

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARI:
EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Derya DENİZ KÜREKÇİ

SAMSUN

Haziran-2016

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARI:
EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Derya DENİZ KÜREKÇİ

DANIŞMAN

Prof.Dr. Ahmet BEKTAŞ

SAMSUN

Haziran-2016

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisinden ve tecrubesinden yararlandığım; tez çalışmasında her aşamada yaptığı katkılarından dolayı Sayın Danışman Hocam **Prof.Dr.Ahmet BEKTAŞ**'a, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Levent ALTINTOP** başta olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan değerli hocalarıma ve ekiplerindeki herkese, bu zorlu süreç boyunca her türlü güçlüğü beraber atlattığımız, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta **Dr.Berk Baş, Dr.Zeliha Yarar** ve **Dr.Zeynep Evdirir** olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma; bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan **canım aileme**, her konuda olduğu gibi bu süreci de benimle paylaşan ve yanımda olan sevgili eşim **Dr.Koray Küreki**'ye,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Derya DENİZ KÜREKÇİ

İÇİNDEKİLER	Sayfa
KISALTMALAR	4
TABLolar	5
ÖZET	6
ABSTRACT	9
1. GİRİŞ VE AMAÇ	12
2. GENEL BİLGİLER	13
2.1 Tanım	13
2.2 Epidemiyoloji	13
2.3 Etyoloji ve Patogenez	13
2.4 Klinik Belirtiler	14
2.4.1 Ülseratif Kolit Hastalığındaki Klinik Belirtiler	14
2.4.2 Crohn Hastalığındaki Klinik Belirtiler	15
2.4.3 Ekstraintestinal Bulgular	15
2.4.4 İndeksler	18
2.4.4.1 Ülseratif Kolit İndeksleri	18
2.4.4.2 Crohn Hastalığı İndeksi	19
2.5 Tanı	20
2.5.1 Endoskopi	20
2.5.2 Histopatoloji	21
2.5.3 Radyoloji	21
2.6 Ayırıcı Tanı	22
2.7 Tedavi	23
2.7.1 Nutrisyon Tedavisi	23
2.7.2 İlaç Tedavileri	24

2.7.2.1 5-Aminosalisilatlar	24
2.7.2.2 Glukokortikoidler	24
2.7.2.3 Pürin Analogları	25
2.7.2.4 Metotreksat	26
2.7.2.5 Kalsinörin İnhibitörleri	26
2.7.2.6 TNF-alfa Blokerleri	26
2.7.2.7 Antibiyotikler	27
2.7.2.8 Yeni İlaçlar	28
2.7.3 Cerrahi Tedavi	28
2.8 Komplikasyonlar	29
2.9 Hastaların Takibi ve Prognoz	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1 Hastalar ve Takip	32
3.2 İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	48
6. KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR

AS	:	Ankilozan Spondilit
AZA	:	Azatioprin
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
CDAI	:	Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi
CH	:	Crohn Hastalığı
CRP	:	C Reaktif Protein
ESH	:	Sedimentasyon
GİS	:	Gastrointestinal Sistem
İBH	:	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
KS	:	Kortikosteroid
MR	:	Manyetik Rezonans
MTX	:	Metotreksat
NSAİİ	:	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
OKS	:	Oral Kontraseptif
PSC	:	Primer Sklerozan Kolanjit
USG	:	Ultrasonografi
ÜK	:	Ülseratif Kolit
5-ASA	:	5-Aminosalisilik Asit

TABLolar

Tablo 1: Ekstraintestinal Bulgular ve İBH Klinik Aktivite İlişkisi

Tablo 2. Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (Truelove Witts)

Tablo 3. Ülseratif Kolitte MAYO Aktivite Skorlaması

Tablo 4. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI)

Tablo 5. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Ayrıcı Tanı

Tablo 6. İBH'de Yeni İlaçlar

Tablo 7. İBH Tanısıyla İzlenen Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 8. İBH Etyopatogenezinde Suçlanan Faktörlerin Hasta Grubumuzdaki Özellikleri

Tablo 9. İBH Tanısıyla İzlenen Hastaların Genel Klinik Özellikleri

Tablo 10. Ülseratif Kolit Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Hastalık Aktivitesi

Tablo 11. Crohn Tanısıyla İzlenen Hastaların CDAI

Tablo 12. ÜK Tanısıyla İzlenen Hastalarda Hastalık Yaygınlığı

Tablo 13. Crohn Tanısıyla İzlenen Hastalarda Hastalık Tipi ve Tutulan Segmentler

Tablo 14. İBH Tanısıyla İzlediğimiz Hastaların Laboratuvar Bulguları

Tablo 15. Ülseratif Kolit Hastalarının Hastalık Aktiviteleri İle C-Reaktif Protein ve Eritrosit Sedimentasyon Hızının İlişkisi

Tablo 16. Crohn Hastalarının Hastalık Aktiviteleri İle C-Reaktif Protein ve Eritrosit Sedimentasyon Hızının İlişkisi

Tablo 17. İBH Tanısıyla İzlenen Hastaların Başvuru Anındaki Radyolojik Görüntüleme Bulguları

Tablo 18. İBH Tanısıyla İzlenen Hastalara Uygulanan İlaç Tedavileri

Tablo 19. Crohn Hastalığında Cerrahi Tedavi Uygulanan Hastaların Özellikleri

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada kliniğimizde İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (İBH) tanısıyla takip ettiğimiz hastaların epidemiyolojik, sosyolojik, klinik özelliklerini belirlemek, uygulanan tedavilerinin etkisini saptamak ve bundan sonraki çalışmalar için bu hastalık grubuyla ilgili bir veri tabanı oluşturmak amaçlanmıştır.

GEREÇLER VE YÖNTEM: Çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na başvuran İnflamatuvar Barsak Hastalıkları tanısı alan ve düzenli takiplerine gelen hastalarımız dahil edildi. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak, hastaların demografik özellikleri, klinik, endoskopik ve laboratuvar bulguları, uygulanan tedaviler ve hastalık aktivite indeksleriyle ilişkisi kaydedildi. Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) arasında kaydedilen özellikler bakımından farklılık olup olmadığı karşılaştırıldı.

BULGULAR: ÜK ve/veya CH tanısı alan 391 hastadan düzenli olarak kontrollerini yaptıran 150 hasta çalışmamıza dahil edildi. 150 hastamızdan 99 tanesi ÜK ve 51 tanesi Crohn tanısı ile izlenmekteydi. Crohn tanısı ile takipli hastalarımızın tanı anındaki yaş ortalaması 35,06, ÜK hastalarımızın ise 36,4 yıl olarak bulundu ($p>0.05$). Hastalarımız çocuklukta sosyoekonomik düzey bakımından karşılaştırıldıklarında ÜK hastalarının 22'sinin iyi, 63'ünün orta ve 14'ünün kötü, Crohn hastalarında ise 17'sinin iyi, 31'inin orta, 3'ünün ise kötü sosyoekonomik düzeye sahip olduğu görüldü ($p>0.05$). Hastalarımız aile öyküsü bakımından değerlendirildi. Crohn hastalığı ile takip edilen 51 hastadan 4'ünde aile öyküsü pozitif iken 99 ÜK hastasında bu sayı 5 idi ($p>0.05$). ÜK tanısı ile takip edilen hastaların en sık başvuru şikayetleri sırasıyla ishal-kanlı ishal, karın ağrısı ve bulantı-kusma şeklindeydi. Crohn tanısı ile takipli hastalarda ise en sık başvuru şikayeti karın ağrısı iken ishal-kanlı ishal ikinci en sık başvuru sebebi olarak tespit edildi. ÜK hastalarının ortalama takip süreleri 69,84 ay iken Crohn hastalarının ortalama takip süresi 56,63 ay idi. ÜK tanısı ile takipli hastaların şikayet ile tanı arasında geçen ortalama süre 3,65 ay iken Crohn hastalarında bu süre 19,04 ay idi ($p>0.05$). Başvuru ile tanı arasında geçen süre ise ÜK hastalarında ortalama 2,59 ay iken Crohn hastalarında 14,14 ay olarak tespit edildi ($p>0.05$). ÜK hastaları tutulum yerleri bakımından değerlendirildiğinde en sık rektosigmoid tutulum görülürken ikinci

sıklıkla rektum tutulumu görülmüştür. Crohn hastalarında ise en sık tutulum yeri terminal ileum, ikinci sıklıkta kolon tutulumu görülmüştür.

Hastalar aktivite indekslerine göre değerlendirildiğinde kliniğimize başvuru anında Crohn tanısı ile takipli 51 hastanın 27'si hafif, 12'si orta ve 12'si ağır Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi'ne (CDAİ) sahipti. ÜK hastalarının başvuru anında MAYO skorlama sistemine göre 18'i remisyon, 29'u hafif, 44'ü orta ve 8'i ağır hastalık aktivitesine sahipken, Truelove-Witts aktivite indeksine göre ise 52 hasta hafif, 24 hasta orta, 23 hasta ağır aktivite indeksine sahipti. ÜK'li hastaların 28'inde demir eksikliği anemisi, 9'unda kronik hastalık anemisi ve 1'inde megaloblastik anemi olmak üzere anemili hasta sayısı 39 iken; Crohn tanılı hastaların ise 24'ünde demir eksikliği anemisi, 1'inde kronik hastalık anemisi, 2'sinde megaloblastik anemi olmak üzere anemili hasta sayısı 27 idi ($p>0.05$). Hastalar ekstraintestinal bulgular açısından değerlendirildiğinde, ÜK ve Crohn hastalarında en sık artrit saptandı. Crohn tanılı 4 hastada ise Ankilozan spondilit tanısı mevcuttu. Hastalar tanı aldıktan sonra kullandıkları ilaçlar bakımından değerlendirildiğinde ÜK'te en sık kullanılan ilaçlar sırasıyla salazopyrin, steroidler ve azatiopurin iken Crohn hastalarında ise sırasıyla salazopyrin, azotiopurin, meselamin ve steroidler şeklindeydi. Son kullanılan ilaçlara göre değerlendirildiğinde ise ÜK hastalarının en sık kullandığı ilaçlar sırasıyla salazopyrin, azotiopurin, infliksimab iken Crohn hastalarında bu sıralama azotiopurin, salazopyrin, meselamin, infliksimab şeklindeydi. Son kontrollerde 99 ÜK hastasının %80,8'i remisyonda iken; Crohn tanısı ile takipli 51 hastanın %78,4'ü remisyonda izlenmektedir.

SONUÇ: Takip ettiğimiz hastalarda ÜK/CH oranı 2/1 idi. ÜK'li hastalarda E/K oranı 5/4, tanı konulduğundaki yaş ortalaması 36,4 yıldır. CH'da E/K oranı 1, tanı konduğunda yaş ortalaması 35,1 yıldır. ÜK ve CH daha çok şehirde yaşayan, SED'i orta ve yüksek hastalardır. CH da paraziter hastalık ve allerjik hastalık anemnezi ÜK'e göre daha fazlaydı ($p<0.05$). Crohn hastalarında şikayet başlangıcı ve tanı arasında geçen süre ÜK hastalarına göre daha uzundu ($p<0.05$). Hastalıkla ilgili cerrahi geçirme oranı CH'da daha fazlaydı ($p<0.05$). Anemi sıklığı ÜK hastalarında %39,4, CH ise %53,1 idi. Demir eksikliği anemisi CH'da daha fazlaydı ($p<0.05$). ÜK hastalarında takip başlangıcında aktif hastalık oranı %72,7 iken takip sonunda %27,4 idi. CH'da bu oran başlangıçta %47 iken takip sonunda %21,5 idi. ÜK hastalarında en çok proktosigmoidit görülürken CH'da en sık terminal ileitis vardı. CRP ve ESH Crohn hastalarında daha yüksekti

($p<0.05$). Anti-TNF tedavi oranı ÜK'de %22,3, CH'da %43,1 idi. CH hastalık nedeniyle cerrahi oranı (%37.2), ÜK hastalarından (%3) daha yüksekti ($p<0.05$).



ANAHTAR KELİMELER: Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı, İnflamatuvar Barsak Hastalığı.

ABSTRACT

AIM: The aims of this study were to determine the epidemiological, sociological, clinical features and the effect of treatment in Inflammatory Bowel Disease (IBD) patients. We also aimed to create a data base related to this group of patients for the future studies.

MATERIALS AND METHODS: This study includes IBD patients who were diagnosed and followed up at Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Department of Gastroenterology. The files of these patients were scanned retrospectively to investigate the demographic features and the clinical, endoscopic and laboratory findings. We record the patient disease activity index correlation. UC and Crohn patients were compared to find out if there are significant differences in terms of these characteristics.

FINDINGS: In our study, 150 patients were included who regularly have their controls done among 391 patients diagnosed Ulcerative Colitis and/or Crohn's disease. 99 of our patients were followed as Ulcerative Colitis and 51 of patients were followed as Crohn's disease diagnosis. The average age of our patients at the diagnosis of Crohn Disease and Ulcerative Colitis were 36,40 and 35,06 years respectively. When our patients were compared in terms of socioeconomic level of their childhood, it was seen that 22 of Ulcerative Colitis patients were fine, 63 of them were normal and 14 of them were bad; 17 of Crohn's disease patients were fine, 31 of them were normal, 3 of them were bad. Our patients were also assessed in terms of their family history. Accordingly, four of 51 patients followed up for Crohn's disease and five of 99 patients followed up for UC had a positive family history. The most common symptom of patients diagnosed with UC was respectively bloody diarrhoea. Abdominal pain was the most common in Crohn's disease. The average follow-up duration was 69,84 months for UC patients and 56,63 months for Crohn patients. The time between the symptoms and diagnosis was 3,65 months on average for UC patients and 19,04 months on average for Crohn patients. The time between the first hospital visit and diagnosis was 2,59 months on average for UC patients and 14,14 months on average for Crohn's patients. When UC patients were assessed in terms of their localisation of the disease rectum and rectosigmoid segments were the most common affected regions. Ileum was the most common disease region in CD. When CD patients were assessed according to their

CDAI, 27 had mild, 12 had moderate and 12 had severe activity during their first visit to our clinic. According to MAYO scoring system, 18 of the UC patients were in remission, 29 had mild disease activity, 44 had moderate disease activity and 8 had severe disease activity. According to Truelove-Witts activity index, 52 patients had mild activity index; 24 patients had moderate activity index, and 23 patients had severe activity index. The total number of UC patients with anaemia was 39. Of these patients, 28 had iron deficiency anaemia; 9 had chronic disease anaemia, and 1 megaloblastic anaemia. The total number of anaemia cases was 27 among patients diagnosed with CD. Of these patients, 24 had iron deficiency anaemia; 1 had chronic disease anaemia, and 2 had megaloblastic anaemia. Patients were also assessed in terms of extra intestinal findings. The most commonly-observed extra intestinal finding among both UC and Crohn patients was arthritis. Four patients diagnosed with CD had ankylosing spondylitis. The most commonly-used medications were salazopyrin and corticosteroids in UC and salazopyrin and azathiopurine in CD at the beginning. When the medications recently used by the patients were assessed, the most commonly-used medicines were salazopyrin and azathiopurine for UC patients and azathiopurine and salazopyrin for CD patients. Of 150 patients that were followed up, 87 of 99 UC patients and 43 of 51 Crohn's patients were in remission.

CONCLUSION: In the patients whom we followed, the UC/CD ratio was 2/1. In the patients with UC, the M/F ratio was 5/4, and the median age at the time of diagnosis was 36,4 years. The M/F ratio in CD was 1, and the median age at the time of diagnosis was 35,1 years. The M/F ratio in ulcerative colitis patients was 1, and the median age at the time of diagnosis was 36,4 years. UC and CD were the people who lived mostly in the city, and had high and medium socio-economic level. The parasitiz infestation history and allergic disease in CD was more than UC ($p<0.05$). The duration between the onset of the complaints and the diagnosis of Crohn's Disease was longer than UC patients ($p<0.05$). The rate of having surgery related with the disease was more in CH ($p<0.05$). The frequency of anemia patients was 39.4% in UC, and 53,1% in CD. The active disease ratio in UK patients at the time of the onset of the follow-up was 72,7%, and it was 27,4% at the end of the follow-up. This ratio in CH was 47% in the beginning, and it was 21.5% at the end. While proctosigmoiditis was observed mostly in the UK patients, terminal ileitis was the most frequent one in CH. The CRP and ESH

were higher in Crohn's patients. The Anti-TNF treatment ratio was 22,3% in UK, and 43,1% in CH. The rate of surgery related with the disease was 37.2% in CH, while it was 3% in UK patients ($p<0.05$).



KEY WORDS: Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, Inflammatory Bowel Disease

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (İBH), gastrointestinal kanalın etyolojisi bilinmeyen, remisyon ve relaps dönemleri ile seyreden kronik hastalıkları olup, Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olarak iki ana hastalığı içermektedir. İBH tanısı klinik, endoskopik ve histopatolojik bulgulara dayandırılır. Bu hastalıklar ile ilgili çalışmalar yapılmasına karşın etyolojileri hala bilinmemektedir.

İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının coğrafi dağılımı değişken olmakla beraber popülasyona yönelik çalışmaların sonucuna göre CH ve ÜK insidansı sırası ile 0.1-16/100.000 ve 0.5-24.5/100.000 arasında değişmektedir (1,2). Türkiye’de popülasyona yönelik çalışma olmayıp İBH Derneği tarafından 2004-2007 yılları arasında hastane verilerine dayalı epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Bu çalışma sonucu ÜK ve CH insidansı sırası ile 4.1/100.000 ve 2.6/100.000 olarak bildirilmiştir (3).

