Shafiq N, Pandhi P. Drug treatment of ulcerative colitis: unfractionated heparin, low molecular weight heparins and beyond. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:329-34.
16. Tilg H, Vogelsang H, Ludwiczek O, et al. A randomised placebo controlled trial of pegylated interferon alpha in active ulcerative colitis. *Gut* 2003;52:1728-33.
17. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005112.
18. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
19. Schluender SJ, Ippoliti A, Dubinsky M, et al. Does infliximab influence surgical morbidity of ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis? *Dis Colon Rectum* 2007;50:1747-53.
20. Arnott ID, McDonald D, Williams A, Ghosh S. Clinical use of Infliximab in Crohn's disease: the Edinburgh experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1639-46.
21. Viscido A, Habib FI, Kohn A, Papi C. Infliximab in refractory pouchitis complicated by fistulae following ileo-anal pouch for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1263-71.
22. Targan SR, Salzberg BA, Mayer L, et al. A phase I-II study: multiple dose levels of visilizumab are well tolerated and produce rapid and sustained improvement in ulcerative colitis patients refractory to treatment with intravenous steroids (IVSR-UC). *Gastroenterology* 2005;128(Suppl 2):A-75
23. Van Assche G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Daclizumab, a humanised monoclonal antibody to the interleukin 2 receptor (CD25), for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging trial. *Gut* 2006;55:1568-74.
24. Creed TJ, Probert CS, Norman MN, et al. Basiliximab for the treatment of steroid-resistant ulcerative colitis: further experience in moderate and severe disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1435-42.
25. Van Deventer SJ, Volfova M, Flisiak R, et al. A phase 2 dose ranging, double blind, placebo-controlled study of alicaforsen enema in subjects with acute exacerbation of mild to moderate left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl 2):A-74.



HİPOKRAT

Euphronios'un kırmızı figürlü, çiçek desenli kupası (MÖ 515), ölen Sarpedon'un Tanotos ve Hipnos tarafından savaş meydanından uzaklaştırılmasını gösteriyor. Yunanlı savaşçılar tıbbi savaşta öğrenmekteydiler. Metropolitan Museum of Art, New York