

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
HASTANESİNDE İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI TANISI İLE TAKİP
ETTİĞİMİZ HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mücahit UGAR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yavuz Beyazıt

Çanakkale 2020

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
HASTANESİNDE İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI TANISI İLE TAKİP
ETTİĞİMİZ HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mücahit UGAR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yavuz BEYAZIT

Çanakkale 2020

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları uzmanlık
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Dr. Mücahit UGAR'ın **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28/05/2020

TEZ KONU BAŞLIĞI

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Uygulama ve Araştırma hastanesinde
İnflamatuvar Barsak Hastalığı Tanısı İle Takip Ettiğimiz Hastaların
Retrospektif Değerlendirilmesi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yavuz BEYAZIT

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

Prof. Dr. Yavuz BEYAZIT

Patih Kamış

Mustafa Eroglu

İmzası

.....

.....

.....

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim
Kurulunun 04/06/2020 tarih ve 1.2.1.1.15... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tamer DEMİR

..... Dekan

Dekan

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bizden bilgi, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyerek gelişmemizde büyük emekleri bulunan tüm değerli hocalarıma,

Tez çalışmam sırasında her zaman bilimsel açıdan destek olan ve deneyimleri ile yol gösteren, çalışma süresince her zaman beni motive eden değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Yavuz Beyazıt'a,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarım, hemşireler, sekreter ve sağlık personellerine,

Hayatım boyunca bana daima güvenen, ihtiyacım olan her zaman yanımda olan, bana maddi ve manevi her konuda sabırla destek olup fedakârlıklarını esirgemeyen çok sevdiğim anneme ve babama, varlıkları bana varlık katan tüm kardeşlerime sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mücahit UGAR

ÖZET

Giriş ve Amaç: İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), genetik olarak duyarlı kişilerde meydana gelen, nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, bir grup inflamatuvar hastalıktır. Esas olarak Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki major tipi mevcuttur. Biz bu çalışmamızda Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından 2013-2019 yılları arasında takip edilen ÜK ve CH'leri retrospektif olarak inceleyerek hastaların klinik bulguları, klinik şiddeti, hastalığın yaygınlığı, hastalık seyri sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar ve uygulanan medikal tedavileri değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal-Method: Çalışmamızda Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda ÜK ve CH tanısı nedeniyle takip edilen 01.01.2013 ve 31.12.2019 yılları arasında 18 yaş üstü 211 hasta retrospektif incelendi. Endoskopi ile kesin tanı almayan, tanısı verilen tarih aralığının dışında konulan ve tarafımızca takip ve tedavisi yapılmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 211 İBH hastasının 158'i (%74,9) ÜK, 53'ü (%25,1) CH idi. ÜK hastalarında ortalama yaş $43,97 \pm 16,22$, CH'de $42,30 \pm 14,73$ idi. ÜK'de en sık semptom %65.8 oranında kanlı ishal iken, CH'de en sık %69.8 oranında karın ağrısıydı. İBH hastaları bütün olarak değerlendirildiğinde barsak dışı tutulum olarak oral aft %10.0, eklem tutulumu %9.0, göz tutulumu %3.8 ve cilt tutulumu %2.4 idi. ÜK'de tutulum yeri %58,4 distal kolit (proktit+rektosigmoid), %24,1 sol kolon, %16,5 oranında pankolit, %7 oranında Backwash ileit saptandı. CH'de %50,9 terminal ileum+sınırlı çekum, %22,6 kolon, %18,9 ileokolon, %7 oranında üst gastrointestinal sistem, %13,2 oranında perianal tutulum görüldü.

Sonuç: Bölgemizde sık görülen bu hastalıkların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin bilinmesi bu hastalıklara yaklaşımda teşhis, tedavi ve takibinde, ortaya çıkabilecek muhtemel komplikasyonların erken saptanmasını ve uygun tedavi yaklaşımının seçilmesini sağlar.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar barsak hastalığı, Ülseratif Kolit, Crohn hastalığı, medikal tedavi



ABSTRACT

Introduction: Inflammatory bowel diseases are a group of inflammatory chronic conditions of unknown origin that result from continuous or intermittent inflammation of a part of the intestinal wall in genetically predisposed individuals. IBD have two major forms: Ulcerative colitis (UC) and Crohn disease (CD). In this study we retrospectively evaluated UC and CD patients that admitted to gastroenterology clinic of Canakkale Onsekiz Mart University (COMU) between 2013 and 2019. We aimed to analyze the clinical findings, the severity, the extent of the disease and medical treatments of the patients.

Materials and Methods: In this study, we retrospectively evaluated the results of 211 UC and CD patients older than 18 years that were followed by gastroenterology clinic of COMU Gastroenterology department between 01.01.2013 and 31.12.2019. Patients with indefinite diagnosis and followed another center after the initial diagnosis were excluded.

Results: Out of 211 IBD patients, 158 (74.9%) were UC and 53 (25.1%) were CD. Mean ages of UC and CD patients were 43.97 ± 16.22 and 42.30 ± 14.73 years respectively. Bloody diarrhea (65.8%) was the main symptom in UC and abdomen pain (69.8%) was the main symptom in CD patients. Extraintestinal findings in IBD patients were as follow: oral aphthae (10%), arthritis (9%), eye complications (3.8%), and cutaneous findings (2.4%). Localization sites were as follow: distal colitis (58.4%), left-sided colitis (24.1%), pancolitis (16.5%) and backwash ileitis (7%) for UC, and terminal ileum (50.9%), colon (22.6%), ileum+colon (18.9%), upper gastrointestinal system (7%) and perianal involvement (13.2) for CD.

Conclusion: Revealing the demographic, clinic and laboratory characteristics of IBD patients is of great importance in order to prevent possible complications and to choose appropriate treatment in the diagnosis and follow-up period of these patients.

Key words: Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn disease, medical treatment.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
KABUL VE ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	xi
TABLO LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalığı	4
2.1.1. Tanı	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.2.1. İnsidans	4
2.1.2.2. Prevelans	6
2.1.2.3. Yaş	7
2.1.2.4. Cinsiyet Dağılımı	7
2.1.2.5. Sigara	8
2.1.2.6. Appendektomi	8
2.1.2.7. Emzirme	8
2.1.2.8. Çocukluk Döneminde Antibiyotik Maruziyeti.....	9
2.1.2.9. Diyet	9
2.1.2.10. Fiziksel Aktivite	9
2.1.2.11. Çevresel Faktörler	9
2.1.2.12. Genetik faktörler	10
2.1.3. Sınıflandırma	11
2.1.3.1. Ülseratif Kolit	11
2.1.3.1.1. Tanım	11
2.1.3.1.2. Tanı Kriterleri.....	11

2.1.3.1.3. Klinik Bulgular.....	13
2.1.3.1.4. Laboratuvar	17
2.1.3.1.5. Patoloji	17
2.1.3.1.6. Radyoloji.....	18
2.1.3.1.7. Ayırıcı Tanı.....	20
2.1.3.1.8. Komplikasyonlar	21
2.1.3.1.9. Medikal Tedavi	22
2.1.3.1.10. Cerrahi Tedavi.....	29
2.1.3.2. Crohn Hastalığı	30
2.1.3.2.1. Tanım	30
2.1.3.2.2. Tanı Kriterleri.....	30
2.1.3.2.3. Klinik Bulgular.....	31
2.1.3.2.4. Laboratuvar	37
2.1.3.2.5. Patoloji	38
2.1.3.2.6. Radyoloji.....	39
2.1.3.2.7. Ayırıcı Tanı.....	40
2.1.3.2.8. Komplikasyonlar	43
2.1.3.2.9. Medikal Tedavi	46
2.1.3.2.10. Cerrahi Tedavi.....	51
2.1.4. Barsak Dışı Tutulum.....	52
2.1.4.1. Kas İskelet Sistemi	54
2.1.4.2. Cilt tutulumu	55
2.1.4.3. Oral Lezyonlar	57
2.1.4.4. Göz Tutulumu	57
2.1.4.5. Karaciğer Tutulumu	58
3. GEREÇ ve YÖNTEM	59
4. BULGULAR	61
5. TARTIŞMA.....	71
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	80
7. KAYNAKLAR	83

KISALTMALAR LİSTESİ

ADBG	Ayakta Direk Batın Grafisi
ALT	Alanin Aminotransferaz
Anti-CD	Anti Cyclin D Antibody
ASA	Asetil Salisilik Asit
ASCA	Anti Saccharomyces Cerevisiae Antibody
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATG16L1	Autophagy-Related Protein 16 - Linked 1
AZA	Azatiyopürin
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CDEIS	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
CH	Crohn Hastalığı
CRP	C-Reaktif Protein
ÇOMÜ	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
ERCP	Endoskopik Retrograt Kolanjio Pakreatografi
ESR	Sedimentasyon
GAB	Autoantibodies to İntestinal Goblet Cells
GVHD	Graft Versus Host Hastalığı
HBI	Harvey-Bradshaw Index
Hgb	Hemoglobin
HLA	Human Leukocyte Antigen
IL23R	Interleukin 23 (IL-23) Receptor
İBH	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
İBS	İrritabl Bağırsak Sendromu
İK	İndetermine Kolit
İ.M.	İntramüsküler
İ.V.	İntravenöz
KRK	Kolorektal Kanser
Max.	Maximum
MCV	Mean Corpuscular Volume
Med.	Median

MHC	Major Histocompatibility Complex
Min.	Minimum
MPV	Mean Platelet Volume
MR	Manyetik Rezonans
NOD	Nucleotide-binding Oligomerization Domain
NSAİ	Non steroid anti enflamatuar ilaçlar
Ort.	Ortalama
PAB	Autoantibodies to Exocrine Pancreas
P-ANCA	Perinuclear-Anti Neutrophil Cytoplasmic Antikor
PSK	Primer Sklerozan Kolanjit
S.C.	Subkutan
SES-CD	Simplified Endoscopic activity Score for Crohn's
SS	Standart Sapma
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TNFSF15	TNF Superfamily Member-15
UCEIS	Ulcerative Colitis Endoscopic Severity Index
USG	Ultrasonografik Görüntüleme
ÜK	Ülseratif Kolit
WBC	White Blood Cells

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Dünyada 2010-2019 yılları arasında nüfus temelli çalışmalara göre en son bildirilen inflamatuvar bağırsak hastalıkları insidansı	5
Şekil 2.2.	Son on yıldaki popülasyon temelli çalışmalara dayalı olarak inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tahmini prevalansının özeti	7
Şekil 2.3.	Doğu ve Batı'daki farklı çevresel faktörlerin özeti	10
Şekil 2.4.	ÜK'de ADBG'de toksik megakolon (kurşun boru görünümü)	18
Şekil 2.5.	ÜK'de çift kontrast baryumlu lavmanda mukozal ülserasyon	19
Şekil 2.6.	CH'de Montreal Sınıflandırması ve diğer klinik bulgular	36
Şekil 2.7.	Crohn hastalığı; baryumlu grafide distal ileumda belirgin stenoz	43
Şekil 2.8.	Crohn hastalığı; BT'de terminal ileumda çok sayıda apse	44
Şekil 2.9.	Crohn hastalığı; pelvik MR'de perianal fistüller	45
Şekil 2.10.	Crohn Hastalığında barsak dışı tutulumlar	53
Şekil 4.1.	Çalışmaya dahil edilen hastaların dekatlara göre yaş dağılımları	62

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Ülseratif kolitin tanısal özellikleri	12
Tablo 2.2.	Lokalizasyona göre ÜK tipleri, başvuruda ÜK'nin inflamasyon, semptomları ve bulguları	12
Tablo 2.3.	Ülseratif kolit için Mayo Skorlaması	15
Tablo 2.4.	Ülseratif kolit için Truelove-Witts Skorlaması	16
Tablo 2.5.	Ülseratif kolit tedavisinde kullanılan ajanlar ve dozları	29
Tablo 2.6.	Crohn Hastalığında Montreal ve Paris Sınıflandırması	35
Tablo 2.7.	Crohn hastalığı için Basitleştirilmiş Endoskopik aktivite Skoru	37
Tablo 4.1.	Çalışmamızdaki hastaların cinsiyet açısından değerlendirilmesi	61
Tablo 4.2.	Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş açısından değerlendirilmesi	62
Tablo 4.3.	Çalışmamızdaki hastaların sigara içimi açısından değerlendirilmesi	63
Tablo 4.4.	Sigara içmenin cinsiyet ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi	63
Tablo 4.5.	İBH hastalarının başvuru anında klinik semptomları	64
Tablo 4.6.	Çalışmamızdaki hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları	65
Tablo 4.7.	Montreal kalsifikasyonuna göre ülseratif kolit ve crohn hastalarında endoskopik tutulum yerlerinin sınıflandırılması	66
Tablo 4.8.	İBH hastalarının hastalık aktivite şiddeti	66
Tablo 4.9.	İnflamatuvar barsak hastalığı seyrinde gelişen komplikasyonların değerlendirilmesi	67

Tablo 4.10.	İBH hastalarında barsak dışı tutulum	68
Tablo 4.11.	Hastalarımızın aldıkları medikal tedavilerin değerlendirilmesi	69
Tablo 4.12.	İnflamatuvar Barsak Hastalığında Cerrahi Tedavi	69
Tablo 4.13.	İnflamatuvar Barsak Hastalığında Hospitalizasyon	70



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), genetik olarak duyarlı kişilerde, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı abartılı bir immün yanıt ile meydana gelen, nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, remisyon ve aktivasyon dönemleri olan bir grup inflamatuvar hastalıktır. Esas olarak iki klinik formu vardır: Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH). ÜK ile CH ayırıcı tanısında endoskopik, radyolojik, histopatolojik incelemeler, laboratuvar testleri, hasta ve aile öyküsüne rağmen, halen %10-15 vakada tam bir sınıflamanın yapılamadığı indetermine kolit (İK) olarak adlandırılan bir durum da mevcuttur (1-2).

İnflamatuvar barsak hastalığı insidansı ve prevalansı coğrafi özelliklere bağlı olarak değişmektedir. Kuzey Amerika'da İBH insidansı, ÜK'de yıllık 100.000 kişide 2,2-19,2 iken CH için 100.000 kişide 3,1-20,2 arasında değişmektedir. CH ve ÜK insidans ve prevalansı Asya ve Orta Doğu'da daha düşüktür. Afrika, Asya ve Güney Amerika'daki sanayileşmeye başlayan ülkelerde, İBH insidansı artmaktadır. Güneydeki enlemlere kıyasla kuzey enlemlerindeki ülkelerde hem CH hem de ÜK insidans oranları daha yüksek görünmektedir (3-5).

Hastalığın dünyada insidans ve prevalansı bölgesel, etnik yapılar, sosyoekonomik durumlar, yaş ve cinsiyet açısından farklılıklar göstermektedir. Ülkemizde İBH insidansı, İBH çalışma grubunun yaptığı çok merkezli çalışmada ÜK için 100.000'de 4,4 iken, CH için 100.000'de 2,2 olarak bulunmuştur (6). İBH etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da çevresel, genetik ve immünolojik faktörlerin önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (7). ÜK ve CH herhangi bir yaşta başlayabilmesine rağmen en sık 2-3. ve 6-7. dekatta iki pik şeklinde görülür. Yetişkin başlangıçlı CH'de hafif bir kadın baskınlığı vardır. CH'nin aksine, ÜK'de hafif bir erkek baskınlığı olabilir. Hem ÜK hem de CH, Yahudi olmayan nüfuslara kıyasla Yahudilerde daha yaygındır. Siyah ve Hispanik popülasyonlarda İBH insidansı beyazlara göre daha düşüktür.

Ülseratif kolit kolonda mukozal inflamasyona yol açan, relaps ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Etyolojisi net olmamakla birlikte çevresel ve genetik faktörlerin etyolojide rol aldığı bilinmektedir. Küratif bir medikal tedavisi yoktur, yaşam boyu sürer. En sık rektumda görülür, kolonun diğer bölümlerine süreklilik arz ederek yayılır. Tüm kolonu tutabilir ve nadiren terminal ileuma kadar ilerleyebilir (backwash ileit). ÜK'de genellikle sık tekrarlayan kanlı ishal şikayetleri mevcuttur. Genellikle kolik tarzda karın ağrısı, sıkışma ve tenezm şeklinde semptom verir. Hastalarda ateş, halsizlik ve kilo kaybı olabilir (8)

Crohn hastalığı sindirim sisteminin fokal, asimetric, transmural tutulumuyla seyreden ağızdan anüse kadar tüm sindirim sistemini tutabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. CH'nin belirleyici histolojik bulgusu non kazeifiye granülomlardır ancak hastaların sadece %30'unda bulunur ve tanı için şart değildir. CH gastrointestinal sistemin herhangi bir yerini tutabileceğinden, semptomlar ÜK'de görülenden çok farklı ve çeşitli olabilir. Bu bulgular inflamasyonun yaygınlığı, yeri ve ağırlığına göre değişebilir. Genel olarak bu hastalıkta 'skip arealar (atlamalı lezyonlar)' şeklinde tutulum olduğuna dair yaygın görüşe rağmen bağırsaktaki inflamasyon ve yayılma paterni tamamen kişiye özgüdür(9).

Crohn Hastalığının belirtileri yorgunluk, karın ağrısı ile birlikte uzun süreli kanamalı veya kanamasız ishal, kilo kaybı ve ateş gibi semptomlardır (10). CH'de tanı sırasında hastaların %60'ında ağrı ve kilo kaybı izlenirken en sık semptom kronik ishaldir. Hastalar genellikle kronik hastalık semptomları ile başvururken, aniden başlayan şiddetli karın ağrısı, bağırsak tıkanıklığı ya da kanama ile de gelebilirler. Karın ağrısı CH'de ÜK'den daha sık görülür, bunun nedeni ise CH'de transmural bağırsak tutulumuna bağlı olarak seroza ve peritonda yerleşik ağrı reseptörlerinin uyarılmasıdır. Karın ağrısı ve postprandiyal ağrı en sık görülen semptom iken bunlara diyare, rektal kanama, nokturnal bağırsak hareketleri, ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı sıklıkla eşlik eder (11).

Hastalar fistüller, balgam, apse, perianal hastalık, malabsorpsiyon gibi bağırsakların transmural tutulumuna ikincil semptomlar gösterebilirler. Artrit veya artropati, göz ve cilt hastalıkları, safra yolu tutulumu ve böbrek taşları gibi barsak dışı belirtiler ortaya çıkabilir ve kolon tutulumu ile daha sık olma eğilimindedir.

Bu çalışma hastanemize başvuran İBH hastalarının klinik, demografik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi amacıyla planlandı. Hastaların başvuru şikayetleri, başvurudaki klinik ve laboratuvar bulguları, kolonoskopi bulguları, tutulum yerleri ve patoloji sonuçları ile planlanan tedaviler ve tedaviye verilen yanıt retrospektif olarak değerlendirildi.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalığı

2.1.1. Tanım

İnflamatuvar barsak hastalıkları, genetik olarak duyarlı kişilerde, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı abartılı bir immün yanıt ile meydana gelen, nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, remisyon ve aktivasyon dönemleri olan bir grup inflamatuvar hastalıktır.

2.1.2. Epidemiyoloji

2.1.2.1. İnsidans

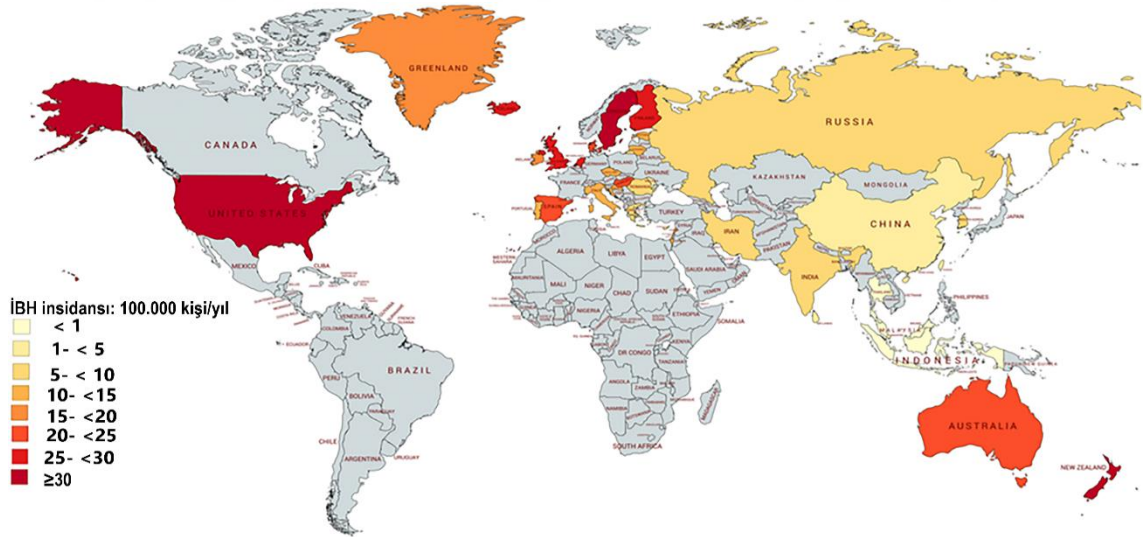
İnflamatuvar barsak hastalığı insidansı, coğrafi bölgeler arasında önemli ölçüde değişmektedir. İBH insidans ve prevalansı Avrupa ve Kuzey Amerika'ya göre Güney Amerika, Afrika, Asya ve Orta Doğu'da daha düşük görülmektedir; Ancak, Afrika, Asya ve Güney Amerika'daki bazı yeni sanayileşmiş ülkelerde, İBH insidansı artmaktadır. Güneydeki enlemlere kıyasla kuzey enlemlerindeki ülkelerde hem CH hem de ÜK insidans oranları daha yüksektir. İBH insidansı tüm dünyada genel olarak gittikçe artmaktadır (3-5).

ABD'nin Minnesota, Olmsted ilçesinde CH insidansı 1970 ile 2000 yılları arasında 100.000 kişide 8,7'den 10,7'ye; 2000-2010 yılları arasında ÜK insidansı 100.000'de 10,7'den 12,2'ye yükselmiştir (3). Kanada'da bölgeden bölgeye büyük farklar bulunmakta; en yüksek İBH insidansına sahip Doğu Kanada'daki Nova Scotia'da yıllık insidans oranı, 1996-2009 yılları arasında 100.000 kişide CH'de 27,4'ten 17,7'ye ve ÜK'de 21,4'ten 16,7'ye önemli ölçüde düşmüştür (12). 2001-2008 yılları arasında insidans oranlarının 100.000 kişide CH'de 18,1'den 16,8'e ve ÜK'de 12,5'ten 9,8'e düştüğü Quebec'te de benzer bir eğilim gözlemlenmiştir (13,14).

Avrupa'da, İBH insidansı genel, kıta çapında bir artış göstermektedir. Avrupa içinde, İBH insidansı, güneye göre kuzey ve doğuya göre batıda daha yüksek oranda görülmektedir. CH insidansı, Kuzey Avrupa'da 100.000'de 6,3 Güney Avrupa'da 100.000'de 3,6 iken ÜK insidansı sırasıyla 100.000'de 11,4 ve

8,0 olarak saptanmıştır. Son on yılda, Doğu Avrupa'da İBH'de önemli bir artış gözlenmiş olup Batı Avrupa'ya benzer oranlara ulaşmıştır (15-19).

Yirmi yıl önce İBH'nin Asya'da nadir bir hastalık olduğu düşünülüyordu. Son çalışmalar bölgede İBH'nin hızlı bir şekilde arttığını göstermiştir. Kore'de CH insidansı 1986-2005 döneminde 100.000'de 0'dan 1,68'e yükselirken, ÜK 100.000'de 0,22'den 3,62'ye yükselmiştir (20). Benzer eğilimler Asya'nın diğer bölgelerinde de gözlenmiştir. Çin'in güneyinde son derece kentleşmiş bir bölge olan Hong Kong'da, İBH görülme oranı son yirmi yılda 100.000'de 1,0'dan 3,1'e yükselmiştir(21). Benzer şekilde Tayvan'da 1998-2008 döneminde CH ve ÜK insidansı sırasıyla 100.000'de 4 ve 4,8 olarak görülmüştür. Şimdiye kadar Asya-Pasifik bölgesindeki en yüksek İBH insidansı Hindistan'da 100.000 kişi/yılda 9,31 olarak bildirilmiştir (22). Ülkemizde İBH insidansı, İBH çalışma grubunun yaptığı çok merkezli çalışmada ÜK için 100 000'de 4,4 iken, CH için 100 000'de 2,2 olarak bulunmuştur (6). 2010-2019 yılları arasındaki nüfusa dayalı kohort çalışmalarına dayanan İBH insidansını Şekil 2.1'de özetlenmektedir.

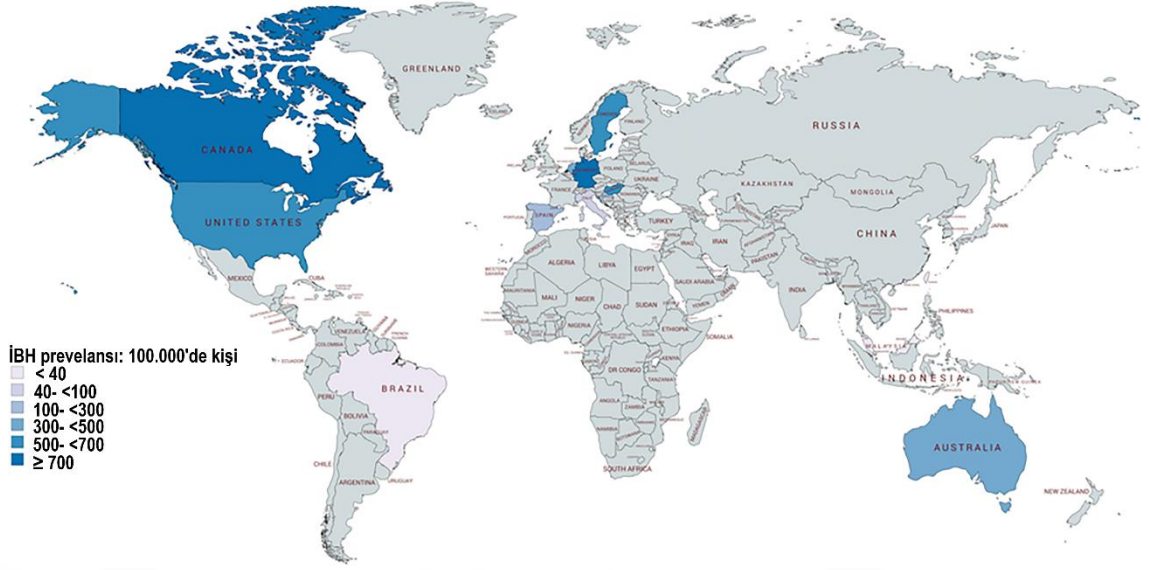


Şekil 2.1. Dünyada 2010-2019 yılları arasında nüfus temelli çalışmalara göre en son bildirilen inflamatuvar bağırsak hastalıkları insidansı

2.1.2.2. Prevelans

İnflamatuvar barsak hastalığı prevalansı popülasyonun yaşlanmaya başlaması ve hastalık insidansındaki küresel artış nedeniyle zamanla önemli ölçüde artmıştır. Olmsted County'deki nüfusa dayalı çalışmalar, CH prevalansının 2001'den 2011'e kadar 100.000'de 213,9'dan 246,7'e yükseldiğini göstermiştir (3). Genel olarak, Kuzey Amerika'da İBH'nin yaygınlığı yirmi birinci yüzyılda %0,3'e ulaşmıştır ve önümüzdeki 10 yıl içinde toplam İBH popülasyonu 2,2 milyon hastaya karşılık gelecek şekilde %0,6'yı aşacağı tahmin edilmektedir (5, 23). Kuzey Amerika'daki bulgulara benzer şekilde, İBH prevalansı Avrupa'da da artmaya devam etmektedir. Genel olarak, Avrupa'da CH prevalansı 100.000'de 1,5-213 arasında değişirken, ÜK prevalansı 100.000'de 2,4-294 arasında değişmektedir (24). Avrupa nüfusunun %0,3'üne karşılık gelen toplam 2,5-3 milyon hastaya İBH teşhisi konulduğu tahmin edilmektedir (24).

Asya'da, İBH prevalansı Batı'daki prevalansa kıyasla hala düşüktür. Bununla birlikte, Asya ülkelerindeki İBH prevalansı, artan nüfusla birlikte hızla artmaktadır. Tayvan'da, 2001-2015 yılları arasında CH ve ÜK prevalansı 100.000'de sırasıyla 0,6 ve 2,1'den 3,9 ve 12,8'e yükselmiştir (25). 2014 yılında, Hong Kong'daki ÜK ve CH prevalansı 100.000'de 24,5 ve 18,6'ya yükselmiştir (26). Güney Kore'de yapılan araştırmada, ÜK prevalansının 1997'de 100.000'de 7,6'dan 2005'te 30,9'a, yani dört katına çıktığı saptanmıştır (27). 2010-2019 yılları arasındaki nüfus temelli kohort çalışmalarına dayalı olarak İBH prevalansı Şekil 2.2'de özetlenmektedir.



Şekil 2.2. Son on yıldaki popülasyon temelli çalışmalara dayalı olarak inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tahmini prevalansının özeti

2.1.2.3. Yaş

Batı Avrupa, Kuzey Amerika ve Okyanusya'da yetişkin vakalarında ortalama başlangıç yaşı 31-34 yıl olarak saptanmıştır (3, 19, 28-30). Hem CH hem de ÜK en sık 20-30 yaş aralığında gözükür; ancak, ÜK'de 60-79 yaşları arasında ikinci bir pik rapor edilmiştir. Asya'da CH ve ÜK hastalarında ortalama tanı yaşının sırasıyla 34 ve 42 olduğu, Batı popülasyonuna benzer bir yaş dağılımı bildirilmiştir (26-27). Ancak Asya'da batıdaki bulguların aksine, bimodal dağılım sadece CH'de görülmüş olup, çoğu Asya popülasyonunda ÜK'de bimodal dağılım görülmemiştir. CH insidansının Asya popülasyonunda 20-24 yaş ve 40-44 yaş aralığında zirve yaptığı görülmüştür (21).

2.1.2.4. Cinsiyet

Avrupa, Kuzey Amerika ve Okyanusya'da ÜK'nin genel insidansı cinsiyetten bağımsızdır (3, 19, 28-30). Batı'daki çalışmaların birleştirilmiş analizinde, ergenlikten orta yaşa kadar kadınlarda CH baskınken, 45 yaş ve üstünde erkeklerde ÜK daha baskın bulunmuştur (31). Bu bulgular, erkek cinsiyetinin hem CH hem de ÜK riski ile ilişkili olduğu Asya'dan farklıdır (32).

