



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI OLAN HASTALARDA TİROİD
HORMONLARI VE OTOANTİKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Halime SOYAK

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2017



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI OLAN HASTALARDA TİROİD
HORMONLARI VE OTOANTİKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Halime SOYAK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Macit GÜLTEN

BURSA – 2017

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Giriş	1
Gereç ve Yöntem.....	28
Bulgular	29
Tartışma ve Sonuç	34
Kaynaklar.....	38
Teşekkür.....	48
Özgeçmiş	49

ÖZET

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) patogenezi tam olarak bilinmeyen, kronik idiopatik inflamatuvar bozukluklardır. Pek çok ekstraintestinal manifestasyonlar da bu hastalıklara eşlik edebilir. Bunlardan bir tanesi de otoimmün tiroid hastalıklarıdır. Bu çalışmada İBH ile tiroid fonksiyon bozukluğu ve tiroid otoantikor pozitifliği varlığının birlikteliğinin ve sıklığının retrospektif incelenmesi amaçlandı.

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine 01/02/2016 - 30/06/2016 tarihleri arasında başvurmuş olan 44 ülseratif kolit ve 21 Crohn hastalığı olmak üzere toplam 65 inflamatuvar barsak hastası alındı. Bu hastaların tiroid stimulan hormon (TSH), serbest triiodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO), tiroglobulin antikoru (anti-TG), tirotropin reseptör antikoru (TSHrAb) düzeyleri değerlendirildi. Ülseratif kolit tanılı hastaların 7'sinde (%15,9), Crohn hastalığı tanılı hastaların 3'ünde (%14,3) otoantikor yüksekliği saptandı. 1 Crohn hastasında subklinik hipertiroidi saptandı. Otoantikor yüksekliği ve tiroid hastalıkları açısından her iki hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızda hipotiroidi veya hipertiroidi oranlarında artış saptanmasa da, tiroid otoantikor düzeyilerindeki artış, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve tiroid hastalıklarının birlikte bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda yapılan diğer çalışmalar da göz önünde bulundurulduğunda otoimmün tiroid hastalıklarının ve İBH birlikteliğini netleştirmek için kapsamlı popülasyona dayalı ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Crohn, ülseratif kolit, tiroid, otoantikor.

SUMMARY

Evaluation Of Thyroid Hormones And Autoantibodies In Patients With Inflammatory Bowel Disease

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic idiopathic inflammatory disorder with an unknown pathogenesis. Many extraintestinal manifestations may accompany these diseases. One of them is autoimmune thyroid diseases. In this study, we aimed to investigate the association and frequency of thyroid dysfunction and thyroid autoantibody positivity with IBD.

A total of 65 inflammatory bowel patients, 44 of which were ulcerative colitis and 21 of Crohn's disease, were admitted to the Gastroenterology department of Uludag University Medical Faculty Hospital between 01/02/2016 - 30/06/2016. Thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (fT3), free thyroxine (fT4), thyroid peroxidase antibody (anti-TPO), thyroglobulin antibody (anti-TG) and thyrotropin receptor antibody (TSHrAb) levels of these patients were evaluated. Autoantibodies were detected in 7 (15.9%) patients with ulcerative colitis and in 3 (14.3%) patients with Crohn's disease. Subclinical hyperthyroidism was detected in 1 patient with Crohn's disease. There was no statistically significant difference between the two diseases in terms of autoantibodies and thyroid diseases.

Although there is no increase in hypothyroidism or hyperthyroidism in our study, an increase in thyroid autoantibodies suggests that inflammatory bowel disease and thyroid diseases may coexist. Given the other studies in this regard, extensive population-based research is needed to clarify the association of autoimmune thyroid diseases and IBD.

Key words: Crohn, ulcerative colitis, thyroid, autoantibody.

GİRİŞ

1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

1.1. Tanım

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), iki kronik idiopatik inflamatuvar bozukluk olan ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığını (CH) tanımlar. Karakteristik klinik, endoskopik ve histolojik özellikler bu hastalıkların tanısında kritik öneme sahiptir ancak tek bir bulgu, ülseratif kolit ya da Crohn hastalığına kesin teşhis koymamaktadır. Crohn hastalığında ülserler transmural olabilir ve en yaygın distal ileumda ve proksimal kolonda olmak üzere gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Ülseratif kolitin karakteristik özelliği, rektumdan başlayan ve kolon ile sınırlı olan yaygın ülserlerdir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastaların yaklaşık %10'unda belirsiz kolit vardır. Bu terim Crohn kolitinin ülseratif kolitten ayırt edilemediği durumlarda kullanılmaktadır (1).

1.1.1. Ülseratif kolit

Ülseratif kolit, bağırsağın mukozal tabakası ile sınırlı olan, tekrarlayan ve iltihaplanma ataklarıyla karakterize, kronik inflamatuvar bir durumdur. Hemen hemen her zaman rektumu içerir ve tipik olarak proksimale doğru yayılım göstererek kolonun diğer bölümlerini de devamlı olarak tutar. Tutulum derecesini tanımlamak için farklı terimler kullanılmıştır (2,3).

Ülseratif proktit, rektum ile sınırlı hastalığı tanımlar.

Ülseratif proktosigmoidit, inen kolonu tutmayan rektum ve sigmoid kolon ile sınırlı hastalığı tanımlar.

Sol taraflı veya distal ülseratif kolit, splenik fleksuraya kadar rektum proksimaline uzanan hastalığı tanımlar.

Yaygın kolit, splenik fleksuranın proksimaline kadar uzanan ancak çekumun korunduğu hastalığı tanımlar.

Pankolit, kolondan çekuma kadar tutulum görülen hastalığı tanımlar.

1.1.2. Crohn hastalığı

Crohn hastalığı, transmural inflamasyon ve atlayıcı lezyonlar ile karakterizedir. Crohn hastalığının transmural inflamatuvar yapısı, fibrozise ve darlıklara ve ülseratif kolitte tipik olarak görülemeyen obstrüktif klinik tablolara yol açabilir. Daha yaygın olarak, transmural inflamasyon sinüs yollarına yol açarak mikroperforasyonlara ve fistüllere neden olur.

CH, ağızdan perianal bölgeye kadar gastrointestinal sistemi tümüyle etkileyebilir. En sık etkilenen alan ileum ve proksimal kolondur.

Hem ÜK hem de CH; klinik bulguları, hastalık şiddeti (hafif, orta, şiddetli), fenotip (Crohn hastalığı: inflamatuvar, daraltıcı, penetran), lokalizasyon ve tutulum derecesine dayalı olarak alt sınıflara ayrılmıştır. Bu alt sınıflandırma, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının gelişimini öngören genetik, serolojik ve klinik faktörleri değerlendiren çalışmalar için tekdüze bir çerçeve oluşturmuştur (Tablo-1 ve Tablo-2) (2).

Tablo-1: Crohn hastalığı için Montreal sınıflaması

Tanı Yaşı	
A1	< 16 yaş
A2	17 – 40 yaş
A3	> 40 yaş
Lokalizasyon	
L1	İleal
L2	Kolonik
L3	İleokolonik
L4	İzole üst hastalık*
Davranış	
B1	Daraltıcı ve penetran olmayan
B2	Daraltıcı
B3	Penetran
p	Perianal hastalık**

* L4 eşlik eden üst gastrointestinal hastalık mevcut olduğunda L1-L3'e eklenebilecek bir modifikatördür.

