

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÜLSERATİF KOLİT VE CROHN HASTALIĞI TANILI
HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE BİYOLOJİK
AJAN KULLANAN HASTALARIN DÖKÜMÜ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Merih REİS ARAS

TRABZON 2016

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÜLSERATİF KOLİT VE CROHN HASTALIĞI TANILI
HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE BİYOLOJİK
AJAN KULLANAN HASTALARIN DÖKÜMÜ

Uzmanlık Tezi

Dr. Merih REİS ARAS

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Orhan ÖZGÜR

TRABZON 2016

ÖZET

Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı Tanılı Hastaların Demografik Özellikleri ve Biyolojik Ajan Kullanan Hastaların Dökümü

Amaç: Bu çalışmada, inflamatuvar barsak hastalıklarının bölgemizdeki demografik özelliklerinin belirlenmesi ve bu hastalar içinde İnfliksimab ve Adalimumab kullanan hastaların özelliklerinin ve tedaviye alınan cevaplarının irdelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran ve/veya Gastroenteroloji servisine yatan 143'ü ÜK ve 71'i CH tanılı toplam 214 hasta dahil edildi. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak, hastaların demografik özellikleri ve İBH tedavisinde kullanılan anti-TNF ajanlardan İnfliksimab ve Adalimumab kullanan hastaların özellikleri gözden geçirildi.

Bulgular: Çalışmamıza 143'ü ÜK ve 71'i CH tanılı toplam 214 hasta dahil edildi. Hastaların %61,2'si erkek, %38,8'i kadındı. Tanı yaşı ortalaması ÜK tanılı hastalarda 42,4±16,6, CH tanılı hastalarda 34,2±14 saptandı. ÜK tanılı hastaların %55,2'si kentte, %44,8'i kırsalda, CH tanılı hastaların %62'si kentte, %38'i kırsalda yaşamaktaydı. ÜK'lı hastaların %37,1'i lise mezunu, %22,4'ü yüksek öğretim mezunuydu. CH'lı hastaların %40,8'i lise mezunu, %21,1'i yüksek öğretim mezunuydu. Çalışmaya dahil edilen hastaların %8'ine İnfliksimab, %5'ine Adalimumab ilk anti-TNF tedavi olarak başlanmıştır. Anti-TNF tedavi başlama endikasyonlarının; fistül, daha önceki aldığı tedavilere yanıtızsızlık, enteropatik artrit/ankilozan spondilit olduğu saptandı. Hastaların %2,3'üne İnfliksimab tedavi değişikliği nedeniyle Adalimumab, %1,8'ine Adalimumab tedavi değişikliği nedeniyle İnfliksimab başlanmıştır. İnfliksimab başlanan hastaların %58,3'ü ÜK ve %41,7'si CH tanılıydı. İnfliksimab alan hastalarda erkek/kadın oranı 1,4/1'di. İnfliksimab'ın ilk anti-TNF tedavi olarak başlanma endikasyonu %29,2'sinde fistül, %45,8'inde daha önceki aldığı tedavilere yanıtızsızlık, %25'inde ankilozan spondilit/enteropatik artrit. İnfliksimab alan hastaların %75'inde klinik olarak remisyon saptandı. Adalimumab başlanan hastaların %40'ı ÜK ve %60'ı CH tanılıydı. Adalimumab alan hastalarda erkek/kadın oranı 1,1/1'di. Adalimumab'ın ilk

anti-TNF tedavi olarak başlanma endikasyonu %46,7'sinde fistül, %46,7'sinde daha önceki aldığı tedavilere yanıtızsızlık, %6,7'sinde ankilozan spondilit/enteropatik artritti. Adalimumab alan hastaların %73,3'ünde klinik olarak remisyon saptandı.

Sonuç: Çalışmaya dahil edilen hastaların %66'sı ÜK ve %33'ü CH tanılıydı. Erkek/kadın oranı ÜK için 1,8/1, CH için 1,2/1'di. ÜK'lı hastaların %55,2'si ve CH'lı hastaların %62'si kentte yaşamaktaydı. ÜK'lı hastaların %59,5'i lise ve yükseköğrenim mezunu, CH'lı hastaların %61,9'u lise ve yükseköğrenim mezunuydu. İBH kentte yaşayanlarda ve sosyoekonomik durumu yüksek olanlarda daha sık görülmektedir. İBH'lı hastalarda en sık anti-TNF tedavi başlanma endikasyonu daha önceki aldığı tedavilere yanıtızsızlık olarak saptandı. İnfliksimab alan hastalarda %75 oranında ve Adalimumab alan hastalarda %73,3 oranında klinik olarak remisyon sağlandı. İnfliksimab ve Adalimumab kullanan hastalarda remisyon oranları benzer saptandı.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı, İnflamatuar Barsak hastalığı, İnfliksimab, Adalimumab

SUMMARY

Demographic Features of Patients Diagnosed with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease and Inventory of Patients Using Biological Agents

Objective: In this study, determining the demographic features of inflammatory bowel diseases (IBD) in our region and within these patients investigating characteristics and treatment responses of patients using infliximab and adalimumab was aimed.

Material and Method: 143 diagnosed with Ulcerative Colitis (UC) and 71 diagnosed with Crohn's disease (CD) totally 214 patients who admitted to Gastroenterology department and/or hospitalized in Gastroenterology Clinic of Karadeniz Technical University included in our study. Performing a retrospective analysis of patients' files, demographical features of patients and characteristics of patients using anti-TNF agents infliximab and adalimumab used for IBD treatment were reviewed.

Results: 143 diagnosed with UC and 71 diagnosed with CH totally 214 patients were included in our study. Average age at diagnosis was detected as $42,4\pm 16,6$ for patients diagnosed with UC and $34,2\pm 14$ for patients diagnosed with CH. Among the patients with UC diagnosis 55,2% were living in urban areas and 44,8% were living in rural areas, whereas of the patients with CD diagnosis 62% were living in urban areas and 38% were living in rural areas. Among the patients with UC 37.1% were high school graduated and 21.4% were graduated from a higher educational institute. Beside this 40,8% of CH diagnosed patients were high school graduated and 21.1% of them were higher degree graduated. 8% of the patients included to study were initiated infliximab and 5% adalimumab as first line anti-TNF treatment. The indications for initiation of anti-TNF therapy were detected as fistula, non-responsiveness to previous treatments, enteropathic arthritis/ankylosing spondylitis. Adalimumab was initiated to 2.3% of patients because of infliximab therapy modification and infliximab was initiated to 1.8% of the patients because of adalimumab therapy modification. 58.3% of the patients whom infliximab was initiated had UC and 41.7% of them had CD diagnoses. Male to female ratio for patients receiving infliximab was 1.4:1. Indications for initiation of infliximab as the

first line anti-TNF therapy were fistula in 29.2%, non-responsiveness to previous treatments in 45.8% and ankylosing spondylitis/enteropathic arthritis in 25%. Clinical remission was detected in 75% of patients whom infliximab therapy was initiated. 40% of the adalimumab initiated patients had UC and 60% of them had CD diagnoses. Male to female ratio for patients receiving adalimumab was 1.1:1. First line therapy initiation indication for adalimumab were fistula in 46.7%, non-responsiveness to previous treatments in 46.7% and ankylosing spondylitis/enteropathic arthritis in 6.7%. Clinical remission was detected in 73.3% of adalimumab receiving patients.

Conclusion: Among the patients included to study 66% were diagnosed with UC and 33% were diagnosed with CD. Male to female ratio was 1.8:1 for UC and 1.2:1 for CD. 55.2% of patients with UC and 62% of patients with CD were living in urban areas. IBD was more frequent in those living in urban areas and in those with higher socio-economic status. Most often indication for anti-TNF therapy initiation was detected as non-responsiveness to previous treatments. Clinical remission achieved in 75% of patients receiving infliximab and in 73.3% of patients receiving adalimumab. Remission rates were detected similar in patients receiving infliximab and adalimumab.

Key Words: Ulcerative colitis, Crohn's disease, Inflammatory bowel disease, Infliximab, Adalimumab

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Klinik Özellikleri	3
2.1.1. Ülseratif Kolit Klinik Özellikleri.....	3
2.1.2. Crohn Hastalığı Klinik Özellikleri.....	6
2.2. Demografik Özelliklere Göre İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	7
2.2.1. Yaş ve Cinsiyet	7
2.2.2. Irk ve Etnik Köken.....	8
2.2.3. Sosyoekonomik Durum	8
2.3. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Etyoloji.....	8
2.3.1. Genetik Faktörler	9
2.3.2. Çevresel Faktörler.....	9
2.3.3. İmmunolojik Faktörler.....	15
2.4. Patofizyoloji	16
2.5. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Bulgular	17
2.6. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Endoskopik Bulgular	21
2.6.1. Ülseratif Kolit Endoskopik Bulgular	21
2.6.2. Crohn Hastalığı Endoskopik Bulgular	23
2.7. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Laboratuvar Bulguları.....	25
2.7.1. Ülseratif Kolit Laboratuvar Bulguları.....	25
2.7.2. Crohn Hastalığı Laboratuvar Bulguları	26
2.8. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Ayırıcı Tanı	26
2.8.1. Ülseratif Kolit Ayırıcı Tanı.....	26
2.8.2. Crohn Hastalığı Ayırıcı Tanı	26
2.8.3. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı'nın Ayrımı.....	27

2.9. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Tedavi	27
2.9.1. Medikal tedavi	27
2.9.2. Fekal Transplantasyon	34
2.9.3. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Cerrahi Tedavi	34
2.9.3.1. Ülseratif Kolit ve Cerrahi Tedavi	34
2.9.3.2. Crohn Hastalığı ve Cerrahi Tedavi.....	35
2.10. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Uzun Dönem Komplikasyonları	35
3. MATERYAL VE METOD	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALP	: Alkalen Fosfataz
Anti-TNF alfa	: Anti Tümör Nekrotizan Faktör alfa
AS	: Ankilozan Spondilit
CARD-15	: Caspase Recruitment Domain-15
CDAİ	: Crohn Disease Activity Indeks
CH	: Crohn Hastalığı
CMV	: Cytomegalovirus
COX-2	: Siklooksijenaz-2
CRP	: C Reaktif Protein
DLG5	: Disks Large Homolog 5
DVT	: Derin Ven Trombozu
E.coli	: Escherichia Coli
EBV	: Epstein Barr Virus
ESR	: Erythrocyte sedimentation rate
Fab	: Fragment antigen-binding
Fc	: Fragment crystallizable
FT	: Fekal Transplantasyon
GM-CSF	: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
HLA-B27	: Human Leuckoyte Antigen B27
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
HSV	: Herpes Simplex Virus
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule 1
IFN- γ	: İnterferon gama
IFN-α	: İnterferon-alfa
IGF-1	: İnsülin like growth faktör-1
IgG1	: İmmunglobulin G1
IL-1 beta	: İnterlökin 1 beta
IL-1	: İnterlökin 1
IL-23	: İnterlökin 23

IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
KRK	: Kolorektal Karsinom
LTB4	: Lökotrien B4
MCP-1	: Monocyte Chemoattractant Protein-1
MIP-2	: Macrophage inflammatory protein
Nf-KB	: Nuclear Factor Kappa B
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
OKS	: Oral Kontraseptif
OMP-C	: Outer Membrane Protein C
PAF	: Platelet aktive edici faktör
P-ANCA	: Perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
PSK	: Primer Sklerozan Kolanjit
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
RANTES	: Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted
SC	: Subkutan
TGF-β	: Transforming Growth Faktör-Beta
Th-1	: Tip 1 T-helper hücreler
Th-2	: Tip 2 T-helper hücreler
TNFR1	: Tumor Necrosis Factor Receptor 1
TNFR2	: Tumor Necrosis Factor Receptor 2
ÜK	: Ülseratif Kolit
VCAM-1	: Vascular cell adhesion protein 1
5-ASA	: 5-Aminosalisilik Asit
6-MP	: 6-Merkaptopurin

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Mayo skorlama sistemi	22
Tablo 2. Crohn's Disease Activity Index(CDAI)	25
Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanıya göre dağılımı.....	38
Tablo 4. ÜK ve CH tanılı hastaların demografik özellikleri.....	39
Tablo 5. ÜK ve CH tanılı hastaların birinci ve ikinci derece akrabalarında İBH sıklığı	39
Tablo 6. ÜK ve CH hastalarında sigara kullanımı.....	40
Tablo 7. ÜK ve CH hastalarının tanı anındaki semptomları.....	40
Tablo 8. ÜK ve CH tanılı hastalarda intestinal komplikasyonlar	41
Tablo 9. ÜK ve CH tanılı hastalarda ekstraintestinal bulguların sıklığı	41
Tablo 10. Tutulum yerlerine göre ÜK tanılı hastalar.....	42
Tablo 11. Tutulum yerlerine göre CH tanılı hastalar.....	42
Tablo 12. Hastalık tipine göre CH tanılı hastalar	42
Tablo 13. ÜK ve CH tanılı hastalarda ürolitiazis ve kolelitiazis oranı	43
Tablo 14. ÜK ve CH tanılı hastalarda kolektomi/ileal rezeksiyon oranı.....	43
Tablo 15. ÜK ve CH tanılı hastaların, hastalık süresince aldığı medikal tedaviler ...	44
Tablo 16. İnfliksimab alan hastaların tanıya göre dağılımı	44
Tablo 17. İnfliksimab alan hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	44
Tablo 18. İnfliksimab alan hastaların tedavi endikasyonuna göre dağılımı	45
Tablo 19. İnfliksimab kullanan hastalarda gözlenen yan etkiler	45
Tablo 20. İnfliksimab kullanan hastalarda remisyon oranı.....	45
Tablo 21. Adalimumab alan hastaların tanıya göre dağılımı	46
Tablo 22. Adalimumab alan hastaların cinsiyete göre dağılımı	46
Tablo 23. Adalimumab alan hastaların tedavi endikasyonuna göre dağılımı	46
Tablo 24. Adalimumab kullanan hastalarda gözlenen yan etkiler.....	46
Tablo 25. Adalimumab kullanan hastalarda remisyon oranı	47

1. GİRİŞ

Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH); nedeni kesin olarak bilinmeyen, patogenezinde genetik, çevresel ve intestinal mikrobiyal faktörlerin rol aldığı inflamatuvar barsak hastalıklarıdır. Bu hastalıklar; kronik, progresif ve tekrarlayıcı özelliktedir (1).

Her iki hastalık da coğrafik bölgeler arasında farklı dağılım göstermektedir. İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) insidansı, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da diğer dünya bölgelerine göre daha yüksektir (2).

Kuzey Amerika'da, ÜK insidansı 2,2-19,2/100000 ve CH insidansı 3,1-20,2/100000'dır. Asya ve Orta Doğu'da ÜK ve CH'nın prevalansı ve insidansı daha düşüktür (3-5).

2001-2003 yılları arasında İBH Çalışma Grubunun Türkiye genelinde yaptığı çok merkezli bir araştırmada ÜK insidansı 4.4/100000 ve CH insidansı 2.2/100000 olarak saptandı (6).

İBH ilk pikini ikinci ve üçüncü dekatta yapmakta, beşinci ve altıncı dekatta ikinci bir pik yapmaktadır. ÜK, her iki cinsiyette eşit oranda görülmekte, CH ise kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (4).

Ülseratif kolit, genellikle rektumu tutan ve proksimale doğru yayılarak kolonunun tümünü veya bir kısmını tutan mukozal bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %40-50'sinde rektum ve rektosigmoidde sınırlıdır, %30-40'ında hastalık sigmoidin ilerisine yayılır fakat tüm kolonu tutmaz, %20'sinde de total kolit vardır. Tüm kolon tutulduğunda hastaların %10-20'sinde inflamasyon terminal ileumun 1-2 cm'lik kısmına kadar yayılır. Bu durum, backwash ileitis olarak adlandırılır.

Crohn hastalığı, ağızdan anüse kadar gastrointestinal traktüsün herhangi bir parçasını tutabilir. Hastaların %30-40'ında yalnızca ince barsak hastalığı, %40-55'inde hem ince hem de kalın barsak tutulumu ve %15-25'inde yalnızca kalın barsak tutulumu vardır (7).

Tümör nekroze edici faktör alfa (TNF- α), aktive olmuş makrofajlar ve T lenfositler tarafından eksprese edilir ve İBH patogenezinde anahtar rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir (8).

İBH'nın patogeneğinde TNF- α 'nın öneminin anlaşılması ile anti-TNF ajanlar geliştirildi.

İBH tedavisinde etkinliği kanıtlanmış anti-TNF ajanlar; infliksimab, adalimumab ve certolizumab pegol'dür (9-11).

Bölgemizde İBH'nın demografik özellikleri ve bu hastalar içinde anti-TNF kullanan hastalar ile ilgili yapılmış yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ışığında bölgemizde İBH'nın demografik özelliklerinin bilinmesi ve anti-TNF kullanan hastaların özelliklerinin saptanması ile bu hastalıkların hem ilk teşhis ve tedavi aşamalarında, hem de mevcut hastaların idamelerinde daha bilinçli ve daha sağlıklı adımların atılması sağlanacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Klinik Özellikleri

İnflamatuvar barsak hastalıkları kronik seyirli hastalıklardır. Hastalığın semptomları relaps dönemleri esnasında hafiften şiddetliye dek değişmekte, remisyon döneminde ise azalmakta veya kaybolmaktadır. İBH’da klinik, tutulan barsak segmentine göre değişmektedir. Semptomların, sindirim sistemindeki inflamatuvar hasar ile ilişkili olabileceği World Gastroenterology Örgütünün 2009 yılında yayınlanan “İnflamatuvar Barsak Hastalığı Klavuzunda” belirtildi. Bu semptomlar aşağıda tariflenmektedir;

- İshal: kanlı veya mukuslu olabilir. Noktürnal diyare ve inkontinans görülebilir
- Konstipasyon: rektuma sınırlı ÜK’in ilk semptomu olarak görülebilir
- Barsak hareketlerine ağrı ve kanama eşlik etmesi
- Barsak hareketleriyle zorlanma (urgency)
- Tenesmus
- Abdominal kramplar ve ağrı: Sağ alt kadran ve göbek çevresinde ağrı CH’ta yaygın olarak görülmektedir. Sol alt kadran ağrısı, orta ve şiddetli ÜK’da görülmektedir.
- Bulantı ve kusma: Her iki hastalıkta da görülmesine rağmen CH’ta ÜK’ya kıyasla daha sık görülmektedir.

ÜK ve CH’ta görülen sistemik semptomlar ise ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, gece terlemesi, gelişme geriliği ve primer amenoreyi içermektedir (12).

2.1.1. Ülseratif Kolit Klinik Özellikleri

Ülseratif Kolit, kolonun mukoza tabakasına sınırlı, tekrarlayıcı özellikte bir inflamasyon ile karakterli, hemen daima rektumu tutan, proksimale doğru yayılabilen, kolonda atlama alanı olmaksızın devamlı ve simetrik tutulumu neden olan bir hastalıktır.

ÜK, kolonda tutulum yerine göre isimlendirilir:

- Ülseratif proktit: Yalnız rektum tutulumu
- Proktosigmoidit: Genellikle 60 cm'lik sigmoidoskopun uzandığı yere kadar, sigmoid ortasına dek tutulum
- Sol Ülseratif Kolit: Splenik fleksuraya dek tutulum
- Pankolit: Çekuma ulaşsın veya ulaşmasın, splenik fleksurayı aşan tutulum

(13)

ÜK, genellikle ishal ile bulgu verir. Bu ishal bazen kanlı olabilir. Rektal inflamasyonun sonucu olarak, barsak hareketleri sık ve yavaştır.

