

**T. C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ESOGÜ TIP FAKÜLTESİ GASTROENTEROLOJİ  
KLİNİĞİNDE İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI  
TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN  
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Hatice HAMARAT**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2010**



**T. C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ESOGÜ TIP FAKÜLTESİ GASTROENTEROLOJİ  
KLİNİĞİNDE İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI  
TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN  
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Hatice HAMARAT**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Tülay SARIÇAM**

**ESKİŞEHİR  
2010**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI****T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,**

Dr. Hatice HAMARAT'a ait " ESOGÜ Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde İnflamatuvar Barsak Hastalığı tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif değerlendirilmesi " isimli tez çalışması Jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri başkanı

Prof. Dr. Tülay SARIÇAM  
Gastroenteroloji Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Mehmet SOYDAN  
Nefroloji Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. O. Meltem AKAY  
Hematoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .....Tarih  
ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda almış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana destek veren ve tezimin hazırlanmasında her türlü yardımı benden esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Tülay SARIÇAM'a teşekkür eder, sonsuz saygılarımı sunarım. İç Hastalıkları ve Nefroloji ABD Başkanı Prof. Dr. Mehmet SOYDAN'a, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren Hematoloji ABD Başkanı Doç. Dr. Meltem AKAY'a ve eğitimimde büyük emekleri olan İç Hastalıkları ABD' daki sayın hocalarım'a teşekkür ederim.

## ÖZET

**Hamarat H: ‘ESOGÜ Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde İnflamatuvar Barsak Hastalığı tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010.** İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH), ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH)’ni içeren gastrointestinal kanalın kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. İBH’nın daha az oranda görülen diğer bir formu ise indetermine kolittir. Bu çalışmada, 1990–2009 yılları arasında İBH tanısı alan hastaların sosyo-demografik özellikleri ve klinik özellikleri ile verilen tedavilerin retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı. Hastaların yaş ortalaması, kadın-erkek oranı, sigara kullanımı, hastalığın tipi, hastalığın yerleşim yeri tespit edildi. Hastalarda gelişen lokal ve sistemik komplikasyonlar, uygulanan tedavi tipleri ve cerrahi tedavi nedenleri değerlendirildi. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde 1990 ile 2009 yılları arasında 144 ÜK, 73 CH ve 20 İK hastası takip edildi. İBH tanısının 1990’dan 2009’a kadar olan sürede artış gösterdiği ve 2005-2009 yılları arasında CH tanısının ÜK’e göre anlamlı düzeyde arttığı saptandı. ÜK’li hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 37 yıl idi. Hastaların %49,7’sinde rektosigmoid ve inen kolon tutulumu, %31,5’inde pankolit tablosu mevcuttu ( $p<0.01$ ). ÜK hasta grubunda sistemik komplikasyon olarak bir hastada eritema nodosum, üç hastada sakroileit, üç hastada primer sklerozan kolanjit, bir hastada da malign dönüşüm görüldü. Crohn hastalığı tespit edilen hastaların yaş ortalaması 35 yıl idi. Hastaların %34’ünde kolon, %64,2’sinde ince barsak tutulumu saptandı. CH grubunda sistemik komplikasyon olarak dört hastada üveit, beş hastada sakroileit görüldü. 165 hasta monotedavi (5-ASA), 19 hasta kombine tedavi alıyordu. Sonuç olarak çalışmamızda son yıllarda İBH tanı sıklığının arttığı; özellikle ÜK’li hastalarda hastalık aktivite değerlendirmesinde klinik ve akut faz yanıtının yeterli olduğu; kolonoskopik değerlendirmelerin her aktivasyon döneminde yapılmasının gerekmediği gösterilmiştir. Bulgularımız İBH’lı hastaları remisyona sokma ve remisyon idame tedavisinde halen klasik yaklaşımın önemli olduğunu; literatür verileri eşliğinde biyolojik ajanlarında endikasyon doğduğunda kullanılmasının gerektiğini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İnflamatuvar Barsak Hastalığı, Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı.

## ABSTRACT

**Hamarat H: 'The Retrospective Evaluation of Inflammatory Bowel Disease Patients in Gastroenterology Clinic of Eskişehir Osmangazi University Medical Hospital. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Internal Medicine, Eskisehir, 2010.**

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic gastrointestinal illness including ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). A less common form of IBD is indeterminate colitis. In this study, we aimed to investigate social-demographic and clinical features and management strategies in patients diagnosed as IBD between 1990-2009, retrospectively. Mean ages, female/male ratios, smoking, types of the diseases, localizations of the disease were determined. Local or systemic complications, treatment strategies and causes of surgical treatments were evaluated. In Gastroenterology Clinic of Eskişehir Osmangazi University Medical Hospital 144 patients with UC and 73 patients with CD and 20 patients with İK underwent clinical observation between 1990-2009. IBD diagnosis has been increased from 1990 to 2009 and CD has been significantly increased compared to UC. Mean age in patients with UC was 37 years. 49,7% of patients had rectosigmoid and descending colon involvement, 31,5% patients had pancolitis ( $p < 0.01$ ). Erythema nodosum in one patient, sacroileitis in 3 patients, primary sclerosing cholangitis in 3 patients, and malignant transformation in one patient was determined as systemic complications in UC patient group. Mean age was 35 years in patients with CD. Involvement of colon and small intestine was determined in 34% and 64,2% patients, respectively. Üveitis in 4 patients, sacroileitis in 5 patients were determined as systemic complications in CD group. 165 patients were treated by monotherapy (5-ASA), 19 patients were given combination therapy. As a result; in our study we have showed that IBD diagnosis has recently been increased, while clinical evaluation and acute phase response are adequate for disease activity assessment, especially in UC. Colonoscopic evaluation is not necessary in all activation periods. Our results supports that therapy for obtaining remission and maintenance therapy are still the classical approaches in patients with IBD while biological agents can be used when indicated in view of the data in the literature.

**Key Words:** Inflammatory bowel disease, Ulcerative Colitis, Crohn Disease.

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	3
2.1.1.Tanım	3
2.1.2.Epidemiyoloji	3
2.1.3.Etiyoloji	4
2.1.4.Patogenez	7
2.1.5.Klinik	10
2.1.6.Sınıflandırma	13
2.1.7.Laboratuvar	16
2.1.8.Tanı	17
2.1.9.Radyoloji	17
2.1.10.Patoloji	20
2.1.11.Ayırıcı Tanı	22
2.1.12. Komplikasyonlar	24
2.1.13. Tedavi	26
2.1.14.İBH Tedavisinde Diğer İmmünoşüpresifler	30
2.1.15.İBH Tedavisinde Diğer İmmünomodülatörler	30
2.1.16.İBH Tedavisinde Gelecekte Kullanılabilecek İmmünomodülatörler	30
2.1.17.İBH Tedavisinde Kullanılan Ajanlar	31
2.2.Ekstraintestinal Bulgular	31
2.2.1.Ekstraintestinal Bulguların Patogenezi	32



3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇLAR	89
KAYNAKLAR	93

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ASCA	Anti- Saccharomyces cerevisiae
AST	Aspartat Transaminaz
5-ASA	5-Aminosalisilat
AZA	Azatiopürin
CARD 15	Caspase Activation and Recuritment Domain
CDAI	Crohn Hastalığı Aktivite İndeksini
CH	Crohn Hastalığı
EAI	Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi
IL-4	İnterlökin-4
IL-10	İnterlökin-10
IL-1 ra	IL-reseptör antagonistleri
İK	İndetermine Kolit
İBH	İnflamatuvar Barsak Hastalıkları
MMIF	Makrofaj Migrasyon İnhibitor Faktörü
NSAİİ	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
P-ANCA	Peri-Anti nötrofil sitoplazmik antikor
TNF	Tümör nekroz faktör
Th2	T helper 2
TPN	Total parenteral nütrisyon
ÜK	Ülseratif Kolit

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
2. 1. İBH etiyolojisinde genetik, çevresel ve konakçı immün cevap faktörleri	5
2. 2. İBH' da inflamatuvar mediyatörler ve immün hücreler	8
2. 3. İBH' de sitokinlerin etkisi	9
2. 4. Ülseratif pankolitin Baryum Enema grafisi	18
2. 5. Striktürleri olan CH'nin Baryum Enema grafisi	18
2. 6. İBH'nin tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları	26
2.7. İBH'lı hastaların 5 yıllık periyotlarda ki yeni vaka tanı sayısı	39

## TABLOLAR

	Sayfa
2. 1. Crohn Hastalığında Klinik Özelliklerin Sıklığı	12
2. 2. Ülseratif kolitte Truelove – Witts Sınıflaması	14
2. 3. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi	15
2.4. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının ayırıcı tanısı	22
4. 1. İBH'lı hastaların demografik özellikleri	38
4. 2. İBH'lı hastaların 5 yıllık periyotlarda ki yeni vaka tanı sayısı	39
4. 3. ÜK ve CH'lı hastaların 5 yıllık tanı konma sıklığının istatistiksel analizi	40
4. 4. İK ve CH'lı hastaların 5 yıllık tanı konma sıklığının istatistiksel analizi	40
4. 5. İK ve ÜK'li hastaların 5 yıllık tanı konma sıklığının istatistiksel analizi	41
4. 6. İBH'lı hastalarda sigara kullanımı öyküsü ve tanı yaşı.	41
4. 7. İBH'lı hastaların ilaç kullanımı hikâyesinin dağılımı	42
4. 8. İBH'lı hastaların aile öyküsü dağılımı	42
4.9. İBH'lı hastaların geçirilmiş enfeksiyon öyküsü dağılımı	43
4.10. İBH'da tanı öncesi geçirilen operasyonların dağılımı	43
4.11. İBH'lı hastalara eşlik eden Kronik Hastalıkların dağılımı	44
4.12. İBH hastalarının Geliş şikayetlerinin dağılımı	45
4.13. İBH' hastaların intestinal tutulum yerlerinin dağılımı	46
4.14. İBH'da intestinal tutulum yerine göre geliş şikayetleri	47
4.15. İBH hastalarının endoskopik bulgularının dağılımı	48
4.16. İBH'lı hastaların tanı anındaki Kolonoskopik aktivitesi	49
4.17. İBH'lı hastaların Kolonoskopik aktivite fazları sırasındaki Laboratuar bulguları değerleri karşılaştırması.	50
4.18. ÜK'li hastaların tanı anındaki Klinik Hastalık Aktivitesi	51
4.19. CH'lı hastaların tanı anındaki Klinik Hastalık Aktivitesi	51
4.20. Kolonoskopik Aktivite fazları ile Klinik Hastalık Aktivitelerinin karşılaştırılması(ÜK ve CH).	51
4.21. İBH'lı hastaların tanı,takip ve aktivasyon zamanında bakılan	

gaitada amip varlığının dağılımı.	52
4.22. İBH'lı hastalarda P-ANCA ve ASCA dağılımı.	53
4.23. ÜK ve CH'lı hastalarda P-ANCA ve ASCA dağılımı	53
4.24. ÜK ve İK'li hastalarda P-ANCA ve ASCA dağılımı	54
4.25. CH ve İK'li hastalarda P-ANCA ve ASCA dağılımı.	54
4.26. P-ANCA negatif, pozitif ile ASCA negatif, pozitif hastaların intestinal tutulum yerlerinin dağılımı.	55
4.27. İBH'lı hastaların tanı ve atak sırasında hastanede yatış süreleri.	55
4.28. İBH'lı hastaların tromboemboli öyküsü ve tutulum yerlerinin Dağılımı	56
4.29. Tromboemboli öyküsü olan İBH hastalarının koagülan markırları	56
4.30. Tanı ve takip sırasında Vitamin B12 eksikliği saptanan hastalar	57
4.31. Tanı, takip ve aktivasyon döneminde DEA saptanan hastaların dağılımı.	57
4.32. İBH'lı hastalarda KMD dağılımı	58
4.33. İBH'lı hastalarda atak sıklığı dağılımı	58
4.34. İBH'lı hastalarda extraintestinal bulguların varlığı	59
4.35. İBH hastalarda görülen extraintestinal bulguların dağılımı	60
4.36. İBH'lı hastalarda takip süreleri ve hastalık dağılımı	61
4.37. Hastaların takip sürelerine göre poliklinik kontrol sıklığı	61
4.38. Hastaların takip sürelerine göre kolonoskopi yapılma sıklığı	62
4.39. İBH'lı hastaların takip sürelerine göre aktivasyon dönemindeki biopsideki inflamasyon durumu	62
4.40. Takip sürelerine göre İBH hastalarının aktivasyon dönemindeki laboratuvar bulguları	63
4.41. Takip sürelerine göre İBH'lı hastalarda gelişen komplikasyonların dağılımı.	64
4.42. Takip sürelerine göre İBH'lı hastaların aldığı tedavilerin dağılımı	65
4.43. Takip sürelerine göre İBH'lı hastaların aldığı mono-kombine tedavi dağılımı	66
4.44. Takip sürelerine göre İBH hastalarının cerrahi yapılma sıklığı	67

## 1.GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal kanalın çeşitli bölge ve katmanlarını tutabilen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik inflamatuvar hastalıklardır. Ülseratif kolit (ÜK), Crohn hastalığı (CH) ve her ikisinin arasında yer alan indetermine kolit (İK) bu grupta yer alır. İnflamatuvar barsak hastalıklarının etiyojisinden genetik, çevresel ve konakçı immün cevabı gibi faktörler sorumludur (1). İBH için en önemli risk faktörü pozitif aile hikâyesidir. İBH' nın tanısı ve ÜK ile CH ayırıcı tanısı endoskopik, radyolojik, histopatolojik incelemeler, laboratuvar testleri, hasta ve aile öyküsü ile yapılmaktadır ancak %10- 15 vakada tam bir sınıflama yapmak mümkün olmamaktadır. Bu durum İndetermine kolit olarak adlandırılır ve iki hastalığın ayırt edilemediği durumlarda kullanılan bir terimdir. Ülseratif kolitteki inflamatuvar cevap genellikle mukoza ve submukozaya sınırlıyken Crohn hastalığındaki inflamasyon, mukozadan serozaya kadar tüm duvar boyunca yayılır. Crohn hastalığı en sık olarak distal ince barsak ve kolonu tutar ancak gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinde de görülebilir. İnflamatuvar barsak hastalığının medikal tedavisinde, hastanın Ülseratif kolit ya da Crohn hastalığı olup olmadığını bilmek önemli fark yaratmamakla birlikte prognoz ve komplikasyonlar açısından her iki durum arasında önemli farklılıkları vardır. Bu nedenle Crohn hastalığı ile Ülseratif kolitin ayırt edilmesi özellikle hastaların cerrahi tedavisi söz konusu olduğunda büyük önem taşımaktadır. Çünkü Ülseratif kolit için kolektomi oldukça küratif bir operasyondur.

İBH' nın yıllık insidansı 3- 15/100.000 ' dir. İnsidans, her iki hastalık için erkek ve kadında aynıdır. Hastalığın en sık görüldüğü yaş dönemi 2- 3. dekattır; ikinci peak ise 6- 7. dekatta olmaktadır (2- 5).

İBH' da hastalık aktivitesi klinik, endoskopik, histopatolojik ve laboratuvar bulgularına göre tesbit edilir. Laboratuvarında lökositoz, trombositoz, hipoalbuminemi, sedimentasyon hızı, C- reaktif protein en sık ölçülen parametrelerdir. Kronik hastalığa, kan kaybına veya malabsorbsiyon sonucunda gelişmiş olan demir, folik asit veya vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi gelişebilir. *Anti-Saccaromyces cerevisiae* (ASCA) Crohn hastalığında, *Peri-Anti nötrofil sitoplazmik antikor* (P-ANCA) pozitifliği ise Ülseratif kolitte daha sık saptanmaktadır. İBH' lı hastaların

ÜK ile CH arasındaki ayırıcı tanısında bu iki serolojik marker birlikte kullanılmaktadır (3).

İnflamatuvar barsak hastalıkları primer olarak barsağı tutabildiği gibi, diğer organ sistemlerindeki bulgular ile de beraber olabilir. İBH'nın % 21-36 'sında extraintestinal bulgular ortaya çıkar (2).

İBH' da toksik megakolon, kanama, perforasyon, darlık, fistül, malignite gibi lokal komplikasyonlar görülebilir.

İBH' nın tedavisinin amacı, semptomatik iyileşmenin sağlanması, inflamasyonun azaltılması, hastanın beslenmesinin düzeltilmesi ile remisyona ve devamlılığının sağlanmasıdır. İBH tedavisi planlanırken, hastalığın anatomik lokalizasyonu, hastalık aktivitesi ve hastalık süresi, hastanın tolerabilitesi, hastalığın daha önce uygulanan tedavilere verdiği yanıt da göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmada amaç inflamatuvar barsak hastalığı tanısı ile kliniğimizde takip ettiğimiz hastaların epidemiyolojik özellikleri, muhtemel etiyolojik etkenler, tanı, aktivasyon ve remisyona döneminde ki klinik, laboratuvar, endoskopik özellikleri, ÜK ve CH' nı ayırmada tanısal önemi olan serolojik markerları, extraintestinal bulgularını, komplikasyonlarını, tedavi etkinliğini, tedavi süresi ve tedaviye bağlı yan etkilerin araştırılması, takip aşamasındaki endoskopik işlem sıklığı ve gerekçeleri, extraintestinal bulgularla farklı kliniklere başvurup daha sonra intestinal tutulumu olanları retrospektif bir değerlendirme ile araştırmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

#### 2.1.1. Tanım

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (İBH), klasik olarak Ülseratif kolit (ÜK), Crohn hastalığı (CH) ve her ikisinin arasında yer alan İndetermine kolit (İK)'i içeren gastrointestinal sistemin değişik bölge ve katmanlarını tutabilen kronik inflamasyonla karakterize hastalıklardır(6).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

İnflamatuvar barsak hastalığının insidansı dünyanın değişik bölgeleri arasında ve aynı bölge içinde popülasyonlar arasında farklılık gösterir (7-9). Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde en yüksek insidansa sahiptir. Türkiye'de İBH Derneği Veri Tabanına göre CH prevalansı 7.7/100.000, ÜK prevalansı 25.5/100.000 olarak bulunmuştur(10). Norveç'te ÜK ve CH'nın yıllık insidansları 100.000'de 12,8 ve 5,8 olarak tespit edilmiştir (11-12). Kanada'nın orta kesimlerinde bu oranlar 14.3/100.000 ve 14.6/100.000 olarak bulunmuştur (13). Japonya'da ÜK ve CH'nın yıllık insidansları çok düşük olup sırasıyla 1.95/100.000 ve 1.2/100.000 olarak bildirilmektedir(14-15). İsrail'de yapılan çalışmalarda, inflamatuvar barsak hastalıklarının Asya-Afrika'da doğmuş Yahudilerde Avrupa-Amerika'da doğmuş Yahudilerden daha az sıklıkta ortaya çıktığı, ancak farkın ilerleyen yıllar içerisinde azaldığı (9-16), hatta Crohn hastalığı için kaybolduğu tespit edilmiştir (17). Avrupa ülkelerine yerleşmiş güney Asya'lı göçmenlerde ÜK insidansının artarak Avrupalılardaki oranlara ulaşmasına karşın CH sıklığında önemli bir değişiklik olmamıştır (18). İlerleyen yıllar içerisinde sıklık oranları, teşhis imkânlarının artması ile paralel olarak artmıştır. Bu artış önce ÜK'te, sonra CH'da olmuştur (19). A.B.D.'nin Minnesota eyaletinde ÜK insidansının 1970'li yıllara kadar giderek arttığı, sonra durduğu belirlenmiştir (20).

Şehirlerde yaşayanlar, kırsal kesimdekilere göre inflamatuvar barsak hastalıklarına daha fazla yakalanırlar. Sosyoekonomik durumu iyi, sedanter yaşantılı ve kapalı ortamlarda çalışanlarda açık havada beden gücü ile çalışanlara göre daha sık ortaya çıktığı müşahede edilmiştir. Yurdumuzun Trakya bölümünde ülseratif kolitin



kırsal kesimdeki prevalansı 2.18/100.000, şehir kesiminde 5.87/100.000 olarak tespit edilmiştir (21).

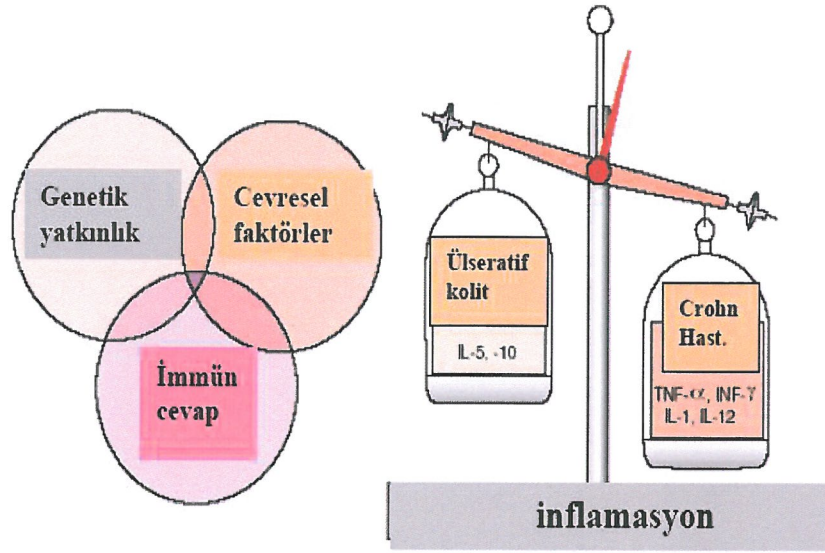
İnflamatuvar barsak hastalıkları en çok 20–29 yaşları arasında ortaya çıkar (11,12,22). 60–80 yaşları arasında ikinci bir pik yapar. Ancak ikinci pik ilkinden siliktir. Hastalığın genç yaşta ortaya çıktığı kişilerde genetik yatkınlığın, ileri yaşlarda ortaya çıkan kişilerde çevresel faktörlerin ağır bastığı belirtilmektedir. İnflamatuvar barsak hastalıkları her iki cinsiyette de kabaca eşit oranlarda görülmekle birlikte ÜK erkeklerde, CH kadınlarda biraz daha fazladır (22–23).

### 2.1.3. Etiyoloji

Epidemiyolojik verilere göre, inflamatuvar barsak hastalıkları etyopatogenezinde çevresel faktörlerin ve genetik yatkınlığın önemli bir yeri olduğu söylenebilir (24). Her iki hastalığın da özgül nedeni veya nedenleri bilinmemekle birlikte patolojik bulgular antijenik uyarıya karşı süregen immünolojik cevabın rolü olduğunu göstermektedir (25).

Yıllarca hastalığın nedeni olarak başta klamidyalar, listerya monositogenez, mikobakteriyum paratuberkülozis, reovirüsler, paramiksovirüsler olmak üzere çeşitli mikroorganizmalar suçlanmış ancak kanıtlanamamıştır. Son zamanlarda hastalığın normal flora ortamında mukozal epitelyum bariyerinin bozulması sonucu mukozal immün sistemin uygunsuz ve süregen biçimde aktive olması ile geliştiği düşünülmektedir. Uygunsuz cevabın oluşmasında muhtemelen hem mukoza epitelinin bakterilere karşı engelleme işlevinin bozulması hem de mukozal immün sistem cevabının bozulması rol oynamaktadır (26).

İBH'nın genetik ve ailevi özellikleri, infeksiyon ajanları ile ilişkilerini araştıran çalışmalar, immünolojik çalışmalar ve iltihabi tepkilerin oluşumu ve şiddeti ile ilgili çalışmalar hem hastalığın patogenezinin anlaşılmasına yardımcı olmakta hem de yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine önemli katkı sağlamaktadır (25–27) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. İBH etiyolojisinde genetik, çevresel ve konakçı immün cevap faktörleri- Baykal ve ark. (29)'ından alınmıştır.

**a-Genetik Faktörler:** İnsanlarda yapılan çalışmalarda genetik faktörlerin İBH patogenezinde önemli olduğunu telkin eden bulgular elde edilmiştir. Bunlar ÜK ve CH' nin insidans ve prevalansının farklı toplumlarda farklı olması, Crohn hastalarının birinci derecedeki akrabalarında CH'ği riskinin normal nüfusa göre 4–20 kat daha fazla olması, İBH' nin tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre daha fazla olması (CH'nin tek yumurta ikizlerindeki birlikteliği %30–67 iken çift yumurta ikizlerindeki birlikteliği %4'tür ), aynı ailede hastalığın tipinin ve yerinin benzerlik göstermesi şeklinde özetlenebilir (27).

Mikrosatellit DNA markırları ile CH'lu hastaların akrabalarında yapılan çalışmalarda kromozom 16'da sadece CH için özgül genetik geçiş lokusu(linkage) bulunduğunu, Tümör nekroz faktörü (TNF) mikrosatellit haplotipi ile Crohn hastalığı arasında güçlü bir ilişkinin varlığı ortaya konmuştur. CH'den sorumlu bulunan 16. kromozomdaki genin sitoplazmik bir protein olan NOD2 veya CARD 15'i (caspase activation and recruitment domain) kodlayan gen olduğu tesbit edilmiştir. Bu proteinin başlıca etkisi makrofajlar üzerinde eksprese olarak bakteriyel lipopolisakkaridler için sitozolik bir taşıyıcı reseptör gibi davranmasıdır. Bu proteinler özellikle NOD2 hücre içi endotoksinlere bağlanarak nükleer faktör kapa-B'nin aktivasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca makrofajların apoptozisini arttırmaktadır ve

inflamatuvar sitokinlerin üretilmesine yol açmaktadır. Variant NOD2 homozigot olan kişilerde CH' na yakalanma riski 20 kat artmaktadır. Bununla birlikte homozigot NOD variantları CH'larının sadece yaklaşık %20'sinde bulunmaktadır (28). Homozigot CARD15 gen mutasyonuna sahip bazı bireylerde ise hastalık oluşmamaktadır. Öte yandan Tunus'ta yapılan bir çalışmada NOD2/CARD 15 varyantları ile yapılan bir çalışmada bu gen varyantının Avrupa ve Amerika'dan daha düşük olduğu ve CH ile de ilişkili bulunmadığı bildirilmiştir. Bu bulgular da CH'deki gen mutasyonlarının toplumdan topluma farklı olabileceğini düşündürmektedir (30). Kromozom 16'daki NOD2/CARD15 geni ayrıca hücre adezyonu ve interlökin-4 (IL-4) reseptörleri ile ilgili genlerdir (31).

Ülseratif kolit'te genetiğin rolü daha az belirgindir. ÜK'te tek yumurta ikizlerinde birlikte hastalık oranı %13, çift yumurta ikizlerinde ise %2 bulunmuştur(32). Ülseratif kolite özgül genetik geçiş lokusunun kromozom 3,5,7,12'de bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca genetik çalışmalar daha birçok genin İBH'nın başka birkaç genomik bölge ile de ilişkili olduğunu telkin etmiştir. Ülseratif kolitte interlökin-1 reseptörlerinde mutasyon tesbit edilmiştir (31,33).

**b-Çevresel Faktörler:** Çevresel faktörlerin İBH' nin oluşumuna etkileri tam olarak bilinmemektedir. Anne sütü ile beslenme, oral kontraseptifler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, prenatal olaylar, diyet, çocukluk çağı enfeksiyonları, sigara, hijyen, bakteriyel, viral ya da paraziter enfeksiyonlar, meslek, psikolojik faktörler ve diğer çevresel faktörler İBH' nin ortaya çıkmasına veya alevlenmesine yol açabilir (34).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) hastalığın alevlenmesine yol açabilirler. NSAİİ' lerin, prostanooidlerin azalması, lökosit adheransı ve migrasyonunun arttırılması ile intestinal bariyeri değiştirerek etkili oldukları düşünülmektedir.

Sigara içenlerde ÜK görülme sıklığının içmeyenlere göre daha az olduğu bildirilmektedir. Sigarayı bırakanlarda ise ÜK alevlenebilir. İçilen sigara sayısının artışı ile orantılı olarak ÜK gelişme riski azalır. Nikotinin, IL-10 üretimini engelleyerek Th2 fonksiyonları üzerine inhibitör etki gösterdiği kabul edilmektedir. Sigara içiminin hücresel ve hümmoral immün sistemi etkilediği ve kolondaki mukus salgısını arttırdığı gösterilmiştir. Crohn hastalığında ise tam tersi bir durum vardır.

Sigara içimi CH' de risk arttırıcı bir etki göstermektedir. Nikotinin vasküler prostasiklin yapımını baskılayarak Crohn hastalığında en erken görülen lezyon olan mikrotrombüs oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (35–37).

Erken yaşlarda yapılan apendektominin ÜK sıklığında azalmaya, CH' de ise risk arttırıcı etkiye neden olduğu ileri sürülmektedir. Barsak florasının yapısı da İBH' nin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (38). Geniş spektrumlu antibiyotikler ve probiyotikler hastaların belirli bir grubunda yararlı olmaktadır (39,40).

Bazı enfeksiyöz ve paraziter ajanların İBH' nin etiolojisinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bakteriler doğrudan etkili olabileceği gibi salgıladıkları toksik faktörler, enzimler veya sitokinler aracılığıyla da etki yapabilirler. Kızamık virüsü başta olmak üzere bazı virüsler, mikobakteriler, *E. koli* suşları, campilobakter, yersinia, salmonella şigella ve *E. Histolitika'nın* İBH etiolojisinde rol alabileceği düşünülmektedir (41–43).

#### 2.1.4. Patogenez

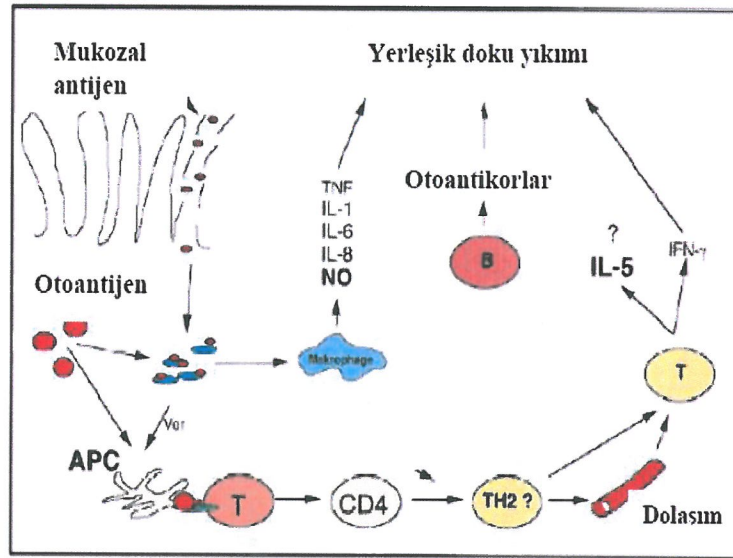
İnflamatuvar barsak hastalığı, Bve T hücrelerinden oluşan mikst hücresele infiltrasyonla karakterizedir. B hücreleri genellikle ülser bölgelerine yakın yerleşir. T hücreleri ise granülomlar etrafında ve Crohn lezyonlarının bulunduğu submukozal alanlarda yer alır.

İBH' de hastalık mekanizmasını tetikleyen olaylar çok değişkendir. Luminal toksinler ve enfeksiyöz ajanlar genetik olarak hassas kişilerde mukozal bariyeri geçerek inflamasyonu başlatırlar. Altta yatan nedene bağlı olmaksızın kolonik hasarda organın yanıtı hemen hemen aynıdır (44).

**a-İmmün Cevap ve Sitokinler:** Genetik, çevresel ve diğer faktörler mukozal immün cevapta devam eden bir aktivasyona yol açarlar (45).