** Eş zamanlı perianal hastalık olduğunda B1-B3'e "p" eklenir.

Tablo-2: Ülseratif kolit şiddeti için Montreal sınıflaması

Şiddet		Tanımlama
S0	Klinik remisyon	Asemptomatik
S1	Hafif ÜK	Günde dört veya daha az dışkılama (kanlı veya kansız), herhangi bir sistemik hastalık yokluğu ve normal inflamatuvar belirteçler (ESH)
S2	Orta ÜK	Minimal sistemik toksisite belirtileri ile birlikte günden dörtten fazla dışkılama
S3	Ciddi ÜK	Günde en az altı kanlı dışkılama, ≥ 90 /dk nabız, $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ vücut sıcaklığı, $< 10,5$ g/dL hemoglobin, ≥ 30 mm/saat ESH

ÜK, Ülseratif kolit; ESH, Eritrosit sedimentasyon hızı

1.2. Epidemiyoloji

Çeşitli coğrafi bölgelerdeki inflamatuvar bağırsak hastalığının epidemiyolojisini değerlendiren çok sayıda çalışma yapılmıştır.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı dünya çapında görülen bir hastalık olmakla birlikte en fazla insidansa Kuzey Amerika, İngiltere ve Kuzey Avrupa'da rastlanmaktadır. Kuzey Amerika'da, insidans oranları ülseratif kolit için yılda 100.000 kişide 2,2-19,2, Crohn hastalığında ise yılda 100.000 kişide 3,1-20,2 vaka arasında değişmektedir (4,5). Dokuz milyon sağlık sigortası taleplerine dayanan en büyük araştırmalardan birinde, Birleşik Devletlerde yetişkinlerde ülseratif kolit prevalansı 100.000 kişide 238 idi ve Crohn hastalığının prevalansı 100.000 kişide 201 idi (6). Crohn hastalığı ve ülseratif kolit insidansı ve prevalansı Asya'da ve Orta Doğu'da daha düşük gibi gözükmemektedir (5,7).

Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada ülseratif kolit insidansı 4,4/100.000, Crohn hastalığı insidansı ise 2,2/100.000 olarak saptanmıştır (8).

İBH insidansı zaman içerisinde değişkenlik göstermiştir. Ülseratif kolit, 20. yüzyılın ilk on yıllarında Kuzey Avrupa ve Amerika'da Crohn hastalığından daha yaygındı. Ülseratif kolit insidansı 1950'li yıllardan 1980'li yıllara kadar değişmeden kalırken, Crohn hastalığının görülme sıklığı artmıştır (9–13). O zamandan beri, Crohn hastalığının görülme sıklığında düzelme görülmekle birlikte günümüzde yaklaşık olarak Kuzey Amerika ve Avrupa'da ülseratif kolit ile eşdeğerdir.

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit, aile hikâyesi bir risk faktörü olanlar için poligenik hastalıklardır. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit, tüm etnik ve sosyoekonomik gruplarda görülürken, insidansı Beyaz Kafkasyalılar ve Doğu Avrupa kökenli Yahudi (Aşkenazi) insanlarda en yüksektir. Güney Asya'daki az gelişmiş ülkelerden Birleşik Krallık'a göç edenlerde yapılan çalışmalarda, sonraki kuşaklardaki inflamatuvar bağırsak hastalığının prevalans artışı muhtemelen çevresel etkilerin bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sigara içimi Crohn hastalığında kötü prognoz ile ilişkili iken ülseratif kolitte daha iyi bir seyir ile ilişkilidir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) inflamatuvar bağırsak hastalığının yeni ortaya çıkması ve hastalığın şiddetlenmesiyle ilişkili görünmektedir. Appendektomi, ülseratif kolit gelişimine karşı koruyucu olarak önerilmiştir. Diyet, inflamatuvar bağırsak hastalığının seyrini açıkça etkilemez (1).

Bazı çalışmalarda, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının ilkbaharda pik yaptığı ve mevsimsel değişiklik gösterdiği raporlanmıştır ancak bu sonuçlar ile uyuşmayan veriler de mevcuttur (14).

1.3. Patofizyoloji

Mikroplar muhtemelen İBH'nin gelişiminde rol oynamaktadır. Birkaç hayvansal kolit modelinde gösterildiği üzere kolit steril bir ortamda gelişmez ancak komensal bakterilerin verilmesinden sonra indüklenebilir. İleostomide olduğu gibi fekal akımın aktif mukozal iltihaplanmadan uzaklaştırılması CH'de iltihaplanmayı hafifletmeye yardımcı olur. CH ve ÜK tercihen, lüminal içeriklerin gramı başına yaklaşık 1012 organizma düzeyinde, en yüksek bakteri konsantrasyonunu içeren terminal ileum ve kolonda oluşur. Özellikle anaerobik kapsamı olan geniş spektrumlu olan antibiyotikler, CH'nin tedavisinde yararlıdır. Yakın dönemde, İBH'de immun cevabın tetiklenmesi ve bağırsak

mikrobiyal ortamının algılanması ile ilişkili çeşitli polimorfizm ilişkilendirilmiştir. Hem CH hem de ÜK, T hücrelerin ve hümoral yanıtın tetiklendiği düzensiz doğuştan gelen bir bağışıklık sisteminin ürünüdür (1).

1.3.1. Crohn Hastalığı

Düzensiz bağışıklık sisteminin bir sonucu olarak, CH olan hastalar yüzeysel mukozal ülserler olan aftöz ülserler geliştirirler. Hastalık ilerledikçe, ülserasyon daha derin, transmural ve ayırık hal alır. Serpiginöz bir model oluşturabilir ve özofagustan anüse kesintili olmayan bir şekilde herhangi bir yerde oluşabilir. Ülserasyon için en sık görülen yer ileoçekal bölgedir. Bazı hastalarda, kronik hastalık fibrotik darlıkların oluşumuna ve hastaların yaklaşık %30'unda fistül gelişmesine sebep olabilir.

CH'nin erken döneminde histopatolojik bulgular, kriptit ve kript apselerinin eşlik ettiği lamina propriada akut inflamatuvar infiltrat ile karakterizedir. Hastalık sürecinin ilerleyen bölümlerinde, lenfositik infiltrat ve kriptlerin dallanması ve kısaltılmasıyla birlikte, kript mimarisi çarpık hale gelir. Endoskopik biyopsi örneklerinin %15'inde ve cerrahi örneklerin %70'inde mevcut olan nonkazeifiye granülomlar, CH'ye özgü değildir; ancak diğer klasik özellikler mevcut olduğunda tanıyı onaylamaya yardımcı olur.

Cerrahi örnekler ayrıca transmural bağırsak duvarı iltihaplanmasını ve serozal yüzeyde yağ hipertrofisini gösterebilir (1).

1.3.2. Ülseratif Kolit

Hafif ÜK'de mukoza, granüler, hiperemik ve ödematöz görünümündedir. Hastalık daha şiddetli hale geldiğinde, mukoza ülseri oluşabilir ve ülserler lamina propriaya kadar uzanabilir. ÜK rektumda başlar ve sürekli olarak proksimale doğru uzanabilir, ancak yalnızca kolonu etkiler. Yineleyen akut ataklar sonrasında epitel rejenerasyonu nedeniyle psödopolipler oluşabilir. Kronik hastalıklarda kolon mukozası normal katlanma modelini kaybedebilir, kolon kısalabilir ve kolon daralmış gibi görünebilir. Erken ÜK'de, histopatolojik bulgular epitel nekrozu, lamina propriada akut inflamatuvar infiltrat, kriptit ve kript apseleriyle karakterizedir. Kronik hastalıkta baskın bir lenfositik infiltrat ve kript yapısının bozulması görülür (1).