Cinsiyet olarak ele aldığımızda ÜK erkeklerde daha sık gözlenirken, CH özellikle kadınlarda %20-30 oranında daha sık görülmektedir. Ancak bu bulgu tüm çalışmalarda saptanmamıştır (4).

Bölgemizde bu hastalıklarla ilgili yapılmış yeterli çalışma ve elde edilmiş yeterli veri bulunmamaktadır. Bölgemizde İBH insidansı, demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin bilinmesi ile bu hastalıklara yaklaşımda gerek ilk teşhis ve tedavi aşamalarında, gerek mevcut hastaların takibinde, gerekse de bölgesel sağlık hizmetlerinin düzenlenmesinde daha yararlı adımlar atmamız sağlanacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları ÜK ve CH'ını içeren gastrointestinal kanalın kronik inflamatuvar hastalıklarıdır. Hastaların tanısı klinik, endoskopik ve patolojik özellikleri beraber değerlendirilerek konulur ancak kesin tanı koyduracak bir tetkik yoktur. Ülseratif kolitteki inflamatuvar cevap çoğunlukla mukoza ve submukozaya sınırlıdır ancak Crohn hastalığındaki inflamasyon, mukozadan serozaya kadar tüm duvar boyunca yayılır.

2.2 Epidemiyoloji

Crohn hastalığı ve Ülseratif kolitin insidans ve prevalansı coğrafi lokalizasyona ve zamana göre değişir; beyaz nüfus için en yüksek oranlar, insidansın her hastalık için yaklaşık 100.000'de 5 ve prevalansın yaklaşık 100.000'de 50 olduğu Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'dadır (1,2). Her iki hastalık için insidans, kadın ve erkekte aynıdır. Hastalıkların başlangıç yaşının en fazla görüldüğü dönem 15-25 yaş arasıdır (5).

Sigara kullananlarda CH gelişme riski sigara kullanmayanlara oranla artmıştır. Bunun aksine ÜK gelişme riski sigara içmeyenler arasında sigara içenlere oranla daha fazladır (6). İBH için önemli risk faktörlerinden biri de aile öyküsünün bulunmasıdır.

2.3 Etyoloji ve Patogenez

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Çalışmalar genetik duyarlılık, konak immün cevabı ve çevresel faktörler arasında bir etkileşimin olduğunu göstermektedir. Bir kez inflamasyon başladığında immün cevabın kontrolünde yetersizlik söz konusudur. Bozulmuş immün regülasyonun kısmen T hücre cevabından kaynaklandığı sanılmaktadır. Bakteriler ve bakteri hücre ürünleri patogenezde suçlanmışlardır. Yakın zamanda CH sıklığının arttığı NOD2 gen mutasyonları tanımlanmıştır. NOD2 immün tanıma mekanizmalarından ve bazı bakterilerin dış membranlarındaki lipopolisakkaritlere oluşturulan cevaptan sorumludur (7,8).

Ülseratif kolit kolona sınırlı mukozal bir hastalıktır. Hastalık rektumdan başlar ve tüm kolon boyunca yayılabilir. Normal ve anormal mukozanın ayrıldığı keskin bir sınır vardır ya da hastalık tüm kolonu tutar. İleum, pankolitli hastaların %10 unda tutulur. Histolojik olarak kript distorsiyonu ve kript abseleri ile birlikte nötrofilik infiltrasyon mevcuttur. İnflamasyon mukozal yüzeyde sınırlıdır. Kronik ÜK hastalarında barsaklarda kısılma ve psödopolipler görülebilir.

Crohn hastalığında, inflamatuvar olay ağızdan anüse gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde görülebilir. Kolonik tutulumla birlikte ya da tek başına terminal ileum hastaların %70-80'inde etkilenir. İnflamasyon transmuraldır ve nötrofil infiltrasyonu sonrasında mononükleer hücre infiltrasyonu ve fibrozis ile karakterizedir. Kronikleşme ile birlikte yapısal bozulma meydana gelir. Küçük aftöz ülserler, derin ülserlere ve fissürlere ilerler. Mukozal ve submukozal fibrozis striktür oluşumuna neden olur. Hastalık arada normal mukozanın olduğu atlayıcı alanlar ile karakterizedir. Hastalığın transmural tutulumu nedeniyle derin ülserler ve fissürler, abse ve fistül oluşumu gibi komplikasyonlara neden olur.

2.4 Klinik Belirtiler

2.4.1 Ülseratif Kolit Hastalığındaki Klinik Belirtiler

Ülseratif kolitte baskın semptom diyare ile birlikte gaitada kan görülmesidir. Barsak hareketleri sıktır ancak inflamasyona bağlı rektumun irritasyonu nedeniyle küçük hacimlidir. Acil dışkılama ihtiyacı (urgency) veya fekal inkontinans görülebilir; ateş ve alt kadranda ağrı tabloya eşlik edebilir. Kolonun tamamı ya da tamamına yakını tutulduysa sistemik belirtiler olarak ateş, halsizlik ve kilo kaybı daha sık görülür. Özellikle yaşlı hastalar diyareden çok konstipasyondan şikayet ederler çünkü rektal spazm gaitanın geçişine engel olmaktadır. Ülseratif kolitin ilk atağı kanlı diyare ile hızlı seyirli olabilir, ancak daha sık olarak, hastalık kansız diyareden kanlı diyareye doğru gelişerek yavaş bir şekilde başlar. Ülseratif kolit sıklıkla uzun, sessiz periodların arasına serpiştirilmiş, akut ataklar halinde süren kronik bir süreç izler. Ağır ve orta şiddetteki ülseratif kolitte, etkilenmiş kolon alanında hassasiyet olabilir, rektal muayenede hassasiyet veya eldivende kan gözlenebilir. Ağır şiddetteki hastalıkta hasta daha febril ve taşikardiktir. Anemi, artmış lökosit sayısı ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ağır

şiddetteki hastalığın tanısını koymak ve ağır alevlenmenin klinik seyrini takip etmek için yararlıdır.

2.4.2 Crohn Hastalığındaki Klinik Belirtiler

Crohn hastalığında baskın semptomlar ishal, karın ağrısı ve kilo kaybıdır. Hastada bu üç semptomdan herhangi birisi belirgin olabilir. İlk klinik bulgular dramatik olmayabilir. Hastalar tanı almadan önce aylar veya yıllarca belirsiz abdominal ağrı ve aralıklı diyareden şikayet edebilirler. Diyare, Crohn hastalarının hemen hepsinde olur ancak şekli hastalığın anatomik lokalizasyonuna göre değişir. Özellikle rektal tutulumlu hastalarda, diyare az hacimlidir ve tenesmus ile beraberdir. Rektumun inflamasyonu elastikiyet kaybına yol açar; gerilemeyen rektuma az bir miktar gaitanın girmesi bile defekasyon için hemen ve acil bir ihtiyaç doğurur. Terminal ileumun ağır tutulumu olan ve terminal ileum rezeksiyonu olan hastalarda safra tuzu diyaresi veya steatore olabilir. Ağrının lokalizasyonu ve şekli hastalığın lokalizasyonu ile bağlantılıdır. İleal hastalığı olanlarda yemekten sonra kramp tarzında sağ alt kadranda ağrısı oluşur ve bu daralmış intestinal lümenin aralıklı parsiyel obstrüksiyonuna bağlıdır. Abdominal distansiyon, bulantı ve kusma ağrıya eşlik edebilir. Crohn hastalığında dudak, dişeti veya yanak mukozasında aftöz ülserler siktir. Karın, tipik olarak hastalık aktivitesinin olduğu bölgede hassastır. Anüs kenarında fistül ağızları, endurasyon, kızarıklık veya hassasiyet perianal hastalık varlığını düşündürür. Laboratuvar bulguları spesifik değildir. Anemi görülebilir, bu da kronik hastalık, kan kaybı, demir, folat veya B12 nin nutrisyonel eksikliğinden olabilir. Hafif artmış lökosit sayısı hastalığın aktivitesini gösterir ancak belirgin artış apse varlığını veya diğer süpüratif komplikasyonları düşündürmelidir. Eritrosit sedimentasyon hızı hastalığın aktivite takibinde kullanılmaktadır.

2.4.3 Ekstraintestinal Bulgular

ÜK ve CH temel olarak gastrointestinal sistemi (GİS) ilgilendiren hastalıklardır. İBH'ı ile ilişki kurulabilen, eklem, cilt, göz, karaciğer gibi alanlarda ortaya çıkan bulgulara ekstraintestinal bulgular adı verilir. Bu bulgular hastalığın klinik aktivitesi ile ilişkili olabileceği gibi, ondan tamamen bağımsız da olabilir (Tablo 1). Ekstraintestinal bulguların tanısını koymak için İBH tanısı kesin olmalıdır. Steroid, 5-ASA türevleri, immunsupresan ilaçlara ait yan etkilerden bu durumların ayrılması ve Behçet hastalığı,

vaskülitler ve Yersinia veya Campylobacter gibi sistemik belirtiler ortaya çıkarabilecek enfeksiyon hastalıklarının da ekarte edilmesi gerekmektedir.

Tablo 1: Ekstraintestinal Bulgular ve İBH Klinik Aktivite İlişkisi

İBH Aktivitesinden Bağımsız Olanlar	İBH Aktivitesine Bağımlı Olanlar
<ul style="list-style-type: none">. Ankilozan Spondilit. Primer Sklerozan Kolanjit. Sakroileit	<ul style="list-style-type: none">. Kolitik Artrit. Piyoderma Gangrenosum. Eritema Nodosum. Anterior Üveit. Episklerit

İskelet Sistemi Bulguları

İBH'da en sık görülen ekstraintestinal belirti artritir. Olguların % 20'sinde tespit edilir. Kolitik, enteropatik artrit ve aksiyal artropati olmak üzere iki değişik biçimde bulunur.

Kolitik artrit, İBH'nın kolonu tutan formlarında çok daha sık görülür. Genellikle büyük eklemlerin gezici artritisi şeklindedir. En sık diz, dirsek, ayak bileği, kalça tutulur. Birden fazla eklem tutulabilir. Tutulan eklem ağrılı, şiş, inflame görünümündedir. Genellikle genç erişkinlerde görülür. Hastanın yaşı ve cinsiyeti ile ilişkisi yoktur. Ancak hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir. Kendi kendini sınırlar, sekel bırakmadan iyileşir. Cilt ve oküler lezyonlarla birlikteliği olabilir (9).

Aksiyal artropatiler; ankilozan spondilit ve izole sakroileit olmak üzere iki formdadır. Ankilozan spondilit İBH olgularının % 2 – 6' sinde bulunur. İzole sakroileitis; İBH olguların yaklaşık % 3'ünde görülür ve asemptomatik olabilir. Spondiloartrite ilerlemez. Parmaklarda çomaklaşma CH da daha sık gözükmekte olup genellikle baş parmaktan başlar, simetriktir. İBH'da hastalığın aktivitesi ile ilişkili olup, remisyon dönemlerinde geriler (9).

Hipertrofik osteoartropati; çomaklaşma, periostosis, yeni kemik oluşumu, sinovit ve otonomik disfonksiyon (avuç içi ve ayak tabanlarında terleme) ile giden bir tablodur. Hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir (9).

Cilt ve Mukoza Bulguları

Oral lezyonlar; aftöz stomatit en sık rastlanan extraintestinal bulgulardandır. Dilde, yumuşak damakta, yanak mukozasında görülür. CH'da daha sık olup, hastalığın aktivitesi ile paralellik gösterir. Hastalık remisyona girdiğinde kaybolurlar. Bazen kortikosteroidli topikal ajanlar tedavide kullanılır.

Eritema nodosum; ciltten kabarık, duyarlı, kırmızı renkte, birkaç cm boyutunda, günler içinde rengi solan, kahverengine dönerek kaybolan cilt lezyonudur. İBH dışında bazı hastalık ve ilaç kullanımına bağlı gelişebilir. ÜK olgularının % 4'ünde , CH'nın % 15'inde saptanır. Hastalığın aktivitesi ile yakın ilişkisi vardır, ama hastalığın şiddeti ile ilişkisizdir. Bazen aktiviteden hemen önce saptanabilir. Genellikle periferik artropati ile birliktelik gösterir. Karakteristik olarak pretibial bölgede bulunur. İBH'nın tedavisi ile ortadan kalkar. Özel bir tedavi gerektirmez (10).

Pyoderma gangrenosum; travmaya açık bölgelerde daha sık gelişmektedir. Alt ekstremitelerde, yüzde ve oral kavitede, özellikle alt dudakta kutanöz ülserasyon olarak başlar. Daha sonra genişler, derinleşir, kenarları ilerler, ortası nekrotikleşir ve infekte olur. Pyoderma genellikle uzun süreli barsak hastalığı olan olgularda saptanmaktadır. ÜK 'te CH'na göre çok daha sık olarak tespit edilir. Tedavide, topikal ya da sistemik steroidler, immunsupresan ilaçlar kullanılabilir (10).

Oküler Belirtiler

İBH'ında göz bulguları % 5 - 8 arasında tespit edilmektedir. Hastalar gözde yabancı cisim hissi, ağrı, ışığa duyarlılık, görme azalması ile hekime başvururlar.

Episklerit; daha çok CH'da ve % 3-4 oranında saptanır (11). Semptomlar genellikle hafif olup, gözde yanma, duyarlılık ve kaşıntı hissi ile birliktedir. Hastalığın aktivitesi ile ilişkili olup, topikal steroidlere iyi yanıt verir.

Üveit; ciddi bir belirtidir. % 0.5 - 3 arasında saptanır (11). Kolonik hastalığa öncülük edebilir, hastalığın aktivitesi ile ilişkili olabilir. Artrit, stomatit ve eritema nodosum ile birlikte olabilir. Bazı hastalar belirtisiz olsa da baş ağrısı, görmeye bulanıklaşma klinik bulgulardır.

Vasküler Belirtiler

İBH olgularında hem arteriyel hem de venöz trombüs riski artmıştır (12). İBH'da aktif dönemde trombositoz gelişmektedir. Ayrıca Antitrombin III, protein S gibi doğal antikoagülanlar azalmakta, faktör V, VII ve VIII aktivitesi artmaktadır (13,14). Bunun yanında dehidratasyon ve uzun süreli hareketsizlik de tromboz riskini bu hastalarda arttırmaktadır (13,14).

Karaciğer Belirtileri

İBH'nın hepatik komplikasyonları; yağlı karaciğer, perikolanjit, kronik aktif hepatit ve sirozu içerir. Safra yolları komplikasyonları, sklerozan kolanjit ve safra taşlarıdır. Perikolanjit İBH'nın en sık görülen hepatik komplikasyonudur; perikolanjitli hastalar genellikle asemptomatiktir (15).

2.4.4 İndeksler

2.4.4.1 Ülseratif Kolit İndeksleri

Ülseratif kolit hastalığının klinik aktivitesini belirlemede kullanılan bazı indeksler aşağıda yer almaktadır.

Tablo 2. Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (Truelove Witts)

Özellik	Hafif	Orta	Ciddi
Kanlı gaita/gün	<4	4-5	>6 ve
Nabız	<90/dak	<90/dak	>90/dak veya
Vücut sıcaklığı	<37.5	<37.8	>37.8 veya
Hb	>11.5 g/dl	>10.5 g/dl	<10.5 g/dl
Sedimentasyon	<20 mm/sa	<30 mm/sa	>30 mm/sa
CRP	Normal	<30 mg/L	>30 mg/L

Tablo 3. Ülseratif Kolitte MAYO Aktivite Skorlaması

Özellik	0	1	2	3
Defekasyon Sıklığı	Normal	Normalden 1-2/günden fazla	Normalden 3-4/gün fazla	Normalden 5/gün fazla
Rektal Kanama	Yok	İnce çizgilenme	Aşıkarak	Çoğunluğu kan

Mukoza	Normal	Hafif frajil	Orta dereceli frajil	Spontan kanama
Genel Klinik Değerlendirme*	Normal	Hafif	Orta dereceli	Ciddi

*Genel Klinik Değerlendirme: Hekimin hastayı değerlendirme ölçeğidir. Hastanın semptomlarında tamamen düzelme, hafif derece düzelme, semptomlarda değişiklik olmaması ve semptomlarda kötüleşmeye göre değerlendirme yapılır.

Mayo skorlamasına göre 2 puanın altı remisyonda, 3-5 puan arası hafif, 6-10 puan arası orta ve 11 puan üstü şiddetli hastalık olarak değerlendirilmektedir.

2.4.4.2 Crohn Hastalığı İndeksi

Tablo 4. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CAI)

Parametre	Katsayı
1- Bir haftadır sıvı veya çok yumuşak dışkılama sayısı: Bir hafta içinde bu şarta uyan günlerin toplam sayısı	2
2- Son yedi günlük karın ağrısı durumu (0=yok,1=hafif,2=orta,3=şiddetli)	5
3-Son yedi günlük genel iyilik durumu (0=iyi,1=ortalamanın biraz altında, 2=kötü, 3=çok kötü, 4=berbat)	7
4-Crohn hastalığı ile ilgisi olduğu varsayılan aşağıdaki hastalık belirti ve semptomlarından herhangi birinin varlığı a-Eklem problemleri b-Göz problemleri c-Cilt veya deri sorunları d-Anal fissür,fistül veya perirektal abse(makat absesi) e-Barsakla ilişkili diğer fistül oluşumu f-Son bir hafta içinde ateşin 37 derecenin üstünde artmış olması	Herbiri için 20 puan
5-Son bir haftadır ishal için ishal kesici ilaçlar alındı mı?	30
6-Batında anormal kitle varlığı (0=yok,0.4=emin değilim,1=var) yok ise 0 puan,emin değilim ise 4 puan,var ise 10 puan	6
7-Erkek:47-Htc Kadın:42-Htc	1

8-100 x (Standartlarımızdaki sağlıklı bir insanın kilosu-Sizin kilonuz)/Standartlarımızdaki sağlıklı bir insanın kilosu	
---	--

CDAİ hesabına göre 150 puan altı remisyon, 150-220 hafif, 221-450 orta, 450 puan üstü şiddetli hastalık olarak sınıflandırılmaktadır.

