

Crohn Hastalığında Tedaviye Güncel Bakış

Hakan Ümit ÜNAL

Başkent Üniversitesi İstanbul Uygulama ve Araştırma Merkezi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

Crohn hastalığı transmural tutulum ile gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini etkileyebilen, nedeni bilinmeyen immunité temelli inflamatuvar bir hastalıktır. Gastrointestinal sistemde farklı bölgelerin tutulması ve farklı organ sistemlerinde oluşturduğu bozukluklar hastalığın farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkmasına neden olarak tedavinin kişiselleştirilmesini zorunlu kılar. Bu yazıda Crohn hastalığında kullanılan tedaviler ve yeni gelişmekte olan tedavi yaklaşımlarını gözden geçirmek amaçlanmıştır.

Tedavide Amaç Ne Olmalı?

Crohn hastalığının tedavisinde amaç öncelikle hastanın semptomlarını gidermektir. Ancak klinik cevap elde edilmesi yeterli bir sonuç mudur yoksa mukozal iyileşme zorlanmalı mıdır? Klinik remisyona sağlanan bir hastada endoskopik aktivite saptandığında tedavi rejimi gözden geçirilmeli midir? Bu sorulara yanıt arayan çalışmalar ileo-kolonik rezeksiyon uygulanmış hastalar üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu hastalarda ameliyattan sonraki 1. yılda yapılan ileo-kolonoskopide aftöz ülser, inflamasyon, ülserasyon, nodülasyon veya stenoz görülmesi gelecekte klinik rekürrens gelişeceğini predikte ettiği gösterilmiştir (1, 2). Yani endoskopik rekürrens saptanması klinik rekürrensin de gelişeceğini bir göstergesidir. İleo-kolonik rezeksiyon hikayesi olmayan hastalarda ise endoskopik ve klinik rekürrens arasındaki ilişki bu kadar net ortaya konamamıştır. Baert ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada steroid içermeyen tedavi ile 2. yılda endoskopik remisyona

sağlanmış olan hastaların %70.8'inde 3. ve 4. yıllarda klinik remisyona devam ettiği belirtilmiştir (3). Aynı çalışmada tedavinin 2. yılındaki Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI) değerinin ise 4. yıldaki mukozal iyileşmeyi predikte etmediği saptanmıştır. Bjorkesten ve ark. ise infliksimab ile tedavi edilen 71 hastanın retrospektif değerlendirmesinde 3. ve 12. ayda yapılan kolonoskopi sonuçlarına göre, 3. ayda mukozal iyileşmenin sağlanmasının 12. ayda mukozal iyileşmeyi predikte ettiğini göstermişlerdir (4).

Klinik ve mukozal iyileşmenin ileride gelişebilecek relapsları öngörmedeki etkinliğinin araştırıldığı ACCENT I çalışmasının alt grup sonuçlarında infliksimab alan hastalarda 2 haftada klinik cevap alınan ve 10. haftada tam mukozal iyileşme sağlanmış hastaların %70'inde 54. haftada mukozal remisyona devam ederken, 10. haftada tam mukozal iyileşme sağlanamayan hastaların ancak %27,3'ünde 54. haftada mukozal iyileşme saptanmıştır (5). CDAI'nin ise mukozal aktivite ile ilişkisi saptanmamıştır. Bir diğer çalışmada ise infliksimab tedavisi alan toplam 214 hastanın 22 aylık takibinde tedavinin ortalama 6., 7. ayında yapılan kolonoskopide tam veya parsiyel mukozal iyileşme saptanmayan hastalarda cerrahi ihtiyacının ve hastaneye yatışın daha sık olduğu gösterilmiştir (6). Hastalık morbiditesini öngörmek amacı ile Allez ve arkadaşları yaptıkları çalışmada indeks kolonoskopide büyük, birleşme eğiliminde ülserleri olan ve toplam mukozal yüzeyin %10'undan fazlasında inflamasyon bulunan hastaların ileriki dönemde daha sık kolektomiye gittiğini saptamışlardır (7).

Bu çalışmalardan elde edilen verilere göre Crohn hastalığındaki mukozal bulgular hastalığın prognozu hakkında bize bilgi vermektedir. Tedavi ile elde edilen mukozal iyileşme genellikle ileriki dönemde klinik relaps oranlarının düşük olacağı şeklinde yorumlanabilir. CDAI ise hastalık prognozu hakkında yapılacak tahminler üzerinde etkili değildir. Bu nedenle Crohn hastalığı tedavisinde öncelikle semptomların giderilmesi amaçlansa da, mukozal iyileşmenin zorlanması ve bunun için gerekirse mevcut tedavi rejiminin değiştirilmesi gerektiği söylenebilir.

Tedavide Seçilecek Yaklaşım Ne Olmalıdır?

İki tip tedavi yaklaşımı kabul görmektedir. Bu yaklaşımlar piramid ve ters piramid şeklinde aşağıdan yukarıya ya da yukarıdan aşağıya doğru ilaç seçimi yapılmasıdır. Aşağıdan yukarıya doğru yapılan seçimde öncelikle daha az etkinlikte ve daha az beklenen yan etkisi olan ilaçlar ile tedaviye başlanır. Örneğin kortikosteroid tedaviyi takiben azatiopürin (AZA), daha sonra biyolojik ajanların kullanılması bu kullanım şemasına uymaktadır. Yukarıdan aşağıya tedavi şemasında ise tedaviye biyolojik ajanlar ve immunomodülatör tedaviler ile başlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada yeni tanı konmuş 133 Crohn hastası iki gruba randomize edilmiştir. Bir gruba infliksimab ve AZA (yukarıdan aşağıya) diğer gruba kortikosteroidi taki-

ben AZA ve gerekirse infliksimab (aşağıdan yukarıya) verilmiştir. Hem 26. haftada hem de 52. haftada remisyon oranları yukarıdan aşağı tedavi alan hastalarda daha iyi bulunmuştur. Ciddi yan etkiler açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır (8). Sonuçların bu şekilde çıkmasına rağmen bu konu ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Maliyet ve hasta toleransı açısından değerlendirildiğinde günümüzde uygulanan tedavi şeması daha çok aşağıdan yukarıya doğrudur.

Tedavi Etkinliği Nasıl Değerlendirilir?

Tedavide etkinliği değerlendirebilmek, tedavi öncesi hastalık ciddiyetini ve tedavi sonrası düzelme oranlarının standart şekilde değerlendirilip yorumlanabilmesi için hastalık aktivite indeksleri oluşturulmuştur. Bu indekslerden biri ve en sık kullanılanı 1976 yılında tanımlanan CDAI (Tablo 1), diğeri ise 1980 yılında tanımlanan Harvey-Bradshaw İndeksidir (HBI) (Tablo 2). CDAI'nın her 100 puanı HBI'nın 3 puanına denk gelmektedir. CDAI < 150 remisyon kabul edilirken, HBI < 4 remisyon olarak kabul edilmektedir.

Hasta Seçilen Tedaviden Fayda Gördü Mü?

On iki hafta süre tedavi ile CDAI'de 70 puan (bazı çalışmalar 100 puanı kullanmıştır) azalma olması tedaviye cevap olduğunun göstergesi kabul edilmektedir.

Tablo 1. Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI) hesaplanırken göz önünde bulundurulmuş parametreler ve ağırlık katsayıları

Klinik veya Laboratuvar Değişkenleri	Faktör Ağırlık Katsayısı
Yedi gün boyunca her bir gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	x2
Yedi gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arasında değerlendirilerek)	x5
Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0: iyi; 4: çok kötü)	x7
Komplikasyon varlığı	x20
İshal nedeni ile loperamid veya opiat alımı	x30
Abdominal kitle varlığı (0: yok; 2: şüpheli; 5: kesin)	x10
Hematokrit (erkek için < %47 kadın için < %42)	x6
Hasta kilosundaki standart sapma	x1

Tablo 2. Harvey-Bradshaw İndeksi (HBI)

Genel iyilik hali (0: çok iyi; 1: ortalamanın biraz altında; 2: kötü; 3: çok kötü; 4: berbat)
Karın ağrısı (0: yok; 1: hafif; 2: ortalama; 3: ciddi)
Günlük sıvı dışkılama sayısı
Abdominal kitle (0: yok; 1: şüpheli; 2: kesin; 3: belirgin, gergin)
Komplikasyonların herbiri için 1 puan

Crohn Hastalığında CDAI'ne Göre Hastalık Ciddiyetinin Belirlenmesi

Crohn hastalığında hastalık ciddiyeti klinik olarak hastanın CDAI puanına göre belirlenir. Buna göre 150 puan altı remisyonunda hastalık kabul edilir iken, 450 puan üzeri ciddi-fulminan hastalık olarak değerlendirilir (Tablo 3) (9).

Kimlerde Hastalığı Tedaviye Dirençli Olarak Kabul Ederiz?