2.1.2.5. Sigara

Aktif sigara kullanımı Batı ülkelerinde CH riski ile ilişkili bulunmuşken ÜK'ye karşı koruyucu olduğu görülmüştür. CH'de kadın cinsiyette sigara içimi ile daha güçlü ilişkilendirilmiş ve yaşla ilişkili olduğu saptanmıştır. Genç hastalarda risk artarken yaşlı hastalarda CH'nin sigara ile ilişkisi saptanmamıştır (33). Batı çalışmalarının sonuçlarının aksine, sigara kullanımı, Avustralya hastalarının yanı sıra Asya hastalarında artmış ÜK riski ile ilişkili bulunmuştur. Meta-analizlerin yakın zamanda yapılan toplu incelemesinde, farklı etnik gruplarda sigara içmenin rolünün farklı olduğu saptanmıştır (34).

2.1.2.6. Apendektomi

Apendektominin Batı'da ÜK gelişimine karşı koruyucu olduğu ileri sürülmüştür, ancak rapor edilen çalışmalarda 20 yaşından küçüklerde, apendisit veya lenfadenit endikasyonu ile apendektomi yapıldığında anlamlı koruyuculuk bulunmuştur (35). Asya ve Avustralya'da yapılan çalışmalarda apendektomi ile ÜK arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. CH'de apendektominin rolü daha az açıktır ve çalışmalar tutarsız sonuçlar bildirmektedir. Bir meta analizde, apendektomi sonrası CH riskinin anlamlı derecede arttığı ve özellikle riskin apendektomiyi takip eden ilk beş yılda arttığı görülmüştür (36). Genel olarak, apendektomi ve İBH arasındaki ilişki karmaşık görünmektedir ve genetik faktörlerden etkilenebilmektedir.

2.1.2.7. Emzirme

Emzirmenin bağırsak mikrobiyotasını etkilediği bilinmektedir ve emzirilen bebeklerde formülle beslenen bebeklere kıyasla daha fazla miktarda *firmicutes* ve *acinetobacter* mikroorganizmaları bulunmuştur (37). Emzirmenin CH ve ÜK gelişimine karşı koruyucu bir etki sağladığı gösterilmiştir (38). Etki emzirme süresi ile orantılı olup esas koruyucu etkisi emzirme süresi 12 ayı aştığında ortaya çıkmaktadır (39). İlginç bir şekilde, emzirmenin koruyuculuğu Asya popülasyonlarında, batı popülasyonlarına göre daha yüksek saptanmıştır.

2.1.2.8. Antibiyotik Maruziyeti

Erken çocukluk döneminde antibiyotiklere maruz kalmak bağırsak mikrobiyotasını değiştirir ve tür çeşitliliğinde azalma ve buna bağlı olarak İBH gelişmesine yatkınlığa neden olur. Çocukluk çağıında antibiyotik kullanımı ile İBH gelişimi arasındaki ilişki, Danimarka'da popülasyon temelli bir kohortta değerlendirilmiş ve doza bağımlı önemli bir etki sadece CH'de bulunmuştur (40). İlginç bir şekilde, antibiyotik maruziyeti Asya'da İBH ile ters ilişkili olup, riski azalttığı bildirilmiştir (38).

2.1.2.9. Diyet

Diyetin bağırsak mikrobiyotasını (çeşitliliği azalttığı) etkilediği gösterilmiştir. Yüksek karbonhidrat ve kırmızı et alımı ve düşük lif alımı ile karakterize edilen batı diyeti, İBH gelişimi için risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmiştir. Batılı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda, uzun süreli lif alımının kadınlarda CH riskini %40 azalttığı görülmüştür (41). Buna karşılık, lif tüketimi ile Asya'da İBH gelişme riski arasında bir ilişki bulunmamıştır (38). EPIC-IBD (Fibre intake and the development of inflammatory bowel disease: A European prospective multi-centre cohort study) kohortunda, alkolsüz/şekerli içecekler (meşrubat) açısından zengin bir diyet, artan ÜK gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur (insidans oranı 1,68; %95 CI 1-2.82) (42). Meta-analizler sükroz alımının, alkolsüz içeceklerin (meşrubatların) ve kırmızı et tüketiminin İBH gelişme riskini artırdığını doğrularken, günlük yüksek miktarda lif, çay ve kahve alımının, CH ve ÜK'nin gelişmesini engellediğini göstermiştir (34).

2.1.2.10. Fiziksel Aktivite

Hem Batı hem de Asya popülasyonlarında fiziksel aktivite ile CH gelişme riski arasında ters bir ilişki bildirilmiştir (38, 43). Fiziksel aktivite ile ÜK gelişme riski arasında bir ilişki bulunmamıştır (38, 43).

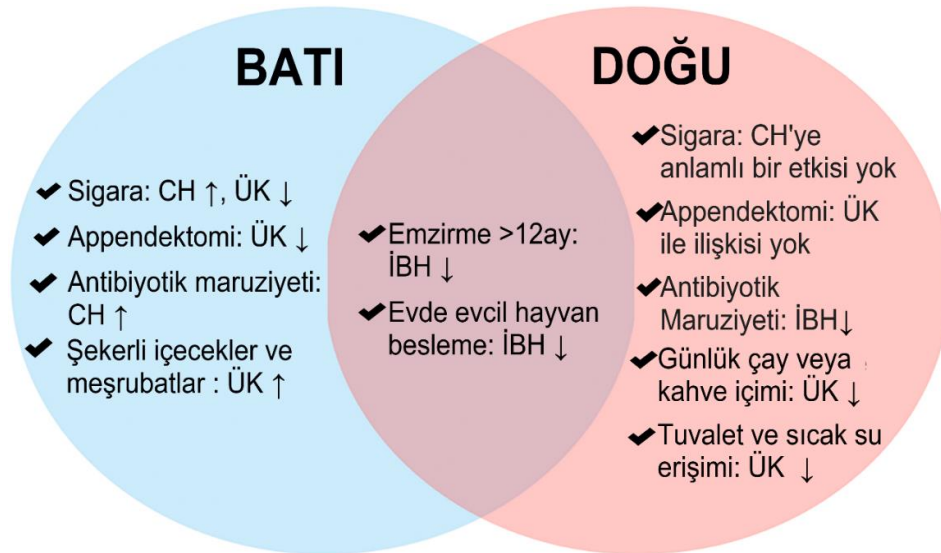
2.1.2.11. Çevresel Faktörler

İyileştirilmiş sağlık koşulları, çevre antijenlerine daha az maruz kalmaya neden olup, bunun, tip 1 ve tip 2 T helper ile regülatuar T hücreleri arasındaki dengeyi, otoimmün hastalıkların gelişimi lehine değiştirdiği gösterilmiştir. Birçok

çalışma, çocukluk çağı hijyenin İBH riskini etkilediğini göstermiştir. Yapılan çalışmalar çocuklukta evcil hayvan ve çiftlik hayvanları ile temasın hem doğu hem de batı'da İBH gelişme riski ile ters orantılı olduğunu göstermiştir (38, 43-44).

2.1.2.12. Genetik Faktörler

Bugüne kadar, 200'den fazla İBH ile ilişkili gen tanımlanmıştır. İBH ile ilişkili genler coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Kromozom 16 üzerinde bulunan NOD-2 (NOD: Nucleotide-binding Oligomerization Domain-2) geni, batıda CH 'de ileal hastalık ve striktür riskini arttıran ilk gen iken (45), Asya'da NOD-2 geni ile CH arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bunun yerine, CH riski ve CH'de striktür riski ile ilişkili JW1 geninde mutasyonlar saptanmıştır (46). Batıda CH gelişim riskini arttırmakla güçlü bir ilişkisi bulunmuş Autophagy-related protein 16 - linked 1 (ATG16-L1) ve CH'ye karşı koruyucu olduğu tespit edilmiş Interleukin 23 Receptor (IL23R) ve Arg381Gln genleri saptanmıştır (47). Bununla birlikte TNF Superfamily Member-15 (TNFSF-15) ve major histocompatibility complex (MHC) bölgesindeki polimorfizmler CH riskini arttırmakla ilişkilendirilmiştir (48). Şekil 2.3. İBH gelişiminde etkili faktörleri özetlemektedir.



Şekil 2.3. Coğrafi ve çevresel faktörlerin ÜK ve CH gelişimi üzerindeki etkileri

2.1.3. Sınıflandırma

2.1.3.1. Ülseratif Kolit

2.1.3.1.1. Tanım

Ülseratif kolit (ÜK), rektum distalinden başlayan, kolonun yüzeyel mukoza tabakası ile sınırlı, relaps ve remisyonlarla seyreden, en sık rektal kanama, ishal ve karın ağrısı semptomlarına neden olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. En sık rektumda görülür, kolonun diğer bölümlerine süreklilik arz ederek yayılır. Tüm kolonu tutabilir ve nadiren terminal ileuma kadar ilerleyebilir (backwash ileit). Yapılan çalışmalar ülseratif kolitli hastaların %30-60'ının proktit, %16-45'inin sol taraflı kolit ve %14-35'inin pankolit ile başvurduğunu göstermektedir. ÜK'de 5 yıllık süreçte hastaların %10-19'u, 10 yılda hastaların %28'i progrese olmaktadır (49). ÜK hastalarının çoğunda tekrarlayan ataklar ve iyileşme periyotları ile seyreden bir hastalık seyri vardır. İlk ataktan sonra %90'a kadar varan bir oranda bir veya daha fazla nöks meydana gelebilir (50-51).

2.1.3.1.2. Tanı Kriterleri

Ülseratif kolit tanısı tıbbi öykü ve klinik değerlendirmeye dayanır ve laboratuvar, radyolojik, endoskopik, histolojik ve serolojik bulgularla doğrulanır (tablo 2.1.). ÜK hastaları hastalık yaygınlığı, hastalık şiddeti, başlangıç yaşı, bağırsak dışı belirtiler ve genetik belirteçlere göre sınıflandırılabilir (52). Tanı koymadan önce kolitin enfektif, iskemik ve radyoaktif nedenleri dışlanmalıdır. ÜK tanısı ve sınıflandırması için birkaç kriter mevcuttur (Tablo 2.2.) (53). ÜK tanısı, kanlı diyare başvuran bir hastada, gayta kültürlerinin negatif gelmesi, endoskopide rektum distalinden başlayıp, kolonda daha proksimal bir noktaya uzanabilen yaygın, sürekli mukozal inflamasyonun görülmesi ve patolojik olarak dokuda inflamatuvar hücre infiltrasyonunun gösterilmesi ile konur. Kompleks veya fistülize anal lezyon, üst gastrointestinal sistemin tutulumu, atlama lezyonları veya granülom gibi anormallikler CH'yi düşündürmektedir.

Tablo 2.1. Ülseratif kolitin tanısal özellikleri

ÖZELLİKLER	
Klinik özellikler (Semptomlar en az 4 hf boyunca olmalıdır)	<ul style="list-style-type: none">• Diyare• Belirgin veya gizli rektal kanama• Defekasyon sırasında veya defekasyona yakın zamanda karın ağrısı• İntestinal enfeksiyon olmaması (Enterik patojenler örn: <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Yersinia</i>, <i>Campilobakter</i>, <i>E.coli</i>, <i>Cl. Difficile</i>)
Laboratuvar özellikleri	<ul style="list-style-type: none">• Demir eksikliği anemisi• Trombositoz• Hipoalbuminemi• Otoimmun markerler (ANCA, GAB, ASCA)• Fekal Calporektin artışı
Endoskopik özellikler	<ul style="list-style-type: none">• Rektumdan başlayıp proksimal kolona doğru yayılan, yaygın, devamlı diffüz mukozal tutulum• Görünür vasküler patern kaybı• Haustura kaybı• Mukozal erozyon ve frajilite (endoskop ile dokunmakla kanama) veya spontan kanama ve ülserasyon• Ödematöz ve eritomatöz mukoza• Kronik kolitli ÜK'de psödopolipler• Mukopurulan eksuda
Histolojik özellikler	<ul style="list-style-type: none">• Lamina propriada mononükleer inflamasyon artışı (plazmositler)• Müsin azlığı veya yokluğu• Goblet hücre azlığı veya yokluğu• Kript bozulması, dağılma veya atorfisi• Kript apseleri

Tablo 2.2. Lokalizasyona göre ÜK tiplerinin prevalansı ve semptomları

Ülseratif Kolit tutulum yeri	Yetişkin İBH başvuru anında prevalans	Pediyatrik İBH başvuru anında prevalans
Proktit	%30-60	%1.4
Sol Taraf Koliti	%16-45	%16
Pankolit	%14-35	%82
Semptom ve bulgular		
Diyare		%70-90
Karın ağrısı		%30-70
Kilo kaybı		%35-40
Rektal kanama		%50-90
Çocuklarda büyüme bozukluğu		%5
Barsak dışı tutulum		%2-15

2.1.3.1.3. Klinik bulgular

Klinik olarak, ÜK genellikle kanlı ishal ve kronik karın ağrısı ile karakterizedir (54). Diğer semptomlar tenezm, yorgunluk, bağırsak hareketlerinin sıklığının artması, mukus akıntısı, gece defekasyonlarını içerir (8). Distal koliti (proktit veya sol taraflı kolitli hastaların %10'una kadar) olan hastalarda sık sık kan ve mukus akıntısının eşlik ettiği paradoksal kabızlık görülebilir. Hastalarda ateş, halsizlik ve kilo kaybı olabilir, ayrıca kan kaybından kaynaklanan demir eksikliğine sekonder anemi, kronik hastalık anemisi veya otoimmün hemolitik anemiye bağlı dispne ve çarpıntı olabilir. İnflamatuvar artropatiler ve primer sklerozan kolanjit (PSK), ÜK'da en yaygın ve ciddi barsak dışı belirtilerdir. PSK, ÜK hastalarının yaklaşık %2-10'unda saptanabilir ve bazen otoimmün hepatit ile birlikte ortaya çıkabilir. Diğer barsak dışı bulgular cilt (eritema nodozum, piyoderma gangrenozum), göz (episklerit, üveit) ve kemikleri (osteoporoz) içerir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda venöz tromboembolizm riski üç ile dört kat artar. Bu risk atak sırasında veya kortikosteroidlerle tedavide daha da belirginleşir (55-58).

Fizik muayene, özellikle hafif hastalığı olan hastalarda genellikle normaldir. Orta ile şiddetli ÜK'li hastalarda palpasyonda karında hassasiyet, ateş, hipotansiyon, taşikardi ve solgunluk olabilir. Rektal muayenede kan görülebilir. Uzamış diyare semptomları olan hastalarda, kas kaybı, deri altı yağ kaybı ve kilo kaybı ve yetersiz beslenme nedeniyle periferik ödem olabilir. Karın distansiyonu ve perküsyondaki timpani, hızlı radyolojik değerlendirme gerektiren kolon dilatasyonunu gösterebilir. ÜK'li hastalarda şiddetli diyare kaynaklı anal fissürler olabilir, ancak anal veya perianal fistüllerin varlığı CH için şüphe uyandırmalıdır.

Ülseratif kolit, kolon tutulumunun derecesine göre sınıflandırılır (8). Popülasyona dayalı çalışmalarda ÜK'li hastaların çoğunda başvuru sırasında hafif şiddetli atak görülür, ülseratif kolitli hastaların %30-60'ında distal kolit (proktit, rektosigmoidit), %16-45'inde sol taraflı kolit ve %14-35'inde pankolit vardır (49). Proktitli hastalarda ağırlıklı olarak sıkışma hissi ve tenesmus olabilirken, pankolitte kanlı diyare ve karın ağrısı daha belirgin olabilir.

Ülseratif kolit kolon ile sınırlı olmasına rağmen, terminal ileumda (backwash ileitis) spesifik olmayan mukozal inflamasyon ÜK hastalarının %10-20'sinde bulunur. ÜK'nin şiddetini, derecesini belirlemek ve en uygun tedaviyi seçmek, uzun vadeli sonuçların tahmin edilebilmesinde önemlidir. Klinik tablo esas olarak bağırsak tutulumunun derecesi, hastalık aktivitesi ve ayrıca barsak dışı belirtiler ve komplikasyonlara bağlıdır. Hastalık aktivitesinin şiddeti, klinik hastalık aktivite indeksleri kullanılarak objektif olarak ölçülebilir. Bunlardan klinik ve endoskopik sınıflandırma için Mayo (tablo 2.4.) ve Montreal sınıflandırması, klinik sınıflama için Truelove-Witts skorlama sistemi (tablo 2.5.) yaygın olarak kullanılmaktadır (59).

Ülseratif kolit için Mayo Skoru klinik ve endoskopik değerlendirmeyi içermekte olup klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Skorlama 0-12 aralığında yapılır ve skorlamada gaita sıklığı, rektal kanama, hekimin global değerlendirmesi ve endoskopide mukozal inflamasyon ölçütleri yer alır.

Tablo 2.3. Ülseratif kolit için Mayo Skorlaması

Mayo İndeks	0	1	2	3
Dışkı sayısı	Normal	Normalden 1-2 daha fazla	Normalden 3-4 daha fazla	Normalden 5 veya daha fazla
Rektal kanama	Yok	%50'den azında kanlı gayta (gaytada kanlı çizgilenme)	Çoğu zaman gaytada belirgin kan	Gayta olmadan kanlı ishal
Mukoza (Endoskopik skorlama)	Normal veya inaktif hastalık	Hafif hastalık (eritem, azalmış vasküler patern, hafif frajilite)	Orta hastalık (belirgin eritem, vasküler patern yokluğu, belirgin frajilite, erozyon)	Belirgin hastalık (spontan kanama, ülserasyon)
Hekimin global değerlendirmesi	Normal	Hafif hastalık	Orta hastalık	Ağır hastalık

Mayo skoru: 4 değişkenin skorların toplamıdır (maksimum 12).

Klinik cevap: Mayo skorunun ≥ 3 puan azalması ve rektal kanama skorunun 1 puan azalmasıyla birlikte mayo skorunun %30 azalması veya rektal kanama skorunun 0 veya 1 olmasıdır.

Klinik remisyon: Mayo skoru ≤ 2 olması ve hiçbir alt skorun >1 olmamasıdır.

Mukoza iyileşme: Mukoza Mayo skorunun ≤ 1 olmasıdır.

Hastalık aktivitesi: Hafif: 3-5, orta: 6-10, ağır: 11-12

Ülseratif kolitin aktivite şiddetinde kullanılan bir diğer indeks de Truelove and Witts skorlama indeksidir. Hastalığın girişimsel işlem olmadan tamamen klinik ve laboratuvar değerlendirilmesine dayanan bir indekstir. Hastanın günlük kanlı gaita sayısı, nabız, ateş, hemoglobin ve Sedimentasyon (ESR) veya C-reaktif protein (CRP) ile yapılan klinik değerlendirmedir.

Tablo 2.4. Ülseratif kolit için Truelove-Witts Skorlaması

Truelove Witts	Hafif	Orta	Ağır
Rektal kanama/gün	<4	≥4	≥6
Nabız	<90 vuru/dk	≤90 vuru/dk	>90 vuru/dk
Ateş	<37.5 °C	≤37.8 °C	>37.8 °C
Hemoglobin	>11.5 g/dL	≥10.5 g/dL	<10.5 g/dL
ESR veya CRP	<20 mm/s Normal	≤30 mm/s ≤30 mg/L	>30 mm/s >30 mg/L

Endoskopik iyileşme, artmış remisyon oranları ve azalmış kolektomi riski ile ilişkili olduğundan, endoskopinin hastalık şiddetini değerlendirmede kullanımı önemlidir. Popülasyon temelli çalışmalarda başvuruda ÜK'li hastaların %30-60'ında proktit, %16-45'inde sol taraflı kolit ve %14-35'inde pankolit vardır (49). ÜK 5 yıllık süreçte hastaların %10-19'unda ve 10 yıllık süreçte ise hastaların %28'inde proksimale doğru ilerleyebilir.

Hastalık derecesine göre hafif klinik hastalığı olanlarda kanlı veya kansız günde dört veya daha az dışkı vardır, sistemik toksisite belirtisi yoktur ve normal ESR vardır. Orta derecede klinik hastalığı olan hastalarda sık sık gevşek, kanlı dışkı (günde>4'ten fazla), kan nakli gerektirmeyen hafif anemi ve şiddetli olmayan karın ağrısı vardır. Hastalar subfebril ateş ile minimal sistemik toksisite belirtilerine sahiptir. Yeterli beslenme genellikle korunur, kilo kaybı orta derecededir ve hastalığın kliniği ile ilişkili değildir. Şiddetli klinik prezentasyonu olan hastalarda tipik olarak şiddetli kramplar, sık sık gevşek ve kanlı dışkı (günde≥6) ile sistemik toksisite kanıtı olan ateş (ateş ≥37,5°C), taşikardi (kalp atımı ≥90 atım / dakika) ve anemi (hemoglobin <10,5 g / dL) veya yüksek ESR (≥30 mm / saat) olabilir. Hastalarda hızlı kilo kaybı olabilir.

Semptomatik ve endoskopik skorların, yorgunluk ve psikososyal fonksiyon gibi hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki etkisini doğru bir şekilde belirleme kabiliyetleri sınırlı olabilir veya karmaşık endekslerin klinik uygulanması zor olabilir (60-61).

2.1.3.1.4. Laboratuvar

Laboratuvarda gözlenen bulgular hastalığa özgü belirteç değildir. İnflamatuvar süreçleri (yüksek ESR, CRP, lökositoz veya trombositoz, hipoalbuminemi ve yüksek fekal kalprotektin) veya yetersiz beslenme (demir eksikliği, anemi) kaynaklı eksiklikleri tespit eder ve hastalık aktivitesinin yanı sıra komplikasyonların değerlendirilmesine yardımcı olabilirler. Hipoalbuminemi, kolektominin bir öngörücüsüdür ve biyolojik ilaçlara yetersiz yanıt veren şiddetli hastalıkta görülebilir. Dışkıda tespit edilebilen ve bağırsakta artan nötrofillerle ilişkili bir protein olan fekal kalprotektin, düşük dışkı kalprotektinli hastalarda İBH olma şansının %1'den az olması nedeniyle inflamatuvar bağırsak hastalığının dışlanmasında yardımcı olabilir (62). Bununla birlikte, fekal kalprotektin, bağırsak inflamasyonunun çeşitli nedenleri arasında ayırım yapmaz, bu nedenle ÜK'de kesin bir tanı aracı olarak kullanılamaz (63). İBH'de en sık çalışılan serolojik belirteçler antinötrofil-sitoplazmik antikorlar (ANCA) ve *Saccharomyces Cerevisiae* (ASCA) Mannan'ına karşı antikorlardır. Perinükleer antineutrofil sitoplazmik antikorlar (pANCA) ÜK'de yükselebilir, ancak spesifik değildir ve düşük duyarlılığa sahiptir, bu nedenle tanı testi olarak önerilmemektedir. ANCA pozitifliği ve CH'ye özgü ASCA veya pankreas otoantikorları (PAB) negatifliği, ÜK'nin CH'den daha olası olduğunu gösterir (64). İBH'li hastalarda ANCA ve ASCA'nın birlikte değerlendirilmesi tanı koymaya yardımcı olabilir. ANCA + / ASCA – kombinasyonu ÜK ile ilgili %81-98 ve ANCA - / ASCA + kombinasyonu CH için %92-97 spesiflik hesaplanmıştır (65). ÜK'ye özgü bir başka serolojik belirteç, ÜK hastalarının %15-28'inde meydana gelen anti-goblet hücre antikorlarıdır (GAB) (66). Son zamanlarda, granülomatoz polianjitis için yerleşik bir belirteç olan PR3-ANCA'nın, karaciğer tutulumu, PSK ve yaygın ÜK ile ilişkili olduğu saptanmıştır (67-69).

2.1.3.1.5. Patoloji

Ülseratif kolit tanısında altın standart endoskopik biyopsi materyallerinin patolojik incelemesidir. İnflamatuvar değişiklikler mikroskopide belirgin hale gelebileceğinden, normal görünen alanlar da dahil altı farklı alandan (terminal ileum, çıkan, transvers, inen, sigmoid kolon ve rektum) en az iki biyopsi

alınmalıdır (70). Alınan biyopsinin histolojik incelemesinde, yaygın kript atrofisi ve distorsiyonu, villöz yüzey düzensizliği, lamina propriada (bazal plazmositoz) artmış lenfositler ve plazma hücreleri, müsin azlığı veya yokluğu ve paneth hücre metaplazisi sayılabilir (71).

2.1.3.1.6. Radyoloji

Ülseratif kolit ve CH ayırıcı tanının yapılmasında görüntüleme yöntemleri son derece önemli bir yere sahiptir. Direk karın grafisi toksik megakolon tanısı için standart ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Toksik megakolon enine 5,5 cm'den daha büyük çapa sahip kolon segmenti olarak tanımlanır (72).

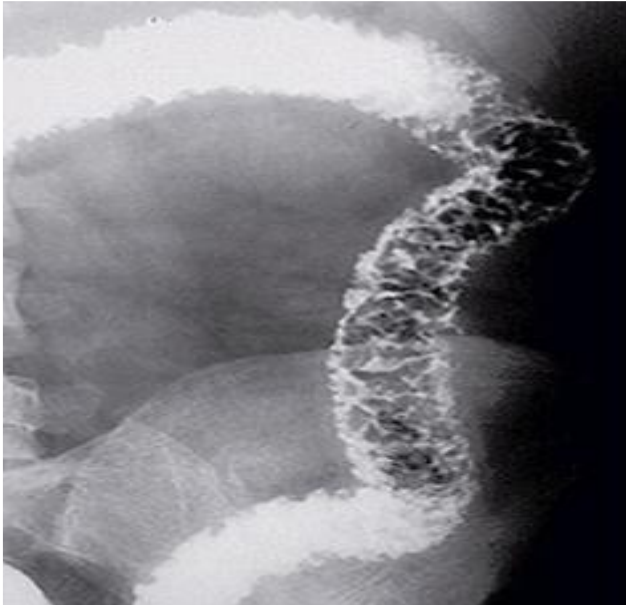
Ayakta direk batın grafisinde (ADBG) kolon dışındaki bağırsak segmentlerinde hava bulunmaz. Batın içindeki gaz dağılımı bağırsak tıkanıklığı, ileus hakkında bilgi verir. Şiddetli kolit durumunda ADBG hava dolu bağırsakta haustrasyonun olup olmadığını ya da yaygın dilatasyonu (toksik megakolon ayırıcı tanısında) gösterebilir. Diyafram altında serbest hava, bağırsak duvarında hava keseciklerinin olması ve ileus paterni şiddetli kolit lehine yorumlanabilir. Ayrıca ÜK'nin kronik dönemlerinde kolonun haustrasyonlarının kaybı (kurşun boru) görülebilir (Şekil 2.4.). (73)



Şekil 2.4. ÜK'de ADBG'de toksik megakolon, (kurşun boru görünümü)

Çift kontrast baryumlu grafiler mikroskobik ülserasyonun düzgün ya da kaba görünümlü olduğunu, proksimal yayılım gösteren hastalıkta yaygın diffüz, devamlılık gösteren simetrik yapıdaki ülserasyonu gösterebilir. ÜK'de mukozadaki küçük ülserasyonlar baryumlu grafide mukozal düzensizliklerin olduğu 'testere dişi ülserler (Şekil 2.5.)' şeklinde görülebilir. Ayrıca bu grafilerle psödopolipler, tutulan segmentte hastrasyon kaybı, striktür, kolonun kısalması ve rektum ile sakrum arasındaki mesafenin azalması da gösterilebilir. Ancak tüm bunlara rağmen ağır hastalık durumunda toksik megakolon ve perforasyon riski nedeniyle baryumlu grafilerden kaçınılmalıdır. Toksik megakolon daha çok ÜK ile ilişkilendirilmesine rağmen, diğer inflamatuvar ve eneksiyöz bağırsak hastalıkları formlarında da bulunabilir. Kurşun boru işareti, hastalığa özgü olmasa da, kronik kolon patolojisinin bir göstergesidir (74-77).

BT, normal batin grafisindeki bulgulara ek olarak, ağır hastalığı olanlarda, abse veya perforasyon gibi komplikasyonları göstermede yararlıdır. Bağırsak duvarı kalınlığı artışı hastalığın ağırlığına göre değişir. Lenfadenopatiler ve vaskülarizasyon artımına bağlı olarak bulgusu MR görüntülemeye tanımlanmıştır.



Şekil 2.5. ÜK'de çift kontrast baryumlu lavmanda mukozal ülserasyon

2.1.3.1.7. Ayırıcı Tanı

Enfeksiyöz kolit; ülseratif kolite benzer bir klinik tabloya ve endoskopik görünümüne sahip olabilir. Bir enfeksiyöz ajan olan *Clostridium difficile* (*Cl. Difficile*) ÜK alevlenmelerinin önemli bir nedenidir. Artan cerrahi ve mortalite riski ile ilişkilidir, ÜK teşhisi koyulurken ve ÜK alevlenmelerinde *Cl. Difficile* akılda tutulmalıdır (78-79). Olası ÜK'li tüm hastalarda, enfeksiyöz kolit dışı ve doku kültürleri, dışkı çalışmaları ve kolon biyopsisi ile dışlanmalıdır.

Radyasyon koliti; abdominal veya pelvik ışınlamadan haftalar ile yıllar sonra görülebilir. Rektum veya sigmoid kolonu içeren radyasyon koliti, endoskopide ülseratif kolite benzer bir görünümüne sahiptir. Radyasyon kolitine özgü olmamakla birlikte, radyasyon kolitini düşündüren histolojik özellikler arasında eozinofilik infiltratlar, epitelyal atipi, fibroz ve kılcak telanjiektazi bulunur.

Derivasyon koliti; ÜK'ye benzer semptom verir ancak histolojide belirgin lenfoid hiperplazi ve bireylerde barsak cerrahisi öyküsü vardır.

Soliter rektal ülser; hastalarda kanama, karın ağrısı ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklik olabilir. Endoskopide ÜK'ye benzer mukozal ülserasyon görülebilir, ancak kalınlaşmış mukozal tabaka ve kriptomimarisinde bozulma ile karakteristik bir histolojik görünümüne sahiptir. Lamina propria muskularis mukoza hipertrofisi ve düzensizliği görülür.

Graft Versus Host Hastalığı (GVHD); kemik iliği nakli öyküsü olan hastalarda ÜK'ye benzer kronik ishale neden olabilir. GVHD'yi ÜK'den ayırma için spesifik bir endoskopik özellik yoktur. Bununla birlikte, kronik GVHD'de histolojik incelemede, ölü kriptomimarislerde dejeneratif madde birikimi ile kriptom nekrozunun varlığı görülmektedir (80).