2.5 Tanı

İBH’de tek başına tanı koyduran bir klinik ve laboratuvar bulgusu yoktur. Tanı için diğer kolit nedenleri dışlanmalı ve hastalığın klinik, patolojik ve endoskopik bulguları birlikte değerlendirilmelidir.

2.5.1 Endoskopi

Ülseratif kolit kolon mukozasına sınırlı inflamatuvar bir süreç olduğu için hastalığın tanısını koymada ileokolonoskopik inceleme ve mukozal biyopsi örnekleme yeterli olur. İnflamasyonun kolondaki yaygınlığına bakılarak bir sınıflama yapılmakta olup buna Montreal sınıflaması denilmektedir (16). Bu sınıflamaya göre; rektuma sınırlı hastalık proktitis, splenik fleksuraya kadar uzanan hastalık sol kolon tip ve splenik fleksurayı aşan hastalık extensive/pankolit olarak isimlendirilir. En erken endoskopik bulgular vasküler konjesyona bağlı eritem ve ödemdir. Frajilite artmıştır. İnflamasyonun şiddetine göre spontan ya da endoskopun dokunması ile mukozal kanamalar görülebilir. Orta derece infalamasyonda mukoza üzerinde eksüda, yüzeysel ülserler görülebilir. İnflamasyon arttıkça derin ülserler oluşabilir ve hastalık kronikleştikçe de mukozal atrofi, hastrasyon kaybı, kolon çapında daralma izlenir. Zamanla atrofik mukoza üzerinde de granülasyon dokusu meydana gelir. Bu granülasyon dokusu zamanla polipoid bir yapı halini alabilir ve buna psödopolip denilmektedir. Ülseratif kolit hastalarının hemen hepsinde rektum tutulumu vardır.

Crohn hastalığı gastrointestinal kanalda ağızdan anüse kadar herhangi bir bölgeyi tutabilir. CH’nın kolon tutulumu granümatöz kolit olarak adlandırılır. En erken ve karakteristik bulgu aftöz ülserlerdir. Aftöz ülserler tüm gastrointestinal kanalda yaygın olarak bulunabilir. Aftöz ülserler ilerleyerek fissürler, derin ve büyük ülserler biçimine dönüşebilirler. Ülserler arasında kalan mukoza alanları normal, ödemli, bazen de

polipoid yapıda olabilir ve bu görünüme kaldırım taşı görünümü adı verilir. CH'da ülseratif kolite benzer şekilde psödopolipler, mukozal köprüleşmeler görülebilir. Çekum ve ileoçekal valv eritemli, ülserli ve ödemli olabilir ve bu bölgedeki deformasyon ve/veya darlık endoskopun geçişine izin vermeyebilir (16)

2.5.2 Histopatoloji

Ülseratif kolitte inflamasyon mukozaya sınırlıdır. Bazı ülserli sahalarda lezyon submukozaya da ilerleyebilir. İnflamasyon belirgin atlama göstermeden şiddetini artırarak diffüz şekilde rektuma doğru ilerleyebilir. Hastalığın aktivitesini gösteren nötrofiller lamina propriada, yüzey epitelini ya da kript epitelini infiltre etmiş halde izlenmekte olup aktivite şiddeti arttıkça kripti parçalayıp lümene ilerleyerek kript absesi gelişimine neden olmaktadır. Kript abseleri ülseratif kolitte Crohn hastalığından daha sık görülmektedir. İBH de görülen temel yapısal bozukluklar; kript yoğunluğunda azalma, yüzey düzensizliği, erezyon ve ülser gelişimidir. Hastalığın dönemlerine göre bugular da değişmektedir.

Crohn hastalığının en karakteristik mikroskopik bulgusu ise fokal aktivite gösteren kronik inflamasyondur. Fokal ancak tüm duvar boyunca izlenen inflamasyona kriptlerde fokal ve hafif şiddette yapısal değişikliklerin eşlik etmesi ve kript epitel hasarı ile ilişkisi bulunmayan non-kazeifiye epiteloïd histiositlerden oluşan granülomların görülmesi değerli mikroskopik bulgulardır (17).

2.5.3 Radyoloji

Ülseratif kolitte de Crohn hastalığında da radyolojik bulgular hastalık aktivitesi ile iyi korelasyon göstermez. Hastanın kliniği ve endoskopik özellikleri bu amaç için daha faydalıdır. Ülseratif kolitte; baryumlu grafi normal olabildiği gibi kolonik segmentler daralmış, kısalmış şekilde de görülebilir. Bilgisayarlı tomografide ise duvar kalınlaşması, simetrik ve devamlı tutulum görülebilir. Ülseratif kolitte rektum tutulumuna bağlı rektum duvarında kalınlaşma ve lümende daralma görülebilir.

Crohn hastalığında baryumlu grafide küçük baryum birbantileri şeklinde görülen aftöz ülserlerin varlığı tipiktir. Crohn hastalığı ilerledikçe aftöz ülserler genişler, derinleşir ve lineer ülserler oluşturacak şekilde birleşirler; radyografide kaldırım taşı adı verilen nodüler görünüm ortaya çıkar. Crohn hastalığında fistülleri ortaya koymak için endoskopik tetkiklerden çok kontrastlı tetkikler daha iyidir. İnce barsağın Crohn

hastalığı, baryumlu grafi, BT veya MR enteroklizis ile değerlendirilebilir. BT ve USG apse ve diğer sıvı koleksiyonlarının ortaya konulmasında ve barsak duvarının kalınlığının değerlendirilmesinde yararlıdır (18).

2.6 Ayrıcı Tanı

İnflamatuvar Barsak Hastalığında tanı konulurken öykü, fizik muayene ve klinik bulgular yanında destekleyici radyolojik, endoskopik ve histolojik bulguların beraber değerlendirilmesi gerekmektedir. İBH'na bağlı kolitlerde genellikle kanlı veya sulu ishal, karın ağrısı, ateş gibi non-spesifik bulgular görüldüğü için kolit nedenini belirlemek zor olabilir. İnflamatuvar barsak hastalığının ayırıcı tanısında yer alan bazı nedenler aşağıda verilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Ayrıcı Tanı

Hastalık Grubu	Hastalıklar
İdyopatik	. Diversiyon koliti . Kollajenöz kolit . Mikroskopik (lenfositik) kolit
Enfeksiyonlar	. Bakteriler . Parazitler . Virüsler . Funguslar . Clostridium difficile (antibiyotik ilişkili kolit)
İskemi	. Mezenterik iskemi veya tromboz . İlacın tetiklediği kolit (kokain, OKS) . Mekanik obstruksiyon

Fiziksel Ajanlar	<ul style="list-style-type: none"> . Radyasyon . Soliter rektal ülser sendromu . Glutaraldehid veya hidrajen peroksit (endoskopik temizleme solüsyonları) . İlaçların indüklediği (Altın, izotretinoin, laksatif, allopurinol, ampisilin...)
İmmunolojik Nedenler	<ul style="list-style-type: none"> . Allerjik proktit . Eozinofilik kolit . Graft versus host hastalığı . İmmun yetmezlik sendromları
Sistemik Hastalıklarla İlişkisi	<ul style="list-style-type: none"> . Vaskülit . Behçet hastalığı . Sarkoidoz
Diğer nedenler	<ul style="list-style-type: none"> . Divertikülit . Kolon kanseri

2.7 Tedavi

İnflamatuvar barsak hastalıklarında tedavi genellikle uzun sürelidir. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında hastanın yaşı, hastalığın şiddeti, hastalığın sindirim sistemi içindeki yaygınlığı, sindirim sistemi dışı belirtilerin varlığı ve daha önceki tedavilere cevap gibi pek çok faktör tedavi kararını etkilemektedir. Bu nedenle tedavi şekilleri hastalar arasında bireysel farklılık göstermektedir. İBH tedavilerindeki amaçlar, hastalık alevlenmelerini kontrol etmek, iyilik halini korumak ve hastalıkların seyrinde oluşabilecek komplikasyonları engellemektir.

2.7.1 Nutrisyon Tedavisi

Nutrisyonel tedavinin İBH’da kullanım amacı; malnutrisyon tedavisi, primer hastalık tedavisi ve semptom kontrolü olmak üzere üç başlık altında incelenir. Malnutrisyon tedavisi için önce tanısının konulması gerekmektedir. Malnutrisyon tedavisi hem protein-kalori malnutrisyonunu hem de vitamin eksikliklerini içermelidir. En sık

rastlanan vitamin eksiklikleri demir, folik asit, B12 vitamini ve magnezyumdur. Enteral beslenme özellikle çocuklarda aktif hastalığı remisyona sokmakta steroidler kadar etkindir. Erişkinler de ise normal diyet ile verilmesi tedavilerin başarı şansını arttırmaktadır. Nutrisyonel tedaviler daha çok Crohn hastalığı için uygulanmakta olup ÜK hastalarında primer tedavinin yanında destek amaçlı kullanılmaktadır (19)

2.7.2 İlaç Tedavileri

İBH tedavisi çoğu zaman ömür boyu sürmekte olup kullanılan ilaçların getireceği olumlu etkilerin yanında yan etkileri de göz önüne alınmalıdır.

2.7.2.1 5-Aminosalisilatlar (5-ASA)

5-ASA grubu ilaçlar sulfasalazin, mesalazin, olsalazin, balsalazid şeklinde sıralanabilir. İBH tedavisinde 5-ASA'dan lokal olarak yararlanıldığı için rektumda etkili supozituar ve sol kolonda etkili enema ve köpük formları geliştirilmiştir. Sol kolondan daha yaygın tutulumlarda lokal tedavinin yanında oral olarak da 5-ASA verilmesi gerekir. Oral yoldan verilen bu ilaçların da ince barsakta emilmeden kolona ulaşması hedeflenmiştir. Bu şekilde hem etkisinden maksimum yararlanılır hem de yan etkilerinden kaçınılabilir. 5-ASA preparatları ülseratif kolitin ve kolonik Crohn hastalığının remisyon induksiyonunda ve ayrıca idame tedavisinde kullanılır. Hafif-orta derecede aktif distal veya sol kolon tutulumlu ÜK için başlangıç tedavisi 5-ASA 4 g/gün lavman ve oral 5-ASA 2 g/gün olmak üzere kombine şekilde verilir. İlaça karşı aşırı duyarlılık durumlarında kullanılmamalı; renal fonksiyon bozukluğu olanlarda ise yakın takip edilmelidir (16).

Yan Etkiler; sık görülen yan etkileri bulantı, baş ağrısı, kusma, artralji ve ateştir. Bunların yanında kemik iliği supresyonu yapabilir. Yan etkiler genellikle doz ile ilişkilidir.

2.7.2.2 Glukokortikoidler

Bu ilaçlar inflamasyonun baskılanması için kullanılırlar. Orta-ağır ÜK ve Crohn hastalığında remisyon sağlanması için kullanılan ana ilaçlardırlar. Remisyon induksiyonunda etkilidirler ancak yan etkileri nedeniyle idame tedavisinde sürekli

kullanılmaları uygun değildir. Şiddetli vakalarda steroidlerin sıklıkla parenteral kullanımı gerekmektedir. Prednizolon 40-60 mg/gün veya metilprednizolon 32-48 mg/gün dozunda başlanır ve 14 gün içinde remisyona sağlandıktan sonra haftada bir 4-5 mg olmak üzere azaltılarak kesilebilir. Ülseratif kolitte kullanılan steroid tedavisinin şeklini hastalığın tutulum yeri ve şiddeti belirler. Hafif-orta dereceli aktif sol kolit ve proktitte genellikle topikal ve oral 5-ASA tedavisi ile düzelmeyen olgularda kullanılır. Yeterli dozda immunmodülatör ve 5-ASA ile idame tedavisi alan hastalarda nüks durumunda kortikosteroid kullanımı gerekebilir. Crohn hastalığında kortikosteroidler klinik remisyona sağlanmasında yüksek etkiye sahiptir. Orta-ağır aktiviteli Crohn hastalığında ilk tercih edilecek ilaçlar sistemik steroidlerdir. Kortikosteroid tedavisinin bazı kontrendikasyonları da bulunmaktadır. Bunlar, Herpes simplex keratiti, Varicella enfeksiyonu, sistemik fungal enfeksiyonlar, Varicella enfeksiyonu, kontrol altına alınamamış diğer sistemik enfeksiyonlar ve kontrolsüz şeker hastalığıdır. Osteoporozu olan hastalarda dikkatli kullanılmaları gerekmektedir.

Budesonid; sistemik steroide nazaran yan etkileri daha az olmasına rağmen yine de uzun süre idame tedavisinde kullanılamazlar. Başlangıç tedavisi 9 mg'dır. Tedavi süresinin 24 hafta ile sınırlandırılması ve ilk 3 aydan sonra doz azaltılarak kesilmesi tercih edilmelidir. Daha uzun süreli kullanım remisyona uzatılmasında ek yarar sağlamaz.

Yan Etkiler; steroidler kozmetik bozukluklar (deride incelme, telenjiyektazi, akne), aydede yüz, ödem ve stria oluşturabilir. Uyku bozukluğu, duygudurum değişiklikleri ve psikoz yapabilir. Dispepsi görülebilir. Hiperglisemiye neden olabilir. Üç aydan fazla kullanımı halinde posterior subkapsüler katarakt, glokom, osteoporoz, femur başı aseptik nekrozu, miyopati ve enfeksiyona yatkınlık yapabilir.

2.7.2.3 Pürin Analogları

Azatioprin (AZA) ve 6-merkaptopürin (6-MP) bu ilaç grubundadır. Crohn hastalığının remisyona idamesinde ve steroid bağımlı ülseratif kolit tedavisinde kullanılabilirler. Bu ilaçlar daha önce yan etki gelişmiş kişilerde kullanılmamalıdır.

Yan Etkiler; idyosenkratik ve doza bağlı yan etkileri mevcuttur. İdyosenkratik etkisine akut pankreatit örnek verilebilir. Bulantı, kusma, iştahsızlık, dispepsi, artralji, ateş ve döküntü gibi yan etkiler bildirilmiştir. Doza bağlı etkilerinden en önemlisi kemik

iliği supresyonudur. Ayrıca karaciğer toksisitesi, kolestatik hepatit bildirilmiştir. AZA kullanımı ile lenfoma ve melanoma dışı deri kanseri riskinde artış olmaktadır (16).

2.7.2.4 Metotreksat

Metotreksat, folik asidin yapısal analogudur. İBH'da inflamasyonu nasıl baskıladığı tam olarak bilinmemektedir. Metotreksat genellikle azatioprinin yan etki nedeniyle kullanımının mümkün olmadığı durumlarda tercih edilir. Crohn hastalığında metotreksatın haftada 25 mg intramuskuler (IM) uygulanması remisyon induksiyonu açısından etkindir. Gebelik ve emzirmede kontraendikedir. Lokalize enfeksiyon, renal yetersizlik ve kronik hepatitlerde kullanılmasında dikkatli olunmalıdır. Açıklanamayan anemi ve sitopenilerde kullanılmamalıdır.

Yan Etkiler; en sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, baş ağrısı, abdominal rahatsızlık, döküntü ve karaciğer enzimlerinde yüksekliktir. Bu ilacı kullanan hastalarda rutin olarak 1 mg folik asid verilmelidir (16).

2.7.2.5 Kalsinörin İnhibitörleri

Siklosporin ve takrolimus İBH'da genellikle steroide dirençli ÜK hastalarında kullanılmaktadır. Kontrolsüz hipertansiyonda, böbrek ve karaciğer yetmezliği tablosunda kontrendikedir. Ciddi elektrolit bozukluklarında ve hiperkalemiye kullanılmamalıdır.

Yan Etkiler; bu ajanlar nefrotoksiktir. Klinik kullanımları bu nedenle sınırlıdır. Parestezi, hipertansiyon, renal yetersizlik, enfeksiyonlar, gingiva hipertrofisi ve konvulsiyonlar başlıca yan etkileridir.

2.7.2.6 TNF-Alfa Blokerleri

TNF-alfa, İBH'daki temel sitokinlerden biridir. Bu sitokinin etkisinin ortadan kaldırılması ile hastalığın bulgularının önlenmesi hedeflenir. Etkinliği kanıtlanmış başlıca TNF-alfa blokerleri infliksimab, adalimumab ve certolizumab pegoldür.

İnfliksimab: İBH tedavisinde kullanılan ilk TNF-alfa blokeridir. %20 fare, %80 insan kaynaklı bir immunglobulindir. İki saatlik sürede intravenöz uygulanır. İndüksiyon tedavisinde 0, 2, 6. haftalarda 5 mg/kg olarak, idame tedavisinde 2 ayda bir aynı dozda kullanılır.

Adalimumab: Humanize rekombinant insan immunglobulin G1 monoklonal antikordur. Subkutan uygulanmakta olup başlangıç dozu 160 mg'dır. İki hafta sonra 80 mg ve daha sonra iki haftada bir 40 mg ile idame tedavisine geçilir.