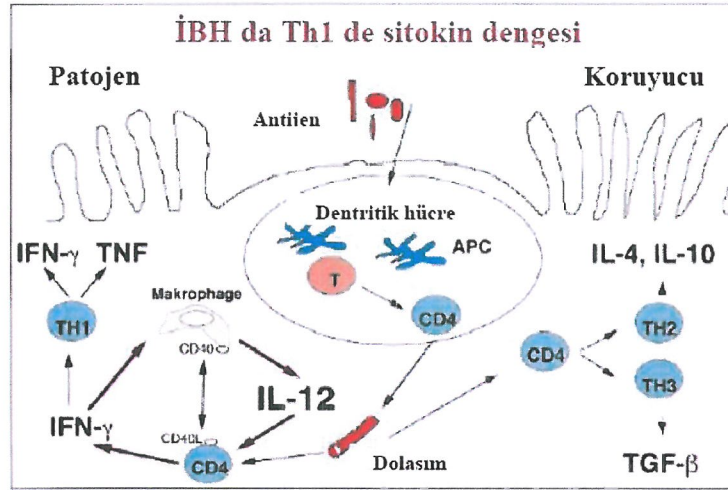
Crohn hastalığında mukozada hücre infiltrasyonu hakim olarak Th1,CD4+ lenfositlerden oluşur. CH' da mukoza engelinin bozulması ile epiteli geçen antijenler, antijen sunan hücreleri (dentritik hücre gibi) aktive ederler bu da Th1 hücrelerin uyarılmasına sebep olur. Uyarılan Th1 hücrelerden salgılanan interferon gama makrofajları uyarır, uyarılan makrofaj güçlü birer inflamatuvar sitokin olan TNF alfa, IL–1, IL–6 salgılar. Ayrıca uyarılan makrofajdan salgılanan IL–12, IL–18, Makrofaj migrasyon inhibitör faktörü (MMIF) Th1 hücrelerini tekrar uyararak CH' da kendi

kendini devam ettiren iltihabi bir döngü oluşmasına yol açar (Şekil 2.2). Antijen sunan hücrelerin (dentritik hücreler gibi) uyarılması CH' da Th1 hücrelerinin, ÜK' te ise atipik Th2 hücrelerin farklılaşımına yol açar. Bu fonksiyonlar İBH lokusunun (IBD1 lokusu) bir ürünü olan NOD' genini kodlayan gen hattında mutasyon gibi genetik faktörler ve bazı çevresel faktörlerle değişebilmektedir (27,46). İmmün hücrelerin uyarılması sonuçta kemokinler, büyüme faktörleri, prostoglandin ve lökotrienler, araşidonik asid metabolitleri ve reaktif oksijen metabolitleri gibi nonspesifik immün mediatörlerin açığa çıkmasına sebep olur (27,32) (Şekil 2,3).



Şekil 2.2. İBH' da inflamatuvar mediyatörler ve immün hücreler-Baykal ve ark. (29)'ından alınmıştır.

Monosit ve makrofajlardan salgılanan IL-12, CD4 hücrelerinin Th1 hücrelerine farklılaşmasına neden olur. IL-12' ye karşı geliştirilmiş antikorların verilmesi ile de hayvanlarda kolitin iyileştirildiği gösterilmiştir (47).



Şekil 2,3. İBH' de sitokinlerin etkisi- Baykal ve ark. (29)

ÜK' te esas olarak humoral kısmen de hücreli immünite patogenezi de rol oynar. ÜK' te mukozada plazma hücrelerinde artış ve IgG sentezinde artış olur. Antikor antijen kompleksinin oluşması ile kompleman aktive olur (32). CH' dan farklı olarak ÜK' te 40-kd epitelyal antijenlere karşı antikor cevabının görülmesi, 40-kd epitelyal antijenin sadece kolon, safra kanalı ve deride görülmesi, ÜK' in diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği ÜK' inde bir otoimmün hastalık gibi görülmesine sebep olmuştur (48). ÜK' li hastaların %60-85'inde p-ANCA pozitif bulunmaktadır (49).

Aktive olmuş monosit ve makrofajlardan salgılanan IL-1 ve TNF alfa, İBH' da mukozadaki iltihabi tepkinin yoğunluğunu artırmaktadır, ayrıca bağırsaklardaki makrofaj, nötrofil ve düz adele hücrelerini de uyarak prostoglandin, proteaz ve diğer soluble iltihabi mediatörlerin yapımını artırarak iltihabi tepkiye ve hasara yol açarlar (50). CH' da Th1 aktivasyonu INF gama aracılığı ile olur. INF gama, villöz atrofi ve kript hiperplazisi yapar. Uyarılmış makrofajlardan salgılanan TNF alfa granülom oluşumuna yol açan bir sitokin olup CH' nın patogenezi de muhtemelen önemli bir role sahiptir (51). CH' nın tedavisinde de IL-1, IL-6 ve TNF alfanın iltihabi tepkideki merkezi rolü dikkate alınarak bu sitokinlerin baskılanmasına yönelik stratejiler geliştirilmiştir. IL-1 doğal olarak endojen IL-reseptör antagonistleri (IL-1 ra) tarafından kontrol altında tutulur ve durdurulurlar. Deneysel olarak IL-1 ra' lerinin verilmesi ile kolitin hafiflediği gösterilmiştir (52). TNF alfa

aktivitesinin antiTNF alfa antikoru ile engellenmesi CH' de faydalı sonuçlar vermektedir (53,54).

İBH' de enterik inflamasyon ve toksinlerin etkisi ile nonspesifik intestinal inflamasyon oluşur. Mukozal permeabilite artışı ile toksik bakteriyel ürünler emilir, bunun sonucunda da lokal doku hasarı başlamış olur. Genellikle bu durumda gelişen hasar genetik yatkınlığı olmayan kişilerde inflamatuvar yanıtla önlenir ve mukozal hasar düzelir. Ancak genetik yatkınlığı olanlarda süpresyon yeterli olmaz ve inflamatuvar yanıt artar, immün sistem aktive olur. Böylece mukozadaki olay süreklilik kazanır, kronik inflamasyon, doku hasarı ve fibrozis gelişir (55).

İBH' nın, bakteri sayısının en yüksek konsantrasyonda olduğu terminal ileum ve kolonu tutması nedeniyle, barsak lümenindeki bakterilerin hastalığın oluşumunda önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Aktif hastalık sırasında nötrofil ve monosit sayısı kanda ve inflamasyonlu dokuda artar. Fagositik PMNL hücrelerinden potent proinflamatuvar mediyatörler salgılanır (56).

**b- Koagülasyon bozukluğu ve Vaskülit:** Endotel hasarı ile birlikte tromboksan A2 ve trombosit aktivasyonu ile ortaya çıkan mediyatörlerin doku hasarının oluşmasına ve iltihabi tepkinin şiddetlenmesine önemli katkıları olduğu düşünülmektedir (57).

CH'da trombotik olaylar ve mikrotrombüs oluşumu klinik olarak iyi bilinmektedir (26,30,36). Bu nedenle CH' da vaskülit ya da trombüslerle oluşan multifokal gastrointestinal infarktlar patogeneizde suçlanmıştır. ÜK'te de pıhtılaşmaya eğilimin ve tromboembolik olayların arttığı toksik megakolon ve pyoderma gangrenozum gibi iskeminin belirgin olduğu komplikasyonlar bilinmektedir (36). Dirençli ÜK tedavisinde heparinizasyon ile bazı hastaların düzelmesi vaskülit ve pıhtılaşma bozukluğunun patogenezdeki önemini destekleyen diğer kanıtlardır (58).

### 2.1.5. Klinik

**a- Ülseratif Kolit:** Ülseratif kolit üç tip klinik ile karşımıza çıkar; remisyon ve alevlenmelerle giden kronik intermittan tip, devamlı hafif aktivasyon bulguları ile

karakterize kronik devamlı tip ve şiddetli tek bir atak ile karakterize akut fulminan tip. Ülseratif kolitteki öncelikli semptom kanlı ve mukuslu diyaredir (59).

Kolonun tamamı veya tamamına yakını tutulanlarda ateş, halsizlik, kilo kaybı ve alt kadranda görülen karın ağrısı gibi sistemik bulgular daha sık görülebilir. Bazen rektumda da ağrı hissedilebilir. Sadece rektal tutulumu olanlarda ise rektal kanama, acil defekasyon yapma isteği, tenezm ve nadir olarak karın ağrısı görülebilir. Bazı hastalarda özellikle yaşlılarda diyareden ziyade konstipasyon görülür, çünkü rektal spazm gaytanın pasajına engel olur.

Hafif şiddette hastalığı olan hastaların % 90'ından fazlası ilk ataktan sonra remisyona girer. Ancak bazı hastalarda semptomları kontrol altına almak mümkün değildir. Yaşlı hastalarda remisyon süresi uzun sürmesine rağmen tedaviye yanıtızsızlık yüksek oranlardadır. Orta ve ağır şiddetteki Ülseratif kolitte, etkilenmiş kolon trasesi üzerinde hassasiyet olabilir, rektal muayenede hassasiyet ve eldivende kan görülebilir. Ağır şiddetteki hastalıkta hasta daha febril ve taşikardiktir (60).

Ağır şiddette atak geçirenlerin genel durumları iyi değildir, karında distansiyon, timpanizm, barsak seslerinde azalma görülebilir. Sıvı kaybı, elektrolit imbalansı, özellikle hipokalemi ciddi sorun oluşturabilir. Anemi, lökositoz ve eritrosit sedimentasyon hızında artma ağır şiddetteki hastalığın durumunun tespitinde ve ağır alevlenmenin klinik seyrini takip etmede yararlıdır (61,62,1).

**b-Crohn Hastalığı:** Crohn hastalığı klinikte inflamatuvar tip, striktür yapan tip ve fistülizan tip olmak üzere üç tipte görülebilir. Bugün için hastalığın tanımlanmasında Viyana sınıflaması kullanılmaktadır. Crohn hastalığı sindirim sistemindeki lokalizasyonuna göre üç major formdan biri olarak ortaya çıkar. Bunlar; ileum ve çekumda hastalık (hastaların % 40'ı), ince barsağa lokalize hastalık (hastaların % 30'u) ve kolona lokalize hastalık (hastaların % 25'i). Hastaların % 10 kadarında yalnızca perianal hastalık görülmektedir. İleoçekal bölgede lokalize hastalıkta appendiks % 50 oranında hastalığa katılır ve akut apendisit benzeri bir tablo oluşturur. Crohn hastalığı ağız, dil, özefagus, mide ve duodenum gibi gastrointestinal kanalın daha proksimal bölümlerini daha az sıklıkta tutar. Sadece gastroduodenal tutulum nadir görülür, genellikle ince barsak hastalığına eşlik eder. Peptik ülser veya infiltratif kanseri taklit edebilir, ileum veya kolon tutulumu olmayan hastalarda ayırıcı tanı zordur (63).



CH'de belirgin semptomlar diyare, abdominal ağrı ve kilo kaybıdır (Tablo2.1). Tanı konulmadan önce hastalar, aylar veya yıllarca belirsiz abdominal ağrı ve aralıklı diyareden şikâyet edebilirler. Kolon lezyonlarının hakim olduğu hastalarda rektal kanama, perianal fistül, toksik megakolon, deri ve eklem komplikasyonları görülebilir. Diyare, Crohn hastalığı olan hastaların hemen hepsinde olur, ancak diyarenin şekli hastalığın anatomik lokalizasyonuna göre değişir. Diyare, özellikle rektal tutulumlu kolon hastalığı olanlarda az hacimlidir, urgency ve tenesmus ile beraberdir. Rektum inflamasyonunun uzaması ve rektumda skar oluşması rektumun rijid olmasına neden olur, inflamasyonun gerilemesine engel olur. Böylece hastada inkontinans gelişir. İnce barsağa sınırlı hastalıkta gayta daha hacimlidir, acil defekasyon ihtiyacı ve tenesmus genelde görülmez. Terminal ileumun cerrahi rezeksiyonu olan ve terminal ileumun ağır tutulumu olan hastalarda safra tuzu diyaresi veya steatore olabilir.

Tablo 2.1. Crohn Hastalığında Klinik Özelliklerin Sıklığı.

KLİNİK TABLO	HASTALIK YERİ ( % )		
	İleit ( % )	İleokolit ( % )	Kolit ( % )
Diyare	~ 100	~ 100	~ 100
Karın Ağrısı	65	62	55
Kanama	22	10	46
Kilo Kaybı	12	19	22
Perianal Hastalık	14	38	36
İnternal Fistül	17	34	16
İntestinal Obstrüksiyon	35	44	17
Megakolon	0	2	11
Artrit	4	4	16
Spondilit	1	2	5

Abdominal ağrının tipi hastalığın lokalizasyonuna göre değişir. İleal hastalığı olan hastalarda yemekten sonra kramp tarzında sağ alt kadranda ağrısı olur. Bu ağrı daralmış intestinal lümenin parsiyel aralıklı obstrüksiyonuna bağlıdır. Abdominal distansiyon, bulantı ve kusma karın ağrısına eşlik edebilir. Crohn hastalarının birçoğunda bir miktar kilo kaybı görülür. Bunun nedeni karın ağrısı, diyare veya

anoreksi yüzünden oluşan malabsorbsiyon veya oral alımın yetersiz olmasındandır. Ateş ve titreme genelde hastalığın aktivitesine eşlik eder. Ateş hastalığın alevlenmesinin ilk uyarıcısı olabilir (64).

Anemi, kronik hastalık, kan kaybı, demir, folat veya B12 vitaminin nütrisyonel eksikliğinden kaynaklanabilir. Hafif lökositoz aktif hastalığı gösterir ancak belirgin lökositoz absenin varlığını veya Crohn hastalığının süpüratif komplikasyonunu gösterir. Eritrosit sedimentasyon hızı, hastalığın aktivitesinde kullanılmaktadır, ileal hastalıkta kolon tutulumuna göre daha yüksektir. Albümin düşüklüğü malnütrisyonun sonucudur. 100 cm ve üzeri ileum rezeksiyonu B12 vitamini düzeyinin azalmasına neden olur (60).

Crohn hastalığı da Ülseratif kolit gibi tekrarlayan ve alevlenip remisyona giren bir hastalıktır. Remisyonda olan ve tedavi almayan hastaların % 30'u bir yıl içinde, % 50'si de iki yıl içinde nüks eder (65,66).

#### 2.1.6. Sınıflandırma

**a-Ülseratif Kolit:** Ülseratif kolitin aktivite derecesinin belirlenmesi için "Truelove-Witts", "SEO" ve "Rachmilewitz Klinik ve Endoskopik İndeksi" nden yararlanılmaktadır. Ülseratif kolitte hastalık şiddetinin değerlendirilmesi klinik tedavide ve ilaç tedavisinin düzenlenmesinde önemlidir. Truelove ve Witts ÜK'li hastaları semptomlarına, fizik bulgularına ve laboratuvar değerlerine göre hafif, orta şiddette ve ciddi hastalık olarak ayırmak amacıyla bir sistem geliştirdiler (67) (Tablo 2.2).

Tablo2.2. Ülseratif kolitte Truelove – Witts Sınıflaması.

	İshal	Ateş	Taşikardi	Anemi	Sedimen tasyon
<b>ŞİDDETLİ</b>	Günde 6 veya daha fazla kanlı dışkılama	En az 2-4 gün boyunca akşam ateşinin 37.5°C üzerinde olması	Nabız dakika sayısının 90'nın üzerinde olması	Hemoglobin değerinin 10 gr/dl altında olması	30 mm/saat üzerinde olması
<b>HAFİF</b>	Günde 4 veya daha az sayıda, küçük hacimlerde olması	37.5°C altında olması	Nabız dakika sayısının 90'nın altında olması	Hemoglobin değerinin 10 gr/dl üzerinde olduğu hafif anemi	30 mm/saat altında olması
<b>ORTA ŞİDDETTE</b>	Hafif ve şiddetli arasındaki değerler				

**b-Crohn Hastalığı:** Crohn hastalığının aktivite derecesinin belirlenmesi için “*Harvey-Bradshaw İndeksi*” ve “*Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi*” nden yararlanılmaktadır. Ulusal Ortak Crohn Hastalığı Çalışması, Crohn Hastalığı Aktivite İndeksini (CDAI) terapiye cevabı değerlendirmek için geliştirmiştir. CDAI diyare sayısına, karın ağrısına, genel iyi olma haline, sistemik bulgulara, antidiyareik ajanların kullanımına, abdominal kitle varlığına, hematokrit ve vücut ağırlığına sayısal skorlar vererek hesaplanmaktadır (Tablo 2,3).



### 2.1.7. Laboratuvar

Eğer öykü ve fizik muayene hafif hastalık aktivitesi göstermişse laboratuvar bulgularının değerlendirmeye katkısı azdır. Ancak ciddi hastalığın kliniğini ispatlamada ve alevlenmenin klinik gidişini takipte daha faydalıdır.

İnflamatuvar barsak hastalığında anemi, kronik hastalık, kan kaybı veya barsak rezeksiyonu ve ileokolonik hastalıkta malabsorbsiyon sonucu gelişmiş olan demir, B12 vitamini veya folik asit eksikliği nedeniyledir. İBH'de anemi, hastalığın şiddeti ve süresi ile ilgilidir. Uzun süren hastalık sonucu kullanılan ilaçlar nedeniyle kemik iliği süpresyonu gelişebilir, bu da anemiye katkıda bulunur. Ağır şiddetli hastalıkta hipoalbuminemi, hipergammaglobulinemi ve hipokalemi görülebilir. Bunlar Crohn hastalığında Ülseratif kolite göre daha belirgindir (68,60). Eritrosit sedimentasyon hızında artma, trombositoz, lökositoz, C-reaktif protein, fibrinojen ve ferritin gibi akut faz reaktanlarında artış, hastalığın aktivite derecesini göstermede önemli parametrelerdir. Trombositozda sekonder kanama veya trombotik komplikasyonlar oluşabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı Crohn hastalığında hastalık aktivitesini izlemek için kullanılmaktadır ve kolonik hastalıkta ileal hastalıktan daha yüksektir (69).

Ülseratif kolitli hastaların büyük bir kısmında hastalığın herhangi bir döneminde karaciğer enzimleri yüksek saptanır. Ağır ataklarda alkalen fosfataz ve aspartat transaminaz (AST) yüksekliği daha belirgindir, atak düzeline genelinde bu değerler de normale gelir. Ancak bu enzimlerin daha uzun süre yüksek kaldığı durumlarda Primer sklerozan kolanjit akla gelmelidir. Bu yüzden Primer sklerozan kolanjit yönünden ileri tetkikler yapılmalıdır (70). Anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), Crohn hastalığında % 40-70, Ülseratif kolitte % 5-15 oranında, p-ANCA ise Ülseratif kolitte % 40-80, Crohn hastalığında ise % 2-20 oranında pozitif saptanmaktadır. ASCA pozitifliği ile p-ANCA negatifliği olduğunda CH, benzer şekilde p-ANCA pozitifliği ve ASCA negatifliği olduğunda ise ÜK'yi daha öncelikli düşündürmektedir. İBH'li hastaların ÜK ile CH arasındaki ayrıcı tanısında bu iki serolojik marker birlikte kullanılmaktadır (55).

Saptanabilen tüm bu bulgulara rağmen ayrılamayan olgular İndetermine kolit olarak değerlendirilirler. İK'li hastalar genellikle, CH'ye benzeyen tipik semptomları olmadığı takdirde ÜK gibi tedavi edilmelidirler (71-73).

Gayta örneğinin mikroskopisinde eozinofiller, eritrositler ve inflamatuvar hücreler görülebilir. Özellikle alevlenen hastalıkta amip enfeksiyonu araştırılmalıdır. Salmonella, Şigella, Yersinia, *E. coli*, *klostridium difficile* ve Kampilobakter için gayta kültürü yapılmalıdır. Ayrıca *klostridium difficile* toksini toksin-A da araştırılmalıdır (74).

### 2.1.8. Tanı

İnflamatuvar barsak hastalığında tanı yöntemleri, hastalığın yaygınlığını, aktivitesini ve spesifik komplikasyonlarını belirlemek için kullanılır. İyi bir anamnez ve fizik muayeneden sonra gayta tetkiki, biyokimyasal testler, alt ve üst gastrointestinal sistem endoskopik muayenesi, arkasından da histopatolojik değerlendirme ile tanı konulmalıdır. Gerekğinde radyolojik incelemeler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme de yapılmalıdır. Bu tetkikler arasında İBH tanısı için en değerli tanı aracı kolonoskopi ve işlem sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesidir.

### 2.1.9. Radyoloji

**a-Baryumlu Görüntüleme Yöntemleri:** Ülseratif kolitte erken dönemde ödem ve granülasyon dokusu granüler görünüme neden olur. Kolonun normal torsiyöz görüntüsü düzleşmiştir. Mukozadaki erozyon ve ülserler görülebilir. Psödopoliplere bağlı nodüler dolma defektleri görülebilir (Şekil2.4). Uzun süren hastalıkta hastrasyon kaybolur, kolonda kısalma ve daralma olur, böylece kurşun boru görüntüsü ortaya çıkar (75,76).

Crohn hastalığında en erken görülen lezyon aftöz ülserlerdir. Bu aftöz ülserler genellikle birden fazladır ve arada kalan mukoza normaldir. Crohn hastalığı daha ağır hale gelince, bu aftöz ülserler genişler, derinleşir ve birbirleriyle birleşerek lineer ülserleri oluştururlar. Arada kalan mukoza grafide nodüler bir görünüm oluşturur. Buna kaldırım taşı manzarası adı verilir. Crohn hastalığında, ülserlerin derinliğinin artması ile abse formasyonu veya fistüller oluşabilir. Fistülleri tespit etmekte kontrastlı baryum grafisi endoskopik yöntemden daha iyidir (77). Crohn hastalığında transmural inflamasyon ve fibrozis, lümen çapının azalmasına ve striktür oluşmasına neden olur. Striktürler de fistüller gibi endoskopik yöntemden çok kontrastlı baryum grafisi ile daha iyi tespit edilirler (Şekil 2.5).

Crohn hastalığında ince barsakların görüntülenmesi önemlidir. Erken belirtiler, pililerin kalınlaşması, barsak konturunun ve pililerin düzensizliğidir. Sonrasında lümende darlık olur ve inflame poliplerin oluşturduğu küçük dolma defektleri görülür. Tutulan segmentlerin arasında, normal atlama segmentleri görülür. Bu atlama segmentlerine skip area adı verilir. Submukozanın kalınlaşması, fibrozis ve spazm nedeniyle ileri derecede stenoz ve bunun proksimalinde dilatasyon görülür. Terminal ileum ileri derecede daralır, buna grafide ip belirtisi “string sign” denir. Terminal ileum tutulumunda çekum dıştan baskı nedeniyle konkav hale gelir. Çekumun ileri derecede daralması da grafide balıkçıl kuşu başı görünümünü “heron sign” ortaya çıkarır (77).



Şekil 2.4 Ülseratif pankolitinin Baryum grafisi (77).



Şekil 2.5 Striktürleri olan CH'nin Baryum grafisi(77).

**b-Diğer Radyolojik Görüntülemeler:** Bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ve ultrasonografi, fistül, abse ve diğer sıvı koleksiyonlarının tespit edilmesinde ve barsak duvarının kalınlığının değerlendirilmesinde faydalıdır. Aktivitesi yüksek İBH'de ayakta direkt batın grafisi mutlaka çekilmelidir. Toksik megakolon açısından transvers kolon çapı ölçülmeli ve ileus açısından da değerlendirilmelidir. İBH'de sintigrafi barsak tutulumunu gösterebilir. Crohn hastalığında galyum sintigrafisi, absenin lokalizasyonunu gösterebilir. İVP, enterovezikal fistülü gösterir. MR kolanjiografi primer sklerozan kolanjit tanısında kullanılabilir (78).

**c-Endoskopi:** İnflamatuvar barsak hastalığında endoskopik incelemeler tanı, ayırıcı tanı, hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi, displazi ve kanser gelişiminin

saptanması gibi tanısal amaçlarla olabildiği gibi biyopsi alınmasında ve polipektomi ile striktürlerin dilatasyonu gibi tedavi amacıyla da yapılabilir.

Ülseratif kolitin en erken endoskopik bulguları diffüz eritem gelişmesi ve normalde rektal mukozada görülen ince vasküler paternin kaybidir. Eritem ile birlikte genellikle mukozal ödem de görülür. İnflamasyon, mukoza üzerindeki sarımsı eksüda ile beraber görülür. Mukoza granüler olabilir ve kolaylıkla kanar. Hastalık şiddeti arttığında, mukoza kendiliğinden kanar ve yüzeysel küçük ülserasyonlar görülür, kolonda hastrasyon kaybı olur. Ayrıca psödopolipler de görülebilir. Ülseratif kolitin endoskopik bulgularında önemli bir durum da dağılımıdır. İnflamasyon rektumda başlar, proksimalde belirli bir uzaklığa kadar diffüz tutulum şeklinde yayılır. (79).

Ülseratif kolit tutulum yerlerine göre başlıca dört gruba ayrılır. Distal tip; rektum ve sigmoid kolon tutulmuştur. Sol tip; rektumdan başlar, splenik fleksurayı da kapsayan tüm kolon tutulmuştur. Ekstensif tip; rektumdan başlar, splenik fleksurayı da aşar, ancak tüm kolon tutulmaz. Pankolit; tüm kolon tutulmuştur. Günümüzde Ülseratif kolitin endoskopik bulguların değerlendirilmesinde "Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi" en sık kullanılan indekstir. Bu indekste granülasyon, vaskülarite değişiklikleri, frajilite ve mukozal hasar varlığı ve derecesi esas alınarak skorlama yapılmakta ve 4 üzerinde toplam skoru olan hastalarda endoskopik aktif hastalık tanısı konulmaktadır. (61)

Crohn hastalığının en erken endoskopik bulgusu ise birden çok, birkaç milimetre çapında, etrafı ödemli dokunun ince kırmızı bir halesi ile çevrili küçük aftöz ülserlerdir. Barsak eksenine paralel ve dik yerleşen ülserler, normal mukoza adacıklarını sararak kaldırım taşı görünümünü oluştururlar. Derin, geniş ve penetran ülserler normal görünümlü mukoza ile çevrili olabilirler (80).

Crohn hastalığında, Ülseratif kolitte belirgin olan ödem, eritem ve granüler diffüz mukozal düzensizlikler daha az sıklıkta ve geç dönemlerde görülür. Tutulan alanlar arasında skip area (atlama segmentleri) denilen tamamen normal barsak segmentleri vardır.

Crohn hastalığı tutulum yerlerine göre, terminal ileumun tutulduğu ileit, terminal ileum ve kolon segmentlerinin tutulduğu ileokolit ve sadece kolonun tutulduğu kolit olmak üzere üç gruba ayrılır. Crohn hastalığında üst gastrointestinal



sistem de tutulabilir. Bunun için üst gastrointestinal sistem endoskopik muayene de yapılmalıdır (81).

### 2.1.10. Patoloji

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının her ikisinde de akut ve kronik inflamatuvar hücreler ile barsak duvarı infiltridir. Bu iki klinik tablo ile birlikte kolonu tutan infeksiyöz kolit, iskemik kolit gibi diğer inflamatuvar hastalıkların ayırıcı tanısında patolojik bulgular yeterli olmayabilir. Ayrıca İBH' de, hastalık aktivitesinin patolojik değerlendirilmesi, klinik ve endoskopik değerlendirme ile korele olmayabilir.(82)

**Ülseratif Kolit:** Genellikle kolonu tutan ve tuttuğu barsak segmentinin tamamının inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Hastaların %40–50 kadarında proktit veya proktosigmoidit, %20 kadarında pankolit, %30–40 kadarında da sol kolon tutulumu vardır. Hastalık distalde daha şiddetli seyreder (55,83,84).

Ülseratif kolit akut ve ağır hastalık durumları dışında sadece mukoza ile sınırlıdır. Ancak ağır hastalık durumunda ülserler transmural olabilir ve Crohn hastalığında görülen lezyonlardan ayırt edilmeleri zorlaşabilir.

Aktif ülseratif kolit, mukoza ve submukozadaki nötrofiller ve kript lümenlerindeki nötrofil kümeleri (kript abseleri) ile belirgindir. Kript abseleri, Ülseratif koliti Crohn hastalığından ayıran en önemli özelliklerdendir. Aktif dönemde kolonun mukoza yüzü hiperemik, konjesyonlu ve granüler görünümündedir. Vasküleritesi artmıştır ve en ufak temas ile kanar. Haustralar kaybolmuştur ve goblet hücre kaybı vardır. Kronik hastalık döneminde psödopolip oluşumu sık gözlenir.

Hafif şiddetli hastalıkta yüzeysel erozyonlar vardır, daha şiddetli hastalıkta ise ülserler geniştir ancak yüzeyledir. Muskularis mukozanın penetrasyonu ise genelde çok ağır hastalıkta olur. Normalde ince barsaklar tutulmaz ancak nadiren de olsa pankolit durumunda hastalık ileoçekal valfde deformite ve genişlemeye neden olur. Bunun sonucunda da kolon içeriği terminal ileuma geri gelerek *back-wash ileitise* neden olabilir.

Uzun süreli hastalıkta kolon mukozasında displastik değişiklikler görülebilir. Bu durum kolon kanseri gelişimi açısından önemlidir.

**Crohn Hastalığı:** Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar sindirim sisteminin herhangi bir kısmını tutabilir. İnflamasyon barsak duvarının tüm katlarını tutar, hatta çevredeki mezenteri ve lenf bezlerini de içine alabilir, barsak duvarının kalınlaşmasına ve lümenin daralmasına neden olur. İnflamasyonun bir diğer özelliği de segmenter tutulum yani lezyonlar arasında sağlam barsak segmentlerinin de bulunmasıdır. Uzun dönemde bu lezyonlar barsakta kısalmalara ve darlık oluşmasına yol açabilmektedir.

Crohn hastalığının en erken patolojik lezyonu ince barsakta Payer plakları ve kolonda lenfoid kümeleri üzerinde oluşan aftöz ülserlerdir. Hastalık ilerledikçe aftöz ülserler genişler ve yıldız şeklini alır. İşte bu yıldız şeklindeki ülserler, longitudinal ve transvers lineer ülserler oluşturacak şekilde birleşirler. Geride kalan ülsersiz mukoza alanları tipik kaldırım taşı manzarası görüntüsü verir. Fissürler ülserlerin tabanından başlar ve muskularis propriadan serozaya kadar yayılır. Aynı zamanda bu ülserler barsak duvarına penetre olurlar ve abse ile fistül gelişimine yol açarlar.

Lenfoid agregatlar daha çok submukozada bulunur, ancak muskularis propria ve serozada da bulunabilir. Granülomlar genellikle submukozadadır ve çoğunlukla cerrahi materyalin histopatolojik incelemesinde görülür. Granülomlar Crohn hastalığında Ülseratif kolite oranla daha sık görülür (55,70,68).

Tablo2.4'te ülseratif kolit ve crohn hastalığı ayırıcı tanısında önemli fark saptanan bulgular özetlenmiştir.

Tablo 2.4. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının ayırıcı tanısı (42).

	ÜLSERATİF KOLİT	CROHN HASTALIĞI
Hastalığın tutulumu	Simetrik	Asimetrik
Makroskopik olarak kalınlaşmış bağırsak duvarı	Nadir	Karakteristik
Daralmış bağırsak duvarı	Nadir	Çok sık
Devamlı tutulum	Daima	Olağandışı
Devamlı olmayan, yama tarzında	Yok	Sık
Tutulum		
Rektal tutulum	Daima var	Sıklıkla yoktur
Vasküler görünüm	Bulanıklaşmış veya kaybolmuş	Sıklıkla normal
Şiddetli kanama	Sık	Nadir
Kaldırım taşı görünümü	Yok	Karakteristik
Spontan peteşi	Sık	Nadir
Birbirinden ayrı mukozal ülserler	Yok	Sık
Yüzeysel, ufak ülserasyonlar	Ara sıra	Sık
Büyük (>1cm) ülserasyonlar	Şiddetli hastalarda	Sık
Derin longitudinal ülserasyonlar	Nadir	Sık
Aftoid ülserler	Yok	Karakteristik
Ülserasyonu çevreleyen mukoza	Anormal	Normal
Derin fissürler ve fistüller	Yok	Sık
Mikroskopik transmural inflamasyon	Nadir	Karakteristik
Submukozal infiltrasyon	Nadir	Karakteristik
Submukozal kalınlaşma ve fibrozis	Yok	Sık
Fokal granülomalar	Yok	Sık

### 2.1.11. Ayırıcı Tanı

İnflamatuvar barsak hastalığının ayırıcı tanısında akla öncelikli olarak enfeksiyöz kolitler gelmelidir. Shigella, Yersinia, Campylobacter, amip ve *Esheria coli* O157:H7 ile gelişen infeksiyonlarda kanlı diyare ile kramplar olur ve Ülseratif kolit ile benzer endoskopik bulgular vardır. Amip dışındaki bu enfeksiyöz kolitlerde, kanlı diyare günler veya haftalar içinde düzelir. İBH'deki diyare ise tipik olarak daha uzun sürelidir. Amebiasiste ileoçekal bölgede ameboma görülebilir ve Crohn hastalığı ile karışabilir. Amebiasis tanısı, gaytada trofozoitlerin görülmesi ile ve serolojik olarak konulur ancak gaytada amip antijenlerinin Elisa ile saptanması tanıda daha spesifiktir. İBH'nin enfeksiyöz diyareden ayırımında, bakteriyel

patojenler için spesifik gayta kültürlerinin önemli bir yeri vardır. Uzamış diyaresi olan hastalarda başta giardiazis olmak üzere protozoal hastalıklar da akla gelmelidir (81).

İBH'nin akut alevlenmesinde eğer bir antibiyotik kullanımı varsa *Clostridium difficile* toksin-A araştırılmalıdır ve psödomembranöz enterokolit akla gelmelidir. Psödomembranöz enterokolit ağır sulu diyare ile ortaya çıkar. İshal birkaç gün veya aylarca sürebilir. Rektosigmoidoskopide patognomonik olarak mukozaya yapışık küçük membranöz plaklar görülür.