1.4. Klinik

İnflamatuvar bağırsak hastalığının belirtileri hastalığın yeri, süresi ve Crohn hastalığındaki darlık ve fistüller gibi hastalığın anatomik komplikasyonlarında göre çeşitlilik göstermektedir (Tablo-3) (1), (Tablo-4) (15).

Tablo-3: İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının klinik karakteristik özellikleri

	Crohn hastalığı	Ülseratif kolit
Başlangıç pik yaşı	15-30, 7. on yılda 2.pik	20-40, 7. on yılda 2.pik
Cinsiyet (K/E)	1,2/1	1/1
GİS tutulumu	Özefagustan anüse kadar	Kolon
Tutulumda atlanmış alanlar	+	-
Transmural inflamasyon	+	-
Ülserasyon tipi	Genellikle kesikli	Devamlı
Fistül	+	-
Striktür	-	-
Perianal hastalık (fissür, skin tag)	+	-

Tablo-4: Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte ayırt edici özellikler

	Crohn hastalığı	Ülseratif kolit
Tutulum yeri	GİS'in her yeri	Kolon
İnflamasyon	Transmural	Mukozal/submukozal
Sigara içimi	İnsidansı artırır	Koruyucu
Kolorektal kanser riski	Kolonik Crohn'da artmış	Artmış
İntestinal kanser riski	İnce bağırsak tutulumlu Crohn'da artmış	-
hsCRP	Genellikle yüksek	Yükseklik yaygın değil
Seroloji	ASCA, OmpC, CBir1	pANCA
Cerrahi	Sıklıkla tekrarlar	Total proktokolektomi küratif olabilir
Fistül	Yaygın	Nadir
Striktür	Yaygın	Aksi ispatlanmadıkça kolorektal kanser
Endoskopik bulgu	Atlayan lezyonlar	Devamlı tutulum
Genetik markerlar	NOD2, ATG16L1, IRGM, IL23R, IL12B, STAT3, NKX2-3	IL12B, STAT3, NKX2-3
Biyolojik ajanlar ile tedavi	İnfliksimab, adalimumab, certolizumab, natalizumab, vedolizumab	İnfliksimab, adalimumab, golimumab, vedolizumab
İmmünmodülatör tedavi	Azatioprin, 6-merkaptopürin, metotreksat	Azatioprin, 6-merkaptopürin, siklosporin

GİS, gastrointestinal system; ASCA, anti-saccharomyces cerevisiae antibody; OmpC, outer membrane porin protein C; CBir1, anti-flagellin; pANCA, perinuclear neutrophil antibodies; NOD2, nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2; ATG16L1, autophagy related 16 like 1; IRGM, Immunity-related GTPase family M protein; IL23R, interleukin 23 receptor; IL12B, interleukin 12 subunit beta; STAT3, signal transducer and activator of transcription 3; NKX2-3, NK2 homeobox 3

1.4.1. Semptomlar

1.4.1.1. Crohn hastalığı

Terminal ileum, Crohn hastalığı hastalarının %70'inde etkilenir. Primer ileal hastalık hastaların %30'unda görülürken hastaların %40'ında ileokolik hastalık görülür. Semptomlar, tipik olarak sağ alt kadranda karın ağrısı, diyare, hematokezya ve yorgunluğu içerebilir. Hastalığın ciddiyetine göre ateş ve kilo kaybı görülebilir. Bazı hastalarda karın ağrısı, distansiyon ve mide bulantısı gibi obstrüktif semptomlar görülebilir.

Hastaların sadece %5'inde üst gastrointestinal sistemde Crohn hastalığı gelişir ve özefagus Crohn hastalığı ise hastaların %2'sinden azında görülür. Üst GİS Crohn hastalığı olan hastalarda disfaji, odinofaji, göğüs ağrısı veya ekşime gibi şikâyetler görülebilir. Gastroduodenal hastalık, hastaların %0,5-4'ünde görülür ve genellikle distal hastalığa bağlı olarak ortaya çıkar. İzole jejunal hastalık nadirdir ve jejunum tutulduysa distal ince bağırsak tutulumu da vardır. Hastaların %30'unda fistül, apse, fissür ve skin tag gibi perianal hastalık mevcuttur. Perianal hastalıkta ağrı olabilir. Abse varsa ateş görülebilir.

Gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinde oluşabilen ve çeşitli bölgelere açılabilen fistüller, Crohn hastalarının %20-40'ında görülebilir. Penetran Crohn hastalığı, kör uçta bir fistül veya bağırsak delinmesi nedeniyle karın içerisinde ve perianal abselere neden olabilir. Kutanöz açıklıktan sıvı akıntısına sebep olan dış fistüller enterokutanöz veya perianal olabilir. İç fistüller ise enteroenterik, rektovajinal veya enterokolonik olabilir. Bu bölgelerde absesi olan hastalarda ısrarcı karın ağrısı ve ateş görülebilir (1).

1.4.1.2. Ülseratif Kolit

Crohn hastalığında olduğu gibi, ülseratif kolitin semptomları ve belirtileri hastalığın yaygınlığı ve şiddetine bağlıdır. Teşhis anında hastaların %14-37'sinde pankolit, %36-41'inde rektumdan öteye geçen hastalık ve %44-49'unda proktosigmoidit vardır. Belirtileri arasında hematokezya, diyare, tenesmus, aşırı mukus üretimi, karın ağrısı ve dışkılama aciliyeti sayılabilir. Proktit veya proktosigmoiditli hastalarda kabızlık ile birlikte zorlu dışkılama olabilir. Daha geniş ve şiddetli kolonik tutulum varlığında hastalarda kilo kaybı

ve ateş olabilir. Karın ağrısı nedeniyle bulantı ve kusma, anemi nedeniyle yorgunluk ve hipoalbüminemi nedeniyle periferik ödem görülebilir (1).

1.4.2. Fizik Muayene

Fizik muayene bulguları hastalığın tipi, hastalık tutulum bölgesi ve hastalığın ciddiyetine göre değişkenlik gösterir. Crohn hastalığında oral ülserler görülebilir. Karın ağrısının yeri genellikle hastalığın bağırsak tutulum bölgesini gösterir. Crohn hastalığında sağ alt kadranda karında hassasiyet görülebilir. Peritoneal bulgular, penetran Crohn hastalığının bağırsak perforasyonuna sebep olması durumunda meydana gelebilir. Rektal muayenede hemoroidler, fissür, fistül ve skin tag'ler görülebilir (1).