Certolizumab Pegol: TNF-alfaya bağlanan pegile humanize Fab'dır. Uzun bir emilim fazı ve eliminasyon süresi vardır. 0, 2, 4. haftalarda 400 mg ve sonrasında aylık 400 mg subkutan uygulama şeklindedir. Bu ilaçlar CH ve ÜK remisyon induksiyonu ve idame tedavisinde kullanılmaktadırlar. Aktif enfeksiyon durumunda kullanılmamalıdır. Latent tüberküloz enfeksiyonu ihtimali durumunda profilaksi başlanmadan verilmemelidir. Aktif tüberkülozda kullanımı kontrendikedir. Demiyelizan hastalıklarda, optik nöritte, ciddi kardiyak rahatsızlıklarda ve lenfoma öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır (20).

Yan Etkiler; lupus benzeri sendrom, vaskülitik deri döküntüleri ve psöriazis benzeri döküntüler görülebilir. Kardiyak yetersizliği kötüleştirebilirler. İnfüzyon sırasında da yan etkiler görülebilir. Erken dönemde ilacın verilmeye başlandığı ilk dakikalarda wheezing ve deri reaksiyonları görülebilir. 1-14 gün arasında ise artralji, miyalji, ağrı, yorgunluk görülebilir. Karaciğer toksisitesi nadirdir. Bazı malign hastalık ve enfeksiyon riskini arttırmırlar.

2.7.2.7 Antibiyotikler

Antibiyotiklerin İBH'de endikasyon alanı sınırlıdır ancak klinik pratikte metranidazol ve kinolonlar çok miktarda kullanılmaktadırlar. Fulminan kolit, toksik megakolon, lokalize enfeksiyonun gösterildiği perianal hastalıkta, fistülizan Crohn hastalığında kullanılmaktadırlar.

Yan Etkiler; bu ilaçlar idame tedavide kullanılan ilaçlar değildirler. Uzun süreli kullanımında antibiyotik direnci, ince barsakta aşırı bakteriyel çoğalma ve C.difficile koliti riski ortaya çıkar. Metronidazolün bulantı, kusma, ishal, ağızda metalik tat bırakma gibi yan etkileri vardır. Kinolonlar ise ağızda tat değişiklikleri, baş dönmesi ve fotosensitivite yapabilirler.

2.7.2.8 Yeni İlaçlar

ÜK ve CH da çalışmaları süren yeni ilaçlar mevcuttur (Tablo 6).

Tablo 6. İBH’de Yeni İlaçlar

İlaç Grubu	İlaçlar	ÜK kullanımı	CH kullanımı
TNF-alfa Blokerleri	. Golimumab	Etkin	Veri yok
İntegrin Blokerleri	. Natalizimab	Veri yok	Etkin
	. Vedolizumab	Etkin	Etkin değil
	. Ustekinumab	Veri yok	Etkin
	. Tocilizumab	Veri yok	Etkin
	. Alicoforsen	Etkin	Veri yok

2.7.3 Cerrahi Tedavi

Yaygın ülseratif koliti olan hastaların %25 i medikal tedaviye yanıt vermemeleri sonucunda kolektomiye gitmektedir. Ülseratif kolitte kolektomi küratif bir işlemdir. Toksik megakolon veya akut fulminan bir atakta acil kolektomi gerekebilir. Kolektomi kararı verilirken hastanın yaşı, sosyal koşulları ve hastalığın süresi göz önüne alınmalıdır. Uzun süreli ülseratif kolit tanısı olan hastalarda malignite gelişme riski de düşünülmelidir.

Crohn hastalığındaki cerrahi küratif değil daha çok konservatif yaklaşımı içermektedir. Hemen daima komplikasyonlar için yapılmaktadır. Hastalığın akut atakları sırasında öncelikle medikal tedavi uygulanmaktadır. Ancak hastaların çoğunda hastalıklarının gidişi sırasında cerrahi tedavi gündeme gelmektedir. Bu gereksinim hastalığın süresi ve lokalizasyonu ile ilgilidir. Crohn hastalığında medikal veya cerrahi tedavi ile kür sağlama şansı mümkün değildir. Bu nedenle cerrahi tedavi endikasyonları hastalığın komplikasyonları ile sınırlıdır. Bunlar, obstruksiyon, abse, fistül, toksik dilatasyon, serbest perforasyon, ürolojik komplikasyonlar, kanama, kanser, perianal hastalık olarak sıralanabilirler (21).

2.8 Komplikasyonlar

Ülseratif Kolit

Ülseratif kolitin en ağır komplikasyonu toksik megakolondur. Bu durumda kolonun çapı 6 cm'yi geçer ve hastanın klinik durumu kötüleşir. Hastada ateş, taşikardi ve lökositoz gelişir. Hastanın fizik muayenesinde postural hipotansiyon, kolon bölgesinde hassasiyet, barsak seslerinde azalma veya kaybolma saptanabilir. Antispazmodikler veya antidiyareik ajanlar bu durumu tetikleyebilir. Bu durumda hastaya ağızdan hiçbir şey verilmez, nazogastrik drenaj yapılır. Su ve elektrolitleri yerine koymak için intravenöz sıvı desteği sağlanmalı, perforasyon sonucu oluşabilecek peritonit için geniş spektrumlu antibiyotikler verilmelidir. Günde 40 mg olmak üzere prednizone tedavisi intravenöz olarak uygulanmalıdır. İyileşmenin belirtileri karındaki hassasiyetin azalması ve barsak seslerinin geri gelmesidir. Medikal tedavinin 24-48 saatlik dönemde klinik olarak iyileşme olmazsa perforasyon riski ciddi olarak artar ve cerrahi girişim gerekebilir. ÜK hastalarında kolon kanseri riski normal populasyona göre artmış olup tüm kolonu tutan hastalık tipinde kolon kanseri daha sık gözlenmiştir.

Chron Hastalığı

Apse ve Fistüller: Abseler Crohn hastalığının %15-20 sinde ve özellikle terminal ileumda görülür (13,14). İntraabdominal apsenin tipik bulguları; ateş, karın ağrısı, hassasiyet ve lökositozdur. Bu tanı en çok bilgisayarlı tomografi veya MR ile konur. Anaeroblari da kapsayacak şekilde geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır. Perkütan drenaj klinik iyileşme sağlayabilir, ancak yeterli tedavi sağlanamaz. Kesin tedavi için bağlantılı kısmı da içine alacak şekilde etkilenmiş bölgenin rezeksiyonu gerekebilir. Fistül görülme sıklığı ise %20-40 civarındadır (22, 23). Çoğu enteroenterik veya enterokütandır. Total parenteral nutrisyon veya immunmodülatör tedaviler fistülün kapanmasını sağlar ancak bu tedaviler kesildiğinde fistüller tekrar oluşabilir (16).

Obstruksiyon: Crohn hastalığının en sık komplikasyonu olup aynı zamanda en sık cerrahi sebebidir. Obstruksiyonda inflamatuvar süreç ön planda ise kortikosteroid tedavisi yararlıdır ancak fibrozise bağlı bir durum ise faydası yoktur. Eğer obstruksiyon nazogastrik drenaj ve kortikosteroid tedavi ile düzelmeyorsa cerrahi gerekmektedir.

Perianal Hastalık: Crohn hastalığının tedavisi zor bir komplikasyonudur. Anal kanaldaki ülserler zamanla fistüllerle sonuçlanır ve fistül ağızları en çok perianal

bölgededir. Fistül seröz ya da müköz drenaj ile kendini gösterir. Fistüller yeterli drenaj olmazlarsa bu bölgede perianal apseyi oluştururlar. Perianal apsenin ağrısı defekasyon, oturma ve yürüme ile artar. Apsenin varlığı ve yaygınlığının belirlenmesinde bilgisayarlı tomografi veya MR etkindir. Yeterli drenajın sağlanması, antibiyotik tedavisi, oturma banyosu önerilmektedir . Azatioprin veya infliksimab perianal hastalıkta yararlıdır ancak kesildiğinde nüks görülür. Kalıcı ağır perianal hastalıkta sfinkterin bozulması sonucu anal inkontinans görülebilir (24)

2.9 Hastaların Takibi ve Prognozu

Yaygın ülseratif kolitli hastaların genel popülasyonla karşılaştırıldığında tanıdan yaklaşık 10 yıl sonra başlayan ve giderek artan kolon kanseri riski vardır. Pankoliti olan ülseratif kolit hastalarında kolon kanseri gelişme riski sadece sol kolon tutulumu olanlara göre daha fazladır. Ülseratif kolitte kolon kanserleri sıklıkla submukozaldır ve kolonoskopide atlanabilirler. Ülseratif kolitte kolon kanseri displazi zemininden gelişmekte olup görsel olarak tanı konması zordur. Bu nedenle pankolitli hastalarda 8 yıl, sol kolitli hastalarda 15 yıldan sonra kolon kanseri taraması yapılmalıdır. Biyopsilerde malignite düşük dereceli displazi veya yüksek dereceli displazi saptanması durumunda cerrahiye yönlendirilir. Crohn kolitinde kolon kanseri gelişme riski ülseratif kolitteki kadar yüksek değildir ancak genel popülasyona göre risk artmıştır. Crohn kolitinde yaygın tutulum varsa takibin yararı gösterilmiştir (24).

Gebelik: İnflamatuvar barsak hastalıklı kadınlarda fertilité normal veya çok az etkilenmiştir. Bu hastalarda prematür doğum, ölü doğum ve doğumsal anomaliler normal popülasyonla aynıdır. Annenin hastalığı aktif ise ilaç tedavilerinden bağımsız olarak fetal komplikasyon riski hafif artabilir. Birçok hasta gebelik sırasında sulfasalazin kullanmıştır ve fetusa zarar verdiğine dair kanıt yoktur. Sulfasalazin folat emilimini engellediği için gebelerde ve gebelik düşünenlerde folik asit alımı normal dozdan fazla olmalıdır (25). Gebelerde İBH için steroid kullanımının fetal komplikasyon oranını arttırdığına dair kanıt yoktur. Azatioprin ve 6-merkaptopürin tedavilerinin gebelerdeki kullanımı ile ilgili bilgiler daha çok transplantasyondaki kullanımını içermektedir ve bu kullanımlarda yüksek doz gerektirdikleri için fetal etkileri sıktır. İBH'lı gebelerde kullanılan dozlarla ilgili verilerin fetüs üzerine kötü etkisi görülmemiştir. Hamileliğin İBH üzerine etkileri hastalığın aktivitesine bağlıdır.

Gebe kalındığında hastalık aktif değilse hamilelik boyunca hastalık genelde aktifleşmez. Gebe kalındığında hastalık aktif ise hastalığın seyrini tahmin etmek zordur. Ancak hamileliğin başında aktif olan ÜK genelde kötüleşme eğilimi gösterir. Gebeliğin başında aktif olan Crohn hastalarının ise 2/3 ünde aktivite aynı kalırken 1/3 ü kötüleşir diğer 1/3 iyileşme gösterir (24).

Prognoz

Hastalarda beklenen 15 yıllık sağ kalım oranı ÜK'de %94.2 iken; Crohn hastalığında %93.7 olarak saptanmıştır. Crohn hastaları için mortalite 30 yıldan sonra hafif artmaktadır (26). Crohn hastalığında ölüm nedenlerinin çoğunu malnutrisyon, postoperatif komplikasyonlar veya intestinal kanserler oluşturmuştur. Ülseratif kolit için ise mortalite oranları genel mortaliteden farklı değildir. Ancak mortalite yeni tanı almış hastalarda ve yaygın tutulumu olan hastalarda artmıştır (26).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastalar ve Takip

Çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 2010-2015 yılları arasında İBH tanısıyla takip edilen hastalar alındı. Kontrollerine düzenli gelen hastalar çalışmaya dahil edildi. Bir anket formu hazırlandı. Hastaların yaşı, cinsiyeti ve hastalık tanı bilgileri, ek hastalıkları ve geçirdiği cerrahi işlemler kaydedildi. Literatürde İBH epidemiyolojisi ile ilgili bilgiler araştırıldı. Bu bilgiler ışığında hastaların sigara kullanımı, sosyoekonomik düzey, anne sütü alım öyküsü, parazit öyküsü, buzdolabı kullanımı, süt ve süt ürünleri kullanımı, allerji öyküsü, fiziksel aktivite, uyku saatleri, antibiyotik ve ağrı kesici kullanımı, oral kontraseptif kullanımı, aile öyküsü varlığı sorgulandı. Hastaların başvuru şikayetleri, şikayet ve tanı arasında geçen süre, başvuru ile tanı arasında geçen süre, toplam takip süreleri kaydedildi. Endoskopik ve radyolojik raporlardan hastalıkların yaygınlığı, ÜK'te Truelove-Witts ve MAYO skorlama verilerine göre hastalık aktiviteleri değerlendirildi (Tablo 2, Tablo 3). Crohn hastalığında CDAİ'ye göre klinik değerlendirme yapıldı (Tablo 4). Hastaların başvuru anındaki ve takibindeki bakılan laboratuvar verileri (tam kan sayımı, rutin biyokimya tetkikleri, crp, sedim, gaita tetkikleri....) kaydedildi. Hastaların ekstraintestinal şikayetleri ve bulguları sorgulandı ve kaydedildi. Hastaların ilk tanı aldığı ve takip sırasında kullanmakta olduğu ilaçlar kaydedildi ve hastaların tedaviye cevapları değerlendirildi.

3.2 İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler Ortalama±Standart sapma, ortanca (minimum-maksimumu), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi, Fisher'in Kesin Testi ve Tek Örneklem Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student's T Testi uygulandı. Normal dağılıma uymayan değişkenler için ise iki bağımsız grup arasındaki anlamlılıklarda Mann-Whitney U

Testi, üç bağımsız grup arasında ise Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak uygulandı. Üç bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını bulmaya yönelik Bonferroni düzeltmesi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Araştırmamıza İBH tanısı konan 391 hastadan düzenli kontrollerine gelen 150 hasta dahil edildi. İncelenen hastaların yaş ortalaması 41,63±14,39 (min:18-maks:78) yıl olup %54,0'ı (n=81) erkek, %46,0'ı (n=69) kadındı. İncelenen erkek hastaların yaş ortalaması 44,07±14,62 (min:18-maks:78) yıl, kadın hastaların ise 38,75±13,65 (min:19-maks:72) yılıdır.

Hastaların %66,0'ı (n=99) Ülseratif kolit (ÜK), %34,0'ı (n=51) Crohn hastalığı (CH) tanısı almıştı. İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) tanısıyla izlenen hastaların demografik özellikleri tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. İBH Tanısıyla İzlenen Hastaların Demografik Özellikleri

		ÜK	Crohn	p
Hasta Sayısı		99	51	
Cinsiyet [n (%)]	Erkek	55 (55,6)	26 (51,0)	0,594
	Kadın	44 (44,4)	25 (49,0)	
Tanı Anındaki Yaş (Ortalama±SS)	Erkek	39,27±15,35	36,54±12,81	0,433
	Kadın	32,82±14,26	33,52±12,35	0,837
Toplam		36,40±15,15	35,06±12,55	0,564

ÜK: Ülseratif kolit

ÜK ve Crohn hastalığıyla izlenen hastaların cinsiyetleri ve tanı anındaki yaşları benzerdi (p>0,05). Ayrıca ÜK ve Crohn hastalığı tanılarıyla izlenen erkek hastaların yaşları ve kadın hastaların yaşları benzerdi (p>0,05) (Tablo 7).

İBH etyopatogenezinde suçlanan faktörlerin hasta grubundaki özellikleri tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. İBH Etiyopatogenezinde Suçlanan Faktörlerin Hasta Grubumuzdaki Özellikleri

Faktör		ÜK n (%*)	Crohn n (%*)	P
Yaşadığı Yer	Köy	13 (13,1)	9 (17,6)	0,459
	Şehir	86 (86,9)	42 (82,4)	<0,001 ^a 0,014 ^b
Medeni Durum	Evli	79 (79,8)	40 (78,4)	0,845
	Bekar	20 (20,2)	11 (21,6)	
Çocuk Sayısı	(Ortalama±SS)	1,94±1,39	1,75±1,55	0,334
Kardeş Sayısı	(Ortalama±SS)	4,09±2,08	3,63±1,71	0,183
BKİ (kg/m²)	(Ortalama±SS)	25,14±3,96	25,44±3,94	0,702

Anne Sütü Alma Durumu	Almamış	3 (3,0)	1 (2,0)	1,000
	Almış	96 (97,0)	50 (98,0)	
Anne Sütü Alma Süresi	<12 ay	81 (81,8)	34 (66,7)	0,038
	≥12 ay	18 (18,2)	17 (33,3)	
Parazit Öyküsü Varlığı	Var	8 (8,1)	10 (19,6)	0,040
Buz Dolabı Kullanım Süresi (yıl)	(Ortalama±SS)	37,98±13,93	35,80±11,97	0,213
Süt ve Süt Ürünleri Kullanım Sıklığı	Her gün	24 (24,2)	13 (25,5)	0,868
	Haftada bir kez	18 (18,2)	11 (21,6)	
	Nadir	43 (43,4)	22 (43,1)	
	Hiç	14 (14,2)	5 (9,8)	
Allerji Öyküsü Varlığı	Var	5 (5,1)	9 (17,6)	0,017
Fizik Aktivite Yapma Durumu	Yapıyor	41 (41,4)	14 (27,5)	0,093
Günlük Uyku Süresi (saat)	(Ortalama±SS)	7,68±1,24	7,76±1,26	0,683
Antibiyotik Kullanımı	Kullanıyor	26 (26,3)	11 (21,6)	0,528
NSAİİ Kullanımı	Kullanıyor	13 (13,1)	13 (25,5)	0,058
OKS Kullanımı	Kullanıyor	4 (4,0)	0	0,289
Çocukken SED	Kötü	14 (14,1)	3 (5,9)	0,160
	Orta	63 (63,7)	31 (60,8)	
	İyi	22 (22,2)	17 (33,3)	
Şimdiki SED	Kötü	5 (5,1)	0	0,084
	Orta	51 (51,5)	21 (41,2)	
	İyi	43 (43,4)	30 (58,8)	
Sigara Kullanma Durumu	Aktif içici	7 (7,1)	7 (13,7)	0,396
	Bırakmış	31 (31,3)	16 (31,4)	
	Hiç içmemiş	61 (61,6)	28 (54,9)	
Ailede İBH Öyküsü	Var	5 (5,1)	4 (7,8)	0,490

*Sütun yüzdesi; ÜK: Ülseratif kolit; BKİ: Beden kütle indeksi; NSAİİ: Nonsteroid antiinflatuar ilaç; OKS: Oral kontraseptif; SED: Sosyoekonomik durum; İBH: İrritabl barsak hastalığı

aÜK hastalarında “köy” ve “şehir” karşılaştırmasında; bCrohn hastalarında “köy” ve “şehir” karşılaştırmasında

ÜK ve CH tanısıyla izlenen hastalarda parazit öyküsü sırasıyla %8,1 ve % 19,6 ($p<0.05$), allerjik hastalık öyküsü ise sırasıyla %5,1 ve %17,6’ydı. Crohn hastalığı tanısıyla izlenen hastalar içinde parazit öyküsü ve allerji öyküsü bulunanların yüzdesi ÜK tanısıyla izlenenlerden anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 8).