Divertiküler kolit, divertikülün kendisinde tutulum olmadan interdivertiküler mukozada iltihaplanma ile karakterizedir. İBH'de ise inflamasyon divertikül olan kolon bölgesini ve divertiküllerin kendisini de içerir (81).

İlaçla ilişkili kolit; nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar kronik ishale ve kanamaya neden olabilir (82). Benzer bir klinik prezentasyona neden olabilecek

diğer ilaçlar arasında retinoik asit, kontrol noktası inhibitörleri, mikofenolat ve altın bulunur (83). Tanı, ilaç kullanım öyküsü ve biyopside iskemik değışikliklere benzeyen spesifik olmayan mukozal inflamasyon veya mukozal erozyonların varlığı ile konur.

2.1.3.1.8. Komplikasyonlar

2.1.3.1.8.1. Akut Komplikasyonlar:

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH)'nda akut cerrahi aciller önemli bir morbidite nedeni olmakla birlikte günümüzde mortalite oranları düşüktür. Toksik megakolon, masif hemoraji, perforasyon, sepsisle giden akut abse ve intestinal obstrüksiyon ÜK hastalarında görülen acil cerrahi durumlara örneklerdir.

Şiddetli kanama, hastaların %10'luk bir kısmında görülebilir. Masif kanama, ülseratif kolitli hastaların yaklaşık %3'ünde hastalık seyrinde görülür ve acil kolektomi gerektirebilir (84).

Fulminan Kolit, ÜK'li hastalarda günde 10'dan fazla dışkılama, sürekli kanama, karın ağrısı, distansiyon, ateş ve anoreksiya gibi akut, ciddi toksik semptomlarla ilişkilidir. Fulminan kolitli hastalarda, inflamatuvar süreç, kolonun kas katmanlarını içerecek şekilde mukozanın ötesine uzandığından toksik megakolon gelişme riski yüksektir. Fulminan ÜK'li hastalarında tedavi, intravenöz ve topikal glukokortikoidlere ek olarak bağırsak istirahati, intravenöz sıvılar, geniş spektrumlu antibiyotikleri içerir. Glukokortikoidlerle tedaviye üç gün içinde cevap vermeyen hastalarda infliksimab veya siklosporin tedavisi uygulanabilir. Hasta ikinci basamak tıbbi tedaviye üç gün içinde cevap vermezse, bu hastalarda kolektomi planlanabilir.

Toksik megakolon, radyografik olarak total ya da segmental tıkcayıcı olmayan 5,5 cm'den daha geniş kolonik dilatasyona ek olarak sistemik toksisite bulgularının olduğu hayatı tehdit eden acil bir komplikasyondur. İlk olarak 1950 yılında Marshak tarafından tanımlanmıştır (85). Bu tablo kolonda segmenter ya da total dilatasyon, ateş, lökositoz ve akut karın bulgularıyla seyredir. Genellikle tedaviye dirençli akut kolit bulguları akut dilatasyondan bir hafta önce görülmeye başlar. Ciddi kanlı ishal en sık ortaya çıkan semptomudur (86). Fizik

muayenede taşikardi, ateş, postural hipotansiyon, batında distansiyon, peritonit bulguları saptanabilir. Karın palpasyonla hassastır, bağırsak sesleri azalmıştır ve transvers kolona uyan bölgede perküsyonla timpanizm saptanabilir (87). Toksik megakolon en sık İBH'de özellikle ÜK'de görülse de, kolonun diğer tüm inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarında da görülebilir (88). Bu nedenle ÜK'ye bağlı toksik megakolon düşünülürken bir yandan da diğer nedenler ekarte edilmeye çalışılmalıdır.

Perforasyon; ÜK'lı hastaların yaklaşık %2'sinde perforasyon gelişir, Kolon perforasyonu en sık toksik megakolonun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar (89). Hastalarda artmış karın ve omuz ağrısıyla birlikte ateş ve taşikardi görülür. Kolon perforasyonu gelişen ÜK hastalarında tedavi acil kolektomidir.

2.1.3.1.8.2. Kronik Komplikasyonlar:

Striktür veya ileus, daha çok CH'da görülen komplikasyonlar olmakla birlikte, inflamasyon atakları ve kas hipertrofisine bağlı olarak ÜK'lerin yaklaşık %10'unda da görülebilir. Striktürler en sık rektosigmoid bölgede görülür. ÜK'deki darlıklar, endoskopik biyopsi ile aksi kanıtlanana kadar malign kabul edilmelidir. Obstrüksiyona neden olan ve malignite ekarte edilemeyen hastalarda cerrahi tedavi önerilmektedir (90).

Ülseratif kolitli hastalar kolorektal kanser (KRK) için yüksek risk altındadırlar. Kolitin derecesi ve hastalık süresi, KRK için en önemli iki risk faktörlerüdür (91). KRK riski ile ilişkili diğer faktörler arasında endoskopik ve histolojik inflamasyon şiddeti, pozitif aile öyküsü (iki kat artmış risk), psödopolip (iki kat artmış risk) ve PSK varlığı (dört kat artmış) risk) yer almaktadır (92-96).

2.1.3.1.9. Medikal Tedavi

Medikal tedaviye başlamadan önce kolit/enteritin enfeksiyöz (Clostridium difficile, cytomegalovirus, vb.), toksik (antibiyotik, non steroid anti inflamatuvar ilaçlar, vb.), mezenterik iskemi ve malignite gibi diğer sebepleri dışlanmalıdır. Hastalığın seyri ve yaygınlığı bireysel farklılık gösterdiği için, bireysel tedavi yaklaşımları gereklidir. Tedavinin seçimi hastalık aktivitesinin derecesine, yaygınlığına (proktit, sol kolon veya pankolit), hastalığın seyrine, nüks sıklığına,

daha önce alınan ilaçlara ve ilaçların yan etkisine göre yapılır. Bunlara ilaveten hastanın yaşı, beraberinde olan diğer hastalıklar, daha önce geçirilmiş ameliyatlar, yaşam tarzı ve kişisel tedavi tercihleri gibi ilave önemli faktörler de göz önünde bulundurulduğunda binlerce muhtemel tedavi rejimleri ortaya çıkabilir. Ancak öncelikli olarak hastalık aktivitesi ön planda tutularak tedavi seçimi yapılmaktadır. Hastalık aktivitesinin şiddeti Montreal (Truelove Witts kriterleri ve Mayo aktivite indeksi) sınıflamasına göre yapılabilir. Bu sınıflamaya göre hastalık aktivitesi tanı kriterleri başlığı altında anlatıldığı gibi, remisyon, hafif, orta ve ağır olmak üzere 4 gruba ayrılmakta ve tedavi planı bu ayrıma göre yapılmaktadır.

Ülseratif kolitte medikal tedavinin amacı kısa sürede remisyonu sağlamak, yaşam kalitesini iyileştirmek, uzun süreli steroid kullanım ihtiyacını azaltmak, hastalığın ve tedavide kullanılan ilaçların komplikasyonlarını önlemektir (97). Tedavide basitten komplekse doğru tedavi basamaklı bir yaklaşımı benimsenmektedir. Tedavide kullanılan ilaçlardan 5-aminosalisilik asit (5-ASA) temel tedavi ajanı olarak kabul edilirken, steroidler ve immunomodulatörler yoğunlaştırıcı tedavi, anti TNF'ler ve kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ve takrolimus) ve/veya cerrahi kurtarıcı tedavi olarak kabul edilir (97).

2.1.3.1.9.1. Hafif İle Orta Kolit Tedavisi

Hafif ile orta derecede hastalıkta ilk basamak tedavi, fitil, lavman veya oral formülasyonlar halinde uygulanabilen 5-ASA ilaçlarıdır. Proktitli hastalar başlangıçta inflamasyon bölgesini doğrudan hedefleyen ve oral 5-ASA'dan daha etkili görünen 5-ASA fitilleri ile tedavi edilmelidir (98-100). Vakaların %31-80'inde remisyon sağlar (101). Remisyon sağlanamayan durumlarda proktit veya sol taraflı kolitte topikal steroidler denenebilir. Topikal steroidler (budesonide 2-8 mg/gün ve hidrokortizon 100 mg/gün) topikal meselaminden daha az etkilidir (102). Rektal kortikosteroidler, proktit veya sol taraflı kolitte remisyon sağlamak için ikinci basamak bir ek tedavi olarak denenebilir. Rektal kortikosteroidler, aktif distal kolitli hastalar tarafından genellikle lavmanlardan daha iyi tolere edilen köpük formülasyonları olarak uygulanabilir (98). Topikal

tedavi ile fayda sağlanmadığı durumda topikal meselamin ve/veya topikal steroid ile beraber oral meselamin (2-6 g/gün) kombinasyonu ikinci basamak tedavi olarak önerilir (97).

Sol taraflı kolitte splenik flexuraya ulaşmak için 5-ASA, fitil yerine lavman olarak uygulanmalıdır. Sol taraflı veya yaygın koliti olan hastalar için, oral 5-ASA'nın topikal 5-ASA ile birlikte verilmesi önerilir (98-99). Günde 2g veya daha yüksek oral 5-ASA dozları, remisyonun indüklenmesi ve sürdürülmesinde düşük dozlardan daha etkilidir (103-105). 5-ASA günde 2,0-2,4g dozunda başlatılabilir ve gerekirse 4,8g'a kadar artırılabilir (98). Günde bir kez 5-ASA dozu, bölünmüş dozlara benzer bir etkiye sahiptir. Hastalar tipik olarak 14 gün içinde bir yanıt görür, ancak bu yanıt klinik remisyon için 8 haftaya kadar sürebilir (98). 5-ASA ilaçlarının remisyonun korunmasında da etkili olduğu gösterilmiştir ve 5-ASA ile remisyon elde edilen hastalarda aynı ilaca devam edilmelidir (98).

Pankolitli hastalarda, klinik olarak hafif-orta koliti olup yaygın hastalığı olanlarda ilk tedavi seçeneği olarak oral sulfasalazin (4-6 g/gün) veya oral ve topikal meselamin ile tedavi edilmelidir (106). Sulfasalazine cevap doz bağımlı olup, günde 4-6 g alanlarda, vakaların %80'inde dört hafta içinde tam cevap veya belirgin klinik düzelme gözlenirken, bu vakaların yaklaşık yarısında remisyon sağlanır. Sulfasalazin 5-ASA preparatları kadar etkili ve onlardan daha ucuz olduğu için, yapılan meta-analizlerin çoğunda remisyonun indüksiyonunda ve idame tedavisinde ilk seçenek olarak sulfasalazin önerilmiştir.

5-ASA ilaçlarına cevap vermeyen veya remisyon elde edilemeyen hastalar kortikosteroidlerle tedavi edilebilir. Budesonid ve uzun süreli salınan beklometazon dipropionat gibi minimal sistemik aktiviteye sahip oral steroidler ülseratif kolitte remisyonun indüklenmesinde etkilidir.

Randomize kontrollü çalışmalarda, oral budesonidin 9 mg/gün dozunun plasebodan önemli ölçüde daha etkili olduğu, hafif-orta dereceli ÜK'de 5-ASA kadar etkili olduğu ve remisyonu sağlayabileceği gösterilmiştir (107-109). Budesonid, hafif-orta ÜK'li ve 5-ASA tedavisine yanıt veremeyen hastalarda geleneksel kortikosteroidlere alternatif olarak düşünülebilir (110).

Oral beklometazon dipropionat ikinci kuşak bir kortikosteroiddir ve geleneksel kortikosteroidlere bir alternatif olabilir. Aktif sol taraflı veya geniş ÜK'li hastalarda, oral beklometazon dipropionat 5 mg / gün, 2,4 g 5-ASA'ya eşdeğer olarak gösterilmiş ve 5-ASA'ya ilave edildiğinde tek başına 5-ASA ile tedaviden daha etkili olduğu gösterilmiştir (111-112).

Sistemik glukokortikoidler ülseratif kolitte remisyonun indüklenmesinde etkilidir. Prednizolon, ÜK'de remisyon indüksiyonu için 5-ASA'dan üstündür (113-114). Oral kortikosteroid ve 5-ASA kombine tedavisine 10-14 gün devam edilmesine rağmen rektal kanama devam ediyorsa, sistemik steroid (prednisolon 40-60 mg/gün, tek doz) tedaviye eklenmelidir (97). Üstünlüğü henüz kanıtlanmamış olmakla beraber, genellikle ilk hafta 40 mg/gün, ikinci hafta 30 mg/gün ve daha sonra 20 mg/gün bir ay süreyle devam edildikten sonra, doz haftada 5 mg/gün azaltıldıktan sonra steroid kesilir.

Bununla birlikte, kötü prognostik faktörleri (genç hastalık başlangıç yaşı, yaygın, derin ülserasyonlar) olan hastalar, bir yıl içinde iki veya daha fazla steroid kürü gerektiren veya steroid dozu azaltılamayan hastalarda tedavi değiştirilmeli tiyopürinler veya biyolojik ajanlar başlanmalıdır.

Steroid bağımlı veya steroide refrakter olan vakalarda remisyonun sağlanması ve remisyonun idamesi için tedaviye azatioprin (2,5 mg/kg/gün) veya 6-merkaptopurin (1,5 mg/kg/gün) eklenebilir (97). Steroide refrakter vakalarda, uygun dozda tiyopürin aldığı halde steroide bağımlı olan vakalarda veya tiopurin tedavisini tolere edemeyen vakalarda tümör nekrosis faktör- α (TNF- α) blokeri olan infliksimab etkili bir tedavi seçeneğidir. Remisyon sağlanması için başlangıç dozu olarak 5 mg/kg i.v. olarak 0, 2 ve 6. haftalarda verildikten sonra, idame tedavisine geçilir. İlk iki doza cevap vermeyenlerde üçüncü doza cevap verme ihtimali oldukça düşüktür (115).

2.1.3.1.9.2. Orta-Şiddetli Kolit Tedavisi

Orta ile şiddetli kolitli hastalar tiyopürinler veya biyolojik ajanlar veya her ikisi ile yönetilmelidir. Tiyopürinler (azatioprin veya 6-merkaptopürin) remisyonu sürdürmek için steroid bağımlı orta ile şiddetli hastalığı olan hastalarda

kullanılabilir. İnfliksimab, adalimumab ve golimumab gibi anti-TNF- α ilaçları, orta ile şiddetli hastalıkta remisyona indüklenmesinde ve korunmasında etkilidir (116-117). Azatiyoprin, hem klinik remisyona hem de endoskopik iyileşme sağlamak için infliksimab ile kombinasyonundan daha az etkili iken, ikili kombinasyon ile azatiyoprin monoterapisi ve infliksimab monoterapisi arasındaki fark sadece endoskopik iyileşme için istatistiksel olarak anlamlıdır (118). Yeni bir biyolojik ilaç sınıfı, molekül adhezyon inhibitörlerinden olan Vedolizumab, bağırsak güdümlü $\alpha 4\beta 7$ integrinini bloke eder ve standart ilaçlara dirençli olan orta ila şiddetli ülseratif kolit tedavisinde kullanılır.

2.1.3.1.9.3. Akut Şiddetli Kolit Tedavisi

Şiddetli ülseratif kolit günde altıdan fazla kanlı ishal ve ateş (>37,8 °C), taşikardi (nbz>90 vuru/dk) ve anemi (hgb>10,5 mg/dl), yüksek ESR (>30 mm/s) / CRP (>30 mg/L) gibi sistemik bulguların beraber varlığı olarak tanımlanır. ÜK'li hastaların %15-25'inde, hastalıklarının seyri sırasında bir aşamada hastaneye yatışı gerektirecek akut şiddetli bir atak geçirmektedir (119). Akut şiddetli ülseratif kolit yaklaşık %1'lik önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Hayatı tehdit edebilen toksik megakolon ve perforasyon gelişme riski olduğundan, bu hastaların tedavi ve gözlem amacıyla hastaneye yatırılması önerilir (97).

Hastalar başlangıçta yaklaşık %65'inin cevap vereceği i.v. kortikosteroidlerle tedavi edilir. Bu hastalarda i.v. metilprednisolon (60 mg/gün) veya hidrokortizon (400 mg/gün) remisyona sağlamak için temel tedavi seçenekleridir (97). Daha yüksek dozlar vermenin gerçek bir avantajı yoktur ve bolus da sürekli infüzyon kadar etkilidir. Tedavinin 7-10 günden fazla uzatılması ek bir fayda sağlamaz ve toksisiteyi artırır. 3 ile 5 gün içinde i.v. kortikosteroidlere cevap vermeyen hastalar için, ikinci basamak kurtarma tedavisi olarak siklosporin veya infliksimab veya cerrahi denenebilir. Steroid tedavisinin kontrendike olduğu veya steroidlere rezistans vakalarda hemen cerrahi tedaviden kaçınmak için sürekli i.v. siklosporin (4 mg/kg/gün), takrolimus ve infliksimab (5 mg/kg) ikinci basamak tedavisi olarak uygulanabilir. İkinci basamak tedaviye geçildikten sonraki 4-7 günde düzelme yok ise kolektomi önerilmektedir.

Siklosporin özellikle steroid tedavisine cevap vermeyen şiddetli hastalığı olanlarda faydalı bir kalsinörin inhibitörü ilaçtır. İntravenöz uygulanan siklosporin (4 mg/kg/gün) tedavisi ile remisyona sağlandıktan sonra kısa sürede azatioprin (2,5 mg/kg/gün) eklenmeli, sonra i.v. siklosporinden oral takrolimus (0,1-0,2 mg/kg/gün) tedavisine geçilmeli ve daha sonra 3-6 ayda doz kısmi olarak düşürülmelidir. Siklosporin ve takrolimus'un idame tedavisinde yeri yoktur (106). İntravenöz siklosporin tedavisi alan vakaların %50-80'inde kısa sürede belirgin düzelme gözlenir. Ancak uzun süreli takiplerde bu vakaların %58-88'inde 7 yıl içinde kolektomi gerektiği bildirilmiştir (120-121). Bu nedenle, bir çok vakada siklosporinin esas etkisi hastayı acil cerrahi operasyondan koruyup daha az riskli olan elektif cerrahiye imkan sağlamaktır (122). Yan etkileri arasında nefrotoksisite, nöbet, anafilaksi ve ölüm görülebilir. Takrolimus oral (0,1-0,2 mg/kg/gün) ve i.v. (0,01-0,02 mg/kg/gün) verilebilen bir diğer kalsinörin inhibitörüdür ancak oral formu iv formundan daha çok tercih edilir.

ÜK'li hastaların kolon mukozasında yüksek düzeyde TNF- α ifade edilmektedir. Bu nedenle ÜK tedavisinde anti TNF- α kullanımı etkili bir yöntemdir. İnfliksımab bir anti TNF- α monoklonal antikorudur, i.v. (5 mg/kg/gün) kullanılır. İlk dozdan sonra 2. ve 6. Haftada, sonrasında 8 hafta arayla düzenli olarak verilir. Remisyona sağlanması için infliksımab tedavisine en az 6 ay süreyle düzenli olarak devam edilmesi gerekir. Steroid ve/veya immünmodülatörlere refrakter orta-ciddi/akut ciddi ÜK hastalarında klinik remisyona indüksiyonu, klinik yanıt, mukozal iyileşmeyi hızlandırma, kısa dönemde kolektomi ihtiyacını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (123). Baş ağrısı, diyare, döküntü, ateş, öksürük gibi yan etkileri vardır. Nadiren antinükleer antikor oluşturarak reversibl lupus benzeri sendrom oluşturabilir. Kontrendikasyonları latent tüberküloz, aktif sepsis, konjestif kalp yetmezliği ve demiyelinizasyondur.

Etanercept rekombinant TNF- α reseptör füzyon proteinidir. Haftada 2 defa 25 mg subkutan (s.c.) enjeksiyon şeklinde uygulanır. Safra ve renal yolla atılır. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur. En sık yan etkisi enjeksiyon yeri reaksiyonudur. Diğer yan etkiler arasında üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı, rinit, bulantı-kusma ve gastrointestinal

enfeksiyonlar mevcuttur. Gebelik kategorisi **B**'dir. Diğer bir rekombinant anti TNF- α monoklonal antikoru olan adalimumab 2 haftada bir subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanıp enfeksiyonlara yatkınlık en önemli yan etkisidir. Golimumab bir başka rekombinant anti TNF- α monoklonal antikordur. Anti TNF naif, 5-ASA, oral kortikosteroidler, azatiyoprin veya merkaptopürine cevap vermeyen veya steroid bağımlı hastalarda 6 hafta golimumab (400/200 mg, 200/100 mg) kullanımının plaseboya oranla %30,3 daha iyi klinik yanıt, %17,8 daha iyi klinik remisyona elde edildiği bildirilmiştir (124).

Lökosit aferezi ÜK için önerilmiş alternatif bir tedavi olup, etkinliği tartışmalıdır. Bu tedavide amaç kolondaki inflamasyonda rol alan aktive olmuş immun hücreleri dolaşımdan uzaklaştırmaktır. Remisyon sağlamada son zamanlarda yapılan uluslararası çalışmalarda aferezin etkisi gösterilememiştir (125). Bununla beraber ÜK'si olup, granülosit ve monosit aferezi ile tedavi edilen 594 hastayı içeren yedi randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde aferezin klasik tedaviye göre anlamlı olarak daha fazla klinik remisyon sağladığı bildirilmiştir (126).

Metotreksat, Ülseratif kolitte kullanımıyla ilgili çok az sayıda çalışma mevcuttur. Mevcut literatürler genellikle ülseratif kolit tedavisinde metotreksat kullanımını önermemektedir (106). ÜK tedavisinde kullanılan ilaçlar, kullanım şekilleri ve dozları tablo 2.5.'te verilmiştir.

Tablo 2.5. Ülseratif kolit tedavisinde kullanılan ajanlar ve dozları

İlaç (Form)	Aktif hastalık dozu	Remisyon dozu	Yan etkiler
Sülfasalazin (oral)	4-6 gr 4x1/gün	2-4 gr/gün	Baş ağrısı, bulantı, kusma, interstisyel nefrit
5-ASA (oral)	2-4.8 gr 3x1/gün	1.2-2.4 gr/gün	İnterstisyel nefrit
5-ASA (supozitivar=fital)	1000mg 1x1/gün	500mg 1x1/gün veya 2x1/gün	Anal irritasyon, rahatsızlık
5-ASA (lavman)	1-4 gr/gün	2-4 gr 1-3 günde 1	Anal irritasyon, uygulama zorluğu
Hidrokortizon (lavman)	100 mg	Önerilmez	Rektal irritasyon, uygulama zorluğu
Hidrokortizon (%10 köpük)	90 mg 1x1/gün veya 2x1/gün	Önerilmez	Rektal irritasyon
Prednizon (oral)	Klinik iyileşmeye kadar 40-60 mg/gün, sonra haftada 5-10mg azaltılarak kesilir	Önerilmez	Adrenal süpresyon, kemik hastalıkları, katarakt, glokom, Cushing send. Yara iyileşme bozukluğu, artmış, enfeksiyon riski, metabolik bozukluklar, peptik ülser, psikiyatrik rahatsızlık
M.prednizolon (i.v.)	40-60 mg/gün		
İnfliximab (i.v.)	5-10 mg/kg 0-2-6. haftalarda	5-10 mg/kg 4-8 haftada bir	Artmış enfeksiyon ve lenfoma riski, infüzyon reaksiyonu
Azatiyopürin (oral)	Önerilmez	1.5-2.5 mg/kg/gün	Allerjik reaksiyon, kemik iliği süpresyonu, enfeksiyon, pankreatit
Siklosporin (i.v.)	2-4 mg/kg/gün	Önerilmez	Enfeksiyon, nefrotoksisite, nöbetler

2.1.3.1.10. Cerrahi Tedavi

Ameliyat için mutlak endikasyon tıbbi refrakter hastalık, kontrolsüz kanama, perforasyon, kolorektal karsinom ve endoskopi ile çıkarmaya uygun olmayan displastik lezyonlardır. Bir veya daha fazla hayatı tehdit eden komplikasyon gelişen ÜK'li hastalarda acil cerrahi gerekir. Tedaviye refrakter toksik megakolon, perforasyon ve hayatı tehdit eden şiddetli gastrointestinal kanama acil cerrahi gerektiren komplikasyonlardır (127). Toksik megakolonda cerrahi tedavi, subtotal kolektomi ve uzun rektal güdük ile end ileostomi iken, perforasyonda total/subtotal kolektomi, Tıbbi tedaviye dirençli akut fulminan kolitte rektum koruyucu end ileostomili total abdominal kolektomi ile Hartmann

poşu bırakılmasıdır (128). Ancak Akut fulminan kolit için ilk tedavi seçeneği i.v. kortikosteroidlerdir. Steroid tedavisi başarısızlığında ikinci sıra tedavi infliksimab veya diğer bir anti TNF- α ajanına geçilmelidir (129). Akut fulminan kolitte hem steroidlere hem de anti TNF- α ajanlarına dirençli olan hastalar için acil cerrahi gerekmektedir (116,130).

İmmunosupressif tedaviye dirençli kronik kolit varlığı, displazi veya malignite varlığı, total veya kısmi tıkanıklığa sebep olan striktür varlığı elektif cerrahi endikasyonudur. Elektif cerrahi sırasında sıklıkla total proktokolektomi ile beraber ileal-J poş anal anastomoz yapılması tercih edilen tedavi yöntemidir. Kolektomi küratif tedavi imkanı sağlamakla beraber, postoperatif yüksek oranda (%20) abse, sepsis ve fistül gibi postoperatif komplikasyonlar (131) ve bozulmuş fertilitte ve seksüel fonksiyon bozukluklarına neden olmaktadır (132-133).

2.1.3.2. Crohn Hastalığı

2.1.3.2.1. Tanım

Crohn hastalığı sindirim sisteminin fokal, asimetrik, transmural tutulumuyla seyreden ağızdan anüse kadar her segmenti etkileyebilen kronik inflamatuvar hastalığıdır. ÜK'de görülen diffüz yüzeyel mukozal tutulum yerine, CH'de fokal transmural tutulum söz konusudur. Genel olarak bu hastalıkta 'skip area-atlamalı lezyonlar' şeklinde tutulum olduğuna dair yaygın görüşe rağmen bağırsaktaki inflamasyon ve yayılma paterni tamamen kişiye özgüdür. Endoskopik ve radyolojik olarak ya da biyopsi/cerrahi materyalinde granüomla birlikte olan devamlılık göstermeyen bağırsak inflamasyonu CH'nin başlıca bulgusudur. CH'nin belirleyici histolojik bulgusu olan non kazeifiye granülomlar hastaların sadece %30'unda bulunur ve tanı için şart değildir (9).

2.1.3.2.2. Tanı Kriterleri

Crohn hastalığının tanısı tek bir parametrenin değerlendirilmesinden ziyade klinik, radyolojik, endoskopik ve patolojik tanısal parametrelerin birlikte değerlendirilmesi sonucu konulur. Tıbbi öykü ve klinik değerlendirme ile hastalıktan şüphelenilir ve laboratuvar, radyolojik, endoskopik, histolojik ve

serolojik bulgularla da tanı doğrulanır. ÜK'de görülen diffüz mukozal tutulum yerine, CH'de fokal transmural tutulum söz konusudur. Genel olarak bu hastalıkta 'skip area' şeklinde tutulum (tutulmayan bölgede mukoza korunmuş, sağlam yapıda) olduğuna dair yaygın görüşe rağmen bağırsaktaki inflamasyon ve yayılma paterni tamamen kişiye özgüdür. Endoskopik prosedürlerden veya cerrahi rezeksiyon örneklerinden alınan mukozal biyopsilerde non kazeifiye granülomlar (kript hasarı ile ilişkili olmayan), fokal veya düzensiz enflamasyon ve/veya kript distorsiyonu görülmesi CH'nin karakteristik bulgularındandır (134).

Crohn hastalığındaki inflamasyon şekli ÜK'deki gibi yüzeysel lezyonlar şeklinde olabileceği gibi, bağırsak duvarını penetre eden fibröz-striktürel oluşumlar, mezenterik inflamatuvar kitleler ya da bağırsakları çepeçevre saran apselerin eşlik ettiği fistüller şeklinde de olabilir (135). ÜK'deki rektal tutulumun aksine, CH hastalarının yarısında rektum korunmaktadır. ÜK'den farklı olarak perianal tutulum ve üst gis tutulumu da olabilmektedir.

2.1.3.2.3. Klinik Bulgular

Crohn hastalığının belirtileri yorgunluk, karın ağrısı ile birlikte uzun süreli ishal, kilo kaybı ve kanamalı veya kanamasız ateş varlığı gibi semptomlardır. CH'de tanı sırasında hastaların %60-80'inde karın ağrısı ve kilo kaybı izlenirken en sık semptom kronik ishaldir (136). Hastalar genellikle kronik hastalık semptomları ile başvururken, aniden başlayan şiddetli karın ağrısı, ileus ya da kanama ile de gelebilirler.

Crohn hastalığı çoğunlukla terminal ileum ve çekumu tutar. Ancak yayılım şekli değişken olabilir. Hastaların yaklaşık %80'inde distal ileumda ince bağırsak tutulumu, hastaların üçte birinde sadece ileit görülmekteyken (kolon tutulmaz), yaklaşık %50'sinde ileokolit, yaklaşık %20'sinde de kolonla sınırlı hastalık görülmektedir. Hastaların yaklaşık üçte birinde perianal hastalık, yaklaşık yüzde 5-15'inde ağız veya gastroduodenal alan tutulumu ve daha az sayıda hastada da özofagus ve proksimal ince bağırsak tutulumu görülmektedir. Hastalığın başlangıç şekli tutulum yerine, yaygınlığına, şiddetine ve hastalığın bağırsak ve bağırsak dışı komplikasyonlarına bağlıdır (136).

Karın ağrısı CH'de transmural bağırsak tutulumuna bağlı olarak seroza ve peritonda yerleşik ağrı reseptörlerinin uyarılması nedeniyle ÜK'den daha sık görülür. Karın ağrısı, postprandiyal ağrı, kronik ishal (kansız mukussuz) en sık görülen semptomlar iken bunlara, rektal kanama, nokturnal bağırsak hareketleri, ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı sıklıkla eşlik eder (11). Dışkıda kan ve / veya mukus, Crohn kolitli hastaların %40-50'sinde görülebilir. İntestinal striktürlerin kısmi ya da tam bağırsak tıkanıklığına yol açması sebebiyle bulantı ve kusma gibi şikayetler görülebilir. Ağız tutulumunda aftöz ülserler veya ağız ve diş etlerinde ağrı, özofagus tutulumunda odinofaji veya disfaji görülebilir. İnce bağırsak tutumlu CH safra tuzu malabsorpsiyonuna, protein kalorisi yetersiz beslenmeye, hipokalsemi, vitamin eksikliği (örn. B12 vitamini) ve metabolik kemik hastalığına (osteoporoz) yol açabilen sulu diyare ve steatoreye neden olabilir.