ÜK ile ilişkilendirilen semptomlar; kolik tarzında karın ağrısı, acil dışkılama hissi, tenesmus ve gaita inkontinansını içermektedir. Distal ÜK'lı hastalarda konstipasyon görülebilir. Konstipasyona, sık sık kan ve mukus deşarjı eşlik etmektedir.

Semptomlar kademeli olarak başlamakta ve haftalar içinde progresif şekilde artış göstermektedir. Hastalığın ortaya çıkışından haftalar veya aylar öncesinde rektal kanama şeklinde kendini sınırlayıcı bir epizodla belirti verebilir.

Hastalarda, kronik hastalık anemisi, otoimmün hemolitik anemi ve kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi görülebilir. Anemiye sekonder olarak hastalarda nefes darlığı ve çarpıntı görülür. İshalin uzun süre devam ettiği hastalarda kas güçsüzlüğü, subkutan yağ dokusunda azalma, kilo kaybı ve malnütrisyona bağlı periferik ödem görülür. Hastalarda ateş, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar görülebilir. Sistemik semptomların varlığı ve ciddiyeti, hastalığın şiddetine bağlıdır (14, 15).

Hafif dereceli hastalık: Hafif dereceli hastalıkta, günde 4-5 kez olan kanlı veya kansız ishal mevcuttur. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) normal aralıkta saptanır. Hafif şiddetli kramp şeklinde karın ağrısı, tenesmus ve konstipasyon dönemleri sıkça görülür. Hafif şiddetli hastalıkta, fizik muayene genellikle normaldir.

Orta dereceli hastalık: Orta dereceli hastalıkta gaita cıvık kıvamlı ve kanlıdır. Günlük gaita sayısı 4 kezden fazladır. Karın ağrısı şiddetli değildir. Transfüzyon ihtiyacı gerektirmeyen hafif şiddetli anemi saptanabilir. Hastaların oral alımı genellikle yeterli miktardadır.

Orta şiddetli hastalıkta, ateş, hipotansiyon, taşikardi, solgunluk, palpasyonla batında hassasiyet ve rektal tuşede kan saptanabilmektedir.

Şiddetli dereceli hastalık: Şiddetli hastalıkta günde 6 ve daha fazla kere olan, cıvık kıvamlı, kanlı ishal, kramp tarzında ciddi karın ağrısı görülür. Ateş ($\geq 37,5$ °C), taşikardi (≥ 90 /dakika), anemi ($< 10,5$ g/dl) ve ESR artışı (≥ 30 mm/saat) şeklinde sistemik bulgular saptanabilmektedir. Hastalarda hızlı kilo kaybı görülebilmektedir.

Vakaların çoğunda tanı anında hafif dereceli hastalık saptanır, %27'sinde orta dereceli hastalık ve %1'inde şiddetli hastalık saptanır (14,16).

MAYO skorlama sistemi, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde ve tedavi boyunca hastaların izlenmesinde kullanılır (17).

ÜK'da görülebilen akut komplikasyonlardan aşağıda bahsedilmektedir;

Şiddetli Kanama

Hastaların %10'unda rektal kanama görülür. Hastalığın herhangi bir döneminde %3 hastada masif hemoraji görülür. Masif hemoraji nedeniyle hastalarda acil olarak kolektomi yapılabilmektedir.

Fulminan Kolit ve Toksik Megakolon

Fulminan kolit; günde 10 kezden fazla dışkılaması olan, kanaması devam eden, karın ağrısı, karında distansiyon, ateş ve anoreksi gibi ciddi toksik bulguları olan hastalarda gelişir.

Fulminan kolit tanılı hastalarda toksik megakolon gelişme riski çok yüksektir. Toksik megakolon, kolonun mukozal tabakasından başlayan ve müsküler tabakasına dek uzanan inflamatuvar süreçtir. Sistemik toksisite semptomlarıyla birlikte kolon çapı ≥ 6 cm veya çekum çapı ≥ 9 cm saptanır (14).

Toksik megakolon, İBH ve infeksiyöz kolitin ölümcül komplikasyonudur. Kolonun total veya segmental olarak non-obstrüktif dilatasyonuna sistemik toksisite bulguları eşlik eder. Önceki iki dekatta, ÜK ve CH'lı hastalarda toksik megakolon görülme sıklığı %1-5 arasındaydı. Ancak şiddetli kolitin erken tanısı ve tedavisi ile

toksik megakolon görülme sıklığı azaldı. İBH tanılı hastalarda CMV enfeksiyonu toksik megakolona neden olabilir.

Toksik megakolon her yaşta ve her iki cinsten de görülebilmektedir. Hastalığın erken döneminde toksik megakolon riski en yüksektir. Toksik megakolon vakalarının yaklaşık %30'u İBH tanısı aldıktan sonraki ilk 3 ay içerisinde, yaklaşık %60'ı ilk 1 yıl içerisinde görülür (18).

Perforasyon

Kolon perforasyonu en sık olarak toksik megakolonun sonucu olarak görülür (18). Perforasyona peritonitin eşlik ettiği vakalarda %50 oranında mortalite görülebilir (19).

2.1.2. Crohn Hastalığı Klinik Özellikleri

CH ise ÜK'nin aksine ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal traktüsü tutabilir (13).

CH'luların %40'ında hem ince barsak hem de kalın barsak tutulumu, %30'unda sadece ince barsak tutulumu, %25'inde sadece kalın barsak tutulumu olur (20).

CH'nin bir diğer özelliği arada normal mukoza alanlarının izlenebildiği atlama alanları olabilir. Yani tutulum süreklilik göstermez, yüzeysel inflamasyon yerine transmural inflamasyona neden olur. Bu tip bir inflamasyon, fibrozis ve obstrüksiyon bulgularına, serozayı aşarak mikroperforasyon, apse oluşumu ve çevre organlara fistülizasyona neden olabilir (13).

CH'ta klinik bulgular ÜK'a kıyasla daha değişkendir. Hastalarda semptomlar tanıdan yıllar önce görülmeye başlanabilir (21-23).

İştahsızlık ve karın ağrısının eşlik ettiği uzamış ishal, kilo kaybı CH'nin karakteristik özellikleridir. Bu bulgulara gross kanama bazen eşlik edebilmektedir.

Ateş nadiren görülmektedir, ateş hem inflamatuvar sürecin kendisinin hem de perforasyonun sonucunda görülebilir.

Kramp tarzı karın ağrısı CH'ta sık görülmektedir. İnflamatuvar sürecin transmural seyri sonucunda fibrotik striktürler oluşmaktadır. Bu striktürler ince barsakta ve daha az sıklıkta kolonda tekrarlayan obstrüksiyon epizodlarına yol açmaktadır. Distal ileuma sınırlı hastalıkta sağ üst kadran ağrısı sıkça görülmektedir.

CH ilişkili ishaliin çok sayıda nedeni bulunmaktadır;

- İnce barsak veya kolonda inflamasyon nedeniyle aşırı sıvı sekresyonu veya azalmış sıvı absorpsiyonu
- İnce barsaktaki inflamasyon veya terminal ileum rezeksiyonu nedeniyle safra tuzu malabsorpsiyonu
- Safra tuzu kaybına bağlı steatore

Dışkıda kan mikroskopik düzeyde saptanmaktadır. Gross kanama sıklığı ÜK'a göre daha azdır.

Transmural inflamasyon nedeniyle sinüs traktı oluşur. Sinüs traktının serozaya ilerlemesi ile fistül oluşur. En sık fistül gelişen bölgeler; enterovezikal, enterokutan, enteroenterik ve enterovajinal fistüllerdir. Bazı sinüs traktlarında flegmon veya apse oluşabilmektedir.

Perianal ağrı, geniş cilt eklemlerinden akıntı, anal fissür, perirektal apse ve anorektal fistüller perianal hastalık ile ilişkili belirti ve bulgulardır. Bu bulgular hastaların üçte birinde görülür.

Hastalarda malabsorpsiyon görülebilir. Safra tuzu malabsorpsiyonu sonucunda steatore görülebilir. Steatore; ciddi malabsorpsiyon, pıhtılaşma bozuklukları, osteomalazi ve hipokalsemiye yol açabilmektedir.

Oral tutulum sonucunda aftöz ülserler, diş etlerinde ağrı, özofagus tutulumuna bağlı odinofaji ve disfaji oluşur (21).

2.2. Demografik Özelliklere Göre İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

2.2.1. Yaş ve Cinsiyet

Hem ÜK hem de CH vakalarının çoğunda başlangıç yaşı 15 ile 40 yaş arasında değişir. Bazı çalışmalarda her iki grup için de bimodal yaş dağılımı öne sürülmektedir, olası ikinci pik yaş aralığı 50 ile 80 yaş arasındadır (3, 24).

Hastalığın ikinci piki, ileri yaşta İBH'ya duyarlılığın artması ve çevresel etkilerin geç ortaya çıkması nedeniyle olabilir. İBH insidansında cinsiyetle ilişkili farklılık düşük orandadır (3, 25, 26). İBH'ında kadın/erkek oranına bakıldığında; ÜK için hemen hemen bütün yaş gruplarında bu oran 1/1'e yakınken, CH kadınlarda erkeklere göre 1.8 kat daha fazla görülmektedir (27).

CH'nın kadınlarda, özellikle geç adölesan dönemde daha fazla görülmesi, patofizyolojisinde hormonal faktörlerin de rol alabileceğini düşündürmektedir (28).

2.2.2. Irk ve Etnik Köken

Hem ÜK hem de CH Yahudilerde, Yahudi olmayanlara göre daha sık görülür (3, 29).

İBH insidansı siyah ve koyu esmer tenli toplumlarda, beyaz tenli toplumlara göre daha düşüktür (3, 27-29). Ancak etnik ve ırksal farklılıklar, altta yatan genetik farklılıklara bağlı olabileceği gibi çevresel ve yaşam tarzı etkenleriyle de ilişkilidir (3, 33, 34).

Örneğin, Avrupa ve Amerika'da doğan Yahudilerde, Asya ve Afrika'da doğan Yahudilere göre İBH oranları daha yüksektir (3, 35). Kentleşme ile birlikte siyah ırkta İBH görülme sıklığında artış olmaktadır (3, 36, 37).

2.2.3. Sosyoekonomik Durum

Hem ÜK hem de CH yüksek sosyoekonomik düzeydeki bireylerde daha sık görülür. Bu, "hijyen hipotezi" ile ilişkilidir. "Hijyen hipotezi", yüksek standartlarda yaşayan bireylerin çocukluk çağı enfeksiyonlarından korunmuş olması nedeniyle erişkinlik çağında enfeksiyöz ajanlarla karşılaşmaları sonucunda kronik intestinal enfeksiyonlara daha duyarlı olmasını öne sürmektedir (38).

2.3. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Etyolojisi

İnflamatuvar barsak hastalığının patogenezi belirsiz olmasına rağmen birkaç risk faktörü tespit edilmiştir (3).

2.3.1. Genetik Faktörler

İBH tanılı vakaların yaklaşık olarak %10-%25'inde CH veya ÜK tanılı birinci dereceden akrabası bulunmaktadır (3, 39-41).

İBH'nın genetik yatkınlığı ile ilgili en ilgi uyandıran klinik bulgular ikizlerde yapılan çalışmalardan elde edildi. Bu çalışmalarda genetik faktörlerin CH'da ÜK'ya göre daha önemli olabileceği öne sürüldü (42-45). İBH tanılı 80 ikizi içeren bir çalışmada, monozigotik ikizler arasındaki uyum oranı CH'da ÜK'ya göre belirgin daha yüksektir (%50'ye karşılık %19) ve zaman içinde artışa devam etmektedir (42, 46). İBH tanılı hastaların birinci derece yakınlarında hastalığın gelişme sıklığı genel popülasyona göre yaklaşık olarak 3 ile 20 kat daha fazladır (42).

2.3.2 Çevresel Faktörler

Sigara

Sigaranın, ÜK ve CH üzerine farklı etkileri vardır. Nikotin ve/veya sigara ürünleri mukozal immün cevabı, düz kas tonusunu, barsak geçirgenliğini, mikrovaskülariteyi direkt olarak etkiler (3).

Sigara, Crohn Hastalığı için artmış riskle ilişkilidir. Sigarayı bırakmış bireylerde, hiç sigara içmemiş bireylere göre CH'a yatkınlık daha fazladır (3, 47, 48). Sigara kullanımı CH'nın rekürrens riskini arttırabilir (3, 49). Yapılan bir çalışmada, bir yıldan uzun süre sigara kullanımını bırakanlarda hastalığın alevlenme riskinin azaldığı gösterildi (3, 50).

Aksine, sigara içmenin ÜK için risk faktörü olmadığı ve hastalığın gelişimden koruyucu bir faktör olduğu gösterildi. ÜK gelişimi riski, sigarayı bıraktıktan iki yıl sonrasında artmakta ve yirmi yıl bu risk devam etmektedir. Sigarayı bıraktıktan sonra meydana gelen risk artışı, sigaranın koruyucu etkisinin ortadan kalkması ile açıklanabilir. Böylece ÜK'in semptomlarının ortaya çıkması hızlanabilmektedir (3).

Sigaranın bırakılması ÜK seyrini daha kötüleştirebilir ve hastalığın şiddeti, hastaneye yatışların sıklığı artabilir. Sigara içmeyi bırakan ÜK'lı hastaların, sigara içmeye yeniden başlaması klinik seyir üzerinde olumlu etki yapabilir (51).

Diyet

Gıda antijenlerinin, İBH oluşumuna neden olan immunolojik yanıt için tetikleyici oldukları düşünülmektedir. Ancak bununla ilgili spesifik patojen antijenler tanımlanamadı. Batı tarzı diyet (işlenmiş, kızarmış ve şekerli gıdalar) CH ve muhtemelen ÜK ile ilişkilidir (3).

Çocukluk çağında inek sütü proteinine karşı hipersensitivite, özellikle ÜK olmak üzere İBH gelişimi için risk faktörü olarak öne çıkmaktadır (3, 52). Rafine şeker tüketimi özellikle CH olmak üzere İBH gelişimiyle ilişkilidir (3, 53-55). Meyve ve sebze tüketiminin ön planda olduğu liften zengin diyetlerde hem CH hem de ÜK görülme sıklığı azalmaktadır (3, 54, 56-58).

Yüksek miktarda kırmızı et içeren diyetin ÜK'li hastalarda relaps riskini arttırabileceği gösterilmiştir. Margarin ve hayvansal yağların fazla tüketimi hem CH hem de ÜK riskini arttırmaktadır (59).

Yapılan bir çalışmada, omega-6 yağ asitlerinin fazla alınmasının CH insidansını arttırdığını gösterilmiştir (58).

Fiziksel Aktivite

Yapılan çalışmalarda; sedanter şekilde yaşayan kişilerde İBH riski, düzenli egzersiz yapan kişilere göre daha yüksek saptanmıştır.

Fiziksel aktivite hem stresi azaltarak hem de nöro-immüno-endokrin değişiklikler yaparak İBH oluşumunu azaltmaktadır. Fiziksel aktivite İBH'da hastalık aktivitesini azaltır, hastayı fiziksel olarak iyi hissettirir, yaşam kalitesini arttırır ve stres hissini azaltır (60).

Obezite

Obezitenin İBH gelişimi için bir risk faktörü olup olmadığı net değildir (3, 61, 62). Ancak, İBH tanılı hastalarda intraabdominal yağ artışı mukozal inflamasyon gelişimine katkıda bulunarak klinik gidişatı etkileyebilmektedir (3, 63).

Enfeksiyonlar

Disbiosis, barsak microbiota içeriğindeki yararlı ve zararlı bakteriler arasında dengesizlik olmasıdır. İnsan intestinal microbiotasında dominant bakteriyel popülasyon (>90%); Firmicutes ve Bacteriodes'tir. Diğerleri; Proteobacteria (*Escherichia* ve *Helicobacter dahil*), Actinobacteria, virusler, protozoalar, funguslardır. Fekal microbiota içeriği; gıda, ilaç, çevresel faktörler, fiziksel aktivite, bağırsak transit zamanına göre değişebilir.

Bacteroides fragilis'in kolite karşı koruyucu etkisi, yapılan bir çalışmada gösterildi. Metagenomik çalışmalarda CH'de kontrol grubuna göre *Bacteroides* ve Firmicutes'lerde azalma gözlemlendi.

Faecalibacterium prausnitzii'nin anti-inflamatuar etkisi vardır. Yapılan bir çalışmada, bu bakterinin CH olan bireylerde azaldığı gösterildi.

CH ile *E.coli* arasındaki ilişki uzun süredir tartışılmaktadır. Serolojik çalışmalarda CH'lı bireylerde *E.coli* Outer Membrane Protein-C(OMP-C)'ye karşı antikorlarda artış saptandı. Çok sayıda çalışmada; *E.coli* spesifik antijen varlığı CH'lı bireylerin biyopsilerinde özellikle ülser alanlarda, fissür boyunca, granülomlar ve lamina propria da gösterildi.

Viral ajanların CH oluşumu için etken olduğuna dair kanıt yoktur. Ancak, genetik yatkınlık ve viral faktörlerinin varlığı CH ortaya çıkmasında neden olabilir. Norovirus enfeksiyonları İBH semptomlarını ağırlaştırabilir. CH tanılı hastaların %15'inde EBV saptandı. CH patogenezinde rol oynadığından şüphelenilen diğer bir viral ajan bakteriyofajlardır. Bakteriyofajlar, mikrobiyal toplulukların destabilizasyonunu tetikleyerek disbiyosise neden olabilir. Ülser alanlarda, non-ülser alanlara kıyasla daha az miktarda bakteriyofaj bulunmaktadır (64).

Hastalığı aktif dönemde olan CH'luların kolonik biyopsilerinde, CMV immünohistokimyasal olarak %14-27 oranlarında saptanmıştır. Bu oran ÜK'lı hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Ancak, bu verinin etiopatogeneizde ne anlam ifade ettiği henüz bilinmemektedir (65, 67).

CH'da mukoza tabakasındaki bakteri sayısının önemli derecede arttığı, ancak mik floradaki bakteri çeşitliliğinin azaldığı konsensusu vardır. CH'da enterobakterilerin ÜK ve sağlıklı kontrole göre belirgin olarak artmış olduğu tespit edilmiştir (65, 67).

İBH'nın tek veya basit bir infeksiyöz ajanla oluştuğuna dair bir delil bulunamamıştır. Ortak görüş intestinal mikrofloranın veya bunlarda oluşan değişikliklerin genetik yatkınlığı ve diğer faktörlere sahip olanlarda hastalığın ortaya çıkışına ek katkı yaptığıdır (65, 69).

Emzirme ve Diğer Perinatal Faktörler

Anne sütü ile beslenme, infantlarda gastrointestinal mukozanın oluşmasını ve gelişmesini uyarır, böylece yenidoğan döneminde gastrointestinal enfeksiyonlardan koruyucu olabilir (3, 69).

Crohn hastalığı tanımlı çocuklar ve onların sağlıklı kardeşlerinde yapılan bir çalışmada, CH tanımlı çocukların sağlıklı kardeşlerine göre $\frac{3}{4}$ oranında daha az anne sütü aldığı gösterildi (3, 70).

Aynı çalışmada, CH tanımlı çocukların sağlıklı kardeşlerine göre yenidoğan döneminde 3 kat daha fazla gastroenterit geçirdiği saptandı (3).