Diğer taraftan ÜK ve Crohn hastalığı tanısıyla izlenen hastaların yaşadığı yerler, medeni durumları, çocuk ve kardeş sayıları, BKİ değerleri, anne sütü alma durumları, anne sütü alanların anne sütü alma süreleri, buz dolabı kullanım süreleri, süt ve süt ürünleri kullanım sıklıkları, fiziki aktivite yapma durumları, günlük uyku süreleri,

antibiyotik, non-steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) ve oral kontraseptif (OKS) kullanma durumları, çocukluk ve şimdiki sosyoekonomik düzeyleri (SED), yaşadıkları yerler, sigara kullanma durumları ve ailelerinde İBH öyküsü bulunma durumları benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 8).

Samsunda 2011 yılı TUİK verilerine göre kırsal bölgede ve kentte yaşayan bireylerin oranı 1/3'tür. ÜK ve Crohn hastalarının yaşadığı yerlerin bu dağılıma göre farklı olup olmadığı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hem ÜK hem de Crohn hastalarından kentte yaşayanların oranı Samsun genelinden anlamlı olarak yüksekti (Tablo 8).

İBH tanısıyla izlenen hastaların genel klinik özellikleri tablo 9'da sunulmuştur. ÜK ve Crohn hastalığı tanısıyla izlenen hastalar arasında şikayetlerin başlaması ile tanı konması arasında geçen süre, hastaneye başvuru ile tanı arasında geçen süre, takip süresi ve hastalık aktivasyon sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Crohn tanısıyla izlenen hastaların şikayetlerinin başlaması ile tanı konması arasında geçen süre ve hastaneye başvurularıyla ile tanı konması arasında geçen süre ÜK tanısıyla izlenen hastalardan anlamlı olarak yüksekken takip süresi ve hastalık aktivasyon sayısı anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$).

Crohn hastalığı tanısıyla izlenen hastalar içinde tanı öncesi apendektomi ve anal bölge cerrahisi olanların yüzdesi ÜK tanısıyla izlenen hastalardan anlamlı olarak yüksek iken ($p<0,05$), kolektomi ve hemoroidektomi olanların yüzdesi benzerdi ($p>0,05$). Araştırma kapsamında incelenen 150 hastadan hiç birisinde tanı öncesi ince barsak rezeksiyonu yapılmamıştı. İncelenenlerin hastalıklarıyla ilgili geçirdikleri cerrahi operasyonlara bakılacak olursa Crohn hastalığı tanısıyla izlenen hastalar içinde apendektomi, kolektomi, ince barsak rezeksiyonu ve anal bölge cerrahisi olanların yüzdesi ÜK tanısıyla izlenenlerden anlamlı olarak yüksek iken ($p<0,05$), hemoroidektomi olanların yüzdesi benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 9).

Crohn hastalığı tanısıyla takip edilen hastalar içinde karın ağrısı ve ishal şikayetiyle başvuranların yüzdesi ÜK tanısıyla izlenenlerden anlamlı olarak yüksek, kanlı ishal şikayetiyle başvuranların oranı anlamlı olarak düşük ($p<0,05$), bulantı/kusma ve ateş şikayetiyle başvuranların yüzdeleri ise benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 9).

Crohn hastalığı tanısıyla izlenen hastaların içinde ekstraintestinal bulgulardan ankolizan spondilit olanların yüzdesi ÜK tanısıyla izlenenlerden anlamlı olarak yüksekti

($p<0,05$). Diğer taraftan ÜK ve Crohn hastalığı tanılarıyla izlenen hastalarda ekstraintestinal bulgulardan artrit, primer sklerozan kolanjit, göz bulguları, kolelitiyazis, ürolitiyazis, akciğer embolisi ve derin ven trombozu bulunma durumları benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 9).

ÜK ve Crohn hastalığı tanılarıyla izlenen hastalarda komorbid hastalıklardan diabetes mellitus, hipertansiyon, astım, koroner arter hastalığı, kanser, kronik renal yetmezlik, çölyak hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve osteoporoz bulunma durumları benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 9).

ÜK ve Crohn tanılarıyla izlenen hastaların herhangi bir anemi türü bulunma durumları benzerdi ($p>0,05$). Anemi türlerine ayrı ayrı bakılacak olursa Crohn hastalığı tanısıyla izlenen hastalar içinde demir eksikliği anemisi bulunanların yüzdesi ÜK tanısıyla izlenen hastalardan anlamlı olarak yüksek iken ($p<0,05$), kronik hastalık anemisi, megaloblastik anemi ve talasemi bulunanların yüzdesi benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. İBH Tanısıyla İzlenen Hastaların Genel Klinik Özellikleri

Klinik Özellikler	ÜK	Crohn	p	
Şikayetlerin Başlaması ile Tanı Arasında Geçen Süre (ay) (ort±SS)	3,65±6,86	19,04±53,11	0,038	
Hastaneye Başvuru ile Tanı Arasında Geçen Süre (ay) (ort±SS)	2,59±5,85	14,14±51,23	0,259	
Takip Süresi (ay) (ort±SS)	69,84±63,56	56,63±72,03	0,031	
Hastalık Aktivasyon Sayısı (ort±SS)	4,84±3,67	3,65±3,29	0,015	
Hastaların Başvuru Şikayeti [n(%)]	Karın Ağrısı	44 (44,4)	43 (84,3)	<0,001
	Kanlı İshal	64 (64,6)	5 (9,8)	<0,001
	İshal	23 (23,2)	21 (41,2)	0,022
	Bulantı-Kusma	5 (5,1)	7 (13,7)	0,108 ^a
	Ateş	2 (2,0)	3 (5,9)	0,337 ^a
Ekstraintestinal Bulgular [n(%)]	Artrit	6 (6,1)	5 (9,9)	0,511 ^a
	Ankilozan Spondilit	1 (1,0)	4 (7,9)	0,046^a
	Primer Sklerozan Kolanjit	5 (5,1)	0	0,167 ^a
	Göz Bulguları	2 (2,0)	2 (4,0)	0,605 ^a
	Kolelitiyazis	1 (1,0)	2 (3,9)	0,267 ^a
	Ürolitiyazis	1 (1,0)	1 (2,0)	0,998 ^a
	Akciğer Embolisi	2 (2,0)	0	0,548 ^a
	Derin Ven Trombozu	2 (2,0)	0	0,548 ^a
Komorbid	Diabetes Mellitus	8 (8,1)	2 (3,9)	0,495

Hastalıklar [n(%)]	Hipertansiyon	8 (8,1)	2 (3,9)	0,495
	Astım	5 (5,1)	4 (7,8)	0,490
	Koroner Arter Hastalığı	6 (6,1)	0	0,096
	Kanser	3 (3,0)	2 (3,9)	0,998
	Kronik Renal Yetmezlik	1 (1,0)	2 (3,9)	0,267
	Çölyak Hastalığı	1 (1,0)	1 (2,0)	0,998
	KOAH	1 (1,0)	0	0,998
	Osteoporoz	10 (10,1)	5 (9,9)	0,954
Tanı Öncesi Cerrahi Operasyonlar [n(%)]	Apendektomi	0	4 (7,8)	0,012^a
	Kolektomi	1 (1,0)	0	1,000 ^a
	İnce barsak resezsiyonu	0	0	----
	Hemoroidektomi	3 (3,0)	1 (2,0)	1,000 ^a
	Anal Bölge Cerrahisi	0	3 (5,9)	0,038^a
<i>Toplam</i>	4 (4,0)	8 (15,7)	0,022^a	
Hastalıkla İlgili Cerrahi Operasyonlar [n(%)]	Apendektomi	0	3 (5,9)	0,038^a
	Kolektomi	0	4 (7,8)	0,012^a
	İnce barsak resezsiyonu	0	7 (13,7)	<0,001^a
	Hemoroidektomi	1 (1,0)	0	1,000 ^a
	Anal Bölge Cerrahisi	2 (2,0)	5 (9,8)	0,045^a
<i>Toplam</i>	3 (3,0)	17 (33,3)	<0,001	
Anemi Sıklığı [n(%)]	Demir eksikliği anemisi	28 (28,3)	24 (47,1)	0,022
	Kronik hastalık anemisi	9 (9,1)	1 (2,0)	0,165
	Megoloblastik anemi	1 (1,0)	2 (3,9)	0,267 ^a
	<i>Toplam</i>	39 (39,4)	27 (52,9)	0,113

^aFisher'in Kesin Testi

ÜK tanısıyla izlenen hastaların hastalık aktiviteleri tablo 10'da sunulmuştur.

ÜK hastalarının takip başlangıcında Truelove-Witts'e göre %56,6'sının (n=56) hastalık aktivitesi remisyonunda ya da hafif düzeydeyken %20,2'sinin (n=20) orta düzeyde, %23,2'sinin (n=23) şiddetli düzeydeydi. Takip sonunda ise %80,8'inin (n=80) remisyonunda ya da hafif düzeydeyken %13,1'inin (n=13) orta düzeyde, %6,1'inin (n=6) şiddetli düzeydeydi. Takip sonunda takip başlangıcına göre remisyonunda ya da hafif hastalık aktivitesinde olan ÜK hasta sayısındaki artış ve orta ve şiddetli düzeyde hastalık aktivitesinde olan ÜK hasta sayısındaki azalış istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05) (Tablo 10). Mayo skorlama sistemine göre değerlendirildiğinde; takip başlangıcında ÜK hastalarının %47,5'i (n=47) remisyonunda ya da hafif hastalık aktivite düzeyindeyken %44,4'ü (n=44) orta, %8,1'i (n=8) ise şiddetli hastalık aktivitesindeydi. Takip sonunda ise remisyonunda ya da hafif hastalık aktivitesindeki ÜK hastaları %67,7'ye (n=67) yükselirken orta- şiddetli ÜK hastaları %32,2'ye (n=32) düşmüştü. Takip sonunda takip başlangıcına göre remisyonunda ya da hafif düzeyde hastalığı

olanlardaki artış ile orta düzeyde hastalığı olanlardaki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Ayrıca Truelove-Witts ve MAYO skorlama sistemine göre belirlenen hastalık aktiviteleri arasında hem takip başlangıcında hem de takip sonunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Ülseratif Kolit Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Hastalık Aktivitesi

Hastalık Aktivitesi	Truelove-Witts	Mayo	p
	n (%*)	n (%*)	
Takip Başlangıcı			
Remisyon/Hafif	27 (27,3)	18 (18,2)	<0,001
Orta	20 (20,2)	44 (44,4)	
Şiddetli	23 (23,2)	8 (8,1)	
Takip Sonu			
Remisyon/Hafif	62 (62,6)	38 (38,4)	0,003
Orta	13 (13,1)	24 (24,2)	
Şiddetli	6 (6,1)	8 (8,1)	

Crohn Tanısıyla İzlenen Hastaların Crohn hastalığı aktivite indeksi'ne (CDAİ) göre hastalık aktiviteleri tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11. Crohn Tanısıyla İzlenen Hastaların CDAİ

CDAİ Puanı	Başlangıç n (%)	Takip Sonu n (%)	p
<150 (remisyon)	27 (53,0)	40 (78,4)	0,004^a
150-220 (hafif)	12 (23,5)	9 (17,6)	
221-450 (orta)	12 (23,5)	2 (3,9)	

^aCDAİ başlangıç ve takip karşılaştırılması

Crohn hastalığı tanısıyla izlenen hastaların izlem başlangıcında %53,0'ı ($n=27$) remisyondayken %23,5'inin ($n=12$) hastalık aktivitesi hafif düzeyde, %23,5'inin ($n=12$) orta düzeydeydi. İzlem sonunda ise %78,4'ü ($n=40$) remisyondayken %17,6'sının ($n=9$) hastalık aktivitesi hafif, %3,9'unun ($n=2$) ise orta düzeydeydi ve hastalık aktivitesindeki bu değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 11).

ÜK tanısıyla izlenen hastaların hastalık yaygınlığı tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. ÜK Tanısıyla İzlenen Hastalarda Hastalık Yaygınlığı

Hastalığın Yaygınlığı	n (%)
Proktosigmoidit	34 (34,3)
Proktit	26 (26,3)
Sol Kolon	16 (16,2)
Pankolit	14 (14,1)
Extensive Kolit	9 (9,1)

ÜK tanısıyla izlenen hastaların %34,3'ünde (n=34) proktosigmoidit, %26,3'ünde (n=26) proktit, %16,2'sinde (n=16) sol kolon tutulumu, %14,1'inde (n=14) pankolit ve %9,1'inde (n=9) yaygın kolon tutulumu mevcuttu (Tablo 12).

Crohn hastalığı tanısıyla izlenen hastalarda hastalık tipi ve tutulan segmentler tablo 13'de sunulmuştur.

İzlenen Crohn hastalarının %76,5'i (n=39) inflamatuvar tipteyken %15,7'si (n=8) striktüran ve %7,8'i (n=4) penetran-fistülizan tipteydi.

Tutulmuş yerlerine bakılacak olursa Crohn hastalığı tanısıyla izlenen hastaların %88 'inde (n=44) izole terminal ileum, %20'sinde (n=40) izole kolon, %5,9'unda (n=3) izole jejunum, %9,8'inde (n=5) izole perianal tutulum mevcuttu (Tablo 13).

Tablo 13. Crohn Tanısıyla İzlenen Hastalarda Hastalık Tipi ve Tutulan Segmentler

	n (%)	
Hastalık Tipi	İnflamatuvar	39 (76,5)
	Striktüran	8 (15,7)
	Penetran-Fisülizan	4 (7,8)
Tutulmuş Yeri	İleum	30 (58,9)
	İleokolik	15 (29,4)
	Kolon	2 (3,9)
	Perianal bölge	4 (7,8)

İBH tanısıyla izlenen hastaların laboratuvar bulguları tablo 14'de sunulmuştur.

Tablo 14. İBH Tanısıyla İzlediğimiz Hastaların Laboratuvar Bulguları

Lab.Testi	ÜK			Crohn			p ²	p ³	p ⁴
	Başlangıç	Takip Sonu	p ¹	Başlangıç	Takip Sonu	p ¹			
Beyaz Küre	8202,0±2962,8	6650,5±2262,4	<0,001	9354,9±4712,3	6435,9±2244,2	<0,001	0,298	0,680	
Hemoglobin	12,69±2,31	12,86±2,08	0,618	12,20±1,84	12,60±2,34	0,065	0,102	0,584	
MCV	83,94±8,06	86,25±7,97	0,003	80,93±9,01	85,78±7,85	<0,001	0,081	0,804	
Nötrofil	5505,1±2637,6	4131,3±1794,2	<0,001	6682,4±4387,7	4155,9±1859,3	<0,001	0,141	0,948	
Trombosit	321,98±136,60	273,25±93,94	<0,001	319,43±115,20	286,51±84,15	0,019	0,858	0,351	
CRP	4,07±5,12	0,97±1,72	<0,001	6,02±6,50	0,78±0,99	<0,001	0,078	0,569	
ESH	32,13±26,18	24,41±20,82	0,003	43,65±28,01	25,82±18,50	<0,001	0,008	0,433	
Kreatin	0,78±0,23	0,70±0,20	0,005	0,80±0,22	0,70±0,23	0,002	0,561	0,643	
G. Eritrosit	64 (68,1)	19 (19,2)	<0,001	11 (25,0)	9 (17,6)	0,581	<0,001	0,818	
G. Lökosit	49 (51,0)	14 (14,1)	<0,001	6 (13,6)	2 (3,9)	0,125	<0,001	0,055	
G. C. Difficile	3 (3,1)	1 (1,0)	0,625	44 (100)	0	-----	0,552 ^a	1,000 ^a	
G. Entamoeba	2 (2,1)	0	-----	1 (2,3)	1 (2,0)	1,000 ^a	0,998 ^a	0,340 ^a	

1 ÜK hastalarının “başlangıç” ve “takip sonu” değerlerinin karşılaştırmasında;

2 Crohn hastalarının “başlangıç” ve “takip sonu” değerlerinin karşılaştırmasında;

3 ÜK ve Crohn hastaları arasında “başlangıç” değerlerinin karşılaştırmasında;

4 ÜK ve Crohn hastaları arasında “takip sonu” değerlerinin karşılaştırmasında

ÜK tanısıyla izlenen hastaların başlangıç değerine göre takip sonunda beyaz küre, nötrofil ve trombosit sayısı ile C-Reaktif Protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve kreatinin değerleri anlamlı olarak azalmış, MCV değeri anlamlı olarak artmıştı ($p<0,05$). Hemogloblin değerleri ise benzerdi ($p>0,05$). Gaita incelemesine bakılacak olursa ÜK hastalarının başlangıca göre takip sonunda gaitasında eritrosit ve lökosit olanların yüzdesi anlamlı olarak azalırken ($p<0,05$), C.difficile olanların yüzdeleri benzerdi. Ayrıca başlangıçta sadece 2 (%2,1) ÜK hastasında E. histolytica vardı (Tablo 14).