- Birinci basamak tedaviler sonrasında [5-aminosalisilik asit (ASA), glukokortikoidler, antibiyotik] tekrarlayan relapslar
- Yeterli doz glukokortikoide rağmen semptomatik hasta (glukokortikoid direnci)
- Glukokortikoidin kesilmesi veya dozunun azaltılması ile hastalığın alevlenmesi (glukokortikoid bağımlı hastalık).

Tedaviye Direnç Saptadığımız Hastalarda Nasıl Bir Yol İzlemeliyiz?

Refrakter hastalarda AZA/6-merkoptopürin (MP), metotrekstat ve biyolojik tedaviler tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır.

CROHN HASTALIĞININ TEDAVİSİ

Crohn hastalığının tedavisi ilaç tedavisi ve ilaç dışı tedaviler olarak sınıflandırılabilir.

1. CROHN HASTALIĞININ MEDİKAL TEDAVİSİ

A. 5-ASA

Yakın zamana kadar 5-ASA'ların Crohn hastalığı tedavisinde etkin olduğu düşünüldü. Ancak, yapılan randomize-çift kör çalışmalar ne remisyon induksiyonunda, ne de relapsların önlenmesinde plaseboya göre anlamlı etkinliğinin olmadığı şeklinde sonuçlar ortaya çıkarınca Crohn hastalığındaki önemleri azalmaya başlamıştır (10-19). Şu anda American College of Gastroenterology ve British Society of Gastroenterology 5-

ASA'ları hafif-orta şiddette Crohn hastalığında birinci tercih olarak önermektedir (20, 21). Buna karşın European Crohn's and Colitis Organization Consensus 5-ASA'ları Crohn hastalığı tedavisinde önermemektedir (22). Mesalazin ile yapılan çalışmalarda remisyon sağlayıcı etki düşük olarak saptanırken, sulfosalazin ile yapılan çalışmalarda sınırdan fayda elde edildiği görülmüştür (23). Cochrane analizleri de sulfasalazini hafif-orta şiddetteki Crohn hastalığında orta düzeyde etkili bulmuştur (24). Buna karşın yapılan bir çalışmada sulfasalazin ve glukokortikoidin beraber verilmesinin, glukokortikoidin tek başına verilmesinden daha fazla etkin olmadığını saptamıştır (23).

2011 yılında yayımlanan bir meta-analizde Crohn hastalığında 5-ASA kullanımı ile ilgili 22 çalışmanın verileri harmanlanmıştır ve sonuçta remisyon induksiyonunda 5-ASA grubunun plaseboya göre üstün olduğu, plasebo ile remisyon induksiyonundaki başarısızlık oranı %75 iken 5-ASA'lar ile bu oranın %68'de kaldığı bildirilmiştir. Sonuç olarak bu meta-analize göre aktif Crohn hastalığı olan 1 hastayı 5-ASA ile remisyon sokabilmek için 11 hasta tedavi etmek gerektiği ortaya çıkmaktadır (23).

İdame tedavide 5-ASA'ların etkinliğinin değerlendirildiği 6 çalışmalık bir diğer meta-analiz sonuçlarına göre sulfosalazinin plaseboya üstün olma eğiliminde olduğu, ancak mesalaminin plasebodan farklı etkinlikte olmadığı belirtilmiştir (25).

Bazı uzmanlara göre, Crohn hastalığında sulfosalazin dışında kalan 5-ASA preparatlarının yeri yoktur. 5-ASA denenecek ise sulfosalazinin tercih edilmesi gerektiği, özellikle de kolonik tutulumlu Crohn hastalığında 3-6 g/gün dozunda 16 hafta tedavi sonrası cevabın değerlendirilmesi gerektiğini savunmaktadırlar (26-28).

Tüm bu olumsuz görüşlere karşın 5-ASA'lar diğer ilaç gruplarına göre yan etki açısından güvenli ilaçlar olmaları nedeni ile hafif şiddette Crohn hastalığında ilk tercih olarak yerini korumaktadır.

Tablo 3. Crohn hastalığı aktivite indeksine göre hastalık ciddiyetinin belirlenmesi

Asemptomatik remisyon (CDAI<150):	Hasta spontan, medikal veya cerrahi tedavi sonrası asemptomatiktir. Steroid tedavisi altında asemptomatik hastalar remisyonunda kabul edilmez.
Hafif-orta şiddette Crohn hastalığı (CDAI 150-220):	Ayaktan tedaviyi ve oral diyeti tolere edebilen hastalardır. Toksikite bulgusu, dehidratasyon, abdominal defans, kitle ve obstrüksiyon veya <%10'dan fazla kilo kaybı olmaması durumudur.
Orta-şiddetli Crohn hastalığı (CDAI 220-450):	Hafif-orta şiddette tedaviye cevap vermeyen veya ateş, kilo kaybı, karın ağrısı ve defans, bulantı-kusma ve anemi gibi toksikite bulguları olan hastalardır.
Ciddi-fulminan hastalık (CDAI>450):	Konvansiyonel kortikosteroid veya biyolojik ajanlara rağmen semptomların devam ettiği ayaktan hastalar veya yüksek ateş, kusma, intestinal obstrüksiyon bulgularının olması, peritonit bulgularının olduğu, kaşeksinin eşlik ettiği veya apse saptanan hastalardır.

(İnternet üzerinden elektronik hesaplama yapılabilir: (<http://www.ibdjohn.com/cdai/>))

B. Antibiyotikler

Klinik çalışmalarda remisyon indüksiyonu amacı ile kullanılan metronidazolün plasebodan daha etkin olmadığı gösterilse de CDAI'de plasebonun yaptığı 1 puanlık düşüşe karşın metronidazolün 67-97 puanlık düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (14). Siprofloksasinin ise aktif Crohn hastalığında mesalazin ile benzer etkinlikte ve 6 haftalık tedavi sonunda cevap oranlarının %40-50 arasında olduğu bildirilmiştir (29). Şu anda antibiyotik tedavisinin septik komplikasyonlarda, bakteriyel aşırı çoğalma durumlarında ve perianal hastalık varlığında uygulanması önerilmektedir.

C. Sistemik Steroidler ve Budesonid

Sistemik kortikosteroidler aktif Crohn hastalığında klinik remisyonun sağlanmasında yüksek etkinliğe sahip ilaçlardır. Popülasyon bazlı yapılan bir çalışma sonuçlarına göre aktif Crohn hastalığı olan ve kortikosteroid kullanılan hastaların %84'ünde tam veya parsiyel remisyon sağlanırken, sadece %16 hastada cevap alınamamıştır (30). Bu derece etkin olmasına karşın yüksek yan etki profiline sahip olması steroidlerin idame tedavisinde kullanılmasını engellemektedir.

Konvansiyonel kortikosteroid tedavilerin yan etkilerinin ciddi ve sık olması nedeni ile karaciğerden ilk geçiş metabolizması hızlı olan (%90) ve bu nedenle sistemik etkisi konvansiyonel glukokortikoidlere göre düşük olan budesonid kullanımı yaygınlaşmıştır. Cochrane analizlerinde 9 mg dozunda oral olarak kullanılan budesonidin hem plaseboya, hem de mesalazine etkinlik bakımından üstün olduğu ancak remisyon indüksiyonunda konvansiyonel kortikosteroidler kadar etkin olmadığı belirtilmiştir (31). Budesonid daha çok hafif-orta şiddetteki ileokolonik tutulumlu Crohn hastalığında etkindir. Ancak hastaların %20'si budesonide primer cevapsızdır. Özellikle de yaygın hastalığı olanlarda, sol kolon tutulumlu Crohn hastalığında etkiliği düşüktür (32).

Budesonid hafif-orta şiddetteki ileoçekal Crohn hastalığında birinci tercih olarak kullanılabilir (9, 33). Ancak idame tedavisinde yeri yoktur. Karaciğerden ilk geçiş metabolizması hızlı olsa da budesonid de sistemik yan etkilere neden olabilmektedir. Bu nedenle ilaç doz azaltılarak kesilmelidir. Bazı yayınlarda günlük 9 mg budesonidin üçe bölünmüş doz şeklinde değil de sabah tek doz 9 mg şeklinde verilmesinin hem etkinlik açısından, hem de hipofiz-adrenal bez aksını daha az baskılaması açısından tercih edilmesi gerektiği önerilmektedir.

D. İmmünomodülatör Tedavi

1. Azatiopürin ve 6-Merkaptopürin

Thioguanin derivativesi olan AZA bir ön ilaçtır (34). Gastrointestinal absorpsiyonu iyi olup eritrositler tarafından alındıktan sonra hücre içerisinde glutatyon tarafından asıl metaboliti olan 6-MP'e dönüşür. İmmünomodülatör özelliği olan metabolitler hücre içerisindeki bu metabolitlerdir. AZA/6-MP Crohn hastalığında; remisyon indüksiyonu, remisyonun idamesi, steroidin kesilmesinin sağlanması, fistülizan hastalık, refrakter hastalık ve cerrahi sonrası rekürrensini önlenmesi amacı ile kullanılmaktadır.

a. Remisyon indüksiyonu: Remisyon indüksiyonu amacı ile kullanımda AZA için önerilen ortalama doz 2,5 mg/kg/gün iken 6-MP için 1,5 mg/kg/gün dür. AZA dozu cevaba göre aylar içerisinde 300 mg'a, 6-MP dozu ise 200 mg'a kadar çıkarılabilir. Toksikite riskinin değerlendirilmesi amacı ile tedavi öncesi thiopürin metiltransferaz (TPMP) genotiplendirmesi yapılabilen hastalarda dozun aşamalı olarak yükseltilmesine gerek yoktur. Direkt olarak yüksek doz başlanabilir.

