

Pediyatrik İBH Olgularında İmmünsüpresif Tedaviye Ne Zaman Başlanmalıdır?

Eylem SEVİNÇ¹, Gökhan AKSAKAL², Gülten Can SEZGİN³

¹Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Karabük

²Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Karabük

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kayseri

GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) sıklıkla genç erişkin ve adolesanlarda görülen ancak son yıllarda pediyatrik popülasyonlarda insidansı artan gastrointestinal sistemin kronik inflamatuvar bozukluğudur. Pediyatrik İBH insidansı batı toplumlarında %0,01 olarak saptanmış olup hastalığın %4'ü 5 yaş, %18'i 10 yaşından daha erken yaşlarda ortaya çıktığı bildirilmiştir (1). İBH, ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olarak sınıflandırılır. ÜK rektumdan proksimale uzanan diffüz, devamlı inflamasyon ile karakterizedir. CH gastrointestinal sistemdeki ağızdan anüse kadar herhangi bir alanı içerebilir, ancak en çok terminal ileum ve kolonu etkiler (2). Çocukluk çağında İBH inflamasyonun şiddetine ve intestinal sistemin tutulum yerine göre çok farklı bulgularla belirebilir. CH olanlarda karın ağrısı, ishal ve tartı kaybı ön plandayken ÜK'li olgularda kanlı ishal ön plandadır (3). Endoskopik bakı ve histopatolojik değerlendirme tanıda önemlidir. Tedavide farmakolojik, nutrisyonel ve cerrahi yaklaşımlar uygulanmaktadır. İBH için geleneksel tıbbi tedavi, sınırlı bir etkinliğe veya ek tedavi gerektiren komplikasyonlara ya da kolektomiye neden olabilmektedir. Bu nedenle son yıllarda İBH patogenezinde rol oynayan spesifik immünolojik yolları hedef alan farklı immünsüpresif tedaviler geliştirilmiştir (4). Bu derlemede çocukluk yaş grubundaki İBH'nin tedavisinde immünsüpresif ajanların kullanımı güncel çalışmalar ışığında tartışılmıştır.

HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İBH olan çocuklarda gerek hastalık aktivitesinin, gerekse tedavi yanıtının değerlendirilmesinde başlıca 2 endeks belirlenmiştir. Pediyatrik Ülseratif Kolit Aktivitesi Endeksi (PUCAI); hastalık aktivitesini endoskopik veya laboratuvar belirteçlerini içermeyen ölçen bir puanlama sistemidir. ÜK'li çocukların karın ağrısı, rektal kanama, dışkı kıvamı, dışkılama sayısı, gece dışkılaması ve aktivite düzeyine göre elde ettikleri puan 10'nun altında ise remisyondur, 10-34 arasında hafif hastalık aktivitesi, 35-64 arası orta derecede hastalık aktivitesi, 65 ve üstü puan şiddetli hastalık aktivitesi olarak değerlendirilir. Klinikten kliniğe geçişle birlikte tedaviye yanıtta PUCAI'nde 20 puanlık düşüşün elde edilmesi önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir (5). Pediyatrik Crohn Hastalık Aktivite Endeksi (PCDAI), PUCAI'den farklı olarak hastalık aktivitesini laboratuvar belirteçleri de dahil ederek ölçen bir puanlama sistemidir. PCDAI'ne göre 10'nun altı remisyondur, 10-27,5 hafif, 30-37,5 orta, 40 üzeri şiddetli hastalık aktivitesi olarak değerlendirilmektedir. PCDAI'nde 12,5 ve üzeri puan düşüşünün olması tedaviye yeterli yanıt olarak kabul edilmektedir (6).

TEDAVİNİN HEDEFLERİ

Çocuklarda İBH tedavisinin hedefleri son 15 yılda dramatik bir şekilde değişti. Tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu

zamanlarda birincil hedef semptomların azaltulmasına yönelikti. Şimdi, hastalığın tedavisinde İBH immünopatogenezinde önemli rol oynayan tümör nekroz faktöre (TNF) karşı geliştirilmiş biyolojik ajanların kullanılmasıyla tedavinin mevcut hedefleri; (1) semptomları ortadan kaldırmak ve yaşam kalitesini arttırmak, (2) normal büyümeyi yakalamak ve (3) komplikasyonları ortadan kaldırmak olarak belirlenmiştir (7). İBH olan çocuklarda kullanılan immünsüpresif ilaçlar Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. İBH’nda kullanılan başlıca immünsüpresif ajanlar

Kortikosteroidler (oral/topikal)	- Prednison - Prednisolon - Budesonid
İmmünmodulatörler	- Tiyopürinler - Metotreksat - Tacrolimus - Siklosporin
Biyolojik ajanlar	- Infliximab - Adalimumab - Certolizumab pegol* - Golimumab*
Anti adezyon molekülleri	- Vedolizumab - Natalizumab
JAK inhibitörleri	- Tofacitinib*

*Çocuklarda kullanımı henüz onay almamış.

KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler, hem CH’da hem de ÜK’de klinik remisyonun induksiyonu için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte uzun süreli kullanıma bağlı oluşabilecek yan etkilerinden dolayı idame terapisi olarak kullanımı uygun değildir (8).

Sistemik semptomları olan orta şiddetli hastalıkta ve sistemik semptomları olmayan şiddetli hastalığı olan ÜK’li çocuklarda veya optimal aminosalisilat (5-ASA) tedavisi ile remisyonuna girmede başarısız olanlarda oral steroid önerilir ancak şiddetli hastalığı olan ÜK’li çocukların çoğunda intra venöz (iv) kortikosteroid tedavisi başlanır. Prednizon/prednisolon dozu, çoğu çocukta günde bir kez 40 mg’a kadar 1 mg/kg olarak başlanır. Kortikosteroid başlanan çocukların % 80’inde ilk 3 ayda %50-90 oranında klinik yanıt alınmasına rağmen Beattie ve arkadaşları 20 ÜK’li ile yaptıkları çalışmada yeterli klinik yanıt elde ettikleri %90 olgunun sadece %40’ında mukozal iyileşme olduğunu saptamışlar (9,10). Budesonid eriş-

kin ÜK’li hastalarda hem topikal hem de oral kullanılabilen yeni bir kortikosteroiddir, ancak ÜK’li çocuklarda kullanımıyla ilgili yeterince çalışma yapılmamıştır (11).

Oral kortikosteroidler orta ve şiddetli aktif luminal CH olan çocuklarda remisyonun sağlanması için kullanılır. Prednizon/prednisolon dozu, çoğu çocukta günde bir kez 60 mg’a kadar 1-1,5 mg/kg olarak başlanır. Kortikosteroid başlanan CH’lı olgularda mukozal iyileşme ÜK’li olgulara nazaran daha azdır (12). Berni Canani ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kortikosteroid başladıkları 10 çocuğun 4 tanesinde endoskopik iyileşme saptamalarına rağmen olguların hiçbirinde mukozal iyileşme tespit etmemişler (13).

Hafif ile orta şiddetli ileo-çekal CH olan çocuklarda budesonid sistemik olarak verilen kortikosteroidlere alternatif olarak kullanılabilir. Budesonidin başlangıç dozu günlük 9 mg olup, remisyonun sağlanması için ilk 4 hafta içinde dozu kademeli olarak 12 mg’a kadar yükseltilebilir. Levine arkadaşlarının budesonid ile prednison karşılaştırmalı yaptıkları çalışmada her 2 ajanın da remisyon induksiyon oranlarının birbirine yakın olduğunu (sırasıyla %50, %47) tespit etmişler (14). Gerek ÜK’li gerekse CH olan çocuklarda remisyonun sağlanması için oral steroidler 10-12 hafta süreyle kullanılması önerilmektedir (12).

İMMÜNMODÜLATÖRLER

Tiyopürinler

Azatioprin sodyum ve onun aktif metaboliti merkaptopürin (6-MP) dahil olmak üzere tiyopürin ilaçları, 30 yıldan uzun süre İBH’nın tedavisi için kullanılmıştır. Etkileri geç başladığı için, tiyopürinler idame tedavisinde kullanılır (7).

Tiyopürinler 5-ASA’ya tahammülsüzlüğü olan veya sık relapsları olanlarda (yılda 2-3 atak) ve yeterince 5-ASA tedavisini almasına rağmen steroid bağımlılığı gelişmiş ÜK’li çocuklarda remisyonun sürdürülmesi için kullanılır. Tiyopürinlerin terapötik etkisi tedaviye başlandıktan 10-14 hafta sonra başlar. Tiyopürinlerin tek başına, CH olan çocuklarda, induksiyon tedavisinde kullanılması önerilmemektedir. Çok merkezli, randomize bir klinik araştırma, 6-MP’nin erken dönemde (ilk 8 hafta içinde) kullanımının kortikosteroid maruziyetini azalttığını ve CH olan çocuklarda klinik remisyonun sürdürülmesine katkı sağladığı bildirilmiştir (15).