Crohn tanısıyla izlenen hastaların ise; başlangıç değerine göre takip sonunda beyaz küre, nötrofil ve trombosit sayısı ile CRP, ESH ve kreatinin değerleri anlamlı olarak azalırken MCV değeri anlamlı olarak artmıştı ($p<0,05$). Hemogloblin değerleri ise benzerdi ($p>0,05$). Gaita incelemesine bakıldığında başlangıç ve takip sonunda gaitasında eritrosit, lökosit, Clostridium difficile ve Entamoeba histolytica olanların yüzdelerinin benzer olduğu görüldü ($p>0,05$) (Tablo 14).

Crohn hastalığı tanısıyla izlenenlerin başlangıçtaki ESH değerleri ÜK tanısıyla izlenenlerden anlamlı olarak yüksekken ($p<0,05$), beyaz küre, nötrofil ve trombosit sayısı ile hemogloblin, MCV, CRP ve kreatinin değerleri benzerdi ($p>0,05$). Gaita incelemesinde bakılacak olursa ÜK tanısıyla izlenen hastalardan başlangıçtaki gaitada eritrosit ve lökosit olanların yüzdesi Crohn hastalarından anlamlı olarak yüksekken ($p<0,05$), Clostridium difficile ve Entamoeba histolytica olanların yüzdesi benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 14). Takip sonunda her iki hastalık grubu arasında yukarıdaki özellikler yönünden anlamlı fark yoktur.

ÜK tanısıyla izlenen hastaların hastalık aktiviteleri ile CRP ve ESH ilişkisi tablo 15’de sunulmuştur.

Tablo 15. Ülseratif Kolit Hastalarının Hastalık Aktiviteleri ile C-Reaktif Protein ve Eritrosit Sedimentasyon Hızının İlişkisi

	n	CRP (mg/L) $\bar{X}\pm S$	ESH (mm/saat) $\bar{X}\pm S$	p
MAYO Skorlama Sistemine Göre Hastalık Aktivitesi				
Remisyon	18	2,39±2,91	19,89±20,88	0,001*
Hafif	29	2,21±2,70	22,90±17,87	<0,001**
Orta/Ağır	52	5,69±6,16 ^{ab}	41,52±28,38 ^{ab}	

aPost-hoc ikili karşılaştırmada “Remisyon” grubuyla istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı; bPost-hoc ikili karşılaştırmada “Hafif” grubuyla istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı; *Hastalık aktivite düzeyleri arasında “CRP” değerinin karşılaştırmasında; ** Hastalık aktivite düzeyleri arasında “ESH” değerinin karşılaştırmasında

ÜK tanısıyla izlenen hastaların Mayo skorlama sistemine göre hastalık aktiviteleri arasında CRP ve ESH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu hem CRP hem de ESH’ndaki anlamlı farkların hastalık aktivitesi orta-ağır olanlarla hafif ve remisyonda olanlar arasında olduğu görüldü.

Crohn hastalığı tanısıyla izlenen hastaların hastalık aktiviteleri ile CRP ve ESH ilişkisi tablo 16’da sunulmuştur.

Tablo 16. Crohn Hastalarının Hastalık Aktiviteleri ile C-Reaktif Protein ve Eritrosit Sedimentasyon Hızının İlişkisi

CDAİ’ye Göre Hastalık Aktivitesi	n	CRP (mg/L)	ESH (mm/saat)	p
		$\bar{X}\pm S$	$\bar{X}\pm S$	
Remisyon	27	3,43±4,45 ^{bc}	35,37±26,31	0,003*
Hafif	12	10,97±8,41	50,92±29,76	0,062**
Orta	12	6,90±5,54	55,00±26,06	

\bar{X} : Ortalama; S: Standart sapma; CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; CDAİ: Crohn hastalığı aktivite indeksi

^bPost-hoc ikili karşılaştırmada hastalık aktivitesi “HAFİF” olanlar ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

^bPost-hoc ikili karşılaştırmada hastalık aktivitesi “ORTA” olanlar ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

*Hastalık aktivite düzeyleri arasında “CRP” değerinin karşılaştırmasında

** Hastalık aktivite düzeyleri arasında “ESH” değerinin karşılaştırmasında

Crohn hastalığı tanısıyla izlenen hastaların CDAİ’ye göre hastalık aktiviteleri arasında CRP açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın remisyonda olan Crohn hastalarından kaynaklandığı görüldü. Remisyonda olan crohn hastalarının CRP değerleri hastalık aktivitesi hafif ve orta olanlardan anlamlı olarak düşüktü. Diğer taraftan aktif Crohn hastalarında ESH de daha yüksekti ancak istatistiksel anlamı yoktu ($p>0,05$) (Tablo 16).

İBH tanısıyla izlenen hastaların başvuru anındaki radyolojik görüntüleme sonuçları tablo 17’de sunulmuştur.

Tablo 17. İBH Tanısıyla İzlenen Hastaların Başvuru Anındaki Radyolojik Görüntüleme Bulguları

Radyolojik Görüntüleme Bulguları	ÜK N:51	CH N:49	P
Duvar Kalınlaşması	16 (30,8)	37 (75,5)	<0,001
Lenf Nodları	13 (25,0)	21 (42,9)	0,058
Mezenterde Kirlenme	7 (13,7)	22 (44,9)	0,001
Hepatosteatoz	11 (21,2)	13 (26,5)	0,526
Fistül	2 (3,8)	9 (18,4)	0,019
Striktür	1 (1,9)	5 (10,2)	0,105 ^a
Abse	2 (3,8)	3 (5,9)	0,672 ^a
Safra Yolları Dilatasyonu	3 (5,8)	2 (4,1)	0,998 ^a
Safra Kesesi Taşı	0	0	-----

ÜK: Ülseratif kolit; CH: Crohn hastalığı

Crohn hastaları içinde radyolojik görüntülemeye duvar kalınlaşması, mezenterde kirlenme ve fistül olanların yüzdesi Ülseratif kolit hastalarından anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Diğer taraftan Ülseratif kolit ve Crohn hastaları arasında radyolojik görüntüleme sonuçlarından lenf nodu, hepatosteatoz, striktür, abse ve safra yolları dilatasyonu bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

İBH tanısıyla izlenen hastalara uygulanan ilaç tedavileri tablo 18’de sunulmuştur.

Tablo 18. İBH Tanısıyla İzlenen Hastalara Uygulanan İlaç Tedavileri

İlaç	ÜK		p ₁	Crohn		p ²	p ³	p ⁴
	Başlangıç	Takip Sonu		Başlangıç	Takip Sonu			
Salazoprin	91 (91,9)	80 (80,8)	0,003	31 (60,8)	17 (33,3)	<0,001	<0,001	<0,001
Steroid	63 (63,6)	12 (12,1)	<0,001	28 (54,9)	8 (15,7)	<0,001	0,300	0,543
Azatiopurin	37 (37,4)	37 (37,4)	1,000	30 (58,8)	25 (49,0)	0,227	0,012	0,170
Metronidazol	43 (43,4)	5 (5,1)	<0,001	23 (45,1)	2 (3,9)	<0,001	0,846	1,000 ^a
Siprofloksasin	38 (38,4)	4 (4,0)	<0,001	23 (45,1)	1 (2,0)	<0,001	0,428	0,662 ^a
Mesalamine	13 (13,1)	12 (12,1)	1,000	29 (56,9)	16 (31,4)	<0,001	<0,001	0,004
Siklosporin	4 (4,0)	0	-----	0	0	-----	0,300 ^a	-----
Metotreksat	1 (1,0)	1 (1,0)	1,000	1 (2,0)	0	-----	1,000 ^a	1,000 ^a
İnfliksımab	0	16 (16,2)	-----	2 (3,9)	15 (29,4)	0,002	0,114 ^a	0,058
Adalimumab	1 (1,0)	6 (6,1)	0,125	2 (3,9)	7 (13,7)	0,125	0,267 ^a	0,132 ^a

1 ÜK hastalarının “başlangıç” ve “takip sonu” değerlerinin karşılaştırmasında;

2 Crohn hastalarının “başlangıç” ve “takip sonu” değerlerinin karşılaştırmasında;

3 ÜK ve Crohn hastaları arasında “başlangıç” değerlerinin karşılaştırmasında;

4 ÜK ve Crohn hastaları arasında “takip sonu” değerlerinin karşılaştırmasında

ÜK tanısıyla izlenen hastalara takip sonunda başlangıca göre salazoprin, steroid, metronidazol ve siprofloksasin tedavisi uygulanma yüzdesi anlamlı olarak azalırken ($p<0,05$), azatioprin, mesalamine, adalimumab ve metotreksat tedavisi uygulanma yüzdesi benzerdi ($p>0,05$). Ayrıca ÜK hastalarının %4,0'ına ($n=4$) başlangıçta siklosporin tedavisi uygulanırken takip sonunda hiçbir hastaya siklosporin tedavisi uygulanmadı. Başlangıçta hiçbir ÜK hastasına infliksimab tedavisi uygulanmazken takip sonunda ÜK hastalarının %16,2'sine ($n=16$) infliksimab uygulandı (Tablo 18).

Crohn hastalığı tanısıyla takip edilen hastalara takip sonunda takip başlangıcına göre salazoprin, steroid, metronidazol, siprofloksasin ve mesalamine tedavisi uygulanma yüzdesi anlamlı olarak azalırken ($p<0,05$), infliksimab uygulanma yüzdesi anlamlı olarak artmıştı ($p<0,05$). Diğer taraftan takip sonunda takip başlangıcına göre azatiopurin ve adalimumab tedavisi uygulanma yüzdesi benzerdi ($p>0,05$). Ayrıca başlangıçta sadece 1 (%2,0) Crohn hastasına metotreksat tedavisi uygulanırken hiçbir Crohn hastasına takip sonunda metotreksat tedavisi uygulanmadı (Tablo 18).

Crohn hastalığı ile takip edilen hastalar içinde başlangıçta azatioprin ve mesalamine tedavisi uygulananların yüzdesi ÜK tanısıyla izlenen hastalardan anlamlı olarak yüksekken salazoprin tedavisi uygulananların yüzdesi anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$). Diğer taraftan ÜK ve Crohn hastalarına başlangıçta uygulanan steroid, metronidazol, siprofloksasin, siklosporin, adalimumab, metotreksat ve infliksimab tedavisi uygulanma durumları benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 18).

ÜK tanısıyla izlenen hastalar içinde takip sonunda salazoprin tedavisi uygulananların yüzdesi Crohn tanısıyla izlenen hastalardan anlamlı olarak yüksekken mesalamin tedavisi uygulananların yüzdesi anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$). Her iki hastalık grubunda steroid, azatiopurin, metronidazol, siprofloksasin, siklosporin, metotreksat, adalimumab ve infliksimab tedavisi uygulanma durumları benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 18).

Crohn tanısıyla izlenen hastaların %33,3'üne ($n=17$) hastalığıyla ilgili cerrahi işlem uygulandı. Crohn hastalığında cerrahi tedavi uygulanan hastaların özellikleri tablo 19'da sunulmuştur. Erkek Crohn hastaları içinde hastalığıyla ilgili cerrahi operasyon olanların yüzdesi kadınlardan anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Diğer taraftan hastalığın başlangıç yaşına, sigara kullanma durumuna, hastalık tipine ve tutulum yerine göre hastalığıyla ilgili cerrahi operasyon geçirme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Crohn Hastalığında Cerrahi Tedavi Uygulanan Hastaların Özellikleri

Özellik		Takip Başlangıcı n (%)	Cerrahi Tedavi Uygulanan Hastalar (n=17) n (%)	p
Hastalık Başlangıç Yaşı	<17 yaş	4 (7,8)	1 (25,0)	0,923
	17-40 yaş	33 (64,7)	11 (33,3)	
	>40 yaş	14 (27,5)	5 (35,7)	
Cinsiyet	Erkek	26 (51,0)	12 (46,2)	0,048
	Kadın	25 (49,0)	5 (20,0)	
Sigara Kullanma Durumu	Aktif içici	7 (13,7)	2 (28,6)	0,566
	Bırakmış	16 (31,4)	7 (43,8)	
	Hiç içmemiş	28 (54,9)	8 (28,6)	
Hastalık Tipi	İnflamatuvar	39 (76,5)	4 (10,3)	0,703
	Striktüran	8 (15,7)	2 (25,0)	
	Penetran-Fistülizan	5 (9,8)	3 (60,0)	
Tutulum Yeri	İleum	30 (58,9)	7 (23,3)	0136 ^a
	İleokolik	15 (29,4)	8 (53,3)	
	Kolon	2 (3,9)	0	
	Perianal bölge	4 (7,8)	3 (75,0)	

aİleum-İleokolik-Kolon tutulumu arasında yapılan karşılaştırma

5. TARTIŞMA

Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit insidansı tüm dünyada giderek artmaktadır. İBH kişinin yaşam kalitesi ve çalışma kapasitesini azalttığı için toplumlar için ağır yük oluşturmaktadır. İBH epidemiyolojisi ve doğal seyri ile ilgili çoğu veri, İskandinavya ve Olmsted County'de 1950-1970 yılları arasında yapılan popülasyona dayalı çalışmalardan alınmaktadır. Hastalıkların prognoz ve progresyonu 1950 lerde steroidlerin, 1970 lerde immunsupresanların ve son yıllarda da biyolojik ajanların keşfi ile büyük oranda değişmiştir.

Crohn hastalığı ve Ülseratif kolitin insidans ve prevalansı coğrafi bölgelere göre büyük oranda farklılık göstermektedir. Popülasyona dayalı çalışmaların sonucuna göre Crohn hastalığı ve Ülseratif kolitin insidansı sırası ile 0.1-16/100.000 ve 0.5-24.5/100.000 arasında değişmektedir (1,2). En yüksek insidans oranları Kuzey Amerika (1,2), Kuzey Avrupa (27), İngiltere (28) ve Avustralya'dan (29) bildirilmiştir. Türkiye'de popülasyona dayalı çalışma yoktur. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Derneği tarafından 2004-2007 yılları arasında hastane verilerine dayalı epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Çalışmaya 10 ilden 19 merkez katılmıştır. Toplam 3954 olgu değerlendirilmiştir. Olguların %74 ü ÜK, %25 i CH olup insidansları sırasıyla 4.1/100000 ve 2.6/100000 olarak bildirilmiştir (3). Türkiye'de çok merkezli hastane verilerine dayalı bir başka çalışmada ÜK ve Crohn insidansı sırası ile 4.4/100000 ve 2.2/100000 olarak bildirilmiştir (30). Bizim çalışmamıza alınan 150 hastanın ise 99'u (%66,0) ÜK ve 51'i (%34,0) CH olarak saptanmıştır. Bu değerler ülkemizin epidemiyolojik verileri ile örtüşmektedir.

Hastalıklar ilk pikini 15-25 yaş arasında, ikinci pikini ise 55-65 yaşları arasında yapmaktadır. Ülkemizde yapılan 20 merkezli bir çalışmada İBH olanlarda 20-30 ve 50-70 yaşlarda iki pik gösteren yaş dağılımı saptanmıştır (30). Çalışmamızda ÜK hastalarımızın tanı anındaki yaş ortalaması 36,4 iken Crohn hastalarımızın yaş ortalaması 35,06 olarak saptanmıştır. Cinsiyet olarak ele aldığımızda bazı çalışmalarda cinsiyet oranları arasında fark bildirilmemektedir. Bazı çalışmalarda ise ÜK erkeklerde daha sık gözlenirken, CH özellikle kadınlarda %20-%30 oranında daha sık görülmektedir. Ancak bu bulgu bütün çalışmalarda saptanmamıştır. İBH derneği epidemiyolojik veri tabanına göre, Türkiye'de cinsiyet dağılımı her iki hastalık için de

kadın predominant olup, kadın-erkek oranı CH'da 1.24, ÜK'te 1.27 olarak tespit edilmiştir (3). Bizim çalışmamızda 99 ÜK hastasının 55'i erkek, 44'ü kadın cinsiyete sahipken; 51 CH'nın 26'sı erkek, 25'i kadın cinsiyete sahipti. Cinsiyetler arası belirgin bir predominans saptanmadı. Ayrıca hastaları yaş ve cinsiyet olarak değerlendirdiğimizde de hem cinsler arası hem de yaş bakımından birbirleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı gözlemlendi.

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma yapılmasına karşın İBH gelişiminde rolü kabul edilen çok az çevresel faktör gösterilebilmiştir. Dünyada yapılan bazı araştırmalar göstermiştir ki İBH kentsel alanlarda yaşayanlarda ve yüksek sosyoekonomik düzeyde olanlarda daha siktir (5,31,32). Bizim çalışmamızda ÜK hastalarımızın %14,1'inin çocukken sosyoekonomik düzeyi kötü iken %63,7'sinin orta, %22,2'sinin iyiydi. ÜK hastalarımızın %86,9 u şehirde yaşarken, %13,1 i köyde yaşamaktaydı. CH'ımızın %5,9 unun çocukken sosyoekonomik düzeyi kötü iken %60,8 inin orta, %33,3 ünün iyi idi. CH'nın %82,4'ü şehirde yaşarken %17,6'sı köyde yaşamaktaydı. Samsun ilinde 2011 yılında köyde ve kentte yaşayan bireylerin oranı 1/3'tür. ÜK ve Crohn hastalarının yaşadığı yerlerin bu dağılıma göre farklı olup olmadığı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hem ÜK hem de Crohn hastalarından kentte yaşayanların oranı Samsun genelinden anlamlı olarak yüksekti. Mevcut bulgularımız literatür ile uyushmaktadır. Bu iki hastalık arasında sosyoekonomik düzey açısından anlamlı fark bulunmadı (31,32).