Meta-analizler AZA/6-MP tedavisinin remisyon indüksiyonunda plaseboya göre yaklaşık 2,4 kat daha etkin olduğunu göstermektedir (35). Tedavi için gerekli sayı (number need to treat) (NNT) 1 hasta için 5 hastadır. AZA/6-MP ile beklenen ortalama remisyon girme süresi 17 hafta olarak bildirilmiştir. İlacın parenteral uygulanması bu süreyi kısaltmamaktadır (36).

AZA/6-MP için etkin minimum doz bilinmemektedir. Remisyon indüksiyonunda 5-ASA'lar ile kombinasyonunun sonuçları net olmayıp hastalığa ait gastrointestinal sistem dışı bulgular üzerine etkisi bilinmemektedir.

b. İdame: AZA/6-MP steroid veya cerrahi ile remisyonla solumuş hastaların idame tedavisinde kullanılmaktadır (37, 38). Bu amaçla verildiğinde AZA doz bağımlı olarak etki etmektedir. Buna göre 2,5 mg/kg/gün dozunda verilen AZA ile idame tedavi başarısı, daha düşük dozlar ile sağlananlara göre daha uzun sürelidir. Çalışma sonuçları toplanarak değerlendirildiğinde; AZA/6-MP verilen 6 hastanın 4'ü remisyonla tutulabilmektedir.

c. Steroid kesilmesi: AZA hem remisyon indüksiyonunda hem de idame tedavisinde steroide olan ihtiyacı azaltmaktadır (35, 38). AZA/6-MP'in kortizon ihtiyacını ortadan kaldıracı etkisi plaseboya göre 4 kat fazla bulunmuştur (39).

d. Fistülizan hastalık: Fistül tedavisinde ilk basamak tedavi antibiyotik kullanımıdır. Ancak AZA/6-MP tedavisi ile 3-6 ayda fistül debisindeki azalma ve fistül iyileşmesi plaseboya göre anlamlı düzeyde yüksektir (40-43).

e. Refrakter hastalık: Refrakter Crohn hastalığı olan hastalar AZA/6-MP ile tedavi edilebilirler. Bu ilaçlar ile ince barsak ve kolon tutulumlu Crohn hastalığının tedavisinde cevap oranları %60-70 arasında değişmektedir.

f. Cerrahi sonrası rekürrensin önlenmesi: AZA/6-MP, cerrahi ile sağlanmış remisyon sonrası relapsları önlemede plaseboya göre 1 yılda %8, 2 yılda %13 oranında daha etkin bulunmuştur (44). Aynı çalışmada 1 yılda endoskopik rekürrensi önlemede plaseboya göre %15 daha etkin olduğu görülmüştür. AZA/6-MP tedavisinin plaseboya göre dezavantajı ise ilaca bağlı yan etkiler nedeni ile tedavi sonlandırma oranlarının 2 kat fazla olmasıdır (44).

Uzun süreli immunomodülatör ilaç kullanımının ciddi yan etkileri lenfoma ve hepatosplenik T hücre lenfoması (HSTCL) gelişimidir (45, 46). Otuz HSTCL'li inflamatuvar barsak (İBH) hastası değerlendirildiğinde hastaların 27'sinin (%90) 35 yaş altı olduğu gözlemlenmiştir (46). Bu bulgu AZA/6-MP tedavisine erken yaşta başlayan hastalarda HSTCL görülme riskinin daha fazla olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

g. Önemli yan etkiler:

Allerjik reaksiyonlar	%2,3
Lökopeni	%1,4
Pankreatit	%1,4
Bulantı	%1,4

Fırsatçı enfeksiyonlar, hepatit, kolestatik sarılık

h. Takip: AZA/6-MP kullanan hastalar kemik iliği toksisitesi açısından düzenli takip edilmelidir. Tam kan sayımı ilk ay haftada bir, daha sonra 8 haftaya kadar 2 haftada bir, daha sonra aylık bakılmalıdır. Kemik iliği supresyonu yapıcı etki ilk kullanılmaya başlandığında daha fazla olup, sekizinci haftadan sonra azalmaktadır (47).

Transaminaz değerleri aylık takip edilmelidir. Tedavi esnasında transaminaz değerlerinde yükselme saptanırsa doz azaltılarak tedaviye devam edilmelidir. İlaça bağlı hepatit gelişmiş hastalarda serum 6-MP düzeyi ile hepatit gelişimi arasında doğrusal bir ilişki saptanmamış olsa da bu hastalarda serum

6-MP düzeyi hepatit gelişmemiş hastalara göre daha yüksektir (48).

AZA/6-MP alan hastalarda bilirubin düzeyleri de monitörize edilmelidir. Çünkü bu hastalarda ciddi kolestatik sarılık gelişebilmektedir. Hatta sarılık ilaç kesilmesine rağmen progresyon gösterebilir (49). Başka nedenler ile açıklanamayan hiperbilirubinemi olan hastalarda ilacın kesilmesi gerekmektedir.

2. Metotreksat

Metotreksat (Mtx), AZA/6-MP tedavilerini tolere edemeyen hastalarda kullanılacak tedavi seçeneğidir. Bir diğer tercih nedeni olarak Crohn hastalığına eşlik eden artropati bulgularının olmasıdır. Tedaviye 25 mg/hafta IM olarak başlanır. Tedaviye cevap ortalama 3. ayda ortaya çıkmaktadır. İlaç etkisi ortaya çıktıktan sonra beraberinde kullanılan steroidin dozu azaltılarak kesilir. Mtx 25 mg/hafta oral tedaviye geçilir. Hastalık stabil ise Mtx dozu 15 mg/haftaya kadar azaltılmaya çalışılır. Mtx tedavisi ile birlikte 1 mg/gün folik asit verilmelidir. Mtx toksisite açısından takip edilmelidir. Total uygulanan doz 1000-1500 mg'a ulaştığında karaciğer biyopsisi düşünülebilir.

3. Siklosporin ve takrolimus

Kalsinörin inhibitörlerinin Crohn hastalığında kullanımı sınırlıdır. Aktive T hücrelerinde transkripsiyon faktörünün translokasyonunu inhibe ederler. Bunun sonucunda T hücreden salgılanan sitokinlerin transkripsiyonunun başlaması engellenmiş olur.

Siklosporinin Crohn hastalığında remisyon sağlayıcı etkisini göstermek amaçlı yapılan çalışmaların sonuçları birbiri ile çelişkilidir (50-52). Oral siklosporin ile yapılan çalışmalarda remisyon indüksiyonunda etkinliği olmadığı görüşü kabul görürken, IV uygulanan siklosporin ile ilgili tartışmalar devam etmektedir.

Takrolimus ile yapılan kontrolsüz çalışmalarda siklosporinin aksine oral takrolimusun steroid bağımlı veya steroid dirençli hastalarda etkili olabileceği yönünde sonuçlar bildirilmiştir (53-55).

E. Biyolojik Ajanlar

1. TNF-alfa antagonistleri

Tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa Crohn hastalığı patogenezinde önemli yere sahiptir (56). Gaitada artmış TNF-alfa düzeyinin hastalık aktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir (57).

Crohn hastalığında kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanan 3 anti-TNF ajan bulunmaktadır. Bunlardan infliksimab IV infüzyon şeklinde verilirken, adalimumab ve certolizumab pegol subkütan uygulanır. Anti-TNF ajanların (infliksimab, adalimumab veya certolizumab) etkinlik açısından birbirlerine üstünlükleri olmayıp, tüm anti-TNF ajanlar lüminal Crohn hastalığında etkindir (58).

İnfliksimab: 5 mg/kg IV infüzyon (0,2 ve 6. haftalarda; daha sonra 8 haftada bir idame tedavi)

Adalimumab: Başlangıç dozu 160 mg SC, iki hafta sonra 80 mg SC ve iki hafta sonra 40 mg SC. İdame tedavide 2 haftada bir 40 mg SC uygulanır.

Certolizumab pegol: İndüksiyon dozu olarak 0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg SC, idame tedavide 4 haftada bir 400 mg

On dört çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, anti-TNF ajanların birinci ayda remisyon indüksiyonu yapıcı etkisi plaseboya göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. İdame tedavide de anti-TNF ajanlar plaseboya göre anlamlı düzeyde yüksek etkilige sahiptir (58). İnfliksimab ve adalimumab'ın 48. haftada kortikosteroidsiz remisyon oranları plaseboya göre yüksektir (58).