İBH, rektal kanamanın hakim olduğu durumlarda hemoroid ve anal fissürler ile karışabilir. Ayırıcı tanı rektal tuşe ve sigmoidoskopi ile yapılır.(85).

İBH ile karışabilen bir diğer hastalık kollajenöz kolittir. Kollajenöz kolit patolojik olarak, kolon mukozasının subepitelyal katmanında kollajen birikimi ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Klinik olarak genelde orta yaşlı kadınlarda kronik sulu diyare görülür. Tanı histopatolojik değerlendirme ile konulur. İskemik kolit, İBH'nin ilk atağının ayırıcı tanısında önemlidir. İskemik kolit yaşlı, iskemik hastalık öyküsü olan ve iskemik hastalık için risk faktörü olan hastalarda göz önüne alınmalıdır. İskemik kolitte en sık tutulan yer kanlanmanın yetersiz olduğu splenik fleksuradır. Kronik hastalıkta endoskopik muayenenin Ülseratif kolitten ayırt edilmesi mümkün olmayabilir. İntestinal lenfoma Crohn hastalığının semptomlarına benzer bulgular gösterebilir. Barsak tüberkülozu İBH ile rahatlıkla karışabilir. İBH'de kullanılan steroid tedavisi alan hastalarda da barsak tüberkülozu gelişebilir. Primer veya sekonder amiloidoz da İBH'yi taklit edebilir, tanı biyopsi ile konulur (86).

Sağ alt kadranda ileiti taklit edebilen hastalıklardan çekal divertikülit, akut apandisit, tubo-ovaryan hastalıklar, pelvik inflamatuvar hastalık ve ektopik gebelik akla gelmelidir. Mide, pankreas, meme, malign melanom kalın barsak gibi çeşitli doku ve organların metastatik kanserleri Crohn hastalığını taklit edebilir. Bazı sistemik vaskülitler de İBH'yi taklit edebilir. Bunlardan poliarteritis nodosa, sistemik lupus eritematosus, esansiyel mikst kriyoglobulinemi, dermatomyozit, romatoid artrit ve progresif sistemik skleroz örnek olarak verilebilir. Eozinofilik gastroenterit daha çok Crohn hastalığını taklit eder. Crohn hastalığında mide her zaman tutulmayabilir ancak Eozinofilik gastroenteritte midenin tutulumu kuraldır. Ayrıca

Eozinofilik gastroenteritte periferik eozinofili tanıda yardımcıdır. Yaygın immün yetmezlik sendromlu (AIDS) hastalarda görülen *Mikobakterium avium intracellulare* ve sitomegalovirus infeksiyonları da ileite neden olabilir. Kesin tanı biyopside organizmanın gösterilmesidir (68).

### 2.1.12. Komplikasyonlar

**a- Ülseratif Kolitin Komplikasyonları:** Ülseratif kolitin en ağır komplikasyonu toksik megakolondur. Toksik megakolonda olay kolonda dilatasyon olmasıdır. Ayakta direkt karın grafisinde transvers kolon çapı 6 cm'den daha büyük saptanır. Genellikle pankolitli hastalarda ve hastalık başlangıç dönemlerindeki akut alevlenmelerde daha sık görülür. Hastanın kliniğinde bozulma olur. 38 derece üzerinde ateş, taşikardi ve lökositoz vardır. Fizik muayenede postural hipotansiyon, kolonun yerleştiği bölgede hassasiyet, azalmış veya kaybolmuş barsak sesleri saptanabilir. Bazı hastalarda anemi, dehidratasyon, hipotansiyon, elektrolit bozuklukları ve şuur bozukluğu görülebilir.

Medikal tedavi çok hızlı bir şekilde yapılmalı ve kolonun perforasyon riski en aza indirilmelidir. Oral alım kesilmelidir ve nazogastrik drenaj yapılmalıdır. Sıvı elektrolit dengesi açısından intravenöz mayiler verilmelidir. Peritonit riskinden dolayı geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Tedaviye intravenöz kortikosteroidler eklenebilir. Medikal tedavi ile iyileşme bulguları; abdominal çapın azalması ve barsak seslerinin duyulabilmesidir. Batında rebound gelişmesi, abdominal çapın artması ve kardiyovasküler kollaps gelişmesi hastalığın kötüye gittiğine işaret eder. Medikal tedavinin 48. saatinin sonunda iyileşme olmaması durumunda perforasyon riski artmıştır ve cerrahi tedavi endikasyonu vardır.

Anal fissür, fistül, abse ve hemoroid gibi perianal lezyonlar ile psödopolipler Ülseratif kolitte Crohn hastalığına oranla daha az da olsa % 15–20 olguda görülür. Özellikle sol kolon tutulumu olan hastalarda perforasyon riski vardır ve en tehlikeli lokal komplikasyonlardandır. Striktür gelişimi % 5–10 vakada görülebilir. Ülseratif kolitte kolon kanserinin gelişme riski, ileri derecede hastalığı olanlarda normal popülasyona oranla belirgin olarak yüksektir. ÜK'de kolon kanseri riski göz önüne alınarak, hastalık başlangıcından ortalama 8–10 yıl sonra takip kolonoskopilerine başlanmalıdır. Pankolitli hastalar en yüksek risk grubunda iken proktitli hastalar en

az risk grubundadırlar. ÜK'de kolon kanserleri genellikle submukozaldır ve kolonoskopide saptanamayabilirler. Bu yüzden tanı için biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi gerekir. Biyopsi materyalinde görülen displazik değişiklikler kolon kanseri gelişiminde önemlidir. Eğer biyopside displazi saptanırsa hasta cerrahiye yönlendirilmelidir (87).

**b- Crohn Hastalığının Komplikasyonları:** Crohn hastalığı olan hastalarda komplikasyonlar Ülseratif kolitli hastalara göre daha fazla oranda görülür. Bu nedenle yaşam kalitesi daha bozuktur. CH'li hastaların önemli bir bölümünde bu komplikasyonlardan dolayı cerrahi girişim gerekmektedir.

Anal fissür, abse ve fistüller Crohn hastalığının sık görülen komplikasyonlarından. Abse oluşumu CH'li hastaların % 15-20'sinde görülür. En sık terminal ileumda olur. Klinikte ateş, lökositoz, karın ağrısı, batında hassasiyet ve genel durum bozukluğu vardır. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Tanı sıklıkla bilgisayarlı tomografi ile konulur. Absenin geliştiği barsak segmentinin rezeksiyonu veya görüntüleme eşliğinde drenajla kesin tedavi sağlanabilir. İnflamasyonun komşu organ duvarına ilerlemesi veya karın duvarından dışarı ulaşması sonucu fistüller oluşur. Fistüller CH'de % 20-40 oranında görülmektedir. Fistüllerin çoğu enterokütan veya enteroenteriktir. Total parenteral nütrisyon ve infliksimab başta olmak üzere immünomodülatör tedavi fistülün kapanmasını sağlayabilir. Ancak, perianal hastalıkta, infliksimab tedavisi kesildikten sonra hastaların sadece %34'ü 1 yıl remisyonu sürdürebilir(88). Kesin tedavi cerrahi olarak tutulan barsak segmentinin rezeksiyonudur. Perianal hastalık Crohn hastalığının tedavisi zor bir komplikasyonudur. CH'li hastaların yaklaşık yarısında görülür. Anal kanaldaki ülserler problemlidir ve genellikle fistüllerle sonuçlanır. Perianal hastalığın değerlendirilmesi için proktoskopik değerlendirme gerekir. Perianal hastalığın amacı, lokal semptomların giderilmesi ve en önemlisi de sfinkterin korunmasıdır. Eğer perianal hastalık tedavi edilmezse sfinkter fonksiyonu bozulur ve fekal inkontinans gelişir (70).

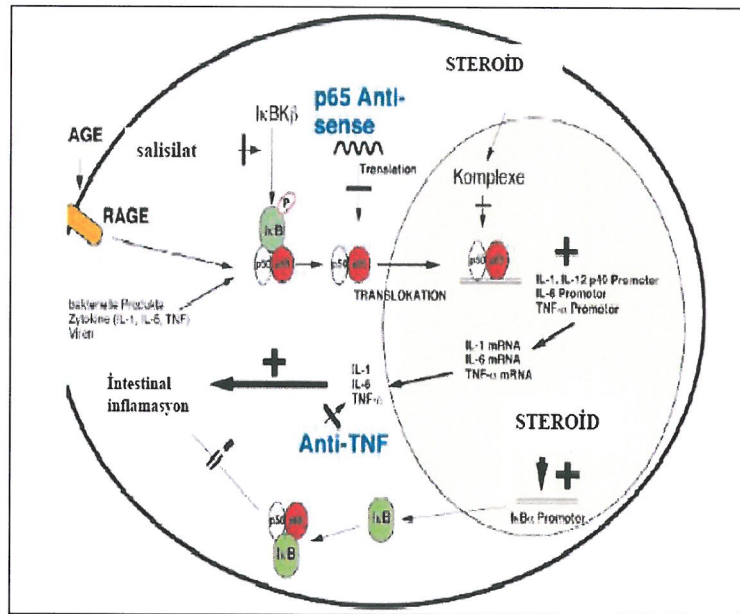
Obstrüksiyon, CH'nin sık görülebilen bir komplikasyonudur. En sık olarak ince barsakta görülür ve cerrahi endikasyonu vardır. CH'nin komplikasyonları içinde en sık cerrahi endikasyonu olan komplikasyonudur. İnce barsak obstrüksiyonu, akut inflamasyona bağlı mukozal kalınlaşma, muskuler hiperplazi, yapışıklıklar veya

önceki inflamasyonlara bağlı skar oluşumu ile gelişen fibrozis nedeniyledir. Obstrüksiyonda yemek sonrası ortaya çıkan kramp tarzında karın ağrısı ve kusma görülür. Ağrının açlık ile azalması tipiktir. Eğer medikal tedavi ile düzelmeyorsa cerrahi tedavi endikedir (89).

Crohn hastalığında kolon kanseri gelişme riski normal popülasyona oranla artmıştır. Ancak Crohn hastalığında Ülseratif kolite göre bu risk belirgin olarak daha azdır. Bu bilgiye rağmen hastalarda kolon kanseri gelişimi açısından tetikte olunmalıdır. Kolonoskopik takibin yararı kesin olarak bilinmekle birlikte yapılmasında fayda vardır. Crohn hastalığında ayrıca Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, vulva ve anal yassı hücreli karsinom gelişme riski de artmıştır (90).

### 2.1.13. Tedavi

İBH'nin tedavisinin amacı, semptomatik iyileşmenin sağlanması, inflamasyonun azaltılması, hastanın beslenmesinin düzeltilmesi ile remisyona ve devamlılığının sağlanmasıdır. İBH tedavisi planlanırken, hastalığın anatomik lokalizasyonu, aktivitesi, hastalık süresi, hastanın tolerabilitesi ve hastalığın daha önce uygulanan tedavilere verdiği yanıt da göz önünde bulundurulmalıdır. İBH'nin tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları Şekil 2,6'da gösterilmiştir.



Şekil 2.6. İBH'nin tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları (29).

(AGE:Advanced Glycation End products)

**a- Ülseratif Kolitin Tedavisi:** Ülseratif kolitte tedavi seçimi hastalığın yaygınlığı ve şiddetine göre yapılır. Aktif ülseratif proktitli ve sol kolon tutulumlu hastalarda tedavi, gece uygulanan 5-ASA lavman veya fitillerinin verilmesidir. Kortikosteroid lavmanları da kullanılabilir. 5-ASA veya kortikosteroid lavmanları distal kolonun 60 cm'ye kadar tutulan hastalıkta faydalıdır. Her ikisi beraber de kullanılabilir. Tedavide bir diğer yaklaşım da lavmanlarla beraber oral 5-ASA preparatlarının (2–4 gram/gün) kullanılmasıdır. Hafif veya orta şiddette yaygın kolitli hastalarda tedaviye oral 5-ASA preparatlar (2–4 gram/gün) veya sülfasalazin (3–6 gram/gün) ile başlanabilir. Bu tedaviye 3–4 hafta içinde yanıt alınmadığı zaman oral kortikosteroid (40 mg/gün prednizon) başlanmalıdır. Çoğu hasta oral prednizona birkaç gün içinde yanıt verir. Semptomlar kontrol altına alındıktan sonra, prednizon kademeli bir şekilde 1–2 haftada bir doz 5–10 mg azaltılarak kesilmelidir. Oral steroid tedavisi kesilen hastalarda tedaviye oral 5-ASA ile devam edilmelidir. Eğer steroidlere yanıt alınamazsa veya steroid kesildikten sonra hastalıkta tekrar alevlenme görülürse tedaviye bir immüsupresif ajan (azatiopürin 1,5–2,5 mg/kg/gün veya 6-merkaptopürin 5 mg/kg/gün) eklenmelidir. İmmüsupresif ajanlardan da yanıt alınamazsa kolektomi düşünülmelidir (91).

Ağır veya fulminan pankolitli hastalar hastanede yatırılarak tedavi edilmelidirler. Şiddetli pankolitli hastalarda kan kaybı önemli bir hospitalizasyon nedeni olmasına rağmen, geçmeyen diyare en sık hospitalizasyon nedenidir. Bu hastalara intravenöz kortikosteroid (hidrokortizon 300 mg/gün, metilprednizon 45–60 mg/gün veya prednizon 60–80 mg/gün) tedavisi başlanmalıdır. Eğer malnütrisyon varsa total parenteral nütrisyon gerekebilir. Tedaviye 7–10 gün içinde yanıt alınamayan hastalarda intravenöz siklosporin (1–3 mg/kg/gün) başlanabilir. Eğer yine yanıt alınamazsa kolektomi için cerrahiye verilmelidir. Ağır aktif Ülseratif koliti olan hastalarda toksik megakolon olabileceği düşünülmelidir (92–93).

Aktif Ülseratif koliti olan bir hastada akut alevlenme, hastalığın seyri dışında amebiazis, Clostridium difficile koliti veya sitomegalovirus koliti gibi bir nedene de bağlı olabilir. Özellikle amebiazis İBH'lı hastalarda yüksek oranda görülmektedir. 2003 yılında Türkiyede yapılan bir çalışmada 130 ÜK hastasının %10'unda, 30 CH'nın %3,3'ünde ve 105 sağlıklı kontrol grubunun %1,9'unda amip saptanmıştır (94).



Ülseratif kolitin tedavisinde hemen hemen bütün hastalar remisyona idame tedavisi almalıdırlar. Oral 5-ASA ve sülfasalazin ile idame tedavi Ülseratif kolitli hastalarda nüks insidansını azaltır. Kortikosteroidlerin idame tedavide yeri yoktur. İdame tedaviye rağmen yılda iki veya daha fazla atak geçiren hastalarda, uzun etkili immünsupresif ilaçlardan (azatiopürin, 6-merkaptopürin ve metotreksate) biri tedaviye eklenebilir (95–97).

**b- Crohn Hastalığında Tedavi:** Crohn hastalığında tedavi hastalığın anatomik lokalizasyonuna, klinik prezentasyonuna ve şiddetine göre yapılmalıdır. Fistül, abse, striktür ve perforasyon gelişimi gibi komplikasyonlar tedaviyi zorlaştırmaktadır. Klinik prezentasyon şekli, inflamatuvar, fistülizan ve fibrostenotik tip olmak üzere üç tiptir. CH tedavisinde, hastanın semptomlarının şiddeti ile hastalık aktivitesinin belirtileri arasında büyük ölçüde fark olması sık karşılaşılan bir problemdir. Şiddetli diyaresi ve ağrısı olan hastanın endoskopik ve radyolojik bulguları normal olabilir.

İnflamatuvar tip hastalıkta antiinflamatuvar ilaçlar ve antibiyotikler, tek başına veya kombine olarak kullanılabilirler. Remisyon tedavisinde en sık kullanılan antibiyotikler, metronidazol (10–20 mg/kg/gün), siprofloksasin (günde iki defa 500 mg) ve klaritromisindir. Antiinflamatuvar ilaçlardan oral 5-ASA preparatları, sulfasalazin, olsalazin ve mesalamin kullanılmaktadır. Bu ajanlarla tedavi yetersiz kaldığında tedaviye kısa süreli kortikosteroidler eklenir. Prednizona olan cevap, aminosalisilatlara olan cevaba göre daha hızlıdır. Abdominal ağrı, ateş ve lökositozu olan CH'li hastalara, kortikosteroidler verilmeden önce abseyi ekarte etmek gerekir. Kortikosteroidlere bağımlı hastalarda, doz azaltılırken 6-merkaptopürin veya azatioprin gibi bir immünsupresifler verilebilir ve bu hastaların yaklaşık % 60 kadarında kortikosteroidlerin kesilmesi başarıyla sağlanabilmektedir (97,98).

Günümüzde yan etkileri daha az olan yeni steroidler tercih edilmektedir. Bunlardan en sık olarak kullanılanlar, flutikazon ve özellikle budesoniddir. Budesonidin % 90'ından fazlası karaciğerden metabolize olmaktadır. CH'de kısa süreli budesonid kullanımının mesalaminden daha etkili, prednizolon ile aynı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. İleit, kolit veya ileokolitli CH'li hastalarda, bu tedavilere rağmen aktivite devam ederse infliksimab tedavisi veya cerrahi tedavi düşünülmelidir (99). Şiddetli veya fulminan hastalık, yüksek ateş, kaşeksi, kusma,

rebound hassasiyet, obstrüksiyon veya abse bulguları ve oral kortikosteroidlere rağmen devam eden semptomlar olarak tanımlanır. Bu hastalar agresif bir değerlendirme ve tedavi gerektirirler. Tedavinin temel taşı intravenöz kortikosteroidlerdir. Bazen cerrahi tedavi ve diğer tedavi yöntemlerini de uygulamak gerekebilir. Abseler cerrahi yolla veya perkütan olarak tedavi edilmelidirler. İntestinal obstrüksiyon bulguları olan hastalar aktif hastalık veya adhezyonlar açısından değerlendirilmelidirler. Adhezyonlara bağlı obstrüksiyon, bağırsak istirahati ve nazogastrik tüp ile konservatif olarak tedavi edilebilir, kortikosteroid tedavisi gerektirmez. İnflamatuvar striktürü olan hastalar ise intravenöz geniş spektrumlu antibiyotikler ve steroidler ile tedavi edilmelidirler. Eğer 1 hafta içinde intravenöz kortikosteroid tedavisine cevap alınmaz ise siklosporin, takrolimus veya infliksimab tedavisine geçilebilir (100).

Fistülizan tip hastalığın tedavisinde antibiyotikler (metronidazol, siprofloksasin), immünsupresifler (6-merkaptopurin, azatiopürin) ve infliksimab kullanılabilir. Steroidlerin fistülleri iyileştirmede faydası yoktur. İmmünomodülatör ilaçların idame tedavisinde kullanımı uzun dönemli fistülün iyileşmiş olarak kalma ihtimalini artırır. Perianal fistüller, abse ve süpürasyon ile birliktedirler ve cerrahi drenaj gerektirirler. Akıntının tekrarının önlenmesi için uzun süreli tedavi gerekir. Oktreotid kullanımı ile akıntı miktarı azaltılabilir. Fistüllerde distal obstrüksiyon tedavi edilmelidir. Barsak istirahati ve parenteral nütrisyon gerekebilir. İntravenöz siklosporin kullanımı ile hastaların yaklaşık yarısında fistülün kapanmasını sağlanabilir (101). İnfliksimab tedavisi ile fistüllerin tedavisi dramatik olarak değişmiştir. 5 mg/kg dozundaki tek bir infüzyondan 4 hafta sonra yaklaşık olarak % 70–80 oranında klinik cevap ve % 25–30 oranında da klinik remisyona elde edilebilir. İnfliksimab ile tedavi edilen hastaların çoğunda histolojik ve endoskopik olarak mukozal iyileşme de sağlanmaktadır. Ancak nüksler sık olarak görülür ve 8 haftalık aralar ile tedavinin tekrarı gerekir (102).

Fistülün iyileşmesinden sonra uzun süreli idame için oral siklosporin 6–8 mg/kg/gün ve azatiopürin 2,5 mg/kg/gün veya 6-merkaptopürin 1,5 mg/kg/gün kullanılması gerekmektedir. Siklosporin belirgin toksisitesi nedeni ile başlangıçta kullanılmamalıdır. Antibiyotikler, immünomodülatör ve immünsupresif ilaçlar ve infliksimab tedavisinde başarısızlık olması durumunda siklosporin kullanılmalıdır.

Oral takrolimus tedavisi de fistülizan Crohn hastalığında etkili bulunmuştur. Klinik olarak selim fistüller, major semptom ve komplikasyonları olmadığı için medikal veya cerrahi tedavi gerektirmezler. Fibrostenotik tip hastalıkta mekanik tıkanıklık olur. Bundan dolayı tedavi genellikle cerrahidir. Hastayı cerrahiye vermeden önce tıkanıklığın inflamatuvar veya fistülizan hastalığa bağlı olmadığını gösterilmesi gerekmektedir (101).

Semptomlar kontrol edildikten ve remisyona ulaşıldıktan sonra ikinci amaç uzun süreli olarak remisyonu sürdürmektir. Sigara içilmesi nüksleri artırır ve bu nedenle kesilmesi tavsiye edilir. Sulfasalazin ve mesalaminin idame tedavisinde yararları sınırlıdır ve Ülseratif kolitteki kadar belirgin değildir. Azatioprin ve 6-merkaptopürin remisyonun idamesinde etkilidir. İnfliksimab kullanımı, Crohn hastalığında idame tedavinin de seyrini değiştirmiştir (103).

#### **2.1.14. İBH Tedavisinde Diğer İmmünosupresifler**

Literatürde İBH tedavisinde kullanılan yeni immünosupresifler arasında Tacrolimus ( FK 506) ve Mycophenolate mophetyl ile yapılmış ve iyi sonuç alınmış çalışmalar vardır.

#### **2.1.15. İBH Tedavisinde Diğer İmmünomodülatörler**

İmmünomodülatörler arasında kendini kanıtlamış ve artık klasik tedavide yerini almış tek ilaç İnfliximab olmakla birlikte, halen etkileri araştırılmakta olan bazı yeni ajanlarda vardır. Bunlar arasında Natuzulimab (monoklonal insan alfa 4 integrin antikoru), CDP571 (TNF alfa ya karşı insan monoklonal antikoru), İnterlökin-10 (IL-10), İnterlökin-11 (IL-11), ICAM-1'e karşı antisens oligonükleotid sayılabilir.

#### **2.1.16. İBH Tedavisinde Gelecekte Kullanılabilecek**

##### **İmmünomodülatörler**

Çalışmaları henüz başlamış ve gelecekte kullanılması umulan bu maddeler arasında İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1 ra), İnterferon gama (INFGama) antikorumları, IL-12 antikorumları sayılabilir.

### 2.1.17. İBH Tedavisinde Kullanılan diğer Ajanlar

Heparin, lökotrien inhibitörleri ve balık yağı, kısa zincirli yağ asitleri (butirat), bizmut, sukralfat, lokal anestetikler, nikotin, i.v immünglobulin, lökosit aferezis, thalidomide, probiotikler, Trichuris suis yumurtaları gibi değişik seçenekler kullanılmış, fakat bunların hiçbiri hastalığın klasik tedavi seçenekleri arasında yer almamıştır.

## 2.2. Ekstraintestinal Bulgular

Ekstraintestinal bulgular İBH'li hastaların %21 ile %36'sında oluşur (104–106). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının bağırsak dışı bulguları 3 gruba ayrılabilir (107). İlk grup deri, cilt, eklemler ve ağızla ilgili bulguları içerir. Genellikle bu hastalıklar kolonik hastalığı olanlarda gözlenir ve kolitle ilişkili bu bulguların aktivitesi CH'lı hastalarda altta yatan ince bağırsak hastalığının aktivitesine paraleldir. İkinci grup, komplikasyonlara sekonder veya bağırsak hastalığının direkt yayılımına bağlı bulguları içerir. Bunlar sıklıkla ÜK'de değil, Crohn hastalığı olan hastalarda gözlenir ve böbrek taşlarını, obstrüktif üropati, malabsorbsiyon ve safra taşlarını içerir. Üçüncü grup ilk iki gruptan birine tam olarak dahil edilemeyen bulguları içerir. Bu nonspesifik bağırsak dışı bulgular osteoporoz, karaciğer hastalıkları ve amiloidozdur. Vasküler, hematolojik, pulmoner, kardiyak, ve nörolojik sistemle ilgili komplikasyonlar muhtemelen üçüncü gruba dahildir.

### 2.2.1. Ekstraintestinal Bulguların Patogenezi

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının bağırsak dışı bulgularının patogenezi iyi anlaşılmamıştır. Muhtemelen immünolojik mekanizmalar sık rastlanan bağırsak dışı bulguların çoğundan sorumludur. Otoimmün tabanlı gelişim görüşü, İBH'nın otoimmün hastalık olduğu ve İBH'li hastalar arasında artmış otoimmün hastalık riskiyle desteklenmektedir(108). Altta yatan bağırsak hastalığındaki mukozanın bağırsak dışı bölgelerdeki inflamatuvar olaylardaki ilişkili immün cevapları sağlayabileceğine inanılmaktadır. Otoimmün cevap gelişme olasılığı bağırsak mukozasında yabancı proteinler veya bakteriyel ürünlerin varlığıyla birlikte artar. Ekstraintestinal cevap oluşmasında bağırsakta bakterinin var olmasının önemi, ekstraintestinal (ve intestinal) hastalıkların ekspresyonunun HLA-B27 transgenik

farelerde ve T-hücre reseptör alfa mutant kolit modellerinde kommensal bakterilerin varlığını gerektirdiği hayvan çalışmalarıyla desteklenmektedir. Bakterilerden arınmış çevrelerde; bu modeller intestinal ya da ekstraintestinal patolojiler göstermezler. (109,110).

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları da bugünkü otoimmünite kavramı bakteriyel proteinler ile konakçı antijenleri arasındaki paylaşılmış epitoplara odaklanmıştır. Ülseratif kolitli hastalarda bir sitoskelet proteini olan insan tropomyozin isoform 5'e ve kolon epitelyal spesifik proteine karşı olan otoantikolar gösterilmiştir (111–113). Hücrel otoantijenik epitopa çapraz-reaktif olan mikrobik peptidler otoimmün cevabı başlatabilir. Kolonik epitelyal proteinle ve insan tropomyozin isoform 5 ile ilişkili epitoplara gözdeki pigmentsiz siliar epitel ve kondrositler gibi bağırsak dışı bölgelerde ekspresse olur (114,115,116). Seçici organlardaki değişik otoimmün olayları tetikleyen faktörler bilinmemektedir.

Yukarıda tanımlanan immünolojik olay genetik faktörlerden etkilenmektedir. Çalışmalar IBH'nin bağırsak dışı bulgularının ana histokompatibilite bileşke odağı ile ilişkisini göstermiştir. Crohn hastalığı olanlarda bağırsak dışı bulgular daha çok HLA-A2, HLA-DR1 ve HLA-DQw5 olan hastalarda gözlenirken, ÜK'li hastalarda bağırsak dışı bulgular daha çok HLA-DR103 fenotipindedir (118).

**İskelet Sistemi Bulguları:** İnflamatuvar bağırsak hastalığında en sık rastlanan ekstraintestinal bulgu artritir. Hastaların %20'sinde görülür. İki formu vardır:

1. **Kolitik / Enteropatik Artrit (periferik artrit)**
2. **Aksiyel artropati**

**Kolitik Artrit:** Crohn hastalığı ve ülseratif kolit %10–22 oranında artrit ile birlikte dir. Crohn hastalığında (%14) ülseratif kolitten (%8) daha siktir (119). Crohn kolitinde ince bağırsak hastalığında daha siktir. Büyük eklemleri, en sık olarak da diz eklemi tutar. Poliartiküler, simetrik, gezici özelliktedir (120). 6- 12 haftada kendini sınırlandıran seyir gösterir. Genellikle rekürrens olur, sıklıkla da bağırsak hastalığının alevlenmesinin habercisidir. Sekel bırakmadan iyileşir. Kalıcı veya progressif eklem hasarı nadir gözlenir. Sedimentasyon hızı artmış, RF negatiftir. Sinovial sıvı bulanık, beyaz küre sayısı 10.000–50.000 arasındadır. Sinovialdaki histolojik değişiklikler non-spesiftir.

Birlikte deri ve göz bulguları olabilir. Özellikle çocuk hastalarda periferik artrit, eritema nodosum ve iritis triadı sık görülür ve Crohn hastalığının ilk bulguları olabilir.

**Aksiyel Artropati:** Spondilit ve sakroileit olmak üzere 2 formu vardır.

Ankilozan spondilit gerek ülseratif kolit gerekse Crohn hastalığında %2- 6 arasında gelişir. Risk, genel popülasyona göre 20–30 kat artmıştır(121). HLA-B27 antijeni ile ilişkilidir. Primer ankilozan spondilit erkeklerde daha fazla olduğu halde (Erkek/kadın: 8–9/1), inflamatuvar bağırsak hastalığında spondilit kadınlarda siktir. (%40) (120).

Spondilitin ilk semptomları genellikle bağırsak hastalığının semptomlarından sonra ortaya çıksa da, inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısından yıllar önce de olabilir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olmasa da bu hastalara kolonoskopi yapılması önerilmektedir. Kolon ve ileumda %44 oranında inflamatuvar değişiklikler saptanmaktadır(122).

Sakroileit, inflamatuvar bağırsak hastalığında %3,7 oranında görülmektedir. Progresyonu yavaş ve hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir. HLA-B27 ile ilişkisi yoktur.

**Hipertrofik Osteoartropati:** Clubbing, Crohn hastalığında ülseratif kolitten daha sık görülür. Ağrısızdır, hastalık aktivitesi ile sıkı ilişkisi vardır (123). Periostozis, Crohn hastalığında siktir. EI, kol, bacak, ayak vertebrada ağrılı şişlikler olur. (120).

**Osteoporozis –Osteomalasia:** Malabsorpsiyon (ince bağırsak hastalığı, uzun segment ince bağırsak rezeksiyonu), uzun süreli steroid tedavisi, immobilizasyon, sigara içilmesi kemik mineral kaybı riskini artırır.

**Deri ve Mukoza Bulguları:** İnflamatuvar bağırsak hastalığında 40'tan fazla deri lezyonu bildirilmiştir. Eritema nodosum ve pyoderma gangrenosum en sık görülen (hastaların %5'inde) lezyonlardır (124).

**Göz Bulguları:** Göz bulguları, eklem ve deri bulgularının yanısıra inflamatuvar bağırsak hastalığında en sık görülen ekstraintestinal bulgulardandır. Crohn hastalığında %7.35 ülseratif kolitde %5,8 oranında saptanır. En sık episklerit, iridosiklit, üveit görülür.

**Bronkopulmoner Belirtiler:** İnflamatuvar bağırsak hastalığında pulmoner vaskülit rapor edilmiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalığındaki bronkopulmoner değişiklikler bronşial , interstisyel , vasküler , plöroperikardial hastalıklar olarak 4 grupta toplanabilir (125–128).

Pulmoner hastalık, inflamatuvar bağırsak hastalığından ortalama 7 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Bu hastaların %70'inde diğer ekstraintestinal bulgular sıklıkla da artrit görülmektedir.

**Genitoüriner Bulgular:** İnflamatuvar bağırsak hastalığının renal-genitoüriner sistem ile ilgili metabolik ve inflamatuvar komplikasyonları vardır. Metabolik komplikasyonu taş (kalsiyum oksalat, urat...) gelişimidir. İnflamasyon ile ilgili olarak da retroperitoneal abse, fibrozis, üreter obstrüksiyonu, hidronefroz, mesane ve vaginaya fistül gelişebilir.

En sık görülen üriner bulgu, nefrolitiazistir. Crohn hastalığında (%6–18) ülseratif kolitten (%2–3) siktir.

#### **Hepatobilier Bulgular:**

**Primer Sklerozan Kolanjit:** Özellikle ülseratif kolit ile primer sklerozan kolanjit arasında sıkı ilişki vardır. Primer sklerozan kolanjit olan hastaların %70'inde ülseratif kolit vardır, bunların %90'ında da total kolit saptanır. Hastalığın ortaya çıkışı bağırsak hastalığının aktivitesi, şiddeti ve seyrinden tamamen bağımsızdır. Ülseratif kolit olduğu bilinen hastada, sürekli saptanan alkalin fosfataz yüksekliği ile karakterizedir.