Tiyopürin günlük dozu 1-1,5 mg/kg olarak günde 1 kez başlanır ve maksimum doz olan 2,5 mg/kg'a kadar yükseltilebilir. Tiyopürinler kullanımları esnasında kemik iliği supresyonu ve pankreatit gelişimi bildirilmiştir. Tiyopürin metiltransferaz (TPMT) genotip veya fenotip aktivitesi tespit edilme imkanı varsa heterozigot aktivite gösteren olgularda tiyopürinlerin düşük doz kullanılması diğer taraftan homozigot aktivite gösteren çocuklarda miyelosüpresyon komplikasyonu açısından hiç kullanılmaması önerilmektedir (12).

Tiyopürin kullanımına bağlı lenfoma gelişme riskinin erişkin İBH hastalarında yaklaşık dört kat arttığı bildirilmesine rağmen çocuklarda bu risk (4,5/10.000 yıl) oldukça düşüktür (16).

Metotreksat

Tiyopürinlere yanıtız ya da intolerans gelişmiş ve diğer alternatif tedavilerin uygulanmadığı ÜK'li çocuklarda idame terapisi olarak düşünülebilir. Çoğunluğu tiyopürine yanıtız 32 ÜK'li çocukta yapılmış randomize çalışmada haftalık 15 mg dozunda intramüsküler (İM) metotreksat (MTX) kullanılan çocuklarda 3, 6 ve 12 aylık dönemlerde PUCAl tarafından belirlenen remisyon oranlarının %28-31 arasında değiştiği bildirilmiştir (17).

Yedi pediatrik retrospektif kohort çalışmasında MTX'in tiyopürine yanıtız ya da intolerans gelişmiş CH olan çocukların %50-80'inde etkili olduğu saptanmış (12). CH olan çocuklarda MTX 15 mg/m² (vücut yüzey alanı) haftada bir kez maksimum 25 mg'lık doz İM ya da subkutan (SC) olarak kullanımı önerilmektedir. İzlemede PCDAI düşme olan olgularda MTX'in oral formuyla idame terapisinin sürdürülebilmesi tavsiye edilmektedir. Bulantı kusma, grip benzer belirtiler, hepatosellüler karaciğer hastalığı ve miyelosüpresyon MTX'a bağlı bildirilmiş başlıca yan etkilerdir (18,19).

Tacrolimus

Son yıllarda tacrolimusun akut şiddetli ÜK'li çocuklarda kullanımı ile kısa vadede (kolektominin önlenmesinde) %60-80 oranında başarı sağlandığı bildirilmiştir. Akut şiddetli koliti olmayan, günlük aktivitesi yeterli olan çocuklarda steroid bağımlılığına karşı steroide karşı koruyucu etkileri olduğu saptanmıştır. Oral tacrolimusun yan etkilerinden dolayı tedaviye başlandıktan sonra 4 ay içerisinde tiyopürinler ile yer değiştirilerek kesilmesi gerekmektedir. CH olan çocuklarda tacrolimusun etkinliğine yönelik yapılmış çalışma yok dene-

cek kadar azdır. Truffinet ve arkadaşlarının, 8'i çocuk olmak üzere, 220 Crohn hastasında yaptıkları çalışmada oral tacrolimusun tedaviye dirençli kolonik tutulum gösteren durumlarda kullanımının mukozal iyileşme üzerine olumlu etkiler oluşturduğu saptanmıştır (20).

BİYOLOJİK AJANLAR

Anti-TNF Ajanlar

CH ve ÜK'de önemli bir proinflatuvar patojen sitokin olan TNF'ya yönelik terapötik monoklonal antikorların uygulanması, İBH tedavisinde devrim yaratmıştır. Anti-TNF biyolojik ilaçlar, infüzyon (infliximab) veya subkutan enjeksiyon (adalimumab, certolizumab pegol ve golimumab) ile uygulanır (7).