Gastrointestinal semptomlar belirgin hale gelmeden önce hastalar CH'nin bağırsak dışı bulguları ile başvurabilir. Kas-iskelet sistemi anormallikleri, İBH'nin en sık görülen bağırsak dışı bulgularıdır (55). Diğer barsak dışı bulgular arasında eklem (hem aksial hem de periferik), cilt (piyoderma gangrenozum ve eritema nodozum), göz (üveit, sklerit ve episklerit), ve karaciğer (PSK), vasküler (hem venöz hem arteriyel tromboemboli), kemik ve böbrek hastalıkları yer alır. Barsak dışı bulgular, CH kolonu etkilediğinde daha sık görülür. Tanı anında hastaların %4-10'unda perianal fistüller bulunur ve başvuru şikayeti olabilir (11, 137).

Çoğunlukla hastalık alevlenmeler ile seyreden kronik hastalık şeklindedir (%65-70). Tanıdan sonraki bir yıl içinde hastaların yarısından fazlasında remisyon sağlanırken %10-20'sinde klinik alevlenme, %10-15'inde de lokal aktif hastalık devam eder. Fizik muayenede sıklıkla tutulan bölgede hassasiyet ve inflamatuvar kitle saptanır. Perianal bölgenin apse, fistül ve anal striktür açısından muayene edilmesi önemlidir. Göz muayenesinde episklerit veya üveit saptanabilir. Ağız içinde aftöz ülserasyonlar sıktır ve bazen hastada ileri derecede kilo kaybı ve beslenme yetersizliği (şelozis, dil atrofi) gelişmesine neden olacak kadar şiddetli olabilir. Kas iskelet sistemi muayenesinde büyük eklemlerde (diz, dirsek, bilek) kızarıklık ve şişlik, parmaklarda çomaklaşma

görülebılır. Cilt muayenesinde eritema nodosum, nadiren de piyoderma gangrenosum görülebılır.

Crohn hastalığı ile ÜK arasında ayırım yapmak bazen karmaşık olabılır. Kısmen tedavi edilen ÜK'de de atlamalı alanlar saptanabılır, backwash ileitli ÜK ileokolon tutulumlu CH ile karışabılır. CH'nin ÜK'den ayırımında patognomonik bulgu olan granülomlar (tüm kolonik inflamasyonlarda görülebılır ancak çok azdır ve en sık CH'de görülür) CH hastalarının sadece yarısında görülür. Çalışmalar, ÜK tanılı hastaların yaklaşık %3'ünün CH olarak yeniden sınıflandırılacağını ve bunun tersine, CH'nin ilk teşhisi sonrasında az sayıda (%0,6-3) ÜK'ye yeniden sınıflandırılacağını göstermiştir (138).

Crohn hastalığı şüphesi bulunan bir hastada tanısız değerlendirilmenin amaçları, semptomların diğer nedenlerini dışlamak, CH tanısını koymak ve hastalığın şiddetini belirlemektir. Klinik pratikte hastalık şiddeti; inflamatuvar semptomlar, obstrüksiyon, fistülizasyon, apse oluşumu, sistemik komplikasyonlar ve hastanın yaşam kalitesine etkisine göre değerlendirilir (139).

Crohn hastalığı tanısı konulduktan sonra şiddetini belirlemek ve tedavisini düzenlemek amacıyla çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Hastalık sınıflandırması, CH'nin özellikleri ve davranışlarındaki farklılıkları tanımlamamızı sağlayan uygun araçlar sağlamak için önemli bir adımdır. Bireyler genellikle prognozlarına ve hastalık aktivitelerine göre sınıflandırılır. Bu sınıflandırmalardan en yaygın kullanılanı fenotipik sınıflandırma olan, yetişkinler için Montreal Sınıflandırması çocuklar için Paris Sınıflandırması'dır. Fenotipik sınıflandırma dışında klinik sınıflandırma için, CH'nin hastalık aktivite indeksi (Crohn's disease activity index; CDAI), Harvey Bradshaw İndeksi (HBI), hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütleri (patient-reported outcome measures-PROM) ve Lemann indeksi kullanılmaktadır. Endoskopik sınıflandırma için Crohn Hastalığı Endoskopik Önem Derecesi İndeksi (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity; CDEIS), Crohn hastalığı için basitleştirilmiş Endoskopik aktivite Skoru (Simplified Endoscopic activity Score for Crohn's disease-SES-CD) ve Rutgeerts skoru aktivite indeksleri kullanılmaktadır.

Montreal sınıflandırması, CH hastalarının fenotipik özelliklerine göre sınıflandırmada yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 2.11.-Şekil 2.6.) (7). Bu sınıflandırma sistemlerinin klinik uygulamada kullanılması medikal ve cerrahi tedavi ile ilgili uygun karar vermeyi sağlamak için yararlıdır. Montreal sınıflandırmasında tanı yaşı (16 yaş altı A1, 17-40 yaş arası A2, 40 yaş üstü A3), endoskopik tutulum (terminal ileum L1, kolon L2, ileocolon L3 ve hastalık seyri sırasında herhangi bir zamanda üst GI yerleşimi L4), hastalığın davranışı (striktür ve penetrasyon yok B1, darlık mevcut B2 ve penetrasyon mevcut B3) ve perianal hastalık (P) özelliklerine göre sınıflandırma yapılmıştır.

Üst GİS Tutulumlu CH izole olmaktan çok çoğunlukla ince ya da kalın bağırsak hastalığına eşlik eder (140). Bu bölgelerin tutulumu (antrum ve duodenum) genelde gastroözofageal reflü, peptik ülser benzer semptomlar verir. Göğüste yanma, epigastrik ağrı, bulantı, disfaji, erken doyma veya postprandiyal kusma gibi semptomlar sıklıkla ateş, gece terlemeleri, rektal kanama gibi sistemik inflamatuvar semptomlara eşlik eder. Bağırsak hastalığının tedavi edilmesiyle özofageal semptomlar da geriler (141). Duodenal CH ileus, fistül oluşumu veya biliyer tıkanmaya neden olabilir.

Jejunoileitis proksimal ince barsağı tutan CH'de kusma, ishal, kramp şeklinde karın ağrısı ve kilo kaybı en sık görülen semptomdur (142). Kilo kaybı kronik hastalık ve buna bağlı malabsorbsiyon ve enerji açığına sekonderdir. İshal nedeni inflamasyon, protein kaybettiren enteropati, striktürün proksimalindeki staza bağlı olarak artan bakteri sayısı gibi nedenlere bağlı olarak gelişen malabsorsiyon olabilir.

İleit ve ileoçekal CH en çok sağ alt kadran ağrısı, kanamalı/kanamasız ishal, ateş, kilo kaybı, gece terlemesi ile ortaya çıkar. Ağrı çoğunlukla yemeklerden sonra kısmen ya da tam olarak daralmış bağırsak lümeni nedeniyle kramp tarzındadır ve bu ağrıya batında distansiyon, kusma ve bulantı eşlik edebilir. Akut tablo apandisiti taklit edebilir ve eksploratuvar laparotomide CH tanısı konabilir.

Crohn hastalarının yaklaşık %15'inde hastalık kolona sınırlıdır. ÜK'den ayırım güçtür çünkü ishal, rektal kanama, sıkışma hissi gibi klinik bulgular

benzerdir (143). Ancak CH'de kolon tutulumunda perianal bulgular (apse, skin tag veya fistül) ÜK'den çok daha sıktır ve ayrıca rektum ÜK'de her zaman tutulmuş iken CH'de korunur.

Perianal CH; Crohn hastalarının %25'inde hastalığın seyri sırasında görülebilir ve genellikle de kolon tutulumuyla beraberdir (144). Perianal apse anorektal bileşkedeki anal kriptlerden çıkar ve anal sfinktere doğru yayılarak fistüle neden olabilir.

Tablo 2.6. Crohn Hastalığında Montreal ve Paris Sınıflandırması

	Montreal	Paris
Tanı yaşı (yıl)	A1 <17	A1a <10
	A2 17-40	A1b 10-17
	A3 > 40	A2 17-40
Yer*	L1 Terminal ileal = sınırlı çekum hastalığı	A3 > 40
	L2 kolik	L1 Distal 1/3 ileum = sınırlı caecal hastalığı
	L3 ileokolonik	L2 kolik
	L4 İzole üst hastalık †	L3 ileokolonik
Davranış	B1 Dar tutmaz, nüfuz etmez	L4a Treitz ligamanının proksimalinde üst hastalık
	B2 striktür	L4b Treitz ligamanından distal ve distal 1/3 ileum proksimalinde üst hastalık †
	B3 delici	B1 Dar tutmaz, nüfuz etmez
		B2 striktür
		B3 delici
		B2B3 Aynı veya farklı zamanlarda hem penetran hem de striktür hastalığı
Büyüme	P Perianal hastalık düzenleyici ‡	P Perianal hastalık düzenleyici ‡
		G ₀ Büyüme gecikmesi kanıtı yok
		G ₁ Büyüme gecikmesi

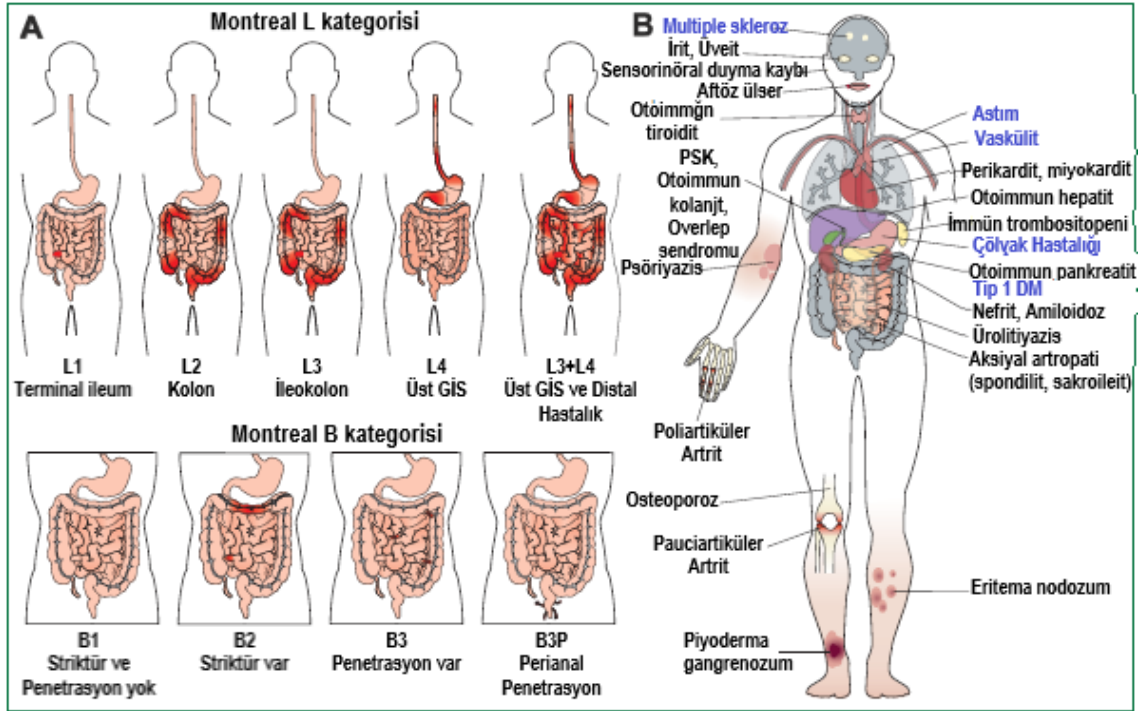
B2: Striktür, stenoz öncesi dilatasyon ve / veya obstrüktif belirti veya semptomlarla birlikte ancak penetran hastalık kanıtı olmaksızın radyolojik, endoskopik veya cerrahi muayene ile gösterilen sabit lümenal daralma oluşumu olarak tanımlanır.

B3: Penetran hastalık: hastalık sırasında herhangi bir zamanda bağırsak perforasyonu, intraabdominal fistül, inflamatuvar kiteller ve / veya apse oluşumu olarak tanımlanır ve postoperatif intraabdominal komplikasyonlara sekonder değildir (izole perianal veya rektovajinal fistüller hariçtir).

* Endoskopik veya makroskopik olarak tanımlanmıştır.

† Montreal sınıflandırmasındaki üst hastalık, terminal ileumun proksimalindeki hastalığı tanımlar. Hem Montreal hem de Paris'te: L4 ve L4a / b, L1, L2, L3 ile birlikte bulunabilir.

‡ Perianal apseler, ülserler veya fistüller (ancak cilt etiketleri veya çatlaklar değil).



Şekil 2.6. CH'de Montreal Sınıflandırması ve diğer klinik bulgular

Crohn hastalığında hastalık aktivitesi remisyon, hafif, orta ve şiddetli olarak ayrılmakta ve buna göre tedavi edilmektedir. Remisyon birçok şekilde olabilir. Bir birey histolojik remisyon, endoskopik remisyon, klinik remisyon veya cerrahi remisyonda olabilir. Bireyler tıbbi tedaviye veya cerrahi tedaviye (ileokolonik rezeksiyon gibi) yanıt vermiş olabilir ve artık aktif hastalığı yoktur.

Hafif hastalık, ayaktan ve normal şekilde yiyip içen hastalar ile karakterizedir (145). Hafif Hastalıkta %10'dan az kilo kaybı vardır ve obstrüksiyon, ateş, karın kitlesi veya dehidratasyon gibi komplikasyonlar yoktur. Bu hastalarda ishal, karın ağrısı ve yüksek serum CRP olabilir. CDAI skoru 150-220 arasında, HBİ skoru 5-7 arasında olmaktadır. Şiddetli hastalıkta önemli kilo kaybı, kaşeksi, ileus ve karın içi apse gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Agresif tedaviye rağmen semptomlar devam edebilmektedir. Bu hastalar genellikle hastaneye yatırılır. CDAI skoru 450'nin, HBİ skoru 16'nın üzerindedir. Semptom ve skor olarak hafif ve şiddetli arasında yer alan hastalar orta şiddetli hastalık olarak değerlendirilmektedir (146-147).

Lemann indeksi ve endoskopik inflamasyon skorları hastalık etkisinin daha objektif ölçülmesinde ve tedaviye karar vermede daha kullanışlıdır (148). Klinik çalışmalarda düzenli olarak kullanılan bir dizi endoskopik skora sistemi vardır, ancak en sık kullanılan Crohn Hastalığı Endoskopik Şiddet İndeksi (CDEIS) ve Crohn hastalığı için Basitleştirilmiş Endoskopik Aktivite Skorudur (149) (Tablo 2.14.). Her ikisi de klinik çalışmalarda mukozal iyileşmeyi değerlendirmek için kullanılır.

Tablo 2.7. Crohn hastalığı için Basitleştirilmiş Endoskopik Aktivite Skoru

Ülser büyüklüğü	• Yok	0
	• Aftöz ülser: 0,1-0,5cm	1
	• Büyük ülser: 0,5-2cm	2
	• Çok büyük ülser >2cm	3
Ülserleşmiş yüzey	• Yok	0
	• <%10 segment	1
	• %10-30 segment	2
	• >%30 segment	3
Etkilenen yüzey	• Yok	0
	• <%50 segment	1
	• %50-75 segment	2
	• >%75 segment	3
Daralma varlığı	• Yok	0
	• Tek, endoskopi geçişi var	1
	• Çok sayıda, endoskopi geçişi var	2
	• Endoskopi geçişi yok, belirgin stenoz	3

2.1.3.2.4. Laboratuvar

Anemi ve trombositoz, CH'li hastaların tam kan sayımında en yaygın değişiklikleri temsil etmektedir (150). CRP, CH'nin hastalık aktivitesi ile geniş ölçüde ilişkilidir, 19 saatlik kısa yarı ömrü nedeniyle enflamatuvar aktivitede seri değişiklikleri göstermektedir (151). Fekal kalprotektin ve laktoferrinin aktif inflamasyon tanısında yararlı olduğu kanıtlanmıştır (152-153). Yakın zamanda

yapılan bir meta-analiz, düşük CRP ve / veya düşük kalprotektinin, İBH için %99 negatif prediktif değere sahip olduğu doğrulanmıştır (154). Dışkıda tespit edilebilen ve bağırsakta artan nötrofillerle ilişkili bir protein olan fekal kalprotektin, düşük dışkı kalprotektinli hastalarda enflamatuvar bağırsak hastalığı olma olasılığının %1'den az olması nedeniyle İBH'nin dışlanmasında yardımcı olabilmektedir (62), ancak fekal kalprotektin CH'yi ÜK'den ayırmada spesifik değildir. Kalprotektin ve diğer inflamatuvar parametrelerin hiçbiri, ÜK veya CH'ye tanı koydurabilecek kadar spesifik olmayıp tüm inflamatuvar olaylarda İBH'ye benzer değişkenlik gösterebilirler. CH veya CH alevlenmesinden şüphelenilen hastalarda *C. difficile* ve diğer enfeksiyöz enteritleri ekarte etmek için rutin dışkı incelemesi yapılmalıdır (155). Serolojik testler (ASCA ve ANCA) istenebilir, ancak rutin tanıda yararlı olma ihtimalleri düşük ve kolonik CH'yi ÜK'den ayırmada etkisizdir (65). Aynısı, anti-OmpC ve C-Birl gibi anti-glikan ve antimikrobiyal antikolar için de geçerlidir (154). İBH'li hastalarda ANCA ve ASCA'nın birlikte belirlenmesi tanı koymaya yardımcı olabilir. ANCA + / ASCA – kombinasyonunun ÜK için % 81-98 ve ANCA - / ASCA + kombinasyonunun CH için % 92-97 spesifikliğı saptanmıştır (65). CH genetik alanındaki büyük ilerlemelere rağmen, şu anda tanı için rutin olarak önerilen herhangi bir genetik test bulunmamaktadır.

2.1.3.2.5. Patoloji

Güvenilir bir CH tanısı için kolondaki beş bölgeden (rektum dahil) ve ileumdan en az iki biyopsi alınmalıdır (156). Numuneler tercihen hem hastalığın olduğu bölgelerden hem de sağlam bölgelerden alınmalıdır. Endoskopik veya cerrahi olarak alınan mukozal biyopsilerde non kazeifiye granülomlar (kript hasarı ile ilişkisiz), fokal (süreksiz) kronik inflamasyon veya düzensiz kronik inflamasyon (lenfosit ve plazma hücreleri), fokal kript distorsiyonu (süreksiz kript distorsiyonu) CH'yi destekler özellikler olarak kabul görmektedir. Aynı özelliklere ek olarak düzensiz villöz mimari CH ileiti için anlamlı tanı değerine sahiptir. CH tanısı tek bir özellikle konulmaz, biyopside granülomların yokluğunda diğer tüm özelliklerin birlikte varlığı ya da granülom ile birlikte diğer tek bir patolojik özelliğın varlığında tanı konulması önerilmiştir (134).

2.1.3.2.6. Radyoloji

Hastaların yaklaşık %20'sinde endoskopi ile terminal ileumun bir kısmına ulaşılamaz. Endoskopi ve radyolojik görüntüleme ileal CH tanısında tamamlayıcıdır (157-158). CH şüphesi ve endoskopide sınıflandırılmamış koliti olan tüm hastalarda endoskopiye tamamlamak için özel görüntülemeler yapılmalıdır.

İzole ince bağırsak tutulumu, CH'li hastaların %30'unda görülebilir. İzole ince bağırsak tutulumlu CH'nin tanısının endoskopi ile konulmasında bazen zorlanılmaktadır. İnce barsak tutulumlu CH şüphesinde endoskopi ile tanı konulamaması durumunda video kapsül endoskopi çekilebilmektedir. Kapsül endoskopisi %96 negatif prediktif değere sahiptir (159).

Çift kontrast baryumlu grafi, CH şüphesi olan hastalarda lezyonların saptanmasında çoklu radyografik görüntüleme tekniklerinden daha duyarlıdır, şüpheli CH'si olan hastalarda kullanıldığında %80'e varan tanı duyarlılığı sağlamaktadır. Ancak çalışmanın invaziv ve zaman alıcı olması nedeniyle, doku gerekliliği veya darlık dilatasyonu gibi özel müdahalelerin gerektiği durumlarda kullanılması önerilmektedir (160). Baryumlu grafiler uzun yıllardır radyolojik görüntülemenin dayanak noktası olmuş ve CH için makul tanısallık doğruluğuna sahiptir ancak yerini artık kesitsel görüntülemelere bırakmıştır (161).

Striktür ve enterik fistül gibi CH komplikasyonları en iyi ince bağırsak görüntüleme teknikleri kullanılarak tanımlanır. ADBG ince bağırsak tıkanıklığını tanımlayabilir, ancak nedeni açıklayamaz. BT ve MR penetran komplikasyonların değerlendirilmesinde yüksek duyarlılığa sahiptir. BT, CH ile ilişkili lezyonları saptamada %90'a varan bir duyarlılığa sahiptir, diğer teknikler tarafından saptanamayan inflamasyonu gösterebilir, ileus, stenoz, fistül ve apse gibi komplikasyonları tespit edebilir (162). Ana dezavantajı yüksek radyasyon maruziyetidir. Muayenelerin tekrarlanması gerekliliğine ve İBH popülasyonunun genç yaşına bakıldığında, BT'den kaynaklanan radyasyon maruziyeti malignite riskini artırabilir (163-164). Genç ve sürekli muayene tekrarı gereken hastalarda MR tercih edilmelidir. MR ve/veya endoskopik USG perianal CH ve perirektal apseleri görüntülemeye yüksek duyarlılığa sahiptir. BT ve MR ameliyat öncesi,

apselerin saptanmasında %90'ın üstünde bir duyarlılığa sahiptir (165). Trans-abdominal USG, hastalar tarafından iyi tolere edilen, iyonize ve invazif olmayan bir görüntüleme tekniğidir. Proksimal ileum ve jejunumun değerlendirilmesi, transvers kolonun değişken anatomisi ve rektuma erişilebilirlik açısından görüntülemesi zor olmakla birlikte, CH tanısında %67-100 özgüllük ve %75-94 duyarlılığa sahiptir (166-168).

2.1.3.2.7. Ayırıcı Tanı

CH kolon tutulumunda, ÜK'den ayırt edilmelidir; İnce bağırsak tutulumu, rektumun korunması, şiddetli karın ağrısı ile birlikte kanama şiddeti nispeten düşük dışkılama, perianal hastalık, sürekli tutulum yerine fokal veya segmental tutulum CH lehine klinik bulgulardır (169)

ÜK veya CH ile ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken, kronik ishal ile ortaya çıkan başka bir durum ise irritable bağırsak sendromudur (İBS). Fakat İBS asla rektal kanamaya yol açmadığı gibi gece de bulgu vermez, kilo kaybı ise İBS'de nadiren gözlenir. Dışkıda gizli kan ve lökosit saptanması İBS'yi dışlamaktadır. Dışkı kalprotektin veya laktoferrin testleri, CH'yi İBS'den ayırt etmede yardımcı olabilir (62, 170).

Akut bakteriyel enfeksiyonlar ile İBH arasındaki önemli bir ayırım diyare bulgusu enfeksiyöz hastalıklarda birkaç gün veya birkaç hafta ile sınırlı olurken İBH'de daha uzun seyirli olmaktadır. *Shigella* veya *Campylobacter* enfeksiyonuna ait endoskopik bulgular ÜK ve CH ile birebir aynı olabilmektedir. Olası CH olan tüm hastalarda, enterik süper enfeksiyonları dışlamak için dışkı değerlendirmeleri (dışkı kültürü ve *Clostridium difficile* testi) yapılmalıdır. Bağırsağın bakteriyel enfeksiyonları yanı sıra paraziter enfeksiyonlar daha kronik seyirlidir. Amebiasis, ÜK ve CH endoskopik bulgularına benzer görünümde kanlı ishale sebep olabilir, fakat amebiaziste ülserasyonlar sıklıkla dağınık halde, 5-15 mm çapında ve organizmayı içeren sarı- yeşil bir eksuda ile kaplı görünümündedir. Enterik patojenlerin, yumurtaların ve parazitlerin görüldüğü dışkı kültürleri ve amebiazis açısından serolojik testler enfeksiyöz ishaller ile CH'nin ayırımında kullanılmaktadır. *Giardia lamblia* enfeksiyonuna sekonder

diyarelerde rektal kanama gözlenmez, fakat CH'de olduğu gibi kramp şeklinde karın ağrıları, kilo kaybı ve laktoz intoleransı ile karşımıza gelebilir.

Hem klinik hem patolojik olarak intestinal tüberküloz CH'ye benzerlik göstermektedir. *Mycobacterium tuberculosis* genellikle ileum ve çekumu tutan, özellikle akciğer tüberkülozu varlığında atlanmayacak bir ayırıcı tanıdır fakat akciğer tutulumu olmadan da ortaya çıkabilmekte, barsak darlıkları, perianal apse ve fistül gelişimine yol açabilen daha sinsi bir seyir izleyebilmektedir. Kolonoskopik bulgular CH'de gözlenen ülserasyonlar, nodülerite ve enflamatuar kitle açısından önemli ölçüde örtüşse de, ayırıcı yardımcı olan histolojik bulgular tüberkülozda; devamlılık gösteren granülomlar (bir biyopsi alanında 10 adetten fazla granülom) ve kazeöz nekroz, konglomere epitelioid histiositler ile sarılı ülserler ve eşit dağılım göstermeyen submukozal enflamasyondur.

İleokolonik CH'nin başlangıç atağının akut apandisitinden ayırımında bazen zorluk yaşanabilir. Şiddetli ağrı atağı öncesi çoğunlukla daha kronik seyirli ishal yakınması tarif eden CH'ye göre apandisitte daha akut başlangıçlı şiddetli ağrı, istemli defans ve daha hızlı bir ilerleme gözlenmektedir. Preoperatif olarak bu ayırımın tayininde BT yardımcı olabilmektedir.

Ateş ve ishal yakınmasının eşlik ettiği sağ alt kadranda ağrısının ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir başka durum ise *Yersinia* enfeksiyonunun sebep olduğu akut ileittir. *Yersinia* enfeksiyonları akut apandisit taklit eden klinik görünüm ile karşımıza çıkabilir. Laparotomik incelemede *Yersinia* enfeksiyonu ile CH ileiti ayırt edilemeyebilir. Dışkı kültürü ile tanı konmalı ve antibiyoterapi tedavi edilmelidir.

Whipple hastalığı; ishal, kilo kaybı, dışkıda gizli kanama, artrit ve eşlik eden anemi, lökositoz, trombositoz, akut faz reaktanı yüksekliği ve malabsorpsiyonu gösteren laboratuvar sonuçları ile seyrederek CH ile benzerlik gösterebilir. Endoskopi ile duodenum ve jejunum biyopsisi tanı koydurucudur.

İntestinal lenfomada da CH'ye benzer bulgular görülebilmekte ve bu bulgular arasında ateş, kilo kaybı, ishal, rektal kanama ve karın ağrısı yer almaktadır. Lenfoma ince bağırsak görüntülemelerinde bağırsak duvarında kitle

olarak görülen diffüz tutulum şeklinde saptanır fakat CH'de daha ziyade lümende daralma ve ülserasyon şeklinde görülen daha lokalize bir tutulum mevcuttur.

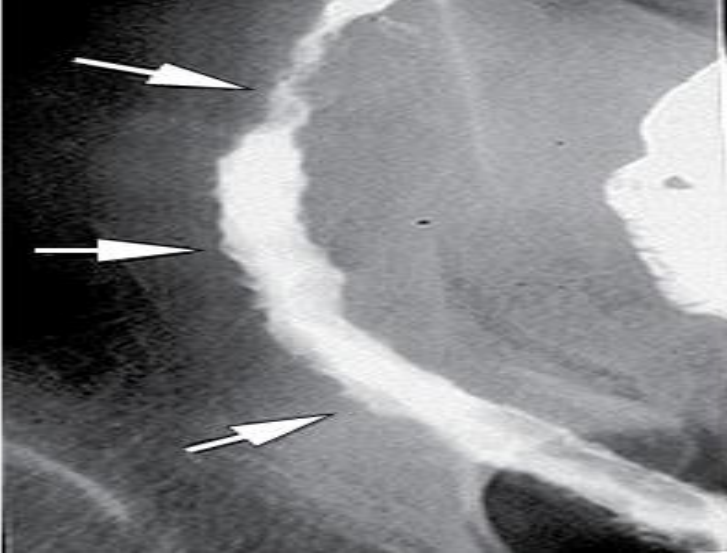
İntestinal iskemi de CH ile benzerlik gösterebilmektedir. İskemik hastalıklar açısından riskli olan veya yaşlı bireylerde akılda tutulmalıdır. İskemik kolitte kanlı dışkılama ve ani karın ağrısı yaygındır. Kolonoskopi ile ödemli ve eritemli mukoza ve CH'de de görülebilen tek yerleşimli ülserler saptanabilir. Çoğunlukla rektumun yaygın kollateral dolaşımına bağlı olarak bu bölgenin iskemik kolitte tutulumuna pek rastlanmamaktadır. Histolojik, klinik veya endoskopi ile iskemik kolit ve CH ayrımı mümkün olmayabilir. Fakat CH'nin tersine birkaç hafta içinde iskemik kolit kendiliğinden gerileme gösterir. Buna rağmen akut iskemik hastalığın %10'unda CH'ye benzer kronik bir tablo (ülserasyon, fibrozis ve striktür gibi) gelişebilir ve ancak İBH tedavisine yanıtızlık ile ayırt edilebilir. Eğer mezenterik dolaşım tutulursa sistemik vaskülitler (sistemik lupus eritamatozus, poliarteritis nodoza, romatoid artrit ve dermatomiyozit) de CH benzeri ince bağırsağa ait bulgular verebilmektedir.

Behçet hastalığı üveit ve eşlik eden oral ve genital ülserler ile seyrederek. İleoçekal bölgede de aftöz ülserler ve lenfositik infiltrasyon ile seyreden bir enflamasyon ve CH'yi andıran lezyonlar gelişebilir. Dahası Behçet hastalığı ve CH'de artrit, eritema nodozum ve iridosiklit gibi barsak dışı gibi ortak bulgular da görülebilmektedir.

Divertikülit ve peridivertiküler kolit ile ÜK ve CH ayrımını özellikle de yaşlı erişkinlerde yapmak oldukça zordur. Divertiküler kolit, sigmoid kolon boyunca seyreden fistül gelişimi ile de ÜK veya CH benzeri bulgu verebilir. Çoğunlukla divertiküler kolit karın ağrısı, ateş ve ishalin de eşlik ettiği hematokezya veya belirgin rektal kanama bulguları ile seyrederek (81). Divertikül dışı inflamasyon veya perianal apse varlığı CH'yi düşündürürken sigmoid kolit ile birlikte proktit görülmesi ÜK ile uyumludur.