**Diğer Hepatobilier Komplikasyonlar:** perikolanjit, kronik aktif hepatit, siroz (%1–5), kolanjiokarsinom (%0,5), yağlanma (ülseratif kolitiste %6,3, Crohn hastalığında %4; kolektomiden sonra %45 ve %40), safra taşı (Crohn hastalığında %13–34, ülseratif kolitte normal popülasyonda olduğu gibi %5) görülebilir. Ayrıca Crohn hastalığında amiloid, granülom, karaciğer absesi ve ülseratif kolitte primer bilier siroz olan olgular bildirilmiştir (129).

**Tromboembolizm:** İnflamatuvar bağırsak hastalığında, hem arteriyel hem de venöz trombus riski artmıştır. Otopsi serilerinde %39 oranında olduğu bildirilmesine rağmen klinik olarak %1-3 olguda görülmektedir. Genellikle genç hastalarda, olması beklenen yerlerden farklı lokalizasyonda ve hastalığın aktif olduğu dönemde görülür. Sıklıkla derin ven trombozu ve pulmoner emboli olur. Ayrıca serebral arter ve

sinüslerde (serebro-vasküler infarkt), kalp damarları (myokard infarktüsü), hepatik venler, mezenterik arter ve venler, periferik arter ve venler, gonadal venler ve retina damarlarında da trombüs görülmektedir (130).

İnflamatuvar bağırsak hastalığında koagülasyon bozukluğu vardır. Aktif hastalıkta koagülasyon faktörleri (FV, FVIII, fibrinojen) artmıştır. Trombositoz vardır. Antitrombin III düzeyi azalmış, fibrinopeptid A artmış, fibrinolitik aktivite azalmıştır. Platelet aktivasyonu ve spontan platelet agregasyonu artmıştır.  $\beta$ -tromboglobulin, tromboxane B2 artmıştır. Protein S düzeyi düşüktür. Bunun akut faz cevabı olduğu düşünülmektedir. Crohn hastalığında antikardiolipin antikolarlar pozitifdir. Hastalığın remisyonda olduğu dönemde, artan pıhtılaşma faktörleri ve platelet sayısı normale döner. Ancak fibrinolizisteki anormalliklerin, spontan platelet agregasyonunun remisyonda da devam ettiği ve artmış trombozis riski olduğu gösterilmiştir (131–133).

**Nöropsikiyatrik Bulgular:** İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında nörolojik ve psikiyatrik komplikasyonlar %2,7 oranında rapor edilmiştir (134). Hastalık süresi uzadıkça nörolojik komplikasyon ortaya çıkma olasılığı artar. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında oluşan başlıca nörolojik bozukluklar periferik nöropatiden başlayıp majör depresyona kadar giden geniş bir spektrum gösterebilir (135). İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ile nöropsikiyatrik komplikasyonların ilişkileri tam olarak tanımlanmamıştır. Benzer şekilde serebrovasküler olaylarla IBH arasında da muhtemel bir ilişki olduğu ileri sürülmüş fakat ispatlanmamıştır (136,137).



### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğinde 1990–2009 tarihleri arasında İnflamatuvar barsak hastalığı tanısı ile takip edilen 237 olgunun dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi.

İnflamatuvar barsak hastalığı tanısı ile takip edilen hastalar Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı ve İndetermine kolit olarak üç gruba ayrıldı. Epidemiyolojik faktörlerden yaş, cinsiyet ve etyolojik faktörler araştırıldı. 1990-2009 yılları arasındaki 5'er yıllık periyotlarda ki yeni vaka sayıları, eşlik eden İBH dışı kronik hastalık öyküsü, hastanın geliş şikayeti, tanı anındaki kolonoskopi bulguları, hastalığın histolojik tanısı ve intestinal tutulum yerleri tespit edildi. Kolonoskopik aktivite, kolonoskopide ki makroskopik görünümüne göre akut, subakut ve kronik olarak belirtildi. Kolonoskopik olarak mukoza tipik olarak kırmızı, frajil ve granüler olup dokunmakla kanayanlara akut Ülseratif kolit, eritem, vasküler patern kaybı ve friabilite bulunanlara kronik Ülseratif kolit ve akut ülseratif kolit bulgularından daha hafif endoskopik bulguları olanlar subakut Ülseratif Kolit olarak belirtildi. Crohn Hastalığında ise kolonoskopide klasik olarak arada normal mukozanın izlendiği atlama alanları, aftöz ülserler veya aftöz ülserlerin birleşmesiyle oluşan serpenjinöz ülserler olarak isimlendirilen daha büyük ülserlerin varlığı, büyük, lineer derin ülserler, derin lineer ülserler arasındaki yarıklar, submukozal ödem ile hasarların mukozada oluşturduğu kaldırım taşı görünümü akut faz, fibroz ve striktür varlığı ise kronik faz olarak belirtildi. Klinik hastalık aktivitesi tanı anındaki klinik ve biyokimyasal verilere dayanarak ÜK'li hastalarda Truelove-Witts kriterlerine göre (Tablo 2.2) yapıldı. Beş klinik kritere göre değerlendirilen hastalar, ağır, hafif ve orta şiddette olarak üçe ayrıldı. Crohn hastalıklı hastalar ise CHAI'deki sekiz kritere göre skorlandı. (Tablo 2.3) Buna göre 150'nin altındakiler remisyonda, 450'nin üstündekiler aktif hastalık olarak değerlendirildi. Laboratuvar testlerinde kolonoskopik aktivite evrelerine göre lökositoz, trombositoz, sedimentasyon, CRP, fibrinojen yüksekliği, hipoalbuminemi değerlendirildi. Ayrıca ferritin, vitamin B12 değerleri ile ANCA ve ASCA değerleri belirtildi. Gaita mikroskopisinde tanı ve aktivasyon sırasında bakılan amip varlığı belirtildi. Hastaların takibi sırasında Kemik Mineral Dansitesi (KMD) bakılan hastalar da osteopeni/osteoporoz varlığı, tanı sırasında ve atak sırasında ki hospitalizasyon süresi, tromboemboli öyküsü araştırıldı.

Hastalar atak sıklığına göre; atak geçirmeyenler, yılda 1 veya daha sık atak geçirenler ve 1 yıldan daha uzun sürede atak geçirenler olarak sınıflandı. Hastalarda extraintestinal bulguların varlığı, intestinal tutulum öncesinde extraintestinal tutulumu olan hasta varlığı açısından değerlendirildi. Hastalar tanı alıp takiplere gelmeyenler, 0-5 yıllık takipli hastalar ve 5 yıldan daha uzun süre takipte olan hastalar olarak 3 gruba ayrıldı, takipli hasta grupları arasında poliklinik kontrol sıklığı, kolonoskopi sıklığı ve yapılma gerekçesi değerlendirildi. Gruplar arasında aktivasyon dönemindeki kolonoskopik biopside ki aktivasyon durumu ve akut faz reaktanları ile ilişkisi, takip sürecinde gelişen komplikasyonlar değerlendirildi. Hastaların almakta olduğu mono ve kombine tedaviler, cerrahi yapılma sıklığı ve gerekçeleri, postoperatif komplikasyon sıklığının araştırılması amaçlandı.

İstatistikî verilerin hesaplanmasında SPSS 13.0 programı kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi,  $p < 0.05$  istatistikî olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arasındaki farklılık Pearson's ki-kare testi, Kuruskall Wallis Ki Kare testi, T-Test ve Mann-Whitney U Testi, Two proportion Z testi ile değerlendirildi.

Eskişehir Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30.06.2009 tarih ve PR-09-06-30-12 kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

#### 4. BULGULAR

1990–2009 yılları arasında inflamatuvar barsak hastalığı tanısı alan 237 hastanın % 60,8'ini Ülseratif Kolit (n=144), % 30,8'ini Crohn Hastalığı (n=73) ve %8,4'ünü İndetermine Kolit (n=20) oluşturuyordu. Crohn hastalığı olan hastaların %56,2'si erkek, %43,8'i kadın, ilk tanı konulduğunda yaş ortalaması 35 yıl, Ülseratif kolitli hastalarının %51,4'ü erkek, %48,6'sı kadın, ilk tanı konulduğunda yaş ortalaması 37 yıl, İndetermine kolitli hastalarının %45'i erkek, %55'i kadın, ilk tanı konulduğunda yaş ortalaması 41 yıl olarak saptandı. Cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı(p>0,05).

(Tablo 4.1).

Tablo 4.1. İBH'lı hastaların demografik özellikleri.

	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		İndetermine Kolit		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>*Kadın</b> n=113	70	48,6	32	43,8)	11	55	p>0,05
<b>*Erkek</b> n=124	74	51,4	41	56,2	9	45	
<b>**Yaş Ortanca</b>		37		35		41	p>0,05
<b>Toplam</b> n=237	144	60,8	73	30,8	20	8,4	

\*  $\chi^2=0,912$  sd=2 p=0,645

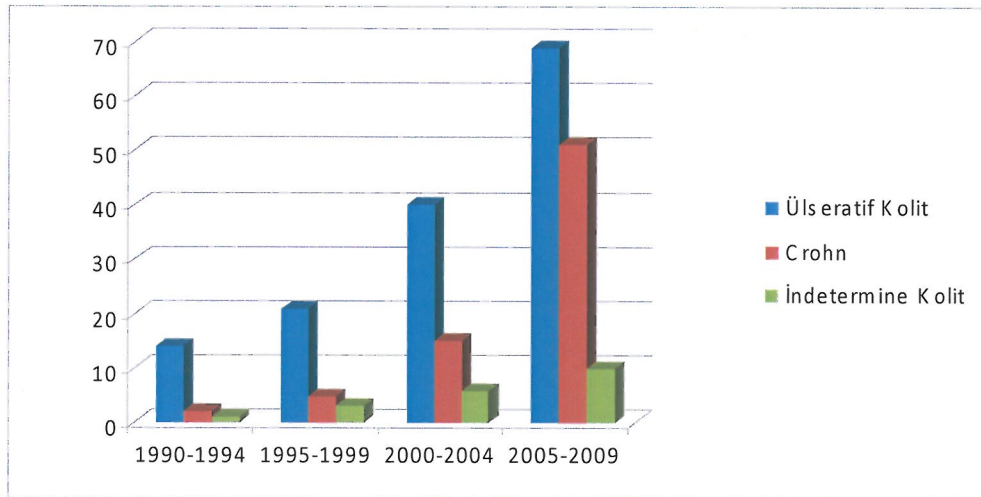
\*\*  $\chi^2=0,406$  sd=2 p=0,816

1990–2009 yılları arasında tanı alan tüm hastaların, 5'er yıllık yeni vaka sayısında bir artış eğilimi olduğu gözlemlendi. Özellikle CH'nın yıllar içerisinde tanı sıklığının arttığı ve bu artışın 2005–2009 yılları arasında belirgin olduğu gözlemlendi. Ancak 5'er yıllık yeni vaka sayılarındaki bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05) (Şekil 2,7), (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. İBH'lı hastaların 5 yıllık periyotlarda ki yeni vaka tanı sayısı

	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		İndetermine Kolit		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>1990-1994</b>	14	82,4	2	11,8	1	5,9	17	7,2
<b>1995-1999</b>	21	72,4	5	17,2	3	10,3	29	12,2
<b>2000-2004</b>	40	65,6	15	24,6	6	9,8	61	25,7
<b>2005-2009</b>	69	53,1	51	39,2	10	7,7	130	53,1

$$\chi^2=11,426 \text{ Sd}=6 \text{ p}=0,076 / \text{p}>0,05$$



Şekil 2.7. İBH'lı hastaların 5 yıllık periyotlarda ki yeni vaka tanı sayısı

1990-2000 yılları arasında ÜK tanı konma sıklığı CH'a göre fazlayken, 2005-2009 yılları arasında CH'da ÜK'e göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p<0,05$ ). CH'lı hastaların 5 yıllık tanı konma sıklığının istatistiksel analizinde, ÜK ile CH hastaları arasında fark saptanırken ( $p<0,05$ ), CH ve İK hastaları arasında ve ÜK ile İK hastaları arasında fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

(Tablo 4.3, Tablo 4.4, Tablo 4.5)

Tablo 4.3. ÜK ve CH'lı hastaların 5 yıllık tanı konma sıklığının istatistiksel analizi

	1990-1994		1995-1999		2000-2004		2005-2009		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Ülseratif Kolit</b> n=144	14	87,5	21	80,7	40	72,7	69	57,5	p<0,05
<b>Crohn Hastalığı</b> n=73	2	12,5	5	19,2	15	27,2	51	42,5	
<b>Toplam</b> n=217	16	7,3	26	11,9	55	25,3	120	55,2	

$$\chi^2=10,840 \text{ Sd}=3 \text{ p}=0,013 / \text{p}<0.05$$

Tablo 4.4. İK ve CH'lı hastaların 5 yıllık tanı konma sıklığının istatistiksel analizi

	1990-1994		1995-1999		2000-2004		2005-2009		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>İndetermine Kolit</b> n=20	1	33,3	3	37,5	6	28,5	10	1,6	p>0,05
<b>Crohn Hastalığı</b> n=73	2	66,6	5	62,5	15	71,4	51	98,3	
<b>Toplam</b> n=93	3	3,2	8	8,6	21	22,5	61	65,5	

$$\chi^2=3,026 \text{ Sd}=3 \text{ p}=0,388 / \text{p}>0.05$$

Tablo 4.5. İK ve ÜK'li hastaların 5 yıllık tanı konma sıklığının istatistiksel analizi

	1990-1994		1995-1999		2000-2004		2005-2009		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>İndetermine Kolit</b> n=20	1	33,3	3	37,5	6	28,5	10	1,6	p>0,05
<b>Ülseratif Kolit</b> n=144	14	87,5	21	80,7	40	72,7	69	57,5	
<b>Toplam</b> n=164	15	9,1	24	14,6	46	28	79	48,1	

$$\chi^2=0,477 \text{ Sd}=3 \text{ p}=0,924 / \text{p}>0.05$$

Sigara kullanımı yönünden sorgulanan toplam 214 hastanın 96'sında sigara içim öyküsü mevcuttu. Sigara kullanımı öyküsü olan ve sigara kullanım öyküsü olmayan İBH grupları arasında hasta sayısı açısından ve tanı yaşı açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.6) .

Tablo 4.6. İBH'lı hastalarda sigara kullanımı öyküsü ve tanı yaşı.

Sigara	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		İndetermine Kolit		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Var</b> n=96	54	41,5	34	50,7	8	47,1	p>0,05
<b>Tanı yaşı</b>	41,28±13,8		37,71±11,6		38,63±12,3		
<b>Yok</b> n=118	76	58,5	33	49,3	9	52,9	p>0,05
<b>Tanı yaşı</b>	37,37±15,3		37,94±15,3		37,67±14,9		
<b>Toplam</b> n=214	130	60,7	67	31,3	17	7,9	

İlaç kullanımı yönünden sorgulanan 173 hastanın 48'inde NSAİİ kullanımı hikâyesi olduğu saptandı. İBH'lı hastalarda NSAİİ kullanımı ve ilaç kullanımı olmayanlar arasında hastalıkla ilişkisi açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. İBH'lı hastaların ilaç kullanım hikayesinin dağılımı.

	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		İndetermine Kolit		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>NSAİİ</b> n=48	29	27,6	16	28,1	3	21,4	p>0,05
<b>İlaç öyküsü Yok</b> n=125	74	70,5	40	70,2	11	78,6	p>0,05
<b>Toplam</b> n=173	103	59,5	56	32,3	14	8	

$$\chi^2=0,306 \text{ Sd}=2 \text{ p}=0,858 / \text{p}>0,05$$

Aile öyküsü yönünden sorgulanan 232 hastada grubların dağılımı tablo 4.8'de özetlenmiştir. İBH'lı hasta gruplarında aile öyküsü varlığı ile aile öyküsü olmayanlar arasında hastalık ilişkisi açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. İBH'lı hastaların aile öyküsü dağılımı.

Aile Öyküsü	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		İndetermine Kolit		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Var</b> n=9	7	5	2	2,7	0	0,0	p>0,05
<b>Yok</b> n=223	132	95	71	97,3	20	100	
<b>Toplam</b> n=232	139	59,9	73	31,4	20	8,6	

Hastalık başlangıcını tetikleyen enfeksiyöz olaylar açısından 75 hastada sorgulama yapılmıştır. Tablo 4.9'da gruplar arasında enfeksiyon geçirme öyküsü açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). (Tablo 4.9)

Crohn hastalarında, kızamık enfeksiyonu geçirme öyküsü olanlarda tanı yaşı  $39,4 \pm 14,4$  yıl idi ve kızamık enfeksiyonu geçirmeyen Crohn hastalarının tanı yaşı  $37,8 \pm 14$  yıl ile arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Kızamık geçirme öyküsü olan CH'da ince barsak tutulumu %64,1, kalın barsak tutulumu %12,5, her ikisinin

tutulumu %23,4 olarak bulundu. CH'da ileoçekal valv ve terminal ileum tutulumunun daha fazla olduğu saptandı ( $p<0,01$ ).

Tablo 4.9. İBH'lı hastaların geçirilmiş enfeksiyon öyküsü dağılımı.

	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		İndetermine Kolit		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Kızamık</b> n=55	39	68,4	16	29,1	0	0,0	p>0,05
<b>Amip</b> n=20	16	28,1	2	10	2	10	p>0,05
<b>Toplam</b> n=75	55	73,3	18	24	2	2,6	

İBH'lı hastaların tanı öncesi geçirdiği operasyonlar ve dağılımları Tablo 4.10'da belirtilmiştir. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı olan olgular arasında operasyon geçirme hikayesi açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) ancak tanı öncesi İBH komplikasyonlarına bağlı operasyon geçirerek tanı alan CH hastalarının oranı, ÜK hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı saptandı ( $p<0,01$ ). (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. İBH'da tanı öncesi geçirilen operasyonların dağılımı.

	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		p
	n	%	n	%	
<b>Apendektomi</b> n=16	5	3,5	11	15,3	p>0,05
<b>İBH komplikasyonlarına bağlı operasyonlar</b> n=18	3	2,1	15	20,2	p<0,01
<b>İBH ile ilişkisiz Operasyonlar*</b> n=8	6	4,2	2	2,8	p>0,05
<b>Operasyon öyküsü Yok</b> n=174	129	90,2	45	62,5	p>0,05

\*Tonsillektomi, tiroidektomi, kolesistektomi



Tablo 4.11’de İBH’lı hastalara eşlik eden Kronik Hastalıkların dağılımları verilmiştir. Kronik hastalık görülen olgu sayısının az olması nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır. Ancak ÜK’li hastalarda Diyabetes Mellitus (%7,6) ve kardiyak hastalıkların daha fazla olduğu; CH’da ise Behçet hastalığı birlikteliğinin (%6,8) daha sık görüldüğü saptandı. (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. İBH’lı hastalara eşlik eden Kronik Hastalıkların dağılımı.

	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		İndetermine Kolit		Toplam
	n	%	n	%	n	%	
Diyabetes Mellitus	11	7,6	1	1,4	2	10	14
Hipotiroidi	3	2,1	2	2,7	1	5	6
Hipertansiyon	19	13,3	4	5,5	4	20	27
Kardiyak Hastalıklar	12	8,3	0	0,0	1	5	13
Behçet Hastalığı	0	0,0	5	6,8	0	0,0	5
Psöriyazis	0	0,0	1	1,4	0	0,0	1
FMF	0	0,0	1	1,4	0	0,0	1
Romatoid Artrit	3	2,1	0	0,0	0	0,0	3
Ankilozan Spondilit	0	0,0	0	0,0	1	5	1
Nekrotizan Vaskülit	1	0,7	0	0,0	0	0,0	1
Vitiligo	1	0,7	0	0,0	0	0,0	1
Glomerulonefrit	0	0,0	2	2,7	0	0,0	2
<b>Toplam</b>	<b>50</b>	<b>73,3</b>	<b>16</b>	<b>24</b>	<b>9</b>	<b>2,6</b>	<b>75</b>

Kanlı ishal şikâyeti ile kliniğe başvuranların 135'i (%93,7) Ülseratif Kolit, 10'u (%13,7) Crohn hastası, 17'si (%85) İndetermine Kolitti. Sadece ishal şikâyeti ile başvuruların 4'ü (%2,8) ÜK, 39'u (%53,5) Crohn hastası, 3'ü (%15) İndetermine Kolitti. Karın ağrısı ve Kilo kaybı şikâyeti ile başvuran hastaların 5'i (%3,5) Ülseratif Kolit, 24'ü (%32,8) Crohn hastası idi. Gruplar arasında geliş şikâyeti açısından ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı( $p<0,01$ ) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. İBH hastalarının geliş şikâyetlerinin dağılımı.

	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		İndetermine Kolit		p
	n	%	n	%	n	%	
Kanlı İshal n=162	135	93,7	10	13,7	17	85	p<0,01
İshal n=46	4	2,8	39	53,5	2	15	
Karın Ağrısı ve Kilo Kaybı n=29	5	3,5	24	32,8	0	0,0	
Toplam n=237	144	60,8	73	30,8	20	8,4	

$$\chi^2=147,442 \text{ Sd}=4 \text{ p}<0.01$$

Geliş şikâyetlerinin başlangıcından tanı alıncaya kadar geçen süre Ülseratif Kolitte  $359,4\pm542,5$  gün, Crohn hastalarında  $593,9\pm763,4$  gün, İndetermine Kolitte  $888\pm1220$  gün olarak saptandı.

ÜK hastalarında özellikle kolon tutulumu ön planda olup, burada da ÜK'de rektosigmoid ve inen kolon %49,7, pankolit tutulumu %31,5 olarak saptandı. CH'da ise ince barsak tutulumu ve kolonla birlikte ince barsak tutulumu ön plandaydı. CH'da terminal ileum ve ileoçekal valv tutulumu %34,3 iken pankolit ve ince barsak tutulumu %25,6 olarak saptandı. CH 'daki pankolit tutulumunun ÜK 'ten farklı olarak atlamalı alanlar şeklinde olduğu saptandı. İK hastalarında ise ince barsak ile birlikte kolon tutulumu ve sadece kolon tutulumunun benzer oranlarda olduğu görüldü. CH'nın, İK ve ÜK'ten farklı olarak terminal ileum ve ileoçekal valv tutulumunun, ÜK hastalarının ise farklı olarak kolon tutulumunun ön planda olduğu

saptandı. Gruplar arasında tutulum yerleri açısından ileri düzeyde anlamlı kabul edilen farklılık saptandı( $p<0,01$ ) (Tablo 4.13)

Tablo 4.13. İBH' hastaların intestinal tutulum yerlerinin dağılımı.

	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		İndetermine Kolit	
	n	%	n	%	n	%
Rectosigmoid + İnen Kolon n=84	71	49,7	6	6,9	7	35
Terminal İleum + İleoçekal n=24	0	0	24	34,3	0	0
*Pankolit n=62	45	31,5	13	18,6	4	20
*Pankolit +İleoçekal Terminal İleum n=26	4	2,8	18	25,6	4	20
Rectosigmoid+ İnen Kolon+ Transvers Kolon n=30	30	14,7	5	7,1	4	20
Çıkan Kolon + Transvers Kolon + İnen Kolon n=3	1	0,7	1	1,4	1	5
Rectosigmoid + İleoçekal+ Terminal İleum n=3	0	0,0	3	4,3	0	0,0
Toplam n=232	142	61,2	70	30,1	20	8,6

$$\chi^2=117,037 \text{ Sd}=12 \text{ p}<0.001$$

\* Crohn hastalığı (Pankolit olgularında segmental tutulum)

İBH hastalarının intestinal tutulum yerlerine göre geliş şikâyetleri kolon tutulumu olanlarda kanlı ishal, ileoçekal bölge ve terminal ileum tutulumu olanlarda

sadece ishal ve/veya karın ağrısı ve kilo kaybı olarak saptandı. İntestinal tutulum yerine göre saptanan geliş şikâyetleri değerlendirildiğinde, Rectosigmoid bölge ve inen kolon tutulumu olanlarda görülen kanlı ishal sıklığının, sadece ince barsak tutulumu olanlarda ise ishal, karın ağrısı ve kilo kaybının anlamlı fark oluşturduğu görüldü ( $p<0,01$ ) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. İBH'da intestinal tutulum yerine göre geliş şikâyetleri

	Kanlı İshal		İshal		Karın Ağrısı ve Kilo Kaybı	
	n	%	n	%	n	%
Rektosigmoid + İnen Kolon	72	85,7	9	10,7	3	3,5
Terminal İleum + İleoçekal	0	0,0	13	54,1	11	45,8
Pankolit	37	77,08	8	16,6	3	6,25
Pankolit + İleoçekal + Terminal İleum	53	65,4	16	19,75	12	14,8

$$\chi^2=68,285 \text{ Sd}=6 \text{ p}<0.01$$

İBH hastalarında tanı anındaki endoskopik bulgulardan granüler mukoza görünümünün CH ve İK'te (%26,9 ve %26,3) daha sık görüldüğü ancak gruplar arasında fark yaratmadığı ( $p>0,05$ ), vasküler paternin ÜK ve İK'te azalmış (%63,4 ve %73,7) CH'da ise sıklıkla normal (%59,7) olarak bulunduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,01$ ). Frajilite CH'da sıklıkla görülmezken (%75,4), ÜK ve İK'te dokunma ile kanama sıklığının (%81,3 ve %70) istatistiksel olarak fark yaratacak şekilde ( $p<0,01$ ) daha fazla olduğu, mukozal hasar CH'da hafif veya şiddetli formda olabilirken, ÜK ve İK hastalarında sırasıyla %74,5 ve %75 oranları ile şiddetli formda istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ( $p<0,01$ ). Ülser varlığı, ÜK ve İK hastalarında %68,8 ve %75 oranları ile CH'ına göre istatistiksel olarak ( $p<0,01$ ) daha sık saptandı. Tanı sırasında yapılan kolonoskopide darlık varlığı CH'da daha sık bulundu. Her 3 grup karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ( $p>0,05$ ). (Tablo 4.15)

Tablo 4.15. İBH hastalarının tanı endoskopik bulgularının dağılımı

	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı (tutulan bölgede)		İndetermine Kolit		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Granülasyon</b>	21	16,3	18	26,9	5	26,3	p>0,05
<b>Vasküler Patern</b>							
Normal	12	9,2	37	59,7	1	5,3	p<0,01
Azalmış	83	63,4	15	24,2	14	73,7	
İzlenmiyor	36	27,5	10	16,1	4	21,1	
<b>Frajilite</b>							
Yok	18	12,9	52	75,4	6	30	p<0,01
Dokunma ile kanama	113	81,3	17	24,6	14	70	
Spontan kanama	8	5,8	0	0,0	0	0,0	
<b>Mukoza Hasar</b>							
Yok	0	0,0	6	8,6	0	0,0	p<0,01
Hafif	35	25,5	30	42,9	5	25	
Şiddetli	102	74,5	34	48,6	15	75	
<b>Ülser varlığı</b>	97	68,8	31	44,3	15	75	p<0,01
<b>Ülser Çapı</b>							
0,1-0,5 cm	54	65,1	24	77,4	8	66,7	p<0,01
0,5-2 cm	29	34,9	7	22,6	4	33,3	
<b>Ülsere Yüze</b>							
<%10	30	24	11	18,3	0	0,0	p<0,01
%10-30	37	29,6	10	16,7	12	75	
>%30	22	17,6	8	13,3	3	18,8	
<b>Etkilenen Yüze</b>							
<%50	71	50,4	40	58	5	25	p<0,01
%50-75	53	37,6	14	20,3	12	60	
>%75	17	12,1	15	21,7	3	15	
<b>Darlık varlığı</b>	3	2,1	5	7,1	2	10	p>0,05

Tanı anındaki Kolonoskopik aktivite değerlendirmesi tablo 4.16'da özetlenmiştir. Gruplar arasında ÜK hastalarının tanı anında kolonoskopide akut dönem ve/veya aktivasyon varlığının diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu saptanmıştır ( $p<0,01$ ). (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. İBH'lı hastaların tanı anındaki Kolonoskopik aktivitesi

	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		İndetermine Kolit	
	n	%	n	%	n	%
<b>Toplam</b> n=237	144	60,8	73	30,8	20	8,4
<b>Akut</b> n=176	121	85,2	39	54,3	16	80
<b>Subakut/ Kronik</b> n=61	23	14,8	34	45,7	5	20
<b>p</b>	$p<0,01$					

$$\chi^2=24,113 \text{ Sd}=2 \text{ } p<0.01$$

Tablo 4.17'de İBH'lı hastaların tümünün tanı sırasında kolonoskopik aktivitesine göre akut faz cevapları değerlendirilmiştir. Sedimentasyon akut fazda subakut/kronik faza göre daha yüksek (28,5 ve 19,5 mm/st) bulunurken, CRP değeri de akut fazda daha yüksek (1,95 ve 0,47 mg/l) olarak saptandı. Kolonoskopik aktivitenin akut ve subakut/kronik fazlarında akut faz cevabı istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ). (Tablo 4.17)

Tablo 4.17. İBH'lı hastaların Kolonoskopik aktivite fazları sırasındaki laboratuvar bulguları değerleri karşılaştırması.

	<b>Akut Ortanca</b>	<b>Subakut/Kronik Ortanca</b>	<b>P</b>
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	12,5	13,05	p<0.05
<b>Lökosit (x10<sup>3</sup>/ul)</b>	9550	7000	p<0.01
<b>Platelet (x10<sup>3</sup>/ul)</b>	359000	280500	p<0.05
<b>Sedimentasyon (mm/st)</b>	28,5	19,5	p<0.01
<b>CRP (mg/l)</b>	1,95	0,47	p<0.01
<b>Fibrinojen (mg/dl)</b>	427,5	350	p<0.01
<b>Albümin (g/dl)</b>	3,8	4,45	p<0.01

Mann Whitney U

Tanı anındaki Klinik Hastalık aktivitesi ÜK hastalarının %15,3'ünde hafif, %51,4'ünde orta, %33,3'ünde ağır, CH'nın tamamında aktif hastalık saptandı. CH'da tanı sırasında remisyonda hastalık saptanmadı. ÜK hastalarının tanı anındaki Klinik hastalık aktiviteleri arasında, orta şiddette olanların sıklığı daha fazla olup (p<0,05), CH'nın tanı anında hepsinde Klinik hastalık aktivitesi aktif hastalık olarak saptanması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,01). (Tablo 4.18, Tablo 4.19).

Tablo 4.18. ÜK hastalarının tanı anındaki Klinik Hastalık aktivitesi.

	Hafif n %	Orta n %	Ağır n %	p
Ülseratif Kolit n=144	22 15,3	74 51,4	48 33,3	p<0,05

Tablo 4.19. CH'lı hastaların tanı anındaki Klinik Hastalık aktivitesi.

	Aktif Hastalık n %	Remisyonda Hastalık n %	p
Crohn Hastalığı n=73	73 100	0 0,0	p<0,01

Ağır ve orta klinik hastalık aktivitesi olan hastaların kolonoskopik bulguları hastalık aktivitesi ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ( $p<0,01$ ), ( $p<0,05$ ). Subakut ve kronik fazla uyumlu hasta sayıları düşük olduğundan gruplar birarada değerlendirildi. Crohn hastalığı olan 73 hastada ise klinik ve kolonoskopik aktivite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Kolonoskopik Aktivite fazları ile Klinik Hastalık aktivitelerinin karşılaştırılması(ÜK ve CH)

Klinik Hastalık Aktivitesi	Kolonoskopik aktivite		p
	Akut n=160 %	Subakut/Kronik n=57 %	
Hafif n=22	5 3	17 8,1	p>0,05
Orta n=74	68 34	6 2,5	p<0,01
Ağır n=48	48 22,4	0 0,0	p<0,05
*Aktif hastalık n=73	39 15,9	34 13,3	p>0,05

\* Crohn Hastaları



Gaitada amip, tanı sırasında 132 hastada, aktivasyon sırasında 64 hastada bakılmıştı (Tablo 4.21).Gruplar arasında tanı ve aktivasyon zamanlarında bakılan gaitada amip varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Tablo 4.21. İBH'lı hastaların tanı ve aktivasyon zamanında bakılan gaitada amip varlığının dağılımı.

	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		İndetermine Kolit		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Tanı</b> Toplam n=132							
Var n=15	14	16,1	1	3	0	0,0	p>0,05
Yok n=117	73	83,9	32	97	12	100	
<b>Aktivasyon</b> Toplam n=64							
Var n=9	7	14,3	2	18,2	0	0,0	p>0,05
Yok n=55	14	87,3	9	81,8	14	100	

Tüm İBH hastalarının 51'inde P-ANCA, 50'sinde ASCA bakılmıştı. P-ANCA, en sık ÜK ve İK'te sırasıyla %70 ve %30 oranlarında pozitif saptanırken, CH'da negatif bulundu. ASCA ise en sık CH'da (%66,7) pozitif saptandı. P-ANCA negatif ve pozitif hastalar arasında, ÜK hastalarındaki P-ANCA pozitifliği istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak saptandı( $p<0,01$ ). ASCA negatif ve pozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı( $p>0,05$ ) (Tablo4.22).