Antibiyotikler

Antibiyotik kullanımının barsak florasını değiştirerek İBH için bir risk faktörü olabileceği öne sürülmektedir (3, 71-74). Çocukluk çağında yoğun antibiyotik kullanımı İBH gelişimini tetikleyebilir (27).

İBH tanımlı 7208 hastayı içeren bir çalışmada antibiyotik kullanımı, CH için artmış risk faktörü olarak saptandı. Ancak aynı çalışmada ÜK için artmış risk saptanmadı. Penisilin grubu hariç çeşitli antibiyotiklerin kullanımı İBH gelişimi için

artmış risk ile ilişkilendirildi (3, 75). Bu risk, metronidazol veya fluorokinolonlar ile en belirgindir (3).

İzotretinoin

Akne vulgaris tedavisinde kullanılan izotretinoin ile İBH arasında ilişki öne sürülmektedir (3, 76, 77).

İzotretinoin kullanma öyküsü ÜK ile ilişkilidir ancak CH ile ilişkili değildir. Yüksek doz izotretinoin kullanımının bu riski arttırdığı görülmektedir. Ancak izotretinoin kullanımı sonrası ÜK gelişme riski oldukça düşüktür (3, 78).

Non-Steroidal Anti-İnflamatuar İlaçlar

İntestinal epitelyal bariyerde siklooksijenaz aracılı harabiyet, aspirin veya NSAİİ kullanımı ile ilişkilidir. Aspirin veya NSAİİ kullanımı, barsak mikrobiotası ile barsak yüzeyindeki immun hücreler arasındaki etkileşime etki edebilir. Buna ek olarak, NSAİİ ve aspirin; platelet agregasyonu, inflammatuar mediyatörlerin salınımı ve strese karşı mikrovasküler yanıtı değiştirir; bunlar İBH patogenezinde rol alan anahtar olaylardır (3, 79).

Nurse's Health Study adlı çalışmaya 76795 kadın hasta dahil edildi. Bu kişilerde NSAİİ ve aspirin kullanımı ile İBH gelişme riski arasındaki ilişki araştırıldı. Bu çalışmada ayda en az 15 gün NSAİİ kullanımının İBH riskini arttırdığı gösterildi. Bu çalışmada saptanan risk oranları ÜK için 7/100000 ve CH için 6/100000'dir (3).

Yapılan çalışmalarda, yüksek doz non-selektif NSAİİ kullanımının İBH aktivasyonuna neden olduğu bildirilmiştir. COX-2 selektif NSAİİ kullanımı da İBH aktivasyonuna neden olabilir. COX-2 selektif NSAİİ'lerde risk, non-selektif NSAİİ'lere kıyasla daha düşüktür (65).

Ancak, bazı İBH vakalarının özellikle düşük doz NSAİİ'leri tolere edebildiği gözlemlendi (3).

Oral Kontraseptif ve Hormon Replasman Tedavisi

Oral kontraseptif (OKS) ve hormon replasman tedavisi (HRT) intestinal mikrovaskülarite üzerine trombotik etkiyle İBH gelişimini predispoze edebilir. Ancak bu risk artışının nedeni net olarak bilinmemektedir (3, 80-83).

2008 yılında yapılan, 75815 premenapozal kadın hastayı kapsayan bir meta-analiz çalışmasında, OKS kullanımının ÜK ve CH gelişme riskini arttırdığı saptandı (3, 81). Bununla birlikte, CH tanılı hastalarda OKS kullanımının, hastalık aktivasyonuna etki etmediği gözlemlendi (3, 84).

Postmenapozal 108844 kadın hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, HRT'nin ÜK için artmış risk faktörü olduğu ancak CH için olmadığı gösterildi (3, 82).

HRT alan kişilerde ÜK gelişme riski, HRT almayan kişilere göre daha yüksektir. HRT'ni alma süresi arttıkça, risk artmaya devam eder. Ancak HRT'ni bıraktıktan sonra ise risk azalmaktadır (3).

Apendektomi

Apendektominin, ÜK gelişiminden koruyucu bir faktör olduğu düşünülmektedir. Ancak ÜK ile apendektominin arasındaki bu ilişkinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bu etki muhtemelen, kolonda mukozal immün sistemin düzenlenmesinde rol oynayan apendiksin vücuttan uzaklaştırılması ile ilişkilidir (85, 86).

1964-1993 yılları arasında, 20 yaşın altındayken apandisit veya lenfadenit nedeniyle apendektomi operasyonu uygulanan 212963 vakanın dahil edildiği bir kohort çalışmasında, ÜK gelişme riskinin %55 azaldığı saptandı (3, 87).

Bazı çalışmalarda CH gelişme riskininin apendektomi sonrası arttığı öne sürülmektedir. Ancak 2008 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında bu risk artışının, apendektomi materyalinden yanlış tanı koyulması ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür (3, 88).

Psikososyal Faktörler

Psikososyal faktörler ile İBH gelişme riskini araştıran çalışmalar tutarsız sonuçlar vermektedir (3, 89-91).

Ancak stress İBH tanılı hastaların semptomlarının alevlenmesinde rol alabilir. Bu etki muhtemelen enterik sinir sisteminin aktivasyonu ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin salınması üzerinden olmaktadır (3, 92, 93).

Uyku Süresi

Kısa uyku süresi, ÜK gelişme riskini arttırabilir. İBH tanılı hastalarda, kısa uyku süresi hastalık alevlenmesine yol açabilir (3, 94, 95).

151871 kadın hastanın dahil edildiği, uyku süresi ve İBH insidansını inceleyen prospektif bir çalışmada, günlük ortalama uyku süresi 6 saatin altında veya 9 saatin üzerinde olan kadınlarda, günlük uyku süresi 7-8 saat olanlara kıyasla ÜK gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptandı. Buna karşılık, uyku süresi CH gelişme riskini değiştirmemektedir (3).

2.3.3. İmmunolojik Faktörler

İmmün cevap, hem ÜK hem de CH'nın patogenezinde yer almaktadır. Literatürde, hem konak hem de mikrobiyal faktörlerin rolünü araştıran çok sayıda çalışmada iki temel konu dikkat çekmektedir;

- a. Lüminal bakteriler veya onların bakteriyel ürünlerine karşı bulunan immün sistemin(doğuştan ve adaptif) disregülasyonu.
- b. Sağlıklı bireylerin barsağında immün yanıt oluşturmeyen organizmaların, İBH'lı bireylerin barsak mukozal bariyer fonksiyonundaki intrensek değişikliklere bağlı olarak uygunsuz immün cevap oluşturmaları (96).

2.4. Patofizyoloji

İnflamatuvar barsak hastalıkları, genetik olarak duyarlı kişilerde çeşitli antijenlere ve/veya çevresel faktörlere karşı gelişen immün yanıtın sonucu oluşan kronik seyirli hastalıklardır (65).

Uygun genetik ve immünolojik zeminde araya giren tetikleyici etkenler inflamasyonu başlatır.

Kronik intestinal inflamasyonda, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar regülatuar sitokinlerin arasında dengesizlik ve T helper hücrelerde bozukluk vardır.

Tip 1 T-helper hücreler (Th-1) esas olarak CH ile Tip-2 T helper hücreler (Th-2) ise esas olarak ÜK ile ilişkilidir.

Makrofaj ve T lenfositlerin aktivasyonu İnterlökin-1 (IL-1), TNF alfa ve İnterferon gama (IFN- γ)'nın çoğalmasına neden olur. Aynı zamanda diğer inflamatuvar hücreleri de olaya katarak inflamasyonu artırırlar. Adezyon molekülleri artar; bunlar da nötrofillerin, monositlerin, lenfositlerin damar duvarına yapışmasını, hücre duvarına ve intestinal matrikse migrasyonunu sağlar. Kemotaktik moleküller, kemokinler, Transforming Growth Faktör-Beta (TGF- β), Lökotrien B4 (LTB4), Platelet aktive edici faktör (PAF) inflamatuvar hücre migrasyonuna yardımcı olur. İntamatuvar cevap ile birlikte epitelyal ve mezenkimal hücre sayısı artar. IL-1, T hücre kaskatını aktive eder. T hücre kaskadının aktivasyonu, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4 ve IFN-gama sekresyonuna neden olur. Bu sitokinler mast hücrelerini, plazma hücrelerini, lenfokinleri aktive eden killer hücreleri ve polimorfonükleer lökositleri (PMNL) aktive ederler. Hücreler aktive oldukça doku hasarını meydana getiren soluble ürünleri sekrete ederler.

İnterferon-alfa (IFN- α) mukozal permeabilityi epitelyal sıkı bağlantıları hasara uğratarak artırır. IFN- α , intraselüler adhezyon moleküllerini ve epitel tabakada nötrofil transmigrasyonunu artırır.

Aktive T lenfositleri kript hiperplazisi ve villöz atrofinin önemli bir mediatörü olarak gözükmektedir.

İnsülin like growth faktör-1 (IGF-1) ve TGF- β ise intestinal düz kas hücrelerinin ve fibroblastların çoğalmasını stimüle ederek fibrozise yol açabilir (27).

2.5. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Bulgular

Her iki hastalıkta da çok sayıda ekstraintestinal bulgu saptanabilir. Bu bulgular hastalığın aktivitesi ile ilişkili olabilir (21, 88).

İBH tanılı hastaların %10'dan azında tanı anında ekstraintestinal bulgu saptanmaktadır. Hastaların %25'inde hayatlarının bir döneminde ekstraintestinal bulgu saptanabilir (14, 99). Kolonik tutulumlu CH'da bu bulgular daha sık görülmektedir (21).

Kas İskelet Sistemi

Artrit, İBH'nın en sık görülen ekstraintestinal bulgusudur. Büyük eklemleri tutan non-eroziv artrit hastaların yaklaşık %20'sinde saptanır. Sakroileit veya Ankilozan Spondilit (AS) gibi pelvik veya aksiyal eklem tutulumları görülebilir. Sınıflandırılmamış spondiloartropati veya AS, CH'nın başlangıç semptomu olabilir (20). CH tanılı hastalarda sakroileit ile CARD15 gen polimorfizmi arasında güçlü bir ilişki mevcuttur (100).

Diğer kas iskelet sistemi bulguları osteoporoz, osteopeni ve osteonekrozu içermektedir (14). Kemik yoğunluğunda azalma ve osteoporoz; glukokortikoid kullanımı, D vitamini eksikliği ve kalsiyum emiliminde azalma ile ilişkilidir (20 ,101, 102).

AS, İBH'lı hastaların yaklaşık %10'unda gelişir ve CH'ta ÜK'dan daha sıktır. AS'i olan İBH'lı hastaların yaklaşık üçte ikisinde HLA-B27 antijeni eksprese edilir. AS aktivitesi barsak aktivitesi ile ilişkili değildir ve glukokortikoid kullanımı ile veya kolektomi ile hafiflemez. En sık olarak omurga veya pelvisi etkileyerek yaygın olarak sırtın alt kısmında ağrı, kalça ağrısı ve sabah sertliği gibi semptomlara neden olur. Seyir sürekli ve ilerleyicidir, iskelet sisteminde kalıcı hasar ve deformeiteye yol açar. İnfliksımab spinal inflamasyonu azaltır, fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini düzeltir.

Sakroileit simetriktir, ÜK ve CH'ta eşit olarak görülür, sıklıkla asemptomatiktir. Barsak aktivitesi ile ilişkili değildir ve her zaman AS'ye ilerlemez.

Hipertrofik osteoartropati, pelvik/femoral osteomyelit ve relapslarla seyreden polikondrit diğer kas iskelet sistemi bulgularıdır (7).

Göz Bulguları

Hastaların %5'inde üveit, iritis ve episklerit şeklinde göz bulguları saptanabilir (7).

Episklerit için topikal veya sklerit için sistemik glukokortikoid tedavi ve alta yatan İBH'nın tedavi edilmesi her zaman başarılı sonuçlanmaktadır (103).

Cilt Bulguları

Cilt bulguları hastaların yaklaşık %10'unda görülmektedir. Cilt bulguları, eritema nodosum ve pyoderma gangrenosumu içermektedir. Nadiren; şişlik, ağrı, eritem ve ülserasyon şeklinde ortaya çıkan CH'nin vulva tutulumu görülmektedir (21).

Eritema nodosum: ÜK ve CH'nin en sık görülen cilt bulgusudur. Hastaların %4'ünde görülebilir. Tipik olarak kabarık, yumuşak, kırmızı veya mor renkli, 1-5 cm çapında, subkutan nodüllerdir. Bu nodüller özellikle tibia ön yüzü olmak üzere ekstremitelerin ekstensör yüzeylerinde yerleşimlidir.

Eritema nodosum ile hastalık aktivitesi arasında paralellik mevcuttur. Alta yatan barsak hastalığının tedavisi ile genellikle bu cilt lezyonu kaybolmaktadır (103).

Pyoderma gangrenosum: İBH hastalarında pyoderma gangrenosum nadiren görülmektedir (103-105). Eritema nodosuma kıyasla nispeten nadir görülür. Lezyonların sebat etmesi ve bulunduğu yerde lokal rahatsızlık hissi oluşması nedeniyle uygun tedaviye rağmen eritema nodosuma göre daha ciddi seyirlidir.

Lezyonlar ilk olarak, tek veya çok sayıda eritematöz papüller veya püstüller olarak belirir. Genellikle bacaklarda oluşmasına rağmen vücudun herhangi bir bölgesinde de görülebilir. Vakaların %50'sinde lezyonlar İBH aktivitesi ile koreledir (103).

Alta yatan İBH'nın tedavisi ile lezyonlar genellikle iyileşir, ancak yüksek doz kortikosteroid tedavisine birkaç hafta süreyle devam edilmelidir. Yapılan bir

çalışmada pyoderma gangrenosumun anti-TNF tedavisine cevap verdiği öne sürüldü (103,106).

Hepatobilier Sistem

Karaciğer ve safra yolu hastalıkları İBH'nın ekstraintestinal bulgusu olarak sıkça görülmektedir (107). Primer sklerozan kolanjit (PSK), İBH'nın hepatobilier komplikasyonlarından en sık görülenidir. ÜK tanılı hastalarda PSK daha sık görülmektedir. ÜK tanılı hastalarda PSK yaklaşık olarak %5 oranında görülmekteyken, PSK tanılı hastalarda ÜK %90'a varan oranda gelişebilmektedir (107,108).

İBH tanılı hastalarda %30'a varan oranda karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik saptanabilmektedir. Bu bulgu hastalık aktivitesi ile korele değildir (107, 109).

İBH tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu karaciğer toksisitesi ile ilişkilendirilmektedir. Sıkça görülmesine rağmen ciddi komplikasyon gelişme olasılığı düşüktür (107,110, 111).

İBH'da görülebilen diğer hepatobilier sistem hastalıkları; hepatosteatoz, kolelitiyazis, perikolanjit, granülomatöz hepatit, hepatik amiloidoz, karaciğer apsisi, pankreatit ve primer biliyer sirozu içerir (107).

Sekonder Amiloidoz

Çok nadir görülür. Böbrek yetmezliği ve diğer organ sistemlerinin tutulumuna öncü olabilir (21, 112).

Venöz ve Arteriyel Tromboembolizm

İBH'lı hastalarda, hastalık aktif olmasa bile hem venöz hem de arteriyel tromboz riskinde bir artış vardır (7). İBH'ta görülen venöz ve arteriyel tromboemboli olayları hiperkoagülabilité nedeniyle olmaktadır (21). Hiperkoagülabilité durumundan sorumlu faktörler trombosit-endotel etkileşim anormallikleri,

hiperhomosisteinemi, koagülasyon kaskatındaki değişiklikler, fibrinolizisteki bozukluklar, doku faktörü içeren mikroveziküllerin tutulumu, otoantikolar nedeniyle normal koagülasyon sisteminin bozulması ve de genetik predispozisyonudur. Bu hastalıklarda aynı zamanda küçük, orta ve büyük damarları etkileyen bir vaskülit spektrumu gözlenmektedir (7).

İBH'lı hastalarda venöz tromboemboli ve pulmoner emboli açısından artmış risk olduğu hem toplum bazlı hem de hastanede yatan hastalar bazlı çalışmalarda gösterildi (113-116).

Güncel kılavuzlar, hastanede yatmakta olan İBH tanılı hastalarda venöz tromboemboli profilaksi uygulanmasını önermektedir (113, 117, 118).

Böbrek Taşları

Steatore veya diare nedeniyle kalsiyum oksalat ve ürik asit taşları oluşabilir. Ürik asit taşları dehidratasyon ve metabolik asidoz sonucu olarak oluşmaktadır (21). En sık genitoüriner komplikasyonlar kalkül, üreter obstrüksiyonu, fistüllerdir. Nefrolitiazis en sık (%10-20) CH'lı hastalarda ince barsak rezeksiyonunu izleyerek oluşur. Kalsiyum oksalat taşları, diyetteki oksalatın absorpsiyonunun artması sonucu oluşan hiperoksalüriye sekonder olarak gelişir. Normalde diyetle alınan kalsiyum lümendeki oksalatla birleşerek çözünmez bir birleşik olan ve dışkı ile atılan kalsiyum oksalatı oluşturur. Ancak ileal disfonksiyonlu hastalarda emilemeyen yağ asitleri kalsiyumu bağlar ve oksalatı serbest bırakır. Serbest oksalat daha sonra özellikle inflamasyonun varlığında kolayca absorbe olduğu kolona dağılır (7).

B12 Vitamini Eksikliği

B12 vitamini ileumun distal 50-60 cmlik kısmından emilir. Şiddetli ileal hastalıkta pernisyöz anemi tablosu görülebilir (21).

Pulmoner Bulgular

İBH'nın pulmoner komplikasyonları küçük ve büyük hava yolları inflamasyonu, pulmoner parankimal hastalık, serozit ve pulmoner embolizmden oluşur. Bu komplikasyonlar genel olarak altta yatan İBH'na bağlı olurken, sulfasalazin, 5-amino salisilik asit (5-ASA), metotreksat, azatiopürin ve anti-TNF inhibitörlerine bağlı interstisyel akciğer hastalıkları da görülebilir (119).

2.6. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Endoskopik Bulgular

2.6.1. Ülseratif Kolit Endoskopik Bulgular

ÜK tanılı hastalarda endoskopide aşağıdaki bulgular görülebilir;

- Eritem
- Ödem/normal damarsal paternde azalma
- Mukozada granüler görünüm
- Friabilite(dokununca kanama)/spontan kanama
- Erozyon
- Ülser

Granüler görünüm, kolonoskopi esnasında ışık yansıması değişiklikleri olarak belirir.

Büyük kısımlarda granüler mukoza ışık yansıması yerine çok sayıda ışık noktası şeklinde “ıslak zımpara kağıdı” görünümü verebilir.

Endoskopik lezyonların şiddetini belirlemek için tedaviye yönelik çalışmalarda çok sayıda skorum sistemi kullanılmaktadır. En sık kullanılan skorum sistemi Mayo Skorum Sistemidir; sonuçlar 0-12 arasında değişir, yüksek puan şiddetli hastalıkla ilişkilidir. En düşük skorum 0-3 puan arasında değişmektedir (120).