İnfliksimab: Biyolojik tedavi grubundaki anti-TNF ajanların prototipidir. İnfliksimab TNF-alfa'ya spesifik şimerik monoklonal IgG₁ antikoru olup %75 insan ve %25 sıçan sekanslarından oluşmuştur ve TNF-alfa reseptörüne bağlanarak TNF-alfa'nın biyolojik aktivitesini nötralize eder.

ACCENT I çalışması fistüli olmayan hastalarda infliksimab tedavisinin etkinliğini değerlendiren çok merkezli bir çalışmadır (59). Başlangıç klinik cevabının değerlendirildiği kolda çalışmaya alınan 573 hastanın %83'ünde cevap alınmıştır. Bu cevap hastaların %69'unda 2. haftada, %27'sinde 10. haftada görülmüştür (59). Yine aynı çalışmada idame tedavisinin değerlendirmesinde 5 ve 10 mg/kg dozunda idame tedavisi alan hastalarda, idame tedavisi almayan hastalara göre remisyon süresinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun yanında idame tedavisi alanlarda steroid kesilmesi almayanlara göre daha yüksek orandadır (%30'a %9). Antikor gelişim oranlarına bakıldığında infliksimabın idamede kullanılmadığı hastalarda, idame tedavisi alanlara göre daha yüksek oranlarda antikor geliştiği saptanmıştır.

İnfliksimab, Crohn kolitine bağlı histolojik ve endoskopik aktivitede azalmaya neden olmaktadır (60, 61). Bunun sonucu

olarak hastaneye yatış sıklığı ve cerrahiye olan ihtiyaç azalmakta, hastaların işlerinde geçirdikleri süre artmaktadır. Kısa ca infliksimab bu hastalarda hayat kalitesini arttırmaktadır (62, 63). Daha önce thiopürin tedavisi almamış kolonik tutulumu olan genç hastalarda (<26 yaş) tedaviye cevap oranları daha yüksektir. Tedavi öncesi CRP değerinin yüksek olması ve tedavi ile hızlı düşüş sağlanması tedaviye cevabın iyi olduğunu göstermektedir (64, 65).

ACCENT II çalışması fistülizan Crohn hastalarında infliksimab tedavisini değerlendirmiştir ve fistül üzerine etkisinin doz bağımlı olmadığı görülmüştür. Fistülizan hastalarda immüno-modülatör tedavi ile birlikte verilmesi ilaca karşı antikor gelişim riskini azaltarak yan etki gelişme riskini azaltır. Yine immünomodülatör tedavi ile verilmesi ilacın etkinliğini daha uzun süre korumasını sağlar ve remisyon süresini uzatır (66).

Gebelerde infliksimabın rutin kullanımı önerilmeyip gebelik katagorisi B'dir. Perianal hastalıkta tek başına infliksimab ile infliksimab+siprofloksasin karşılaştırıldığında kombinasyon tedavisinin daha etkin olduğu görülmüştür (67).

İnfliksimabın etkinliği açısından antikor gelişimi önemlidir. Antikor gelişimi infliksimabın serum seviyelerini düşürür. Bu da hastanın tekrar semptomatik hale geçmesine neden olabilir. Böyle bir durumda ya 8 haftalık tedavi aralıklarını cevaba göre 7, 6, 5 haftada bir olacak şekilde düşürmek, ya da dozu 10 mg/kg'a çıkarmak gerekmektedir. Antikor titresi 8 µ/ml üzerinde ise remisyon süresi kısalırken, infüzyon reaksiyonu riski artmaktadır (66).

İnfliksimab tedavisi; striktür gelişmiş hastalarda, hem tedaviye yanıtın az olması, hem de nedensel ilişkisi tam açıklanamasa da daha sık obstrüksiyon geliştiğinin görülmesi nedeni ile önerilmemektedir (68).

SONIC (The Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease) çalışmasında infliksimab monoterapisi, AZA monoterapisi ve kombinasyon tedavileri karşılaştırılmıştır (64). Kombinasyon tedavisinin 26. haftada kortikosteroidsiz klinik remisyon oranlarını ve mukozal iyileşme oranlarının her iki ilacın monoterapisine göre daha iyi olduğu saptanmıştır.

Adalimumab: Adalimumab, TNF alfaya karşı üretilmiş rekombinant insan IgG₁ tipi antikordur. Crohn hastalığı dışında romatoid artrit, psöriatik artrit, ankilozan spondilite endike-

dir. Ülkemizde preparatı bulunan diğer anti-TNF ajan infliksimab (Remicade) aksine adalimumab'ın (Humira) uygulanması subkutan yoldadır. Yapılan doz çalışmaları sonucunda aktif hastalıkta önerilen indüksiyon şeması başlangıçta 160 mg, iki hafta sonra 80 mg şeklinde indüksiyon ve daha sonra iki haftada bir 40 mg idame olarak belirlenmiştir. Bu dozlar kullanıldığında ilk 4 haftada hastaların büyük çoğunluğunda remisyon sağlanabildiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar ve bir meta-analiz sonuçlarına göre (69-75) adalimumab hem remisyon indüksiyonunda, hem de idame tedavisinde plaseboya göre etkin görünmektedir. İnfliksimumab tedavisine cevap vermeyen veya intoleransı olan 325 hastanın değerlendirildiği GAIN çalışmasında hastaların bir kısmına plasebo bir kısmına ise standart indüksiyon dozları kullanılarak adalimumab tedavisi verilmiştir (76). Dördüncü haftada sonuçlar değerlendirildiğinde, adalimumab'ın plaseboya göre anlamlı klinik düzelmeye sağladığı görülmüştür. Yapılan değerlendirmelerde; daha önce anti-TNF tedavi almamış hastalara göre cevap oranları %15 daha düşük olsa da, bu hasta grubu için cevap oranları anlamlıdır. 2011 yılında yayımlanan 673 hastanın değerlendirildiği CHOICE çalışmasında, hem daha önce anti-TNF ajan kullanmamış Crohn hastalarında hem de infliksimumab cevapsız hastalarda adalimumab'ın güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir (77).

Fistülizan hastalıkta adalimumab etkisini değerlendiren yerli çalışma olmasa da klinik gözlemler bu hastalardaki etkinliğinin infliksimumab'a benzer olduğunu göstermektedir.

Anti-TNF ajanların etkinliğini azaltan nedenlerden birisi de kullanım süresine bağlı olarak gelişen antikordur. Crohn hastalığında adalimumab'a karşı antikor gelişimini değerlendiren çalışma Classic çalışması olup 56 haftalık tedavide antikor gelişim oranı %3 olarak bulunmuştur. Crohn hastalığı için veri olmasa da, romatoid artritli hastalarda adalimumab ile birlikte metotreksat kullanımının antikor gelişim riskini azalttığı bildirilmiştir.

Anti TNF Ajanların Yan Etkileri

Anti-TNF ajanlar bazen ciddi olan lokal ve sistemik yan etkilere neden olabilirler (Tablo 4).

1. İnjektasyon bölgesi reaksiyonları

Subkutan uygulanan (infliksimumab dışı) TNF-alfa antagonistleri kullanan hastaların %37'sinde lokal cilt reaksiyonları ortaya çıkar (78).

Tablo 4. Anti TNF ajanların yan etkileri

İnjektasyon bölgesi reaksiyonları	Pulmoner hastalık
İnfüzyon reaksiyonları	Hepatotoksisite
İnfeksiyon	Cilt reaksiyonları
Nötropeni	Malignansi
Demyelizan hastalık	Otoimmün hastalıkların tetiklenmesi
Kalp yetmezliği	

2. İnfüzyon reaksiyonları

a. Akut (%90): İlk 24 saatte, genelde 10 dakika-4 saat arasında ortaya çıkar. Hafif, orta şiddetli olabilir. Şiddetli reaksiyonlar IgE'nin aracılık ettiği Tip-1 anafilaktik reaksiyonlar olabileceği gibi daha çok IgE'nin aracılık etmediği anafilaktoid tip reaksiyonlardır. Tip-1 anafilaktoid reaksiyonlarda ilacın infüzyon hızının azaltılması tabloda düzelmeye neden olmaz iken anafilaktoid tip reaksiyonlarda bu yaklaşıma genellikle cevap vardır.

b. Gecikmiş: 1-14 gün arasında, genelde 5-7. günler arasında ortaya çıkar. Tip-3 immün kompleks tipi reaksiyonlardır. Hafif, orta, şiddetli olabilir.

3. İnfeksiyon

Özellikle pnömoni, tüberküloz ve fırsatçı enfeksiyon sıklığı artar.

4. Sitopeni

Ciddi sitopeni ve aplastik anemi nadir komplikasyonlardır (79). Nötrofil sayısının 2000/ml altında olması nötropeni olarak tanımlanır ve %19 oranında görülür. Nötrofil sayısının 1500/ml altına düştüğü vaka sayısı %9 olarak belirtilmiştir (79). Nötropeni genellikle ilacın kesilmesini gerektirmez. Ciddi nötropeni durumunda başka bir anti-TNF ajan denenebilir. Anti-TNF dışı ilaçlar ile nötropeni gelişmiş hastalarda anti-TNF ajanlarla nötropeni gelişme riski artmıştır.