2.1.3.2.8. Komplikasyonlar

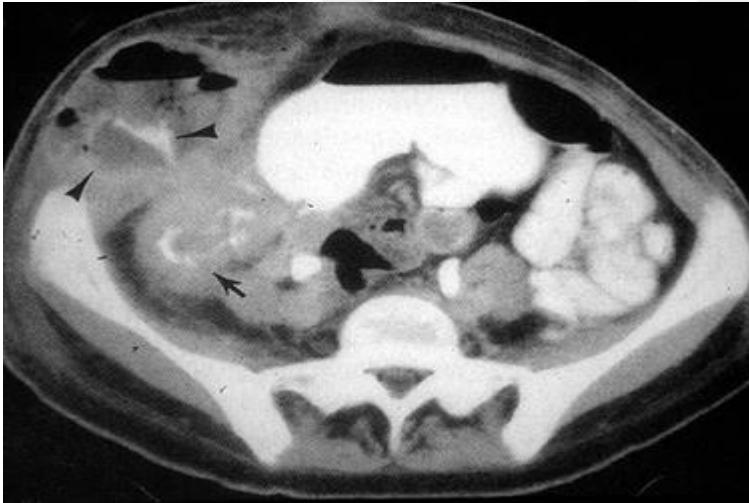
Stenoz en sık ileal tutulumda görülen bir komplikasyondur. İleal tutulum durumunda tanı anındaki hastaların %15'inde ve 10 yıllık hastalıkta hastaların %43'ünde stenoz görülebilir (Şekil 2.7). CH'de stenoz oluşumunun engellenmesi için ilk olarak inflamasyon tedavisi (anti TNF, kortikosteroid) verilmelidir. 5 cm'den daha kısa, özellikle anastomotik kısa skar lifli stenozlarda endoskopik balon dilatasyonu önerilmekteyken 5 cm'den büyük ve endoskopi ile erişilemeyen stenozlarda cerrahi rezeksiyon önerilmektedir.



Şekil 2.7. Crohn hastalığı; baryumlu grafide distal ileumda belirgin stenoz

Fistül CH'nin transmural inflamasyonundan kaynaklanmakta ve vakaların neredeyse %90'ında stenozun komplikasyonu sonucu oluşmaktadır. Fistüller ileum tutulumlu CH'de daha sık görülür ve genellikle MR ile tespit edilirler. Fistüller entero-enteral, entero-kolik, entero-kutanöz, entero-vesikal, entero-abdominal, entero-vaginal olabilir. Cerrahi tedavi daha çok semptomatik formlarda veya apse ile komplike durumlarında endikedir. Anti-TNF- α kullanımı altta yatan inflamasyonu tedavi ederek fistülün kapanmasını sağlayabilmektedir (171-172).

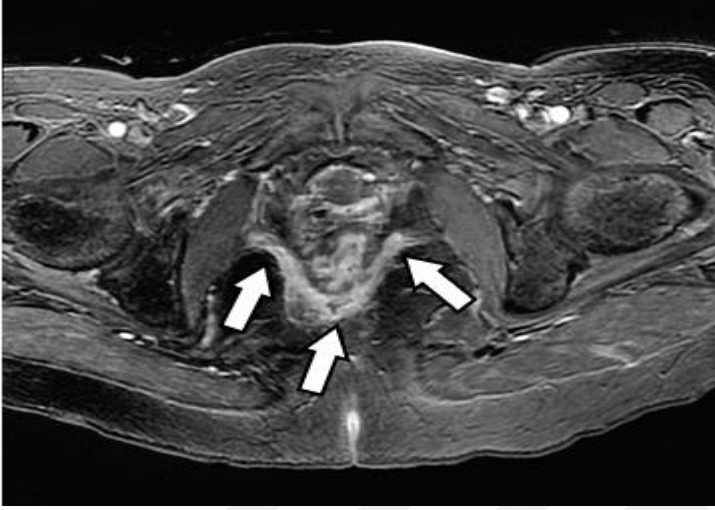
Bir sinüs yolunun kapanması ile bakteriyel enfeksiyon olmadan oluşan enflamatuvar kitle ile flegmon, bakteriyel enfeksiyon birlikteliği ile oluşan inflamatuvar kitle ile de abse oluşmaktadır. Abse CH ile takip edilen hastaların %10-30'unda karın içi veya pelvik bölgede görülebilmektedir. Ateş ve karın ağrısı birlikteliğinde abseden şüphelenilmelidir. Acil durumlarda yapılan abdominopelvik görüntüleme (ADBG, USG, MR, BT) ile saptanabilmektedir (Şekil 2.8.). Drenaja erişilebilen karın içi abseler radyolojik kontrol altında olmalıdır. Drenaja erişilemeyen karın içi abselerde biyolojik ajanlar (anti TNF α , molekül adhezyon inhibitörleri) abseyi komplike hale getirebileceğinden kullanımları kontrendikedir. Küçük veya erişilemeyen abseler için bazen sadece antibiyotik tedavisi yeterlidir. Üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin (genellikle metronidazol ile kombine edilir) 2-3 hafta kadar kullanımı önerilmektedir. Radyolojik kontrol altındaki bir absenin gerilememesi ve/veya büyümesi, komplike olması durumunda cerrahi tedavi gerekmektedir.



Şekil 2.8. Crohn hastalığı; BT'de terminal ileumda çok sayıda apse

Perianal lezyonlar CH'de hastaların %10'unda tanı sırasında ve hastaların üçte birinden fazlasında takipte sırasında görülebilmektedir. Sağ ileokolik formların %15'i ve sol rektal ve kolik formların %50'si ile ilişkilidir. Proktit nadiren tutulur, ancak tutulan vakaların %75'inde perianal lezyonlar görülebilmektedir ve CH'de kötü prognostik göstergedir. Proktolojik incelemede,

takip boyunca dikkatli olunmalıdır. Cilt muayenesi (fissür, perianal inflamatuvar cilt bulguları, fistül ağzı) ve anal kanal (ülser, fistül, striktür, abse) muayenesi yapılmalıdır. Herhangi bir perianal abse acilen boşaltılmalıdır. Pelvik MR (Şekil 2.9.), sayılarını ve rotalarını tanımlamak için tercih edilen görüntüleme yöntemidir.



Şekil 2.9. Crohn hastalığı; pelvik MR'de perianal fistüller

Tıbbi tedavinin amacı, proktectomi ve diğer hasar verici cerrahi operasyonlardan kaçınılmasıdır. Tedavide anti-TNF- α kullanılabilir ancak enfekte fistül komplike olabileceğinden, tedaviye başlamadan önce tercihen seton yerleştirilmesi ile fistüller boşaltılmalıdır (173-174). Anorektal darlıkların tedavisi hassastır. Semptomatik stenoz durumunda, dilatasyonlar yapılabilir. Kronik ano-perineal lezyonlarda anal kanalın skuamöz hücreli karsinom riski artmaktadır.

Kolorektal kanser riski kolonik CH süresi, yaygınlığı, şiddeti ve ailenin KRK öyküsünün varlığı ile artar. KRK kronik mukozal inflamasyon - metaplazi - displazi-kanser sekansı ile oluşur. Muhtemelen inflamasyonun daha iyi kontrolü ve daha iyi sürveyansla bağlantılı olarak CH'de gittikçe KRK riskinde bir azalma görülmektedir (175). CH'deki diğer gastrointestinal tutulum bölgelerinin klinik belirtileri değişkendir. Belirtilen komplikasyonlar dışında, ciddi masif kanama (nadir), fissür, ülser, striktür, perforasyon gibi komplikasyonlar da görülebilmektedir.

2.1.3.2.9. Medikal Tedavi

Crohn hastalığında gastrointestinal sistemde farklı bölgelerin tutulması ve farklı organ sistemlerinde oluşturduğu bozukluklar, hastalığın farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkmasına neden olarak tedavinin kişiselleştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Tedavi genellikle inflamasyonu ve aktif inflamasyondan kaynaklanan semptomları kontrol etmek amacıyla hastanın risk profiline ve hastalık şiddetine (remisyon, hafif, orta ve şiddetli) göre seçilmektedir. Genellikle ülserasyon yokluğu olarak tanımlanan endoskopik iyileşme (mukozal iyileşme), azalmış nüks oranları ve cerrahi ihtiyacı ve daha az bağırsak hasarı ile ilişkili olduğu için İBH'de önemli bir terapötik hedef olarak ortaya çıkmaktadır (176). Klinik semptomlar altta yatan inflamasyonun tek güvenilir ölçütü olmadığından, hastalar semptomlarının ötesinde tedavi edilmeli ve klinik ve endoskopik remisyon tedavi hedefi olarak belirlenmelidir (177). CH'yi tedavi etmede kullanılan tıbbi tedavi 5-aminosalisilatlar (5-ASA), antibiyotikler, kortikosteroidler, immünomodülatörler ve biyolojik ajanlardan oluşmaktadır.

2.1.3.2.9.1. Hafif-orta şiddette hastalık

5-ASA'nın CH'de kullanımının etkinliği kanıtlanamamıştır. Sülfasalazin (3-6 g/gün), hafif-orta kolonik CH ve/veya ileokolonik CH'li hastaların semptomlarının tedavisinde için etkiliyken izole ince bağırsak hastalığı olanlarda etkinliği düşük saptanmıştır. Ayrıca sülfasalazinin kolonik/ileokolonik CH'li hastalarda semptomatik iyileşme sağladığı ancak mukozal iyileşmede etkinliği plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (178-180). Rektal ve sigmoid hastalık için 5-ASA fitil ve lavman preparatları, Ük'li hastalarda remisyon indüksiyonu ve sürdürülmesinde etkiliyken topikal 5-ASA CH'de yaygın olarak kullanılmasına rağmen, sınırlı fayda sağlamaktadır.

Kortikosteroidler öncelikli olarak CH alevlenmelerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Kortikosteroidler orta-şiddetli CH'li hastalarda semptomları azaltmada ve remisyon indüksiyonunda etkili olabilmekteyken mukozal iyileşmeyi sağlamada etkili değildir. Oral formülasyonlar hafif-orta şiddette CH'de kullanılırken sistemik kortikosteroidler daha çok orta-şiddetli CH'de kullanılmaktadır. İmmünomodülatörler ve / veya biyolojik ajanlar etkili hale

gelene ve mukozal iyileşmeyi mümkün kılana kadar semptom kontrolünü sağlamada için bir “köprü” olarak kullanılmaktadır. Budesonid, prednizon gibi geleneksel oral kortikosteroidler kadar etkili olmasa da terminal ileum ve sağ kolon sınırlı CH'de hafif-orta şiddette CH'nin semptomlarının azaltılmasında etkili olabilmektedir. Steroidler semptomatik iyileşmede 5-ASA'dan daha etkiliyken, remisyon indüksiyonunda 5-ASA'ya üstünlükleri saptanmamıştır. Budesonid (9mg) yüksek topikal anti inflamatuvar aktivite, düşük sistemik absorpsiyon ve biyoyararlanımı nedeniyle klasik steroidlere göre daha iyi bir güvenlik profiline sahiptir (181).

Antimikrobiyal tedavi CH'nin tedavisinde yararlı olup olmadığı kesin olmamakla birlikte doğrudan immün süpresyon (örn. Metronidazol), bakteriyel aşırı çoğalmada ve bakteriyel aracılı antijenik tetikleyicinin ortadan kaldırılmasında kullanılması önerilmektedir. Metronidazolün CH'de kullanımının remisyon indüksiyonunda plaseboya karşı anlamlı bir üstünlüğü saptanmamıştır (182-183). Siprofloksasin, aktif CH'deki mesalamine benzer bir etki göstermektedir ancak CH'de remisyon indüksiyonunda plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir. Bu ajanların hiçbirinin aktif lüminal CH'li hastalarda mukozal iyileşmede etkinliği gösterilememiştir (183). CH'li hastalarda geniş spektrumlu antibiyotikler piyojenik komplikasyonların (örn. Karın içi ve mezenterik abseler) tedavisinde kullanılmaktadır. Mikobakterilerin CH ile ilişkisi bulunamamış olup, antimikobakteriyel tedavinin CH'de etkinliği gösterilememiştir (184-185).

Diyet tedavisinin bazı çalışmalarda CH'de mukozal inflamasyonun azaltılmasında etkili olabileceği düşünülmektedir. Diyet tedavileri indüksiyon tedavisinde diğer tedavilere ek olarak verilebilir, ancak hastalığın kötüleşmesi veya ilerlemesi açısından dikkatle takip edilmelidir.

2.1.3.2.9.2. Orta-şiddetli hastalık

Topikal kortikosteroidler, CH'de yaygın olarak kullanılmasına rağmen sınırlı fayda sağlar. Oral ve i.v. kortikosteroidler CH'de semptom ve kliniğin hafifletilmesinde etkili olabilmektedir ancak kısa süreli kullanımda bile osteoporoz, duygudurum bozukluğu, uykusuzluk, hipertansiyon, hiperglisemi, dar açılı glokom, akne, kilo alımı, adrenal yetmezlik gibi önemli yan etkilere

neden olabilmektedir. CH'li hastaların tedavisinde prednizon/prednizolon 40-60mg/gün dozunda başlanması (186-187), 1-2 hafta boyunca aynı dozda devam edildikten sonra 20 mg'a kadar haftada 5 mg, daha sonra da haftada 2,5-5,0 mg azaltılarak tamamen kesilmesi önerilmektedir. Steroid kullanımının 3 ayı geçmesi önerilmemektedir. CH semptomlarını azaltmadaki etkinliklerine rağmen, yaklaşık beş hastanın birinde steroid direnci ve üçte birinde de steroid bağımlılığı gelişmektedir. Ek olarak, kortikosteroidler penetran komplikasyonların (abse ve fistül) gelişiminde rol oynar ve bu tür hastalarda kullanımları nispeten kontrendikedir.

İmmunomodulatorler: Azatiyoprin, 6-merkaptopürin veya metotreksat aktif CH tedavisinde ve biyolojik ajanlar ile tedaviye karşı immünojeniteyi azaltmak için yardımcı tedavi olarak kullanılabilir. Azatiyoprin (1,5-2,5 mg/kg/gün), 6-merkaptopürin (0,75-1,5 mg/kg/gün) ve metotreksat yavaş salınımlarından ve yavaş etki etmelerinden dolayı hızlı semptomatik remisyon sağlamada plasebodan üstünlükleri saptanmamıştır. Tiyopürinler (azatiyoprin, 6-merkaptopürin) CH'de remisyon indüksiyonunda etkili değilken, remisyon sürdürülmesinde ve steroid koruyucu tedavide etkili olup tedavide kullanılması önerilmektedir (188-189). Metotreksatın da (15-25 mg/hafta s.c./i.m.) steroid bağımlı/dirençli CH'de semptomların azaltılmasında ve remisyonun sürdürülmesinde kullanılması önerilmektedir (190-191).

Metotreksat doğurganlık çağındaki kadınlarda oldukça etkili kontrasepsiyon mevcutsa uygulanmalıdır. Spermatogenez ve teratojenite üzerindeki etkileri nedeniyle, metotreksatın kullanımı sırasında ve kesilmesinden sonraki 3 ay boyunca eşlerinin gebe kalmaması konusunda erkekler bilgilendirilmelidir (192). Azatiyoprin ve 6-merkaptopürinin yan etkileri arasında alerjik reaksiyonlar, pankreatit, miyelosupresyon, bulantı, enfeksiyonlar, hepatotoksisite ve malignite, özellikle melanom dışı cilt kanseri ve lenfoma bulunmaktadır. Metotreksatın da bulantı ve kusma, hepatotoksisite, pulmoner toksisite, kemik iliği supresyonu ve cilt kanseri ve olası lenfoma gibi benzer olumsuz etkileri vardır. Hemogram ve karaciğer enzimleri kullanımları sırasında rutin olarak izlenmelidir.

Monoklonal antikorlar; anti-TNF ajanların (infiximab, adalimumab ve certolizumab pegol), kortikosteroidler, tiyopürinler ve metotreksat ile tedaviye yetersiz yanıt veren CH'li hastaların tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. Ek olarak, infliximabın immünomodülatörler ile kombinasyon tedavisi, her iki tedaviye daha önce maruz kalmamış hastalarda monoterapidem daha etkili olduğu ve önemli bir sinerjistik etki gösterdiği saptanmıştır. Diğer ajanlarla kombinasyon tedavisi ile ilgili yeterli çalışma yoksa da, diğer ajanların da kombinasyon tedavisinin monoterapidem daha etkili olduğu düşünülmektedir.

TNF- α 'ya yönelik monoklonal antikor tedavisinin, CH'li hastalarda tedaviye yanıt, remisyon indüksiyonu ve tam veya kısmi mukozal iyileşme için plasebodan daha etkili olduğu saptanmıştır (193-194). Kısa sürede etki etmekte ve 2 hafta içinde semptomatik iyileşme görülmektedir. Anti-TNF- α ajanları ile tedavi, hastalık seyrinde daha erken verildiğinde daha etkili gibi görülmekte, hastalığın başlangıcından itibaren 2 yıl içinde verilmesi durumunda yanıt ve remisyon oranları yükselmektedir. Anti-TNF- α tedavisi orta-şiddetli CH'de ve klasik tedaviye yanıt vermeyen fistülize CH'de bir IgG monoklonal antikor olan infliximab (Remicade-indüksiyon sırasında ve sonrasında 8 haftada bir 0, 2 ve 6. haftada 5 mg/kg i.v.) verilebilmektedir. Ek olarak adalimumab (Humira-160 mg, 2 hafta sonra 80 mg, ardından her 2 haftada bir 40 mg s.c.) ve certolizumab pegol (Cimzia-0, 2 ve 4. haftalarda 400mg, ardından her 4 haftada bir 400mg), klasik tedaviye yanıt veremeyen orta-şiddetli CH tedavisinde kullanılabilir. Bu biyolojik ajanların, tek başına veya tiyopürinler veya metotreksat ile birlikte kullanımı steroid bağımlı veya steroid dirençli CH'de etkili olduğu saptanmıştır.

Anti-TNF- α tedavisine başlamadan önce latent ve aktif tüberküloz, histoplazmoz, blastomikoz gibi diğer latent fırsatçı enfeksiyonlar için değerlendirme yapılmalıdır. Benzer test ve tedavi tüberküloz riski yüksek olan hastalarda kortikosteroidlerden veya diğer immünomodülatörlerden önce de düşünülmelidir. İmmun supresif bir konakta tüberkülin testinin ilkinin negatif çıkması durumunda 1-3 hafta sonra ikinci bir tüberkülin deri testi yapılmasının uygun olduğu düşünülmektedir. Latent tüberküloz tespit edilirse, anti-tüberküloz tedavi ile kemoprofilaksi, anti-TNF- α tedavisi uygulanmasından birkaç hafta

veya ay önce başlatılmalıdır. Diğer uygun aşılar (pnömokok polisakkarit aşısı, suçiçeği, insan papilloma virüsü, inaktif grip aşısı, hepatit A aşısı ve herpes zoster) ideal olarak biyolojik tedavi kullanılmadan başlatılmalıdır. İmmünomodülatör tedavisi veya biyolojik tedavi kullanan İBH hastalarında canlı zayıflatılmış aşuların (örn. Kızamık-kabakulak-kızamıkçık, aşı, sarıhumma, canlı zayıflatılmış grip aşısı, suçiçeği, oral çocuk felci ve BCG) kullanımından kaçınılmalıdır. Aşılama durumu ideal olarak tanı sırasında gözden geçirilmeli ve güncellenmelidir (195). Anti-TNF- α tedavisi kullanımı riskli bireyler arasında daha önce demiyelinizan bozuklukları olan hastalar (örneğin optik nörit ve multipl skleroz), konjestif kalp yetmezliği olan hastalar ve önceden lenfoma veya bilinen maligniteleri olan kişiler de yer almaktadır.

Selektif molekül adezyon inhibitörleri; Natalizumab bir anti- α 4 integrin antikorudur, sistemik olarak lökosit migrasyonuna müdahale eder ve hem vasküler hücre adezyon molekülü-1'e hem de mukozal hücre adezyon molekülü-1'e bağlanmasını inhibe eder. Diğer ajanlarla tedavide başarısız olunan hastalarda, John Cunningham (JC) virüsünün neden olduğu progresif multifokal lökoensefalopati (PML) riskinden dolayı JC virüs antikor pozitifliği olan hastalarda, immünosüpresif ajan kullanımından önce ve 2 yıldan uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Anti-JC virüs antikor testi negatifliğinde, natalizumabın CH'de remisyonunun sürdürülmesinde kullanılması önerilmektedir. Anti-JC virüs antikor testi tedaviye başlamadan önce negatif olmalı ve başladıktan sonra da 6 ayda bir tekrarlanmalı, sonuç pozitif olursa tedavi durdurulmalıdır (196-197).

Vedolizumab (Entyvio-İndüksiyon için 0, 2 ve 6. haftada ve daha sonra 8 haftada bir 300 mg i.v.) seçici olarak mukozal hücre adezyon molekülü-1 ile α 4 β 7 integrin etkileşimini inhibe ederek barsağa lökosit migrasyonunu azaltmaktadır. Vedolizumab, anti-TNF- α veya immünomodülatörleri tolere edemeyen, yanıtız veya yetersiz yanıt veren veya steroid bağımlılığı gelişen orta-şiddetli CH'li yetişkin hastalarda kullanılmaktadır (198-201). Vedolizumabın orta-şiddetli CH'de immünomodülatörlü veya immünomodülatörsüz kullanımında klinik indüksiyon, remisyon ve mukozal iyileşmeyi sağlamakta plasebodan daha etkili olduğu saptanmıştır.

Ustekinumab (6 mg/kg i.v.) İL-12/İL-23'ü inhibe eden bir anti-p40 antikorudur. Kortikosteroid, immünomodülatör veya anti-TNF- α ajanlardan fayda görmemiş CH'li hastalarda remisyonun indüklenmesinde etkili olduğu saptanmıştır (202). CH'de ciddi enfeksiyon veya malignitelerde belirgin bir artış olmadan mükemmel bir güvenlik profili gösterir (203). Uzun süreli kullanımında dahi vücutta az birikimi ve uygun güvenlik profili nedeniyle daha yüksek dozlarda kullanılmasına olanak sağlamaktadır.

Takrolimus, siklosporin ve mikofenolat mofetil'in CH'de etkinliği saptanamamıştır (204). Bir anjiogenez inhibitörü olan talidomid ise şiddetli CH'de etkili olabilir ancak sedasyon, kabızlık, periferik nöropati ve ciddi doğum kusurları gibi yüksek ciddi olumsuz etkileri nedeniyle sadece istisnai durumlarda kullanılması önerilmektedir (205).

2.1.3.2.9.3. Şiddetli / fulminan hastalık:

İntravenöz kortikosteroidlerin şiddetli veya fulminan hastalık için etkili olduğu düşünülmektedir. Parenteral metilprednizolon, 40-60 mg / gün dozlarında şiddetli hastalığın akut tedavisinde kullanımı önerilmektedir (206).

Anti-TNF- α ajanların infliksimab, adalimumab ve sertolizumab pegolün orta-şiddetli CH'de kullanılması önerilmektedir ancak şiddetli hastalık araştırmalarda çalışma dışında bırakılmıştır. Klinik deneyimler şiddetli CH'si olan bazı hastaların TNF- α inhibisyonuna yanıt verebileceğini düşündürmektedir. Fulminan CH'de infliximab, adalimumab ve sertolizumaba göre daha etkin saptanmış bu nedenle şiddetli/fulminan CH tedavisinde öncelikli olarak infliksimabın verilmesi önerilmektedir (207-211).

2.1.3.2.10. Cerrahi Tedavi

Crohn hastalığında en sık ameliyat nedeni ince barsak obstrüksiyonu veya perforasyonudur. Medikal tedaviye cevapsızlık, fistül ve perkütan yolla drene edilemeyen veya sık tekrarlayan abse diğer cerrahi tedavi nedenleridir

Barsak perforasyonundan kaynaklanan kanama, sepsis veya peritonit nedeniyle acil cerrahi gerekebilmektedir (212). İnce bağırsak veya kolon perforasyonunda, perfore segmentin acil olarak cerrahi rezeke edilmesi

gerekebilir. Barsak rezeksiyonunu takiben klinik duruma bağlı olarak primer anastomoz yapılabilir.

Fistülide CH tıbbi ve cerrahi tedavi arasında dikkatli bir değerlendirme ve bakım koordinasyonu gerektiren terapötik bir zorluktur. Fistüller, CH'li hastaların yaklaşık üçte birinde görülür ve en yaygın görüleni perianal fistüllerdir. İç fistüller nadiren tedavi gerektirir ve sıklıkla asemptomatiktir. Fistüller, semptomatikse, majör fistül mevcutsa (mideden ileuma; orta veya proksimal ince bağırsaktan kolona) ve ishal veya ince bağırsak bakteriyel aşırı çoğalma ile ilişkiliyse cerrahi veya tıbbi tedavi birlikteliği önerilmektedir. Tıbbi tedavinin amacı iltihaplı bağırsak mukozasını iyileştirmek ve daha sonra cerrahi müdahaleyi sağlamaktır. Tedavide biyolojik (anti TNF, moleköl adhezyon inhibitörleri) veya anti metabolit (azatiyoprin, 6-merkaptopürin veya metotreksat) gibi ajanların kullanılması önerilmektedir ancak immünosüpresif tedaviye başlamadan önce enfekte fistül veya abse gibi piyojenik komplikasyonlar kesitsel görüntüleme ile dışlanmalıdır. Abse varsa, biyolojik tedaviye veya immünsüpresyona başlamadan önce drenaj yapılmalıdır (213). Fiszülide CH'de 5-ASA ve kortikosteroidlerin etkinliği saptanmamıştır.

Crohn hastalığı ile ilişkili uzun süredir devam eden kronik inflamasyon, barsak mukozasında malign transformasyona neden olabilmektedir. CH olan hastalarda malign striktür veya fistül şüphesi, strikturoplasti veya barsak baypas yerine, lezyon ile birlikte barsak segmentinin rezeksiyonunu gerektirmektedir. Displazi ve/veya KRK şüphesinde, biyopsi alınmalı ve biyopsi ile tanı doğrulandıktan sonra proktokolektomi yapılması önerilmektedir.

2.1.4. Barsak Dışı Tutulum

İnflamatuvar bağırsak hastalığı birçok barsak dışı tutulumuna neden olduğundan gastrointestinal sistemle sınırlı olmayan sistemik bir bozukluk olarak kabul edilmektedir. İBH'de barsak dışı bulgular %6-47 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (214). İBH hastalarının yaklaşık 4'te birinde barsak dışı bulgu tanı konulmadan önce, 4'te üçünde de tanı konulduktan sonra saptanmaktadır.

Barsak dışı semptomlar barsak dışı bulgular ve barsak dışı komplikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Barsak dışı bulgular en sık eklemleri (periferik ve axial artropatiler), cildi (eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, aftöz stomatit), hepatobiliyer sistemi (PSK) ve gözü kapsamaktadır (Şekil 2.10.). Daha az sıklıkla akciğerleri, kalbi, pankreası veya vasküler sistemi de etkileyebilmektedir. Periferik artrit, oral/aftöz ülserler, episklerit veya eritema nodozum gibi bazı barsak dışı bulgular sıklıkla aktif barsak iltihabı ile ilişkilidir ve genellikle İBH tedavisi ile iyileşmektedir. Üveit veya ankilozan spondilit gibi diğer barsak dışı bulgular, genellikle barsağın inflamatuvar aktivitesinden bağımsız olarak ortaya çıkar (215-216). Piyoderma gangrenozum ve PSK gibi çok nadir olmayan diğer barsak dışı bulguların ise altta yatan İBH'nin aktivitesi ile ilişkisi belirsizdir (216-218). Barsak dışı komplikasyonlar esas olarak hastalığın kendisinden kaynaklanmakta olup malabsorpsiyon, osteoporoz, periferik nöropatiler, böbrek taşları, safra taşları ve İBH ilaçları ile ilgili yan etkileri içermektedir.



A, Oral aftöz ülserler, (B) Sweet sendromu, (C) eritema nodozum, (D) piyoderma gangrenozum, (E) peristomal piyoderma gangrenozum, (F) episklerit, (G) hipopyon ve dilate iris damarları ile üveit, (H) sindesmofitler (bambu omurga) gösteren geleneksel omurga röntgeni, (I) bilateral sakroiliitli ileosakral eklemlerin düzlem radyografisi, (J) sakralinin bilateral ankilozlu radyografisi, (K) sakroiliakın koronal manyetik rezonans görüntüsü esas olarak sol tarafta aktif inflamasyon ve her iki tarafta kronik inflamatuvar değişiklikler olan eklemler.

Şekil 2.10. Crohn Hastalığında barsak dışı tutulumlar

2.1.4.1. Kas İskelet Sistemi

Eklem şikayetlerini içeren kas-iskelet sistemi, İBH'de en sık görülen barsak dışı tutulumu temsil etmektedir. Periferik büyük ve küçük eklemleri veya aksial eklemleri etkileyen eklem semptomları İBH'li hastaların yaklaşık %40'ında görülebilmektedir (219). Periferik artralji / artrit İBH hastalarında romatoid artrit veya psoriatik artrit gibi diğer spesifik artrit formlarının aksine, eklem yıkımı çok azdır veya hiç yoktur. Periferik artralji / artrit, CH'nin %10-20'sinde ÜK'nin %5-10'unda saptanabilmektedir (215). Kolon tutulumlu İBH'de ve perianal hastalık, eritema nodozum, stomatit, üveit ve piyoderma gangrenozumu olan hastalarda periferik artralji / artrit riski daha yüksek saptanmaktadır (215-220).

Periferik artralji / artrit 2 gruba ayrılmaktadır: tip I (Pauciartiküler) artralji / artrit genellikle ayak bilekleri, dizler, kalçalar, bilekler, dirsekler ve omuzlar gibi 5'ten az büyük eklemi etkilemekte ve genellikle akut, asimetric ve gezici artrit olarak bulgu vermektedir. Pauciartiküler artralji / artrit genellikle İBH aktivitesi ile ilişkili olup maksimum 10 haftaya kadar kendiliğinden sınırlanmaktadır (221). Sonuç olarak, altta yatan kolitin tıbbi veya cerrahi tedavisi genellikle tip I artritin iyileşmesi ile sonuçlanmaktadır. Tip II (poliartiküler) artralji / artrit sıklıkla 5 veya daha fazla eklemi içeren simetric bir artrit bulgu vermektedir. Barsak hastalığı aktivitesi ile ilişkisiz olup İBH tanısından önce saptanabilmektedir. Her iki tip de seronegatifdir. Tip 1 periferik artropati HLA-B27, HLA-B35 ve HLA-DR103 ile ilişkilirken, tip 2 HLA-B44 ile ilişkili görülmektedir (222).