Tablo 1. Mayo Skorum Sistemi (17, 121)

Dışkı Paterni	Hastanın normal sayıda günlük dışkılaması	0
	Normalden 1-2 fazla	1
	Normalden 3-4 fazla	3
	Normalden ≥ 5 fazla	4
Rektal Kanama	Yok	0
	Yarısından az seferde gaitada çizgi şeklinde kan görülmesi	1
	Gaita ile beraber çoğu seferde belirgin kan görülmesi	3
	Bütünüyle kan gelmesi	4
Endoskopi Bulguları	Normal veya inaktif kolit	0
	Hafif kolit: Hafif frajilite, eritem, vaskülaritede azalma	1
	Orta kolit: Frajilite, belirgin eritem, vaskülarite kaybolmuş, erozyonlar mevcut	3
	Ağır kolit: Ülserasyon ve kendiliğinden kanamalar	4
Doktorun Değerlendirmesi	Normal	0
	Hafif kolit	1
	Orta kolit	2
	Ağır kolit	3

ÜK'in endoskopik bulguları anal sınırdan başlamakta ve proksimale doğru uzanmaktadır. Bulgular neredeyse her zaman devamlı karakterde ve çepeçevredir.

İnflamasyon başlangıç noktasından başlamakta ve normal mukoza ile kademeli geçiş kısmına kadar devam etmektedir. Proksimalden distale doğru progresif şekilde artan kronik inflamasyon ÜK tanısını destekler. ÜK'lı hastaların bir kısmında “ çekal yama” olarak adlandırılan, apendisial orifisin çevresinde fokal inflamasyon saptanır. “Çekal yama” hastalığın kolonun diğer kısımlarında lezyonlara bitişik değildir.

Psödopolipler ÜK'lı hastaların yaklaşık %20'sinde görülür. Psödopoliplerin boyu birkaç milimetreden santimetrelere dek değişebilir. Uzun ve geniş boyutlu olanlar, neoplazmi taklit edebilir. Biyopsi ile neoplastik olmadıkları doğrulanır. Psödopolipler ÜK'lı hastalarda daha geniş uzunlukta tutulum ve daha şiddetli hastalıkla ilişkilidir. Buna rağmen, hastalığın benzer tutulumu ve şiddeti olan hastalar arasında tedavi cevabı kıyaslandığında psödopolipleri olanlarda hastalık cevabı psödopolipli olmayanlara göre daha iyidir (120).

Backwash İleitis

Backwash ileitis, ÜK'lı hastalarda distal ileumda inflamasyonun varlığı olarak tanımlanmaktadır. Çok sayıda çalışmada, ileal inflamasyonun ciddiyeti ile paralel olduğu gösterildi. İleal inflamasyon, pankolit vakalarında distal tutulumlu vakalara göre daha sık görülmektedir. Backwash ileit varlığı, primer sklerozan kolanjit gelişimiyle ve agresif seyirli hastalıkla ilişkilendirildi. Ayrıca restorative kolektomi sonrası poşit için artmış risk faktörü olduğu belirlendi. Yapılan bir çalışmada, backwash ileit varlığının displazi ve kolorektal kanser gelişimi için artmış risk faktörü olduğu öne sürüldü, ancak bu bulgu yapılan diğer çalışmalar ile henüz doğrulanmadı (120).

2.6.2. Crohn Hastalığı Endoskopik Bulgular

CH tanısı için spesifik 3 majör endoskopik bulgu mevcuttur. Bu bulgular ÜK'dan ayırımına da yardımcı olur. Bu bulgular;

- Aftöz ülserler: küçük ayırık aftöz lezyonlar erken dönem lezyonları olarak görülebilir. Tüm kolon duvarını tutan derin ülserler, ÜK'lı hastaların aksine CH'lı hastalarda görülmektedir.
- Kaldırım taşı görünümü: serpinjinöz ve lineer ülserler kolonun uzunlamasına aksı doğrultusunda birkaç santimetre uzunlukta seyretmektedir. Bu tip ülserasyon tipik "kaldırım taşı" görünümüne yol açmaktadır; derin ülserler taşlar arasındaki çatlakları, normal veya inflamasyonlu alanlar ise taşları temsil etmektedir.
- Kesintili lezyonlar: CH lezyonları tipik olarak kesintilidir. Bu lezyonlar normal dokulara bitişiktir, böylece atlama alanları oluşur. Aksine ÜK lezyonları devamlı ve giderek koni şeklinde olmaktadır. Ülsere dokuya bitişik normal dokudan biyopsi alındığında normal histoloji saptanıyorsa bu ülser muhtemelen CH'a bağlıdır.

CH tanısını destekleyen ancak CH'ya spesifik olmayan endoskopik bulgular;

- Normal rektum görünümü CH tanısını destekler, ÜK daima rektumu tutar. Diğer yandan sol kolon tutulumu ÜK ile kıyaslandığında CH'ta daha az sıklıkla görülmektedir.
- Etkilenmiş dokunun bitişiğinde normal damarsal yapı CH'ta görülmektedir. Vaskülaritede azalma ve fragilite ÜK için daha tipik bir bulgudur.
- Terminal ileumun izole tutulumu CH için yüksek oranda fikir vermektedir. Terminal ileit veya backwash ileit ÜK'da pankolit durumunda görülebilir.

CH'dan şüphelenilen tüm hastalara ileoskopi yapılmalıdır (120). Klinik çalışmalarda CH'ı değerlendirmek için en sık kullanılan aktivite sistemleri Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAİ) ve Harvey-Bradshaw İndeksi (HBI)'dir. HBI, CDAİ'nin basitleştirilmiş bir türevidir. CDAİ'de saptanan puanlar klinik pratikte kullanılmaktadır;

- CDAİ<150(remisyon): Hastalar spontan remisyonunda veya cerrahi sonrası remisyonudadır. Asemptomatik olarak devam edebilmesi için steroid alması gereken hastalar remisyonunda kabul edilmez, bu hastalar “steroid bağımlı” olarak tanımlanmaktadır.
- CDAİ 150-220(hafif dereceli aktivite): Hastalar ayaktan takip edilebilmektedir. Oral alımları normaldir. Dehidratasyon, toksisite, abdominal huzursuzluk, obstrüksiyon bulgusu yoktur.
- CDAİ 220-450(orta dereceli aktivite): Hastalarda ateş, kilo kaybı, karın ağrısı, karında huzursuzluk, aralıklı bulantı veya kusma, anemi saptanabilir.
- CDAİ >450(ağır aktivite):Hastalarda yüksek ateş, persistan kusma, intestinal obstrüksiyon, belirgin peritoneal bulgular, kaşeksi, apse bulgusu saptanabilir.

Harvey-Bradshaw Index <5'in altında olması klinik remisyonla koreledir (113).

Tablo 2. Crohn's Disease Activity Index (CDAI) (122)

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

2.7. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Laboratuvar Bulguları

2.7.1. Ülseratif Kolit Laboratuvar Bulguları

Hastalığın ciddiyetini saptamak için tam kan sayımı, elektrolitler, albumin, ESR ve CRP çalışılmalıdır. Gaita tetkiki, Clostridium difficile toksin, Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia ve E.coli O157:H7'i de kapsayacak şekilde çalışılmalıdır.

Gaita mikroskopisi üç örnek çalışılmalı, parazit açısından incelenmelidir. Endemik bölgeye seyahat öyküsü bulunanlarda gaitada Giardia antijeni çalışılmalıdır. Urgency ve tenesmus dahil rektal semptomları olan hastalar, cinsel yolla bulaşan hastalıklar (Neisseria gonore, Herpes Simplex Virus (HSV), Treponema pallidum) açısından serolojik olarak tetkik edilmelidir (14).

Şiddetli ÜK tanılı hastalarda diyare ve dehidratasyona bağlı olarak anemi, artmış ESR (≥ 30 mm/saat), albumin düşüklüğü ve elektrolit anormallikleri saptanabilir (14, 123, 124).

ÜK ve PSK tanıları olan hastalarda serum ALP seviyesi yüksek saptanabilmektedir (14). Fekal kalprotektin ve fekal laktoferrin intestinal inflamasyon nedeniyle artmış saptanabilir (14, 125). p-ANCA, ÜK'lı hastalarda pozitif saptanabilir (14, 127).

2.7.2. Crohn Hastalığı Laboratuvar Bulguları

Öykü ve fizik muayene bulgularıyla CH'tan şüphelenilen hastalarda başlangıç laboratuvar tetkikleri olarak; tam kan sayımı, serum elektrolitleri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer enzimleri, plazma glukoz seviyesi, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, serum demir ve B12 seviyesi çalışılmalıdır. Anemi (demir eksikliği, B12 eksikliği), beyaz küre yüksekliği, ESR ve CRP yüksekliği saptanabilir. Ancak bazı hastalarda rutin laboratuvar tetkikleri normal sınırlarda olabilir. Eğer hastada diyare mevcutsa, gaita kültürü, gaitada parazit ve C.difficile toksini çalışılmalıdır (14, 127).

2.8. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Ayırıcı Tanı

2.8.1. Ülseratif Kolit Ayırıcı Tanı

Kolite neden olan diğer nedenler sorgulanmalıdır. Amebiyazis dahil parazitik enfeksiyonlar açısından endemik bölgeye seyahat, Clostridium Difficile enfeksiyonu için son günlerde antibiyotik kullanımı, proktite neden olabilen cinsel yolla bulaşan hastalıklar (Neisseria gonorrhoea and HSV), kronik kolonik iskemi açısından aterosklerotik hastalık veya iskemik atak öyküsü, abdominal veya pelvik radyoterapi öyküsü, NSAİİ kullanımı sorgulanmalıdır. İmmüno Kompromize bireylerde CMV enfeksiyonu ÜK'yı taklit edebilir (14).

2.8.2. Crohn Hastalığı Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı, tutulan barsak bölümüne ve klinik prezentasyona göre değişmektedir. Ayırıcı tanıda İrritabl Barsak Sendromu, Laktoz İntoleransı, İnfeksiyöz Kolit ve ÜK yer almaktadır (21).

2.8.3. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı'nın Ayrımı

ÜK ve CH'nın hem medikal hem cerrahi tedavi modaliteleri birbirinden farklıdır, bu nedenle birbirlerinden ayrımı yapılmalıdır. CH'yi destekleyen bulgular; ince barsak tutulumu, rektumun tutulmaması, gross kanama yokluğu, perianal hastalık varlığı, mikroskopik ve gross lezyonların fokal olması, granülom varlığı, fistül oluşumu olarak sıralanabilir.

Hastaların yaklaşık %10-15'inde ÜK ve CH arasında ayrım yapılamamaktadır, bu durum indeterminate kolit olarak tanımlanmaktadır.

Bazı hastalarda ilk tanı ÜK veya CH olmasına rağmen zaman içinde ÜK tanılı hasta CH, CH tanılı hasta ÜK tanısı alabilmektedir (21, 128).

2.9. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Tedavi

2.9.1. Medikal Tedavi

5-ASA Ajanları

Hafif ve orta şiddetteki ÜK ve CH kolitinde esas tedavi sulfasalazin ve diğer 5-ASA ajanlarıdır. Bu ajanlar hem ÜK hem de CH'da remisyona sağlanmasında ve ÜK'da remisyona idamesinde etkilidir. Sulfasalazin aslında hem antibakteriyel (sulfapiridin) hem de anti-inflamatuvar (5-ASA) olarak eklemlerdeki bağ dokusunun ve kolon mukozasının tedavisini sağlamak üzere geliştirilmiştir. Sulfasalazin hafif ve orta şiddette ÜK ve Crohn ileokoliti ve kolitinde etkili bir ilaçtır. Ancak yüksek oranda yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Sulfapiridin içermeyen yeni aminosalisilat preparatları, sınırlı sistemik toksisiteye neden olurken, aktif barsak hastalığı bölgesine daha fazla miktarda farmakolojik açıdan aktif sulfasalazin içeriğinin (5-ASA, mesalamin) salınımını sağlar. Sulfapiridin içermeyen aminosalisilat bileşikleri; alternatif azo bağı taşıyıcıları, 5-ASA dimerleri, pH-bağımlı tabletler ve sürekli salınımlı preparatlar içerirler. Eşit molar konsantrasyonda kullanıldığında her biri sulfasalazine aynı etkinliğe sahiptir. Olsalazin, bir azo bağı ile bağlanmış iki 5-ASA radikali içerir. Olsalazin, CH ve ÜK'nın tedavisinde

sulfasalazine benzer etki gösterir fakat hastaların %17 kadarında ince barsaklardan sıvı sekresyonundaki artış nedeni ile oluşan kansız diyare görülebilir. Balsalazid, azo bağı ile taşıyıcı bir molekül olan 4-aminobenzoil-beta alanin'e bağlanmış mesalamin içerir; kolonda etkilidir. Mesalaminin enterik kaplı şekli, ÜK'da remisyona sağlanması ve idamesinde ve CH ileit, ileokolit ve kolitinde remisyona sağlanmasında kullanılmaktadır. Fakat meta-analizlerde 5-ASA bileşiklerinin CH'da remisyona idamesinde plaseboya üstünlüğü kanıtlanmamıştır.

Hafif ve orta şiddette ÜK ve CH'lı hastaların %50-75 kadarı 2 g/gün 5-ASA ile tedavi edildiğinde düzeler; doza yanıt en az 4,8 g/gün'e kadar devam eder. ÜK hastalarının %50-75'inde 1,5-4 g/gün doz miktarı remisyona idame ettirebilir. Topikal mesalamin lavmanları hafif-orta şiddetli distal ÜK ve CH'da etkilidir. Splenik fleksuraya kadar distal koliti olan ÜK hastalarının %80'inde klinik yanıt alınır. Mesalamin supozituarları proktit tedavisinde etkilidir. Mesalaminin hem oral hem de lavman formu ile kombinasyon tedavisi hem distal hem de ekstensif ÜK'da tek başına kullanımlarından daha etkilidir (7).

Glukokortikoidler

Orta ve ağır şiddetteki ÜK hastalarının büyük çoğunluğu oral veya parenteral glukokortikoidlerden yarar görür. 5-ASA tedavisine yanıt vermeyen aktif ÜK'da prednizon genellikle 40-60 mg/gün dozunda başlanır. Parenteral glukokortikoidler, intravenöz hidrokortizon 300 mg/gün veya metilprednizolon 40-60 mg/gün dozlarında uygulanabilir. Distal ÜK tedavisinde topikal 5-ASA tedavisi, topikal steroid tedavisinden daha etkilidir.

Glukokortikoidler aynı zamanda orta ve ağır şiddetteki CH'nın tedavisinde etkilidir ve %30 plasebo yanıtına karşılık %60-70'lik remisyona sağlama oranlarına sahiptir. Kontrollü ileum salınımlı budesonid, ileokolonik CH için daha az glukokortikoid yan etki ile hemen hemen prednizona eşdeğer etkinliktedir. Budesonid 9 mg/gün dozunda 2-3 ay kullanılır, sonra azaltılır.

Klinik remisyona sağlandığında klinik aktiviteye göre, azaltma hızı haftada 5 mg'dan fazla olmayacak şekilde, yavaş yavaş azaltılmaları gerekir. Glukokortikoidlerin ne ÜK'nın ne de CH'nın idame tedavisinde yeri yoktur (7).

Azatiyoprin ve 6-Merkaptopürin

Azatiyoprin ve 6-Merkaptopürin (6-MP), glukokortikoide bağımlı İBH hastalarının tedavisinde sıklıkla kullanılan pürin analoglarıdır. Bu ajanlar immun cevabı da inhibe ederler (7).

Azatiyoprin ve 6-MP yavaş etki gösteren ilaçlardır. Her iki ilacın da terapötik etkilerinin ortaya çıkması ortalama 3 ay sürmektedir. Ancak bazı hastalarda bu süre 6 aya dek uzayabilir (129).

Azatiyoprin (2-3 mg/kg/gün) veya 6-MP (1-1,5 mg/kg/gün) glukokortikoidlerden kurtarıcı ajanlar olarak ÜK hastalarının üçte ikisinde ve daha önce glukokortikoid tedavi kesilememiş olan CH'ta başarıyla kullanılmaktadır. Ayrıca 6-MP ve azatiyoprin CH'nın postoperatif profilaksisinde de etkilidir.

Azatiyoprin/6-MP ile tedavi edilen İBH hastalarında lenfoma riski dört kat artmıştır. Artmış risk ilaçlar, altta yatan hastalık ya da her ikisinin sonucunda olabilir (7).

Antibiyotikler

Metronidazol aktif inflamatuvar, fistüllü ve perianal CH'da etkilidir ve ileal rezeksiyondan sonra rekürrensi önleyebilir. En etkin doz, üçe bölünerek verilen 15-20 mg/günlük dozdur. Bu dozda genellikle birkaç ay devam edilir. Siprofloksasin günde 2 kez 500 mg olarak kullanılır, inflamatuvar, perianal ve fistülizan CH'ta faydalıdır. Bu iki antibiyotik, 5-ASA preparatlarından sonra aktif CH'ta ikinci basamak ilaçlar olarak, perianal ve fistülizan CH'ta ilk basamak ilaçlar olarak kullanılmalıdır (7).

Anti TNF Ajanlar

TNF-alfa, aktive makrofajlar ve T hücreleri tarafından transmembran prekürsör proteini olarak sentezlenir. Bu proteinin sitoplazmik kısmı, solüble TNF salınımı için serbestleşir (130).

TNF-alfa'nın biyolojik aktivitesi için, üç TNF alfa monomerinden agregasyon ile trimerik TNF-alfa oluşması gereklidir. Bu oluşum sonrasında Tumor Necrosis Factor Receptor 1 (TNFR1) veya Tumor Necrosis Factor Receptor 2 (TNFR2)'den birine bağlanarak etki eder (125-127). TNFR1 ve TNFR2 sırasıyla p55 ve p75 olarak da bilinmektedir. Reseptörlerin trimerik yapısı, aktif sitokini taklit etmektedir (130,133). TNFR1 ve TNFR2'nin her ikisi de immun sistem üzerine çok sayıda etki göstermektedir. Bu etkiler;

- İnflamatuar sitokinler IL-1 beta, IL-6, IL-8 ve GM-CSF salınımını uyarır.
- Endotelial adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1, E-selektin) ve kemokinlerin (MCP-1, MIP-2, RANTES ve MIP-1 alfa) ekspresyonunun upregülasyonu sağlar.
- Lökositlerin hedef organlarda göçünü düzenler.

TNF-Alfa İnhibitörleri

Çeşitli inflammatuar hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere beş adet TNF-alfa inhibitörü onaylandı. Bunlar;

- Etanercept: solüble p75 TNF-alfa reseptör füzyon proteini
- İnfliksimab: kimerik(fare/insan) anti-TNF-alfa antikoru
- Adalimumab: insan monoklonal anti-TNF-alfa antikoru
- Certolizumab Pegol: insan monoklonal anti-TNF-alfa antikoru
- Golimumab: insan monoklonal anti-TNF-alfa antikoru (130,134)

İnfliksimab ve adalimumab'ın her ikisinin de etanercept'e kıyasla daha geniş bir klinik spektrumu bulunmaktadır.

Etanercept, İBH ve sarkoidoz tedavisinde etkin değildir. Romatoid artrit, seronegatif spondiloartropati ve inflammatuar barsak hastalığını içeren bazı inflammatuar durumlarda önemli tedavi avantajları sunmaktadır.

TNF-alfa inhibitörlerinin, hem klinik çalışmalarda hem de piyasada kullanımı ile gösterilmiş çok sayıda yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkiler; enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, nötropeni, enfeksiyonlar, demiyelinizan hastalık, kalp yetmezliği, cilt reaksiyonları, malignite, otoimmunitenin indüklenmesi olarak sıranabilir (130, 135).