5. Demyelizan hastalık

Kanıtlanmış değildir. Suçlanan ajan daha çok etanersepttir. Ancak periferik sinir sisteminin demyelizan hastalıklarına neden olabileceği yönünde yayınlar vardır (80, 81).

Demyelizan hastalık şüphesi veya tanısı olanlara anti-TNF ajan verilmesi önerilmez. Anti-TNF ajan kullanan ve demyelizan hastalık bulgusu saptanan hastalarda ilacın kesilmesi önerilmektedir.

6. Kalp yetmezliği

Anti-TNF ajanlar kalp yetmezliği tedavisinde kullanılabilir.

iddası ile bazı çalışmalarda denenmiş ancak ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda mortalite oranlarının plaseboya göre yüksek olduğu görülmüştür. Bu nedenle kalp yetersizliği olan bir hastada anti-TNF ajan dışında bir ajan ile tedaviye devam etmek uygun olacaktır.

7. Pulmoner hastalık

Granülomatöz hastalık: Sarkoid benzeri bir tablo oluşturabilir. İlaçın kesilmesi ile tablo genellikle düzelir.

Pulmoner fibrozis: Genelde romatoid artritli hastalarda görülür. Ciddi bir tablodur.

8. Hepatotoksisite

Nadir görülür. Akut hepatit, akut karaciğer yetmezliği veya kolestaz ile karşımıza çıkabilir.

9. Cilt hastalıkları

Psöriasis, egzamatöz dermatit, Lupus benzeri döküntüler, liken planus, kutanöz enfeksiyonlar görülebilir.

2. Selektif Adezyon Molekül İnhibitörleri (Natalizumab)

Alfa-4 integrine karşı oluşan insan monoklonal antikorlardır. Uygulama amacı lökosit adezyonunu inhibe etmek ve lökositlerin inflame dokuya migrasyonunu engellemektir. Natalizumab ile yapılan ve 905 hastanın alındığı ENACT-1 çalışmasında 0, 4, 8. haftalarda uygulanan natalizumab plasebo ile karşılaştırılmış ve etkinlik açısından fark bulunamamıştır (82). Takiben yapılan 509 hastanın katıldığı ENCORE çalışmasında ise yine 300 mg natalizumab 0, 2, 4. haftalarda IV verildiğinde orta-şiddetli Crohn hastalığında plaseboya göre etkin olduğu saptanmıştır (83).

F. Gelişme Aşamasındaki İlaçlar

Crohn hastalığında intestinal mukozada proinflamatuvar sitokinlerin antiinflamatuvar sitokinler ile olan dengesinin proinflamatuvar sitokinler lehine bozulması önemli patogenetik role sahiptir. Proinflamatuvar sitokinlerin öneminin anlaşılması Crohn hastalığı tedavisinde infliksimab ile başlayan biyolojik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine neden olmuştur. Bunun sonucunda başta biyolojik ajanlar olmak üzere birçok molekül tedavide denenmeye başlanmıştır (Tablo-5).

2. İLAÇ DIŞI TEDAVİ YÖNTEMLERİ

A. Cerrahi

En sık ameliyat nedeni ince barsak obstrüksiyonu veya perfo-

rasyonudur. Crohn kolitinde ise tedaviye cevap vermeyen hastalarda cerrahi seçilebilir. Bunun dışında fistülizan hastalıkta fistül kapatılması ve perkütan yolla drene edilemeyen veya sık tekrarlayan apse oluşumu cerrahi tedavi gerektirebilir. Crohn hastalığında ameliyat endikasyonları Tablo 6'da verilmiştir.

Crohn hastalığında cerrahi uygulanacak ise barsaklarda semptomlara neden olan (kanama, perforasyon veya obstrüksiyon) bölgeye yönelik cerrahi girişim tercih edilmelidir. Laparotomi yanında özellikle uzman ellerde laparoskopik cerrahi ve rezeksiyon uygulanabilir. Yapılan çalışmalarda laparotomi ve laparoskopi karşılaştırılmış ve morbidite, hastanede kalış süresi ve maliyet açısından laparoskopi üstün bulunurken, 3 aylık takipte iki yöntem arasında yaşam kalitesi açısından fark saptanmamıştır (84).

İntraabdominal apse gelişen ve perkütan tedavi ile başarı sağlanamayan hastada apse cerrahi olarak boşaltılabilir. Böyle bir hastada apsenin 1 yıl içinde tekrar etme riski %30'dur. Abdominal duvarda (psoas kası ve rektus kasında) gelişen apseler genellikle perkütan yolla drene edilemez ve cerrahi drenaj gerekir. Bu bölgede yer alan apseler cerrahi müdahaleye rağmen genellikle tekrarlar (85).

Fistülizan hastalıkta infliksimab tedavide bir seçenek olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak infliksimabın hastaların çoğunda ameliyat gereksinimini ortadan kaldırmadığı belirtilmektedir (86).

Striktür gelişmiş hastalarda cerrahi dışında balon dilatasyon hasta semptomlarını rahatlatan bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir meta-analizde balon dilatasyonu uygulanan hastaların %86'sında başarılı olduğu, 33 aylık takiplerde %58 oranda etkinliğini koruduğu gösterilmiştir (87). Yine aynı analizde striktür uzunluğunun 4 cm'den kısa olmasının balon dilatasyonunun etkinliğini arttırdığı belirtilmektedir.

Striktüroplasti, striktür gelişmiş barsak segmentinin longitudinal kesilip, transvers olarak dikilmesidir. Bu yöntem özellikle tekrarlayan cerrahi girişimlerde veya tekrar cerrahi riski yüksek hastalarda kısa barsak sendromundan hastayı koruması ve striktür nedeni ile semptomatik olan hastanın rahatlaması açısından önemli bir yöntemdir. Toplam 1124 striktüroplasti uygulanan 314 hastanın takip sonuçları şu şekildedir (88); %66 hastaya beraberinde başka bir barsak segmentine rezeksiyon uygulanmıştır. Toplam morbidite %18 olup yaşlarda ve preoperatif kilo kaybı olanlarda risk yüksektir. Yedi

Tablo 5. Crohn hastalığında denenen tedaviler

GRUP	MOLEKÜL	MEKANİZMA	SONUÇ
Anti TNF ajanlar	Etanercept	TNF p75 reseptör füzyon proteini TNF'e bağlanarak inaktive ediyor	Çelişkili çalışmalar olsa da plaseboda daha etkin değil
	CDP571	IgG ₄ monoklonal anti-TNF alfa antikoru	Etkinliği tartışmalı
	Onercept	İnsan soluble p55 TNF reseptörü	Belirgin faydası gösterilememiş
	Golimumbab	Anti-TNF	Crohn hastalığı ile ilgili yeterli veri yok
	Semapimod	JNK ve p38 MAP kinaz inhibitörü	Crohn hastalığında faydası gösterilememiş
	Thalidomide	Proinflamatuvar sitokin salınımını baskılar	Steroid dirençli hastalarda etkin olduğu yönünde çalışmalar var
	Lenalidomide	Talidomid analogu. Sitokin salınımını daha etkin baskılar	Crohn hastalığında etkinliği gösterilememiş
Anti-interlökin	Ustekinumab	Anti-interlökin 12 ve 23	İnfliksımab ile cevapsız veya direnç gelişen hastalarda etkin bulunmuş
	Tocilizumab	Anti IL-6 monoklonal Ab	Crohn hastalığında etkinliği gösterilememiş
	Anti IL-17 Ab	CD4 + hücre sitümülatorü	Çalışma sonuçları bekleniyor
Anti-interferon gama antikoları	Fontolizumab	Hücre salınımına üzerine etkili	Çalışma sonuçları çelişkili
Anti-inflamatuvar interlökinler	IL-10	Antiinflamatuvar sitokin	Anlamlı etkisi görülmemiş
	IL-11	Antiinflamatuvar sitokin	Klinik cevap açısından plaseboya göre etkin
T hücre veya T hücre farklılaşmasını inhibe eden ajanlar	Visilizumab	CD3 monoklonal Ab	Etkinliği kanıtlanamamış
	Abatacept	CTLA-4 selektif co-sitümülatorü	Crohn hastalığı için etkinlik çalışması yok
Lökosit adezyon inhibitörleri	Antisens oligonükleotit	Spesifik protein salınımını inhibe eden protein yapılar	Deneme aşamasında
	İntraselüler adezyon molekülü 1	ICAM-1 inflamatuvar proseste önemli	Yapılan iki çalışmada etkinliği gösterilememiş
	Natalizumab	Anti integrin Ab	ABD'de kullanımda. Orta-ciddi Crohn hastalığında etkin
Diğer	Vedolizumab	Anti alfa-4 beta-7 integrin monoklonal Ab	Faz III çalışmalar devam ediyor
	Teduglutide	GLP-2 analogu. Hasar görmüş mukoza tamirinde etkin	Faydalı olduğu yönünde çalışmalar var
	Balık yağı	Antiinflamatuvar etki	Etkinliği gösterilememiş
	Leflunomide	İmmunmodülasyon	AZA cevapsız hastalarda etkili
	Alequel	Crohn hastalığı olan hastaların atolog kolonik protein ekstresi	Anlamlı etkinlik saptanmamış
	Naltroksen	Doku tamiri	Bir çalışmada etkin olduğu gösterilmiş
	Everolimus	İmmünyüpresyon	Etkinliği net değil
	Growth hormon	İntestinal permeabiliteyi düzenleyici etki	Klinik düzelmede etkin
	GM-CSF	İmmün sitümülasyon	Klinik düzelme sağladığı gösterilmiş
	Anti tuberküloz tedavi	Crohn hastalarında PCR ile mycobacteri DNA'sı saptanmasına dayalı	Tartışmalı
	Parazitler	Parazitler mukozal immün sistemi baskılıyor	Henüz kanıtlanmış etki yok
	Lökoferez	Henüz yeterli veriyok	
	Ekstrakorperial fotoferez	28 hastalık bir çalışmada hastaların yarısında klinik cevap alınmış	
Probiyotikler	Etkin bulunmamış		