1.4.3. Ekstraintestinal Bulgular

En sık görülen ekstraintestinal bulgular artropatilerdir ve hastaların %10-20'si bu durumdan etkilenmektedir (16). Periferik artralji, artrit, ankilozan spondilit ve sakroiliit, gastrointestinal semptomlarla birlikte şiddetlenebilir. Eritema nodozum (%10-15) ve piyoderma gangrenozum (%1-2) gibi dermatolojik bozukluklar hastaların %15'inde gelişir. Özellikle üveit ve episklerit olmak üzere göz bozuklukları hastaların %5-15'inde ortaya çıkabilir. İBH hastalarında ince barsakta Crohn hastalığı nedeniyle yağ malabsorbsiyonuna bağlı özellikle kalsiyum oksalat taşları olmak üzere %10'a varan böbrek taşı riski vardır. Ürik asit taşları, ciddi sıvı kaybına bağlı gelişebilir. Özellikle ülseratif kolit hastalarında olmak üzere İBH hastalarında artmış primer sklerozan kolanjit riski vardır ve hastaların %2-7,5'inde gelişir. Primer sklerozan kolanjit hastalarının %70-80'inde ise İBH mevcuttur (1).

1.4.4. Ekstraintestinal Komplikasyonlar

İBH hastaları, hastalığın kendisinin veya tedavide kullanılan ilaçlara bağlı ekstraintestinal komplikasyonlara karşı hassastır. Bu komplikasyonlar arasında osteoporoz, osteomalazi, artritik komplikasyonlar, tromboembolik olaylar, akciğer hastalığı, renal, dermatolojik ve nörolojik komplikasyonlar yer alır. Osteoporoz hastaların yaklaşık %15'inde görülür ve steroid tedavisi başlıca risk faktörüdür. Kalçanın avasküler nekrozu ve septik artrit, steroidlerin veya diğer immünosupressif tedavilerin alınmadık komplikasyonlarıdır. Keilit, demir eksikliği anemisinin bir sonucu olabilir. İBH hastaları özellikle aktif hastalık döneminde olmak üzere romatoid artrit ve çölyak hastalığı gibi diğer

otoimmün hastalıklar ile karşılaştırıldığında artmış tromboembolik olay riskine sahiptir. Böbrek tutulumu ile birlikte sekonder amiloidoz, kronik inflamasyonun bir sonucu olabilir. Astım, Crohn hastalığı ile ilişkili olarak gözlenen en yaygın pulmoner bozukluktur. Hastalar aynı zamanda multipl skleroz ve aktif ince bağırsak hastalığı veya cerrahi rezeksiyon nedeniyle zayıf emilim sonucu ortaya çıkabilen vitamin B12 eksikliğine bağlı periferik nöropati riski altındadır (1).

İBH hastalarında ekstraintestinal bulgular ve komplikasyonlar hastalık tipine göre Tablo-5'te gösterilmiştir (1).

Tablo-5: İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının ekstraintestinal komplikasyonları

	Crohn hastalığı	Ülseratif kolit
Oküler hastalıklar (üveit, episklerit)	+	+
Artropati	+	+
Oral ülser	+	-
Cilt hastalıkları (pyoderma gangrenosum, eritema nodosum)	+	+
Nefrolitiazis	+	+
Primer sklerozan kolanjit	+	+
Kemik hastalıkları (osteoporoz, osteomalazi)	+	-
Tromboembolik hastalık	+	+
B12 eksikliği	+	-

1.5. Risk faktörleri

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının patofizyolojisi tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen bir takım risk faktörleri tanımlanmıştır.

1.5.1. Yaş ve cinsiyet

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı her yaşta görülmekle birlikte çoğunlukla başlangıç 15-40 yaşları arasındır. Bazı çalışmalarda her iki hastalık için de bimodal bir yaş dağılımı olduğu gösterilmiştir ve bu ikinci pik 50-80 yaş arasında görülür (17). Bu ikinci zirvenin, yaş arttıkça hastalığa karşı daha fazla duyarlılığa, daha erken bir çevresel maruz kalmanın geç ifadesine ya da İBH olarak iskemik kolitin yanlış teşhisine bağlı olup olmadığı açık değildir.

İBH insidansında cinsiyete göre küçük farklar olduğu görülmektedir. Genel olarak Crohn hastalığında hafif bir kadın baskınlığı varken düşük insidanslı bazı bölgelerde erkek baskınlığı mevcuttur. Özellikle geç ergenlik döneminde ve yetişkinlikte erken yaştaki kadınlarda kadın baskınlığı, hormonal faktörlerin hastalık belirtisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, ülseratif kolitte hafif bir erkek cinsiyet baskınlığı olabilir (18,19).

1.5.2. Irk ve etnisite

Hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığı Yahudilerde daha yaygındır (20,21). Siyah ve İspanyol nüfuslarında İBH insidansı beyazlara kıyasla daha düşüktür (22–24)

Bununla birlikte, etnik ve ırk farklılıkları, çevresel ve yaşam biçimi faktörleri ile altta yatan genetik farklılıklara bağlı olabilir (25). Örneğin, İsrail'deki İBH oranları, Avrupa ve Amerika doğumlu Yahudilerde Asya ve Afrika'dan gelen Yahudilere göre daha yüksektir (26). Ayrıca, İBH oranı kentleşmeyle birlikte beyaz olmayan kişilerde yükselir ve bazı durumlarda beyazlara eşit veya daha fazla olabilir (23,27).

1.5.3. Genetik yatkınlık

İBH'si olan bireylerin yaklaşık yüzde 10-25'inin birinci derece akrabalarında Crohn hastalığı veya ülseratif kolit mevcuttur (28–30). Çalışmalar ayrıca, özellikle Crohn hastalığında ailelerde aynı hastalık tipi için bir uyum gösterdi (31). İBH'ye duyarlılığı artıran genetik faktörlerin rolü ve İBH ile ilişkili genetik sendromlar ayrı ayrı tartışılmaktadır.

1.5.4. Sigara

Sigara, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı üzerinde farklı etkilere sahiptir (32). Bu ikiye bölünmenin temeli henüz çözülmese de, nikotin ve/veya sigara içimi yan ürünleri, doğrudan mukozal immün yanıtları, düz kas tonusunu ve bağırsak geçirgenliği etkileyebilir.

Sigara, Crohn hastalığının artmış riski ile ilişkilidir. Geçmişte sigara içenlerde şimdiye kadar hiç sigara içmemiş olanlara kıyasla Crohn hastalığı gelişme olasılığı daha yüksektir (tehlike oranı [HR] = 1,4-1,9) (32,33)

Sigara Crohn hastalığının tekrarlama riskini artırabilir (32,34). En az bir çalışma, bir yıldan fazla bir süre sigara içmeyi bırakan hastaların alevlenme riskini azaltabileceğini önermektedir (35).

Buna karşın çalışmalar, mevcut sigara içiminin ÜK için bir risk faktörü olmadığını ve ÜK gelişimine karşı koruyucu olabileceğini göstermiştir (36). 229111 kadın üzerinde yapılan geniş prospektif bir kohort çalışmasında ülseratif kolit riski, hiç sigara içmemiş olanlara kıyasla halen sigara içenlerde benzerken, daha önce sigara içenlerde hiç sigara içmemiş olanlara kıyasla artmış ülseratif kolit riski vardı (İK 1,6, %95 CI 1,3-1,9) (32). Ülseratif kolit riski, sigarayı bıraktıktan iki yıl sonra artmış ve 20 yılı aşkın bir süredir devam etmektedir. Sigarayı bırakma ile ilişkili risk artışı, sigaranın koruyucu etkisinin kaybedilmesi ile açıklanabilir; bu, ülseratif kolitin semptomlarını başlatır ya da ortaya çıkarır.