Tablo 4.22. İBH'lı hastalarda P-ANCA ve ASCA dağılımı.

	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		İndetermine Kolit		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>P-ANCA</b> Toplam n=51							
Negatif n=41	16	39	18	43,9	7	17,1	p<0,01
Pozitif n=10	7	70	0	0,0	2	30	
<b>ASCA</b> Toplam n=50							
Negatif n=38	18	47,4	15	39,5	5	13,2	p>0,05
Pozitif n=12	2	16,7	8	66,7	2	16,7	

P-ANCA ve ASCA varlığı açısından, CH ve ÜK hastaları, ÜK ve İK hastaları, CH ve İK hastaları kendi aralarında ayrıca değerlendirildi. ÜK hastalarında P-ANCA pozitifliği CH'lı hastalara göre istatistiksel olarak ileri derecede fark oluşturuyordu(p<0,01), CH'nın tamamında P-ANCA negatif saptandı. ASCA pozitifliği CH'nda daha fazla bulundu (%80) ancak ÜK hastaları ile ASCA negatif ve pozitifliği açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı(p>0,05).(Tablo 4.23)

Tablo 4.23. ÜK ve CH'lı hastalarda P-ANCA ve ASCA dağılımı

	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		p
	n	%	n	%	
<b>P-ANCA</b> Total n=41					
Negatif n=34	16	47	18	52,9	p<0,01
Pozitif n=7	7	100	0	0,0	
<b>ASCA</b> Total n=43					
Negatif n=33	18	54,5	15	45,4	p>0,05
Pozitif n=10	2	20	8	80	

P-ANCA pozitifliği ÜK hastalarında daha fazla olup(%70), İK hastaları ile arasında P-ANCA negatif ve pozitifliği açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı( $p>0,05$ ). ASCA pozitifliği ÜK ve İK hastalarında eşit oranlarda olup, istatistiksel olarak ASCA negatif ve pozitifliği açısından fark saptanmadı( $p>0,05$ ). (Tablo 4.24)

Tablo 4.24. ÜK ve İK'li hastalarda P-ANCA ve ASCA dağılımı

	Ülseratif Kolit		İndetermine Kolit		p
	n	%	n	%	
<b>P-ANCA</b> Toplam n=33					
Negatif n=23	16	69,5	7	30,4	p>0,05
Pozitif n=10	7	70	3	30	
<b>ASCA</b> Toplam n=27					
Negatif n=23	18	78,2	5	21,7	p>0,05
Pozitif n=4	2	50	2	50	

P-ANCA pozitifliği CH'ında saptanmadı, İK hastalarında ki pozitiflik istatistiksel olarak ileri derecede fark oluşturuyordu( $p<0,01$ ). ASCA pozitifliği CH'ında daha fazla olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). (Tablo 4.25)

Tablo 4.25. CH ve İK'li hastalarda P-ANCA ve ASCA dağılımı.

	Crohn Hastalığı		İndetermine Kolit		p
	n	%	n	%	
<b>P-ANCA</b> Toplam n=28					
Negatif n=25	18	72	7	28	p<0,01
Pozitif n=3	0	0,0	4	100	
<b>ASCA</b> Toplam n=30					
Negatif n=20	15	75	5	25	p>0,05
Pozitif n=10	8	80	2	20	

P-ANCA pozitif hastalarda sıklıkla kolon tutulumu saptanırken, ASCA pozitif hastalarda hem kolon tutulumu hem de kolonla birlikte sadece ileoçekal bölge ve/veya terminal ileum tutulumunun daha fazla olduğu görüldü. P-ANCA ve ASCA negatifliği ve pozitifliği arasında tutulum yeri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. P-ANCA negatif, pozitif ile ASCA negatif, pozitif hastaların intestinal tutulum yerlerinin dağılımı.

	P-ANCA Negatif		P-ANCA Pozitif		ASCA Negatif		ASCA Pozitif		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Rectosigmoid	7	20	0	0,0	5	13,5	1	10	p>0,05
Terminal İleum + İleoçekal	6	15,4	0	0,0	5	13,5	1	10	
Pankolit	9	23,1	3	30	7	18,9	4	40	
Rectosigmoid+İnen Kolon + Transvers Kolon	6	15,4	5	50	9	24,3	1	10	
Pankolit+ Terminal ileum İleoçekal	5	12,8	1	10	5	13,5	3	30	
Rectosigmoid+Çıkan Kolon+Transvers Kolon	6	16,4	1	10	5	13,5	0	0,0	

İBH hastalarında tanı anında ve atak sırasında hastanede yatış süreleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. İBH'lı hastaların tanı ve atak sırasında hastanede yatış süreleri.

	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı	İndetermine Kolit	p
Tanı anında Hospitalizasyon süresi (gün)	8,16 ± 8,7	8,2 ± 9,9	8,4 ± 9,2	p>0,05
Atak sırasında Hospitalizasyon süresi (gün)	8,32 ± 9,6	10,3 ± 7,5	5,8 ± 6,9	p>0,05

Tromboemboli öyküsü toplam 5 İBH hastasında saptandı. Olguların total ve dağılım sayıları yetersiz olduğu için istatistiksel karşılaştıma yapılamamıştır. (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. İBH'lı hastaların tromboemboli öyküsü ve tutulum yerlerinin dağılımı.

	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı	İndetermine Kolit
<b>Tromboemboli öyküsü</b> n=5	2	3	0
<b>Derin Ven Trombozu</b> n=3	1	1	0
<b>Pulmoner Tromboemboli</b> n=1	1	0	0
<b>Dural Sinüs Trombozu</b> n=1	0	1	0
<b>Pulmoner Mezenter Tromboemboli</b> n=1	0	1	0

Tromboemboli öyküsü olan hastaların PT değeri  $15,5 \pm 5,3$  sn, APTT  $38,4 \pm 16,2$  sn, INR değeri  $1,4 \pm 0,4$  olarak saptandı. Faktör V Leiden bakılan 3 hasta vardı; CH'nın 1'inde pozitif, 1'inde negatif ve 1 ÜK hastasında da negatif bulundu. Protein C (Pro C)  $64,7 \pm 24,5$ , Protein S (Pro S)  $78,1 \pm 25,4$ , Antitrombin 3 (AT3)  $19,1 \pm 4,8$  mg/dl olarak saptandı. (Tablo 4.29)

Tablo 4.29. Tromboemboli öyküsü olan İBH hastalarının koagülan markırları.

Toplam N=5	PT (sn.)	APTT (sn.)	INR	Pro C (%)	Pro S (%)	AT3 (mg/dl)
**	$15,4 \pm 5,3$	$38,4 \pm 16,2$	$1,4 \pm 0,4$	$64,7 \pm 24,5$	$78,1 \pm 25,4$	$19,1 \pm 4,8$
Min- Max	11 –24,6	25,6–64,1	1,05–2,2	39–88	56–106	13,5– 22,2

\*\*ortalama±standart hata

Tanı ve takip sırasında 133 hastada vitamin B12 düzeyi bakılmıştı. Vitamin B12 düzeyi 180 pg/ml ve altında (Vitamin B12 eksikliği) saptanan hastaların gruplara göre dağılımı tablo 4.30'da belirtilmiştir.

Tablo 4.30. Tanı ve takip sırasında Vitamin B12 eksikliği saptanan hastalar

	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı	İndetermine Kolit
<b>Vitamin B12 &lt; 180 pg/ml</b> n=10	5	3	2

Tanı, takip ve aktivasyon sırasında 175 hastada ferritin düzeyi bakılmıştı. 72 hastada Ferritin düzeyi 20 ng/dl ve altında (Demir Eksikliği Anemisi=DEA) saptandı, bu hastaların 44'ünü ÜK hastaları oluşturuyordu. Tanı ve takip sırasında DEA sıklığı açısından gruplar arasında fark saptanmaz iken ( $p>0,05$ ), aktivasyon sırasında DEA'nin (%76,5) daha fazla görüldüğü saptandı. (Tablo 4.31).

Tablo 4.31. Tanı, takip ve aktivasyon döneminde DEA saptanan hastaların dağılımı.

Ferritin <20 ng/ml	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı	İndetermine Kolit	p
Toplam n=72	n=44 %	n=16 %	n=12 %	
<b>Tanı</b> n=28	17 60,7	6 21,4	5 17,9	p>0,05
<b>Takip</b> n=27	14 51,9	9 33,3	4 14,8	
<b>Aktivasyon</b> n=17	13 76,5	1 5,9	3 17,6	

$$\chi^2=4,675 \text{ Sd}=4 \text{ p}=0,335 / \text{p}>0,05$$

Kemik Mineral Dansitesi (KMD) 33 hastada bakılmıştı. KMD, en sık ÜK'te %66,7 oranında normal saptanırken, osteopeni/osteoporoz görülme sıklığı ÜK ve CH'da benzer oranlarda (%48,1 ve %44,4) saptandı. Gruplar arasında KMD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.32).

Tablo 4.32. İBH'lı hastalarda KMD dağılımı.

Kemik Mineral Dansitesi (KMD) Toplam n=33	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		İndetermine Kolit		p
	n=17	%	n=13	%	n=3	%	
<b>Normal</b> n=6	4	66,7	1	16,7	1	16,7	p>0,05
<b>Osteopeni / Osteoporoz</b> n=27	13	48,1	12	44,4	3	7,4	p>0,05

İBH hastalarının 25'inin dosyasında gebelikle ilgili bilgi saptandı. Bu hastalarda gebelik sayısı 1 ve 18 arasında değişmekteydi ve gebeliklerin hepsi hastalar İBH tanısı almadan önce gerçekleşmişti. Hastalarda gebelik sırasında akut atak saptanmamıştı. 8 hastada abortus gerçekleşmişti, abortus sayısı 1 ve 9 arasında değişmekteydi ve abortus hastaların tümünde İBH tanısı almadan önce gerçekleşmişti.

Takip sürecinde akut atak geçiren hastalarla ilgili bilgiler tablo 4.33'te özetlenmiştir. Akut atak geçiren hastalar arasında, atak sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). (Tablo 4.33)

Tablo 4.33. İBH'lı hastalarda atak sıklığı dağılımı.

Atak Sıklığı	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		İndetermine Kolit		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Atak Yok</b> n=116	60	52,6	42	71,1	14	77,7	p>0,05
<b>Yılda 1 veya daha sık</b> n=32	23	20,1	8	13,5	1	5,5	
<b>1 yıldan daha uzun sürede</b> n=43	31	27,1	9	15,2	3	16,6	

53 İBH hastasında extraintestinal bulgu saptandı. Extraintestinal bulgular ÜK hastalarının %18,9'unda, CH'nın %30,1'inde, İK hastalarının %20'sinde

saptandı. Gruplar arasında extraintestinal bulgu varlığı açısından fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.34)

Tablo 4.34. İBH'lı hastalarda extraintestinal bulguların varlığı

Extraintestinal Bulgu	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		İndetermine Kolit		p
	n	%					
<b>Var</b> n=53	27	18,9	22	30,1	4	20	p>0,05
<b>Yok</b> n=184	117	81,1	51	69,9	16	80	

$$\chi^2=3,688 \text{ Sd}=2 \text{ p}=0,158 / \text{p}>0.05$$

53 İBH hastasının extraintestinal bulguları Tablo 4.35'de özetlenmiştir. Extraintestinal bulgu saptanan hasta sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel açıdan karşılaştırma yapılmadı. (Tablo 4.35)



Tablo 4.35. İBH hastalarda görülen extraintestinal bulguların dağılımı.

	Ülseratif Kolit n=27	Crohn Hastalığı n=22	İndetermine Kolit n=4	Toplam n=53
Periferik Artropati	13	8	1	22
Anterior Üveit	0	3	1	4
Oral Aft	2	2	0	4
Primer Sklerozan Kolanjit	2	2	0	4
Episklerit, HLAB27(-) Sakroileit	0	2	0	2
Periferik Artropati, Oral Aft	4	2	0	6
Episklerit, Primer Sklerozan Kolanjit , HLAB27(-) Sakroileit	1	0	0	1
Periferik Artropati, Oral Aft, HLAB27(-) Sakroileit	2	1	1	4
Periferik Artropati, Eritema Nodosum	1	0	0	1
Periferik Artropati, HLAB27(+) Sakroileit	0	1	0	1
Anterior Üveit, HLAB27(+) Sakroileit	0	1	0	1
Safra Taşı	2	1	0	3

Extraintestinal tutulumu olan 53 hastadan 13'ü, İBH tanısı almadan önce extraintestinal şikâyetlerle kliniğe başvuran ve intestinal şikâyetleri daha sonra ortaya çıkıp İBH tanısı alan hastalardır. Bunların %15,4'ü (n=2) ÜK, %69,2'si (n=9) CH ve %15,4'ü (n=2) İK hastası idi. İBH tanısı almadan önce extraintestinal şikâyetlerle kliniğe başvuran hastaların 3'ünde (%23,1) sakroileit, 6'sında (%46,2) periferik artropati, 3'ünde (%23,1) anterior üveit, 1'inde (%7,7) oral aft saptandı. Hasta sayısı az olduğu için istatistiksel açıdan karşılaştırma yapılmadı.

ÜK ve CH tanısı alan 217 hastadan 47'si (%21,6) Gastroenteroloji kliniğinde tanı alıp poliklinik kontrolüne gelmeyen takip dışında kalan hastalardı. Takipli 170

hastadan 107'sini (%49,3) 0–5 yıllık takip süresi olan hastalar oluşturuyordu. 5 yıldan daha uzun süredir takipte olan 63 hasta (%29) saptandı. Tanı alıp takip dışı kalanlar ve takipli hasta gruplarında ÜK ve CH sıklığı açısından, ÜK görülme sıklığı yüksek bulunmuş olup diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.36).

Tablo 4.36. İBH'lı hastalarda takip süreleri ve hastalık dağılımı.

Takip süresi	Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı		p
	n	%	n	%	
<b>Tanı alıp, Takipdışı Kalanlar</b> n=47 %21,6	31	65,9	16	34	p<0,05
<b>0-5 yıl</b> n=107 %49,3	62	57,9	45	42	
<b>&gt;5 yıl</b> n=63 %29	51	80,9	12	19	

Takipli olan 187 İBH hastasının poliklinik kontrol sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). (Tablo 4.37)

Tablo 4.37. Hastaların takip sürelerine göre poliklinik kontrol sıklığı.

Takip süresi	3–4 ay		6 ay ve üzeri		p
	n	%	n	%	
<b>0–5 yıl</b> n=123	95	77,2	28	22,7	p>0,05
<b>&gt;5 yıl</b> n=64	38	59,3	26	40,6	
<b>Toplam n=187</b>	133		54		

Takip süreci içinde İBH hastalar kolonoskopi yapılma sıklığı açısından karşılaştırıldığında 0-5 yıl takipli hastaların %91,5'ine 0-4 kez kolonoskopi yapılmıştı. 5 yıl ve üzeri takip edilen hastaların toplam kolonoskopi sayısının 5 yıl ve

altında takip edilenlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ). (Tablo 4.38)

Tablo 4.38.Hastaların takip sürelerine göre kolonoskopi yapılma sıklığı.

Takip süresi	0-4 kez		5 ve üzeri		p
	n	%	n	%	
0-5 yıl n=123	112	91,5	11	8,4	p>0,05
>5 yıl n=64	40	62,5	24	37,5	
<b>Toplam</b> n=187	152		35		

Takipli İBH hastalarının tama yakınında (0-5 yıl takipli hastaların %96,9'unda, 5 yıldan daha uzun süre takipli olan hastaların %87,9'unda) inflamatuvar aktivitenin şiddeti ve yaygınlığının tespiti ve anatomik yaygınlıktaki değişimlerin takibi amacıyla kolonoskopi yapıldığı saptandı.

İBH hastalarının 49'unda aktivasyon döneminde kolonoskopik biopsi alınmıştı. 0-5 yıl takipli hastaların %80,7'sinde, 5 yıldan uzun süre takipli hastaların %60,8'inde, aktivasyon döneminde ki biopsilerinde, akut inflamasyon saptandı. Takip sürelerine göre gruplar arasında, aktivasyon döneminde alınan biopsi sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı( $p>0,05$ )(Tablo 4.39).

Tablo 4.39.İBH'lı hastaların takip sürelerine göre aktivasyon dönemindeki biopsideki inflamasyon durumu.

Takip süresi	Akut inflamasyon		Kronik İnflamasyon		p
	n	%	n	%	
0-5 yıl n= 26	21	80,7	5	19,2	p>0,05
>5 yıl n=23	19	60,8	4	39,1	
<b>Toplam</b> n=49	40		9		

Takip sürelerine göre İBH hastalarının aktivasyon dönemindeki akut faz reaktanları bulguları tüm takip sürelerinin aktivasyon dönemlerinde normalden yüksek saptandı. Takip sürelerine göre laboratuvar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.40).

Tablo 4.40. Takip sürelerine göre İBH hastalarının aktivasyon dönemindeki laboratuvar bulguları.

	0-5 yıl	>5 yıl	p
<b>*Hemoglobin (g/dl)</b>			
<b>Mean</b>	11,8±2,1	11,8±2,5	p>0,05
<b>Min-Max</b>	9,1-15,5	6,7-15,8	
<b>**Lökosit (x10<sup>3</sup>/ul)</b>			
<b>Mean</b>	11324 ± 3857	10777± 4660	p>0,05
<b>Min-Max</b>	6600-21900	4800-22600	
<b>*Platelet (x10<sup>3</sup>/ul)</b>			
<b>Mean</b>	427212 ± 175595	354171±154715	p>0,05
<b>Min-Max</b>	157000-875000	109000-808000	
<b>**Sedimentasyon (mm/st)</b>			
<b>Mean</b>	33,8±23,5	52,4±26,6	p>0,05
<b>Min-Max</b>	1-83	21-122	
<b>**CRP (mg/l)</b>			
<b>Mean</b>	6,5±7,6	6,6±6,1	p>0,05
<b>Min-Max</b>	1-22	1-19	
<b>*Fibrinojen (mg/dl)</b>			
<b>Mean</b>	442±135	468,5± 116,7	p>0,05
<b>Min-Max</b>	182-620	250-649	
<b>**Albümin (g/dl)</b>			
<b>Mean</b>	3,5±0,6	3,5±0,8	p>0,05
<b>Min-Max</b>	1,9-4,4	1,8-5	

\*T-test \*\*Mann-Whitney U Test

Takipli İBH hastalarının 28'inde komplikasyon geliştiği bulundu. Tüm takip sürelerinde en sık gelişen komplikasyon fistül ve apse idi. 0-5 yıl takipli hastalardan 1 ÜK hastasında perforasyon, 4 CH'da darlık, 2 ÜK, 1 İK ve 7 CH'da fistül, apse, 1 ÜK hastasında toksik megakolon saptanırken, malignite saptanmadı. 5 yıldan daha uzun süre takipli olan hastalardan 1 ÜK hastasında perforasyon, 3 ÜK, 5 CH ve 1 İK hastasında fistül, apse gelişimi, 1 ÜK hastasında malignite, 1 İK hastasında toksik megakolon saptandı, darlık saptanmadı. (Tablo 4.41).

Tablo 4.41. Takip sürelerine göre İBH'lı hastalarda gelişen komplikasyonların dağılımı.

Takip süresi	Perforasyon		Darlık		Fistül, Apse		Malignite		Toksik Megakolon	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0-5yıl n=16	1	6,25	4	25	10	62,5	0	0,0	1	6,25
>5yıl n=12	1	8,3	0	0,0	9	75	1	8,3	1	8,3
<b>Toplam</b> n=28	2		4		19		1		2	

Takip sürelerinde en sık 5-ASA p.o ve 5-ASA lavman tedavisi uygulanmakta olduğu saptandı (5-ASA tedavisi alan hastaların 6'sı 1-2 yıl süre ile tedavi alıp, sonrasında ilaçsız takip edilen hastalardır). 5-ASA p.o tedavisi alan hasta sayısı diğer tedavileri alan hasta sayısına göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark oluşturuyordu ( $p<0,01$ ). (Tablo 4.42)

0-5 yıllık takip süresinde 1 ÜK hastasına Siklosporin tedavisi, 1 CH'ına İnfliksimab tedavisi verilmişti. 5 yıldan daha uzun süre takipli olanlardan 1 ÜK ve 1 İK hastasına Siklosporin ve 1 ÜK ve 1 CH'ına İnfliksimab tedavisi verildiği saptandı.

Tablo 4.42. Takip sürelerine göre İBH'lı hastaların aldığı tedavilerin dağılımı.

Takip süresi	5-ASA p.o		5-ASA Lavman		Salazopyrin p.o		*Kortiko Steroid p.o	
	N	%	N	%	N	%	N	%
0-5 yıl	113	94	43	36,7	6	5,1	26	22,2
Min-Max(ay)	2-60		3-48		0-48		1-12	
>5 yıl	52	70	36	51,4	33	47,1	17	24,2
Min-Max (ay)	14-240		6-72		6-300		1-12	
<b>Toplam</b>	165		79		39		43	

$$\chi^2=37,707 \text{ Sd}=3 \text{ p}<0,01$$

\*Kortikosteroid tedavisi, aralıklı olarak 5-ASA ile kombine edilerek verilmiştir.

0-5 yıllık takipli hastaların %94'ü monotedavi (5-ASA) ile takip edilmekteydi, %6,8'i Azatiopürin ve 5-ASA kombinasyonu ile takip edilirken %0,8'i İnfliksimab ve 5-ASA kombinasyonu ile takip edilmekteydi. 5 yıldan daha uzun süre takipli hastaların %70'i monotedavi(5-ASA), %11,4'ü Azatiopürin ve 5-ASA kombinasyonu ile %2,8'i İnfliksimab ve 5-ASA kombinasyonu ile takip edilmekteydi. Takip sürelerine göre İBH'lı monotedavi alan hasta sayısı, kombine tedavi alan hasta sayısı ve ilaçsız takip edilen hasta sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.43).

Tablo 4.43. Takip sürelerine göre İBH'lı hastaların aldığı mono-kombine tedavi dağılımı.

Takip süresi	Monotedavi (5-ASA)		Azatiopürin + 5-ASA		İnfliksımab + 5-ASA	
	N	%	N	%	N	%
0-5 yıl	113	94	8	6,8	1	0,8
Min-Max (ay)	2-60		0-48		0-0	
>5 yıl	52	70	8	11,4	2	2,8
Min-Max (ay)	14-240		0-84		0-12	
<b>Toplam</b>	165		16		3	

$$\chi^2=3,961 \text{ Sd}=3 \text{ p}=0,369 / \text{p}>0.05$$

0-5 yıllık hastaların takibinde 8 hastaya Azatiopürin, 1'ine kortikosteroid, 1'ine Siklosporin, 1 CH hastasına İnfliksımab başlanmış olduğu saptandı. 5 yıldan daha uzun süredir takipte olan hastaların 8'ine Azatiopürin, 2'sine Siklosporin ve 2'sine(1 CH, 1 ÜK hastası) İnfliksımab başlandığı saptandı. İlaç değişikliği sebebinin 0-5 yıllık hastaların 7'sinde hastalık aktivasyonu, 1'inde ise artrit gelişmesi, 5 yıldan daha uzun süredir takipte olan hastaların 8'inde hastalık aktivasyonu, 1'inde intraabdominal apse ve 1 hastada fistül varlığı, 1'inde Primer Sklerozan Kolanjit gelişmesi nedeniyle olduğu saptandı. İlaç kullanımı açısından olguların dağılımı istatistiksel karşılaştırma açısından yeterli olmamıştır.

Takip sürecinde 186 hastanın 16'sına cerrahi uygulandığı saptandı. 0-5 yıl takipli olan hastalar ile 5 yıldan uzun süre takipli olan hastalar arasında cerrahi uygulama sıklığı açısından fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.44).

Tablo 4.44. Takip sürelerine göre İBH hastalarının cerrahi yapılma sıklığı

Cerrahi	0- 5 yıl		>5 yıl		p
	n	%	n	%	
<b>Var</b> n=16	7	43,75	9	56,25	p>0,05
<b>Yok</b> n=170	121	70,5	49	29,4	

0-5 yıllık takipli 4 CH'lı hastaya darlığa bağlı mekanik ileus nedeniyle ince barsak rezeksiyonu, 1 ÜK hastasında medikal tedaviye yanıtızsızlık nedeniyle total kolektomi, 1 ÜK hastasında masif kanama nedeniyle hemikolektomi, 1 ÜK hastasında toksik megakolon nedeniyle total kolektomi yapılmıştı., 5 yıldan daha uzun süre takipte olan hastalardan 2 CH'da darlığa bağlı mekanik ileus nedeniyle ince barsak rezeksiyonu, 1 ÜK hastasında medikal tedaviye yanıtızsızlık nedeniyle total kolektomi, 1 ÜK hastasında masif kanama nedeniyle total kolektomi, 1 İK, 1 ÜK hastasında toksik megakolon nedeniyle total kolektomi, 1 ÜK hastasında perforasyon nedeniyle hemikolektomi ve 1 CH'da hemikolektomi, 1 İK hastasında ince barsak rezeksiyonu malignite şüphesiyle cerrahi yapılmış olduğu saptandı.

Operasyon sonrası İnce barsak rezeksiyonu yapılan 0-5 yıllık takipli 1 CH'lı hastada ve 5 yıldan daha uzun süre takipte olan 1 CH'lı hastada komplikasyon olarak İleus geliştiği saptandı.



## 5. TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal kanalın çeşitli bölge ve katmanlarını tutabilen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik inflamatuvar hastalıklardır. Ülseratif kolit (ÜK), Crohn hastalığı (CH) ve her ikisinin arasında yer alan indetermine kolit (İK) bu grupta yer alır. İnflamatuvar barsak hastalıklarının etiyojisinden genetik, çevresel ve konakçı immün cevabı gibi faktörler sorumludur(1). İBH klinik, endoskopik ve histolojik özellikleri ile teşhis edilirler. İnflamatuvar barsak hastalığının medikal tedavisinde, hastanın Ülseratif kolit ya da Crohn hastalığı olup olmadığını bilmek önemli fark yaratmamakla birlikte prognoz ve komplikasyonlar açısından her iki durum arasında önemli farklılıkları vardır. Bu nedenle Crohn hastalığı ile Ülseratif kolitin ayırt edilmesi özellikle hastaların cerrahi tedavisi söz konusu olduğunda büyük önem taşımaktadır. (75)

İlerleyen yıllar içerisinde İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının sıklık oranları teşhis imkânlarının artmasına paralel olarak artmıştır. Bu artış önce ÜK'te sonra CH'da olmuştur (19). Shivananda ve ark. (138) yaptığı EC-İBH çalışmasında, bizim çalışmamıza benzer şekilde, Avrupa toplumunda 2201 İBH hastasının incelenmesi sonucunda 1379'nun ÜK, 706'sinin CH ve 116'sının indetermine kolit olduğunu tespit etmiştir. Yine aynı çalışmada (138) Fransa ve Almanya'da CH vakalarının ÜK vakalarından daha fazla olduğu belirtilirken, Başar ve ark. (139) yaptığı Ankara merkezli çalışmada da 145 ÜK hastasına karşılık 73 CH teşhisi konulmuş olup ÜK lehine bir baskınlık saptanmıştır. Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ÜK hastalarının (n=144), CH'lu hastalardan (n=73) sayıca daha fazla olduğunu saptadık.

İnflamatuvar barsak hastalığının insidansı dünyanın değişik bölgeleri arasında ve aynı bölge içinde popülasyonlar arasında farklılık gösterir(7-9). İBH, coğrafi alan olarak Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde, etnik grup olarak Yahudilerde daha sıktır. İlk çalışmalarda Amerika'da zencilerde beyazlara göre daha az olduğu bildirilirken ilerleyen yıllar içerisinde ırklar arasında fark kalmamıştır. İsrail'de Asya-Afrika doğumlu Yahudilerle, Avrupa-Amerika doğumlu Yahudiler arasındaki insidans farkının giderek azaldığı, hatta son yıllarda eşitlendiği tespit edilmiştir. İnsidansın göreceli olarak düşük olduğu Güney Avrupa ülkelerinde ve Japonya'da ise sıklığı artmaktadır(9-18). İnflamatuvar Barsak Hastalığı 20. yy'ın yeni bir

hastalığı olabilir ve Yao ve ark.(15) tarafından yapılan epidemiyolojik çalışma sonrasında hastalığın insidansının değişmekte olduğu açığa çıkmıştır. Yao ve ark.(15)'nin Japonya'da yaptığı bu çalışmada 12 yılda CH'nın prevalansının ve yıllık insidansının 2.9/100.000 ve 0.6/100.000'dan (1986), 13.5/100.000 ve 1.2/100.000'e (1998) çıktığını bildirmişlerdir. Bazı bölgelerde insidanstaki artışlar neredeyse epidemik oranlara yaklaşırken başka çalışmalarda bir azalma veya plato tipi durum bildirilmiştir. Loftus ve ark.(20)'nin 2000 yılında yaptığı çalışmada yıllık gelen toplam yeni vaka sayısı kararlı şekilde artmış ve bir platoya ulaşılmamıştır. Çalışmamızda 1990–2009 yılları arasındaki yeni vaka sayısı, beşer yıllık periyotlarda değerlendirildi. İBH'daki yeni vaka sayısı 1990–1994 periyodu ile 2005–2009 periyotları karşılaştırıldığında ÜK'te 14'ten 69'a, CH'da 2'den 51'e, İK'te 1'den 10'a çıkmıştır. Tanımdaki problemler ve verilerin edinilmesi ve kaydedilmesi yöntemlerindeki farklılıklar insidanstaki değişikliklerin doğrudan karşılaştırılmasını zorlaştırmıştır. Bununla birlikte literatürle uyumlu olarak biz de İBH hastalarımızın yıllar içinde insidans ve prevalansının artmış olduğunu, özellikle CH'nın tanı alma sıklığının 2005–2009 periyodunda ÜK'e yaklaşmış olduğunu saptadık. Bunun nedeninin tanı olanaklarının artması ,hastaların hekimlere ulaşabilmelerinin son yıllarda kolaylaşması ve buna sonucu olarak hastaların daha kolay tanı alabilmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

İnflamatuvar barsak hastalıkları en çok 20–29 yaşları arasında ortaya çıkar(11,12,22). 60–80 yaşları arasında ikinci bir pik yapar. Ancak ikinci pik ilkinden siliktir. Hastalığın genç yaşta ortaya çıktığı kişilerde genetik yatkınlığın, ileri yaşlarda ortaya çıkan kişilerde çevresel faktörlerin ağır bastığı düşünülmektedir. İnflamatuvar barsak hastalıkları her iki cinsiyette de kabaca eşit oranlarda görülmekle birlikte ÜK erkeklerde, CH kadınlarda biraz daha fazladır(22–23). Bizim çalışmamızda Crohn hastalığı olan hastaların 41'i erkek, 32'si kadın, yaş ortalaması 35 yıl, Ülseratif kolitli hastaların 74'ü erkek, 70'i kadın, yaş ortalaması 37 yıl, İndetermine kolitli hastaların 9'u erkek, 11'i kadın, yaş ortalaması 41 yıl olarak hesaplandı. Cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması açısından ÜK, CH'ı ve İK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Çalışmamızda literatürden farklı olarak CH'lı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da erkek predominansı olduğunu saptadık. Erkek kadın oranı literatür bilgileriyle kabaca benzer olmakla birlikte tanı

yaşı literatür bilgilerine göre biraz daha ileri yaşlarda saptandı. Bunun nedeninin hastaların bir kısmının başka merkezlerde İBH dışı tanı ve tedavi ile takip edilmesi sonucunda geç tanı almaları veya çevresel faktörler olabileceğini düşünmekteyiz.

Epidemiyolojik verilere göre, inflamatuvar barsak hastalıkları etyopatogenezinde çevresel faktörlerin ve genetik yatkınlığın önemli bir yeri olduğu söylenebilir(24). Her iki hastalığın da özgül nedeni veya nedenleri bilinmemekle birlikte patolojik bulgular antijenik uyarıya karşı süregen immünolojik cevabın olduğunu göstermektedir(25). Yıllarca hastalığın nedeni olarak başta çeşitli mikroorganizmalar suçlanmış ancak kanıtlanamamıştır. Son zamanlarda hastalığın normal flora ortamında mukozal epitel bariyerinin bozulması sonucu mukozal immün sistemin uygunsuz ve süregen biçimde aktive olması ile geliştiği düşünülmektedir. Uygunsuz cevabın oluşmasında muhtemelen hem mukoza epitelinin bakterilere karşı engelleme işlevinin bozulması hem de mukozal immün sistem cevabının bozulması rol oynamaktadır(26). İBH'nın genetik ve ailevi özellikleri, infeksiyon ajanları ile ilişkilerini, immünolojik yönünü, iltihabi tepkilerin oluşumu ve şiddeti ile ilgili yapılan çalışmalar hem hastalığın patogenezinin anlaşılmasına yardımcı olmakta hem de yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine önemli katkı sağlamaktadır (25–27).