yıllık takipte tekrar cerrahi gereksinimi %34'tür. Rekürrenste genç yaş önemli bir risk faktörüdür.

Postoperatif Rekürrenste Medikal Tedavi

Crohn hastalığında cerrahi sonrası nadir karşılaşılan bir sorun değildir. Hastanın sigara içiyor olması cerrahi sonrası rekürrenste en önemli risk faktörü olup diğer risk faktörleri (Tablo 7)'de sıralanmıştır. Bunun yanında postoperatif takiplerde endoskopik olarak saptanan bulgular ileriki dönemde gelişebilecek rekürrensi öngörmemizi sağlamaktadır. Bu konuda endoskopik rekürrens skoru bize yardımcı olmaktadır (Tablo 8) (1). Operasyon sonrası rekürrens risklerine göre hastaların takip önerileri (Şekil 1)'deki gibidir.

Mesalamin: Klinik rekürrensi azaltırken, endoskopik rekürrensi önleyici etkisi yoktur (89).

Probiyotik: Klinik ve endoskopik rekürrens üzerine etkisi yoktur (90).

Tablo 6. Crohn hastalığında cerrahi endikasyonları

- Medikal tedaviye cevapsız striktür veya obstrüksiyon
- Masif kanama
- Refrakter fistül
- Apse
- Displazi/kanser

Tablo 7. Postoperatif rekürrens için risk faktörleri

Sigara içimi
Penetran hastalık
Hastalık süresi
Daha önce rezeksiyon hikayesi
Ailede İBH hikayesi
Hastalığın tutulum yeri
Anostomoz tipi
Hastalığın yaygınlığı
Hastalığın başlangıç yaşı
Rezeksiyon materyalinde granülom saptanması

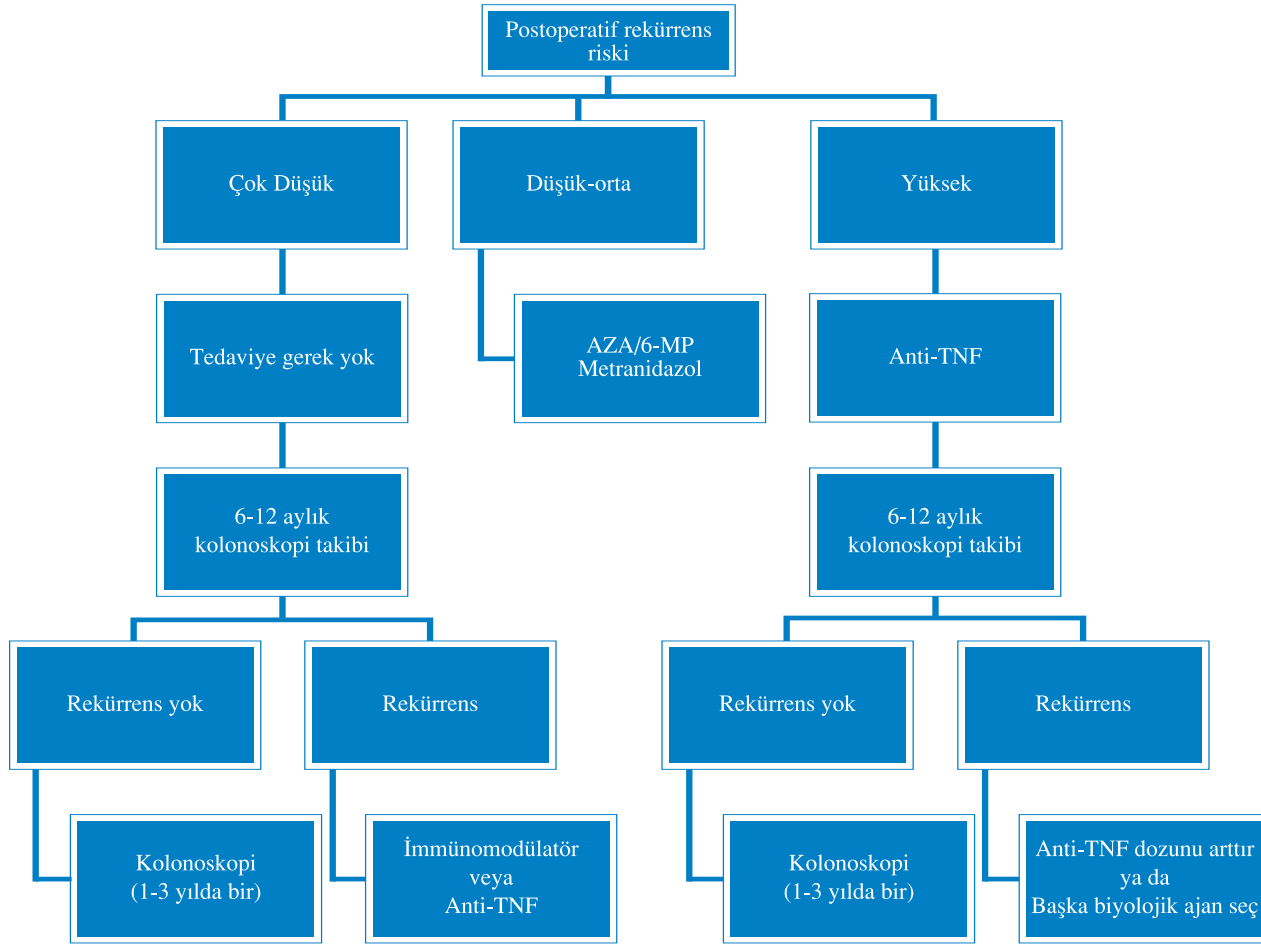
Tablo 8. Endoskopik rekürren skoru

Endoskopik Skor	Endoskopik Bulgu
0	Lezyon yok
1	<5 aftöz lezyon
2	>5 aftöz lezyon, ya da büyük lezyonlar ancak arasında normal mukoza ya da anostomozda sınırlı lezyonlar
3	Diffüz aftöz ileit ile birlikte diffüz mukozal inflamasyon
4	Diffüz inflamasyon, büyük ülserler, nodüler yapı ve/veya lüminal daralma

AZA/6-MP: Cochrane analizlerine göre AZA/6-MP, 5-ASA'lara ve plaseboya göre rekürrensi önlemede daha etkin bulunmuştur (90). Domenech ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (91) ameliyat sonrası AZA ile tedavi edilen hastalarda endoskopik rekürrensi önleme oranları 12 ayda %57, 36 ayda %32, 60 ayda %18 bulunmuş ve bu sonuçlar AZA'nın postoperatif erken rekürrensi önlediği ancak geç rekürrenste etkin olmadığını göstermiştir.

Dört çalışma ve 433 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde (44) immunomodülatör ilaçların, beraberinde antibiyotik veya ASA kullanımı olsun olmasın postoperatif 1. ve 2. yıl rekürrensi önlemede plaseboya göre üstün oldukları bildirilmiştir.