Sigara kullanımı, ülseratif kolitin seyrini de etkileyebilir (37,38). Ülseratif kolitli hastalarda sigarayı bırakma, hastalık aktivitesinde ve hastaneye yatışın artmasıyla ilişkilidir.

Transdermal nikotin bantlarının hafif ila orta dereceli ülseratif kolit tedavisinde etkinliğini değerlendirmek için yapılan klinik araştırmalar, bu ajanların ülseratif kolit ile ilişkili semptomları iyileştirebileceğini önermiş olsa da, hastalığın objektif ölçümleri üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir (39,40).

1.5.5. Diyet

Gıda antijenlerinin İBH gelişimine neden olan bir immünolojik tepki tetiklediği düşünülmektedir. Bununla birlikte, spesifik patojenik antijenler tanımlanmamıştır. Belirli diyetleri İBH'nin gelişimiyle ilişkilendirmeye çalışan

çalışmaların tutarsız sonuçlar almasına rağmen, veriler, "Batı" tipi bir diyetin (işlenmiş, kızartılmış ve şekerli gıdalar) Crohn hastalığının gelişme riski ve muhtemelen ülseratif kolit ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Bir dizi çalışma diyet risk faktörlerini ortaya çıkarmıştır.

Bebeklik döneminde inek süt proteinine aşırı duyarlılık İBH'nin, özellikle de ülseratif kolitin bir nedeni olarak kabul edilmektedir. İBH hastalarının ve kontrollerin bir araştırması inek sütü hipersensitivitesini kaydederken, ülseratif kolit ve Crohn hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha sıkı (sırasıyla %21,9 ve 3) (41).

Rafine şeker alımının İBH ve özellikle Crohn hastalığının gelişimi ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (42–44).

Özellikle meyvedeki diyet lifinin uzun süreli alımı ülseratif kolit için değil, ancak Crohn hastalığının riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (43,45,46).

Toplam yağ, hayvan yağları, çoklu doymamış yağ asitleri ve süt proteininin diyet alımının artması, ülseratif kolit insidansının ve Crohn hastalığının artması (44,45,47) ve ülseratif kolit hastalarında relaps ile ilişkilendirilmiştir (48). Ek olarak, daha yüksek omega-3 ve daha düşük omega-6 yağ asitleri alımında Crohn hastalığının gelişme riski daha düşüktür (45).

1.5.6. Fiziksel aktivite

Fiziksel aktivite Crohn hastalığının riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (49). 3.421.972 kişi-yıllık takip süresince, fiziksel aktivite ve diğer risk faktörleri hakkında bilgi veren 194.711 kadın hasta içeren iki büyük prospektif kohort çalışmasında (Nurse's Health Study I ve II) ülseratif kolit fiziksel aktivite ile ilişkili değilken Crohn hastalığı riski fiziksel aktivite ile ters orantılı bulunmuştur. Crohn hastalığı olan hastalarda fiziksel aktivitenin hastalık aktivitesinde bir azalmayla ilişkili olduğuna dair sınırlı sayıda kanıt bulunmaktadır (50).

1.5.7. Obezite

Obezitenin İBH gelişme riskinde artış ile ilişkili olup olmadığı net değildir (51,52). Ancak, intraabdominal yağ birikimi, mukozal inflamasyona katkıda bulunabilir ve bu nedenle yerleşmiş İBH'si olan hastalarda klinik seyri etkileyebilir (53). Crohn hastalığında yapılan bir çalışmada obez hastalarda anoperineal komplikasyonlar, obez olmayan hastalara kıyasla daha erken

ortaya çıkmıştır. Obez hastalarda aktif hastalık gelişme olasılığı daha fazladır (OR 1,5, %95 CI 1,1-2,1) ve hastanede tedavi görme gereksinimi daha fazladır (OR 2,4, %95 CI 1,6-3,5) (54). Bir çalışmada, kilolu veya obez olan İBH'li çocuklarda İBH ile ilgili cerrahiye gereksinimin daha yüksek olduğu saptanmıştır (OR 1,7, %95 CI 1,1-2,8) (55).

1.5.8. Enfeksiyon

Disbiyozis veya bağırsak florasındaki bozukluklar İBH gelişimine katkıda bulunabilir. Disbiyozisin İBH patogenezindeki rolü, spesifik mikroorganizmalar ile İBH ve akut gastroenterit ile İBH arasındaki ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Bir dizi çalışma İBH patogenezinde spesifik enfeksiyöz ajanların olası rolünü değerlendirilmiştir. Örneğin, Crohn hastalığına duyarlılık ile spesifik enfeksiyöz ajanlar arasında (kızamık virüsü, mycobakterium paratuberculosis, paramyxovirus) bir ilişki gösterilmiştir ancak kanıtlanamamıştır (56–61). Bir diğer hipotez, normal bağırsak mikroflorasının, genetik olarak duyarlı bireylerde İBH gelişimine katkıda bulunabileceğidir. Bu, genetiği İBH'ye duyarlı olacak şekilde değiştirilen hayvanların mikropsuz bir ortamda yetiştirildiğinde hastalığı geliştirmedeği gözlemiyle desteklenmektedir (62,63).

Birkaç gözlemsel çalışma, akut gastroenterit ile İBH gelişimi arasında bir ilişki olduğunu öne sürmektedir (64–67). Örnek olarak, vaka kontrollü bir çalışmada İBH grubunda 3.000'inden fazla hasta ve kontrol grubunda 11.600'ün üzerinde birey bulunmaktadır (67). İBH tanısı aldıktan sonraki 6 ayda akut gastroenterit saptanan hastalar ve karıştırıcı faktörler dışlandıktan sonra daha önce akut gastroenterit geçirmiş hastalarda İBH riski belirgin olarak artmıştır (OR 1,4; %95 CI 1,2-1,7). Daha önce irritabl bağırsak sendromu (İBS) tanısı alan bireylerde İBH riski yaklaşık beş kat artmıştır. İBS ile İBH arasındaki ilişki belirsizdir. Bu tanısı konmamış İBH'si olan hastalarda İBS benzeri semptomlara bağlı olabileceği gibi İBS'nin aslında bireylerde İBH gelişimine yatkınlık oluşturabileceğindendir (68). Ancak, daha önce İBS tanısı olan hastalar bu analizden çıkarıldıktan sonra dahi akut enterik enfeksiyon ile İBH arasındaki ilişki devam etmektedir.

1.5.9. Emzirme ve diğer perinatal olaylar

Emzirme, bebeklerde gastrointestinal mukozanın gelişimini ve olgunlaşmasını uyarır ve bebekleri gastrointestinal enfeksiyonlardan korur (69). Crohn hastalığı olan çocuklar ile bunların etkilenmemiş kardeşleri üzerine yapılan bir araştırmada, emzirilen çocuklarda crohn hastalığının üç-dört kat daha düşük olduğu görülmüştür (70). Aynı raporda, etkilenen çocukların bebeklik döneminde de üç kat daha fazla ishal geçirdiği belirtilmiştir (70). Diğer çalışmalar ise emzirme ile crohn hastalığı veya ülseratif kolit arasındaki ilişkiyi doğrulamamıştır ancak sonrasında ülseratif kolit gelişmiş hastaların bebekliklerinde ishal geçirme insidansının artmış olduğunu doğrulamaktadır (71,72). Perinatal olayların çocuklukta İBH gelişimiyle etiyolojik olarak ilişkili olabileceği, perinatal dönemde "sağlık olayları" yaşayanlarda İBH'nin dört kat artmış riskini gösteren bir İsveç araştırmasında da desteklenmiştir (73).