Crohn hastalığında sigara kullanma insidansı genel popülasyondan daha fazladır. Sigara kullananlarda (önceden ve şimdi) CH gelişme riski sigara kullanmayanlara göre artmıştır. Sigara bağımlıları Crohn hastalığı için daha şiddetli bir seyir, daha fazla bir immunsupresif tedaviye gereksinim ve cerrahi sonrası daha hızlı rekürrens gösterirler (33-35). Sigara ÜK için bir risk faktörü değildir, hastalık için koruyucu olabilir. Ülseratif kolit gelişme riski sigara içmeyenler arasında sigara içenlere oranla daha fazladır. Sigarayı bırakma ÜK ortaya çıkışını ve seyrini etkiler. Prospektif olarak yapılan bir kohort çalışmasında ÜK riski hala sigara kullananlar ile hiç sigara içmemişler arasında benzer iken, daha önce sigara içip bırakmış olanlarda hiç içmeyenlere oranla ÜK riski artmış bulunmuştur. ÜK riski sigarayı bıraktıktan 2 yıl sonra artmış ve 20 yılın üzerinde de devam etmiştir (36). ÜK hastalarımızın %7,1'i aktif sigara içicisi iken, hastaların %31,3'ü sigara kullanmış-bırakmış, %61,6'sı ise hiç sigara

kullanmamıştır. Crohn hastalarının ise %13,7'si aktif sigara içicisi iken, %31,4'ü sigara içmiş-bırakmış, %54,9'u ise hiç içmemiştir. ÜK ve CH arasında sigara içimi açısından fark bulunmamıştır.

Oral kontraseptif kullanımı ile İBH arasındaki ilişki tartışmalıdır. Hem Crohn hastalığı hem de ÜK hastalığında ortaya çıkışından 6 ay içinde oral kontraseptif kullanan kadınlarda hastalık ortaya çıkma riskinin arttığı bildirilmiştir (37). Bunun aksini bildiren OKS kullanımı ile İBH arasında herhangi bir ilişki saptanmayan çalışmalar da vardır. Çalışmamızdaki 69 kadın hastamızdan toplam 4 tanesi OKS kullanan ve ÜK tanısıyla takipli hastalardır.

Anne sütü ile beslenmenin İBH'ye karşı koruyucu olup olmadığı hala bilinmemektedir. Anne sütünün iki hastalık için de koruyucu olduğu varsayılmaktadır. Genel olarak anne sütü ile beslenme ile CH arasındaki ilişki ÜK'ten daha güçlüdür (38-40). Ancak bu konudaki çalışmalar çelişkilidir. Bu konu ile ilgili yapılan bir metaanalizde (14 vaka kontrollü çalışma) anne sütünün hem ÜK hem de CH için koruyucu olduğu gösterilmiştir (40). ACCESS çalışmasında anne sütü ile 12 aydan uzun süreli beslenme ÜK ve CH gelişme riskini sırası ile 7 ve 10 kat oranında azalttığı görülmektedir (39). Bizim çalışmamızda hem ÜK hem de CH'nın büyük çoğunluğu 12 ayın altında anne sütü almıştır.

Bağırsak florasında dengesizlik veya disbiyozis İBH gelişimine katkıda bulunabilir. İBH'daki disbiyozis, çevrede hijyen ve gıdayı içeren değişikliklerin olası bir sonucudur. Disbiyoziste, Bifidobacteria, Lactobasil, Bacteroides ve Firmicutes gibi faydalı bakterilerin azalması, adheren invaziv E.coli ve M.avium paratuberculosis gibi patojen bakterilerin çoğalması İBH'de bildirilmiştir (41). Enfeksiyöz gastroenterite neden olan enfeksiyöz ajanlar İBH başlangıcında ve/veya alevlenmesinde rol oynayabilir. Akut gastrointestinal enfeksiyonun İBH gelişimi ile ilişkili olduğunu gösterir çalışmalar vardır. Özellikle Campylobacter ve Salmonella ile çocukluk çağında mikrobiyal maruziyet olanlarda enfeksiyondan sonraki ilk yılda İBH gelişme riski karşılaşmamış kontrollere oranla artmış bulunmuştur (42). E.histolytica'nın ÜK aktivasyonu ile ilgili olduğunu bildiren yayınlar olmasına rağmen aktivasyonda önemli bir patojen olmadığı kabul edilmektedir (43). Ülker ve ark. nın 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 (44). Bizim çalışmamızda çocukken parazit öyküsü olan hastalar ÜK'te %8,1 iken CH'da %19,6 idi ($p<0.05$). Hastalarımızın takipleri sırasında 2 ÜK ve 1 Crohn hastamızda *E.histolytica* görülmüştür.

Antibiyotiklerin İBH başlanmasında tetikleyici rolü olduğunu gösterir kümülatif verilere rağmen herhangi bir gözlemsel çalışmada olduğu gibi nedensellik veya biyolojik mekanizmalar bu sonuçlarla açıklanamaz. Diğer çevresel faktörlerin aksine antibiyotik kullanımı gastrointestinal kanalda bakteri türlerinin ve dağılımının hızlı değişmesine yol açabilir bu şekilde gelişmekte olan ülkelerde ve pediatrik yaş grubunda hastalık insidansındaki artışı açıklar (41). Bizim hastalarımızda antibiyotik kullanım oranı ÜK için %26,3 iken CH için %21,6 idi ve aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

NSAİİ'lerin İBH'lı olguların hastalık aktivitelerini arttırdığı bulunmuştur. NSAİİ kullanımı ile Crohn kolit riskinin beş kat arttığı bildirilmiştir. Birçok çalışmada NSAİİ uzun süre kullanımının rektal, kolonik ve ince barsaklarda ülser ve/veya striktür oluşturduğu rapor edilmiştir (45-47). İnaktif ülseratif kolitli hastalarda NSAİİ'lerin relapsı presipite ettiği bulunmuştur. NSAİİ'lerin çalışmamızda olduğu gibi hastalığın ortaya çıkışına mı yoksa hastalığın kötüleşmesine mi neden olduğunu gösterir güçlü bilimsel kanıtlar yoktur (47). En son yapılmış prospektif kohort çalışmada sık NSAİİ kullanımının CH ve ÜK insidansının artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (48). Bizim çalışmamızda ÜK hastalarının NSAİİ kullanım oranı %13,1 iken CH da bu oran %25,5 idi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Kuzey Amerika verilerine göre düzenli fizik aktivite CH'nı önleyebilir. ACCESS çalışma grubunda sedanter yaşam ile CH gelişmesi riskinin yaklaşık 2 kat arttığı gösterilmiştir (49). Çalışmamızdaki ÜK hastalarının %41,4 ü, Crohn hastalarının ise %27,5 i her gün en az bir saat düzenli egzersiz yapmaktaydılar. Bu iki hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

İBH'nin ortaya çıkışında genetik faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir (50,51). Kuzey Amerika'da ve Avrupa'da yapılan çalışmalarda ÜK tanılı hastaların kardeşlerinde ÜK görülme oranı %7-17 olarak bulunmuştur (52). CH'da ise birinci derece akrabalarda hastalığın ortaya çıkma riski normal popülasyona göre 14-15 kat fazla bulunmaktadır (53). Meucy ver ark. İtalya'da 411 ÜK ve 241 CH vakasında 36

hastanın (%5.5) 44 akrabasında İBH olduğu bildirilmiştir (54). Ülker ve ark.'nın Türkiye'de 362 ÜK ve 91 CH ile yaptığı bir çalışmada İBH'lı akrabası bulunan 6 ÜK hastası saptanmıştır (44). Bizim çalışmamızda ise ÜK hastalarımızın %5,1'inde, CH'ımızın ise %7,8'inde aile öyküsü saptanmıştır. İki hastalık arasında istatistiksel fark bulunamamıştır.

İBH tanısı ile izlenen hastalarımızın genel klinik özelliklerini de inceledik. Ülseratif kolit hastalarında semptomların başlangıcı akut olmaktan daha çok yavaş ve sinsidir. Semptomlar bazen hasta hekime başvurmadan haftalar veya aylar öncesinden başlamaktadır. Semptomların başlaması ile tanı arasında geçen süre ortalama 4,5-9 aydır (54,55). Bizim çalışmamızda ÜK'li hastaların semptomları ile başvuru süresi arasında geçen süre ortalama 3.65 aydır. Literatür verilerine göre daha düşük bir süre bulunmuştur. ÜK hastalarının kliniğimizde takip süresi ortalama 69,84 ay iken; takip süresinde hastalığın aktifleşme sayısı ortalama 4 idi. Crohn hastalığının tanısı geç koyulmaktadır. Hastalar tanıdan yıllar önce semptomatik olabilirler. Bizim çalışmamızda da Crohn hastalarının şikayet ile tanı arası geçen süre ortalaması 19,04, başvuru ile tanı arasında geçen süre ortalaması ise 14,14 aydır. CH'nın ortalama takip süresi 56,63 ay iken hastalık aktifleşme ortalaması 3 idi. Bu iki hastalık arasında takip süreleri ve aktifleşme sayıları açısından da anlamlı fark bulunmamıştır.

ÜK ve CH hastalarının operasyon durumlarını da inceledik. ÜK hastalarının çoğu çeşitli ilaçlarla etkin bir şekilde tedavi edilebilse de hastaların yaklaşık %15-30'una cerrahi girişim gerekmektedir (56). CH'nın çoğuna ise yaşamları boyunca bir veya daha fazla ameliyat gerekmektedir. Hastaların takibi sırasında ileokolitli hastaların yaklaşık %70'ine ameliyat gerekmektedir (21).

Apendektominin ÜK gelişimine karşı koruyucu olduğu ileri sürülmektedir. 17 çalışmayı içeren (3600 ÜK olgusu ve 4600 kontrol olgusu) bir meta-analizde apendektominin ÜK gelişme riskini %69 azalttığı gösterilmiştir (57). İBH derneği verilerine göre; apendektomi öyküsü CH'lı olguların %13 ünde ÜK'li olguların %2 sinde olup aradaki fark anlamlı bulunmuştur (3). Apendektomi ÜK oluşumunu azaltmakla kalmayıp klinik seyrini de etkilediği olgu sunumları ile belirtilmiştir (58). Mizoguchi ve ark. ları 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 (59). Crohn hastalığı ile apendektomi

arasında ise yapılan çalışmalarda anlamlı bir istatistik bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda hastalarımızı tanı öncesi ve hastalıkla ilişkili cerrahi geçirme durumlarına göre gruptandırdık. Ülseratif kolit ve Crohn hastaları arasında tanı öncesi anal bölge cerrahisi, kolektomi ve apendektomi geçirme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Crohn hastaları içinde anal bölge cerrahisi, kolektomi ve apendektomi geçirenlerin yüzdesi Ülseratif kolit hastalarından anlamlı olarak yüksekti. Perianal fistül, anal fissür ve apandisit şüphelenilen hastalarda Crohn hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Diğer taraftan ÜK ve Crohn hastaları arasında hemoroidektomi operasyonu geçirme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Hastalıkla ilgili cerrahi durumuna baktığımızda ise Crohn hastalarının %13,7 sinin ince barsak rezeksiyonu, %9,8 sinin anal bölge cerrahisi, %7,8 sinin kolektomi ve %5,9'unun apendektomi operasyonu geçirdiğini belirledik. ÜK hastalarında ise hastalıkla ilgili anal bölge cerrahisi geçirenlerin oranı %2 iken hemoroidektomi oranı %1 idi. Diğer cerrahiler ÜK hastalarında tanı sonrası uygulanmamıştı. Bu iki hastalığı hastalıkla ilgili cerrahi bakımından karşılaştırdığımızda ise belirgin Crohn hastalığı dominansının olduğu istatistiksel açıdan da kanıtlanmıştır. Bu da literatürde de belirtildiği gibi Crohn hastalarında cerrahi sıklığının ÜK'e göre daha çok olduğunu göstermektedir (21). Crohn hastalığında hastalık nedeni yapılan cerrahilerin risk faktörleri açısından incelendiğinde tanı yaşı 17-40 yaş arası 33 hastadan 11 tanesinin cerrahi operasyon geçirdiği görüldü ve bu oran tanı yaşı 17 altı ve tanı yaşı 40 yaş üstü hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi. Sigara içme durumu, hastalığın tipi ve tutulum yeri de hastalık nedeni cerrahi operasyon açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi ancak erkek ve kadın cinsiyet karşılaştırıldığında hastalık nedeni operasyon geçiren kişilerde erkek dominansı saptandı.

İBH'nda klinik prezentasyonlarla ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda Uzakdoğuda 3100 ÜK hastası ile yapılan çalışmada ise en sık görülen semptom %67 oranında karın ağrısı ve %48 oranında kanlı ishal olarak bildirilmiştir (60). Ülkemizde yakın tarihte yapılan bir çalışmada, İBH'lı hastalarda en sık görülen semptomlar; ÜK hastalarında %91.2 rektal kanama ve/veya kanlı ishal ve CH hastalarında %81.4 oranında görülen karın ağrısı en sık görülen semptomlardır (61). Ülseratif kolitin ana

belirtileri kanlı mukuslu diyare, karın ağrısı ve tenezmdir (62). Geniş bir seride ÜK olgularının %75 inde diyare ve kanama, %15 inde ise sadece rektal kanama olduğu bulunmuştur. Hastaların %10 unda ise yalnızca ishal vardır ya da ne ishal ne de kanama vardır. Bu hastaların %53 ünde karın ağrısı,%25 inde ateş vardır (63). Yapmış olduğumuz çalışmamızda ÜK hastalarımızın başvuru semptomları sıralaması ise %87,3 ishal-kanlı ishal, %44,4 karın ağrısı, %5,1 bulantı-kusma ve %2 ateş şeklindeydi. CH da ise başvuru semptomları ise %84,3 karın ağrısı, %51,0 ishal-kanlı ishal, %13,7 bulantı-kusma, %5,9 ateş şeklindeydi. Bulgularımız dünyada ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlarla benzerdi.

İBH'nda ekstraintestinal bulgular bazen ilk bulgu olurken bazen de altta yatan hastalıktan daha ciddi morbiditeye neden olabilir. Barsak dışı tutulum, göz, deri, eklem, biliyer traktus başta olmak üzere tüm organları etkileyebilir. İBH hastalarının %20-40'ında en az bir ekstraintestinal tutulum olduğu bildirilmiştir (10). Evans ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İBH'lı hastaların %30 unda seronegatif spondiloartropati saptanmıştır (9). Yapılan bir başka çalışmada ise artrit ve artralji değerlendirildiğinde ÜK ve CH için oranlar sırasıyla %16 ve %33 olarak bulunmuştur (15). Yapılan çalışmalarda İBH olan hastalarda PSC görülme oranı %1.4-7.5 bulunmuştur (15). Bizim çalışmamızda ÜK tanılı 19 hastada (%20,2) ekstraintestinal komplikasyonlar geliştiği gözlemlendi. Bu hastalardan 6'sında (%6,1) artrit-artralji, 5'inde (%5,1) sklerozan kolanjit, 2'sinde (%2,0) göz bulguları, 2'sinde derin ven trombozu öyküsü ve 2 sinde (%2,0) AC embolisi geliştiği gözlemlendi. CH tanılı hastaların 12'sinde (23,8) extraintestinal komplikasyonlar gelişmiştir. Bunlardan %9.9'unda artrit-artralji, %7.9'unda ankilozan spondilit, %4'ünde göz bulguları saptanmıştır. Bu oranlar literatür ile de uyumlu idi.

Crohn hastaları içinde ankilozan spondilit bulunanların yüzdesi Ülseratif kolit hastalarından anlamlı olarak yüksekti. Diğer taraftan ÜK ve Crohn hastaları arasında artrit, primer sklerozan kolanjit, göz bulguları, kolelitiazis, ürolitiazis, akciğer embolisi, derin ven trombozu ve osteoporoz bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda 99 ÜK hastamızın 33'ünde (%33,4) Tip 2 DM, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, astım gibi kronik sistemik bir hastalık mevcuttu. 51 crohn hastamızın ise 13 tanesinde (%25.4) kronik bir sistemik hastalık mevcuttu. Bu iki hastalık arasında

kronik hastalıklar bakımından anlamlı bir fark bulunmadı. Literatür bilgilerinde de anlamlı bir fark görülmemiştir.