Sülfasalazin kullanımının periferik artropatileri iyileştirdiği bildirilmektedir (223). İBH ile ilişkili periferik artropatilerin tedavisinde non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİ) kullanılmaktadır ancak İBH'de NSAİ kullanımında alevlenme bildirildiği için dikkatli olunması önerilmektedir (224). COX-2 inhibitörlerinin daha iyi güvenlik profili gösterebileceği ve periferik artropatili İBH hastalarında dikkatle kullanılabilirliği saptanmıştır (225).

Aksiyal artropatiler, İBH hastalarında periferik artralji / artritten daha az sıklıkta görülür, hastaların %3-5'inde görülür ancak %25'e kadar görülebileceği bildirilmektedir (226). Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Aksiyal artropatiler genellikle İBH aktivitesinden bağımsızdır. Aksiyal artropatilerin

ankilozan spondilit ve sakroileit olarak kategorize edilmesi önerilmektedir. İBH hastalarında ankilozan spondilit, hastaların %5-10'unda görülmekte ve genel olarak HLA-B27 pozitif olmaktadır (227). Hastalık seyri genellikle ilerleyicidir ve kalıcı iskelet hasarı ile sonuçlanabilmektedir. Sakroileit, hastaların %25'ine kadar radyografik olarak görülmektedir (228). Tek taraflı sakroileitli hastaların çoğu HLA-B27 negatif olup ve ankilozan spondilite ilerlemesi beklenmezken, çift taraflı sakroileitin ankilozan spondilite ilerleme ihtimali daha yüksek saptanmaktadır (229). Bildirilen aksiyal artropatiler için terapötik ajanlar arasında sülfasalazin, mesalamin, metotreksat (MTX), azatiyoprin, talidomid ve anti-tümör nekroz faktör tedavisi bulunmaktadır. İnfliksimab ve adalimumab gibi anti TNF'lerin kullanımı, İBH hastalarında çeşitli çalışmalarda axial artropatilerin düzeldiğini göstermiş olup özellikle refrakter vakalarda kullanılmaası önerilmektedir (230).

2.1.4.2. Cilt Tutulumu

İBH ile ilişkili kutanöz bozukluklar hastaların %15'inde görülebilmektedir. Eritema nodozum, CH'li hastaların %15'ine ve ÜK'li hastaların %10'una kadar görülebilmekte (231) ve sıklıkla göz ve eklem tutulumu, izole kolon tutulumu ve piyoderma gangrenozum ile ilişkili olmaktadır (232). Eritema nodozum genellikle 1 ile 5 cm çapında, tipik olarak alt ekstremitelerin ekstansör yüzeyinde, ancak nadiren yüz ve gövdede kabarık, hassas, kırmızı veya mor inflamatuvar deri altı nodülleri olarak saptanmaktadır. Kadınlarda ve CH'li hastalarda baskınlık göstermektedir (219). Tanı klinik ile konmakta olup cilt biyopsileri nadiren gerekmektedir. Eritema nodozum genellikle skar bırakmadan iyileşmekte, başlangıcı İBH'nin akut atakları ile çakışmakta, sıklıkla kendi kendini sınırlamakta veya altta yatan İBH'nin tedavisi ile iyileşmektedir (233). Hafif vakalar bacak elevasyonu, analjezik kullanımı, potasyum iyodür, sistemik kortikosteroidler ve kompresyon çorapları ile tedavi edilmektedir (234). Şiddetli veya refrakter vakalarda, *Streptokok*, *Yersinia psödotüberkülozis*, *Yersinia enterokolitika*, *sifiliz*, sarkoidoz, Behçet hastalığı ve oral kontraseptif veya diğer ilaçların kullanımı eritema nodozumun diğer nedenlerinin araştırılması

önerilmektedir. Diğer nedenlerin dışlanması sonrasında ciddi vakalarda sistemik steroidler, immünsüpresifler veya anti TNF ajanlar kullanılabilir (235).

Piyoderma gangrenozum, daha nadir, daha şiddetli, zayıflatıcı bir barsak dışı bulgu olup, ÜK'de CH'den daha yaygın görülmektedir. Kadınları erkeklerden daha sık etkilemektedir (232). İBH'de piyoderma gangrenozum prevalansı %0,4-2'dir ve genelde minimal travma sonucu gelişmektedir. Bunun tersine, piyoderma gangrenozumu olan hastaların %50'sinde altta yatan İBH olduğu bilinmektedir (215). Hastalık seyri tahmin edilemez, genellikle bitişik cilde hızla yayılan ve düzensiz kenarları olan, ülserleşen eritematöz bir püstül veya nodül olarak başlamaktadır (236). Steril alınan kültürlerde derin ülserler genellikle pürülan malteriyal içermekte, bu ülserler tek veya çoklu, tek taraflı veya iki taraflı olabilmekte ve birkaç santimetreden tüm ekstremitelere yayılacak büyüklükte olabilmektedir. En yaygın bacakların ekstansör yüzeylerinde bulunmakta ancak cinsel organlar dahil vücudun herhangi bir yerinde oluşabilmektedir (237).

Piyoderma gangrenozumun altta yatan bağırsak hastalığının klinik aktivitesi ile bir ilişkisi yoktur, ancak İBH tedavisi ile düzelebilmektedir. Hafif vakalar genellikle lokal ve topikal intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonları, nemli hidroaktif pansuman ve topikal sodyum kromoglikat tedavisine yanıt vermektedir (236). Etkili sistemik ajanlar arasında oral sülfasalazin, dapson, kortikosteroidler, azatiyoprin, siklofosfamid, siklosporin, metotreksat, takrolimus ve mikofenolat mofetil gibi immünomodülatörler bulunmaktadır (236). Adalimumab ve infliksimab, şiddetli piyoderma gangrenozumda çeşitli olgu sunumları ve olgu serilerinde etkili olduğu bildirilmektedir (238). Cerrahi müdahale piyoderma gangrenozumu kötüleştirir. İBH hastalarında ülserde piyoderma şüphesi varsa, piyoderma ekarte edilinceye kadar cerrahi debridmandan kaçınılmalıdır.

2.1.4.3. Oral Lezyonlar

Oral kavite İBH hastalarında özellikle CH hastalarında sıklıkla etkilenmektedir. Periodontit, aftöz stomatit ve daha ciddi vakalarda piostomatitis vejetans, İBH hastalarının %10'una kadar bulunabilmektedir (219). Aftöz

lezyonlar tipik olarak labial ve bukkal mukozada bulunmakta ancak dili ve orofarenksi de etkileyebilmektedir. Pyostomatitis vejetans, oral mukozada üzerinde herhangi bir yerde bir parke taşı deseni ile çoklu püstüller bazen hemorajik lezyon olarak kendini göstermektedir. Tedavi antiseptik ağız gargaraları ve topikal steroidleri içermektedir.

2.1.4.4. Göz Tutulumu

Eklem ve cilt tutulumlarından sonra en sık tutulan bölgedir. İBH'li hastaların yaklaşık %2-5'inde oküler belirtiler görülmekte (233) ve özellikle eşlik eden kas-iskelet sistemi bulguları ile ilişkili olmaktadır. Oküler belirtiler CH'li hastalarda (%3,5-6,3) ÜK'li hastalara (%1,6-4,6) göre daha sık görülmektedir (233).

Episklerit konjunktiva ve sklerada ağrısız hiperemi olarak tanımlanır ve genellikle altta yatan İBH'nin aktivitesine paralellik göstermektedir. Akut hiperemi, yanma ve hassasiyet ile karakterizedir. Episklerit genellikle altta yatan hastalıktan başka spesifik tedaviye ihtiyaç duymamaktadır. Sklerit gözün daha derin katmanlarını etkiler ve erken teşhis edilmezse görme bozukluğuna neden olabilir. Hastalar genellikle palpasyonla hassasiyet ve şiddetli ağrıdan şikayetçi olmaktadır. Tekrarlayan sklerit skleromalazi, retina dekolmanı veya optik sinir hasarına yol açabilmektedir. İBH tedavisi ve topikal steroid tedavisi genellikle semptomların azalmasını sağlamaktadır.

Üveit hastalık aktivitesinden bağımsız olarak ortaya çıkmakta ve gözün orta odasının iltihabı olarak tanımlanmaktadır. Üveit İBH hastalarının %0,5-3'ünde görülmektedir (218). Üveit, tipik olarak ağrı, fotofobi ve kırmızı göz olarak ortaya çıkan ve bulanık görme veya floaterler ile ilişkili olabilmektedir. İBH tanısından önce görülebilmektedir. Körlüğe ilerlemeyi önlemek için topikal ve sistemik kortikosteroidlerle hızlı tedavi gerekmekte ve steroid refrakter vakalarda siklosporin ile tedavi edilmesi önerilmektedir.

2.1.4.5. Karaciğer Tutulumu

İnflamatuvar barsak hastalığı hastalarının %50'sinde hastalık sırasında hepatobilyer belirtiler olabilmektedir (214). PSK, hepatosteatoz, granümatöz hepatit, otoimmün hepatit ve pankreatit, kolestaz, safra taşı oluşumu ve karaciğer hasarı İBH'nin hepatobilyer belirtileri arasında yer almaktadır (239).

Primer Sklerozan Kolanjit ÜK'li hastalarda CH'den daha yaygındır. ÜK'li hastaların yaklaşık %2,4-7,5'ine PSK teşhisi konmaktadır, tersine PSK'lerin %75'inde ÜK hastalığı saptanmaktadır (240-241). PSK, klinik olarak kronik kolestatik bir hastalık ile ortaya çıkan biliyer sistemin iltihaplanması ve fibrozu ile kendini göstermektedir. Endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografide (ERCP) ve manyetik rezonans kolanjiyo pankreatografi'de (MRCP) multifokal safra kanalı darlıkları ve segmental dilatasyon görülmektedir.

Primer sklerozan kolanjitli hastalarda İBH varlığını araştırmak için kolonoskopi yapılması önerilmektedir. İBH hastalarında ÜK, backwash ileitli ÜK ve erkek hastalarda PSK daha yüksek oranda saptanmaktadır (242). PSK'li hastalarda akut kolanjit gelişebilmekte, siroz, portal hipertansiyon ve akut dekompanseasyona ilerleyebilmektedir (243). PSK varlığı, İBH hastalarında kolorektal displazi ve / veya kanser gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olup, PSK saptanan İBH hastalarında yıllık kolonoskopi yapılması önerilmektedir (244). PSK İBH'den bağımsız seyredilmekte, safra kanalı hasarı geri dönüşümsüz olmakta ve ilaca yanıt vermemektedir. Ursodeoksikolik asit PSK hastalarında yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak etkisinin sınırlı olduğu saptanmıştır. Ursodeoksikolik asidin karaciğer enzimlerini iyileştirdiği bildirilmiş, ancak PSK'nin hastalık seyrini değiştirmedeği saptanmıştır (244). ERCP'de baskın darlıkları olan bazı hastalar dilatasyonla düzelebilmektedir ancak PSK'li hastaların çoğunda nihayetinde karaciğer nakli gerekmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine Ocak 2013 – Aralık 2019 yılları arasında başvuran ve kliniğimizce tanı konulup takip edilen ve tedavi verilen 18 yaş üstü 211 İBH olgusunun dosyaları elektronik ortamda hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak tarandı. Dış merkezde tanı alan İBH şüphesine rağmen kolonoskopik biyopsi ile kesin tanı konmayan vakalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta dosyaları ve hastane bilgi otomasyon sisteminden her hasta için yaş, cinsiyet, sigara kullanım hikayesinin varlığı araştırıldı. Bununla birlikte hastalarda, barsak ve barsak dışı şikayetler, laboratuvar bulguları, histolojik tanı, endoskopik tutulum yerleri, hastalık aktivite indeksleri, aldıkları medikal ve cerrahi tedaviler, komplikasyonlar, barsak dışı tutulumlar ve hospitalizasyon mevcudiyetinin var olup olmadığı sorgulanarak kayıt edildi.

Hastalığın yaygınlığı ÜK ve CH için Montreal Sınıflamasına göre belirlendi. ÜK distal kolit (proktit+rektosigmoidit), sol taraflı kolit ve pankolit olarak sınıflandırıldı, backwash ileitis varlığı ayrıca belirtildi. CH ise terminal ileit, kolit, ileokolit ve izole üst gis tutulumu olarak sınıflandırıldı, perianal hastalık penetran tip olarak sınıflandırılmayıp ayrı olarak belirtildi. Perianal tutulumun CH'de Montreal sınıflandırmasındaki tutulan bölgeler ile birlikteliği incelendi. Hastalık şiddeti ÜK'de Mayo skorlamasına göre, CH'de ise HBI'ye göre hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırıldı ve saptanma oranı yüzdelik olarak belirtildi.

Klinik başvuruda barsak semptomlarından, sulu, kanlı, mukuslu diyare, karın ağrısı, sistemik semptomlardan ateş ve kilo kaybı incelendi. Barsak komplikasyonlardan fistül, apse, striktür, ileus, toksik megakolon, perforasyon ve malignite, barsak dışı komplikasyonlardan ise eklem, göz, cilt tutulumu, oral aftöz ülserler ve PSK incelenip saptanma oranı yüzdelik olarak belirtildi.

Tedavi; medikal, cerrahi ve cerrahi dışı tedavi olarak 3 grupta incelendi. Medikal tedavide 5-ASA monoterapisi, tiyopürin ve anti-TNF kullanımı, cerrahi tedavide fistül operasyonu, abse drenajı, mide operasyonu, parsiyel ve total kolektomi, cerrahi dışı tedavide ise fekal transplantasyon incelendi ve tedavi

nedeniyle hospitalize edilen olgular incelendi ve olgu sayısı yüzde olarak belirtildi.

İstatistik verileri SPSS 22.0 programı ile yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. $P < 0,05$ istatistik anlamlı olarak kabul edildi. Gruplar arasındaki farklılık Pearson's ki-kare testi ile değerlendirildi.



4. BULGULAR

Çalışmada Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine Ocak 2013–Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran ve kliniğimizce tanı konulup takip ve tedavi edilen 18 yaş üstü 158 (%74,9) ÜK, 53 (%25,1) CH tanılı hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesi ile aşağıdaki veriler elde edildi.

Hastalar epidemiyolojik özellikleri açısından incelendiğinde (Tablo 4.1.) tüm İBH hastalarının 118'i (%55,9) erkek 93'ü (%44,1) kadın idi. ÜK hastalarının 92'si (%58,2) erkek 66'sı (%41,8) kadın, CH hastalarının ise 26'sı (%49,1) erkek olgu 27'si (%50,9) kadın idi. Gruplar arasında cinsiyet faktörü açısından anlamlı bir fark mevcut değildi (p: 0,245).

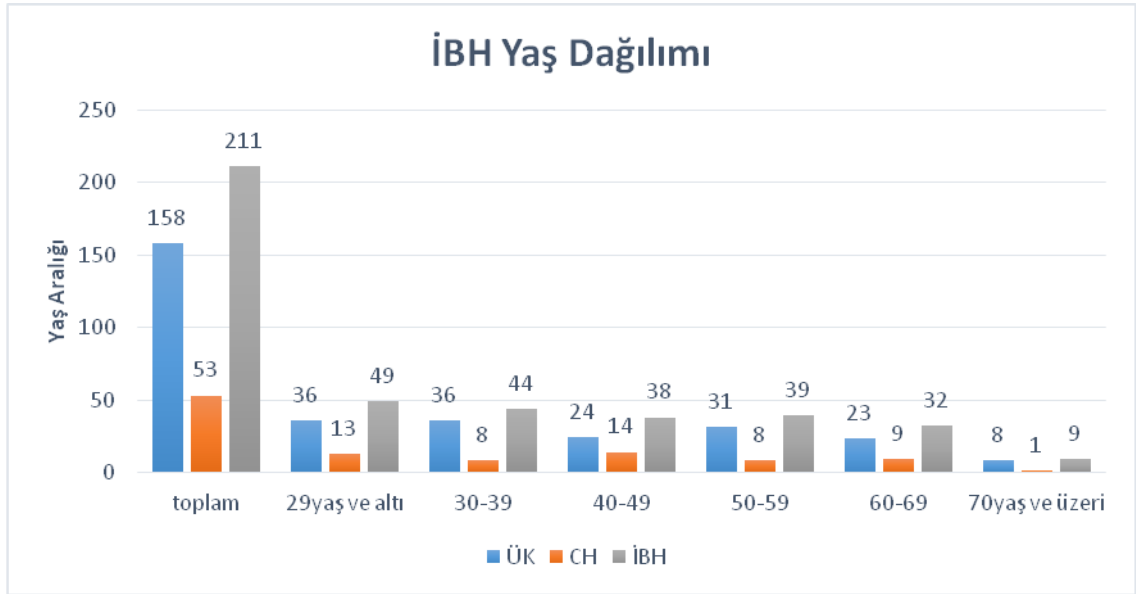
Tablo 4.1. Çalışmamızdaki hastaların cinsiyet açısından değerlendirilmesi

	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı	Toplam	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
Kadın	66 (41,8)	27 (50,9)	93 (44,1)	0,245
Erkek	92 (58,2)	26 (49,1)	118 (55,9)	

Gruplar yaş açısından incelendiğinde ÜK hastalarının ortalama yaşı $43,97 \pm 16,22$ yıl iken CH hastalarının ortalama yaşı $42,30 \pm 14,73$ idi. Çalışmamızda İBH hastalarının yaş dağılımı tablo 4.2. ve şekil 4.1.'de grafik olarak gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş açısından değerlendirilmesi

	Yaş (yıl)	
	Ortalama±SS	Median (min-maks)
Ülseratif Kolit	43,97±16,22	41,50(18-84)
Crohn Hastalığı	42,30±14,73	42,00 (18-70)
Toplam	43,55±15,84	41,50 (18-84)



Şekil 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların dekatlara göre yaş dağılımları

Çalışmamızda hastalar sigara içimi açısından değerlendirildiğinde, 107'si (%50,7) sigara içiyorken, 104'ü sigara içmiyordu (Tablo 4.3.). Sigara içme açısından gruplar arasında anlamlı bir fark mevcut değildi (p:0,721). Sigara içenler cinsiyete göre analiz edildiğinde (Tablo 4.4.), tüm İBH'li kadınların 15'inin (%16,1) sigara içtiği, 78'nin (%83,9) sigara içmediği, erkeklerin 92'sinin (%78,0) sigara içtiği, 26'sının (%22,0) sigara içmediği saptandı.

Tablo 4.3. Çalışmamızdaki hastaların sigara içimi açısından değerlendirilmesi

	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı	Toplam	
Sigara	n (%)	n (%)	n (%)	p
Evet	79 (50,0)	28 (52,8)	107 (50,7)	0,721
Hayır	79 (50,0)	25 (47,2)	104 (49,3)	

Tablo 4.4. Sigara içmenin cinsiyet ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi

	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
Sigara	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Evet	7 (10,6)	72 (78,3)	8 (29,6)	20 (76,9)
Hayır	59 (89,4)	20 (21,7)	19 (70,4)	6 (23,1)
Toplam	66 (100)	92 (100)	27 (100)	26 (100)

Çalışmamızda İBH olguları klinik semptomlar açısından incelendiklerinde en sık semptomun 190 (%90,0) olgu ile ishal olduğu saptandı ve bu hastaların 121'inin (%66,8) kanlı ishal ile başvurduğu görüldü. Karın ağrısı ile başvuran olgu sayısı ise 86 (%40,8) idi. İBH alt grup analizinde ÜK'de en sık semptom 155 (%98,1) olgu ile ishal iken bu hastaların 104'ünün (%65,8) kanlı ishal ile başvurduğu saptandı. Karın ağrısı ile başvuran olgu sayısı ise 49 (%31,0) idi. CH hastalarında da ise en sık klinik başvuru 37 (69,8) ile karın ağrısı idi. İshal ile başvuranların sayısı 35 (%66,0) iken bu hastaların 17'sinin (%32,1) kanlı ishal ile başvurduğu saptandı. Tablo 4.5.'te çalışmaya dahil edilen hastaların klinik şikayetleri özetlenmiştir.

Tablo 4.5. İBH hastalarının başvuru anında klinik semptomları

	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı	Toplam
Şikayet	n (%)	n (%)	n (%)
Karın ağrısı	3 (1,9)	18 (34,0)	21 (10,0)
Sulu ishal	19 (12,0)	9 (17,0)	28 (13,3)
Kanlı ishal	78 (49,4)	5 (9,4)	83 (39,3)
Mukuslu ishal	3 (1,9)	0 (0)	3 (1,4)
Ağrı + kanlı ishal	9 (5,7)	9 (17,0)	18 (8,5)
Ağrı + mukuslu ishal	29 (18,4)	9 (17,0)	38 (18,0)
Kanlı + mukuslu İshal	9 (5,7)	2 (3,8)	11 (5,2)
Ağrı +kanlı mukuslu İshal	8 (5,1)	1 (1,9)	9 (4,3)

Çalışmaya alınan hastaların rutin hematolojik ve biyokimyasal değerleri incelendi. Hemogloblin değerleri her iki grupta 7-17 g/dl aralığında saptandı. ÜK için lökosit değerleri ortalama: $8362,0 \pm 3037,6$ /uL, trombosit ortalaması 313600 /uL, CH hastalarında lökosit ortalama $8310,3 \pm 3476,2$ /uL, trombosit ortalaması ise 274700 ± 90100 /uL olarak saptandı. Tablo 4.6.'da hastalarımızın laboratuvar değerlerinin ortalaması ayrıntılı bir şekilde verilmiştir.

Hastalar akut faz reaktanları değerleri açısından incelendiklerinde, ÜK hastalarında ESR ortalaması $29,3 \pm 21,0$ ml/s, CRP ortalaması ise $2,2 \pm 4,3$ mg/dL idi. CH hastalarında da ise ESR ortalaması $30,5 \pm 20,9$ ml/s, CRP ortalaması ise $2,8 \pm 6,2$ mg/dL idi. (tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Çalışmamızdaki hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları

	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı	
	Ort±SS	Median (min-maks)	Ort±SS	Median (min-maks)
Hgb (g/dL)	12,5 ±2,2	12,7 (7,4-17,5)	12,7±2,5	12,7 (7,0-16,9)
Htc (%)	37,8±5,9	38,0 (24,1-51,5)	38,2±6,6	38,7 (22,0-49,1)
WBC (10 ³ /uL)	8,3±3,0	8,0 (3,20-32,5)	8,3±3,4	8,0 (0,6-23,3)
Plt (10 ³ %)	313±128	296 (31-965)	274±90	272 (72-500)
Nötrofil(10 ³ /uL)	5,1±2,5	4,8(1,1-25,7)	5,0±2,1	4,8 (1,1-9,7)
Lenfosit(10 ³ /uL)	2,2±1,1	2,1 (1,2-10,7)	2,5±2,5	2,0 (0,3-17,4)
MCV (fL)	82,4±8,2	84,3 (53,1-96,2)	83,1±7,8	84,4 (61,6-96,1)
MPV (fL)	8,2±1,0	8,1 (5,7-12,1)	8,2±0,8	8,2 (6,3-10,7)
ESR (ml/s)	29,3±21,0	24,5 (1,0-118,0)	30,5±20,9	28,0 (4,0-105,0)
CRP (mg/dL)	2,2±4,3	0,5 (0,05-25,3)	2,8±6,2	0,75 (0,01-42,0)
Üre (mg/dL)	27,6±16,1	25,3 (7,0-146,0)	27,0±12,2	24,3 (9,2-85,7)
Kreatinin (mg/dL)	0,85±0,4	0,79 (0,50-4,75)	0,8±0,2	0,79 (0,43-1,27)
Albumin (g/dL)	4,2±0,64	4,30 (1,81-5,44)	4,3±0,69	4,44 (2,11-5,35)
ALT (U/L)	18,8±10,9	10,7 (3,4-76,6)	25,5±37,7	18 (5,0-280,0)
AST (g/dL)	18,5±7,6	17,7 (6,0-67,3)	22,8±21,5	17,2 (6,0-142,0)

Ülseratif kolit ve CH tanısı konulan hastaların tutulum yerleri her hasta için tek tek belirlendi. Hem ÜK'de hem de CH'de tutulum yeri Montreal Klasifikasyonuna göre sınıflandırıldı.

Ülseratif kolit hastaları kolonoskopik bulgulara dayanılarak değerlendirildiğinde, 94 (%59,4) hastada distal kolit, 47 (%29,7) hastada proktit, 47 (%29,7) hastada rektosigmoidit, 38 (%24,1) hastada sol kolit, 26 (%16,5) hastada pankolit saptandı. Ek olarak Pankolitli hastaların 11'inde (tüm ÜK'de %7,0) backwash ileitis saptandı (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Montreal kalsifikasyonuna göre ülseratif kolit ve crohn hastalarında endoskopik tutulum yerlerinin sınıflandırılması

Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı	
Tutulum yeri	n (%)	Tutulum yeri	n(%)
Proktit	47 (29,7)	T.ileum+sınırlı çekum	27 (50,9)
Rektosigmoid	47 (29,7)	Kolon	12 (22,6)
Sol Kolon	38 (24,1)	ileokolon	10 (18,9)
Pankolit	26 (16,5)	İzole üst gis	4 (7,5)
Backwash ileitis	11 (7,0)	Perianal Tutulum	7 (13,2)

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik şiddeti; ÜK'de Mayo skoru CH'de ise Harvey Bradshaw İndeksi kullanılarak sınıflandırıldı. Mayo skoruna göre değerlendirildiğinde, ÜK'de 33 hastanın (%20,9) hafif, 114 hastanın (%72,2) orta, 11 hastanın (%7,0) ağır şiddette olduğu saptarken, CH'de 21 hastanın (%39,6) hafif, 26 hastanın (%49,1) orta, 6 hastanın (%11,3) ağır şiddette olduğu saptandı. İBH hastaları kümülatif değerlendirildiğinde 54 hastanın (%25,6) hafif, 140 hastanın (%66,3) orta, 17 hastanın (%8,1) ağır şiddette olduğu saptandı (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. İBH hastalarının hastalık aktivite şiddeti

	ÜK (Mayo Score)	CH (HBİ)	Toplam
Hastalık Aktivitesi	n (%)	n (%)	n (%)
Hafif	33 (20,9)	21 (39,6)	54 (25,6)
Orta	114 (72,1)	26 (49,1)	140 (66,3)
Ağır	11 (7,0)	6 (11,3)	17 (8,1)
Toplam	158 (100)	53 (100)	211 (100)

İBH hastaları hastalığa bağlı komplikasyonlar açısından değerlendirildiklerinde 12 (%5,7) hastada fistül, 7 (%3,3) hastada striktür, 6 (%2,8) hastada ileus, 5 (%2,4) hastada apse, 4 (%1,9) hastada malignite, 1 (%0,5) hastada toksik megakolon ve 1 (%0,5) hastada perforasyon saptandı. Tablo 4.9.'da ÜK ve CH'de gelişen komplikasyonlar ayrıntılı bir şekilde verilmiştir.

Tablo 4.9. İnflamatuvar barsak hastalığı seyrinde gelişen komplikasyonların değerlendirilmesi

	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı	Toplam
Komplikasyonlar	n (%)	n (%)	n (%)
Fistül	2 (1,3)	10 (18,9)	12 (5,7)
Apse	3 (1,9)	2 (3,8)	5 (2,4)
Striktür	1 (0,6)	6 (11,3)	7 (3,3)
İleus	4 (2,5)	2 (3,8)	6 (2,8)
Toksik Megakolon	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)
Perforasyon	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)
Malignite	3 (1,9)	1 (1,9)	4 (1,9)
Toplam	15 (9,5)	21 (38,9)	36 (17,1)

Hastalarımız barsak dışı tutulumlar açısından değerlendirildiklerinde en sık tutulumun sırasıyla eklem ve göz tutulumu olduğu görüldü. Tüm İBH'de eklem tutulumu 19 (%9,0) hastada, göz tutulumu 8 (%3,8) hastada, cilt tutulumu 5 (%2,4) hastada, PSK 4 (%1,9) hastada saptandı. Tablo 4.10.'da ÜK ve CH'deki barsak dışı tutulumlar ayrıntıları ile verilmiştir.

Tablo 4.10. İBH hastalarında barsak dışı tutulum

	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı	Toplam
Tutulum yerleri	n (%)	n (%)	n (%)
Eklem Tutulumu	7 (4,4)	12 (22,6)	19 (9,0)
Göz Tutulumu	3 (1,9)	5 (9,4)	8 (3,8)
Cilt Tutulumu	3 (1,9)	2 (3,8)	5 (2,4)
PSK	4 (2,5)	0 (0,0)	4 (1,9)
Oral Aft	7 (4,4)	14 (26,4)	21 (10,0)
Toplam	24 (15,2)	33 (62,3)	57 (27,1)

Değerlendirmeye alınan hastaların aldıkları tedaviler değerlendirildiğinde 152 (%72,0) hastada tek başına 5-ASA, 39 (%18,5) hastada tiyopürin+5-ASA, 9 (%4,3) hastada anti TNF+5-ASA, 11 (%5,2) hastada anti TNF+tiyopürin+5-ASA kullanımı saptandı. İBH alt grup analizinde ÜK'de 128 (%81,0) hastada tek başına 5-ASA, 19 (%12,0) hastada tiyopürin+5-ASA, 5 (%3,2) hastada anti TNF+5-ASA, 6 (%3,8) hastada anti TNF+tiyopürin+5-asa kullanımı saptandı. CH'de ise 24 (%45,3) hastada tek başına 5-ASA, 20 (%37,7) hastada tiyopürin+5-ASA, 4 (%7,55) hastada anti TNF+5-ASA, 5 (%9,45) hastada anti TNF+tiyopürin+5-ASA kullanımı saptandı.