1.5.10. Antibiyotikler

Bağırsak florasının değiştirilmesiyle antibiyotik kullanımının İBH için bir risk faktörü olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür. Antibiyotik kullanımı İBH ile ilişkili iken bunun nedensel bir ilişki olup olmadığı belli değildir. (71,74–77). İBH tanısı alan 7.208 hastayı içeren 11 gözlemsel çalışmanın meta-analizinde, antibiyotiklere maruz kalma, artmış Crohn hastalığı riskiyle ilişkili iken ülseratif kolit ile ilişkili değildir. (OR Crohn hastalığı 1,74, %95 CI 1,35-2,23) (78). Penisilinler dışında birkaç antibiyotik sınıfına maruz kalma, yeni başlangıçlı İBH riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle metronidazol veya florokinolonlar ile maruziyette riskin oldukça belirgin olduğu gösterilmiştir (OR metronidazol 5,01, %95 CI 1,65-15,25; OR florokinolonlar 1,79, %95 CI 1,03-3,12). Ancak meta-analize dâhil edilen çalışmalarda önemli ölçüde heterojenite mevcuttur ve çoğu çalışma retrospektiftir.

1.5.11. Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler)

Aspirin veya NSAİİ kullanımı ile ilişkili bağırsak epitel bariyerinin siklooksijenaz aracılı bozulması, bağırsak florası ile bağırsaktaki bağışıklık hücreleri arasındaki etkileşimi etkileyebilir. Buna ek olarak, NSAİİ'ler ve aspirin, İBH patogenezindeki önemli olaylar olan trombosit agregasyonunu, inflammatuar mediatörlerin salınmasını ve strese karşı mikrovasküler yanıtı değiştirir. Bazı raporlar, NSAİİ'lerin İBH gelişim riskini artırdığını

düşündürmekle birlikte mutlak risk düşüktür (79,80). Diğer çalışmalar ise hastaların %25'inde NSAİ'lerin altta yatan İBH'yi alevlendirebileceğini düşündürmektedir (81–84). Bununla birlikte, İBH'si olan bazı hastalar, özellikle düşük dozlarda verildiğinde, NSAİ'leri tolere edebilirler (85,86).

İBH'li hastalarda COX-2 selektif inhibitörlerin kullanım tecrübesi sınırlıdır. Küçük hasta serileri İBH alevlenmesi riskinin arttığını düşündürse de (87) randomize kontrollü çalışmaları kısa dönem COX-2 selektif inhibitör kullanan hastalarda hastalık aktivitesinde ya da relapsta belirgin farklılık olmadığını göstermektedir (88,89).

1.5.12. Oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavileri

Oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavileri, mikrovasküler trombotik etkileri nedeniyle İBH gelişiminde yatkınlığa sebep olabilir. Bununla birlikte bu ilişki ile ilgili çelişkili bilgiler bulunmaktadır ve varsa bu risk küçük gibi görülmektedir (90–93).

75.815 premenopozal kadın içeren bir meta-analizde, oral kontraseptif kullanan kadınlarda ülseratif kolit ve Crohn hastalığı riskinin arttığı görülmektedir (91). Bununla birlikte, oral kontraseptiflerin Crohn hastalığına yakalanmış hastalarda Crohn hastalığının aktivitesini etkilememektedir (94).

108.844 postmenopozal kadının yer aldığı bir prospektif çalışmada hormon replasman tedavisi, ülseratif kolitin artmış riski ile ilişkili bulunmuş iken Crohn hastalığı ile ilişkili bulunmamıştır (92). Postmenopozal hormon tedavisini hiç kullanmamış kadınlar ile kıyaslandığında mevcut kullanıcılar ve geçmişte kullanmış hastalarda ülseratif kolit riski artmıştır. Ülseratif kolit riski, hormon kullanım süresi uzadıkça artmakta ve kullanım kesildikten sonra zamanla azalmaktadır.

1.5.13. Apendektomi

Bir takım çalışmalar apendektominin ülseratif kolit gelişiminden koruduğunu düşündürmektedir ancak koruyucu etkinin mekanizması bilinmemektedir (66,95–98). Bir hipotez, apandisite yol açan veya apendektomiden kaynaklanan mukoza immün yanıtlarındaki değişikliklerin ülseratif kolitin patogenetik mekanizmasını olumsuz yönde etkileyebileceğidir.

1964-1993 yılları arasında apendektomi yapılan 212.963 hastanın dâhil edildiği bir kohort çalışmada inflamatuvar bir nedenle (apandisit veya

lenfadenit), nonspesifik karın ağrısı hariç, 20 yaşından önce apendektomi yapılan hastalarda ülseratif kolit gelişme riskinin %55 azaldığı gösterilmiştir.

Aksine, bazı çalışmalara göre Crohn hastalığı gelişme riski apendektomi sonrası artmaktadır (99). Bununla birlikte, bir meta-analizde ortaya çıkan bu riskin, Crohn hastalığı tanısı almış olan hastalarda yanlış tanıdan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (100).

1.5.14. Psikososyal faktörler

Psikolojik faktörler ile İBH gelişme riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, tutarsız sonuçlar vermiştir (101–105). Ancak stres, İBH tanısı almış hastalarda muhtemelen enterik sinir sisteminin aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinler ile semptomların alevlenmesinde rol oynayabilir (106–108).

1.6. Tedavi

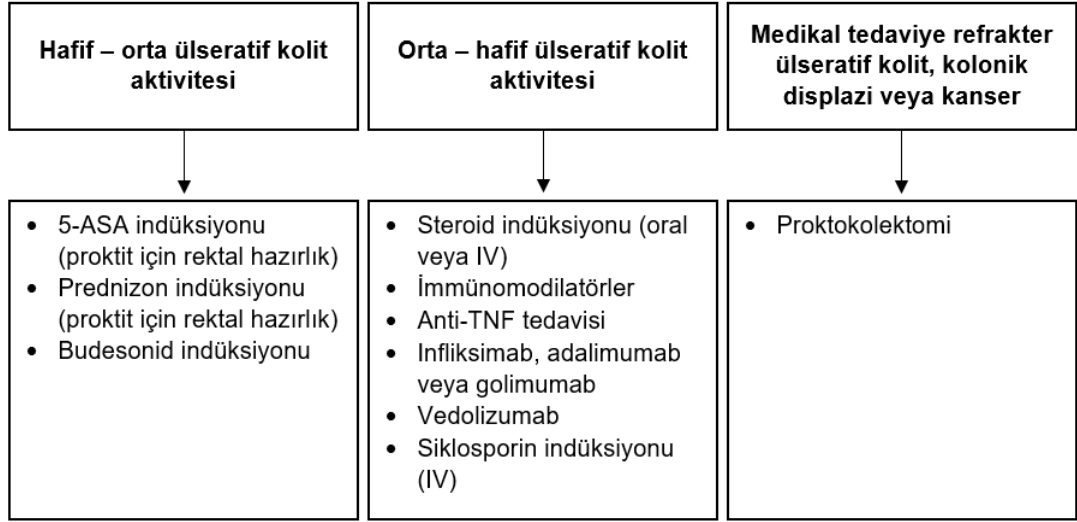
Tıbbi tedavinin amacı, inflamasyonu azaltmak ve daha sonra klinik remisyonu indüklemek ve sürdürmektir. İBH'yi tedavi etmek için kullanılan ilaçlar 5-aminosalisilat (5-ASA), antibiyotikler, kortikosteroidler, immünomodülatörler ve biyolojik ajanlar (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, vedolizumab ve natalizumab) gibi kategorileri içerir (Tablo-6) (109). Seçilen spesifik medikal tedavi, hastalığın lokalizasyonuna, derecesine (daraltıcı ve penetran olmayan, daraltıcı, penetran ve fistülize edici hastalık) ve şiddetine dayanmaktadır. Destekleyici tıbbi tedavi olarak örneğin antidiyareik ve antispazmodik ilaçlar da kullanılabilir.