İBH'de anemi sıklığı %7-94 arasında bildirilmektedir. Voegtlin ve ark. yaptığı 66 Crohn ve 59 ÜK hastasının değerlendirildiği bir çalışmada üniversite hastanelerindeki hastalarda anemi sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (64). İtalya'da yapılan başka bir çalışmada anemi sıklığı toplumdan farklı bulunmazken Crohn hastalığında anemi sıklığı ÜK e göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (64,65). Yapılan çalışmalar ışığında İBH olan hastaların %80'inde Fe ve B12 eksikliği olduğu bilinmektedir (66). Bizim çalışmamızda ÜK hastalarının %39,4'ünde ve CH'nin %53,0'ında anemi saptanmıştır. Anemi saptanan ÜK hastalarının %71.8'inde demir eksikliği anemisi, %23,0'da kronik hastalık anemisi mevcuttu. CH'da anemisi olanlarda demir eksikliği anemisi oranı %88,9, kronik hastalık anemisi %3.7 oranında bulunmuştur. Bu bulgular literatür ile uyumludur. Ancak bizim çalışmamızda bu iki hastalık arasında demir eksikliği dışında anemi varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda ÜK için iki adet aktivite indeksi kullanılmış bu indekslerden Mayo skorlamasına göre ÜK hastalarının başlangıç aktivasyonlarına bakıldığında %18,2'si remisyonda, %29,3'ü hafif hastalık, %44,4'ü orta hastalık ve %8,1'i ağır hastalık grubundaydı. Trulove-Witts'e göre ise hastaların başlangıçta %27,3'ü remisyonda, %29,3'ü hafif hastalık, %20,2'si orta hastalık ve %23,2'si ağır hastalık tablosundaydı. Takip sonunda hastaları aynı indekslere göre değerlendirdiğimizde ise Mayo indeksine göre hastaların %38,4'ü remisyonda, %29,3'ü hafif hastalık, %24,2'si orta hastalık ve %8,1'i ağır hastalık tablosunda iken Truelove-Witts'e göre ise hastaların %62,6'sı remisyonda, %18,2'si hafif, %13,1'i orta, %6,1'i şiddetli hastalık aktivitesine sahiptiler. Hastalıklık aktivitelerini takip öncesi ve takip sonu olarak sınıflandırdığımızda remisyonda olan hastaların sayısında belirgin artış ve orta-ağır hastalık tablosunda olan hastalarımızın sayısında ise belirgin azalma görülmüştür. Bu durum hastaların düzenli kontrollerine gelmesi, hastaların efektif tedavi edilmesi ve yeni çıkan ajanların kullanılmasına bağlı olabilir.

Crohn hastalarında ise başlangıç CDAI'ye göre hastalık aktivitesine bakıldığında hastaların %53,0'ı remisyon, 23,5'i orta, 23,5'i ağır hastalık tablosundaydı. Takip sonu ise hastaların %78,4'ü remisyonda, %17,6'sı hafif, %3,9'u ağır hastalık tablosunda

olarak saptandı. Bu da verilen tedaviler ve takipler sonucu hastalarda belirgin bir remisyona girme durumu olduğunu bize göstermiştir.

661 ülseratif kolit hastasının irdelendiği bir seride hastaların %33'ünde pankolit, %36'sında sol kolon tutulumu ve %31'inde de proktit olduğu bulunmuştur (37). Özdil ve ark. 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 (67). Bizim ÜK hastalarımızın %26,3'ünde proktit, %34'ünde proktosigmoidit, %16'sında sol kolon, %9,1'inde yaygın tutulum ve %14.1'inde ise tüm kolon tutulumu vardı.

CH ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal bölgeyi tutabilir. En sık görülen tutulum yeri distal ileum ve proksimal kolonun etkilendiği ileokolonik bölgedir. Bunun dışında %30 hastada sadece ince barsak tutulumu, %20 hastada ise sadece kolonik tutulum gözlenmektedir (68). ÜK li hastalardaki rektal tutulumun aksine kolitli Crohn hastalarının yarısında rektum korunmuştur. Yaklaşık 1/3 hastada perianal hastalık vardır. Nadiren özefagus ve proksimal ince barsak tutulumu gözlenir. Ağız ve gastroduodenal bölge tutulumu baskın olan hasta sayısı %5 ten azdır (69). Crohn hastalarımızın 30'unda ileum, 15'inde ileokolik, 2'sinde kolon ve 4'ünde perianal tutulum mevcuttu. Üst GIS tutulumu saptanan hasta ise olmamıştır. Bu veriler de literatür verileri ile uyumludur (70).

Crohn hastalığı davranışa göre inflamatuvar, striktür, fistülizan-penetrant olarak 3 tipe ayrılmıştır. 225 CH ile yapılan bir çalışmada hastaların %58'i inflamatuvar tip, %23 penetrant-fistülizan tip, %18.5 u striktür tip olarak bulunmuştur (72). Bizim çalışmamızda ise Crohn hastalarının %76,5'u inflamatuvar tip, %15,7 si striktür tip ve %7,8 i penetrant-fistülizan tip olarak bulunmuştur.

İBH tanısıyla takipli hastaların aktif hastalık durumunda bakılan laboratuvar testlerinde tam kan sayımında lökositöz, trombositöz, ESH ve CRP değerlerinde artış beklenmektedir (73,74). Hastalarda dehidratasyona bağlı prerenal azotemi ve kreatinin yüksekliği saptanabilir (73,74). Hastaların gaita tetkiklerinde aktif dönemde lökosit, eritrosit, parazit görülebilir. Biz de çalışmamızda hastalarımızı takip öncesi ve takip sonu bu parametreler yönünden değerlendirdik. Hastaların başlangıçtaki sedim, crp, beyaz küre değerleri ve gaita lökosit ve eritrosit bulunma oranı takip sonu değerlere göre daha yüksekti. Mayo skorlama sistemine göre aktif hastalık grubunda ESH ve CRP daha yüksekti.

Ultrasonografi, BT ve MR gibi görüntüleme yöntemleri endoskop ile ulaşılamayan ince barsak lezyonları, apse, fistül gibi komplikasyonları göstermede önerilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucu CH'da fistül, abse, mezenterik bölgede inflamasyon, ÜK hastalarına göre daha sık görülmektedir (9,75). Çalışmamızda CH'da barsak duvarında kalınlaşma, mezenterde kirlenme ve fistül ÜK hastalarından daha fazlaydı ($p<0.05$).

İBH'nin 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. Aminosalisilat grubu ilaçlar tromboksan ve lipooksijenaz sentezi yollarına etki ederek arasıdonik asit oluşumunu engelleyerek antiinflamatuvar etkinlik gösterirler (76,77). Aminosalisilat türü ilaçların sistemik ve lokal olarak uygulanabilen türleri ÜK ve CH hastalarında hem remisyonu sağlamak hem de remisyonu idame ettirmek için kullanılmaktadır (78,79). Kortikosteroid tedavisi ise orta ve şiddetli ÜK hastalarında ve Crohn hastalarında kullanılmaktadır (80,81). Kısa ve uzun dönem yan etkileri yüzünden İBH da uzun süre kullanımları önerilmez (82,83). İBH da kullanılan klasik tedavilerin tam anlamıyla başarılı olmaması ve bazı hastalarda tedaviye direnç ve sık nüks görülmesi üzerine yeni tedaviler ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. 5-ASA ile remisyon idamesinin başarısız olduğu, KS refrakter hastalarda veya komplikasyon gelişen hastalarda remisyon sağlama amacıyla anti-TNF ajanlar kullanılmaktadır (84). Yapılan çalışmalarda infliximab ile AZA içeren kombine tedavilerin Crohn hastalığında daha etkin remisyon sağladığı gösterilmiştir (85). ÜK hastalarında da infliximab kullanımının faydalı olduğuna yönelik son zamanlarda yapılan çalışmalar mevcuttur (86). Steroid ve/veya immunmodülatörlere refrakter orta-ciddi ÜK hastalarında klinik remisyon indüksiyonu, klinik yanıt, mukozal iyileşmeyi hızlandırma, kısa dönemde kolektomi ihtiyacını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (87). ACT-1 ve ACT-2 çalışmaları, ÜK'de infliximab kullanımı ile ilgili en büyük 2 çalışmadır. Bu çalışmalarda infliximab kullanan hastalarda klinik remisyon ve endoskopik iyileşme kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Yan etki spektrumu plasebodan farklı bulunmamıştır (88-90). Bizim çalışmamızda ÜK ve Crohn hastalarında başlangıçta 5-ASA bileşikleri, kortikosteroidler ve azatiopurin ilk üç sırayı alırken takip sonunda 5-ASA bileşikleri, azatiopurin ve anti-

TNF ajanları ilk üç sıradaydı. Anti-TNF ajanların daha sık kullanılması ÜK ve CH'da remisyon oranlarındaki artışa paraleldir.

Sonuç olarak çalışmamız Türkiye'de sıklığı gittikçe artan İnflamatuvar Barsak Hastalıkları ile ilgili bölgemizde bir veri tabanı oluşturmak, hastalıkların epidemiyolojik özelliklerini ve tedavi cevaplarını değerlendirmek amacıyla yapılmış bir çalışmadır. Vaka sayısının arttırılması ve diğer bölgelerle yapılacak çok merkezli bir çalışmayla ülkemiz literatürüne önemli katkıda bulunacağı kanatındeyiz.



6. KAYNAKLAR

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel disease with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54.
2. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1785-94.
3. Dağlı Ü ve İBH Çalışma Grubu. Epidemiology and genetics of İnflammatory bowel disease in Turkey. *Falk Symposium 159. IBD 2007- Achievements in research and clinical practice*. Edited by Tözün N, Dağlı Ü, Mantzaris G, Schölmerich J. 2007; 3-12.
4. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101 : 1945.
5. Feagan B, Rishmond SY. Epidemiology of İnflammatory bowel disease. In: *The clinician's guide to inflammatory bowel disease*. Lichenstein GR (Ed). Slack, USA, 2003; 1- 6.
6. Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 12: 855-62.
7. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med*. 2000; 343: 338-44.
8. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. İnflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol*. 2010; 28: 573-621.
9. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998 42: 387-91.
10. Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome. *World J Gastroenterology* 2011; 17: 2702-7.

11. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, et al. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 135-9.
12. Bargen JA, Barker NW. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med* 1936; 58: 17-31.
13. Cakal B, Gokmen A, Yalinkilic M, et al. Natural anticoagulant protein levels in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21: 118-21.
14. Alkim H, Ayaz S, Alkim C, et al. Protein C pathway and antithrombin in thrombosis related gastrointestinal disorder. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2010; 9: 48-54.
15. Broomé U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Disease* 2006; 26: 31-41.
16. Stenson W. İnflammatory Bowel Disease. In: Goldman L, Ausiello D eds. *CECIL Medicine*, 23th edition, United States, 2011; pp.1042-1050.
17. Savaş B, Ensari A. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tanısı ve İzleminde Histopatoloji. In: Dağlı Ü, ed. *İnflamatuvar Barsak Hastalığı*, Ankara, 2014; syf. 155-165.
18. Erden A, Haliloğlu N. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığının Tanısı ve İzleminde Radyoloji. In: Dağlı Ü, ed. *İnflamatuvar Barsak Hastalığı*, Ankara, 2014; syf. 100-116.
19. Ünal H, Boyacıoğlu S. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Diyet ve Nütrisyon. In: Dağlı Ü, ed. *İnflamatuvar Barsak Hastalığı*, Ankara, 2014; syf. 191-202.
20. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015; 12: 537-45.
21. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 465-83.

22. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002; 122: 875-80.
23. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, et al. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut*. 1980; 21: 525-7.
24. Isaacs K. L. Inflammatory Bowel Disease. In: Gregangit M. A, Runge M.S eds. *Netter's Internal Medicine*, New York , 2009; pp. 319-326.
25. Habal FM, Huang VW. Review article: a decision-making algorithm for the management of pregnancy in the inflammatory bowel disease patient. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35: 501-15.
26. Kornbluth A, Marion JF, Salomon P, et al. How effective is current medical therapy for severe ulcerative and Crohn's colitis? An analytic review of selected trials. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 280-284
27. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996 Nov; 39: 690-7
28. Thompson NP, Fleming DM, Charlton J, et al. Patients consulting with Crohn's disease in primary care in England and Wales. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998; 10: 1007-12
29. Wilson J, Hair C, Knight R, et al. High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: a prospective population-based Australian incidence study. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16: 1550-6.
30. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol*. 2009; 43: 51-7.
31. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002; 347: 417-29.

32. Green C, Elliott L, Beaudoin C. A population-based ecologic study of inflammatory bowel disease: searching for etiologic clues. *Am J Epidemiology* 2006; 164: 615-23.
33. Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 12: 855-62.
34. Wakefield AJ, Sawyer AM, Hudson M. Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1147-50.
35. Odes HS, Fich A, Reif S. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1717-21.
36. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107: 1399-406.
37. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 563-73.
38. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004 May; 126: 1504-17.
39. Ekblom A, Adami HO, Helmick CG, et al. Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Epidemiol.* 1990; 132: 1111-9.
40. Klement E, Cohen RV, Boxman J, et al. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1342-52.
41. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2013; 62: 630-49.
42. Gradel KO, Nielsen HL, Schønheyder HC, et al. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology.* 2009; 137: 495-501.

43. Lavy A, Broide E, Reif S, et al. Measles is more prevalent in Crohn's disease patients. A multicentre Israeli study. *Dig Liver Dis.* 2001; 33: 472-6.
44. Ülker A, Parlak E, Dağlı Ü, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 1999; 10: 55-59
45. Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, et al. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology.* 1993; 104: 1832-47.
46. Bjarnason I, Price AB, Zanelli G, et al. Clinicopathological features of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced small intestinal strictures. *Gastroenterology.* 1988; 94: 1070-4.
47. Cipolla G, Crema F, Sacco S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease: current perspectives. *Pharmacol Res.* 2002;46:1-6.
48. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012; 156: 350-9.
49. Duggan AE¹, Usmani I, Neal KR, et al. Appendicectomy, childhood hygiene, *Helicobacter pylori* status, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut.* 1998; 43: 494-8.
50. Weterman IT, Pena AS. Familial incidence of Crohn disease in the Netherlands and a review of the Literature. *Gastroenterology* 1984; 86: 449.
51. 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* 1998; 29: 990-96.
52. Jess T, Riis L, Jespersgaard C. Disease concordance, zygosity, and NOD2/CARD15 status: follow-up of a population-based cohort of Danish twins with inflammatory bowel disease *Am J Gastroenterology* 2005 100: 2486-92
53. 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.

54. Pimentel M, Chang M, Chow EJ, et al. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 3458-62.
55. Vind I, Riis L, Jess T, et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 1274-82.
56. Sands BE¹. Fulminant colitis. *J Gastrointest Surg.* 2008 Dec; 12: 2157-9.
57. Koutroubakis IE¹, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis.* 2002; 8: 277-86.
58. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 2925-31.
59. 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.
60. Wang Y, Ouyang Q APDW 2004 Chinese IBD working group. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatology* 2007: 1450-5.
61. Ozin Y, Kilic MZ, Nadir I. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkey. *J Gastrointestin Liver Disease* 2009; 18: 157-62.
62. Aktan H. İltihabi barsak hastalığı. Ed: Aktan H, Gastroenteroloji: fizyoloji, semptomlar, klinik. Makro yayıncılık, Ankara, 1988; 173- 191
63. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, Hendriksen C, Binder V. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol.* 1983;18:987-91.
64. Voegtlin M, Vavricka SR, Schoepfer AM, et al. Prevalence of anaemia in inflammatory bowel disease in Switzerland: a cross-sectional study in patients

- from private practices and university hospitals. *J Crohns Colitis*. 2010; 4: 642-8.
65. Meucci G, Vecchi M, Torgano G, et al. Familial aggregation of inflammatory bowel disease in northern Italy: a multicenter study. *Gastroenterology*. 1992; 103: 514-9.
 66. Driscoll RH, Rosenberg IH. Total parenteral nutrition in inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1978; 62: 185-201
 67. Ozdil S, Akyüz F, Pinarbasi B, et al. Ulcerative colitis: analyses of 116 cases (do extraintestinal manifestations effect the time to catch remission?). *Hepatogastroenterology*. 2004; 51: 768-70.
 68. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 465-83.
 69. Freeman HJ. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 31-6.
 70. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 1995; 30: 699-706.
 71. Ozdil S, Mutluay Ö, Akyuz F, et al. Natural Course in Crohn's Disease under the Conventional Therapy. *Falk Symposium* 183; 2012
 72. Sachar DB, Smith H, Chan S. Erythrocytic sedimentation rate as a measure of clinical activity in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterology* 1986; 8: 647-50.
 73. Florin TH, Paterson EW, Fowler EV. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. *Scand J Gastroenterology* 2006; 41: 306-11.
 74. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Disease* 2004; 10: 661-5.
 75. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, 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: 1518-23.

76. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology*. 1979; 77: 914-20.
77. Das KM, Eastwood MA. Acetylation polymorphism of sulfapyridine in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Pharmacol Ther*. 1975; 18: 514-20.
78. Gaginella TS, Walsh RE. Sulfasalazine. Multiplicity of action. *Dig Dis Sci*. 1992 Jun; 37: 801-12.
79. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984; 86: 249-66.
80. The U.S. PENTASA Enema Study Group. Hanauer SB¹. Dose-ranging study of mesalamine (PENTASA) enemas in the treatment of acute ulcerative proctosigmoiditis: results of a multicentered placebo-controlled trial. *Inflamm Bowel Dis*. 1998; 4: 79-83.
81. Brattsand R, Linden M. Cytokine modulation by glucocorticoids: mechanisms and actions in cellular studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996; 10 Suppl 2: 81-90; discussion 91-2.
82. Zimmerman MJ, Jewell DP. 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): 93-8; discussion 99.
83. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon AT, Swarbrick ET, Scott BB, Lennard-Jones JE. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ*. 1992; 305(6844):20-2.
84. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2000; 119: 895-902.
85. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994; 35: 360-2.

86. Gornet JM, Couve S, Hassani Z, et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 15; 18: 175-81.
87. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006.
88. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2462-76.
89. Uzerk M, Çetinkaya M. Ülseratif kolitin Klasik Tedavisine genel bakış ve Anti-TNF ajanların rolü. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 2009; 13:42-47.
90. 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. 2000; 611-615.