İBH'da risk faktörlerinin belirlenmesi epidemiyologların hedefi olmuştur. Çünkü risk faktörlerinin tanımlanması ile altta yatan patolojik mekanizma daha iyi anlaşılacaktır. Bu şekilde hastalık aktivasyonunun önlenmesi ve tedavisinde yeni gelişmelere ışık tutacaktır. Patogenezde en popüler model hastalığın çevresel ve genetik faktörler arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıktığı yönündedir. İBH için iyi tanımlanmış birkaç risk faktörü vardır. Biz çalışmamızda hastalarımızı bu risk faktörlerinden sigara, NSAİİ, kızamık ve apendektomi hikâyesi, aile öyküsü açısından değerlendirdik.

Sigara alışkanlığı ile ÜK ve CH arasındaki ilişki birçok çalışmaya konu olmuştur. Ülseratif kolitli hastalar arasında sigara kullanma insidansı genel popülasyondan daha azdır. Ülseratif kolit gelişme riski sigara içmeyenler arasında sigara içenlere oranla daha fazladır. Sigarayı bırakma ülseratif kolit ortaya çıkışını provake eder. Bunun aksine, Crohn hastalığında sigara kullanma insidansı genel popülasyondan daha fazladır. Sigara bağımlıları Crohn hastalığı için daha şiddetli bir seyir, daha fazla immünsüpresif tedaviye gereksinim ve cerrahi sonrası daha hızlı

rekürrens gösterirler (140). Srivasta ve ark.'ları (141) ÜK tanılı sigara içicilerinin sigara içmeyenlerden 16,1 yıl daha geç tanı aldığını ve bu sürenin hastaların yarısında sigarayı bırakma sonrası 8 yıla düştüğünü rapor etmiştir. Von Gassum ve ark.'ları (142) sigara içme öyküsünün CH'ı (%48) arasında, ÜK hastalarından (%12) daha fazla olduğunu açıklamıştır. Odes ve ark. (38)'ı sigara içenlerde ÜK görülme sıklığının içmeyenlere göre daha az olduğunu bildirmişlerdir. Sigarayı bırakanlarda ise ÜK alevlenebilir. İçilen sigara sayısının artışı ile orantılı olarak ÜK gelişme riski azaldığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda 54 ÜK hastasında (%41,5) sigara kullanım hikâyesi vardı. Sigara kullanım hikâyesi olan hastalarda hastalık başlangıç yaşı  $41,3 \pm 13,8$  yıl iken sigara kullanım öyküsü olmayan hastalarda hastalık başlangıç yaşı  $37,4 \pm 15,3$  yıl olarak bulundu. Sigara içen ÜK hastalarımızda hastalık daha ileri yaşta başlamıştı; ancak bu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu. Sigara hikâyesi olan 34 Crohn'lu hastamız (%50,7) vardı. Sigara kullanım hikâyesi olan ve olmayan CH' larında hastalık başlangıç yaşı  $37,7 \pm 11,6$  yıl ve  $37,9 \pm 15,3$  yıl olarak saptandı. Crohn'lu hastalarımızda da, sigara içen ve içmeyenler arasında hastalık başlangıç yaşı açısından anlamlı farklılık saptanmadı

NSAİİ'lerin İBH'lı olguların hastalık aktivitelerini artırdığı bulunmuştur. NSAİİ'lerin, prostanooidlerin azalması, lökosit adheransı ve migrasyonunun artırılması ile intestinal bariyeri değiştirerek etkili oldukları düşünülmektedir. NSAİİ kullanımı ile Crohn kolit riskinin 5 kat arttığı bildirilmiştir. İnaktif Ülseratif proktitli hastalarda NSAİİ'lerin relapsı presipite ettiği bulunmuştur. Bjarnason ve ark.'larının (143) yaptığı çalışmada NSAİİ'ların İBH'nun başlangıcıyla ilişkili olabileceği veya hastalığı alevlendirebileceği rapor edilmiştir. Bir çok çalışmada (143-146) NSAİİ'ların uzun süreli kullanımının rektal, kolonik ve ince bağırsaklarda ülser ve/veya striktür oluşturduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda ÜK hastalarının %27,6'sında, CH'nın %28,1'inde, İK hastalarının %21,4'ünde NSAİİ hikâyesi vardı. NSAİİ'lerin çalışmamızda olduğu gibi hastalığın ortaya çıkışına mı yoksa hastalığın kötüleşmesine mi neden olduğunu gösterir güçlü bilimsel kanıtlar yoktur (147).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda genetik faktörlerin İBH patogenezinde önemli olduğunu telkin eden bulgular elde edilmiştir. Bunlar ÜK ve CH' nın insidans ve prevalansının farklı toplumlarda farklı olması, hastanın birinci derecedeki akrabalarında CH riskinin normal nüfusa göre 4–20 kat daha fazla olması, İBH' nın tek

yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre daha fazla olması, aynı ailede hastalığın tipinin ve yerinin benzerlik göstermesi şeklinde özetlenebilir(27). İBH hastalarının akrabalarında İBH riskinin normalden 10 kat fazla olduğunu ve 50 yaşından önce ÜK gelişen hastaların akrabalarında ÜK gelişme riskinin daha yüksek olduğunu bulmuştur. Meuccy ve ark.(148) İtalya'da 411 ÜK ve 241 CH vakasında 36 hastanın (%5,5) 44 akrabasında İBH olduğunu bildirmiştir. Ülker ve ark.(149)'nın Türkiyede 362 ÜK ve 91 CH ile yaptığı bir çalışmada İBH olan akrabası bulunan 6 ÜK hastası saptamışlardır. Çalışmamızda İBH olan akrabası bulunan olgularımızdan 7'si ÜK, 2 CH'ydı. Aile öyküsü olan olgu sayımızın tam bir değerlendirme yapmak mümkün olmayabilir.Ancak çalışmamızdaki bulgularla birlikte Türkiye'den Ülker ve ark.'larının daha önce yaptığı çalışmanın sonuçları ülkemizde genetik geçişin sık olmadığını düşündürmektedir. Genel literatür bilgilerine uygun olarak İBH'ya özgü nonspesifik bulgularla kliniğe başvuran ve sorgulamasında İBH yakını olan hastaların, uygun aralıklarla poliklinik takibine alınmasının hastalığın erken teşhisinde ve genetik yatkınlığın ortaya konmasında faydalı olabileceği görüşüdeyiz.

Amip varlığının İBH'yı tetikleme ve relaps için önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. İBH ve amip kolitinin birbirinden ayrımı gerekir. Klinik ve endoskopik olarak amip ülserohemorajik kolitinin ülseratif kolitten ayrımı zor olabilir. Her iki hastalıkta da kanlı mukoid diyare, hematokezya, karın ağrısı, anemi ve hipoproteinemi görülebilir. Her iki durumda da konstitusyonel ve ekstraintestinal sendromlar görülebilir. Amip koliti olguları yanlılıkla inflamatuvar barsak hastalığı olarak değerlendirilebilir (150). İnflamatuvar barsak hastalığında da amip kolitinde tipik olan yassı şişe şeklinde ülserler görülebilir. Ayrıca amip kolitinde ülseratif kolit gibi difüz kolon tutulumu ya da Crohn hastalığındaki gibi kaldırım taşı manzarası görülebilir. Amibik kolit anal kanal dahil tüm kolonu tutabilirse de en sık çekumu ve çıkan kolonu tutar (151). Amip kolitinin inflamatuvar barsak hastalığından ayrımı önemlidir, çünkü amip koliti olan hastaya yanlılıkla steroid verilirse fulminan seyir gösterir (152). E. histolitika'nın ülseratif kolit aktivasyonu ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar olmasına rağmen aktivasyonda önemli bir patojen olmadığı kabul edilmektedir (156). Ülker ve ark.'nın (149) yaptığı çalışmada amip varlığı, ÜK ilk tanısında 29 hastada (%8,1) ve takipte 42 hastada (%11,6) saptanırken, CH'da ise bu rakamlar sırasıyla 2 (%2,1) ve 4 (%4,2) olarak saptanmıştır. Prokopowicz (153) ve

ark.'nın yaptığı çalışmada 103 ÜK hastasından aktivasyon sırasında 5'inde (%4,85) amip saptandığını rapor etmiştir. Çalışmamızda amip ÜK'in ilk tanısında 14 (%16,1) hastada ve aktivasyon sırasında 7 (%14,3) hastada, CH'da ilk tanısında 1 (%3) hastada ve aktivasyonda 2 (%18,2) hastada saptandı, İK'te ise tanı ve aktivasyonda amip saptanmadı. Tanı anında ÜK hastalarında amip varlığının CH ve İK'e göre daha fazla olduğu görüldü; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu bulgularımız literatür bulguları ile uyumludur.

Kızamık virus enfeksiyonunu perinatal veya çocukluk döneminde geçirenlerde Crohn hastalığının daha sık görülebileceğini ve kızamık virusunun CH patogenezinde rol alabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Kızamığın mezenterik damarlarda granülomatöz vaskülit, mikrovasküler tromboz, multifokal barsak infarktı ve inflamasyon, fistül, fibrozis ve darlıklara giden değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir(154,155). Lavy ve ark. (156)'nın yaptığı bir çalışmada CH'nın 45'inde (%30,6), ÜK'li hastaların 41'inde (%22,3) kızamık geçirme hikâyesi saptandığı belirtilmiştir. Bu çalışmada kızamık geçirme hikâyesi açısından ÜK hastaları ve kontrol grubu arasında fark saptanmamış olup, CH'lı hastalarda çocukluk çağında kızamık geçirme sıklığı kontrol grubundan daha fazla bulunmuştur. Kızamık geçirme öyküsü olan CH'da hastalık başlangıç yaşının, kızamık geçirme öyküsü olmayan CH'larından daha geç olduğu bulunmuştur (%33,1'e %25,6). Kızamık geçirme öyküsü olan CH'da ince barsak tutulumu %26,7,kalın barsak tutulumu %31,1, her ikisinin tutulumu %2,2 iken kızamık geçirme öyküsü olmayan CH'larında ince barsak tutulumu %9,4, kalın barsak tutulumu %35,8, her ikisinin tutulumu %7,5 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda CH'nın 16'sında (%29,1), ÜK'li hastaların 39'unda (%68,4) kızamık geçirme hikâyesi saptandı. Literatürden farklı olarak ÜK hastalarında da kızamık geçirme hikâyesinin yüksek olduğu fakat CH'ı ile arasında anlamlılık yaratacak bir fark saptanmadığı görüldü. Kızamık enfeksiyonu geçirme öyküsü olan CH'da tanı yaşı  $39,4 \pm 14,4$  yıl idi ve kızamık enfeksiyonu geçirmeyen Crohn hastalarının tanı yaşı  $37,8 \pm 14$  yıl olup literatür ile benzer olmasına rağmen, aralarında anlamlı fark saptanmadı. Kızamık geçirme öyküsü olan CH'da ince barsak tutulumu %64,1, kalın barsak tutulumu %12,5, her ikisinin tutulumu %23,4 olarak bulundu. Çalışmamızda kızamık geçiren CH'da literatürle uyumlu şekilde ince

barsak tutulumunun daha fazla olduğu görüldü. Bu mevcut veriler CH ve kızamık arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir.

İBH'da hastalık mekanizmasını tetikleyen olaylar çok değişken ve nonspesifiktir. İnfeksiyöz ajanlar ve luminal toksinler genetik olarak hassas bir kişide mukozal bariyeri geçerek lokal doku inflamasyonunu başlatırlar. Yapılan çalışmalarda intestinal floranın İBH gelişiminde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (157, 158). Apendiks ve çekum da intestinal flora bakımından zengin bölgelerdir. Apendiksteki inflamasyon mukozal immun yanıtın tetiğini çekerek ÜK gelişimine zemin hazırlayabilir. Nitekim bugüne kadar yapılan bazı çalışmalarda da gösterilmiştir ki ÜK'li hastalarda apendektomi sıklığı son derece düşüktür (159–160). Başka bir deyişle apendektominin ÜK gelişimine karşı koruyucu bir etkisi vardır. Mizoguchi ve ark.'ları (161) ÜK'in hayvan modelinde doğumdan 3-5 hafta gibi kısa bir süre sonra yapılan apendektominin doku inflamasyonunu önlediğini göstererek insan çalışmalarına ait bu bilgiyi desteklemişlerdir. Radford- Smith ve ark.'ları (162) apendektominin ÜK'in klinik aktivitesi üzerinde hafifletici bir etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Matsushita ve ark.'ları (163) ÜK gelişiminde apendiksin rolünü araştırmışlardır. Bu çalışmada ÜK'li hastaların kolonik biyopsi örneklerinde ve apendikte CD4/CD8 oranında anlamlı bir artış tespit etmişler ve CD4/CD8 oranındaki artış mukozal inflamasyonun şiddetini yansıttığını ileri sürmüşlerdir. Atuğ ve ark.'nın (164) yaptığı çalışmada ÜK'li hastalarda apendektomi sıklığı anlamlı derecede düşük bulunduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ÜK'li hastalarda apendektomi sıklığı düşük bulundu. Bu bulgumuz apendektominin ÜK gelişimine karşı koruyucu etkisinin olduğu yönündeki literatür bilgisini desteklemektedir. Bu etki muhtemelen kolonda mukozal immun sistemin modülasyonunda rol oynayan lenfoid bir doku olan apendiksin vücuttan uzaklaştırılmış olması ile ilişkilidir.

İBH'da otoimmün hastalık birlikteliğinden literatürde bahsedilmiştir (48,53,54). Özellikle ÜK' te 40-kd epitelial antijenlere karşı antikor cevabının görülmesi, 40-kd epitelial antijenin sadece kolon, safra kanalı ve deride görülmesi, ÜK' in diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği ÜK' inde bir otoimmün hastalık gibi görülmesine sebep olmuştur(48). Bizim çalışmamızda ÜK ve CH'ında kronik hastalık görülme sıklığı açısından fark saptanmadı ancak ÜK hastalarında Diyabetes Mellitus,

Hipotiroidi, Romatoid Artrit, Nekrotizan vaskülit, Vitiligo daha sık görülürken, CH hastalarında Behçet hastalığı, psöriazis, FMF, Glomerulonefrit sıklığının daha fazla olduğunu saptadık. Özellikle ÜK hastalarında eşlik eden kronik hastalıklardan kardiyak hastalık sıklığının daha fazla olduğunu gördük.

İBH tanısının belirlenmesi ve ayırıcı tanısında anamnez özellikleri, laboratuvar, endoskopi, histoloji ve radyolojik testlerden ve bunların toplamında oluşan klinik tablodan yararlanılmaktadır. Bütün bu verilere rağmen bazı tecrübeli klinisyenlerin bile bazen tanıda zorlandığı iyi bilinen bir gerçektir. Gastrointestinal dokudaki enfeksiyöz, inflamatuvar, iskemik ve neoplastik hastalıklar çoğu zaman benzer klinik tablo oluştururlar ve bu nedenle hastalığın tanısı gecikebilir. Ülseratif kolitteki öncelikli semptom kanlı ve mukuslu diyaredir. CH'de ise belirgin semptomlar; diyare, abdominal ağrı ve kilo kaybıdır. Ancak gastrointestinal sistemdeki tutulum yerine göre İBH semptomları değişiklik gösterebilir(59-64). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ÜK hastalarının %93,7'sinin kanlı ishal şikayeti ile kliniğimize başvurduğunu, CH'nın ise %53,5'nin diyare, %32,8'inin karın ağrısı ve kilo kaybı ile, İK hastalarının %85'inin kanlı ishal ile kliniğimize başvurduğunu saptadık. Kanlı ishal şikayeti ile başvuranlarda kolon tutulumu hakimiyeti varken terminal ileum ve çekum tutulumu olanlarda karın ağrısı, ishal ve kilo kaybı şikayetlerinin olduğunu saptadık. İBH kronik ishalleri hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmesi gereken bir hastalıktır. Gerek ÜK, gerekse de CH'ı için özgün klinik bulgular olmadığı için özellikle kanlı, mukuslu diyare, genç yaş, karın ağrısı, anemi ve bazen barsak dışı bulguları bulunanlarda mutlaka düşünülmelidir.

ÜK genellikle rektumdan başlar ve kolonun diğer segmentlerine yayılabilir. Normalde ince barsaklar tutulmaz pankolit durumunda hastalık ileoçekal valvde deforme ve genişlemeye neden olur. Bunun sonucunda da kolon içeriği terminal ileuma geri gelerek *back-wash ileitise* (%10-20) neden olabilir.(55,83,84). Crohn hastalığı ağızdan anüse gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmını tutabilir(63). Özdil ve ark.(165) İstanbul merkezli çalışmasında ÜK hastalarının %60,3'ünde pankolit, %25'inde sol kolon tutulumu, %13,8'inde rektum ve %0,9'unda ileum tutulumu saptamışlardır. Çalışmamızda ÜK hastalarımızın %49,7'sinde rektosigmoid ve inen kolon tutulumu, %31,5'inde pankolit, %15,4'ünde yaygın tutulumlu(transvers kolon tutulumu), %2,8 pankolitle birlikte terminal ileum ve



ileoçekal valv tutulumu saptandı. Çalışmamızda Crohn hastalarının %34,3'ünde ileum ve çekumda hastalık, %34'ünde kolona lokalize hastalık, %29,9'unda ise kolon ile birlikte terminal ileum ve ileoçekal valv tutulumu olduğu saptandı. İndetermine Kolit hastalarında ÜK hastalarına benzer şekilde kolon tutulumu daha fazla olup, pankolitle birlikte terminal ileum ve ileoçekal valv tutulumu %20 oranında saptandı.

İBH'da alt gastrointestinal sistem endoskopik değerlendirmesi önemlidir. Yapılan endoskopik işlemlerde hastalığın aktivitesi, inflamatuvar lezyonların durumu, kanama, striktür gelişip gelişmediği ayrıca displazi veya malign değişikliklerin tespiti yapılmaktadır.(80,81). Çalışmamızda hastaların endoskopik (Kolonoskopik aktivite) bulguları akut, subakut ve kronik faz olmak üzere 3 evrede değerlendirildi. Tanı alan hastalardan ÜK olanların %85,2'si CH'lığı olanların %54,3'ü ve İK'luların %80'ni akut fazda olduğu bulundu. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ÜK hastalarının tanı anında kolonoskopide akut dönem ve/veya aktivasyonun diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğunu saptadık ( $p<0,01$ ). Tanı anında endoskopik bulgulardan vasküler pattern, mukozal frajilite ve hasar, ülser varlığı ve özellikler ile darlık varlığı yönünden CH ve ÜK'li hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark saptadık( $p<0,01$ ). İBH'lı hastaların Kolonoskopik aktivite fazları sırasında hemoglobin, lökosit, platelet, sedimentasyon, CRP, fibrinojen, albumin gibi akut faz reaktanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ). Sedimentasyon ve CRP değerleri literatürle uyumlu olarak akut ve kronik fazda (remisyonda) yüksek olarak saptandı.(166). Hastalarımızın tanı anındaki klinik hastalık aktivitesi ÜK'li hastaların %51,4'ünde orta, %33,3'ünde ağır iken CH'nın hepsinde aktif hastalık saptandı. ÜK'li hastalarımızdan orta ve ağır klinik hastalık aktivitesi gösterenlerde akut faz kolonoskopik aktivite bulguları subakut/kronik faza göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir. Bu bulgumuz klinik hastalık aktivitesi ile kolonoskopik aktivite arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir.

İBH'da hastalığın tanı ve tedavisinde serolojik markerların önemi giderek artmaktadır. ÜK için spesifik antikor p-ANCA, CH için spesifik antikor ASCA'dır. İBH'li hastaların ÜK ile CH arasındaki ayırıcı tanısında bu iki serolojik marker birlikte kullanılmaktadır (167-168). Dünyada etnik ve çevresel faktörlere bağlı

olarak, serolojik markerlar çok değişik oranlarda bildirilmiştir. Kılıç ve arkadaşları (169) İBH'lı Türk popülasyonu üzerinde yaptığı bir çalışmada Ülseratif kolit için p-ANCA prevalansını % 65 saptamışlardır. CH'lı hastalardaki p-ANCA prevalansı ise ileokolik tutulumu olanlarda, sadece kolonik veya ince barsak tutulumu olanlardan anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. CH'li hastalarda ASCA prevalansı % 63,9 saptanmış. Ülseratif kolitli hastalarda ise ASCA pozitifliği % 43,7 olarak bulunmuştur. Bu değer geçmişteki raporlardan daha yüksek olduğu için, bu durumun coğrafi farklılığa bağlı olabileceği düşünölmüştür. S. Joossens ve arkadaşlarının (170) yaptığı bir çalışmada İndetermine kolitli hastalarda p-ANCA ve ASCA % 48,5 oranında negatif saptanmış. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde ÜK hastalarının %70'inde p-ANCA pozitifliği ( $p<0,01$ ), CH'nın %66,7'sinde ASCA pozitifliği saptandı. İK'te ise p-ANCA %30 hastada pozitif, %17,1'inde negatif, ASCA %16,7 hastada pozitif, %13,2'sinde negatif saptandı. P-ANCA pozitif ve negatif hastalarda kolon tutulumu daha fazla iken, ASCA pozitif hastalarda kolon ve ince barsak tutulumunun daha sık olduğunu saptadık. Bu testlerin tanı ve ayırıcı tanıda kullanılmasında önemli olduğu görüşündeyiz.

İnflamatuvar bağırsak hastalığında, hem arteriyel hem de venöz trombus riski artmıştır. CH' da trombotik olaylar ve mikrotrombüs oluşumu klinik olarak iyi bilinmektedir (26,30,36). Otopsi serilerinde %39 oranında olduğu bildirilmesine rağmen klinik olarak %1-3 olguda görölmektedir(130). Çalışmamızda tromboemboli öyküsü toplam 5 İBH hastasında (2 ÜK,3 CH'sı) saptandı.. Literatürle uyumlu olarak Derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli sıklığını daha fazla olarak saptadık. Hastalarımızda proS düzeyini normal olarak bulurken, proC ve antitrombin 3 düzeyini literatürle uyumlu olarak azalmış olarak saptadık. İBH'de tromboz için risk faktörleri olan yaş, immobilitate, hastaneye yatış, cerrahi, steroid tedavisi, santral venöz kateter uygulamasının tromboz sıklığını arttırdığını ve tromboemboli geçiren hastaların mortalitesinin artması nedeniyle risk altındaki hastalara profilaktik antikoagölasyon ihtiyacı hasta bazında değerlendirilerek karar verilmesi görüşünü desteklemekteyiz (171).

İnflamatuvar barsak hastalığında anemi, kronik hastalık, kan kaybı veya barsak rezeksiyonu ve ileokolonik hastalıkta malabsorbsiyon sonucu gelişmiş olan

demir, B12 vitamini veya folik asit eksikliği nedeniyledir(68-60). Çalışmamızda B12 vitamin düzeyi bakılan 133 hastanın 10'unda eksiklik (vitamin B12 düzeyi 180 pg/ml ve altında) saptandı. Bu hastaların 5'ini ÜK, 3'ünü CH'ları ve 2'sini İK hastaları oluşturmaktaydı. Kalaycı ve ark.'nın(172) yaptığı çalışmada ÜK hastalarının 33 (%60)'ünün anemik olduğu ve bu olgulardan 6'sının remisyonda, 27'sinin aktif fazda olduğu belirtilmiştir. CH hastalarının ise 32 (%62)'si anemik olup bu olguların 11'inin remisyonda olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ÜK hastalarının tanı anında %60,7'si, takipte %51,9'u, aktivasyonda %76,5'i anemikti, CH'nın ise tanı anında %21,4'ü, takipte % 33,3'ü, aktivasyonda %5,9'unda demir eksikliği anemisi saptandı. ÜK hastalarında tanı, takip ve aktivasyon döneminde CH'na göre Demir eksikliği anemisi daha fazla görülmüştü, bunun nedeni kronik kan kaybının ülseratif kolitte daha sık görülmesidir.

İnflamatuvar barsak hastalığında kalsiyum alımının azalması, vitamin D'nin malabsorbsiyonu, azalmış aktivite ve amenore nedeniyle osteoporoz prevalansı %15 olup bu rakam ileri yaşta olan bireylerde daha fazladır. J.Jahnsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CH olanlar ülseratif koliti olan hastalarla karşılaştırıldığında CH olanların ortalama Z skor değerleri ÜK ve sağlıklı 32 gruba göre daha düşük bulunmuştur (173). Bjarnason ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada osteopeni prevalansı %51-77, osteoporoz prevalansı %17-28 olarak saptanmıştır (174). Bizim çalışmamızda 33 hastaya KMD bakılmıştı. ÜK'te %48,1 ve CH'da %44,4 oranında osteopeni ve osteoporoz saptandı. Çalışmamızda literatürden farklı olarak osteoporoz ve osteopeni oranı yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni hastaların kortikosteroid kullanımı, yaş, immobilité ve genetik faktörler olabilir.

Ekstraintestinal bulgular İBH'lı hastaların %21 ile %36'sında oluşur(104–106). İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ile birlikte bulunan bağırsak dışı bulguları tartışmada önemli bir soru altta yer alan aynı patogenezin bulgularını mı, yoksa İBH'den tamamen farklı bir hastalığı mı gösterdikleridir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarından tamamen farklı bir hastalık İBH ile çakışabilir veya İBH'nın bulgusu veya tedavisinin sonucu olarak oluşabilir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının bağırsak dışı bulgularının patogenezi iyi anlaşılmamıştır. Muhtemelen immünolojik mekanizmalar sık rastlanan bağırsak dışı bulguların çoğundan sorumludur. İBH gelişiminin altında yatan primer immünolojik sorunlar ve İBH'lı hastalar arasında

artmış otoimmün hastalık riski bu görüşleri desteklemektedir(108). Balakan ve ark.'nın (175) yapmış olduğu çalışmada ÜK hastalarında %14 sakroileit, %6 eritema nodozum, %3 sklerozan kolanjit saptanmıştır. Moravvej ve ark.'ı (176) 192 Crohn hastalığı hastasından 8'inde (%4,2) aftöz stomatit, 3'ünde (%1,6) eritema nodosum, 1'inde (%0,5) pyoderma gangrenosum, 1'inde (%0,5) ürtiker ve 1'inde (%0,5) vajinal aftöz ülserler, 212 ülseratif kolit hastasının 3'ünde (%1,4) aftöz stomatit, 3'ünde (%1,4) pyoderma gangrenosum, 2'sinde (%0,9) psöriazis, 1'inde (%0,5) ürtiker, 1'inde (%0,5) eritema multiforme, 1'inde (%0,5) diskoid lupus eritematozus saptanmış, hastaların birinde (ülseratif kolit olan ve 50 yaşında bayan hasta) eş zamanlı 2 kutanöz manifestasyon varlığı (aftöz stomatit ve pyoderma gangrenosum) saptandığı bildirilmiştir. Lanna ve ark.'ı (177) 71 CH'nin %19,7'sinde 59 ÜK'nin %11,9'unda periferik artropati, CH'nin %11,3'ünde ankilozan spondilit saptadıklarını ÜK'li hastalarda ise ankilozan spondilit saptamadıklarını bildirdiler. Aynı çalışmada 86 İBH'nin %5,8'inde HLA-B27 antijen pozitifliği, 96 İBH'nin %6,2'sinde anterior üveit, %9,2'sinde sakroileit saptamışlardır. İngiltere, Londra'da St Mary Hastanesi'nden bir grup araştırmacı inflamatuvar barsak hastalıklarına eşlik edebilen eritema nodozum, üveit, artrit ve diğer ekstraintestinal bulguları ve bunların birbiri üzerine bindiği ("overlap") durumları araştırmışlar. Araştırmacılar klinik görünüm, oküler inflamasyon ve eritema nodozumun HLA-B, HLA-DR ve TNF-alfa ilişkisi ve bunların İBH'na ait artritlerle olan klinik ve immünogenetik bağlantısını araştırmışlardır. Eritema nodozum ve oküler inflamasyon verileri, Ülseratif kolit hastalığı olan 976 ve Crohn hastalığı olan 483 hastanın, dosya notları ve sorgulama formlarından elde edilmiştir. Bu hastaların 39'unda eritema nodozum, 50'sinde oküler inflamasyon varmış. Her iki bulgu kadın hastalarda ve ÜK hastalarına göre CH'nda daha sık gözlenmiştir. Üveiti olan hasta grubunda periferik artrit ve ankilozan spondilit, eritema nodozumu olan hasta grubunda periferik artrit artmış olarak saptanmıştır. Ancak bunların dışında üveit ve eritema nodozum arasında bir birliktelik saptanmamıştır. Üveit ve HLA-B27, HLA-B58 ve HLA-DR103 arasında bağımsız ilişki saptanmış. Ayrıca eritema nodozum ve HLA-B62 arasında düşük dereceli korelasyon bulunmuş. Çalışmamızda ÜK'nin %18,9'unda CH'nin %30,1'inde İK hastalarının %20'sinde ekstraintestinal bulgu saptandı. ÜK hastalarında periferik artropati ve primer sklerozan koloanjit sık görülürken, CH'da anterior üveit

daha sık saptandı. Oral aft sıklığı iki grupta da eşit bulundu. Eritema Nodosum 1 ÜK hastasında saptandı. Literatürde CH'ında periferik artropatinin daha sık gözleendiği belirtilmiştir(119), çalışmamızda periferik artropatinin ÜK hastalarında daha fazla olduğunu bulduk. Literatürle uyumlu olarak periferik artropati ile birlikte deri bulgularının (oral aft, eritema nodosum) birlikte görüldüğünü saptadık. Sakroileit sıklığını literatüre benzer şekilde CH'da daha fazla saptadık (121). HLA-B27 negatif Sakroileit hastalarında episklerit birlikteliği varken, HLA-B27 pozitif olanlarda anterior üveit birlikteliği olduğunu bulduk. Bu durumu İBH'da özellikle CH'da sakroileit saptandığında hastanın göz bulguları açısından da araştırılmasının uygun olacağı şeklinde yorumladık. Primer sklerozan kolanjit sıklığını literatürle uyumlu saptadık(129). İBH'da extraintestinal bulgular, gastrointestinal bulgulardan önce, beraberinde veya sonradan gelişebilir (178–181). Çalışmamızda 13 hasta, İBH tanısı öncesi extraintestinal tutulumu olan hasta idi, bunlardan %69,2'sini CH'ları oluşturuyordu. Bu hastalarda, %46,2'sinde periferik artropati, %23,1'inde sakroileit, %23,1'inde anterior üveit ve %7,7'sinde aftöz stomatit görüldüğünü saptadık.

Önceleri İBH'lı kadınlarda uygun yaş grubu karşılaştırıldığında daha az fertilitate olduğu ileri sürülmüştür. İBH'lı kadınlarda hem ülseratif kolit hemde crohn hastalığında başarılı gebelik genel nüfusa benzerdir (182-184). Bununla beraber konsepsiyonda ve gebeliğin seyrinde aktif hastalıkta spontan abortus ve prematüre doğumlarda artış ile birlikte dir(185). İBH seyrine gebeliğin etkisi ÜK ve CH'da benzerdir. Konsepsiyonda inaktif hastalığı olan hastaların %75'i gebelik süresince inaktif kalır. Aksine konsepsiyonda aktif hastalığı olan hastalar gebeliği süresince aktif kalırlar (186-187). Hudson ve ark.'ı (188) yaptıkları retrospektif çalışmada ÜK ve CH'lı kadınların fertilitelerini normal popülasyonla aynı bulmuşlar ve hastalık nüks oranlarının gebelikte artmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda İBH hastalarının 25'inin dosyasında gebelik ile ilgili bilgi saptadık. Bu hastalarda gebelik sayısı 1 ve 18 arasında değişmekteydi ve gebeliklerin hepsi hastalar İBH tanısı almadan önce gerçekleşmişti. Hastalarda gebelik sırasında akut atak saptanmamıştı. Hastaların 8'inde abortus hikayesi vardı, abortus sayısı 1 ve 9 arasında değişmekteydi ve hastaların hepsinde abortus, İBH tanısı almadan önce gerçekleşmişti.