Infliximab (IFX), 5-ASA ve tiyopürinlerle kontrol altına alınamamış, steroid bağımlı ya da sürekli aktif hastalığı olan steroid dirençli (oral- IV uygulanan) ÜK'li çocuklarda ilk tercih edilmesi gereken anti-TNF ajandır. 2010 yılında Hyams ve arkadaşları orta ve şiddetli ÜK olan 332 çocukta yaptıkları cohort çalışmasında IFX almış çocukların 12. ve 24. aylarında kortikosteroidsiz inaktif hastalık oranlarını sırasıyla %38 ve %21 olarak belirlemişler (23). IFX, hastalığın akut döneminde tiyopürin naive hastalarda kullanılmışsa 4-8 ay içerisinde tiyopürin ile yer değiştirilmesi önerilmektedir. Adalimumabın (ADA) ise IFX'a yanıtız ya da IFX allerjisi ve intoleransı gelişmiş olgularda kullanılması önerilmektedir (7,22).

Anti-TNF tedavisi, kronik aktif lüminal CH'da, steroid dirençli aktif hastalıkta ve aktif perianal fistülize hastalığı bulunan çocuklarda, remisyonun sağlanması ve sürdürülmesinde önerilmektedir. CH'da anti TNF-ajanların ciddi ekstraintestinal bulgular gösteren (örneğin ciddi artirit, piyoderma gangrenozum) durumlarda ve ileri derece büyüme-gelişme geriliği olan çocuklarda tedavi planlamasında erken evrelerde kullanılması tavsiye edilmektedir (7,24).

IFX, indüksiyon tedavisi 0-2-6. haftada bir 5 mg/kg dozunda, idameye geçildiğinde ise 8 haftada bir IV uygulanmalıdır. Serum IFX düzeyi düşük olgularda ya da IFX tedavisine yeterli yanıt alınamamışsa 4 haftada bir 10 mg/kg dozunda da kullanılabilir. Anti-TNF tedavisinin etkililiği ikinci veya üçüncü dozdan sonra değerlendirilmeli ve yanıt alınamadıysa kesilmelidir. Diğer taraftan hastalık remisyonuna girmiş ve serum IFX düzeyleri 8-10 µg/dl ve üzeri düzeylerde ise IFX azaltılarak kesilmesi planlanmalıdır (22).

Adalimumab, induksiyon tedavisinde başlangıçta 2.4 mg/kg (maksimum 160 mg), 2 hafta sonra 1.2 mg/kg (maksimum 80 mg), ardından 0.6 mg/kg (maksimum 40 mg) iki haftada bir SC kullanılması önerilmektedir. Song ve arkadaşlarının 2017 yılında IFX tedavisi başarısız olmuş çocuklarda ADA kullanımını üzerine yaptıkları çalışmada ADA kullanmış olgularının %50'sinde yeterli klinik yanıtla ulaştıkları bildirilmiştir (25).

Anafaksi, demyelizan hastalık, tüberküloz, pulmoner fibrozis ve malignensi anti-TNF ajan kullanımına bağlı gelişen ve tedavinin sonlandırılmasını gerektiren başlıca komplikasyonlarıdır. Anti-TNF tedavisinin pediatrik vakalarda tek başına mı yoksa ilave immünomodülatör bir ajan ile birlikte kullanımı tartışma yaratmıştır (22,23). Ben Horin ve arkadaşları IFX'a karşı antikor gelişmiş olgularda IFX monoterapisine tiyopurin ya da MTX eklenmesinin antikor düzeyini geriletmediğini ve klinik düzelmeyi artırdığını saptamışlardır (26).

Thalidomid

Refrakter pediatrik CH'nda, anti-TNF tedavisini tolere edemeyen ya da yanıtız vakalarda alternatif olarak talidomid tedavisi denenebilir. Thalidomid çocuklarda 2 mg/kg dozunda başlanır ve kullanan çocuklarda potansiyel yan etkilerinden

dolayı 6 ayda 1 nörolojik ve psikolojik değerlendirilme yapılması gerekir (12,27).