Anti TNF Tedavi

TNF-alfa CH'taki mukozal inflamasyonun patogenezinde merkezi rol oynamaktadır (136).

TNF-alfa ÜK'lı bireylerin kolonik mukozasında yüksek düzeylerde eksprese edilmektedir (131, 132).

ÜK'lı hastaların kolonik lamina propria mononükleer hücrelerinde TNF-alfa üretiminde artış mevcuttur . Bu hastaların dışkı, rektal diyalizat ve idrar örneklerinde TNF-alfa yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (136, 138, 139).

Anti-TNF ajanlar aktif ÜK'te, steroid bağımlı ÜK, poşit (refrakter ve remisyonunda) tedavisinin idamesinde kullanılmaktadır. CH'nın aksine ÜK kolektomi ile kür olabilir.

Yapılan çalışmalarda İnfliksimab ile tedavi edilen hastaların 2/3'ünün tedaviye yanıt verdiği ve bunların 1/3'ünde remisyon sağlandığı gösterilmiştir. İnfliksimab'ın refrakter luminal ve fistülizan CH'nın idame tedavisindeki endikasyonu, glukokortikoid doz ihtiyacını azaltan etkisi nedeniyle onaylanmıştır (136).

İnfliksimab, adalimumab ve certolizumab pegol konvansiyonel tedavilere dirençli orta ve ciddi CH'nin indüksiyon ve idamesinde etkilidir. İnfliksimab ve adalimumab konvansiyonel tedavilere dirençli ÜK hastalarının tedavisinde de etkilidir. Certolizumab pegolun henüz ÜK tedavisinde endikasyonu yoktur (9).

Anti-TNF tedavi esnasında tüberküloz riski, özellikle ülkemiz gibi tüberküloz prevalansının yüksek olduğu toplumlarda büyük önem kazanmaktadır. TNF- α mikobakteriyel infeksiyonların savunmasında önemli rol oynayan bir sitokindir. Anti-TNF tedaviler granülom formasyonunu da bozarak, tüberküloz reaktivasyonuna yol açabilir. Anti-TNF tedavi başlanan tüm hastalar tüberküloz olasılığı konusunda bilgilendirilmelidir.

Aktif tüberküloz infeksiyonu saptanan olgularda anti-TNF tedavi hemen kesilmeli ve anti-tüberküloz tedaviye başlanmalıdır (140).

İnfliksımab

İnfliksımab TNF-alfa'ya karşı etki eden insan/fare kimerik monoklonal antikorudur. Konvansiyonel tedaviye dirençli orta-şiddetli dereceli CH'nın tedavisinde etkilidir. Bu tedavi hem fistülizan hem de fistülü olmayan hastalarda etkin olabilmektedir (113).

Klinik deneyimlerde, İnfliksımab tedavisinin 54 haftaya varan süreyle kullanımının, orta dereceli CH'nın remisyon indüksiyonu, steroide dirençli CH tedavisi ve bu hastaların remisyonunun idamesinde önemli yararı olduğu gösterildi (141).

Yapılan çalışmalarda İnfliksımabın, steroid ve/veya immünmodülatör tedavilere refrakter orta-ciddi ÜK hastalarında klinik remisyon indüksiyonu, klinik yanıt, mukozal iyileşmeyi hızlandırma, kısa dönemde kolektomi ihtiyacını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (121).

Günümüzde, İnfliksımab'ın ilk basamak tedavideki etkisi ve uzun dönem etkilerinin tümü klinik çalışmalarla gösterilene dek, ilk basamak tedavisi olarak kullanılması önerilmemektedir. Ancak, standart tedaviye refrakter veya steroide dirençli hastalarda ilk olarak tercih edilebilir (113).

Adalimumab

Adalimumab, insan rekombinant IgG1 monoklonal antikorudur, TNF-alfa'ya karşı etkilidir. Romatoid artrit, psöriyatik artrit, AS ve CH tedavisinde kullanılmak üzere onaylanan bir ilaçtır. İnfliksımab'ın iv infüzyon şeklinde uygulanmasının aksine Adalimumab subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Başlangıç dozu ilk hafta 160 mg sc, ikinci hafta 80 mg sc ve sonrasında idame için dört haftada bir 40 mg sc uygulanması önerilmektedir. Hastalar genellikle ilk haftada tedaviye yanıt vermektedir. Ancak hastaların bir kısmında tedaviye yanıt süresi 12 haftaya kadar uzayabilmekte, bu süre içerisinde yanıt alınamayan hastalarda Adalimumab tedavisine devam edilmemesi gerekmektedir (142).

Tedavi yanıtı kaybolan hastalarda tedavi haftalık periyodlara dönüştürülmelidir (142, 143).

Fistülizan CH’da Adalimumab’ın etkinliği diğer anti-TNF ilaçlarla benzerdir. Mukozal iyileşme oranları ise diğer anti-TNF ajanlarla benzerdir (142).

Konvansiyonel tedavilere ve anti-TNF tedavilere dirençli orta ve şiddetli dereceli ÜK’lı hastalarda yapılan bir çalışmada; daha önce anti-TNF almış hastalarda adalimumab plaseboya göre etkili bulunmuştur (9).

Certolizumab Pegol

Certolizumab pegol, insan monoklonal anti-TNF antikorudur. Fab kısmı, TNF’i nötralize eden polietilenglikole bağlıdır. Yapılan in vitro bir çalışmada Certolizumab pegolün, Adalimumab ve İnfliksimab’a göre TNF’e bağlanma afinitesinin daha fazla olduğu gösterildi.

Diğer anti-TNF ajanlara nazaran Certolizumab pegolün Fc kısmı bulunmamakta, böylece kompleman yolağı aktive olmamaktadır (144, 145).

Certolizumab pegol, konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt veren orta ve şiddetli dereceli CH tedavisi ve tedavi yanıtının korunmasında ABD’de onay aldı.

Ayrıca, Kanada ve Avrupa Birliđi ülkelerinde de bu ilaç mevcuttur. İlacın onaylanmış diğer endikasyonları; romatoid artrit, psöriyatik artrit ve aksiyal spondiloartrit ile sınırlıdır.

Plasebo ile Certolizumab pegolün karşılaştırıldığı kontrollü randomize bir çalışmada 26. haftada fistül kapanma oranları plasebo grubunda %17 saptanırken Certolizumab pegol grubunda %36 olarak saptandı.

Yapılan çalışmaların ön verilerinde; önceki tedavilerde İnfliksimab’a yanıt veren ancak tedaviye yanıtı kaybolan veya ilaca tolerans gelişen hastalarda Certolizumab pegolün etkili olabileceği düşünölmektedir. İnfliksimab, Adalimumab ve Certolizumab’ın etkinliğini değerlendiren çalışmaların sonuçları genellikle benzerdir, ancak hiçbir çalışma bunları doğrudan karşılaştırmamaktadır.

Certolizumab pegolün plasentadan geçişi İnfliksimab ve Adalimumab’a kıyasla daha az orandadır (144).

2.9.2. Fekal Transplantasyon

Fekal Transplantasyon (FT), sağlıklı bireylerden alınan gaitanın süspansiyon haline getirilerek enema, nazoduodenal/nazojejunal sonda veya endoskopik yöntem ile hasta bireyin intestinal lümenine verilmesidir (146, 147).

Uzun süreli refrakter ÜK'li olgularda yapılan çalışmada FT ile bu olgularda tam remisyon sağlanmış ve kolonoskopik takiplerde remisyonun 13 yıla kadar sürebildiği gösterilmiştir (148).

CH'ta ise FT ile ilgili çalışma sayısı daha azdır ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda FT ile 18 aya kadar tam remisyon bildiren çalışmalar olmakla birlikte, sulfasalazin ve steroid tedavisine refrakter CH olgularında 4 ay süre ile remisyon rapor eden yayınlar da mevcuttur. Özet olarak; İBH'da, FT güvenli bir tedavi gibi görünmekle birlikte, etkinliği konusunda tam bir fikir sahibi olabilmek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (149).

2.9.3. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Cerrahi Tedavi

2.9.3.1. Ülseratif Kolit ve Cerrahi Tedavi

Transanal şekilde kullanılan topikal tedaviler sol kolon ve rektosigmoide sınırlı hastalıkta daha kolay ve efektif uygulanmaktadır. Bu bölgelerin tutulduğu hastalıkta medikal tedavi daha başarılıdır. Pankolit ve sağ kolonun tutulduğu vakalarda, cerrahi gereksinimi daha sık ortaya çıkmaktadır (150, 151).

ÜK vakalarının yaklaşık %25'inde kolektomi ihtiyacı olmaktadır. Kolektomi endikasyonları; medikal tedavi başarısızlığı, medikal tedavinin katlanılmaz yan etkilerinin ortaya çıkması, akut komplikasyonların gelişmesi (fulminan kolit, ciddi kanama, perforasyon, toksik megakolon) ve malignite gelişimini içermektedir. Günümüzde cerrahi seçenekler içinde, ileal poş anal anastomoz (İPAA) altın standart tedavidir. Vakaların %10'dan azında uzun dönemde poş, bir nedenle kullanılamaz hale gelmektedir (152).

2.9.3.2. Crohn Hastalığı ve Cerrahi Tedavi

CH vakalarının yaklaşık %75'i hastalığın herhangi bir döneminde cerrahi tedaviye ihtiyaç göstermektedir. CH'ta cerrahi tedavi küratif değildir (1).

CH'ta cerrahi endikasyonları acil ve elektif olarak ikiye ayrılmaktadır. Acil cerrahi endikasyonları; perforasyon, hemoraji ve toksik megakolonu içermektedir. Elektif cerrahi endikasyonları; fistül (apse olsun ya da olmasın), obstrüksiyon, medikal tedavi başarısızlığı, malignite ve çocuklarda büyüme geriliğini içermektedir (153).

CH'ta cerrahi tedavi sonrası nüks açısından risk faktörleri; penetran/fistülizan hastalık, genç yaş, tanıdan kısa süre sonra ilk cerrahi müdahalenin yapılması ve ileokolonik hastalık olarak sıralanabilir (154).

2.10. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Uzun Dönem Komplikasyonları

ÜK'nın uzun dönem komplikasyonları; displazi, striktür ve kolorektal kanserdir (14).

ÜK tanılı hastaların %10'unda, tekrarlayan inflamasyon epizodları ve kas hipertrofisi nedeniyle benign striktür oluşabilir (14). Striktürler, rektosigmoidde daha sık görülür ve obstrüksiyona neden olabilir. Endoskopik biyopsi ile malignite açısından değerlendirilmelidir. Tekrarlayan obstrüksiyona neden olan veya malignite ekarte edilemeyen striktürlerin cerrahi tedavi endikasyonu bulunmaktadır.

İBH ve Kolorektal Kanser

İBH'lı hastalarda kolorektal kanser (KRK) riskinin arttığına dair genel bir görüş bulunmaktadır. Kolutin süresi ve yaygınlığı, persistan inflamatuvar aktivite, sporadik KRK aile öyküsü ve eşlik eden PSK, kolorektal karsinom için kanıtlanmış risk faktörleridir. Kolorektal karsinom riski, CH'ya kıyasla ÜK'da daha yüksek gözükmektedir. 2001 yılında yayınlanan bir çalışmada ÜK'lı hastalarda KRK için,

10 yılda %2, 20 yılda %8, 30 yılda %18 kümülatif risk saptanmıştır. Coğrafik bölgelere göre KKK riski değişiklik göstermektedir (1).

Hastalık süresi ne olursa olsun kolorektal karsinom için en yüksek risk pankolitli hastalardadır (14, 155). Pankolitli hastalarda semptomların başlangıcından itibaren 8 ile 10 yıl arasında KKK riski artmaya başlamaktadır. Sol tutulumlu ÜK'da displazi ve kolorektal karsinom riski pankolitli hastalarla benzer orandadır ancak risk; hastalığın başlangıcından 15-20 yıl sonra artmaktadır (14).

Kanser oranı erkeklerde daha fazla görülmekte olup risk, hastalığı 45 yaş öncesinde başlayanlar ve takip süresi 10 yılı geçen erkek hastalarda daha fazladır. ÜK ilişkili kanserler en sık rektum ve sigmoid kolondadır. CH ilişkili kanserler ise sağ kolon-rektum arasında eşit oranda dağılır (157).

Crohn hastalarında; anüs skuamöz hücreli karsinom, cilt skuamöz hücreli karsinom, duodenal neoplazi, testiküler karsinom insidansında da artış saptanmaktadır (158).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma KTÜ Tıp Fakültesi etik kurul onayı alınarak yapılan retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. Araştırmaya 18 yaş ve üzerinde bulunan, Ocak 2009-Haziran 2014 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Servisinde yatan ve/veya Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran, ÜK ve CH tanısı mevcut olan ve yeni tanı alan toplam 214 hasta dahil edildi. Hastaların dosyaları taranarak hastalığın tipi, hastaların demografik özellikleri, tedavi için İnfliksımab ve Adalimumab kullanan hastaların bulguları forma aktarıldı. Yaptığımız çalışmadan elde edilen veriler SPSS 13.0 kullanılarak değerlendirildi. Çalışmamızda diğer kullanılan istatistiksel analizler Mann-Whitney U, Student T testi ve Ki-Kare Testi'dir. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Bu olgularda yaş, cinsiyet, tanı, tanı yaşı, hastalık süresi, aile öyküsü, yaşadığı yer, sigara içme öyküsü, ekstraintestinal bulgular, hastalığın tutulum yeri, başlangıç şikayeti, hastalığın komplikasyonları, İBH'ya yönelik aldığı tedaviler incelendi. Hastalar ÜK ve CH olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi, bu hastalar içinde İnfliksımab ve Adalimumab kullanan hastalar kendi içerisinde ikiye ayrılarak tekrar incelendi.

Çalışmamızda hastaların yaş, cinsiyet, yaşadığı bölgeye göre demografik özelliklerinin belirlenmesi, İnfliksımab ve Adalimumab kullanan hastaların özelliklerinin saptanması, tedaviye yanıt oranlarının belirlenmesi amaçlandı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 143'ü Ülseratif Kolit ve 71'i Crohn Hastalığı tanıli toplam 214 hasta dahil edildi.

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanıya göre dağılımı

Hastalığın Tanısı	n(%)
Ülseratif Kolit	143(%66,8)
Crohn Hastalığı	71(%33,2)
Toplam	214(%100)

Çalışmaya dahil edilen Ülseratif Kolit tanıli hastaların yaş ortalaması $48,36\pm 16,6$ ve tanı aldıkları yaş ortalaması $42,4\pm 16,2$ olarak saptandı. Crohn Hastalığı tanıli hastaların yaş ortalaması $40,5\pm 14,5$ ve tanı aldıkları yaş ortalaması $34,2\pm 14$ olarak saptandı. İki grup arasında tanı yaşı ortalaması olarak istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0,000$).

Ortalama hastalık süresi Ülseratif Kolit tanıli hastalarda $5,93\pm 5$ yıl ve Crohn Hastalığı tanıli hastalarda $6,25\pm 5$ yıl olarak saptandı.

Ülseratif Kolit tanıli hastaların 92'si (%64,3) erkek ve 51'i (%35,7) kadın cinsiyete sahipti.

Crohn Hastalığı tanıli hastaların 39'u (%54,9) erkek ve 32'si (%45,1) kadın cinsiyete sahipti.

Çalışmaya dahil edilen hastaların eğitim durumuna göre; ÜK tanıli hastaların 4'ü (%2,8) okur yazar değil, 2'si (%1,4) okur-yazar ancak ilköğretim mezunu değil, 52'si (%36,4) ilköğretim mezunu, 53'ü (%37,1) lise mezunu, 32'si (%22,4) yüksek öğretim mezunu, CH tanıli hastaların 2'si (%2,8) okur yazar değil, 1'i (%1,4) okur-yazar ancak ilköğretim mezunu değil, 24'ü (%33,8) ilköğretim mezunu, 29'u (%40,8) lise mezunu, 15'i (%21,1) yüksek öğretim mezunu olarak belirlendi.

ÜK tanıli hastaların 79'u (%55,2) kentte, 64'ü (%44,8) kırsalda, CH tanıli hastaların 44'ü (%62) kentte, 27'sinin (%38) kırsalda yaşadığı saptandı.

Tablo 4. ÜK ve CH tanılı hastaların demografik özellikleri

		Ülseratif Kolit n (%)	Crohn Hastalığı n (%)
Cinsiyet	Erkek	92(%64,3)	39(%54,9)
	Kadın	51(%35,7)	32(%45,1)
Öğrenim durumu	Okur yazar değil	4(%2,8)	2(%2,8)
	Okur yazar	2(%1,4)	1(%1,4)
	İlköğretim	52(%36,4)	24(%33,8)
	Lise	53(%37,1)	29(%40,8)
	Yüksek öğretim	32(%22,4)	15(%21,1)
Yaşadığı yer	Kent	79(%55,2)	44(%62)
	Kırsal	64(%44,8)	27(%38)

Çalışmaya dahil edilen; ÜK tanılı hastaların 20'sinde (%14) ve CH tanılı hastaların 5'inde (%7) aile öyküsü saptandı. ÜK tanılı hastaların 14'ünde (%9,8) birinci derece akrabalarında ve 6'sında (%4,2) ikinci derece akrabalarında inflamatuvar barsak hastalığı mevcuttu. CH tanılı hastaların 5'inde (%7) birinci derece akrabalarında inflamatuvar barsak hastalığı mevcuttu. CH tanılı hastaların ikinci derece akrabalarında inflamatuvar barsak hastalığı saptanmadı.

Tablo 5. ÜK ve CH tanılı hastaların birinci ve ikinci derece akrabalarında İBH sıklığı

	Ülseratif Kolit n(%)	Crohn Hastalığı n(%)
Birinci derece akraba	14(%9,8)	5(%7)
İkinci derece akraba	6(%4,2)	0(%0)

Çalışmaya dahil edilen ÜK tanılı hastaların 16'sının (%11,2) halen sigara kullanmakta olduğu, 92'sinin (%64,3) hiç sigara kullanmadığı, 35'inin (%24,5) sigarayı bıraktığı saptandı. CH tanılı hastaların 18'sinin (%25,4) halen sigara kullanmakta olduğu, 41'inin (%57,7) hiç sigara kullanmadığı, 12'sinin (%16,9) sigarayı bıraktığı saptandı. İki grup arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,023).

Çalışmaya dahil edilen ÜK tanılı hastaların 27'sinin (%19) sigarayı bıraktıktan sonra ÜK tanısı aldığı saptandı.

Tablo 6. ÜK ve CH hastalarında sigara kullanımı

	Ülseratif Kolit n(%)	Crohn Hastalığı n(%)
Sigara kullanıyor	16(%11,2)	18(%25,4)
Sigara kullanmamış	92(%64,3)	41(%57,7)
Sigarayı bırakmış	35(%24,5)	12(%16,9)

Değerlendirilmeye alınan hastaların ilk tanı konduğunda mevcut olan semptomlarına bakıldığında ÜK' lı hastaların 58'inde (%40,6) karın ağrısı, 27'sinde (%18,9) kronik ishal, 80'inde (%55,9) kanlı ishal, 10'unda (%7) ateş, 60'ında (%42) hematokezya, 20'sinde (%14) kilo kaybı saptandı. CH'lı hastaların 56'sında (%78,9) karın ağrısı, 29'unda (%40,8) kronik ishal, 7'sinde (%9,9) kanlı ishal, 7'sinde (%9,9) ateş, 14'ünde (%19,7) hematokezya, 18'inde (%25,4) kilo kaybı saptandı. Hastaların bir kısmında tanı anında birden fazla semptom bulunmaktaydı.