İnfliksımab: Postoperatif rekürrensin önlenmesinde infliksımabın rolünü araştıran ilk çalışma Sorrentino ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yayımlanmıştır (92). Yirmi üç postoperatif Crohn hastasının alındığı çalışmada 7 hastaya metotreksat ve infliksımab verilmiş ve 2 yıllık takipte endoskopik ve klinik rekürrens gelişmediği görülmüştür. Aynı çalışmada 5-ASA verilen grupta ise iki yılda %75 rekürrens izlenmiştir. Takiben Yamamoto ve arkadaşları postoperatif mesalamin (3 gr) verilmiş ve klinik remisyonda olan ancak 6. ay endoskopisinde rekürrens saptanan 26 hastayı çalışmaya almış, hastalardan bir kısmına mesalamin tedavisi devam edilirken bir koluna AZA (50 mg/gün), bir koluna ise indüksiyon rejimi uygulanmadan infliksımab, mesalamin eklenmiş. Altıncı ay sonunda infliksımab grubundaki 8 hastanın hiçbirinde klinik rekürrens görülmezken, AZA grubundaki 8 hastanın 3'ünde (%38), mesalamin grubundaki 10 hastanın 7'sinde klinik rekürrens izlenmiştir. Endoskopik remisyona ise infliksımab grubundaki hastaların %75'inde, AZA grubundaki hastaların %38'de görülürken mesalamin grubunda endoskopik remisyona izlenmemiştir. Takip eden çalışmalarda da plasebo, 5-ASA ve AZA grubu ilaçlara göre infliksımabın endoskopik ve klinik remisyonda daha etkin olduğu gösterilmiştir (93, 94). Çalışmalarda ameliyatı takiben 4 hafta içinde



Şekil 1. Crohn hastalığında postoperatif rekürrens açısından takip önerileri

infliksimab tedavisine başlanabileceği, bunun infeksiyöz veya diğer komplikasyon riskini arttırmadığı belirtilmiştir.

Crohn hastalığında postoperatif rekürrens riski yüksek olmakla beraber immünomodülatör tedavi ve biyolojik ajanlar riski anlamlı düzeyde azaltmaktadır. Postoperatif rekürrens önlenmesi amacı ile izlenmesi önerilen yol Şekil-1'de özetlenmiştir (95).

B. Kök Hücre Tedavisi

İlk olarak 1993 yılında hematolojik malignansı ve Crohn hastalığı olan bir hastaya uygulanan olog kemik iliği nakli sonrasında Crohn hastalığının da remisyona girdiği görülmüş ve inflamatuvar barsak hastalıklarında kök hücre naklinin tedavide kullanılabileceği tartışılmaya başlanmıştır (96). Takip eden yıllarda bu konu ile ilgili vaka takdimleri ve küçük hasta grupları ile yapılan çalışmalarda Crohn hastalığının kemik iliği nakli ile remisyona girdiği, remisyon idamesinde herhan-

gi bir ilaca ihtiyaç duyulmaksızın hastaların uzun süre remisyonunda kaldıkları bildirilmiştir (97). Peki hastaların kemik iliği naklinden fayda görmesinin altında yatan mekanizma nedir?

İntestinal epitelde ortaya çıkan bir hasarın giderilmesinde kript tabanında yerleşmiş olan kök hücre ve mezenkimal hücrelerin önemi büyüktür. İntestinal epitel 3-5 günlük bir sürede kendisini tamamen yenileme kapasitesine sahip metabolik olarak çok aktif ve hızlı proliferasyon gösteren hücrelerden oluşmaktadır. Bu süreç içerisinde epitelin herhangi bir yerinde hasar oluşur ise bu hasarın derinliğine göre kript tabanına yerleşmiş olan kök hücre hasarı onarmaya yönelik tedbirler alır. Kript tabanındaki bu kök hücre olgunlaştıkça kript tabanından apeksine doğru hareket eden ve intestinal epitelini oluşturan goblet hücreleri, enteroendokrin hücreler, enterositler ve paneth hücrelerine dönüşür. Bu hücreler arasında paneth hücreleri dışındakiler olgunlaştıkça kript apeksine doğru yer değiştirirken, paneth hücreleri kök hücre komşuluğunda kript tabanının-

da kalır ve salgıladığı sitokinler ile kriptin sterilitesini sağlar. Yüzey epitelinde ortaya çıkan bir hasarda kök hücreden kaynak alan epitel hücreleri proliferasyon olarak hasarlı bölgeye doğru hareket ederler. Eğer hasar Crohn hastalığında olduğu gibi epitel aşıyor ise o zaman mezenkimal hücre hasarlı bölgeye hareket eder ve bu bölgede myofibroblast olarak çoğalmaya başlar ve bu bölgede oluşturduğu uyarılar ile hiperplazi, kollajen artışı ve mezenkimal yapıda bozulmalara neden olur ve oluşan fibrozis sonucunda lümen daralma ve obstrüksiyon ortaya çıkabilir. Fibrozisin eşlik ettiği kalıcı hasarın bile kök hücre tedavisi ile düzeltilebileceği yönündeki çalışmalar umut ışığı olmuş ve araştırmacıların dikkatini bu yöne çekmiştir.

Doku tamirinde kök hücre tedavisinin öncülüğünü kalp üzerinde yapılan çalışmalar yapmıştır. 2007 yılında deneysel olarak myokardial hasar oluşturulan hayvanlarda mezenkimal kök hücre kullanılarak myokardial onarımın sağlanabildiğinin gösterilmesini takiben (98) kemik iliğinden elde edilen mezenkimal kök hücrelerin intestinal hasarı olan hayvanlarda hasarı geriletebildiği yönünde çalışma sonuçları ortaya çıkmıştır (99). Araştırmaların bu konuda yoğunlaşması ile kök hücrenin elde edilebilme yolları araştırılmış ve sonuçta mezenkimal kök hücrelerin sadece kemik iliğinde değil aynı zamanda umbilikal kord, adipoz doku ve insan dişeti mukozasında da bulunduğu gösterilmiştir (100,101). İzole edilen mezenkimal kök hücrelerin hem yeni hücresel çatı oluşumuna katkıda bulunduğu hem de immünomodülatör özellikleri ile antijen sunucu hücre aktivitesini baskılayarak doku tamirinde etkin rol oynadığı gösterilmiştir (100,102). İnflamatuvar barsak hastalıkları patogenezinde önemli role sahip olan regülatuvar T hücre aktivitesi mezenkimal kök hücre tarafın-

dan uyarılmaktadır. Bunun sonucunda antiinflamatuvar etki baskın hale gelmektedir. Mezenkimal kök hücrenin immünomodülatuvar etkisi sadece Treg hücre aktivite artışı ile sınırlı değildir. Salgıladığı büyüme faktörleri ve prostoglandin E₂, TFG-β, ve IL-10 gibi immünomodülatör moleküller immün dengelenmede önemlidir.

Mezenkimal kök hücreler ile yapılan çalışmalarda ortaya çıkan tartışmalardan biri kök hücrenin hangi yolla verileceğidir. İntravenöz yol ile verilen kök hücrenin hasarlı bölgeye ulaşarak onarıcı etki oluşturması beklenir. Ancak yapılan hayvan çalışmalarında intestinal hasar oluşturulan hayvanlarda intravenöz verilen mezenkimal kök hücrelerin ancak %0,13'ünün hasarlı bölgeye ulaştığı görülmüştür (103). Çünkü hücrelerin çoğu akciğerde sekestre olmaktadır. Araştırmacılar aynı çalışmada intestinal aşılama oranlarının %40 olmasına karşın, tüm hayvanlarda klinik olarak düzelmeye görüldüğünü belirtmişlerdir. Sonuçta klinik iyileşme için hücresel aşılamanın gerekli olmadığı sonucuna varmışlardır.

Mezenkimal kök hücrelerin lokal olarak hasarlı dokuya enjeksiyonu hücrelerin akciğerde sekestre olma riskini ortadan kaldırmaktadır. İskemi-reperfüzyon injürisi oluşturulmuş ratlarda lokal olarak uygulanan mezenkimal kök hücrelerin doku hasarlı bölgede histolojik düzelmeye ve bakteriyel translokasyonda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (104).

Biyolojik ajanların bulunması ile inflamatuvar barsak hastalığı tedavisinde ortaya çıkan devrim mezenkimal kök hücre tedavisi ile devam edecek gibi görünmektedir. Ancak bunun bir devrim olarak gerçekleşmesi için çalışmaların olgunlaşmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-63.
2. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984;25:665-72.
3. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138:463-8; quiz e10-1.
4. af Björkstén CG, Nieminen U, Turunen U, et al. Endoscopic monitoring of infliximab therapy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:947-53.
5. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:433-42; quiz 464.
6. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1295-301.
7. Allez M, Lemann M, Bonnet J, et al. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97: 947-53.
8. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-7.
9. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009;104:465-83; quiz 464, 484.
10. Arber N, Odes HS, Fireman Z, et al. A controlled double blind multicenter study of the effectiveness of 5-aminosalicylic acid in patients with Crohn's disease in remission. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:203-6.