Diğer Ajanlar

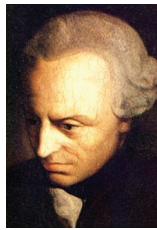
Vedolizumab ÜK tedavisinde remisyon induksiyonu ve idame tedavisinde kullanılan $\alpha 4\beta 7$ integrin heterodimere karşı etki gösteren ve $\alpha 4\beta 7$ integrin ile MAdCAM-1 arasındaki etkileşimi bloke eden bir hümanize monoklonal antikordur. Conrad ve arkadaşları 2016 yılında ÜK'li çocuklarda yaptıkları çalışmada vedolizumab uygulanan olgularda 6 hafta gibi kısa bir sürede klinik yanıt elde etmişler (28). Gerek thalidomid gerekse vedolizumab gibi ajanların İBH olan çocuklarda etkinliğine yönelik daha fazla araştırılma yapılması gerekmektedir.

Önceleri immünsüpresif ajanların çoğu (kortikosteroidler hariç) şiddetli, tedaviye yanıtız kronik İBH olan olgularda kullanılırken günümüzde remisyon induksiyon tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Sonuç olarak inflamatuvar barsak hastalıklarının moleküler temelini aydınlatılması hastalığın tedavisinde yeni nesil immünsüpresif ajanların üretilmesine olanak sağlayacaktır. Her zaman olduğu gibi bu yeni nesil ilaçların öncelikle erişkin hastalarda kullanılmaya başlanıp etkinliği gösterildikten sonra çocuk gastroenteroloji rutinine gireceğini öngörmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Abramson O, Durant M, Mow W, et al. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr*. 2010;157(2):233-239
2. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307-317.
3. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:509-523.
4. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(1):24-30.
5. Turner D, Hyams J, Markowitz J, et al. Appraisal of the Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1218-1223.
6. Hyams J, Markowitz J, Otley A, et al. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(4):416-421.
7. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015;169(11):1053-1060.
8. Tung J, Loftus EV, Jr, Freese DK, et al. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(12):1093-1100.
9. Regan BP, Bousvaros A. Pediatric ulcerative colitis: a practical guide to management. *Paediatr Drugs*. 2014;16(3):189-198.
10. Beattie RM, Nicholls SW, Domizio P, et al. Endoscopic assessment of the colonic response to corticosteroids in children with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22:373-279.
11. D'Haens GR, Kovacs A, Vergauwe P, et al. Preliminary efficacy and safety study of a new budesonide-MMX(R) 9mg extended-release tablets in patients with active left-sided ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2010;4:153-160.
12. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1179-1207.
13. Berni Canani R, Terrin G, Borrelli O, et al. Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2006;38(6):381-287.
14. Levine A, Kori M, Dinari G, Broide E, et al. Comparison of two dosing methods for induction of response and remission with oral budesonide in active pediatric Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(7):1055-1061.
15. Barabino A, Torrente F, Ventura A, et al. Azathioprine in paediatric inflammatory bowel disease: an Italian multicentre survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1125-1130.

16. Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB, Dubinsky MC, Siegel CA. Risks of serious infection or lymphoma with anti-tumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(9):1443–1451.
17. Aloï M, Di Nardo G, Conte F, et al. Methotrexate in paediatric ulcerative colitis: a retrospective survey at a single tertiary referral centre. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1017–1022.
18. Kempinska A, Benchimol EI, Mack A, et al. Short-course ondansetron for the prevention of methotrexate-induced nausea in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(4):389–393.
19. Valentino PL, Church PC, Shah PS, Beyene J, Griffiths AM, Feldman BM, et al. Hepatotoxicity caused by methotrexate therapy in children with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:47–59.
20. Truffinet O, Martinez-Vinson C, Guerriero E, et al. Tacrolimus Exerts Only a Transient Effectiveness in Refractory Pediatric Crohn Disease: A Case Series. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(5):721-725.
21. Turner D, Griffiths AM. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:440–449.
22. Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ;55(3):340-61.
23. Hyams JS, Lerer T, Griffiths, et al. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105(6):1430-1436.
24. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. REACH Study Group Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132(3):863–873.
25. Song WJ, Kang B, Choi SY, et al. Adalimumab Treatment in Pediatric-Onset Crohn's Disease Patients after Infliximab Failure: A Single Center Study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2016;19(2): 116–122.
26. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(4):444 – 447.
27. Yang C, Singh P, Singh H, et al. Systematic review: thalidomide and thalidomide analogues for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(11):1079-1093
28. Conrad MA1, Stein RE, Maxwell EC, et al. Vedolizumab Therapy in Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(10):2425-31.



IMMANUEL KANT
(1724-1804)

Bilgi deneyle başlar ama deneyden doğmaz.