Tablo 7. ÜK ve CH hastalarının tanı anındaki semptomları

	Ülseratif Kolit n(%)	Crohn Hastalığı n(%)
Karın Ağrısı	58(%40,6)	56(%78,9)
Kronik İshal	27(%18,9)	29(%40,8)
Kanlı İshal	80(%55,9)	7(%9,9)
Ateş	10(%7)	7(%9,9)
Hematokezya	60(%42)	14(%19,7)
Kilo Kaybı	20(%14)	18(%25,4)

Hastalarda, hastalık süresince görülen intestinal komplikasyonlar araştırıldı. ÜK tanılı 4 hastada (%2,8) fistül, 2 hastada (%1,4) apse, 1 hastada (%0,7) perforasyon ve 1 hastada (%0,7) toksik megakolon saptandı. CH tanılı 24 hastada (%33,8) fistül, 14 hastada (%19,7) apse, 2 hastada (%2,8) perforasyon saptandı. CH tanılı hastalarda toksik megakolon saptanmadı.

İki grup arasında fistül ve apse saptanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla p:0,000 ve p:0,000).

Tablo 8. ÜK ve CH tanılı hastalarda intestinal komplikasyonlar

	Ülseratif Kolit n(%)	Crohn Hastalığı n(%)
Fistül	4(%2,8)	24(%33,8)
Apse	2(%1,4)	14(%19,7)
Perforasyon	1(%0,7)	2(%2,8)
Toksik megakolon	1(%0,7)	0(%0)

Hastalar ekstraintestinal bulgular açısından değerlendirildi. ÜK tanılı 38 hastada (%26,6) artrit-artralji, 2 hastada (%1,4) sakroileit, 2 hastada (%1,4) göz tutulumu, 2 hastada (%1,4) PSK saptandı.

CH tanılı 20 hastada (%28,2) artrit-artralji, 3 hastada (%4,2) sakroileit, 1 hastada (%1,4) göz tutulumu, 1 hastada (%1,4) pyoderma gangrenosum, 1 hastada (%1,4) PSK saptandı.

ÜK tanılı hastalarda eritema nodosum ve pyoderma gangrenosum saptanmadı. CH tanılı hastalarda eritema nodosum saptanmadı.

Tablo 9. ÜK ve CH tanılı hastalarda ekstraintestinal bulguların sıklığı

	Ülseratif Kolit n(%)	Crohn Hastalığı n(%)
Artrit-Artralji	38(%26,6)	20(%28,2)
Sakroileit	2(%1,4)	3(%4,2)
Göz tutulumu	2(%1,4)	1(%1,4)
Eritema Nodosum	0(%0)	0(%0)
Pyoderma Gangrenosum	0(%0)	1(%1,4)
Primer Sklerozan Kolanjit	2(%1,4)	1(%1,4)

Hastalık tutulum yeri Montreal sınıflama sistemine göre yapıldı. ÜK tanılı 48 hastada (%33,6) proktit, 54 hastada (%37,8) sol kolon tutulumu, 41 hastada (%28,7) yaygın tutulum/pankolit saptandı.

Tablo 10. Tutulum yerlerine göre ÜK tanılı hastalar

	Ülseratif Kolit n(%)
Proktit	48(%33,6)
Sol kolon tutulumu	54(%37,8)
Yaygın tutulum/Pankolit	41(%28,7)

CH tanılı 34 hastada (%47,9) L1, 9 hastada (%12,7) L2, 28 hastada (%39,4) L3 saptandı.

Tablo 11. Tutulum yerlerine göre CH tanılı hastalar

	Crohn Hastalığı n(%)
L1	34(%47,9)
L2	9(%12,7)
L3	28(%39,4)

CH tanılı hastaların hastalık tipine göre sınıflanmasında 43 hastada (%60,8) inflamatuvar, 16 hastada (%22,5) striktürel, 9 hastada (%12,7) penetran, 3 hastada (%4,2) perianal hastalık saptandı.

Tablo 12. Hastalık tipine göre CH tanılı hastalar

	Crohn Hastalığı n(%)
İnflamatuvar	43(%60,8)
Striktürel	16(%22,5)
Penetran	9(%12,7)
Perianal hastalık	3(%4,2)

ÜK tanılı 4 hastada (%2,8) kolelitiyazis, 6 hastada (%4,2) ürolitiyazis saptandı. CH tanılı 5 hastada (%7) kolelitiyazis, 8 hastada (%11,2) ürolitiyazis saptandı.

Tablo 13. ÜK ve CH tanılı hastalarda ürolitiazis ve kolelitiazis oranı

	Ülseratif Kolit n(%)	Crohn Hastalığı n(%)
Kolelitiazis	4(%2,8)	5(%7)
Ürolitiazis	6(%4,2)	8(%11,2)

ÜK tanılı hastaların 9'unda (%6,3) ve CH tanılı hastaların 2'sinde (%2,8) olmak üzere çalışmaya dahil edilen hastalardan toplam 11 tanesinde DVT öyküsü saptandı.

ÜK tanılı hastaların 5 tanesinde (%3,5) PTE öyküsü saptandı. CH tanılı hastalarda PTE öyküsü saptanmadı.

ÜK tanılı hastaların 24'ünde (%16,8) ve CH tanılı hastaların 11'inde (%15,5) olmak üzere çalışmaya dahil edilen hastalardan toplam 35 tanesinde depresyon öyküsü saptandı.

ÜK tanılı hastaların 2'sinde (%1,4) ve CH tanılı hastaların 12'sinde (%16,9) olmak üzere çalışmaya dahil edilen hastalardan toplam 14 tanesinde kolektomi/ileal rezeksiyon öyküsü saptandı. İki grup arasında kolektomi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,000).

Tablo 14. ÜK ve CH tanılı hastalarda kolektomi/ileal rezeksiyon oranı

	Ülseratif Kolit n(%)	Crohn Hastalığı n(%)
Kolektomi/ileal rezeksiyon	2(%1,4)	12(%16,9)

Hastalar hastalık süresinde aldığı medikal tedavilerine göre incelendiğinde ise ÜK tanılı 140 hastanın (%97,9) mesalazin, 58 hastanın (%40,6) sistemik steroid, 2 hastanın (%1,4) budesonid, 58 hastanın (%40,6) azatiyopurin, 14 hastanın (%9,8) infliksimab ve 6 hastanın (%4,2) adalimumab aldığı öğrenildi.

CH tanılı 65 hastanın (%91,5) mesalazin, 26 hastanın (%36,6) sistemik steroid, 17 hastanın (%23,9) budesonid, 53 hastanın (%74,6) azatiyopurin, 10 hastanın (%14,1) infliksimab ve 9 hastanın (%12,7) adalimumab aldığı öğrenildi.

Budesonid, azatiyopurin ve adalimumab kullanımı açısından her bir ilaç için iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptandı (p değerleri sırasıyla p:0,000, p:0,000 ve p:0,042).

Tablo 15. ÜK ve CH tanılı hastaların, hastalık süresince aldığı medikal tedaviler

	Ülseratif Kolit n(%)	Crohn Hastalığı n(%)
Mesalazin	140(%97,9)	65(%91,5)
Sistemik steroid	58(%40,6)	26(%36,6)
Budesonid	2(%1,4)	17(%23,9)
Azatiyopurin	58(%40,6)	53(%74,6)
İnfliksımab	14(%9,8)	10(%14,1)
Adalimumab	6(%4,2)	9(%12,7)

Tanı anında her iki hastalık grubundan da hiçbir hastaya anti-TNF tedavi başlanmamıştı. 19 hastaya infliksımab ve 11 hastaya adalimumab'ın ilk anti-TNF tedavi olarak verildiği saptandı. Adalimumab başlanan 5 hastaya tedavi değişikliği nedeniyle sonrasında infliksımab başlandığı saptandı. İnfliksımab başlanan 4 hastaya tedavi değişikliği nedeniyle sonrasında adalimumab başlandığı saptandı. Toplamda 24 hastaya infliksımab ve 15 hastaya adalimumab verildiği saptandı.

İnfliksımab alan hastaların 14'ü (%58,3) ÜK ve 10'u (%41,7) CH tanılıydı. Bu hastaların 14'ü (%58,3) erkek ve 10'u (%41,7) kadın cinsiyete mensuptu.

Tablo 16. İnfliksımab alan hastaların tanıya göre dağılımı

	ÜK	CH
İnfliksımab alan hastalar	14(%58,3)	10(%41,7)

Tablo 17. İnfliksımab alan hastaların cinsiyete göre dağılımı

	Erkek	Kadın
İnfliksımab alan hastalar	14(%58,3)	10(%41,7)

İnfliksımab'ın ilk anti-TNF tedavi olarak başlanma endikasyonu 7 hastada (%29,2) fistül, 11 hastada (%45,8) daha önceki aldığı tedavilere yanıtızsızlık, 6 hastada (%25) ankilozan spondilit/enteropatik artrit olduğu saptandı.

Tablo 18. İnfliksimab alan hastaların tedavi endikasyonuna göre dağılımı

	Fistül	Önceki tedavilere yanıtızsızlık	Ankilozan spondilit/ Enteropatik Artrit
İnfliksimab alan hastalar	7 (%29,2)	11 (%45,8)	6 (%25)

İnfliksimab kullanan hastaların 7'sinde (%29,2) yan etki saptandı. 1 hastada (%14,3) fistül yerinde kızarıklık, 3 hastada (%42,9) allerjik reaksiyon /anafilaksi, 1 hastada (%14,3) ekstremitelerde güç kaybı, 1 hastada (%14,3) kilo kaybı, 1 hastada (%14,3) osteomyelit şeklinde yan etkiler saptandı.

Tablo 19. İnfliksimab kullanan hastalarda gözlenen yan etkiler

	Fistül yerinde kızarıklık	Allerjik reaksiyon /anafilaksi	Ekstremitelerde güç kaybı	Kilo kaybı	Osteomyelit
İnfliksimab yan etkisi	1(% 14,3)	3(%42,9)	1(% 14,3)	1(% 14,3)	1(% 14,3)

İnfliksimab alan hastaların 13 tanesinin (%54,2) kontrol kolonoskopi sonucuna ulaşıldı. Bu kolonoskopi raporlarına göre hastaların 9 tanesinin (%64,3) remisyonda olduğu saptandı.

İnfliksimab kullanan hastalar remisyon açısından klinik olarak değerlendirildiğinde, hastaların 18 tanesinde (%75) remisyon sağlandığı, 6 tanesinde (%25) remisyon sağlanamadığı saptandı.

Tablo 20. İnfliksimab kullanan hastalarda remisyon oranı

	Remisyon sağlanan hastalar	Remisyon sağlanamayan hastalar
İnfliksimab kullanan hastalar	18 (%75)	6 (%25)

İnfliksimab kullanan 3 hasta (%13) tedaviye cevapsızlık nedeniyle kolektomiye yönlendirildi.

Adalimumab alan hastaların 6'sı (%40) ÜK ve 9'u (%60) CH tanılıydı. Bu hastaların 8'i (%53,3) erkek ve 7'si (%46,7) kadın cinsiyete mensuptu.

Tablo 21. Adalimumab alan hastaların tanıya göre dağılımı

	ÜK	CH
Adalimumab alan hastalar	6(%40)	9(%60)

Tablo 22. Adalimumab alan hastaların cinsiyete göre dağılımı

	Erkek	Kadın
Adalimumab alan hastalar	8(%53,3)	7(%46,7)

Adalimumab'ın ilk anti-TNF tedavi olarak başlanma endikasyonu 7 hastada (%46,7) fistül, 7 hastada (%46,7) daha önceki aldığı tedavilere yanıtızsızlık, 1 hastada (%6,7) ankilozan spondilit/enteropatik artrit olduğu saptandı.

Tablo 23. Adalimumab alan hastaların tedavi endikasyonuna göre dağılımı

	Fistül	Önceki tedavilere yanıtızsızlık	Ankilozan spondilit/Enteropatik Artrit
Adalimumab alan hastalar	7(%46,7)	7(%46,7)	1(%6,7)

Adalimumab kullanan hastaların 4'ünde (%26,7) yan etki saptandı. 1 hastada (%25) fistül yerinde kızarıklık, 1 hastada (%25) pulmoner tromboemboli, 2 hastada (%50) allerjik reaksiyon /anafilaksi şeklinde yan etkiler saptandı.

Tablo 24. Adalimumab kullanan hastalarda gözlenen yan etkiler

	Fistül yerinde kızarıklık	Allerjik reaksiyon /anafilaksi	PTE
Adalimumab yan etkisi	1(%25)	1(%25)	2(%50)

Adalimumab alan 6 hastanın (%40) kontrol kolonoskopi sonucuna ulaşıldı. Bu kolonoskopi raporlarına göre hastaların 1 tanesinin (%16,7) remisyonda olduğu saptandı.

Adalimumab kullanan hastalar remisyon açısından klinik olarak değerlendirildiğinde, hastaların 11 tanesinde (%73,3) remisyon sağlandığı, 4 tanesinde (%26,7) remisyon sağlanamadığı saptandı.

Tablo 25. Adalimumab kullanan hastalarda remisyon oranı

	Remisyon sağlanan hastalar	Remisyon sağlanamayan hastalar
Adalimumab kullanan hastalar	11(%73,3)	4(%26,7)

Adalimumab kullanan 2 hasta (%13,3) tedaviye cevapsızlık nedeniyle kolektomiye yönlendirildi.

Hastalarımızda saptadığımız diğer bulgular;

- CH tanılı 1 hastada Hermansky Pudlak Sendromu mevcuttu.
- CH tanılı 4 hastanın, apendektomi materyalinden CH tanısı aldığı saptandı.
- ÜK tanılı bir hastada proteinüri nedeniyle yapılan tetkikler sonucunda, rektal biyopsi örneği ile AA tipi amilodiyoz saptandı.
- Bir hastanın SLE tanısı aldıktan 8 yıl sonra CH tanısı aldığı saptandı.
- ÜK tanılı 1 hastada backwash ileitis saptandı.
- 18 yıldır CH tanısı olan bir hastaya anti-TNF tedavi başlanması planlanmasına rağmen hastanın Multiple Skleroz tanısı olması nedeniyle başlanamadı.
- CH tanılı bir hastada jak-2 pozitif polisitemi vera, ÜK tanılı bir hastada jak-2 pozitif esansiyel trombositoz tanısı saptandı.
- ÜK tanılı bir hastada livedo retikularis saptandı.
- ÜK tanılı bir hastada iktiyozis saptandı.
- CH tanılı bir hastada akut nötrofilik dermatoz saptandı.

5. TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastalıkları, gastrointestinal kanalın nedeni bilinmeyen, kronik hastalıklardır. Crohn hastalığı (CH) ve Ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki hastalık grubunu içermektedir (28).

ÜK, rektumun yanı sıra daha proksimaldeki kolon segmentlerini hatta tüm kolonu tutabilen, değişik şiddette, kesintisiz mukozal inflamasyonla giden, relapslar ve arada remisyonlar ile seyredabilen kronik bir hastalıktır (161). CH, orofarinksten anüse kadar tüm gastrointestinal kanalın tam kat (transmural) tutulabildiği ve farklı bölümlerdeki lezyonlar arasında sağlam alanların varlığı ile karakterize, inflamatuvar bir hastalıktır (162).

İBH'nın iki formu olan ÜK ve CH dünyada insidans ve prevalansı giderek artan sağlık sorunlarıdır. Özellikle gelişmiş ülkelerin hastalığı olan İBH, endüstrileşmenin yaygınlaşması ve batı tarzı yaşam alışkanlıklarının (diyet, hijyen gibi) benimsenmesinin de etkisiyle daha önceden hastalığın nadir görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde de sorun olmaya başlamıştır. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika gibi yüksek insidans bölgelerinde ÜK ve CH insidans ve prevalans hızları durağan olmaya doğru giderken, gelişmekte olan ülkelerdeki düşük insidans hızlarının artışı devam etmektedir (163).

Ülkemizde 2001-2003 yılları arasında yapılan çok merkezli bir çalışmada ÜK insidansı 4,4/100000 ve CH insidansı 2,2/100000 olarak saptanmıştır (6).

Çalışmamıza dahil edilen 214 hastanın %66,8'i ÜK ve %33,2'si CH tanılıydı. Bu bulgular ülkemizin epidemiyolojik verileri ile uyumludur.

İBH bimodal yaş dağılımı göstermektedir. Hastalığın ilk piki 15-30 yaşları arasında, ikinci pik ise 50-70 yaş arasında olmaktadır (27). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, tanı yaşı ortalaması ÜK için 42,6±14,6 ve CH için 37,4±12,8 olarak saptanmıştır (6). Çalışmamızda ise tanı yaşı ortalaması ÜK için 42,4±16,2, CH için 34,2±14'ü. Her iki hastalıkta da tek bir yaş aralığında pik saptandı. İki grup arasında tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,000). Çalışmamızda saptanan yaş aralıkları ülkemiz verileri ile uyumludur.

ÜK her iki cinsiyette eşit oranda görülürken, CH kadın cinsiyette daha sık görülmektedir (27). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 1993-2007 yılları arasında izlenen 702 İBH vakasının retrospektif değerlendirilmesi yapılmış, bu hastalarda erkek/kadın oranı ÜK için 1,2/1 ve CH için 1,6/1 olarak saptanmıştır (159). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %61,2'si erkek ve %38,8'i kadındı. Çalışmamızda erkek /kadın oranı ÜK için 1,8/1, CH için 1,2/1'di. İki grup arasında erkek/kadın oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,184).

İBH kentte yaşayanlarda kırsalda yaşayanlara göre daha sık görülmektedir. Eğitim durumu açısından değerlendirildiğinde ise eğitim düzeyi yüksek olan kişilerde daha sık görülmektedir (27).

Ülkemizde 1960-1969 yılları arasındaki toplam 60 olgunun değerlendirildiği "Diseases of the Colon and Rectum" çalışmasında olguların %88,4'ünün kentte, %11,6'sının kırsalda yaşadığı saptandı (159). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise ÜK tanılı hastaların %58'inin lise veya yüksek öğrenim mezunu, CH tanılı hastaların %55'inin lise veya yüksek öğrenim mezunu olduğu saptandı. Aynı çalışmada ÜK tanılı hastaların %75'i kentte, %25'i kırsalda; CH tanılı hastaların %78'i kentte, %22'si kırsalda yaşamaktaydı (6).

Çalışmamıza dahil edilen ÜK tanılı hastaların %55,2'si kentte, %44,8'i kırsalda ve CH tanılı hastaların %62'si kentte, %38'i kırsalda yaşamaktaydı. İki grup arasında yaşadığı yer açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,349). Çalışmamıza dahil edilen hastalar eğitim durumu açısından değerlendirildiğinde ise; ÜK'lı hastaların %59,5'inin lise veya yüksek öğretim mezunu, CH'lı hastaların %61,9'unun lise veya yüksek öğretim mezunu olduğu saptandı. Bu bulgu literatür ile uyumlu saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen bu bulgular sonucunda hem ÜK'nın hem de CH'nın kent yaşamı ve yüksek öğrenim düzeyi ile pozitif bir ilişki gösterdiği düşünülmektedir.

Sigara kullanımı, ÜK gelişmesini önleyici bir faktördür (3). Yapılan çok sayıda çalışmada sigarayı bırakan kişilerde ÜK gelişme riskinin arttığı saptanmıştır (4).