11. Mahmud N, Kamm MA, Dupas JL, et al. Olsalazine is not superior to placebo in maintaining remission of inactive Crohn's colitis and ileocolitis: a double blind, parallel, randomised, multicentre study. *Gut* 2001;49:552-6.
12. Gendre JP, Mary JY, Florent C, et al. Oral mesalamine (Pentasa) as maintenance treatment in Crohn's disease: a multicenter placebo-controlled study. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Gastroenterology* 1993;104:435-9.
13. Prantera C, Pallone F, Brunetti G, et al. Oral 5-aminosalicylic acid (Asacol) in the maintenance treatment of Crohn's disease. The Italian IBD Study Group. *Gastroenterology* 1992;103:363-8.
14. Sutherland LR, Martin F, Bailey RJ, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of mesalamine in the maintenance of remission of Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1997;112:1069-77.
15. Thomson AB, Wright JP, Vatn M, et al. Mesalazine (Mesasal/Claversal) 1.5 g b.d. vs. placebo in the maintenance of remission of patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:673-83.
16. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003715.
17. Brignola C, Iannone P, Pasquali S, et al. Placebo-controlled trial of oral 5-ASA in relapse prevention of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1992;37:29-32.
18. Bresci G, Parisi G, Banti S. Long-term therapy with 5-aminosalicylic acid in Crohn's disease: is it useful? Our four years experience. *Int J Clin Pharmacol Res* 1994;14:133-8.
19. de Franchis R, Omodei P, Ranzi T, et al. Controlled trial of oral 5-aminosalicylic acid for the prevention of early relapse in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:845-52.
20. Hanauer SB, Sandborn W; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001;96:635-43.
21. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP; IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53 Suppl 5:VI-16.
22. Travis SP, Stange EF, Lemann M, European Crohn's and Colitis Organisation, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i16-35.
23. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:601-16.
24. Lim WC, Hanauer S. Aminosaliclates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008870.
25. 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;106:617-29.
26. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847-69.
27. Van Hees PA, Van Lier HJ, Van Elteren PH, et al. Effect of sulphasalazine in patients with active Crohn's disease: a controlled double-blind study. *Gut* 1981;22:404-9.
28. Sandborn WJ, Feagan BG, Lichtenstein GR. Medical management of mild to moderate Crohn's disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:987-1003.
29. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Am J Gastroenterol* 1999;94:674-8.
30. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-60.
31. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000296.
32. Rutgeerts P. The use of budesonide in the treatment of active Crohn's disease is good clinical practice. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:60-1; discussion 2-3.
33. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28-62.
34. Elion GB. The purine path to chemotherapy. *Science* 1989;244:41-7.
35. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD000545.
36. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathioprine Study Group. *Gastroenterology* 1999;117:527-35.
37. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, et al. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:630-42.
38. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD000067.
39. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD000545.
40. Korelitz BI, Present DH. Favorable effect of 6-mercaptopurine on fistulae of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1985;30:58-64.
41. Jeshion WC, Larsen KL, Jawad AF, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the treatment of perianal Crohn's disease in children. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:294-8.
42. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:132-42.
43. Lecomte T, Contou JF, Beaugerie L, et al. Predictive factors of response of perianal Crohn's disease to azathioprine or 6-mercaptopurine. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1469-75.
44. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2089-96.
45. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121-5.
46. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:36-41 e1.
47. Lewis JD, Abramson O, Pascua M, et al. Timing of myelosuppression during thiopurine therapy for inflammatory bowel disease: implications for monitoring recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1195-201; quiz 1141-2.

48. Shaye OA, Yadegari M, Abreu MT, et al. Hepatotoxicity of 6-mercaptopurine (6-MP) and Azathioprine (AZA) in adult IBD patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2488-94.
49. Shorey J, Schenker S, Suki WN, Combes B. Hepatotoxicity of mercaptopurine. *Arch Intern Med* 1968;122:54-8.
50. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. *N Engl J Med* 1989;321:845-50.
51. Feagan BG, McDonald JW, Rochon J, et al. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. *N Engl J Med* 1994;330:1846-51.
52. Stange EF, Modigliani R, Pena AS, et al. European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12-month study. The European Study Group. *Gastroenterology* 1995;109:774-82.
53. Ierardi E, Principi M, Francavilla R, et al. Oral tacrolimus long-term therapy in patients with Crohn's disease and steroid resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:371-7.
54. Fellermann K, Ludwig D, Stahl M, et al. Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506). *Am J Gastroenterol* 1998;93:1860-6.
55. Sandborn WJ. Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:876-9.
56. Plevy SE, Landers CJ, Prehn J, et al. A role for TNF-alpha and mucosal T helper-1 cytokines in the pathogenesis of Crohn's disease. *J Immunol* 1997;159:6276-82.
57. Braegger CP, Nicholls S, Murch SH, et al. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet* 1992;339:89-91.
58. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:644-53.
59. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
60. van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995;109:129-35.
61. D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999;116:1029-34.
62. Feagan BG, Yan S, Bala M, et al. The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2232-8.
63. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Hanauer S. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol* 2004;99:91-6.
64. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.
65. Jurgens M, Mahachie John JM, Cleynen I, et al. Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:421-7 e1.
66. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
67. West RL, van der Woude CJ, Hansen BE, et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1329-36.
68. Lichtenstein GR, Olson A, Travers S, et al. Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1030-8.
69. 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;130:323-33;quiz 591.
70. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-9.
71. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
72. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology* 2008;135:1493-9.
73. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1170-9.
74. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:644-59, quiz 60.
75. Loftus EV, Feagan BG, Colombel JF, et al. Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with Crohn's disease: patient-reported outcomes of the CHARM trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3132-41.
76. 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;146:829-38.
77. Lichtiger S, Binion DG, Wolf DC, et al. The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1228-39.
78. Moreland IW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-7.
79. Hastings R, Ding T, Butt S, et al. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:764-9.
80. Shin IS, Baer AN, Kwon HJ, et al. Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor alpha antagonist therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54:1429-34.
81. Eguren C, Diaz Ley B, Dauden E, et al. Peripheral neuropathy in two patients with psoriasis in treatment with infliximab. *Muscle Nerve* 2009;40:488-9.
82. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:1912-25.
83. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007;132:1672-83.
84. Maartense S, Dunker MS, Slors JF, et al. Laparoscopic-assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease: a randomized trial. *Ann Surg* 2006;243:143-9; discussion 50-3.

85. Neufeld D, Keidar A, Gutman M, Zissin R. Abdominal wall abscesses in patients with Crohn's disease: clinical outcome. J Gastrointest Surg 2006;10:445-9.
86. Poritz LS, Rowe WA, Koltun WA. Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. Dis Colon Rectum 2002;45:771-5.
87. Hassan C, Zullo A, De Francesco V, et al. Systematic review: Endoscopic dilatation in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:1457-64.
88. Dietz DW, Laureti S, Strong SA, et al. Safety and longterm efficacy of strictuoplasty in 314 patients with obstructing small bowel Crohn's disease. J Am Coll Surg 2001;192:330-7; discussion 7-8.
89. Doherty GA, Bennet G, Patil S. Meta-analysis of mesalamine in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease (abstract). Gastroenterology 2009;136:A-522.
90. Cho SM, Cho SW, Regueiro M. Postoperative management of crohn disease. Gastroenterol Clin North Am 2009;38:753-62.
91. Domenech E, Manosa M, Bernal I, et al. Impact of azathioprine on the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence: results of a prospective, observational, long-term follow-up study. Inflamm Bowel Dis 2008;14:508-13.
92. Sorrentino D, Terrosu G, Avellini C, Maiero S. Influximab with low-dose methotrexate for prevention of postsurgical recurrence of ileocolonic Crohn disease. Arch Intern Med 2007;167:1804-7.
93. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Influximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. Gastroenterology 2009;136:441-50 e1; quiz 716.
94. El-Hachem S, Regueiro M. Postoperative Crohn's disease: prevention and treatment. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2009;3:249-56.
95. Regueiro M. Management and prevention of postoperative Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2009;15:1583-90.
96. Drakos PE, Nagler A, Or R. Case of Crohn's disease in bone marrow transplantation. Am J Hematol 1993;43:157-8.
97. Snowden JA, Brooks PM, Biggs JC. Haemopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. Br J Haematol 1997;99:9-22.
98. Schuleri KH, Boyle AJ, Hare JM. Mesenchymal stem cells for cardiac regenerative therapy. Handb Exp Pharmacol 2007;195:218.
99. Brittan M, Alison MR, Schier S, Wright NA. Bone marrow stem cell-mediated regeneration in IBD: where do we go from here? Gastroenterology 2007;132:1171-3.
100. Gonzalez MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate experimental colitis by inhibiting inflammatory and autoimmune responses. Gastroenterology 2009;136:978-89.
101. Zhang Q, Shi S, Liu Y, et al. Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis. J Immunol 2009;183:7787-98.
102. Beyth S, Borovsky Z, Mevorach D, et al. Human mesenchymal stem cells alter antigen-presenting cell maturation and induce T-cell unresponsiveness. Blood 2005;105:2214-9.
103. Semont A, Mouiseddine M, Francois A, et al. Mesenchymal stem cells improve small intestinal integrity through regulation of endogenous epithelial cell homeostasis. Cell Death Differ 2010;17:952-61.
104. Jiang H, Qu L, Li Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells reduce intestinal ischemia/reperfusion injuries in rats. J Surg Res 2011;168:127-34.



Winston Churchill
1874-1965

“Uçurtmalar rüzgar kuvvetiyle değil, o kuvvete karşı uçtukları için yükselirler.”