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında tedavi algoritmaları Şekil-1 ve Şekil-2'de gösterilmiştir (1).

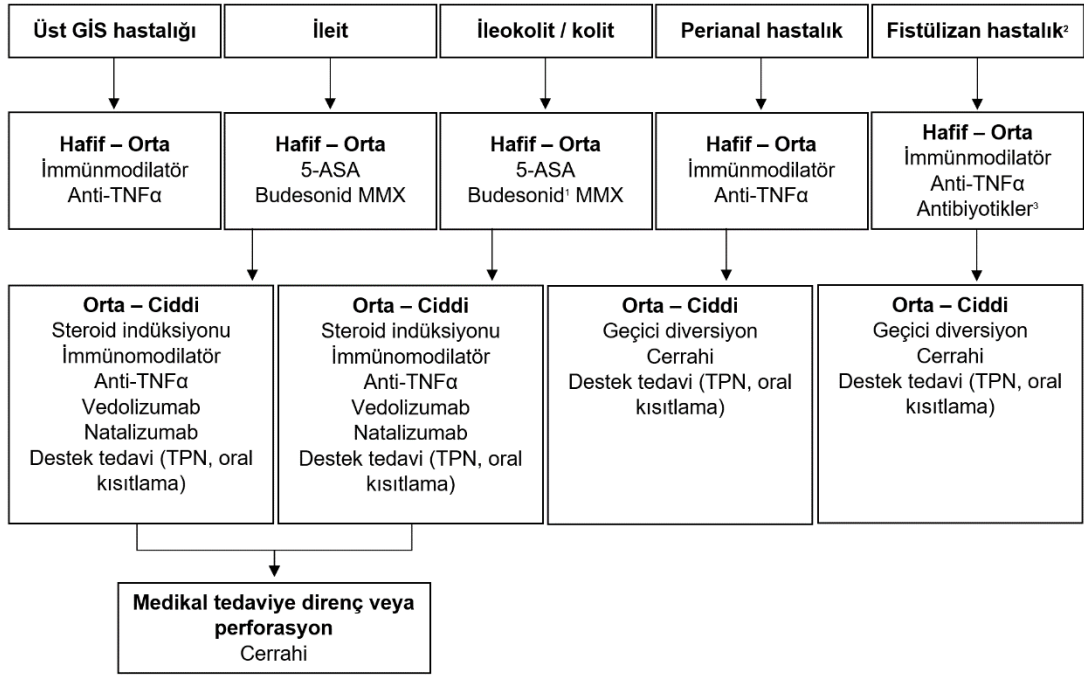
Tablo-6: İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında medikal tedavi

İlaç	Doz	Salınım yeri
5-AMİNASALİSİLATLAR		
Sülfasalazin	2-6 gr/gün	Kolon
Mesalamin (Asacol)	2,4-4,8 gr/gün	Distal ileum, kolon
Meselamin (Pentasa)	2-4 gr/gün	Duodenum, jejunum, ileum, kolon
Olsalazin	1-3 gr/gün	Kolon
Balsalazin	6,25 gr/gün	Kolon
KORTİKOSTEROİDLER		
Budesonid (Entocort)	Başlangıç: 9 mg/gün PO İdame: 6 mg/gün PO	İnce bağırsak
Budesonid (MMX, Uceris)	Başlangıç: 9 mg/gün PO	Kolon
Prednizon	0,25-0,75 mg/kg/gün PO	Sistemik
Metilprednizolon	40-60 mg/gün IV	Sistemik
İMMÜNMODİLATÖRLER		
6-merkaptopürin	1,5 mg/kg/gün	Sistemik
Azatioprin	2,5 mg/kg/gün	Sistemik
Metotreksat	Başlangıç: 25mg/hf SC (4 ay) İdame: 15-25mg/hf SC	Sistemik
Siklosporin	2-4 mg/kg/gün IV	Sistemik
BİYOLOJİK TEDAVİLER		
İnfliksimab	Başlangıç: 5 mg/kg IV (0, 2, 6. hf) İdame: 5-10 mg/kg IV (8 hf bir)	Sistemik
Adalimumab	Başlangıç: 160 mg SC (0. hf), 80 mg SC (2. hf) İdame: 40 mg/hf SC	Sistemik
Golimumab	Başlangıç: 200 mg SC (0. hf), 100 mg SC (2. hf) İdame: 100 mg SC (4 hf bir)	Sistemik
Sertolizumab pegol	Başlangıç: 400 mg SC (0, 2, 4. hf) İdame: 400mg SC (4 hf bir)	Sistemik
Natalizumab	300 mg IV (4 hf bir)	Sistemik
Vedolizumab	Başlangıç: 300 mg IV (0, 2, 6. hf) İdame: 300 mg IV (8 hf bir)	Sistemik

PO, perioral; IV, intravenöz, SC, subkutan; HF, hafta



Şekil-1: Ülseratif kolit tedavi algoritması. 5-ASA, 5-aminosalisilat; anti-TNF, anti-tümör nekrotizan faktör; IV, intravenöz.



¹ Proksimal kolon tutulumlu hastalık

² Medikal tedaviden önce abse varlığı dışlanmalı

³ Perianal bölge

Şekil-2: Crohn hastalığı tedavi algoritması. GIS, gastrointestinal sistem; anti-TNF, anti-tümör nekrotizan faktör; 5-ASA, 5-aminosalisilat; TPN, total parenteral nutrisyon.

1.6.1. 5-Aminosalisilat

Bağırsağın lümeninde topikal bir anti-inflamatuar madde olarak işlev gören 5-ASA, hafif-orta düzeyde ülseratif kolit tedavisinde ve remisyonda olan hastalarda kullanılır (110). Sülfasalazine, bir sülfapiridin ile 5-ASA kombinasyonu; 5-ASA bu ilacın anti-inflamatuar özelliğinden sorumlu iken, sülfapiridin 5-ASA'nın kolona verilmesine izin veren taşıyıcıdır. 5-ASA'nın diğer oral formülasyonları, farklı mekanizmalarla ilacın bağırsaklara verilmesini sağlar. Mesalamin, bir pH dağılım modeline dayanarak bağırsakta salınırken, sülfasalazin, olsalazin ve balsalazid, 5-ASA ve bir ön ilaç arasında kovalent bir bağın bakteriyel klivajı ile bağırsakta salınır. Rektal ve sigmoid hastalıklar için, 5-ASA fitil ve lavman preparatları ülseratif kolitli hastalarda remisyonun başlatılması ve sürdürülmesi için de etkilidir (111,112). 5-ASA'larla ilişkili yan etkiler nadir olmakla birlikte mide bulantısı, dispepsi, saç dökülmesi, baş ağrısı, kötüleşen ishal ve aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir.