Tüm İBH hastalarında tiyopürinlerin totalde 50 (%23,7) hastada kullanımı saptanırken, anti TNF'lerin totalde 20 (%9,5) hastada kullanımı mevcuttu. İBH alt grup analizinde ÜK'de tiyopürinlerin totalde 25 (%15,8) hastada, anti TNF'lerin totalde 11 (%7,0) hastada kullanımı saptanırken CH'de tiyopürinlerin totalde 25 (%47,1) hastada, anti TNF'lerin totalde 9 (%17,0) hastada kullanımı mevcuttu (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Hastalarımızın aldıkları medikal tedavilerin değerlendirilmesi

	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
5-ASA	128 (81,0)	24 (45,3)	152 (72,0)
Tiyopürin+5-ASA	19 (12,0)	20 (37,7)	39 (18,5)
Anti TNF+5-ASA	5 (3,2)	4 (7,55)	9 (4,3)
5-ASA + Anti TNF+Tiyopürin	6 (3,8)	5 (9,45)	11 (5,2)
Anti TNF (Total)	11 (7,0)	9 (17,0)	20 (9,5)

Hastalarımız cerrahi tedaviler açısından değerlendirildiklerinde 13 (%6,2) hastada cerrahi, 1 (%0,5) hastada fekal transplantasyon tedavisinin uygulandığı saptandı. Cerrahi tedavi olarak 3 (%1,4) hastada fistül operasyonu, 2 (%0,9) hastada abse drenajı, 1 (%0,5) hastada mide operasyonu, 2 (%0,9) hastada parsiyel ve 5 (%2,4) hastada total kolektomi yapıldığı saptandı (Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. İnflamatuvar Barsak Hastalığında Cerrahi Tedavi

	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
Fistül operasyonu	0 (0,0)	3 (5,7)	3 (1,4)
Abse Drenajı	0 (0,0)	2 (3,8)	2 (0,9)
Mide opereasyonu	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (0,5)
Parsiyel kolektomi	0 (0,0)	2 (3,8)	2 (0,9)
Total kolektomi	5 (3,2)	0 (0,0)	5 (2,4)
Fekal transplantasyon	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)
Toplam	6 (3,8)	8 (15,1)	14 (6,6)

Ocak 2013-Aralık 2019 yılları arasında tanı konulup takip edilen hastalarımızda, akut şiddetli atak ile başvuran, medikal tedavi ile şikayetleri gerilemeyip remisyona girmeyen ve cerrahi tedavi gereken ve/veya çeşitli komplikasyonlar nedeniyle cerrahi tedavi gereken hastalarda hospitalizasyon gereksinimi duyulmuştur. Kırk-altı (%21,8) hastanın takipleri esnasında hastalıkları ile ilişkili olmak üzere hospitalize edildiği saptanmıştır. Alt grup analizinde ise bu hastaların 26'sının ÜK tanısı ile izlenmekte olduğu, 20 hastanın ise CH tanısı ile izlenmekte olduğu saptandı (tablo 4.13.).

Tablo 4.13. İnflamatuvar Barsak Hastalığında Hospitalizasyon

	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı	Toplam
Hospitalizasyon	n (%)	n (%)	n (%)
Evet	26 (16,5)	20 (37,7)	46 (21,8)
Hayır	132 (83,5)	33 (62,3)	165 (78,2)

5. TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastalıkları, genetik olarak duyarlı kişilerde, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı abartılı bir immün yanıt ile meydana gelen, nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, remisyon ve aktivasyon dönemleri olan, ÜK, CH ve İK'den oluşan bir grup inflamatuvar hastalıktır. Hastalığın etiolojisinde yaş, cinsiyet, sigara, çevresel ve genetik gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalığın tanısı klinik, laboratuvar, endoskopik ve histolojik olarak konulmaktadır. Barsağın tutulum yerlerinin ve şekillerinin farklı olması, hastalığa bağlı gelişebilecek komplikasyonlar, sistemik tutulum, hastalığın medikal veya cerrahi tedavisi, postoperatif rekürrens açısından farklı olması nedeniyle İBH'nin ÜK ve CH olarak sınıflandırılması önem arz etmektedir.

Epidemiyolojik açıdan değerlendirildiğinde İBH'nin sıklıkla 30 yaş altında birinci pikini gerçekleştirdiği, beş ve altıncı dekatlarda ise ikinci pikini gerçekleştirdiği bilinmektedir. Ülkemizde yapılan 20 merkezli bir çalışmada İBH hastalarında 20-30 ve 50-70 yaşlarda iki pik dönem gösteren literatüre benzer bir yaş dağılımı saptanmıştır (6). Çalışmamızda ÜK için tanı yaşı ortalaması $44,0 \pm 16,2$ iken CH için bu oran $42,3 \pm 14,7$ ve tüm İBH hastalarında ise $43,6 \pm 15,6$ olarak saptanmıştır. İBH hastalarının yaş dağılımı dekat cinsinden sınıflandırıldığında ise 30 yaş altında bir pik gözlenmiş, diğer dekatlarda benzer bir dağılım gözlenmiş, yedinci dekat ve sonrasında ise belirgin bir şekilde azalma saptanmıştır.

Hastalarımız cinsiyetleri yönünden değerlendirildiklerinde cinsiyete özgü insidans farklılıkları saptanmıştır. Batı popülasyonlarında kadınlarda CH'de baskınlık saptanırken ÜK'de ise genel olarak cinsiyette anlamlı farklılık bulunmadığı bildirilmiştir. Doğu coğrafyasından bildirilen çalışmalarda hem CH'de hem ÜK'de erkeklerde baskınlık olduğu rapor edilmiştir (31-32) Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise, ÜK'de erkek predominansı olduğu bildirilmiş olup, CH'de daha çok kadın predominansı bildirilmiştir (245-246). Ülkemizde yapılan çalışmalarda erkek/kadın oranı ÜK için 1,2/1, CH için 1,6/1 olarak bildirilmiştir (247). Yakın zamanlı yapılan çok merkezli bir çalışmada ise

hem ÜK, hem de CH için bu oran 1,3/1 olarak bildirilmiştir (6). Bizim çalışmamızda ÜK hastalarından %58,2'si erkek, %41,8'i kadın (erkek/kadın: 1,4), CH hastalarında ise %49,1'i erkek, %50,9'u kadın (erkek/kadın: 0,96) idi.

Sigara alışkanlığı ÜK ve CH arasındaki ilişki birçok çalışmaya konu olmuş ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Batı'da, aktif sigara kullanımı artmış CH riski ile ilişkili olarak bildirilmiş olmakla birlikte ÜK'ye karşı koruyucu bir etki sağladığı düşünülmektedir. Kadınlarda sigara içimi CH ile daha güçlü ilişkilendirilmiş ve yaşa bağımlı olduğu saptanmıştır. Genç hastalarda risk artarken yaşlı hastalarda sigara ile ilişkili bulunmamıştır (33). Yapılan çalışmalar farklı etnik gruplarda sigara içmenin rolünün farklı olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır (34). Bizim çalışmamızda sigara içmenin ÜK ve CH üzerinde istatistiksel anlamlı bir etkisi görülmedi ($p=0,721$).

İnflamatuvar barsak hastalığında klinik belirtiler hastalığın şiddeti ve yaygınlık derecesi ile orantılıdır. ÜK en sık kanlı diyare ve kronik karın ağrısı ile karakterizedir (54). Diğer semptomlar kolik tarzda karın ağrısı (kramplar), sıkışma, tenesmus, yorgunluk, bağırsak hareketlerinin sıklığının artması, mukus akıntısı, gece defekasyonlarıdır (9). CH'de tanı sırasında en sık semptomlar (hastaların %60-80'inde) karın ağrısı, kilo kaybı ve kronik ishaldir. Diğer semptomlar yorgunluk, karın ağrısı ile birlikte uzun süreli ishal, kilo kaybı ve kanamalı veya kanamasız ateş gibi semptomlardır (136). Ancak gastrointestinal sistemdeki tutulum yerine göre İBH semptomları değişebilir. İBH'de klinik prezentasyonlarla ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda 1397 hastanın dahil edildiği bir çalışmada en sık görülen semptomlar; %96 oranında rektal kanama, %93 oranında diyare, %55 oranında karın ağrısı olarak bildirilmiştir (248). Uzakdoğuda 3100 İBH hastası ile yapılan bir çalışmada en sık görülen semptom %67 oranında karın ağrısı ve %48 oranında kanlı diyare olarak bildirilmiştir (249). Ülkemizde yakın tarihte yapılan bir çalışmada, İBH'li hastalarda en sık görülen belirtiler ÜK hastalarında %91,2 oranında rektal kanama ve/veya kanlı ishal ve CH hastalarında % 81,4 oranında görülen karın ağrısıdır (247). Bizim çalışmamızda ÜK hastalarında en sık saptanan semptom %98,1 oranında diyare idi, bu hastaların %65,8'inde ise kanlı diyare mevcuttu. Diyareden sonra en sık semptom %31,0 oranında gözlenen karın ağrısı idi. CH

hastalarında da ise en sık semptom sırasıyla %69,8 oranında karın ağrısı, %66,0 oranında diyare idi. Diyare ile başvuruların ise %32,1'inin kanlı diyare ile başvurduğu saptanmış olup literatür verileri ile uyumlu idi.

Çalışmamızda diğer klinik belirtilerden olan ateş 17 (%8,1) hastada, kilo kaybı 32 (%15,2) hastada saptandı. Jiang ve ark. (250) Çin Wuhan şehrinde ülseratif kolitli hastalarda yaptıkları çalışmalarında en sık saptadıkları belirtinin diyare (%80,2), karın ağrısı (%72), kanlı mukuslu diyare (%62,5) olduğunu belirtmişlerdir. Hastaların %41'inde tenezm, %36'sında abdominal distansiyon, %27,5'inde kilo kaybı, %25'inde anemi, %11,3'ünde ateş, %4,6'sında konstipasyon tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda kilo kaybının oransal düşük olması çoğu hastanın hafif veya orta şiddette başvurması ve kısa takip süresi ile açıklanabilir. Ateş ise benzer oranda görülmüştür. Sonuç olarak çalışmamızda ve literatürde yapılan diğer çalışmalarda İBH'nin en sık görülen klinik bulguları arasında; barsak semptomlarından kanlı ve/veya mukuslu diyare ve karın ağrısı, sistemik semptomlardan kilo kaybı saptanmış olup çalışmamız literatür ile benzerlik göstermektedir.

İnflamatuvar barsak hastalığı hastalarında aktif barsak inflamasyonu, akut faz reaksiyonu ve lökosit migrasyonu ile ilişkilidir. Bu reaksiyon sonucunda serumda CRP ve dışkıda fekal kalprotektin gibi akut faz proteinleri artar. CRP 19 saatlik kısa yarı ömrü nedeniyle enflamatuvar aktivitede seri değişiklikleri gösterir (151). Fekal kalprotektin gibi inflamasyon belirteçlerinin ülkemizde her merkezde yaygın olarak çalışılmamasından dolayı plazma akut faz protein konsantrasyonlarının indirekt ölçümü olarak eritrosit sedimentasyon hızı da kullanılmaktadır. İlk 24 saatten sonra ölçülen sedimentasyon değeri hastalığın akut faz cevabının güvenilir bir göstergesidir. İnflamatuvar hastalıklarda bir diğer laboratuvar belirteci ise albümin olup negatif akut faz reaktanıdır. Sachar ve ark. (251) 77 kişilik hasta grubunda yaptıkları bir çalışmada ortalama ESR değerinin aktif hastalıkta yüksek saptandığını ancak hastalık şiddetine göre değişkenlik gösterdiğini belirtmişlerdir. ESR'nin hafif hastalıkta normal olabileceği, şiddetli hastalığa doğru gittikçe ESR değerinin de genel olarak yükseldiği saptanmıştır. Yapılan değişik çalışmalarda ESR, CRP, lökosit ve trombositlerin hastalık aktivitesi ilişkili olarak arttığı, hemoglobin ve albümin'in

de hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak azaldığı saptanmış olup, hastalık seyrinde normal sınırlarda da seyredebileceği bildirilmiştir (252-255). Bizim çalışmamızda WBC, hemoglobin, trombosit, nötrofil, lenfosit ve albümin ortalama değerleri normal saptanmış, ESR ve CRP ortalama değerleri yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda saptanan anemi, İBH'nin karakteristik özelliklerine bağlı gelişen vitamin b12, demir ve folik asit emilim bozukluğuna bağlı gelişebileceği gibi akut kan kaybına bağlı olarak da meydana gelebilir (256-257). Hipoalbumineminin hem negatif akut faz reaktanı olması hem de malabsorbsiyon sebebiyle gelişebilir.

İnflamatuvar barsak hastalığında Montreal kalsifikasyonuna göre yapılan çalışmalarda ÜK hastalarının yaklaşık %30-60'ında proktit, %16-45'inde sol taraflı kolit ve %14-35'inde pankolit olduğu bildirilmiştir (49). ÜK genelde rektumda başlar ve proksimale doğru yayılır. İnce barsaklar genelde tutulmaz nadiren inflamatuvar süreç ileuma ulaşır ve backwash ileitis görülür. ÜK'de hastalık 5 yıl sonra hastaların %10-19'unda ve 10 yılda hastaların %28'inde proksimale ilerleyebilir (49). Jiang ve ark. (250) Çin'de 10218 ÜK'li hastada yaptıkları çalışmada %70 hastada distal kolit, %22,5 hastada sol kolit, %7,3 hastada pankolit tutulumu saptamışlardır. Wang ve ark. (258) ise 3100 ÜK' li hastada yaptıkları çalışmada, hastaların %41,2'sinde distal kolit ve %25'inde sol kolit tutulumu saptamışlardır. Skrzydlo ve ark. (259) 452 ÜK'li hastada yaptıkları çalışmalarında, hastaların %45,2'sinde distal kolit, %37'sinde sol kolit, %17,5'inde pankolit saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise 158 ÜK hastasının %59,4'ünde distal kolit, %24,1'inde sol kolit, %16,5'inde ise pankolit saptanmıştır. Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamız literatür ile uyumlu olarak değerlendirilebilir.

Montreal klasifikasyonuna göre CH'de hastaların üçte birinde sadece terminal ileit, yaklaşık %50'sinde ileokolit, yaklaşık yüzde 20'sinde de kolon tutulumu olduğu saptanmıştır. Perianal hastalık CH hastalarının %25'inde hastalığın seyri sırasında görülebilir ve genellikle de kolon tutulumuyla birlikteliği mevcuttur (144). Amerikan toplumunda yapılan çalışmalarda hastaların %45,1'inde ileum, %32'sinde kolon, %18,6'sında ileokolon, %4,2'sinde üst GİS tutulumu saptanmıştır (260). İngiltere'den yapılan çalışmalarda ise hastaların

%35,5'inde ileum, %37,7'sinde kolon, %16'sında ileokolon ve %10,8'inde üst GİS tutulumu saptanmıştır (261). Norveç'ten yapılan bir çalışmada ise hastaların %27'sinde ileum, %48,5'inde kolon, %22,7'sinde ileokolon ve %1,8'inde üst GİS tutulumu saptanmıştır (262). Bizim çalışmamızda ise hastaların %50,9'unda terminal ileum+sınırlı çekum, %18,9'unda ileokolon, %22,6'sında kolon, %7,5 hastada izole üst gastrointestinal sistem tutulumu saptandı. Her ne kadar bildirilen çalışmalardaki oranlar farklı ise de genel olarak bizim sonuçlarımız özellikle batı toplumlarında bildirilen sonuçlara uymaktadır.

Ülseratif kolitli hastalar Mayo skoruna göre sınıflandırıldıklarında ilk başvuruda, hastaların %20-25'inde hafif şiddetli, %50-75'inde orta şiddetli ve %10-20'sinde de şiddetli hastalık olduğu bildirilmiştir (263). Skrzydlo ve ark. (259) Polonyada 452 ÜK'li hastada yaptıkları bir çalışmada hafif şiddetteki olguların %36,3, orta şiddetteki olguların %42,8, ciddi şiddetteki olguların %20,8 oranında olduğunu tespit etmişlerdir. Henriksen ve ark. (264) ise Norveçte 454 ülseratif kolitli hastayı kapsayan çalışmalarında; hafif şiddetteki olguların %36,3, orta şiddetteki olguların %52,4, ciddi şiddetteki olguların %13,4 oranında olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hastaların %20,9'unda hafif, %72,1'inde orta, %7,0'sinde şiddetli hastalık olduğu saptandı. Çalışmamız literatürdeki benzer çalışmalar ile kıyaslandığında her ne kadar kısmi farklılıklar mevcut ise de genel anlamda değerlendirildiğinde hastalık şiddetlerinde benzer özellikler olduğu gözlemlendi.

İnflamatuvar barsak hastalığında remisyonu devam ettirmek ve aktif hastalığı kontrol altında tutmak gelişebilecek komplikasyonlar açısından önemlidir. Komplikasyonların etkin yönetimi kaliteli bir yaşam sürmenin yanında morbidite ve mortalite oranının azalmasını sağlamaktadır. Yeni Zelanda'dan yapılan bir çalışmada hastaların %27'sinde, Avrupa'da tanı alan hastaların %26,2'sinde ve kuzey Amerikada hastaların %18,6'sında komplikasyon geliştiği saptanmıştır (260, 265-266). Çalışmamızda 36 (%17,1) hastada komplikasyon görüldü. En sık saptanan komplikasyon fistül, sonra sırasıyla striktür, ileus ve apse idi.

Ülkemizde yapılmış çalışmalarda fistül görülme oranları ÜK hastalarında %14, CH hastalarında ise %30 olarak belirtilmiştir (267). CH transmural enflamasyonla karakterize olduğundan, gastrointestinal kanal ile komşuluğu olan tüm yapılara doğru fistül gelişme eğilimi mevcuttur. Bu yüzden CH'de fistül görülme oranı ÜK'ye göre daha fazladır. Bizim çalışmamızda da %1,3'e karşın %18,9 gibi bir oranla CH hastalarında fistül gelişimi ÜK hastalarına göre daha sık olarak gözlenmiştir. Toksik megakolon görülme oranları ise ÜK için %5, CH için %1-2 oranında olarak belirtilmiştir (268). Çalışmamızda CH hastalarında toksik megakolon saptanmazken, ÜK'de hastaların sadece 1'inde (%0,6) saptandı. Bunun nedeninin çoğu hastanın hafif ve orta şiddetteki hastalık döneminde hastaneye başvurmuş olması, çalışmaya aldığımız hastalarının takip sürelerinin kısa olması, yapılmış çalışmalara göre nispeten daha az sayıda hasta olması, gerektiğinde etkin anti TNF ajanların kullanılması ve hasta uyumu olduğunu düşünmekteyiz.

İnflamatuvar barsak hastalığında barsak dışı tutulumla giden klinik durumlar kimi zaman ilk bulgu ya da şikayet olurken, kimi zaman altta yatan hastalıktan daha ciddi oranda morbiditeye neden olabilmektedir. Barsak dışı tutulum, göz, deri, ağız, eklem, biliyer traktus başta olmak üzere tüm organ sistemlerini etkileyebilir. Bunlar karşımıza oral aft, eritema nodosum, büyük eklem artrit ve episklerit şeklinde de çıkabilir. Pyoderma gangrenozum, PSK, ankilozan spondilit, üveit, böbrek ve safra taşları şeklinde de ortaya çıkabilir (269). Bu tutulumlar hastalığın aktif olduğunun göstergesidir İBH'de extraintestinal tutulum, %6-47 arasında değişen frekanslarda bildirilmiştir (214). İBH hastalarının yaklaşık 4'te birinde barsak dışı bulgu tanı konulmadan önce, %25'inde ise tanı konulduktan sonra barsak dışı tutulum saptanmaktadır. Jiang ve ark. (250) Çin'de yaptıkları çalışmalarında hastaların %2,3'ünde eklem, %1,5'inde cilt lezyonu %1,3'ünde göz tutulumu saptamışlardır. Yufang Wang ve ark. (258) Çin'de 3100 ÜK'li hastada yaptıkları başka bir çalışmada; hastaların %7,1'inde eklem, %2'sinde cilt ve %1,7'sinde göz tutulumu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda hastaların en sık barsak dışı tutulumları eklem ve göz tutulumu idi. Eritema nodozum, CH'li hastaların %15'inde ve ÜK'li hastaların ise %10'luk bir kısmında görülebilirken (231), Piyoderma gangrenozum, daha nadir,

daha şiddetli barsak dışı bulgudur ve ÜK'de CH'den daha yaygındır. Çalışmamızda eritema nodosum ve piyoderma gangrenosumu cilt tutulumu başlığı altında incelendi ve ÜK'de 3 (%1,9) hastada, CH'de 2 (%3,8) hastada olduğu saptandı.

Oral kavite İBH hastalarında, özellikle CH hastalarında sıklıkla etkilenir. Periodontit, aftöz stomatit ve daha ciddi vakalarda piyostomatitis vejetans, İBH hastalarının %10'una kadar bulunabilir (219). Çalışmamızda oral kavite tutulumu ÜK'de 7 (%4,4) hastada, CH'de 14 (%26,4) hastada olmak üzere totalde 21 (%10,0) hastada saptandı.

Göz tutulumu, eklem ve cilt tutulumlarından sonra en sık tutulan bölgedir. İBH'li hastaların yaklaşık %2-5'inde oküler belirtiler görülür (233) ve özellikle eşlik eden kas-iskelet sistemi bulguları ile ilişkilidir (218). Oküler belirtiler CH'li hastalarda ÜK'li hastalara göre daha siktir ve episklerit ve üveiti içerir (233). Çalışmamızda tüm hastalar incelendiğinde göz tutulumu ÜK'de 3 (%1,9) hastada, CH'de 5 (%9,4) hastada olmak üzere totalde 8 (%3,8) hastada mevcuttu. PSK ise ÜK'de CH'den daha sık saptanmaktadır. ÜK'li hastaların yaklaşık %2,4-7,5'inde PSK saptanabilir (240-241). Çalışmamızda ÜK'de 4 (%2,5) hastada PSK saptanmışken, CH'de hiçbir hastada PSK saptanmadı.

İBH'de medikal tedavinin amacı kısa sürede remisyonu sağlamak, yaşam kalitesini iyileştirmek, uzun süreli steroid kullanım ihtiyacını azaltmak, hastalığın ve tedavide kullanılan ilaçların komplikasyonlarını önlemektir (97). Ülseratif kolit tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar; antiinflamatuvarlar, immünsüpresifler, immünmodülatörler, antibiyotikler, nutrisyonel ve destekleyici ajanlardır. Tedavide basitten komplekse doğru etkinliği giderek artan tedavi yaklaşımı benimsenmiştir. Tedavide kullanılan ilaçlardan temel tedavi ajanı 5-ASA'dır. Tedavi yoğunlaştırıcı ajan olarak steroidler ve immunomodulatorler, kurtarıcı tedavi olarak da infliksimab ve kalsinörin inhibitörleri [siklosporin A (CsA) ve takrolimus] ve/veya cerrahi kullanılmaktadır (97). Medikal tedavi ile remisyonunun sağlanamadığı durumlarda ve sık tekrarlayan dirençli abse, fistül, ileus, malignite, toksik megakolon, perforasyon gibi komplikasyonlarda Cerrahi tedavi tercih edilebilir. Kortikosteroidlerin kısa ve uzun dönem yan etkileri ve

direnç gelişimi nedeniyle uzun dönem kullanılmaları önerilmez. Skrzydlo ve ark. (259) Polonyada 231 ÜK'li hasta ile yaptıkları bir çalışmada; hastaların %34'ünde 5-ASA, %53'ünde 5-ASA preparatlarının steroid ile kombinasyonu, %11.69'unda ise 5- ASA, steroid ve immünsüpresif ilaçların kombinasyonunun kullanıldığını belirtmişlerdir. Wang ve ark. (258) ise 3100 ÜK hastası üzerinde yaptıkları çalışmalarında, hastaların %76,2'sinde 5-ASA, %61,8'inde steroid, %2'sinde immünsüpresif tedavi, %3,8'inde ise geleneksel Çin tedavisi uyguladıklarını belirtmişlerdir.

Çalışmaya dahil edilen ÜK hastalarımızın %81'inde 5-ASA monoterapisi, %15,8'inde tiyopürin, %7'sinde ise anti TNF kullanımı olduğu, CH hastalarının ise %45,3'ünde 5-ASA monoterapisi, %47,1'inde tiyopürin, %17,0'ında da anti TNF kullanımı olduğu saptandı. Cerrahi tedavi ise ÜK hastalarının %3,8'inde CH hastalarının %15,1'inde uygulandığı saptandı. Jiang ve ark. (270) 2006 yılında yaptığı bir çalışmada 5-ASA/sülfasalazin kullanımı ÜK'de %88, steroid kullanımı %43, cerrahi tedavi %3, CH'de ise 5-ASA/sulfasalazin kullanımı %73, steroid %35, cerrahi tedavi %27 oranında saptanmış olup oranlar birebir örtüşmese de çalışmamızdaki oranlarla benzerlik göstermektedir.

İBH hastalık aktivitesi, komplikasyonlar ve/veya cerrahi tedavi nedeniyle bazı hastalarda hastaneye yatış gerektirmektedir. Çalışmamızda İBH hastalarının hastaneye yatış oranı %21,8 saptanmış olup alt grup analizinde bu oran ÜK'de %16,5 CH'de ise %37,7 olarak saptanmıştır. CH'de daha yüksek olmasının muhtemel nedeni komplikasyon oranının, şiddetli hastalık aktivitesinin oranının daha yüksek olması, karın ağrısının hastalar tarafından daha ciddi algılanması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak; bizim çalışmamızla literatürdeki hastaların epidemiyolojik özelliklerini karşılaştırmalı incelediğimizde, bizim çalışmamızda cinsiyet ve sigara içmenin hem ÜK hem de CH gelişiminde istatistiksel anlamlı bir etkinliği görülmedi. Hastalığın görülme yaşı en sık 30 yaş altında saptanmış, ancak diğer dekatlar arasında çok büyük farklılıklar görülmemiştir. Bu nedenle hemen her yaşta kanlı ishal, karın ağrısı ve/veya diğer semptomlarda İBH'nin akılda tutulması gerekmektedir. İBH şüphesi bulunan hastalarda tanı konulmasına

yardımcı olabilecek WBC, nötrofil, lenfosit, hemoglobin (anemi varlığı), pozitif akut faz reaktanlarından Sedimentasyon ve CRP, negatif akut faz reaktanlarından albümin istenmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir. Çalışmamızda İBH hastalarında hastalık tutulum yeri (CH: terminal ileit, kolon, ileokolon, izole üst gis, perianal tutulum. ÜK: distal kolit (proktit, rektosigmoidit), sol kolit, pankolit, backwash ileit) ve hastalık aktivite şiddeti (hafif, orta şiddetli) oranları literatür çalışmalarına benzer oranda saptanmıştır. Çalışmamızda barsak dışı tutulumlar (eklem, göz, deri, oral kavite) literatür ile benzer oranlarda saptanmış olup, bu tutulumların olduğu durumlarda İBH de akla gelmelidir. Çalışmamızda tek başına 5-ASA kullanımı ile kontrol altında tutulan hasta sayısının net bir şekilde yüksek olduğunu belirledik ancak daha ilerleyen dönemlerde remisyon oranlarının artırılması veya komplikasyon gelişme riskini azaltmak için tiyopürinler ve anti TNF'lerin kullanımının artacağını, henüz kullanımı yaygınlaşmamış selektif molekül adhezyon inhibitörlerinin kullanımının yaygınlaşacağını ve belki de daha ileri ve daha etkin yöntemlerin tedavide kullanılacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. İBH hastalarının %74,9'unun ÜK, %25,1'inin CH olduğu saptandı.
2. İBH görülme yaşı; Hem ÜK hem de CH'de en fazla oranda 30 yaş altında, ikinci en sık ÜK'de 3. dekatta, CH'de 4. dekatta görülmesine rağmen, oranlar birbirine yakındı. En az oranda 70 yaş ve üstünde saptandı.
3. İBH'de erkek/kadın oranı 1,3 iken alt grup analizinde bu oran ÜK'de 1,4, CH'de ise 0,96 saptandı. ÜK'de nümerik olarak erkek cinsiyet yüksek görüldüyse de, cinsiyet etkisinin hem ÜK hem de CH üzerinde istatistiksel anlamlı etkisi görülmedi
4. Tüm İBH'lerin %50,7 sigara içiyorken, ÜK'de içenler %50,0, CH'de içenler %52,8 saptandı. Hem ÜK hem de CH'de erkeklerin sigara içme, kadınların sigara içmeme oranı daha fazlaydı. Ancak siga içmenin hastalık gelişimi üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı.
5. Çalışmamızda en sık semptom 190 (%90,0) olgu ile diyare saptanırken bu hastaların 141'inin (%66,8) kanlı diyare ile başvurduğu, Karın ağrısı ile başvuranların sayısının ise 56 (%26,5) olduğu saptandı. İBH alt grup analizinde ÜK'de en sık semptom 155 (%98,1) olgu ile diyare iken CH hastalarında da ise en sık semptom 37 (69,8) olgu ile karın ağrısı idi.
6. Çalışmamızda diyare, sulu, kanlı veya mukuslu olarak ayrı ayrı incelendiğinde, en sık ilk 4 semptom sırasıyla kanlı diyare, karın ağrısı, sulu diyare ve mukuslu diyare idi.
7. Çalışmamızda sistemik belirtilerden ateş %8,1, kilo kaybı %15,2 oranında saptandı.
8. İBH hastalarının eklem, göz, cilt, oral kavite tutulumu ve PSK gibi barsak dışı farklı kliniklerle de bulgu verebileceği biliniyor. Bu yüzden bu kliniklerle başvuran hastalarda İBH her zaman akılda tutulacak tanılardan biri olmalıdır. Bizim çalışmamızda İBH hastalarında en sık oral kavite,

eklem tutulumu ve göz tutulumu saptandı. Oral aft %10,0, eklem tutulumu %9,0, göz tutulumu %3,8, cilt tutulumu %2,4, PSK %1,9 olmak üzere barsak dışı tutulum totalde %27 oranında saptandı.

9. Lab değerlerinden, WBC, nötrofil, lenfosit, trombosit, MPV, Hgb, MCV, albümin, üre, kreatinin, ALT, AST ortalama değerleri normal, ESR ve CRP ortalama değerleri ise yüksek saptandı. Nötrofil/lenfosit oranı ÜK'de 2,3, CH'de 2,0 olarak saptandı.
10. ALT, AST, üre ve kre değerlerinin İBH ile direk ilişkisi saptanmadı. Ancak ek olarak karaciğer hastalığı veya safra yolları (örn: PSK) hastalığında ve/veya börek hastalığında bu değerlerde yükselme görülmekteydi.
11. WBC, nötrofil, lenfosit, sedimentasyon, CRP hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak şiddetli hastalığa doğru gidişte yükselirken; albümin, Hgb ters oranında düşmekteydi. Çalışmamızda ESR ve CRP inflamatuvar süreçlerle daha ilişkili gözükmekteyse de, WBC, nötrofil, lenfosit, Hgb ve albüminin de inflamatuvar süreçleri ve hastalık şiddetini göstermede yardımcı olabilmektedir. Bu nedenle İBH şüphesinde bu parametrelerin istenmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir.
12. MCV değeri ise akut kan kaybına, kronik hastalık ilişkisine ve demir ve B12 emilimine göre değişmekteydi. Bu nedenle anemi saptanan hastada sadece kanamaya bağlı olduğu düşünülmeyip malabsorpsiyona bağlı demir, folat ve B12 de istenmelidir.
13. Çalışmamızda ÜK'de tutulum yeri %58,4 distal kolit (proktit+rektosigmoid), %24,1 sol kolon, %16,5 oranında pankolit saptandı. Kolon tutulumu arttıkça genellikle hastalık şiddeti artmaktaydı.
14. %7 oranında Backwash ileit saptandı.
15. Çalışmamızda CH'de %50,9 oranında terminal ileum+sınırlı çekum, %22,6 oranında kolon, %18,9 oranında ileokolon, %7 oranında üst gastrointestinal sistem tutulumu görüldü.