Sigara içimi CH'nın klinik seyrini olumsuz etkileyen önemli bir risk faktörüdür. Benzer şekilde sigara içenlerde nüks riski, içmeyenlere oranla en az iki kat daha fazla görülür. Ayrıca sigara içiminin cerrahi sonrası hastalığın nüksü

açısından da bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada halen sigara içiyor olmanın geç başlangıçlı (≥ 40 yaş) hastalık ile ilişkili olduğu ve bu hastaların daraltıcı (fibrostenotik) veya fistülizan (penetran) tip CH gelişimine daha yatkın olduğu bildirilmiştir. Bu verilere rağmen, farklı toplumlarda yapılan, sigara içiminin CH seyri üzerinde olumsuz bir etkisinin gözlenmediği çalışmalar da vardır. Bu durum, genetik zeminin çevresel faktörler ve alışkanlıklar üzerinde belirleyici olabileceği görüşüyle açıklanmıştır (162).

Çalışmamızda ÜK'lı hastaların %11,2'sinin halen sigara kullanmakta olduğu, %64,3'nün hiç sigara kullanmadığı, %24,5'inin sigarayı bıraktığı, CH tanılı hastaların %25,4'nün halen sigara kullanmakta olduğu, %57,7'sinin hiç sigara kullanmadığı, %16,9'unun sigarayı bıraktığı öğrenildi. İki grup arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0,023$). ÜK'lı hastaların ise %19'unun sigarayı bıraktıktan sonra ÜK tanısı aldığı saptandı. Bu bulgulara göre ÜK hastalarının sigarayı bırakınca nüksle karşımıza gelebileceği düşünülebilir.

Aile öyküsü, İBH için önemli bir risk faktörüdür (27). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ÜK tanılı hastaların %4,4'ünde ve CH tanılı hastaların %8,3'ünde İBH açısından aile öyküsü saptanmıştı (6). Ülkemizde 1979 yılında yapılan başka bir çalışmada ise tüm İBH'lı hastaların %4,4'ünde aile öyküsü saptanmıştır (159). CH'nın davranış paterninin ve lokalizasyonunun birinci derece akrabalarda benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir. Askenazi Yahudilerinin kendileriyle aynı bölgede yaşayan ve Yahudi olmayan popülasyona göre 2-4 kat daha fazla İnflamatuvar barsak hastalıklarına yakalanma riskine sahip olmaları genetik zeminin önemli bir belirleyici olduğuna işaret etmektedir (164).

Çalışmamızda ise ÜK tanılı hastaların %14'ünde, CH tanılı hastaların %7'sinde aile öyküsü saptandı. Bu bulgu, bölgemizde akraba evliliği sık görülmesi nedeniyle olabilir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada İBH'lı hastalar tutulum yerine göre sınıflandırıldığında; ÜK'lı hastaların %31'inde proktit, %36'sında sol tutulum, %33'ünde pankolit, CH'lı hastaların %27'sinde L1, %26'sında L2 ve %42'sinde L3 tutulum saptanmış (6).

Çalışmamızda ÜK tanılı hastaların %33,6'sında proktit, %37,8'sinde sol tutulum, %28,7'sinde yaygın tutulum/pankolit saptandı. CH tanılı hastalar tutulum

yeri açısından Montreal sınıflamasına göre değerlendirildiğinde %47,9'unda L1, %12,7'sinde L2, %39,4'ünde L3 tutulum saptandı. CH tanılı hastaların hastalık tipine göre sınıflandırılmasında ise %60,8'inde inflamatuvar, %22,5'inde striktürel, %12,7'sinde penetran, %4,2'sinde perianal hastalık saptandı. Her iki hastalıkta tutulum yerleri literatür ile uyumludur.

Ülseratif kolitte başlangıç semptomları genellikle karın ağrısı, kanlı ve/veya mukuslu ishaldir (160). Bazı hastalar konstipasyon, ateş, eklem ağrısı veya kilo kaybı gibi farklı yakınmalarla da başvurabilirler. Hastalar genellikle yavaş yavaş ve aralıklı ortaya çıkan, ancak zamanla şiddeti artan yakınmalarla başvururlar. Yakınmalar ve klinik bulgular hastadan hastaya farklı olabileceği gibi, aynı hastada birçok etkene bağlı olarak da değişkenlik gösterebilir (161). Crohn hastalığında en belirgin başlangıç semptomları ishal, karın ağrısı ve kilo kaybıdır (20). 1397 ÜK hastanın dahil edildiği bir çalışmada en sık yakınmalar ishal (%93) ve dışkıda kan (%96) olarak bildirilmiştir. Hafif veya orta derecede karın ağrısı hastaların %55'inde, ciddi derecede karın ağrısı hastaların %4'ünde bildirilmiştir. ÜK tanılı 1705 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada en sık şikayetler dışkıda kan (%92) ve ishal (%66) olarak bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmaya 507 ÜK tanılı ve 195 CH tanılı hasta dahil edilmiş. Bu hastaların %91,2'sinde kanlı ishal/hematokezya, %14'ünde karın ağrısı, %6'sında kilo kaybı, %2,2'sinde ateş olduğu bildirilmiştir (161).

Çalışmamıza dahil edilen hastalar tanı anındaki semptomlarına göre değerlendirildiğinde; ÜK'te en sık görülen 3 semptom hastaların %55,9'unda kanlı ishal, %42'sinde hematokezya, %40,9'unda karın ağrısı olarak saptandı. CH'ında en sık görülen 3 semptom hastaların %78,9'unda karın ağrısı, %40,8'inde kronik ishal, %25,4'ünde kilo kaybı olarak saptandı. Hastalarımızdan elde ettiğimiz bu bulgular literatür ile uyumludur.

İBH'nın en sık görülen ekstraintestinal bulgusu artrittir. Hastaların yaklaşık %20'sinde saptanmaktadır (99). ÜK'da ekstraintestinal bulgular hastalığın başlangıcında kolonik yakınmalar ile birlikte veya bunlar olmaksızın görülebilir, sonradan hastalığın seyrinde de ortaya çıkabilir. Ekstraintestinal tutulumlar bazen kliniğe ilk başvuru nedeni olabilir. Eritema nodosum, perikardit, cilt vaskülit ve bronşiolit nedeniyle izlenip yıllar sonra ÜK tanısı alan olgular sunulmuştur.

Uzakdođu kaynaklı yayınlarda ekstraintestinal tutulumlar %14 oranında rapor edilmiştir (161).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada hem ÜK hem de CH tanılılarda en sık saptanan ekstraintestinal bulgu artritir. Aynı çalışmada ÜK'luların %5,6'sında, CH'luların %11,1'inde artrit saptanmıştır (6).

Çalışmamızda hastalarda en sık saptanan ekstraintestinal bulgu artrit-artraljiydi. Çalışmamızda ÜK'luların %26,6'sında, CH'luların %28,2'sinde artrit-artralji saptandı.

TNF, İBH dahil pek çok hastalıkta anahtar role sahip bir proinflamatuvar sitokindir. Crohn hastalığı ve Ülseratif kolit tanısı alan hastaların inflame barsaklarında yüksek TNF konsantrasyonu tespit edilmiştir. İBH olan kişilerin gaita ve mukozalarında TNF konsantrasyonları ile klinik hastalık aktivitesi arasında uyumluluk olduğu gösterilmiştir.

İnfliksımab ve adalimumab, konvansiyonel tedavilere dirençli veya bu tedavileri tolere edemeyen CH ve ÜK tedavisinde kullanılmaktadır (9). Bu amaçla İnfliksımab (0-2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg, daha sonra 8 haftada bir 5 mg/kg iv), Adalimumab (başlangıçta 160 mg, 2. haftada 80 mg, daha sonra 2 haftada bir 40 mg sc) olarak kullanılmaktadır. İndüksiyon tedavisine yanıt alınan vakalarda tedavi idame dozunda sürdürülmelidir (166).

ÜK hastalarının tedavisinde de İnfliksımab etkinliğini araştıran kontrollü çalışmalar her geçen gün artmaktadır. İlk olarak Sands ve arkadaşlarının yapmış olduğu küçük bir çalışmada, plasebo ile tedavi edilen 3 hastanın sadece birinde tek doz İnfliksımab infüzyonundan 2 hafta sonra, steroid dirençli 8 ÜK hastasının ise 4 tanesinde tedavi başarısı gözlenmiştir. Bunu takiben Probert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise steroide dirençli ÜK hastalarında, İnfliksımab ile plasebo arasında 6 haftalık tedavi ile remisyon oranlarında istatistiksel farklılık bulunmamıştır (%39 ve %30) (165).

İnfliksımab ile ilgili geniş çalışmalar bu iki çalışmayı takip eden ACT1 ve ACT2 çalışmalarıdır. Çalışmalar 5-ASA, kortikosteroidler ve immunsupresiflere dirençli, aktif Ülseratif kolitli 728 hasta üzerinde yapılmıştır. ACT-1 çalışmasında hastalar 5 mg/kg İnfliksımab, 10 mg/kg İnfliksımab ve plasebo gruplarına ayrılmıştır. İnfliksımab 0., 2., 6. haftalarda, sonrasında ise 8 haftada bir olmak üzere 46 hafta

süre ile verilmiştir. Hastalar 54 hafta boyunca takip edildikten sonra, klinik yanıt Mayo skorunda en az 3 puan ve en az %30 azalma olarak belirlenmiştir. ACT-2 çalışmasında hastalar 5 mg/kg İnfliksimab, 10 mg/kg İnfliksimab ve plasebo gruplarına ayrılmıştır. Hastalara 0., 2., 6. haftalarda, sonrasında ise 8 haftada bir olmak üzere 22 hafta süre ile İnfliksimab verildikten sonra 30 hafta süre ile takip edilmiştir. Klinik yanıt ACT-1 çalışmasında olduğu gibi Mayo skorunda en az 3 puan ve en az %30 azalma olarak belirlenmiştir. Her iki çalışmadan elde edilen ortak sonuçlar; klinik remisyon ve endoskopik iyileşme İnfliksimab grubunda daha fazla iken ciddi yan etki spektrumu plasebo ve İnfliksimab gruplarında benzer bulunmuştur. ACT-1’de yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesen hasta sayısı plasebo ve İnfliksimab gruplarında benzer iken, ACT-2’de yan etki nedeniyle tedaviyi kesen hasta sayısının plasebo grubundan daha fazla olduğu gözlenmiştir (165).

Antibiyotik ve azatiyopürin tedavisine rağmen aktif fistülizan hastalığı devam eden CH’lılar biyolojik ajanlarla tedavi edilmelidir. İnfliksimab ile yapılan çalışmaların sonuçlarına göre bu ilaçla tedavi edilen fistülizan CH’lı vakaların %46-55’inde tam remisyon elde edilebilmektedir. İnfliksimab tedavisine yanıt 4. haftada ortaya çıkmaya başlamasına rağmen yeterli fayda sağlaması için geçen süre ortalama 3 aydır. Fistülizan Crohn hastalığında Adalimumab’ın etkinliğini değerlendiren CHARM çalışmasında 56. hafta sonunda fistül kapanma oranları Adalimumab grubunda %33, plasebo grubunda %13 olarak saptanmıştır (166).

ACCESS çalışmasında en az bir drene fistülü olan 67 Crohn hastasında adalimumabın fistül kapanmasındaki etkinliği değerlendirilmiştir. 24.hafta sonunda hastaların %40’ında fistüller tamamen kapanmıştır. Anti TNF tedavi almamış hastalarda fistül iyileşme oranı daha önce İnfliksimab kullanmış olanlara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (%60’a %28) (9).

CH’lılarda yapılan SONIC adlı çalışmada 26 hafta süreyle azatiyopürin+ plasebo (n:170), İnfliksimab+plasebo (n:169) ve İnfliksimab+azatiyopürin (n:169) tedavisi uygulanan 3 ayrı hasta grubunda tam mukozal iyileşme oranları sırası ile %16, %30 ve %44 bulunmuştur. İnfliksimab+azatiyopürin kombinasyonu, tek başına İnfliksimab tedavisine göre daha etkili görünmekteyse de aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (166). İnfliksimab ile tedavi edilmekte olan CH’lılarda tedavinin sonlandırılması konusunda yapılmış olan az sayıda çalışma mevcuttur.

İnfliksımab ile tedavi edilen hastaların 55 ay izlendiği Leuven kohort çalışmasında, başlangıçta İnfliksımab tedavisine cevap veren hastaların %63'ünün 55. ay sonunda remisyonunda olduğu ve remisyonunda olan hastaların %20'sinde İnfliksımab tedavisi kesilmiş olmasına rağmen remisyonunda kalmayı sürdürdükleri görülmüştür (166).

Yapılan başka bir çalışmada İnfliksımab ve azatiyopürin kombinasyonu ile en az bir yıl süreyle remisyonunda kalan, 6 ay ve daha fazla süre steroid kullanımına ihtiyaç duymayan hastalar prospektif olarak izlenmiş ve İnfliksımab tedavisine son verilmesini takip eden 1. yılın sonunda hastaların %50'sinde nüks görülmüştür. Bu bulgu İnfliksımab tedavisinin rutin olarak kesilmesinin uygun bir yaklaşım olmadığını göstermektedir (166).

Adalimumab, TNF- α 'ya karşı oluşturulan, tamamen insan kaynaklı rekombinant bir monoklonal antikodur. TNF- α 'nın eriyebilen ve transmembran formlarına spesifik ve yüksek afinite göstererek bağlanır ve böylece onun reseptörlere bağlanmasını inhibe eder. Ülseratif kolitte Reinisch ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasına kadar Adalimumab ile ilgili çalışmalar daha çok steroid ve immünsüpresiflere cevap vermeyip de İnfliksımab kullanan ve ona da cevap alınamayan az sayıda olgu üzerinedir. Son çalışma dışında en fazla olgunun bulunduğu Afif W. ve arkadaşlarının çalışmasında (13'ü daha önce İnfliksımab kullanmış toplam 20 hasta) 8. haftada %25 ve 24. haftada %50 klinik cevap gözlenmiş, klinik remisyon ise 24. haftada %20 olarak bulunmuştur. Adalimumab ile ilgili bir diğer çalışma daha önce İnfliksımab kullanıp da cevapsız olan hastalarda yapılan çalışmadır. Tamamına yakınının İnfliksımab öncesi diğer immünsüpresif tedavileri(azatiyoprin, 6-merkaptopürin, siklosporin-A) de kullandığı 30 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada 4. ve 12. haftalarda elde edilen klinik cevap sırasıyla %53 ve %60 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada aynı haftalarda elde edilen klinik remisyon oranları sırasıyla %10 ve %27 bulunmuştur. Çalışmada Adalimumab tedavisi hastaların yarısında 48 hafta sürdürülmüş olup, 12. haftada klinik cevap elde edilen tüm hastalarda kolektomi ihtiyacı olmadığı ortaya konmuştur (165). Yapılan çalışmalara göre adalimumab; CH'nın hem remisyon indüksiyonunda, hem de idame tedavisinde plaseboya göre etkin görünmektedir (122).

EXTEND çalışmasında, Adalimumab ile düzenli olarak 12 ve 52 hafta süreyle tedavi edilen Crohn hastalarının sırasıyla %28'inde ve %24'ünde tam

mukoza iyileşme sağlandığı bildirilmiştir. Daha önce bir biyolojik ajanla tedavi görmemiş hastalarda veya İnfliksimab tedavisine cevabı azalan veya kaybolan vakalarda Adalimumab kullanılabilir (166).

Çalışmamızda İnfliksimab'ın ilk anti-TNF tedavi olarak başlama endikasyonu hastaların %45,8'inde daha önceki aldığı tedavilere yanıtızsızlık olarak saptandı. Adalimumab'ın da ilk anti-TNF tedavi olarak başlama endikasyonu hastaların %46,7'sinde daha önceki aldığı tedavilere yanıtızsızlık olarak saptandı. Çalışmamızda İnfliksimab alan hastaların %75'inde klinik olarak remisyon saptandı. Çalışmamızda Adalimumab alan hastaların %73,3'ünde klinik olarak remisyon saptandı. Hastalarımızın çoğunda uzun süreli anti TNF kullanımı mevcuttu, klinik remisyon oranlarının çalışmamızda bu nedenle literatüre göre yüksek saptandığı düşünülebilir.

İBH tedavisinde kullanılan tüm anti- TNF tedaviler benzer yan etki profiline sahiptir. Başta tüberküloz olmak üzere intrasellüler patojenler ile artmış enfeksiyon riski, diğer fırsatçı enfeksiyonlar, otoimmün olaylar, infüzyon ve enjeksiyon yeri reaksiyonları en sık bildirilen yan etkilerdir. Nadir yan etkiler olarak nörolojik hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği, kanser ve lenfoma bildirilmiştir. Enjeksiyon yeri reaksiyonları sık görülen yan etkilerdendir. Çoğu zaman kendiliğinden geriler ve ilacın kesilmesine neden olmaz. Ciddi infüzyon reaksiyonları nadir görülmektedir; fakat görüldüğü zaman ilaç kesilmelidir (9).

İnfliksimab tedavisi hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilir. Akut veya gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda İnfliksimab'a karşı antikor gelişebilir. Bu antikorum gelişimi; infüzyon reaksiyonları görülmesine, ilacın etkisinin azalmasına ve etki süresinin kılmasına neden olur. İnfliksimab tedavisinde akut infüzyon reaksiyonu tipik olarak ilacın verilmesinden 1-2 saat sonra ortaya çıkar ve baş ağrısı, kulak çınlaması, bulantı, enjeksiyon yerinde eritem, kaşıntı, ateş, titreme, göğüs ağrısı, öksürük ve dispne görülebilir. Gecikmiş infüzyon reaksiyonları infüzyondan 3-15 gün sonra ortaya çıkar ve miyalji, artralji, ateş, deri döküntüsü, ürtiker, kaşıntı, disfaji ve baş ağrısı gibi serum hastalığına benzer belirtiler görülür. Bu belirtiler genellikle kendi kendine geçer ve kortikosteroid tedavisine nadiren gerek duyulur (166).

Çalışmamızda İnfliksimab kullanan hastaların %29,2'sinde yan etki saptandı. Bu grupta en sık görülen yan etkinin allerjik reaksiyon/anaflaksi olduğu saptandı. Adalimumab kullanan hastaların %26,7'sinde yan etki saptandı. Bu grupta da en sık görülen yan etkinin allerjik reaksiyon/anaflaksi olduğu saptandı. Bu bulgular literatür ile uyumlu saptanmıştır.

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. İBH'nın bölgemizdeki demografik özelliklerinin saptanması, bu hastalar içerisinde anti-TNF kullanan hastaların özelliklerinin belirlenmesi, bu verilerin literatüre yardımcı olabilmesi için daha çok sayıda hastayı içeren prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.