İBH farklı klinik tabloları olan kronik bir hastalıktır. Hastalığın klinik seyirinin ve klinik tablosunun saptanması, uygulanacak olan tıbbi veya cerrahi tedavilerin planlanması ve farklı subgrup hastaların takip stratejilerini belirlemesi için gereklidir. Ülseratif kolitin şiddeti genellikle hastalığın kolondaki yayılımına paralellik gösterir. ÜK'te ilk atağı takiben hastaların %40-65'i intermitan bir seyir; %5-10'u kronik aralıksız bir seyir izler (189-190). Yüzde ondan fazla hasta ise sonunda kolektomi gerektiren çok şiddetli bir ilk atak ile prezente olurlar (191). Ülseratif kolitli çok az sayıda hastada daha sonra rekürrens olmaksızın tek bir atak oluşabilir. Sadece bir atak geçiren ve sonrasında remisyonda kalan hastaların oranı %1'dir(192-193). Ülseratif kolitin seyrini araştıran birkaç topluma dayalı çalışma vardır. Yenilerde Danimarka çalışmasında (189,194) herhangi bir zamanda remisyonda olma oranı %50 olarak saptanmıştır. Bir relapsdan 1 yıl sonrasında remisyonda kalma ihtimali %30 olarak hesaplanmıştır. 1 yıl süre ile remisyonda kaldıktan sonra takip eden 1 yıl içinde relaps ihtimali %20'ye düşer(192). Çalışmamızda ÜK hastalarının %52,6'sında tanı aldıktan sonra atak saptanmadı, %20,1'inde yılda 1 ve/veya daha sık atak saptanırken %27,1'inde 1 yıldan daha uzun sürede atak görülmemiştir. Crohn hastalığı doğal olarak remisyon ve nükslerle gider. Hastalığın aktivasyon biçimi hastalar arasında farklılık gösterir. Geniş çalışmaların plasebo kollarının sonuçlarında; yaklaşık 4 ayda spontan remisyon oranı %8-44'tür (195). Remisyon bir veya iki aktivasyondan sonra %20 hastada 20 yılı aşkın sürer. Remisyona giren hastaların %30'u bir yılda ve %40'ı iki yıl içinde klinik olarak nüks eder. Aktif inflamatuvar hastalığın bazısı hiç remisyonla girmez. Çalışmamızda remisyon idame tedavisi altında olan CH'nin %71,1'inde tanı aldıktan sonra takip süresince atak görülmediğini, %13,5'inde yılda 1 ve/veya daha sık atak görüldüğünü, %15,2'sinde ise 1 yıldan daha uzun süre atak görülmediğini saptadık. Çalışmamızdaki bu bulgularımız literatür verilerine paralel olarak değerlendirilmiştir.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde 1990-2009 yılları arasında takip edilen 237 İBH hastasını takip sürelerine göre 3 gruba ayırdık. Tanı alıp, takiplere gelmeyen hasta grubu tüm hastaların %21,6'sını, 0-5 yıl arasında takip edilenler %49,3'ünü ve 5 yıldan daha uzun süre takip edilenler %29'unu oluşturmaktaydı. Tanı alıp takiplere gelmeyen hasta grubu İBH hastalarının önemli bir kısmını oluşturmaktaydı, bu hastaların takiplere gelmeme nedenlerinin

hastaların hastalığı konusunda yeterli bilgiye sahip olmamaları, sosyoekonomik nedenlere veya ilimize yakın olan civar illerde İBH tedavisi verebilecek merkezler olmasına bağladık.

Ülseratif kolit olgularında displazi ile kolorektal kanser arasında güçlü bir ilişkinin varlığı bilinmektedir. İBH olgularında kanser taraması sıklığı ve zamanlaması açısından aslında oldukça tartışmalı bir konudur. Bunun en önemli nedeni maliyet ve bu alanda kontrollü çalışmalara ait verilerin olmamasıdır. Bununla beraber birçok ülkede, ülseratif kolit olgularında kanser taramanın gerekliliği yönünde ulusal gastroenteroloji derneklerince yayınlanmış raporlar mevcuttur (196). Kolonoskopik taramada displazi yoksa, tarama aralıkları genelde 1 veya 2 yılı geçmeyecek şekilde düzenlenmektedir. Olası displazik değişiklikler söz konusu ise yıllık tarama yapılır(197). Çalışmamızda takipte kalan hastaların büyük bir çoğunluğunun 3-4 ayda bir rutin kontrole çağrıldığını; hastalara en az yılda 2 kez kolonoskopik kontrol yapıldığını belirledik. Çalışmamızda kolonoskopi tekrarlama sıklığımızın literatür verilerinin tersine daha sık olduğunu saptadık. Bunu inflamatuvar aktivitenin şiddeti ve hastalık yaygınlığının tesbiti veya olası tutulum yaygınlık düzeyindeki değişikliklerin belirlenmesi; gerekirse ilaç değişikliğine gidilmesi amaçlarına bağladık.

Laboratuvar testleri genelde hastalığın tanı ve tedavi takibinde kullanılan parametrelerdir. Bu testlerin çoğunluğu İBH'na özgün olmamasına karşın bazıları hastalık aktivitesinin takibinde de kullanılmaktadır. Hafif veya orta derecede ataklarda belirgin bir laboratuvar anormallik saptanmayabilir (198). Anemi pek çok hastada kan kaybına bağlı demir eksikliği nedeniyle gelişir. Lökositöz hastalık aktivasyonu ile ilişkili olabileceği gibi, kortikosteroid kullanımı nedeniyle de olabilir. Hastalığın aktif dönemlerinde trombositoz görülebilir. Negatif akut faz reaktanı olan albümin düşüklüğü hastalığın aktivasyon gösterdiği dönemlerde görülür. Kronik olgularda ayrıca aktivasyondan bağımsız olarak malnütrisyon ve bağırsaklardan protein kaybı da kalıcı olarak gözlenebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı genelde inflamasyonun olduğu bütün hastalıklarda kullanılan bir parametredir. İBH'da hastalık aktivitesine paralel olarak yükselir. C-Reaktif Protein (CRP) genellikle İBH'da artan bir akut faz reaktanıdır. Özellikle tedaviye cevap veren olgularda CRP seviyeleri anlamlı olarak azalmaktadır (199). Çalışmamızda hastalık aktivasyonu

nedeniyle yapılan kolonoskopilerde alınan biopsilerin %95,1'inin akut inflamasyonla uyumlu geldi, aktivasyon döneminde bakılan laboratuvar değerlerinde Hemoglobin düzeyleri 0-5 yıllık takipli hastalarda ve 5 yıldan uzun süre takip edilen hastalarda düşük saptandı, lökositöz her iki gruptaki hastalarda de vardı, trombosit düzeylerinin her iki takip sürecinde arttığını ancak 0-5 yıl arasında takip edilenlerde daha fazla arttığını saptadık, akut faz reaktanlarından CRP ve sedimentasyon değerlerinin tüm takip sürelerinde yükseldiğini saptadık. Bir diğer akut faz reaktanı olan fibrinojenin tüm takip edilen gruplarda normal sınırların üstünde (200-400 mg/dl) seyrettiğini saptadık. Bu bulgularımız hastalık sürecinden bağımsız olarak hastalığın aktivasyon dönemlerinde akut faz yanıtlarında baskılanma olmadığını ve aktivasyon tanısında klinik ve laboratuvar bulgularının yeterli olabileceğini göstermektedir.

İBH'da remisyonu devam ettirmek ve aktif hastalığı kontrol etmek gelişebilecek intestinal komplikasyonların yönetimi açısından önemlidir. Komplikasyonların etkin yönetimi, hastanın sağlıkla ilgili kaliteli bir yaşam sürmesini, morbidite ve mortalitesinin azalmasını sağlayacaktır. Yakın zamanda yapılan hastaların tanı konulmasından 5 yıl sonrasında gelişen komplikasyonların değerlendirildiği Arora ve ark.'nın (178) yaptığı çalışmada ÜK hastalarında intestinal obstrüksiyon %11,4, fistül ve apse %5,55, intestinal malignite %2,72, toksik megakolon %0,98 olarak bulunmuş, CH'da ise intestinal obstrüksiyon %18,07, fistül ve apse %9,71, intestinal malignite %1,63 saptandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda tüm gruptaki ÜK hastalarında perforasyon sıklığı %1,7 olarak saptandı. ÜK'te klinik olarak önemli striktür gelişimi nadirdir. Literatürde cerrahi ile çıkarılan kolonlarda değişik derecelerde daralmaya %12 oranında rastlanmaktadır. Tipik olarak başlangıçtan 5-25 yıl sonra görülürler(200). CH'da ise striktürler sık bir komplikasyondur (89). Çalışmamızda intestinal obstrüksiyon ÜK hastalarında izlemedik, CH'da striktürlere bağlı intestinal obstrüksiyonu ise %5,4 oranında saptadık, ayrıca bunların tamamının 0-5 yıllık takipte olan hastalardan olduğunu gördük. Fistül ve apse ÜK hastalarında %4,4 oranında, CH'da %22,8 oranında saptadık. Crohn hastalarımızda fistül ve absenin daha sık görülmesinin nedenlerinin hastalardaki tanı zorluğu,bazı hastaların doğrudan bu komplikasyonlarla başvurmaları veya yeterli ve uygun medikal tedavi almamaları olduğunu düşünmekteyiz. Hastalık sürecinden bağımsız olarak Ülseratif kolitte kolon



kanserinin gelişme riski, ileri derecede hastalığı olanlarda normal popülasyona oranla belirgin olarak yüksektir. ÜK'de kolon kanseri riski göz önüne alınarak, hastalık başlangıcından ortalama 8–10 yıl sonra takip kolonoskopilerine başlanmalıdır. Pankolitli hastalar en yüksek risk grubunda iken rektal tutulumlu hastalar en az risk grubundadırlar. ÜK'de kolon kanserleri genellikle submukozaldır ve kolonoskopide saptanamayabilirler. Bu yüzden tanı için biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi gerekir. Biyopsi materyalinde görülen displazik değişiklikler kolon kanseri gelişiminde önemlidir. Eğer biyopside displazi saptanırsa hasta cerrahiye yönlendirilmelidir(87). Çalışmamızda pankolit tutulumlu 1 ÜK hastasında Nöroendokrin diffüz malign epitelyal tümör saptandı. Crohn hastalığında kolon kanseri gelişme riski normal popülasyona oranla artmıştır. Ancak Crohn hastalığında Ülseratif kolite göre bu risk belirgin olarak daha azdır. Kolonoskopik takibin yararı kesin olarak bilinmemekle birlikte yapılmasında fayda vardır(90). Çalışmamızda malignite 5 yıldan daha uzun süre takipte olan 1 ÜK hastasında (%0,8) saptandı, CH'nın takibinde malignite görülmedi. Toksik megakolon ÜK'te %0,8 oranında saptandı. Tarama bulgularımız ve literatür bilgileri , özellikle 5 yıldan daha uzun süre takip edilenlerde komplikasyon görülme sıklığının arttığı, bu nedenle takip süresi uzadıkça hastaların gerekli bilgilendirme eşliğinde poliklinik takiplerinin sıklaştırılması sonucunda komplikasyon kontrolünün daha iyi yapılabileceğini düşündürmektedir.

İBH'nın tedavisinin amacı, semptomatik iyileşmenin sağlanması, inflamasyonun azaltılması, hastanın beslenmesinin düzeltilmesi ile remisyonun ve devamlılığının sağlanmasıdır. Günümüzde İBH'da birçok yeni ve alternatif tedavi modelleri üzerinde çalışmalar yürütülürken, hala uygulamada olan medikal tedavide en önemli yeri aminosalisilatlar ve glukokortikoidler almaya devam etmektedir. İBH'nın temel ilacı antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkili aminosalisilatlardır. Aminosalisilat grubu ilaçlar, tromboksan ve lipooksijenaz sentezi yollarına etki ederek araziidonik asit oluşumunu engelleyerek anti-inflamatuvar etkinlik gösterirler (201, 202). Aminosalisilat türü ilaçların sistemik ve lokal olarak uygulanabilen türleri ülseratif kolit ve crohn hastalarında hem remisyonu sağlamak hem de remisyonu idame ettirmek için kullanılmaktadır (203-205). Kortikosteroid tedavisi ise orta ve ciddi şiddetteki ülseratif kolit hastalarında ve Crohn hastalığında

kullanılmaktadır. Etki mekanizmaları arasında araziidonik asit oluşumunun engellenmesi, l6kosit fonksiyonlarının değişmesi ve pro-inflamatuvar sitokin prodüksiyonunun azalması sayılabilir (206-208). İBH'da kortikosteroidler hastalığın tipi ve tutulum yerine g6re sistemik ya da topikal olarak uygulanabilirler. Kortikosteroidlerin kısa ve uzun d6nem yan etkileri y6z6nden İBH'da çok uzun s6re kullanılmaları 6nerilmez (209, 210), ayrıca kortikosteroid tedavisine karşı direnç gelişebilir (211). Jiang ve ark'nın(212) 2006 yılında yaptığı çalışmada remisyon idamesinde 5-ASA/S6lfasalazin kullanımını 6K hastalarında %88, steroid %43, cerrahi tedaviyi %3; CH'da ise 5-ASA/S6lfasalazin kullanımını % 73, steroid %35, cerrahi tedavi %27 oranında saptamışlar. Çalışmamızda t6m takip s6relerinde hastaların %94-%70'i 5-ASA oral tedavi almaktaydı. Sol kolon tutulumu ve/veya rektosigmoid tutulumu olan 6K hastaları takipleri boyunca %36,7-%51,4 oranında 5-ASA supp. Kullanmış, Salazopyrin tedavisi alan hastaların b6y6k bir kısmında, doktor tarafından 5-ASA tedavisine geçildiği için salazopyrin bırakılmıştı. Kortikosteroid tedavisi t6m gruplarda %22,2-%24,2 oranında değişmekteydi, 0-5 yıl arası takipli grupta ve 5 yıldan daha uzun s6re takip edilenlerde Kortikosteroid tedavi s6resinin 12 aya kadar uzadığı ve bunun hastalığın remisyonla girmemesi ve 6nemli bir kısmında da remisyon idamesi için kombine tedaviye geçildiğinde doz azaltılarak kullanım şeklinde olduğu saptandı. Azotiop6rin ve 6-merkaptop6rin, steroidlere karşı direnç gelişmiş hastalarda ve steroid dozu azaltılan hastalarda idame tedavi olarak kullanılmaktadırlar (213–216). Azatiop6rin ve 5 ASA kombine tedavi olgularımızın %18,2'sine verilmiştir. Ayrıca 3 hastamıza da şiddetli aktivasyon nedeniyle siklosporin tedavisi verilmiştir. İBH'da kullanılan klasik tedavilerin tam anlamı ile başarılı olmaması ve bazı hastalarda tedaviye direnç veya sık n6ks g6r6lmesi sebebi ile yeni tedaviler 6zerine çalışmalar s6rmektedir. 5-ASA ile remisyon idamesinin başarısız olduğu durumlarda, steroide refrakter hastalarda veya komplikasyon geliştiğinde remisyonun sağlanması amacıyla imm6ns6presif veya anti-TNF ajanlar kullanılmaktadır (97,98,102). Son yıllarda İBH'nın etiyo-patogenezinde imm6n sistemin rol oynamasından yola çıkılarak başta Crohn hastalığında olmak 6zere biyolojik tedavi seçenekleri 6zerine yapılan çalışmaların sayısında hızlı bir artış mevcuttur. İBH hastalarında artmış proinflamatuvar sitokin (TNF- $\alpha$ , IL1 vb.) d6zeyleri tespit edilmiştir. Crohn hastalarında TNF- $\alpha$ 'nın blokajı (Talidomid) (217,

218) ve TNF- $\alpha$  monoklonal antikorlarının (Infliximab) kullanımı ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (219, 220). Yapılan çalışmalarda İnfliximab ile AZA içeren kombine tedavilerin Crohn hastalığında daha erken remisyonu sağlandığı gösterilmiştir (220). Ülseratif kolit hastalarında da infliximab kullanımının faydalı olduğuna yönelik son zamanlarda yapılan çalışmalar mevcuttur (221). Ülseratif kolitli hastaların kolon mukozasında yüksek düzeyde TNF-alfa exprese edilmektedir. Kimerik (%25 fare, %75 insan) bir ajan olan İnfliximab (IFX) TNF-alfa molekülüne bağlanır, IL-1, IL-6, lökosit aktivasyonunda önemli olan adezyon moleküllerinin üretimini azaltır. Crohn hastalığında kolon duvarında inflamatuvar hücreleri azalttığı gösterilmiştir. Steroid ve/veya immunomodülatörlere refrakter orta-ciddi ÜK hastalarında klinik remisyon indüksiyonu, klinik yanıt, mukozal iyileşmeyi hızlandırma, kısa dönemde kolektomi ihtiyacını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (222). ACT-1 ve ACT-2 çalışmaları, ülseratif kolitte infliximab kullanımı ile ilgili en büyük 2 çalışmadır. Her birinde KS ve/veya 6- MP/AZT ile tedavi edilmiş veya 5-ASA, KS, immunsupresiflere dirençli, aktif ülseratif kolitli 364 hasta alınmıştır (223). ACT-1 çalışmasında hastalar 5 mg/kg infliximab-10 mg/kg infliximab- plasebo gruplarına ayrılmış. 0., 2., 6. haftalarda, sonrasında 8 haftada bir olmak üzere 46 hafta süre ile tedavi verilmiş. Hastalar 54 hafta boyunca takip edilmiş. ACT-2 çalışmasında hastalar 5 mg/kg infliximab ve 10 mg/kg infliximab-plasebo gruplarına ayrılmış. 0., 2., 6. haftalarda, sonrasında 8 haftada bir olmak üzere 22 hafta süre ile tedavi verilmiş. Hastalar 30 hafta boyunca takip edilmiş. ACT-1 ve ACT-2 ortak sonuçlar; Klinik remisyon ve endoskopik iyileşme infliximab grubunda daha fazla bulunmuş. Her 2 çalışmada ciddi yan etki spektrumunun plasebo ve infliximab gruplarında benzer olduğu tesbit edilmiş. Jarnerot ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplam 45 hasta (24 İFX ve 21 plasebo) alınmış, 3 ay icinde kolektomi yapılan hastalar; 7/24 İFX, 14/21 plasebo (p=0.017) olarak belirlenmiş. Bu çalışmanın sonucunda “İFX konvansiyonel tedavilere yanıtız akut ciddi/orta dereceli atakta güvenli bir kurtarma tedavisidir” olarak yorumlanmıştır (224). Crohn hastalığına göre ülseratif kolitte İFX kullanımı ile ilgili deneyim oldukça azdır. ACT çalışmalarında Crohn hastalığı tedavisindeki deneyimlerde gözlenen yan etkilerden fark olmadığı belirtilmiştir. Diğer biyolojik tedavilerde olduğu gibi; ciddi enfeksiyon, demyelinizan hastalık ve ilişkili mortalite riskleri mevcuttur. ACT çalışmalarında İFX tedavisi alan 484

hastanın 17'sinde yan etki bildirilmiştir (%3.5). [8 pnömoni, 1 Tbc, 1 histoplazmozis, 4 neoplazi, 3 nöropati ]. 1999–2009 yılları arasında takip ettiğimiz hastalarımızın 3'ünün İFX aldığı saptandı. Bundan sonra hastalarımızın tedavisinde gerekli endikasyonlar görüldüğünde biyolojik ajan kullanımımızın artacağı görüşüdeyiz. Çalışmamızda hastalarımız %94-%70 oranında monotedavi (5-ASA) almaktaydı, AZA ve 5-ASA tedavisi alan hastalar en fazla 5 yıldan uzun süre takipte olanlardı, İnfliximab ve 5-ASA tedavisi alan hastalar da en fazla 5 yıldan daha uzun süre takip edilen hasta grubunda rastlandı. Takip sürecinde ilaç değişikliği yapılma sebebi büyük oranda hastalık aktivasyonu ve gelişen komplikasyonlardı. İBH'nın optimal medikal tedavisi düşünüldüğünde, her hastanın özellikli gereksinimlerine göre tedavinin bireyselleştirilmesi en önemli noktadır. Hastanın yaşam kalitesinin sağlanması en önemli hedef olup bu 5-ASA, AZA, 6-MP, infliksimab veya endikasyonu olduğunda cerrahi ile sağlanır. Steroid dışı immünoşüpressif ilaçlarda olduğu gibi Anti TNF ajanlarla tedavide de en önemli yan etkilerden biri malignite gelişimidir. Potansiyel pre-malign bir hastalık olduğu bilinen ülseratif kolitte, potansiyel olarak malignite yan etkisine sahip anti TNF ajanlarla tedavinin ne kadar uygun olduğu konusu tartışmalıdır(225) Displazi değerlendirmesi için daha yakın takip gerekebilir, ancak bu konuda henüz kanıta dayalı öneri yoktur(225) ÜK'te anti TNF tedavinin rolu ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Crohn hastalığının aksine ÜK kolektomi ile tedavi edilebilir. İFX ÜK'li hastaları kolektomiden koruyucu olabilir, ciddi ve refrakter hastalığı olanlarda ise henüz belirsizdir(226).

ÜK ve CH'nın her ikisi için, kortikosteroidler remisyona sağlanmasında etkilidir ancak idamesinde değildir. 6-MP ve AZA her iki hastalıkta da remisyona sağlanmasında efektiftir. Hastalık aktivitesini ve yaşam kalitesini belirleyecek çabuk ve basit yöntemler vardır ve bu skalalar poliklinik bazında hergün kullanılabilir. Kronik olmasına rağmen, tıbbi tedavide yeni gelişmeler ve hem doktorların hem de hastaların çabası İBH'nı daha tolere edilebilir hale getirecektir.

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında primer tedavi medikal olmakla birlikte seçilmiş hastalarda cerrahi de birincil seçenek olabilir. ÜK ve CH'nın cerrahi tedavi yaklaşımları farklılık gösterir. Özellikle ülseratif kolit cerrahi olarak tamamen düzeltilebilir bir hastalık olabilmek özelliği ile crohn'dan ayrılır. Özellikle genç hastalarda beklenen hayat süreci içerisinde gerek sık hospitalizasyon ve düşük hayat

kalitesi beklentisi gerekse malignite riski nedeniyle cerrahiye daha erken dönemde akla getirmek doğru olacaktır. ÜK yalnızca rektum ve kolonu tutan bir hastalık olduğundan dolayı proktokolektomi küratif olabilmektedir. ÜK'te kolektominin endikasyonları malignite ( veya displazi), masif hemoraji, perforasyon, toksik megakolon ve fulminan kolit gibi medikal tedavi ile kontrol edilemeyen durumlardır(227). Crohn hastalığı ise daha farklı olarak, kalın barsağın yanı sıra ağızdan anüse tüm sindirim sistemini etkileyebilir. Kolondan farklı olarak ince bağırsaklar yokluğu tolere edilemeyen organlar olduğundan rezeksiyonları sırasında kısıtlı davranmak esastır. Crohn hastalığında anti-TNF antikoru ve immünsüpresif seçenekleri kullanılmalı, cerrahi tedavi bu ilaçların kullanılmadığı veya etkisiz kaldığı komplike olgulara saklanmalıdır. CH'da cerrahi tedavi küratif değildir. CH'da cerrahi tedavi endikasyonları barsak obstrüksiyonu, internal fistül yada apse, perianal hastalık, toksik megakolon, medikal tedaviye yanıtız şiddetli hastalık, malignite (veya displazi) ve büyüme geriliğidir (227). Çalışmamızda takip süresi uzadıkça operasyon sıklığının arttığını saptadık (5 yıldan uzun süre takip edilenlerde %15,5). Cerrahi yapıma nedenleri arasında en sık Crohn'lu hastalarda striktürlere bağlı intestinal obstrüksiyon nedeniyle yapılan ince barsak rezeksiyonları yer almaktaydı, diğer cerrahi nedenler ise medikal tedaviye yanıtızlık, masif kanama, toksik megakolon ve malignite nedeniyle yapılan total veya hemikolektomi idi.

Sonuç olarak çalışmamızda son yıllarda özellikle chron hastalığı başta olmak üzere inflamatuvar barsak hastalığın tanısında önemli artış olduğu saptanmıştır. Bu artışta tanı konulmasında endoskopik ve serolojik tetkiklerin daha yaygın kullanılmasının yanı sıra ekstraintestinal bulgularla başvuran hastalarda ayırıcı tanıda İBH'nın da yer almasının önemli rolü olduğu düşünmekteyiz. Çalışmamızda özellikle ÜK'li hastalarda klinik aktivite kriterleri ile birlikte akut faz reaktanları orta ve şiddetli aktivasyon gösteren hastalarda kolonoskopik takiplerin literatürde belirtilen sıklıklarla yapılmasının yeterli olacağı görüşündeyiz. Kolonoskopik biopsilerinde displazi saptanan hastalara da literatürde belirtilen sıklıklarla kolonoskopi yapılmalıdır. Literatür verileri eşliğinde tedavide halen bizim de yaygın olarak kullandığımız klasik yaklaşım dışı biolojik ajanların günümüzde ve gelecekte daha önemli rol oynayacaktır. Bizim de hastalarımızın tedavisinde endikasyon

oluştuğunda ve cerrahi girişim riskinin azaltılması amacıyla da biolojik ajanların kullanımını arttırmamızın gerekeceği görüşündeyiz.

## 6. SONUÇLAR

1. İnflamatuvar barsak hastalığı tanısı alan 237 hastanın % 60,8'ini Ülseratif Kolit, % 30,8'ini Crohn Hastalığı ve %8.4'ünü İndetermine Kolit oluşturmaktaydı.
2. İBH'daki yeni vaka sayısı 1990–1994 periyodu ile 2005–2009 periyotları karşılaştırıldığında ÜK, CH ve İK'te anlamlı derecede artış saptandı.
3. CH ve ÜK'te erkek hakimiyeti varken, İK'te kadın hakimiyeti vardı. Cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması açısından ÜK, CH'ı ve İK arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).
4. ÜK'li hastalarda sigara kullanım öyküsü olanlarda tanı yaşı, sigara kullanım öyküsü olmayanlara göre daha ileriydi, CH'da ise sigara kullanım öyküsü olanlar ve olmayanlar arasında tanı yaşları açısından fark saptanmadı. Sigara kullanımı öyküsü olan ve olmayan İBH grupları arasında hasta sayısı açısından anlamlı fark yoktu( $p>0,05$ ).
5. Ülseratif Kolit hastalarının %5'inde, Crohn hastalarının %2,7'sinde aile öyküsü vardı. İBH'lı hastalarda aile öyküsü varlığı ile aile öyküsü olmayanlar arasında hastalık ilişkisi açısından anlamlı fark saptanmadı( $p>0,05$ ).
6. Amip ÜK ilk tanısında 14 hastada (%16,1) ve aktivasyon sırasında 7 (%14,3) hastada, CH'da ilk tanısında 1 (%3) hastada ve aktivasyonda 2 (%18,2) hastada saptandı, İK'te ise tanı ve aktivasyonda amip saptanmadı.
7. CH'nın 16'sında (%21,9), ÜK'li hastaların 39'unda (%27,08) kızamık geçirme hikayesi saptandı. ÜK hastalarında da kızamık geçirme hikayesinin yüksek olduğu fakat CH'ı ile arasında anlamlılık yaratacak bir fark saptanmadığı görüldü ( $p>0,05$ ). Kızamık geçiren CH'da ince barsak tutulumunun daha fazla olduğu saptandı.
8. Ülseratif Kolit hastalarının tanı öncesi %3,5'inde apendektomi yapıldığı saptandı, bu durum literatürle uyumlu bulundu.
9. ÜK ve CH'ında kronik hastalık görülme sıklığı açısından fark saptanmadı ancak ÜK hastalarında Diyabetes Mellitus, Hipotiroidi, Romatoid Artrit, Nekrotizan vaskülit, Vitiligo daha sık görülürken, CH hastalarında Behçet hastalığı, psöriazis, FMF, Glomerulonefrit sıklığı daha fazla saptandı.

10. ÜK hastalarının %93,7'sinin kanlı ishal şikayeti ile kliniğimize başvurduğunu, CH'nın ise %53,5'nin diyare, %32,8'inin karın ağrısı ve kilo kaybı ile, İK hastalarının %85'inin kanlı ishal ile kliniğimize başvurduğu saptandı.
11. Çalışmamızda ÜK hastalarımızın %49,7'sinde rektosigmoid ve inen kolon tutulumu, %31,5'inde pankolit, %15,4'ünde yaygın tutulumlu(transvers kolon tutulumu), %2,8 pankolitle birlikte terminal ileum ve ileoçekal valv tutulumu saptandı. Çalışmamızda Crohn hastalarının %34,3'ünde ileum ve çekumda hastalık, %34'ünde kolona lokalize hastalık, %29,9'unda ise kolon ile birlikte terminal ileum ve ileoçekal valv tutulumu olduğu saptandı. İndetermine Kolit hastalarında ÜK hastalarına benzer şekilde kolon tutulumu daha fazla olup, pankolitle birlikte terminal ileum ve ileoçekal valv tutulumu %20 oranında saptandı.
12. İBH hastalarında tanı anındaki endoskopik bulgulardan granüler mukoza görünümünün CH ve İK'te (%26,9 ve %26,3) daha sık görüldüğü ancak gruplar arasında fark yaratmadığı ( $p>0,05$ ), vasküler paternin ÜK ve İK'te azalmış (%63,4 ve %73,7) CH'da ise sıklıkla normal (%59,7) olarak bulunduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,01$ ). Frajilite CH'da sıklıkla görülmezken (%75,4), ÜK ve İK'te dokunma ile kanama sıklığının (%81,3 ve %70) istatistiksel olarak fark yaratacak şekilde ( $p<0,01$ ) daha fazla olduğu, mukozal hasar CH'da hafif veya şiddetli formda olabilirken, ÜK ve İK hastalarında %74,5 ve %75 oranlarında farklılığın şiddetli formda daha sık saptandığı görüldü ( $p<0,01$ ). Ülser varlığı, ÜK ve İK hastalarında %68,8 ve %75 oranlarında CH'ına göre istatistiksel olarak ( $p<0,01$ ) daha sık saptandı. Tanı sırasında yapılan kolonoskopide darlık varlığı CH'da daha sık bulundu, darlık açısından her 3 grup karşılaştırmasında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ( $p>0,05$ ).
13. Tanı alan hastalardan ÜK olanların %85,2'si CH'lı olanların %54,3'ü ve İK'lıların %80'ni kolonoskopik aktivite olarak akut fazda bulundu. İstatistiksel olarak da diğer evreler arasında anlamlı fark gözlemlendi( $p<0,01$ ). İBH'lı hastaların Kolonoskopik aktivite fazları sırasında hemoglobin, lökosit, platelet, sedimantasyon, CRP, fibrinojen, albumin gibi akut faz reaktanları ve diğer laboratuvar değerleri arasında akut ve subakut/kronik fazlar arasında farklılık



saptandı ( $p<0,05$ ). Tanı anındaki klinik hastalık aktivitesi ÜK'li hastaların %51,4'ünde orta, %33,3'ünde ağır olup İK'li hastalarda benzer şekilde %60'ında orta, %25'inde ağır iken CH'nın hepsinde aktif hastalık saptandı. Hastaların klinik hastalık aktiviteleri ile kolonoskopik aktiviteleri arasında klinik hastalık aktivitesi orta olup kolonoskopik aktivitesi akut saptananlar (%34) iken klinik hastalık aktivitesi ağır olanlar (%22,4) olup, anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ).

14. ÜK hastalarının %70'inde p-ANCA pozitifliği, CH'nın %66,7'sinde ASCA pozitifliği saptandı. İK'te ise p-ANCA %30 hastada pozitif, %17,1'inde negatif, ASCA %16,7 hastada pozitif, %13,2'sinde negatif saptandı. P-ANCA pozitif ve negatif hastalarda kolon tutulumu daha fazla iken, ASCA pozitif hastalarda kolon ve ince barsak tutulumunun daha sık olduğu bulundu.
15. Tromboemboli öyküsü toplam 5 İBH hastasında saptandı. Derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli sıklığı daha fazla olarak saptandı. ProS düzeyini normal olup, proC ve antitrombin 3 düzeyi azalmış olarak saptandı.
16. B12 vitamin eksikliği (vitamin B12 düzeyi 180 pg/ml ve altında) olan 10 hasta saptandı ( 5 ÜK, 3 CH, 2 İK hastası). ÜK hastalarının tanı anında %60,7'si, takipte %51,9'u, aktivasyonda %76,5'i anemikti, CH'nın ise tanı anında %21,4'ü, takipte % 33,3'ü, aktivasyonda %5,9'unda demir eksikliği anemisi saptandı.
17. ÜK'te %48,1 ve CH'da %44,4 oranında osteopeni ve osteoporoz saptandı.
18. ÜK'nin %18,9'unda CH'nın % 30,1'inde İK hastalarının %20'sinde extraintestinal bulgu saptandı.
19. Tanı alıp, takiplere gelmeyen hasta grubu tüm hastaların %21,6'sını, 0-5 yıl arasında takip edilenler %49,3'ünü ve 5 yıldan daha uzun süre takip edilenler %29'unu oluşturmaktaydı.
20. 5 yıldan daha uzun süre takip edilen hasta grubunda saptanan komplikasyon sıklığı diğer gruplardan fazla idi. Tüm gruplardaki ÜK hastalarında perforasyon sıklığı %1,7 olarak saptandı. İntestinal obstrüksiyon ÜK hastalarında izlenmedi, CH'da ise %7 oranında saptandı. Fistül ve apse ÜK hastalarında %4,4 oranında, CH'da %22,8 oranında saptandı. Malignite 5 yıldan daha uzun süre takipte olan 1

ÜK hastasında (%0,8) saptandı, CH'nın takibinde malignite görülmedi. Toksik megakolon ÜK'te %0,8 oranında saptandı.