16. %13,2 oranında perianal tutulum görüldü, en sık kolon tutulumu ilebirlikteliği mevcuttu.
17. Çalışmamızda İBH hastalarının hastalık aktivitesi; ÜK'de %20,9 oranında hafif, %72,2 orta, %7,0 ağır şiddette saptarken, CH'de %39,6 oranında hafif, %49,1 orta, %11,3 ağır şiddette saptandı.
18. İBH hastalarının büyük çoğunluğu tek başına 5-ASA (%72) ile remisyona girdiği, bazılarının ise tyopürinler (%23,7), anti TNF (%9,5) ile ancak remisyona girebildiği saptandı.
19. Tüm tedavilere rağmen hastalarda akut veya kronik komplikasyonlar gelişebilmekte, tedavi ile remisyona girmeyebilmekte ve cerrahi tedavi gerekebilmektedir. Bu nedenlerin biri veya birden fazlası nedeniyle de hospitalizasyon gerekebilmektedir. Çalışmamızda İBH hastalarında %17 oranında komplikasyon saptandı. Bu komplikasyonlardan kaynaklı çalışmamızda cerrahi tedavi İBH'de %6,64 oranında saptandı.
20. Çalışmamızda çeşitli nedenlerle İBH hastaların 5'te 1'inden fazlası (%21,8) hospitalize edildi.
21. Bölgemizde sık görülen bu hastalıkların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin bilinmesi bu hastalıklara yaklaşımda gerek teşhis, gerek tedavi aşamalarında ve gerekse de mevcut hastaların takibinde, ortaya çıkabilecek muhtemel komplikasyonların erken saptanmasını sağlar. Kolon kanseri gibi normal popülasyona göre daha sık görülebilecek malignitelerin erken teşhisinde, bölgesel sağlık politikalarının ve sağlık harcamalarının düzenlenmesinde önem arz etmektedir ve bu konuda daha geniş çaplı, daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Geboes K, Van Eyken P. Inflammatory bowel disease unclassified and indeterminate colitis: the role of the pathologist. *J Clin Pathol* 2009; 62: 201-5.
2. Tremaine WJ. Diagnosis and treatment of indeterminate colitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2011; 7: 826-8.
3. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV Jr. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 857-863.
4. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54.
5. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2018; 390: 2769-2778.
6. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 51-7.
7. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-53.
8. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 5-36.

9. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology* 1985; 88: 1818-25.
10. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, Rankin GB, Brooks RK. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979; 77: 898-906.
11. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122: 875-80.
12. Leddin D, Tamim H, Levy AR. Decreasing incidence of inflammatory bowel disease in eastern Canada: a population database study. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 140.
13. Bitton A, Vutcovici M, Patenaude V, Sewitch M, Suissa S, Brassard P. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Québec: recent trends. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1770-6.
14. Benchimol EI, Manuel DG, Guttman A, Nguyen GC, Mojaverian N, Quach P, Mack DR. Changing age demographics of inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: a population-based cohort study of epidemiology trends. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1761-9.
15. Lophaven SN, Lynge E, Burisch J. The incidence of inflammatory bowel disease in Denmark 1980-2013: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 961-972.
16. Ghione S, Sarter H, Fumery M, Armengol-Debeir L, Savoye G, Ley D, et al. Dramatic Increase in Incidence of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease (1988-2011): A Population-Based Study of French Adolescents. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 265-272.

17. Van den Heuvel TRA, Jeurig SFG, Zeegers MP, van Dongen DHE, Wolters A, Masclee AAM, et al. A 20-Year Temporal Change Analysis in Incidence, Presenting Phenotype and Mortality, in the Dutch IBDSL Cohort- Can Diagnostic Factors Explain the Increase in IBD Incidence? *J Crohns Colitis* 2017; 11: 1169-1179.
18. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39: 690-7.
19. Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, et al. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2558-65.
20. Kim HJ, Hann HJ, Hong SN, Kim KH, Ahn IM, Song JY, et al. Incidence and natural course of inflammatory bowel disease in Korea, 2006-2012: a nationwide population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 623-30.
21. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013; 145: 158-165.
22. Ng SC, Kaplan GG, Tang W, Banerjee R, Adigopula B, Underwood FE, et al. Population Density and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Population-Based Study in 13 Countries or Regions in Asia-Pacific. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 107-115.
23. Coward S, Clement F, Benchimol EI, Bernstein CN, Avina-Zubieta JA, Bitton A, et al. Past and Future Burden of Inflammatory Bowel Diseases

Based on Modeling of Population-Based Data. *Gastroenterology* 2019; 156: 1345-1353.

24. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 322-37.
25. Yen HH, Weng MT, Tung CC, Wang YT, Chang YT, Chang CH, et al. Epidemiological trend in inflammatory bowel disease in Taiwan from 2001 to 2015: a nationwide populationbased study. *Intest Res* 2019; 17: 54-62.
26. Ng SC, Leung WK, Shi HY, Li MK, Leung CM, Ng CK, et al. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease from 1981 to 2014: Results from a Territory-Wide Population-Based Registry in Hong Kong. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1954-60.
27. Yang SK, Yun S, Kim JH, Park JY, Kim HY, Kim YH, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 542-9.
28. Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, Kaimakliotis I, Duricova D, Bortlik M, et al. Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1506-15.
29. Rönnblom A, Holmström T, Tanghøj H, Karlbom U, Thörn M, Sjöberg D. Low colectomy rate five years after diagnosis of ulcerative colitis. Results from a prospective population-based cohort in Sweden (ICURE) diagnosed during 2005-2009. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 1339-44.
30. Su HY, Gupta V, Day AS, Geary RB. Rising Incidence of Inflammatory Bowel Disease in Canterbury, New Zealand. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2238-44.

31. Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, Olen O, Benchimol EI, Lyng E, et al. Sex-Based Differences in Incidence of Inflammatory Bowel Diseases- Pooled Analysis of Population-Based Studies From Western Countries. *Gastroenterology* 2018; 155: 1079-1089.
32. Shah SC, Khalili H, Chen CY, Ahn HS, Ng SC, Burisch J, Colombel JF. Sex-based differences in the incidence of inflammatory bowel diseases- pooled analysis of population-based studies from the Asia-Pacific region. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 904-911.
33. Lakatos PL, Vegh Z, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, et al. Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1010-7.
34. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology* 2019; 157: 647-659.
35. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 808-14.
36. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2925-31.
37. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ* 2013; 185: 385-94.
38. Ng SC, Tang W, Leong RW, Chen M, Ko Y, Studd C, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut* 2015; 64: 1063-71.

39. Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 780-789.
40. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* 2011; 60: 49-54.
41. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2013; 145: 970-7.
42. Racine A, Carbonnel F, Chan SS, Hart AR, Bueno-de-Mesquita HB, Oldenburg B, et al. Dietary Patterns and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results from the EPIC Study. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 345-54.
43. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, Liao X, Higuchi LM, Fuchs CS, et al. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ* 2013; 347: 6633.
44. Cholapranee A, Ananthakrishnan AN. Environmental Hygiene and Risk of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2191-9.
45. Brant SR, Picco MF, Achkar JP, Bayless TM, Kane SV, Brzezinski A, et al. Defining complex contributions of NOD2/CARD15 gene mutations, age at onset, and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 281-9.
46. Ng SC, Tsoi KK, Kamm MA, Xia B, Wu J, Chan FK, Sung JJ. Genetics of inflammatory bowel disease in Asia: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1164-76.

47. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314: 1461-3.
48. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* 2015; 47: 979-986.
49. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI, Portela F, Cremers I, Cotter J, et al. Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 573-83.
50. Höie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1692-701.
51. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3-11.
52. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 1-23.
53. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 170: 2-6.
54. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 417-29.
55. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-

intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 239-54.

56. Higgins PD, Skup M, Mulani PM, Lin J, Chao J. Increased risk of venous thromboembolic events with corticosteroid vs biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 316-21.
57. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2014; 146: 835-848.
58. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010; 375: 657-63.
59. Spekhorst LM, Visschedijk MC, Alberts R, Festen EA, van der Wouden EJ, Dijkstra G, Weersma RK. Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15374-81.
60. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG, et al. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 348-354.
61. De Boer M, Grootenhuis M, Derkx B, Last B. Health-related quality of life and psychosocial functioning of adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 400-6.
62. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 444-54.

63. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 965-90.
64. Conrad K, Schmechta H, Klafki A, Lobeck G, Uhlig HH, Gerdi S, Henker J. Serological differentiation of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 129-35.
65. Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Chem* 2006; 52: 171-81.
66. Conrad K, Bachmann M, Stöcker W. Anti-intestinal goblet cell antibodies. Shoefeld Y, Gershwin ME, Meroni PL, editors. *Autoantibodies* (2nd ed.), Elsevier; 2006. pp. 417-422.
67. Stinton LM, Bentow C, Mahler M, Norman GL, Eksteen B, Mason AL, et al. PR3-ANCA: a promising biomarker in primary sclerosing cholangitis (PSC). *PLoS One* 2014; 9: 112877.
68. Conrad K, Chan EKL, Fritzier MJ, Humbel RL, Meroni PL, Steiner G, et al editors. *Infection, Tumors and Autoimmunity; Report on the 11th Dresden Symposium on Autoantibodies*; 2013. pp. 249-250.
69. Mahler M, Bogdanos DP, Pavlidis P, Fritzier MJ, Csernok E, Damoiseaux J, et al. PR3-ANCA: a promising biomarker for ulcerative colitis with extensive disease. *Clin Chim Acta* 2013; 424: 267-73.
70. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 982-1018.
71. Reinisch W, Reinink AR, Higgins PD. Factors associated with poor outcomes in adults with newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 635-42.

72. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 556-85.
73. Ambrosini R, Barchiesi A, Di Mizio V, Di Terlizzi M, Leo L, Filippone A, Canalis L, Fossaceca R, Carriero A. Inflammatory chronic disease of the colon: how to image. *Eur J Radiol*. 2007; 61: 442-8.
74. Roggeveen MJ, Tismenetsky M, Shapiro R. Best cases from the AFIP: Ulcerative colitis. *Radiographics* 2006; 26: 947-51.
75. Carman RD, Fineman S. The roentgenologic diagnosis of the disease of the colon. *Radiology* 1923; 1: 129–142.
76. Baldwin M, Genant J, Braver J, Morteale K. Classic signs in gastrointestinal radiology (Part 2). *Appl Radiol* 2012; 41: 29.
77. Ekeledo OJ, Scelsi C, Keshavamurthy JH. Lead pipe sign in mixed inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2017; 93: 368.
78. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57: 205-10.
79. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1443-50.
80. Woodruff JM, Hansen JA, Good RA, Santos GW, Slavin RE. The pathology of the graft-versus-host reaction (GVHR) in adults receiving bone marrow transplants. *Transplant Proc* 1976; 8: 675-84.

81. Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM, Aiello F, Brandimarte G. Inflammatory manifestations at colonoscopy in patients with colonic diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 358-65.
82. Davies NM. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1311-21.
83. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D, Farshidpour M, Charabaty A, Malhotra N, Mattar MC. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review. *World J Clin Cases* 2019 Feb; 7: 405-418.
84. Becker JM. Surgical treatment of ulcerative colitis. In: *Inflammatory Bowel Disease*, MacDermott RP, Stenson WF editors. Elsevier, New York; 1992. p.599.
85. Marshak RH, Lester LJ. Megacolon a complication of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1950; 16: 768-72.
86. Autenrieth DM, Baumgart DC. Toxic megacolon. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 584-91.
87. Trudel JL, Deschênes M, Mayrand S, Barkun AN. Toxic megacolon complicating pseudomembranous enterocolitis. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1033-8.
88. Ausch C, Madoff RD, Gnant M, Rosen HR, Garcia-Aguilar J, Hölbling N, et al. Aetiology and surgical management of toxic megacolon. *Colorectal Dis* 2006; 8: 195-201.
89. Yamada. *Gastroenterology Textbook*, 4, Volume 2.

90. De Dombal FT, Watts JM, Watkinson G, Goligher JC. Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudopolyposis, and carcinoma of colon and rectum. *Br Med J* 1966; 1: 1442-7.
91. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 789-99.
92. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, Schaid DJ, Siems DM, Lindor NM. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1998; 115: 1079-83.
93. Eaden J, Abrams K, Ekobom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 145-53.
94. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 451-9.
95. Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology* 2006; 130: 1941-9.
96. Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, Sedrak MS, McCullom NE, Bunnag AP, et al. Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1601-8.
97. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults:

American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee.
Am J Gastroenterol 2010; 105: 501-23.

- 98.** Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015; 148: 1035-1058.
- 99.** Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991-1030.
- 100.** Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Ferretti M, Brignola C, Miglioli M, Campieri M. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 93-7.
- 101.** Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997; 40: 775-81.
- 102.** Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brignola C, Ferretti M, Peruzzo S, Campieri M. Comparison of mesalazine suppositories in proctitis and distal proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 1053-7.
- 103.** Lie MR, Kanis SL, Hansen BE, van der Woude CJ. Drug therapies for ulcerative proctitis: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2157-78.
- 104.** Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK, Moayyedi P. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 601-16.
- 105.** Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: 544.

- 106.** Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3204-12.
- 107.** D'Haens GR, Kovács A, Vergauwe P, Nagy F, Molnár T, Bouhnik Y, et al. Clinical trial: Preliminary efficacy and safety study of a new Budesonide-MMX® 9 mg extended-release tablets in patients with active left-sided ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 153-60.
- 108.** Sandborn WJ, Travis S, Moro L, Jones R, Gaultier T, Bagin R, Huang M, Yeung P, Ballard ED. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology* 2012; 143: 1218-1226.
- 109.** Travis SP, Danese S, Kupcinskis L, Alexeeva O, D'Haens G, Gibson PR, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut* 2014; 63: 433-41.
- 110.** Danese S, Siegel CA, Peyrin-Biroulet L. Review article: integrating budesonide-MMX into treatment algorithms for mild-to-moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1095-103.
- 111.** Van Assche G, Manguso F, Zibellini M, Cabriada Nuño JL, Goldis A, Tkachenko E, et al. Oral prolonged release beclomethasone dipropionate and prednisone in the treatment of active ulcerative colitis: results from a double-blind, randomized, parallel group study. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 708-15.
- 112.** Campieri M, Adamo S, Valpiani D, D'Arienzo A, D'Albasio G, Pitzalis M, et al. Oral beclomethasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicentre randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1471-80.
- 113.** Lenard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, Wilson CW, Jones FA. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone

hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *Gut* 1960; 1: 217-22.

- 114.** Truelove SC, Watkinson G, Draper G. Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *Br Med J* 1962; 2: 1708-11.
- 115.** Clark M, Colombel JF, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, et al. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology* 2007; 133: 312-39.
- 116.** Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-11.
- 117.** Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
- 118.** Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 392-400.
- 119.** Seah D, De Cruz P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 482-513.
- 120.** Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, Arts J, Ferrante M, Vermeire S, Rutgeerts P. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 760-5.

121. Campbell S, Travis S, Jewell D. Ciclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 79-84.
122. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep* 2011; 63: 629-42.
123. 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: 5112.
124. Samaan MA, Pavlidis P, Digby-Bell J, Johnston EL, Dhillon A, Paramsothy R, et al. Golimumab: early experience and medium-term outcomes from two UK tertiary IBD centres. *Frontline Gastroenterol* 2018; 9: 221-231.
125. Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, Löfberg R, Hibi T, Wang T, et al. A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 400-9.
126. Habermalz B, Sauerland S. Clinical effectiveness of selective granulocyte, monocyte adsorptive apheresis with the Adacolumn device in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1421-8.
127. Andersson P, Söderholm JD. Surgery in ulcerative colitis: indication and timing. *Dig Dis* 2009; 27: 335-40.
128. Hyman NH, Cataldo P, Osler T. Urgent subtotal colectomy for severe inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48: 70-3.
129. Halfvarson J, Järnerot G. Treatment of choice for acute severe steroid-refractory ulcerative colitis is remicade. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 143-5.
130. Hurst RD, Finco C, Rubin M, Michelassi F. Prospective analysis of perioperative morbidity in one hundred consecutive colectomies for ulcerative colitis. *Surgery* 1995; 118: 748-54.

- 131.** Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 431-40.
- 132.** Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1575-80.
- 133.** Hueting WE, Buskens E, van der Tweel I, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Results and complications after ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of 43 observational studies comprising 9,317 patients. *Dig Surg* 2005; 22: 69-79.
- 134.** Tanaka M, Saito H, Fukuda S, Sasaki Y, Munakata A, Kudo H. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 281-6.
- 135.** Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, Gendre JP. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 244-50.
- 136.** Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004; 126: 1518-32.
- 137.** Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberrenne JE, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut* 2014; 63: 423-32.
- 138.** Feakins RM; British Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol* 2013; 66: 1005-26.

- 139.** Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 967-95.
- 140.** D'Haens G, Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G. The natural history of esophageal Crohn's disease: three patterns of evolution. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 296-300.
- 141.** Van Hogezaand RA, Witte AM, Veenendaal RA, Wagtmans MJ, Lamers CB. Proximal Crohn's disease: review of the clinicopathologic features and therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 328-37.
- 142.** Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1137-46.
- 143.** Farmer M, Petras RE, Hunt LE, Janosky JE, Galandiuk S. The importance of diagnostic accuracy in colonic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3184-8.
- 144.** Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1508-30.
- 145.** Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 7-27.
- 146.** European Medicines Agency. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease. June 2018.
- 147.** Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514.

- 148.** Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1415-22.
- 149.** Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 505-12.
- 150.** Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 211-22.
- 151.** Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, Pepys MB. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 351-9.
- 152.** D'Incà R, Dal Pont E, Di Leo V, Ferronato A, Fries W, Vettorato MG, Martines D, Sturniolo GC. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 429-37.
- 153.** Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lysterly D, Camilleri M, Hanauer SB. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1309-14.
- 154.** Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006; 55: 426-31.
- 155.** Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, Johnson F, Rampton DS. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 775-8.

- 156.** Geboes K, Ectors N, D'Haens G, Rutgeerts P. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 201-6.
- 157.** Marshall JK, Cawdron R, Zealley I, Riddell RH, Somers S, Irvine EJ. Prospective comparison of small bowel meal with pneumocolon versus ileo-colonoscopy for the diagnosis of ileal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1321-9.
- 158.** Marshall JK, Hewak J, Farrow R, Wright C, Riddell RH, Somers S, Irvine EJ. Terminal ileal imaging with ileoscopy versus small-bowel meal with pneumocolon. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27: 217-22.
- 159.** Hall B, Holleran G, Costigan D, McNamara D. Capsule endoscopy: High negative predictive value in the long term despite a low diagnostic yield in patients with suspected Crohn's disease. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 461-6.
- 160.** Tontini GE, Vecchi M, Neurath MF, Neumann H. Advanced endoscopic imaging techniques in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 261-9.
- 161.** Choi M, Lim S, Choi MG, Shim KN, Lee SH. Effectiveness of Capsule Endoscopy Compared with Other Diagnostic Modalities in Patients with Small Bowel Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *Gut Liver* 2017; 11: 62-72.
- 162.** Solem CA, Loftus EV Jr, Fletcher JG, Baron TH, Gostout CJ, Petersen BT, et al. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 255-66.
- 163.** Ho IK, Cash BD, Cohen H, Hanauer SB, Inkster M, Johnson DA, et al. Radiation exposure in gastroenterology: improving patient and staff protection. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1180-94.

- 164.** Israeli E, Ying S, Henderson B, Mottola J, Strome T, Bernstein CN. The impact of abdominal computed tomography in a tertiary referral centre emergency department on the management of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 513-21.
- 165.** Wise PE, Schwartz DA. The evaluation and treatment of Crohn perianal fistulae: EUA, EUS, MRI, and other imaging modalities. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 379-91.
- 166.** Maconi G, Radice E, Greco S, Bianchi Porro G. Bowel ultrasound in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 93-112.
- 167.** Holt S, Samuel E. Grey scale ultrasound in Crohn's disease. *Gut* 1979; 20: 590-595.
- 168.** Parente F, Greco S, Molteni M, Anderloni A, Maconi G, Bianchi Porro G. Modern imaging of Crohn's disease using bowel ultrasound. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 452-61.
- 169.** Melmed GY, Elashoff R, Chen GC, Nastaskin I, Papadakis KA, Vasiliauskas EA, et al. Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn's disease: a nested, case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 602-8.
- 170.** Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 481-517.
- 171.** Colombel JF¹, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 940-8.
- 172.** Present DH. Review article: the efficacy of infliximab in Crohn's disease--healing of fistulae. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 23-8.

- 173.** McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: 3459.
- 174.** Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 98-103.
- 175.** Gong J, Zhu L, Guo Z, Li Y, Zhu W, Li N, Li J. Use of thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: 81487.
- 176.** Kawalec P, Moćko P. An indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab in the therapy of TNF-failure Crohn's disease patients. *J Comp Eff Res* 2018; 7: 101-111.
- 177.** Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-95.
- 178.** Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Beckett JM, Best WR, Kern F Jr, Singleton JW. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-69.
- 179.** Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, Jesdinsky H. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-66.
- 180.** Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar JP, Talley NJ, Marshall JK, Moayyedi P. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 617-29.

- 181.** Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, Kaplan GG, Seow CH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 6: 296.
- 182.** Sutherland L, Singleton J, Sessions J, Hanauer S, Krawitt E, Rankin G, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991; 32: 1071-5.
- 183.** Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 661-73.
- 184.** Borgaonkar MR, MacIntosh DG, Fardy JM. A meta-analysis of antimycobacterial therapy for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 725-9.
- 185.** Feller M, Huwiler K, Schoepfer A, Shang A, Furrer H, Egger M. Long-term antibiotic treatment for Crohn's disease: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 473-80.
- 186.** Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, Wright JP, Winter T, Veloso FT, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 370-4.
- 187.** Yang YX, Lichtenstein GR. Corticosteroids in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 803-23.
- 188.** Seastedt KP, Trencheva K, Michelassi F, Alsaleh D, Milsom JW, Sonoda T, Lee SW, Nandakumar G. Accuracy of CT enterography and magnetic resonance enterography imaging to detect lesions preoperatively in patients undergoing surgery for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 1364-70.

- 189.** Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: 545.
- 190.** McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: 3459.
- 191.** Wang Y, MacDonald JK, Vandermeer B, Griffiths AM, El-Matary W. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 8: 7560.
- 192.** Gutierrez JC, Hwang K. The toxicity of methotrexate in male fertility and paternal teratogenicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017; 13: 51-58.
- 193.** Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. Tumor necrosis factor- α antibodies (infliximab, adalimumab and certolizumab) in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci* 2013; 9: 765-79.
- 194.** Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644-59.
- 195.** Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Kane SV. ACG Clinical Guideline: Preventive Care in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 241-258.
- 196.** MacDonald JK, McDonald JW. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: 6097.
- 197.** Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870-80.

- 198.** Chandar AK, Singh S, Murad MH, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr. Efficacy and Safety of Natalizumab and Vedolizumab for the Management of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1695-708.
- 199.** Lin L, Liu X, Wang D, Zheng C. Efficacy and safety of antiintegrin antibody for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: 556.
- 200.** Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147: 618-627.
- 201.** Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711-21.
- 202.** Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1946-1960.
- 203.** Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol* 2015; 14: 706-14.
- 204.** Ierardi E, Principi M, Francavilla R, Pisani A, Rendina M, Ingrosso M, et al. Oral tacrolimus long-term therapy in patients with Crohn's disease and steroid resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 371-7.
- 205.** Bramuzzo M, Ventura A, Martelossi S, Lazzarini M. Thalidomide for inflammatory bowel disease: Systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: 4239.

- 206.** Chun A, Chadi RM, Korelitz BI, Colonna T, Felder JB, Jackson MH, et al. Intravenous corticotrophin vs. hydrocortisone in the treatment of hospitalized patients with Crohn's disease: a randomized double-blind study and follow-up. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4: 177-81.
- 207.** Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: 3574.
- 208.** Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: 6893.
- 209.** Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.
- 210.** Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
- 211.** Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 239-50.
- 212.** Werbin N, Haddad R, Greenberg R, Karin E, Skornick Y. Free perforation in Crohn's disease. *Isr Med Assoc J* 2003; 5: 175-7.
- 213.** Nguyen DL, Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Larson DW, Fletcher JG, Becker B, et al. Similar outcomes of surgical and medical treatment of intra-abdominal abscesses in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 400-4.

- 214.** Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7227-36.
- 215.** Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4819-31.
- 216.** Trikudanathan G, Venkatesh PG, Navaneethan U. Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Drugs* 2012; 72: 2333-49.
- 217.** Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1598-619.
- 218.** Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002; 123: 714-8.
- 219.** Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 110-9.
- 220.** Bhagat S, Das KM. A shared and unique peptide in the human colon, eye, and joint detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology* 1994; 107: 103-8.
- 221.** Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 387-91.

- 222.** Orchard TR, Thiyagaraja S, Welsh KI, Wordsworth BP, Hill Gaston JS, Jewell DP. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 118: 274-8.
- 223.** Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2325-9.
- 224.** Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104: 1832-47.
- 225.** Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 963-70.
- 226.** Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML Jr. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979; 77: 914-20.
- 227.** Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 307-27.
- 228.** Miner PB Jr. Factors influencing the relapse of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1-4.
- 229.** Braun J, Sieper J. The sacroiliac joint in the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 275-87.
- 230.** Generini S, Giacomelli R, Fedi R, Fulminis A, Pignone A, Frieri G, et al. Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open

study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1664-9.

- 231.** Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine* 1976; 55: 401-12.
- 232.** Farhi D, Cosnes J, Zizi N, Chosidow O, Seksik P, Beaugerie L, Aractingi S, Khosrotehrani K. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 281-93.
- 233.** Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23: 29-34.
- 234.** Timani S, Mutasim DF. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol* 2008; 26: 265-73.
- 235.** Kugathasan S, Miranda A, Nocton J, Drolet BA, Raasch C, Binion DG. Dermatologic manifestations of Crohn disease in children: response to infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 150-4.
- 236.** Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998; 351: 581-5.
- 237.** Orchard T. Extraintestinal complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5: 512-75.
- 238.** Hughes AP, Jackson JM, Callen JP. Clinical features and treatment of peristomal pyoderma gangrenosum. *JAMA* 2000; 284: 1546-8.
- 239.** Yarur AJ, Czul F, Levy C. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1655-67.

- 240.** Fausa O, Schrupf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991; 11: 31-9.
- 241.** Wiesner RH, LaRusso NF. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1980; 79: 200-6.
- 242.** Broomé U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 31-41.
- 243.** Tischendorf JJ, Hecker H, Krüger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 107-14.
- 244.** Talwalkar JA, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 62-72.
- 245.** Basar Ö, Ertuğrul İ, Ibis M ve ark. İnflamatuvar barsak hastalıklarında ortalama tomrboist hacmi ölçümünün hastalık aktivitesi ile ilişkisi. *Yeni Tıp Dergisi* 2000; 2; 46-49.
- 246.** Tezel A, Dökmeci G, Eskiocak M, Umit H, Soylu AR. Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey. *J Int Med Res* 2003; 31: 141-8.
- 247.** Ozin Y, Kilic MZ, Nadir I, Cakal B, Disibeyaz S, Arhan M, at al. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkey. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009; 18: 157-62.
- 248.** Riegler G, Tartaglione MT, Carratú R, D'Incá R, Valpiani D, Russo MI, at al. Age-related clinical severity at diagnosis in 1705 patients with ulcerative colitis: a study by GISC (Italian Colon-Rectum Study Group). *Dig Dis Sci* 2000; 45: 462-5.

- 249.** Wang Y, Ouyang Q; APDW 2004 Chinese IBD working group. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1450-5.
- 250.** Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 158-61.
- 251.** Sachar DB, Smith H, Chan S, Cohen LB, Lichtiger S, Messer J. Erythrocytic sedimentation rate as a measure of clinical activity in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8: 647-50.
- 252.** Rodgers AD, Cummins AG. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2063-8.
- 253.** Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, Pallone F, Marcheggiano A, Iannoni C, Mariotti S. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 41-5.
- 254.** Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 661-5.
- 255.** Florin TH, Paterson EW, Fowler EV, Radford-Smith GL. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 306-11.
- 256.** Driscoll RH Jr, Rosenberg IH. Total parenteral nutrition in inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1978; 62: 185-201.
- 257.** Valentini L, Schaper L, Buning C, Hengstermann S, Koernicke T, Tillinger W, et al. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. *Nutrition* 2008; 24: 694-702.

- 258.** Wang Y, Ouyang Q, et al. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1450-5.
- 259.** Skrzydło-Radomańska B, Radwan P, Radwan-Kwiatek K. Retrospective analysis of hospital admissions of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease from semi-rural and rural regions in the Department of Gastroenterology in Lublin between 2000- 2006. *Ann Agric Environ Med* 2008; 15: 193-7.
- 260.** Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV Jr. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010; 139: 1147-55.
- 261.** Smith BR, Arnott ID, Drummond HE, Nimmo ER, Satsangi J. Disease location, anti-Saccharomyces cerevisiae antibody, and NOD2/CARD15 genotype influence the progression of disease behavior in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 521-8.
- 262.** Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1430-8.
- 263.** Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55: 1-15.
- 264.** Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Kjellevold Ø, Schulz T, et al. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 543-50.
- 265.** Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CM, Geary RB. Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype-results of a population-

based study of inflammatory bowel disease phenotype. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3082-93.

- 266.** Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Ambergen T, Odes S, Riis L, et al. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 1124-30.
- 267.** Kirat HT, Remzi F. Surgical Treatment in Inflammatory Bowel Disease. *Turkey Clinical J Gen Surg* 2009; 2: 98-107.
- 268.** Sheth SG, LaMont JT. Toxic megacolon. *Lancet* 1998; 351: 509-13.
- 269.** Agrawal D, Rukkannagari S, Kethu S. Pathogenesis and clinical approach to extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2007; 53: 233-48.
- 270.** Jiang L, Xia B, Li J, Ye M, Yan W, Deng C, et al. Retrospective survey of 452 patients with inflammatory bowel disease in Wuhan city, central China. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 212-7.