6. SONUÇ

Çalışmamıza Ocak 2009-Haziran 2014 arası KTÜ Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran ve/veya Gastroenteroloji Servisinde yatan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar;

- Toplumda ÜK, CH'na göre daha sık saptanmaktadır.
- Hem ÜK hem de CH, erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir.
- Hem ÜK hem de CH kentte yaşayanlarda daha sık görülmektedir.
- Hem ÜK hem de CH lise ve yüksek öğrenim mezunlarında daha sık görülmektedir.
- Sigara kullanımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
- ÜK hastaları sigarayı bıraktıktan sonra nüksle karşılaşmaya gelebilir.
- ÜK'in en sık tutulumu proktit ve sol kolon şeklindedir.
- CH'nın en sık tutulumu Montreal sınıflamasına göre L1'dir.
- Hem ÜK hem de CH'ta en sık görülen ekstraintestinal bulgu artrit-artraljidir.
- ÜK'da tanı anında en sık saptanan semptomlar kanlı ishal, hematokezya ve karın ağrısıdır.
- CH'ta tanı anında en sık görülen semptomlar karın ağrısı, kronik ishal ve kilo kaybıdır.
- Fistül CH'lı hastalarda daha sık görülmekte olup iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptandı.
- Hem İnfliksimab hem de Adalimumab başlanması için en sık endikasyonun, önceki aldığı tedavilere yanıtızsızlık olduğu saptandı.
- Hem İnfliksimab hem de Adalimumab alan hastalarda, bu tedavileri almayan hastalara göre daha yüksek oranda aile öyküsü saptandı.

- Hem İnfliksimab hem de Adalimumab alan hastalarda benzer oranlarda tedaviye yanıt oranı saptandı.
- Yaptığımız bu çalışma retrospektif ve az sayıda hasta ile yapılan bir çalışmadır. Bu konular ile ilgili güncel klinik uygulamaya etkisi açısından randomize ve daha çok sayıda hastayı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.



9. KAYNAKLAR

1. Latella G, Papi C, Crucial steps in the natural history of inflammatory bowel Disease, World J Gastroenterology 2012 August 7; 18(29): 3790-99.
2. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A, Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases, Gastroenterology 2011;140:1785–94.
3. Mark A Peppercorn, MD, Adam S Cheifetz, MD, Definition, epidemiology, and risk factors in inflammatory bowel disease, www.uptodate.com 24.06.2015 .
4. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 2004;126(6):1504-17.
5. Molodecky NA, Soon I S, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology 2012; 142:46.
6. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Members of the Turkish IBD Study Group. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. J Clin Gastroenterology 2009;43:51-7.
7. Friedman S, Blumberg R, Harrison principles of internal medicine, Çeviren Ünsal B, cilt 2, 17. baskı, Biberoglu K, İzmir, Nobel Tıp Kitabevi, 2013, s:1886-99.
8. Reinecker HC, Steffen M, Witthoef T, Pflueger I, Schreiber S, Mac Dermott RP, et al. Enhanced secretion of tumour necrosis factor alpha, IL-6, and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Clin Exp Immunol 1993;94(1):174-81.
9. Bıçakçı E, Atug O, İnflamatuar Barsak Hastalıkları Tedavisinde Biyolojik Ajanlar, Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi İBH Özel Sayısı 2012, Cilt:5 Sayı:3, s:106-11.
10. Danese S. Mechanisms of action of infliximab in inflammatory bowel disease: an anti-inflammatory multitasker. Dig Liv Dis 2008;40 Suppl 2:S225-8.(abstract)
11. Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. Clin Pharmacokinet 2007;46(8):645-60.
12. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. Inflammatory bowel disease: a global perspective. Munich, Germany: World Gastroenterology Organisation (WGO); 2009.

13. Akpınar H, İç Hastalıkları, Cilt 2, 1. Baskı, Erol Ç, Ankara, MN Medikal&Nobel Tıp Kitabevi 2008, s:3011-23.
14. Peppercom Mark A, Kane Susanda K, Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of ulcerative colitis in adults, www.uptodate.com, 24.06.2015.
15. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A:5A.
16. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:1247.
17. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5- aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317:1625.
18. Sheth SG, Lamont JT, Toxic megacolon, www.uptodate.com, 30.06.2015.
19. Danovitch SH. Fulminant colitis and toxic megacolon. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18:73.
20. Ataseven H., İnflamatuar Barsak Hastalığı, Güncel Gastroenteroloji Dergisi, Mart 2006, 10/1, sf:94-7.
21. Pepcorn M, Kane Susanda V, Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults, www.uptodate.com, 24.06.2015.
22. 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.
23. Burgmann T, Clara I, Graff L, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis- - how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:614.
24. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991; 100:350.
25. Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, et al. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962- 87: a sixf old increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:609.
26. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, et al. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993:incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000; 46:336

27. Kılıç ZMY, Uysal S, Nadir I, İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Etyopatogenez, Güncel Gastroenteroloji Dergisi, Mart 2007, 11/1, sf:34-9.
28. Göktürk S, Karaca Ç, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Epidemiyolojisi, Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi İBH Özel Sayısı 2012, Cilt:5 Sayı:3, s:11-6.
29. Mayberry J F, Judd D, Smart H, et al. Crohn' s disease in Jewish people-an epidemiological study in south- east Wales. *Digestion* 1986; 35:237.
30. Lewis J D, Aberra FN, Lichtenstein GR, et al. Seasonal variation in flares of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126:665.
31. Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, Mendeloff AI. Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn' s disease. *Dig Dis Sci* 1984; 29:913.
32. Roth MP, Petersen GM, McElree C, et al. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 97:900.
33. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut* 2012; 61:1686.
34. Gilat T, Grossman A, Fireman Z, et al. Inflammatory bowel disease in Jews. *Front Gastrointest Res* 1986;11:135.
35. Niv Y, Abukasis G. Prevalence of ulcerative colitis in the Israeli kibbutz population. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13:98.
36. Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, Mendeloff AI . Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn' s disease. *Dig Dis Sci* 1984; 29:913.
37. Hiatt RA, Kaufman L. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a defined northern California population. *West J Med* 1988; 149:541.
38. 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.
39. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 324:84.
40. Peeters M, Nevens H, Baert F, et al. Familial aggregation in Crohn' s disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996; 111:597.
41. Bayless T M, Tokayer AZ, Polito J M 2nd, et al. Crohn' s disease:concordance for site and clinical type in affected family members-potential hereditary influences. *Gastroenterology* 1996; 111:573.

42. Scott B Snapper, MD, PhD, Daniel K Podolsky, MD Genetic factors in inflammatory bowel disease,.www.uptodate.com, 24.06.2015.
43. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988; 29:990.
44. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ . Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996; 312:95.
45. Orholm M, Binder V, Sørensen T I, et al. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:1075.
46. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, et al. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long- term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003; 124:1767.
47. 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.
48. Silverstein MD, Lashner BA, Hanauer SB, et al. Cigarette smoking in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:31.
49. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 98:1123.
50. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre J P. Smoking cessation and the course of Crohn's disease:an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120:1093.
51. Sezgin O, Tedaviye Refrakter Ülseratif Kolite Yaklaşım, Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi İBH Özel Sayısı 2012, Cilt:5 Sayı:3, s:94-01.
52. Glassman MS, Newman LJ, Berezin S, Gryboski J D. Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:838.
53. Tragnone A, Valpiani D, Miglio F, et al. Dietary habits as risk factors for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:47.
54. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. *Epidemiology* 1992; 3:47.
55. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:154.

56. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2016.
57. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2013; 145:970.
58. Ünal HÜ, Fırat D, İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Nutrisyon, Güncel Gastroenteroloji Dergisi, Haziran 2012, 16/2, sf:166-70.
59. Altun R, Özden A, İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Diyet, Güncel Gastroenteroloji Dergisi, Aralık 2014, 18/4, sf:1-4.
60. Bektaş M, Gastroenterolojik Hastalıklar ve Fiziksel Aktivite, Türkiye Klinikleri Fiziksel Aktivite ve Sağlık Özel Sayısı, 2015, Cilt:1 Sayı:1, sf:47-53.
61. Chan SS, Luben R, Olsen A, et al. Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study) . *Am J Gastroenterol* 2013; 108:575.
62. Mendall MA, Gunaseker a AV, John BJ, Kumar D. Is obesity a risk factor for Crohn's disease? *Dig Dis Sci* 2011; 56:837.
63. Desreumaux P, Ernst O, Geboes K, et al. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn' s disease. *Gastroenterology* 1999; 117:73.
64. Carrière J, Arlette Darfeuille-Michaud, Hang Thi Thu Nguyen, Infectious etiopathogenesis of Crohn's disease, *World Journal of Gastroenterology* 2014 September 14; 20(34): 12102-17.
65. Kantarçeken B, İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Etiyopatogenez, Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi İBH Özel Sayısı 2012, Cilt:5 Sayı:3 Sayfa:17-29.
66. Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, Debose R, Barr N, Laine L. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2010;55(4):1059-65.
67. Sokol H, Seksik P, Rigottier-Gois L, Lay C, Lepage P, Podglajen I, et al. Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(2):106-1.
68. Mann EA, Saeed SA. Gastrointestinal infection as a trigger for inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28(1):24-9.
69. Davis MK. Breastfeeding and chronic disease in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:125.

70. Koletzko S, Sherman P, Corey M, et al. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. *BMJ* 1989; 298:1617.
71. Card T, Logan RF, Rodrigues LC, Wheeler J G. Antibiotic use and the development of Crohn's disease. *Gut* 2004; 53:246.
72. Wurzelmann J I, Lyles CM, Sandler RS. Childhood infections and the risk of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1994; 39:555.
73. Shaw SY, Blanchard J F, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:2133.
74. Virta L, Auvinen A, Helenius H, et al. Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease—a nationwide, register-based Finnish case-control study. *Am J Epidemiol* 2012; 175:775.
75. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1728.
76. Bankar RN, Dafre CO, Köhnke A, Babu PS. Ulcerative colitis probably associated with isotretinoin. *Indian J Gastroenterol* 2006; 25:171.
77. Reniers DE, Howard J M. Isotretinoin-induced inflammatory bowel disease in an adolescent. *Ann Pharmacother* 2001; 35:1214.
78. Crockett SD, Porter CQ, Martin CF, Sandler RS and Kappelman MD, Isotretinoin Use and the Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Case–Control Study, *AM J Gastroenterology*, 2010 September; 105(9): 1986-93.
79. Margolis DJ, Fanelli M, Hoffstad O, Lewis J D. Potential association between the oral tetracycline class of antimicrobials used to treat acne and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2610.
80. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37:668.
81. Cornish J A, Tan E, Simillis C, et al. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2394.
82. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012; 143:1199.
83. García Rodríguez LA, González-Pérez A, Johansson S, Wallander MA. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:309.

84. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, et al. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gut* 1999; 45:218.
85. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45:1464.
86. Atıg Ö., et al, Apendektominin ülseratif kolit gelişimine karşı koruyucu etkisi: Tek merkezli vaka kontrol çalışması, *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2008, 7(3), sf:148-51.
87. Andersson RE, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis (letter). *N Engl J Med* 2001; 345:223.
88. 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.
89. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:122.
90. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Pan A, et al. Association between depressive symptoms and incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis: results from the Nurses' Health Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:57.
91. Li J, Nørgård B, Precht DH, Olsen J. Psychological stress and inflammatory bowel disease: a follow-up study in parents who lost a child in Denmark. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1129.
92. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1213.
93. Singh S, Graff LA, Bernstein CN. Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1298.
94. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. Sleep duration affects risk for ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:1879.
95. Ali T, Madhoun MF, Orr WC, Rubin DT. Assessment of the relationship between quality of sleep and disease activity in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:2440.
96. Snapper SB, Podolsky DK. Immune and microbial mechanisms in the pathogenesis of inflammatory bowel disease, www.uptodate.com, 24.06.2015.
97. Racine A, Cuerq A, Bijon A, et al. Isotretinoin and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A French Nationwide Study, *Am J Gastroenterology*, 2014 April; 109(4): 563-9.

98. 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.
99. Monsén U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:711.
100. Peeters H, Vander Cruyssen B, Laukens D, et al. Radiological sacroiliitis, a hallmark of spondylitis, is linked with CARD15 gene polymorphisms in patients with Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1131.
101. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemelä SE, et al. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37:71.
102. Semeao EJ, Stallings VA, Peck SN, Piccoli DA. Vertebral compression fractures in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112:1710.
103. Peppercorn M A, Cheifetz AS, Dermatologic and ocular manifestations of inflammatory bowel disease, www.uptodate.com, 30.06.2015.
104. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87:281.
105. Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med* 1985; 55:173.
106. Agarwal A, Andrews JM. Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:563.
107. Friedman G, Bitton A, Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease, www.uptodate.com, 30.06.2015.
108. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995; 332:924.
109. Mendes FD, Levy C, Enders FB, et al. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:344.
110. Stricker BH. *Drug-Induced Hepatic Injury*, 2nd ed, Elsevier, New York 1992.
111. Gisbert JP, Luna M, González-Lama Y, et al. Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 786 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:1106.
112. Levesque BG, Cipriano LE, Chang SL, et al. Cost effectiveness of alternative imaging strategies for the diagnosis of small-bowel Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:261.

113. Farrell R J, Peppercorn M A, Overview of the medical management of severe or refractory Crohn disease in adults, www.uptodate.com, 30.06.2015.
114. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 2011; 60:937.
115. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; 53:542.
116. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2272.
117. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP, IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53 Suppl 5:V1.
118. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:381S.
119. Savaş N, İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Kardiyopulmoner Komplikasyonları, *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, Aralık 2013, 17/1, sf:339-43.
120. Roy MA, Endoscopic diagnosis of inflammatory bowel disease, www.uptodate.com, 24.06.2015.
121. Çetinkaya M, Üzerk H, Ülseratif Kolitin Klasik Tedavisine Genel Bakış ve Anti-TNF Ajanların Rolü, *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, Mart 2009, 13/1, 41-7.
122. Ünal HH, Crohn Hastalığında tedaviye Güncel Bakış, *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, Sayı:16/1 Mart 2012, sf:11-25.
123. Rodger s AD, Cummins AG. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52:2063.
124. Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, et al. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis.Serum C- reactive protein helps the most. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10:41.
125. Van Rheenen PF, Van de Vijv er E, Fidler V. Faecal calpr otectin f or screening of patients with suspected inf lammator y bowel disease: diagnostic meta- analysis. *BMJ* 2010; 341:c3369.
126. Boon N, Hanauer SB, Kiseil J. The clinical significance of pANCA and ASCA in indeterminate colitis(abstract). *Gastroenterology* 1999; 116:A671.

127. Mazlam MZ, Hodgson HJ. Why measure C reactive protein? *Gut*1994; 35: 5-7.
128. Melmed GY, Elashof f R, Chen GC, et al. Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn's disease: a nested, case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:602.
129. A-Rahim Y I, Farrell R J, Azathiopurine and 6- mercaptopurine in inflammatory bowel disease, www.uptodate.com, 18.11.2015.
130. Stone H, Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: An overview of adverse effects, www.uptodate.com, 30.06.2015.
131. Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin/TNF--a primary mediator of the host response. *Annu Rev Immunol* 1989; 7:625.
132. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol* 2001; 19:163.
133. Zhang G. Tumor necrosis factor family ligand-receptor binding. *Curr Opin Struct Biol* 2004; 14:154.
134. Roach DR, Bean AG, Demangel C, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol* 2002; 168:4620.
135. Serio RN. Infliximab treatment of sarcoidosis. *Ann Pharmacother* 2003; 37:577.
136. A-Rahim Y I, Farrell R J, Anti-tumor necrosis factor therapy in ulcerative colitis, www.uptodate .com, 30.06.2015.
137. Masuda H, Iwai S, Tanaka T, Hayakawa S. Expression of IL-8, TNF-alpha and IFN-gamma m-RNA in ulcerative colitis, particularly in patients with inactive phase. *J Clin Lab Immunol* 1995; 46:111.
138. Reimund JM, Wittersheim C, Dumont S, et al. Mucosal inflammatory cytokine production by intestinal biopsies in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Clin Immunol* 1996; 16:144.
139. Saiki T, Mitsuyama K, Toyonaga A, et al. Detection of pro- and anti-inflammatory cytokines in stools of patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:616.
140. Tezel A, İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında anti-TNF Tedavilerin Yeri ve Uygulamada Dikkat Edilecek Noktalar, *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, Aralık 2010, 14/4, 193-97.
141. Costa J, Magro F, Caldeira D, et al. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:2098.

142. Penner R M, Fedorak R N, Adalimumab for treatment of Crohn disease in adults, www.uptodate.com, 30.06.2015.
143. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106:199.
144. Korzenik J R, Certolizumab pegol for treatment of Crohn disease in adults, www.uptodate.com, 30.06.2015.
145. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:1323.
146. Güncel Gstroenteroloji Dergisi Haziran 2013 17/2 İntestinal Mikrobiyota ve Fekal Transplantasyon Gürkan ÇELEBİ, Ahmet UYGUN, GATA Gastroenteroloji Bilim Dalı 148-57.
147. Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:781-803.
148. Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29:79-84.
149. Damman CJ, Miller SI, Surawicz CM, Zisman TL. The microbiome and inflammatory bowel disease: is there a therapeutic role for fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012;107:1452-9.
150. Geçim İE, İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Cerrahi, Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi İBH Özel Sayısı 2012, Cilt:5 Sayı:3, s:118-22.
151. Beck DE, Roberts PL, Saclarides TJ, Senagore AJ, Stamos MJ, Wexner SD. *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. 2nd ed. New York: Springer; 1999. p.771-99.
152. Biondi A, Zoccali M, Costa S, Troci A, Contessini-Avesani E, Fichera A. Surgical treatment of ulcerative colitis in the biologic therapy era. *World J Gastroenterol* 2012; 18(16):1861-70.
153. *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented*. Holzheimer RG, Mannick JA, editors. Munich: Zuckschwerdt; 2001.
154. Langholz E. Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3(2):77-86.
155. Levin B, Inflammatory bowel disease and colon cancer, *Cancer* 1992; 70:1313.

156. Söderlund S, Granath F, Broström O, et al. Inflammatory bowel disease confers a lower risk of colorectal cancer to females than to males. *Gastroenterology* 2010; 138:1697.
157. Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* 1994;35(7):950-54.
158. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Cancer risks in Crohn disease patients. *Ann Oncol* 2009;20:574.
159. Özden A, Türkiye’de İltihabi Bağırsak Hastalığı Tarihine Kısa Bakış, *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, Aralık 2013, 17/4, sf:294-301.
160. Kaya M, Ekin N, Ülseratif Kolitte Güncel Tedavi, *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, Haziran 2012, 16/2, sf:136-42.
161. Aydınli M, Koruk M, Ülseratif Kolit; Klinik Doğal Seyir ve Prognoz, *İnflamatuvar Barsak Hastalıkları, Şentürk Ö, Epimat Ofset*, Eylül 2012, sf:51-7.
162. Coşar A.M, Özgür O, Crohn Hastalığında Klinik Özellikler ve Doğal Seyir, *İnflamatuvar Barsak Hastalıkları, Şentürk Ö, Epimat Ofset*, Eylül 2012, sf:59-68.
163. Koç DÖ, Şentürk Ö, İnflamatuvar Barsak hastalıklarında Epidemiyoloji, *İnflamatuvar Barsak Hastalıkları, Şentürk Ö, Epimat Ofset*, Eylül 2012, sf:41-8.
164. Kocaman O, Crohn Hastalığında Etiyoloji ve Patogenez, *İnflamatuvar Barsak Hastalıkları, Şentürk Ö, Epimat Ofset*, Eylül 2012, sf:31-8.
165. Şentürk Ö, Ülseratif Kolitte Tedavi Yaklaşımı, *İnflamatuvar Barsak Hastalıkları, Şentürk Ö, Epimat Ofset*, Eylül 2012, sf:193-211.
166. Dobrucalı A, Crohn Hastalığında Tıbbi Tedavi Yaklaşımı, *İnflamatuvar Barsak Hastalıkları, Şentürk Ö, Epimat Ofset*, Eylül 2012, sf:213-34.