21. Tüm takip sürelerinde hastaların %94-%70'i 5-ASA oral tedavi almaktaydı.
22. Hastalar, %94-%70 oranında monotedavi(5-ASA) almaktaydı, AZA ve 5-ASA kombine tedavisi alan hasta sayısı, 0-5 yıl ve 5 yıldan daha uzun süre takipte olanlarda aynıydı. İnfliximab ve 5-ASA tedavisi alan hastalar da en fazla 5 yıldan daha uzun süre takip edilen hasta grubunda rastlandı. Takip sürecinde ilaç değişikliği yapılma sebebi büyük oranda hastalık aktivasyonu idi, diğer sebepler; intraabdominal apse gelişmesi, fistül varlığı ve primer sklerozan kolanjit gelişmesi idi.
23. 0-5 yıllık takipli 117 hastanın 7'sinde (%5,9) İBH'ya bağlı cerrahi yapıldığı, 5 yıldan uzun süredir takipte olan 70 hastanın 9'unda (%12,8) cerrahi yapıldığı saptandı.
24. Cerrahi yapılma nedenleri arasında en sık intestinal obstrüksiyon nedeniyle yapılan ince barsak rezeksiyonu yer almaktaydı, diğer sebepler ise medikal tedaviye yanıtızsızlık, masif kanama, toksik megakolon ve malignite nedeniyle yapılan total veya hemikolektomi idi.

## KAYNAKLAR

1. Scott MM, Ekbom A. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2002; 18:416-420.
2. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31: 307-27.
3. Wakefield AJ, Sawyer AM, Hudson M. Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1991;36(8):1147-1150.
4. Jewel DP. Ulcerative colitis. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 7 th Ed., Philadelphia: WB Saunders Company , 2002: 2039-2067.
5. Tözün N, Hamzaoğlu Över H. İltihabi barsak hastalıklarında etyolojik faktörler. *Güncel Gastroenteroloji* 1997; 1 / 2: 287-294.
6. Stenson WF, Kornezik J. Inflammatory bowel disease. In: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, Laine L, Owyang C, Powell DW, editors. *Textbook of gastroenterology*. 4 ed. New York: Lippincott Williams Wilkins;2003. 1699-759.
7. Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28: 255-81.
8. Wright JP, Froggatt J, O'Keefe EA, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Cape Town 1980-1984. *S Afr Med J* 1986;70: 10-5.
9. Grossman A, Fireman Z, Lilius P, Novis B, Rozen P, Gilat T. Epidemiology of ulcerative colitis in the jewish population of central Israel 1970-1980. *Hepatogastroenterology* 1989;36:193-7.
10. Dağlı Ü. İnflamatuvar barsak hastalıklarının epidemiyolojisi. İnflamatuvar barsak hastalıkları derneğinin el kitabı; 2006. s.3-10.
11. Kildebo S, Nodgaard K, Aronsen O, et al. The incidence of ulcerative colitis in Northern Norway from 1983 to 1986. The Northern Norwegian Gastroenterology Society. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 890-6.
12. Kildebo S, Breckan R, Nordgaard K, Burhol PG, Jorde R. The incidence of crohn's disease in Northern Norway Gastroenterology Society. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 1265-70.

13. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1999;149:916–24.
14. Matsumoto T, Fujishima M. Epidemiologic aspects of ulcerative colitis in Japan – comparison with other countries. *Nippon Rinsho* 1999;57: 2443–8.
15. Yao T, Matsui T, Hiwatashi N. Crohn's disease in Japan: diagnostic criteria and epidemiology. *Dis Colon Rectum* 2000;43(10 Suppl):S85–93.
16. Fireman Z, Grossman A, Lilos P, Eshchar Y, Theodor E, Gilat T. Epidemiology of crohn's disease in the Jewish population of central Israel, 1970–1980. *Am J Gastroenterol* 1989;84: 255–8.
17. Odes HS, Locker C, Neumann L, et al. Epidemiology of crohn's disease in southern Israel. *Am J Gastroenterol*;1994;89:1859–62.
18. Yang SK, Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *İnflamm bowel Dis* 2001;7: 260–70.
19. Russel MG. Changes in the incidence inflammatory of bowel disease: What does it mean? *Eur J Intern Med* 2000; 11: 191–6.
20. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, et AL. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevelance and survival. *Gut* 2000; 46:336-43.
21. Tezel A, Dökmeci G, Eskiocak M, Ümit H, Soylu AR. Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey. *J Int Med Res* 2003;31: 141–8.
22. Rubin GP, Hungin APS, Kelly PJ, Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14: 1553–9.
23. Ülker A, Parlak E, Dağlı Ü, Tezel AD, Alkım C, Şahin B. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol* 1999;10: 55–9.
24. Nazlıgül Y. Epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Özel Sayısı* 2005;1(34):1–3.

25. Ardizzone S, Bollani S, Manzionna G, Porro GB. Inflammatory bowel disease approaching the 3rd millennium: Pathogenesis and therapeutic implications? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11: 27–32.
26. Podolsky D. Inflammatory bowel disease. *N Eng J Med* 2002;347:417–29.
27. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins: A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988;29: 990–6.
28. Lesage S, Zouali H, Cezard JP, et al. CARD15/NOD2 gene mutational analysis and genotyp-phenotyp correlation in 612 patient with inflammatory bowel disease *Am J Hum Genet* 2002;70: 845–57.
29. Baykal Y, Naharcı Mİ. İnflamatuvar barsak hastalığı. *Sendrom* 2005;17(4): 61–84.
30. Zouiten-Mekki L, Zaouali H, Boubaker J, et al. CARD15/NOD2 in a Tunisian population with Crohn's disease. *Digest disease and Sciences* 2005;50: 130–5.
31. Hugot J, Laurent- Puig, Gower-Rousseau C, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome. *Nature* 1996; 379:821-3.
32. Jewel DP. Ulcerative Colitis. Feldman M, Fridman LS, Sleisenger MH, *Gastrointestinal and liver disease*, 7th ed. Philadelphia, Toronto, Saunders, 2002. p. 2039–69.
33. Mansfield JC, Holden H, Tarjow JK, et al. Novel genetic association between ulcerative colitis and antiinflammatory cytokine interleukin–1 receptor antagonist *Gastroenterology* 1994;106:637–42.
34. Kirsner JB. Overview of etiology, pathogenesis and epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, Eds. *Bockus gastroenterology*. Vol: 25th Ed., Philedelphia: WB Saunders Company, 1995:1293-317.
35. Wakefield AJ, Sawyer AM, Hudson M. Smoking, the oral contraceptive pill and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1991; 36(8): 1147–1150.
36. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F. Smoking cessation and the course of Crohn's disease; an intervention study. *Gastroenterology* 2001;120:1093–1099.

37. Odes HS, Fich A, Reif S. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn' disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2001;46: 1717–1721.
38. Koutrobakis IE, Ulachonikolis IG. Appentectomy and the development of ulcerative colitis; results of a meta-analysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol* 2000;95(1):171–176.
39. Ohkusa T, Sato N. Antibacterial and antimicrobial treatment for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20: 340–51.
40. Guarner F, Schaafsma GJ. Probiotics. *Int J Food Microbiol* 1998;39: 237–8.
41. Hermon-Tylor J. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease. *Gut* 2001;49: 755–757.
42. Chamberlin W, Graham DY, Hulten K. Review article: *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis as one cause of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15: 337–346.
43. Lavy A, Broide E, Reif S. Measles is more prevalent in Crohn's disease patients. A multicenter Israeli study. *Dig Liver Dis* 2001;33: 472–476.
44. Grisham MB. Oxidants and free radicals in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994; 344:859-861.
45. Yücesoy M, İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Etiyoloji ve Patogenez. *Türkiye Klinikleri İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Özel Sayısı* 2005;1(34):4–9.
46. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998;115:182–205.
47. Nemath MF, Fuss I, Kelsall BL, et al. Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colites in mice. *J exp Med* 1995;182:1281–90.
48. Das KM, Vecchi M, Sakamaki S: A shared and unique epitope(s) on human colon, skin and biliary epithelium detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology* 1990;464–90.
49. Shanahan F. Neutrophil autoantibodies in inflammatory bowel disease: Are they important? *Gastroenterology* 1994;107:586–91.
50. Sartor RB, Cytokins in intestinal inflammation: ptophysic and clinical consideration. *Gastroenterology* 1994;106:533–9.

51. Lukacs NW, Chensue SW, Strieter RM, et al. Inflammatory granuloma formation is mediated by TNF-alpha inducible intercellular adhesion molecule-1. *J İmmünol* 1994;152:5883-9.
52. Cominelli F, Nast CC, Duchini A, et al. Recombinant interleukin-1 receptor antagonist blocks the proinflammatory activity of endogenous interleukin-1 in rabbit immune colitis. *Gastroenterology* 1992;103: 65-71.
53. Aslan S, Kav T, Beşışık F, et al. Clinical outcome of Crohn's disease treated with infliximab. *Hepatogastroenterol*,2003;50: 952-6.
54. Sands BE, Anderson FH, Bernsteine CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Eng J Med* 2004;350:876-85.
55. Tözün N, Atuğ Ö. İltihabi barsak hastalıkları. In: Memik F, Ed. *Klinik Gastroenteroloji*. Bursa: Nobel & Güneş Kitabevi, 2004:448-461.
56. Guslandi M. Probiotics for chronic intestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2003;98: 520-1.
57. Danase S, Motte Cd Cde L, Fiocchi C. Platelets in inflammatory bowel disease: Clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol*. 2004;99: 938-45.
58. Evans RC, ShimWong V, Morris AL, Rhodes JM. Treatment of cortikosteroid-resistant ulcerative colitis with heparin: a report of 16 cases. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11: 1037-40.
59. Giaffar MH, Clark KA, Holdsworth CD. ASCA in patients with Crohn's disease and their possible pathogenetic importance. *Gut* 1992;33: 1071-1075.
60. Aktan H, İltihabi Barsak Hastalığı. In: Aktan H, Aktan B, Alptuna E, Atmaca NS, Eds. *Gastroenteroloji*. 1. baskı, Ankara: Makro Yayıncılık, 1988:178-190.
61. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5 amino salicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis; A Randomize Trial. *Br Med J* 1989;298: 82-86.
62. Seo M, Okada M, Tsuneyoshi. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *A J G* 1992;87(8):971-5.
63. Best WR, Becketl JM, Singleton JM, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. *Gastroenterology* 1976;70:439-444.

64. Kaymakoğlu S. İNFLAMATUAR Barsak Hastalıkları. In: Mungan Z, Çakaloğlu Y, Ökten A, Eds. Gastroenteroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001:189–211.
65. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J. A simple classification of Crohn's disease; report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna. *Inflam Bowel Dis* 2000;6: 11.
66. Harvey RG, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease. *Lancet* 1980;1: 51
67. Truelove SC, Witts, LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955;2: 1041.
68. Stenson WF. İNFLAMATUAR Barsak Hastalıkları. In: Goldman Lee, Ausiello D, Eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 22th Ed., Ankara: Güneş Kitabevi, 2006:861-869.
69. Vermeire S, Assche GV, Rutgeerts P, Laboratory markers in IBD: useful, magic or unnecessary toys? *Gut* 2006;55:426-431.
70. Jewel DP. Ulcerative Colitis. In: Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger MH, Eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. Vol:2 6th Ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 1998:1735-61.
71. Zholudev A, Zurakowski D, Young Y, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol* 2004;99: 2235–2241.
72. Saibeni S, Folli C, de Franchis R. Diagnostic role and clinical correlates of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) in Italian patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis* 2003;35: 862–868.
73. Bansi DS, Chapman RW, Fleming KA. Prevalance and diagnostic role of antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8: 881–885.
74. Tözün N, Özdoğan ÖC. İNFLAMATUAR Barsak Hastalıklarında Amip İnfeksiyonu. *Aktüel Gastroenteroloji ve Hepatoloji* 2003:329–335.
75. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417–429.



76. Maklansky D, Lidner AE. Ulcerative colitis. Radiologic Features. In: Haubrich W, Schaffner F, Berk JE, Eds. Bockus Gastroenterology. Vol:2 5th Ed., Philedelphia: WB Saunders Company 1995:1342-49.
77. Halligan S. The Large Bowel. In: Sutton D, Ed. Textbook of Radiology and Imaging, London: Churchill Livingstone, 2003:635-662.
78. Oktay E. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları; Etyopatogenez, Semptomatoloji, Tanı ve Komplikasyonlar. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları. İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Yayınları. 2001:199-206.
79. Shannahan F. Crohn's disease. Lancet 2002;359: 62-69.
80. Çavuşoğlu H. İnflamatuvar Barsak Hastalığı. In: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S, Eds. Temel İç Hastalıkları. 2. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:1577-1591.
81. Farrel RJ, Peppercon MA. Ulcerative Colitis. Lancet 2002;359:331-340.
82. Lorgensen LGM, Fredholm L, Petersen PH, et al. How accurate are clinical activity indices for scoring of disease activity in inflammatory bowel disease (IBD)? Clin Lab Med 2005; 43: 403-11.
83. Hamilton SR, Morson BC. Ulcerative Colitis. Pathology. In: Haubrich W, Schafisher F, Berk JE, Eds. Bockus Gastroenterology. Vol:25th Ed., Philedelphia: WB Saunders Company, 1995:1326-37.
84. Stenson WF. Inflammatory Bowel Disease. In: Yamada T, Ed. Textbook of Gastroenterology. Vol:22nd Ed., Philedelphia: JP Lippincott Company, 1995:1748-1806.
85. Aydınтуğ O. Anti-nötrofil Sitoplazmik Anikorlar (ANCA) ile ilişkili Hastalıklar. T Klin Tıp Bilimleri.1992;12: 222-230.
86. Williams CB, Waye ID. Colonoscopy and Flexible Sigmoidoscopy. In: Yamada T, Ed. Textbook of Gastroenterology. Vol:2 2nd Ed., Philedelphia: JP Lippincott Company, 1995:2571-89.
87. Nugent FW, Haggit RC, Gilbin PA. Cancer surveillance in ulcerative colitis. Gastroenterology 1991;100:1241-1248.

88. Domènech E, Hinojosa J, Nos P, Garcia-Planella E, Cabré E, Bernal I, Gassull MA. Clinical evolution of luminal and perianal Crohn's disease after inducing remission with infliximab: how long should patients be treated? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1107-1113.
89. Meyers S. Crohn's Disease. Complications on their management. In: Yamada T, Ed. *Textbook of Gastroenterology*. Vol:2 2 nd Ed., Philadelphia: JP Lippincott Company, 1995:1588-1645.
90. Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory Bowel Disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Lango DL, Jameson JL, Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th Ed., USA: McGraw-Hill Companies, 2005:1776-1788.
91. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1993;118(7):540-549.
92. Stein RB, Hanauer SB. Medical therapy for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28: 297-321.
93. Panes J, et al. Comparison of heparin and steroids in the treatment of moderate and severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000;119(4):903-908.
94. Ustun S, Dagci H, Aksoy U et al. Prevalence of amebiasis in inflammatory bowel disease in Turkey. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1834-5.
95. Gross V, Andus T, Fischbach W. Comparison between high dose 5-aminosalicylic acid and 6-methylprednisolone in active Crohn's ileocolitis. A multicenter randomized doubleblind study. German 5-ASA Study Group. *Z Gastroenterol* 1995;33: 581-584.
96. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996;334(13):841-848.
97. Munkholm P, et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35(3):360-362.
98. Summers RW, Switz DM, Sessions JT. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77: 847-869.

99. Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S. Budesonide CIR United States Study Group. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided doses) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. *Am J Gastroenterol* 2002;97: 1748–1754.
100. Sands BE. Therapy of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2000;118: 68–82.
101. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active, chronic Crohn's disease. *N Engl J Med* 1989;321:845–850.
102. Tözün N, Tiftikçi A. İnflamatuvar barsak hastalıklarında biyolojik tedaviler: İnfliksimab ve diğerleri. *Aktüel Tıp Dergisi* 2002;7: 49–52.
103. Gomet JM, et al. İnfliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(2):175–181.
104. Monsen U, Sorstad J, Hellers G, et al. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990;85: 711–6. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32: 967–95.
105. Rankin GB, Watts HD, Melynck CS, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979;77: 914–20. Munkholm P, et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35(3):360–362.
106. 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.
107. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976;55: 401–12.
108. Snook JA, de Silva HJ, Jewell DP. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *QJM* 1989;72: 835–40.

109. Rath HC, Herfarth HH, Ikeda JS, et al. Normal luminal bacteria, especially *Bacteroides* species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/human beta2 microglobulin transgenic rats. *J Clin Invest* 1996;98: 945–53.
110. Sartor RB. Review article: How relevant to human inflammatory bowel disease are current animal models of intestinal inflammation? *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11(suppl 3):89–96.
111. Biancone L, Mandal A, Yang H, et al. Production of immunoglobulin G and G1 antibodies to cytoskeletal protein by lamina propria cells in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1995;109:3–12.
112. Das KM, Sakamaki S, Vecchi M, et al. The production and characterization of monoclonal antibodies to a human colonic antigen associated with ulcerative colitis: Cellular localization of the antigen by using the monoclonal antibody. *J Immunol* 1987;139: 77–84.
113. Geng X, Biancone L, Dai HH, et al. Tropomyosin isoforms in intestinal mucosa: production of autoantibodies to tropomyosin isoforms in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1998;114:912–22.
114. 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.
115. Das KM, Vecchi M, Sakamaki S. A shared and unique epitope(s) on human colon, skin, and biliary epithelium detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology* 1990;98: 464–9.
116. Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: New insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci* 1999;44: 1–13.
117. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, et al. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;38: 738–41.
118. Roustomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, et al. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;112:1845–53.
119. Schori-Lesnack B, Brandt LJ. Selected rheumatologic and dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 216–23.

120. Gravallesse EM, Kantrowitz FG: Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 701–9.
121. Russell AS. Arthritis, inflammatory bowel disease and histocompatibility antigens. *Ann Int Med* 1977; 86: 820–1.
122. Leirisalo-Repo M, Trunen U, Stenman S, et al. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis and Rheumatism* 1994; 37: 23–31.
123. Kitis G, Thompson H, Allan RN. Finger clubbing in inflammatory bowel disease: Its prevalence and pathogenesis. *Br Med J* 1979; 2: 825–8.
124. Apgar JT. Newer aspects of inflammatory bowel disease and its cutaneous manifestations: a selective review. *Seminars in Dermatology* 1991; 10: 138–47.
125. Balestra DJ, Belestra ST, Wasson JH. Ulcerative colitis and steroid responsive, diffuse interstitial lung disease. *JAMA* 1988; 260 (1):62- 4.
126. Johnson N, AS Mee, Jewell DP. Pulmonary function in inflammatory bowel disease. *Digestion* 1978; 18: 416–418.
127. Mc Kee AL, Pajapaksa A, Kalish PE. Severe interstitial pulmonary fibrosis in patient with chronic ulcerative kolitis. *Am J Gastroenterol* 1983; 78:86–9.
128. Patwardhan RV, Heipern J, Brewster AC, et al. Pleuropericarditis: An extraintestinal complication of inflammatory bowel disease. *Ach Intern Med* 143: 94–96, 193.
129. Chapman R. Hepatobiliary disease in inflammatory bowel disease. In *Inflammatory Bowel Disease Third ed.* Churchill Livingstone, 1999: 637–44.
130. Weiss A, Mayer L. Ekstraintestinal manifestations of inflammatory disease. In: *Inflammatary Bowel Disease Third ed.* Churchill Livingstone, 1999; 623–9. Summers RW, Switz DM, Sessions JT. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77: 847–869.
131. Aadland E, Odegaard DR, Roseth A, et al. Free protein S deficiency in patients with chronic inflammotory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 957–60.
132. Webberley MJ, Hart MT, Melikian V. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: role of platelets. *Gut* 1993; 34: 247–51.

133. Collins CE, Cahill MR, Newland AC, et al: Platelets circulate in an activated state in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994; 106: 840–5.
134. Lossos A, River Y, Eliakim A, et al. Neurologic aspects of inflammatory bowel disease. *Neurology* 1995;45: 416–21.
135. Gendelman S, Present D, Janowitz HD. Neurological complications of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1982;82:A1065.
136. Johns DR. Cerebrovascular complications of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1991;86: 367–70.
137. Keene DL, Matzinger MA, Jacob PJ, et al. Cerebral vascular events associated with ulcerative colitis in children. *Pediatr Neurol* 2001;24: 238–43.
138. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R. The EC-IBD Study Group, 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*.39: 690–697,1996.
139. Basar Ö, Ertugrul I, Ibis M, ve ark. Inflamatuvar Barsak Hastaliklarinda Ortalama Trombosit Hacmi Ölçümünün Hastalik Aktivitesi ile Iliskisi. *Yeni Tıp Dergisi*. 2: 46–49, 2000.
140. Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12(8):855-62.
141. Srivasta ED, Newcomde RG, Rhodes J, et al. Smoking and Ulcerative colitis: a community study. *Int J Colorectal Dis* 1993; 8: 71-4.
142. Van Gossum A, Adler M, De Reuck M, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Brussels' area (1992-1993). *Acta Gastroenterol Belg* 1996; 59: 7-9.
143. Bjarnason I et al. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104:1832-1847.
144. Kurahara K et al. Clinical and endoscopic features of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced colonic ulcerations. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 473-480.

145. Smale S et al. Epidemiology and differential diagnosis of NSAID-induced injury to the mucosa of the small intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 723-738.
146. Bjarnason I et al. Clinicopathological features of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced small intestinal strictures. *Gastroenterology* 1988; 94:1070-1074.
147. Loftus ev Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126(6):1504-17.
148. Meucy G, Vecchi M, Torgaeo G. Familial aggregation of inflammatory bowel disease in Northern Italy. *Gastroenterology* 1992; 103: 514-9.
149. Ülker A, Parlak E, Dağlı Ü, Ahmet DT, Alkım C, Şahin B. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 1999; 10: 55-59.
150. Tucker PC, Webster PD, Kilpatrick ZM. Amebic colitis mistaken for inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 1975;135: 681-5.
151. Kucukay MB. İnflamatuvar barsak hastalığı hastalarında amip prevalansı. İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. AUTF – 2003.
152. Gatti S, Swierczynski G, Robinson F et al. Amebic infections due to the *Entamoeba histolytica*-*Entamoeba dispar* complex: a study of the incidence in a remote rural area of Ecuador. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 67:123-7.
153. Prokopowicz D, Zagorski K, Kramarz P. Amoebiasis-a problem in patients with ulcerative colitis. *Wiad Lek* 1994; 47: 248-51.
154. Griffiths A.M., Buller H.B. Inflammatory Bowel Disease In: Walker, Durie, Hamilton (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease* 3rd edition. Ontario: B.C. Decker Inc; 2000: 613- 52.
155. Krishnan A.,Joshua R. Inflammatory bowel disease and environmental influences. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2002; 31(1): 21- 39.
156. Lavy A., Broide E. Measles is more prevalent in Crohn's disease patients. A multicentre Israeli study. *Digest Liver Dis* 2001;33: 472-6.
157. Sadlack B, Merz H, Schrole H, et al. Ulcerative colitis-like disease in mice with a disrupted interleukin-2 gene. *Cell* 1993;75: 253-61.

158. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germ free state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLAB27transgenic rats. *J Exp Med* 1994;180: 2359–64.
159. Reif S, Lavy A, Keter D, et al. Appendectomy is far more frequent but not a risk factor in Crohn's disease while being protective in ulcerative colitis; a comparison of surgical procedures in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 829–32.
160. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, et al. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 808–14.
161. Mizoguchi A, Mizoguchi E, Chiba C, et al. Role of appendix in the development of inflammatory bowel disease in TCR- $\alpha$  mutant mice. *J Exp Med* 1996;184:707-15.
162. Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, et al. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2002;97:2834-8.
163. Matsushita M, Takakuwa H, Matsubayashi Y, et al. Appendix is a priming site in the development of ulcerative colitis *World J Gastroenterol* 2005;11:4869-74.
164. Atuğ Ö., Tiftikçi A., Bozbaş A., Tahan G., Kızıldağ Ş., Hamzaoğlu HÖ., Tözün N. Apendektominin Ülseratif Kolit gelişimine karşı koruyucu etkisi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2008; 7(3):148–151.
165. Özdil S, Akyüz F, Pınarşılı B, Demir K: Ulcerative colitis: analyses of 116 cases (do extraintestinal manifestations effect the time to catch remission?). *Hepatogastroenterology*.51: 768–770,20
166. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006 55: 1–15.
167. Abrahão LJ Jr, Abrahão LJ, Vargas C, et al. Gastroduodenal Crohn's disease - report of 4 cases and review of the literature. *Arq Gastroenterol* 2001;38: 57–62.
168. Healy GR, Kraft SC. The indirect hemagglutination test for amebiasis in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Dig Dis* 1972; 17: 97–104.
169. Z. Mesut Yalın K, Bilge T, Selime A, Levent F, Semra A, Erkan P, Aysel Ü. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae



- antibodies in inflammatory bowel diseases. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15 (4): 238–242.
170. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S. ASCA and pANCA indeteremine colitis: a prospective study. *Gut* 2000;32:A232.
171. Koutroubakis IE. Venous thromboembolism in hospitalized inflammatory bowel disease patients: the magnitude of the problem is staggering. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(9):2281-3.
172. Kalaycı S, Kılıç ZMY, Özin Y, Ayaz S, Parlak E, Ülker A. Anemia and serum erythropoietin levels in patients with inflammatory bowel disease. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2008;7(2): 77–82.
173. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *GUT* 1997;40; 313–319.
174. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997 Feb;40(2): 228–33.
175. Balakan O, Kıdır V, Süner A, Yalçın K. The Evaluation of İnflammatory Bowel Disease Cases İn Dicle Üniversty Medikal Faculty Hospital Between 1999 And 2005. *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007;3: 26–30.
176. Moravvej H, Razavi GM, Farshchian M, Malekzadeh R. Cutaneous manifestations Iranian patients with inflammatory bowel disease: A retrospective study. *İndian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74: 607–10.
177. Lanna CCD et al. Across-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and opthalmologic manifestations. *Clin Rheumatol* (2008) 27: 503–509.
178. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 1116–22.
179. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, et al. Extra-intestinal manifestation of IBD in Veszprem county (of Hungary): Results of a 25-years follow-up study. *Orv Hetil* 2003;144:1965–75.

180. 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.
181. Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Diaz-Rubio M. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: Differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Med Clin (Barc)* 2005;125:297–300.
182. Hanan IM, Kirsner JB. Inflammatory bowel disease in the pregnant woman. *Clin Perinatol* 1985;12(3):669-82.
183. Porter RJ, Stirrat GM. The effects of inflammatory bowel disease on pregnancy: a case-controlled retrospective analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93(11):1124-31.
184. Mahadevan U. Fertility and pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. *Gut* 2006;55:1198–206.
185. Bortoli A, Saibeni S, Tatarella M, Prada A, Beretta L, Rivolta R, et al. Pregnancy before and after the diagnosis of inflammatory bowel diseases: retrospective case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:542–9.
186. Kornfeld D, Cnattingius S, Ekblom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(4):942-6.
187. Alstead E. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2001;7(4):455-9.
188. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NA. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;58(2):229-37.
189. Hendriksen C, Kreiner S, Binder V. Long term prognosis in ulcerative colitis-based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut* 1985;26(2):158-63.
190. Stonnington CM, Phillips SF, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Prognosis of chronic ulcerative colitis in a community. *Gut* 1987;28(10):1261-6.
191. Sinclair TS, Brunt PW, Mowat NA. Nonspecific proctocolitis in northeastern Scotland: a community study. *Gastroenterology* 1983;85(1):1-11.

192. Su C, Linchtenstein GR. Ulcerative Colitis. In:Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, Sleisenger MH, eds. Sleisenger Fordtran's Gastrointestinal and liver disease. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia; Saunders Elseiver: 2006.p.2499-548.
193. Stenson WF, Korzenik J. İnflammatory bowel disease. İn: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, Laine L, Owyang C, Powell DW, eds. Textbook of gastroenterology. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia:Lippincott Williams Wilkins. 2003.p.1699-759.
194. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis:analysis of changes in disease activity over years. Gastroenterology 1994;107(1):3- 11.
195. Meyers S, Janowitz HD. "Natural history" of Crohn's disease: An analytic review of the placebo lesson. Gastroenterology 1984;87:1189.
196. British Society of Gastroenterology. Guidelines in Gastroenterology 4:İnflammatory Bowel Disease. London: British Society of Gastroenterology 1996.
197. Üstündağ Y. Colonoscopic Surveillance in Ulcerative Colitis and Prognosis. Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics 2009;2(1)67-72.
198. Miner PB. Clinical features,course,laboratory findings, and complications in ulcerative colitis. In: Kirsner JB, eds. İnflamatory Bowel Disease; 5th ed. Philadelphia:W.B.Saunders Company;2000.p.299.
199. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. Gut 2008;57(11):1518-23.
200. Stonnington CM, Phillips SF, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Prognosis of chronic ulcerative colitis in a community. Gut 1987; 28(10):1261-6.
201. Das, K.M. and M. A. Eastwood, Acetylotion polymorphism of sulfopyridine in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Clin Pharmacol Ther, 1975. 18(5 Pt 1): p. 514-20.
202. Gaginella, T.S. and R.E. Walsh, Sulfasalazine. Multiplicity of action. Dig Dis Sci,1992. 37(6): p. 801-12.

203. Malchow. H., et al, European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1984. 86(2): p. 249-66.
204. Sutherland, L.R, G.R. May, and E. A. Shaffer, Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med*, 1993. 118(7): p. 540-9.
205. Hanauer, S.B, Dose-ranging study of mesalazine (PENTASA) enemas in the treatment of acute ulcerative proctosigmoiditis: results of a multicentered placebo-controlled trial. The U.S. PENTASA Enema Study Group. *Inflamm Bowel Dis*, 1998. 4(2); p. 79-83.
206. Brattsand, R. and M. Linden, Cytokine modulation by glucocorticoids: mechanisms and actions in cellular studies. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996. Supp 2: p. 81-90; discussion 91-2.
207. Goppelt-Struebe, M, Molecular mechanisms involved in the regulation of prostaglandin biosynthesis by glucocorticoids. *Biochem Pharmacol*, 1997. 53(10): p.1389-95.
208. Zimmerman, M.J. and D.P. Jewell, Cytokines and mechanisms of action of glucocorticoids and aminosalicylates in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996.10 Suppl 2: p. 93-8; discussion 99.
209. Hanauer, S.B, Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*, 1996. 334(13): p. 841-8.
210. Hanauer, S.B. and G. Stathopoulos, Risk-benefit assessment of drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Saf*, 1991. 6(3): p. 192-219.
211. Munkholm, P, et al, Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*, 1994. 35(3): p. 360-2.
212. Jiang L et al. Retrospective Survey of 452 Patients With Inflammatory Bowel Disease in Wuhan City, Central China. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:212–217.
213. Hawthorne, A.B, et al, Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *Bmj* 1992, 305(6844); p. 20-2.
214. George, J, et al, The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol*, 1996. 91(9): p. 1711-4.

215. Candy, S, et al, A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut*, 1995. 37(5): p. 674-8.
216. Markowitz, J, et al, A multicenter trial of 6-mercaptopurim and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2000.119(4): p. 895-902.
217. Ehrenpreis, E.D, et al, Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. *Gastroenterology*, 1999. 117(6): p. 1271-7.
218. Present, D.H, et al, Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*, 1999. 340(18): p. 1398-405.
219. Targan, S.R, et al, A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*, 1997. 337(15): p. 1029-35.
220. Haens GD, Baert F, Asshe V, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: An open randomized trial. *Lancet*. 2008;371(23):660–667.
221. Gomet, J.M, et al, Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003.18(2): p. 175-81.
222. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005112.
223. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;233:2462-73.
224. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
225. Uzerk M, Çetinkaya M. Ülseratif kolitin Klasik Tedavisine genel bakış ve Anti-TNF ajanların rolü. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 2009; 13/1: 42-47.

226. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
227. Sachar DB: Indications for surgery in inflammatory bowel disease: a gastroenterologist's opinion. In: Kirsner JB, ed. *Inflammatory Bowel Disease*. 5th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 611–615, 2000.