1.6.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler öncelikle ÜK ve CH'nin alevlenmelerini tedavi etmek için kullanılır. Sistemik kortikosteroidler, orta ila şiddetli hastalıklarda kullanılırken, hafif-orta dereceli hastalıklarda oral formülasyonlar kullanılabilir.

Enterik kaplı budesonid, pH'ye bağlı serbest bırakma formülasyonlu, yüksek topikal aktivitesi ve düşük sistemik biyoyararlanımı olan bir oral kortikosteroiddir (%10). Enterik kaplı budesonid, hafif-orta derecedeki ileoçekal CH'nin tedavisinde endikedir. Budesonide MMX, kolonda yayılan ve hafif-orta derecede aktif ülseratif kolit tedavisinde kullanılabilen bir budesonid formülasyondur. Prednizon ve metilprednizolon gibi oral kortikosteroidler, 40-60 mg/gün arasında değişen dozlardan başlanarak orta-ağır hastalıkta kullanılabilir. Ağır hastalık için intravenöz metilprednizolon kullanılır, doz 40-60 mg/gün arasında değişir. Sistemik kortikosteroidlerin önemli yan etkileri nedeniyle seçilmiş vakalarda kullanımı önerilmektedir.

1.6.3. İmmün modülatör tedavi

5-ASA tedavisine rağmen semptomatik olan veya orta-şiddetli CH veya ÜK olan hastalarda tiyopürin analogları (6-mercaptopürin ve azatioprin) kullanılabilir (113). Metotreksat orta-şiddetli CH'de de kullanılabilir (114). 6-merkaptopürinin ön ilacı olan Azatioprin, tipik olarak 2-3 mg/kg/gün dozunda

reçete edilir; 6-merkaptopürinin eşdeğer dozu 1,5 mg/kg/gün'dür. Tiyopürin analoglarının dezavantajı, ilk 12 haftada belirgin olmayabilecek yavaş klinik yanıtıdır. Yan etkileri arasında allerjik reaksiyonlar, pankreatit, miyelosüpresyon, bulantı, enfeksiyonlar, hepatotoksisite ve malignite, özellikle lenfoma sayılabilir (115). Lökosit sayısı ve karaciğer enzimleri rutin olarak izlenmelidir. Bir folik asit antagonisti olan metotreksat, remisyonu sürdürmek için aktif CH için 16 hafta boyunca haftada bir kez 25 mg intramüsküler (IM) veya subkutan (SC) ve remisyonu sürdürmek için 15-25 mg IM veya SC olarak haftada bir kez verilir.

1.6.4. Antibiyotikler

İnflamatuar bağırsak hastalığının tedavisinde geniş spektrumlu antibiyotiklerin yararlı etkilerinin kesin mekanizması bilinmemektedir. Potansiyel mekanizmalar, bakteriyel büyümeyi durdurmayı, bakteriyel antijenik uyarıyı ortadan kaldırmayı ve bağışıklık baskılayıcı özellikleri içerir. Crohn hastalığında, metronidazol (4-8 hafta boyunca 10-20 mg/kg/gün) ve/veya siprofloksasinin (4-8 hafta boyunca 500 mg günde iki kez oral yolla) primer rolü perianal fistüller ve fissürlerin tedavisidir (116). Metronidazol, ayrıca kolonik CH'nin tedavisinde yararlı yardımcı bir seçenektir ve CH'de postoperatif rekürrensi de önleyebilir. Buna ek olarak, yeni bir enterik form olan rifaksimim hafif-orta CH'ye fayda sağlayabilir.

1.6.5. Biyolojik Tedaviler

1.6.5.1. Anti Tümör Nekroz Faktör- α Ajanları

Tümör nekroz faktörü- α 'ya (TNF- α) karşı geliştirilen monoklonal antikor tedavisi, orta-şiddetli CH, fistülize CH ve konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen orta-şiddetli ÜK tedavilerinde onaylanmış, kimerik fare-insan IgG1 monoklonal antikoru olan infliksimabı içerir. Adalimumab (Humira) ve certolizumab pegol (Cimzia) konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen orta-şiddetli CH tedavisi için, adalimumab (Humira) ve golimumab (Simponi), konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen orta ila şiddetli ÜK tedavisinde onaylanmıştır. Adalimumab ve golimumab, subkutan olarak kendi kendine tatbik edilebilen tamamen insan IgG1 antikorlarıdır. TNF- α 'ya kimerik pegilasyonlu bir Fab parçası olan Certolizumab pegol de subkutan olarak verilir. Anti-TNF tedavisi düşünülmeden önce, enfeksiyon ve malignite için

potansiyel risk göz önüne alındığında, her bir bireyde risk karşısında fayda gerekliliği değerlendirilmelidir (117).

1.6.5.2. Antiadezyon moleküller

Bir hümanize IgG4 monoklonal antikor olan Natalizumab, nötrofiller dışındaki tüm lökositlerde $\alpha4\beta1$ ve $\alpha4\beta7$ integrinlerin $\alpha4$ alt birimine bağlanır. Natalizumab, gastrointestinal sistemdeki vasküler endotel hücrelerinde lökosit yüzeyinde $\alpha4$ integrinler ile adezyon molekülleri arasındaki etkileşimleri inhibe eder ve böylece lökositlerin yapışmasını ve toplanmasını önler. Natalizumab, diğer tedavilere dirençli olan orta-şiddetli CH'nin tedavisi için onaylanmıştır, ancak ilerleyici multifokal lökoensefalopati riski nedeniyle natalizumab'ın reçetelenmesi için katı kurallar vardır. Diğer bir küçük adezyon molekülü olan Vedolizumab, bir veya daha fazla standart terapiye (kortikosteroidler, immünomodülatörler veya TNF bloker ilaçlar) yeterli yanıt vermeyen orta veya şiddetli ÜK'li hastalar ve orta-şiddetli CH tanılı erişkin hastalar için onaylanmıştır. Bu ajan bağırsakta seçicidir ve merkezi sinir sistemi immünosüpervizyonunun bozulması ile ilişkili olmadığından, ilerleyici multifokal lökoensefalopati riski bu molekülde çok düşük olduğu düşünülmektedir.

2. Tiroid fonksiyon testleri ve otoantikolar

Tiroid fonksiyonu, aşağıdaki testlerden bir veya birkaçı kullanılarak değerlendirilir (Tablo-7):

Serum tiroid stimulan hormon (TSH) konsantrasyonu

Serum total tiroksin (T4) konsantrasyonu

Serum total triiyodotreoinin (T3) konsantrasyonu

Serum serbest T4 (veya T3) konsantrasyon

Tablo-7: Tiroid fonksiyon testlerine göre tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Serum TSH	Serum serbest T4	Serum T3	Değerlendirme
Hipotalamik hipofizer fonksiyon normal ise;			
Normal	Normal	Normal	Ötiroidi
Normal	Normal / Yüksek	Normal / Yüksek	Ötiroid hipertiroksemi
Normal	Normal / Düşük	Normal / Düşük	Ötiroid hipotiroksemi
Normal	Düşük	Normal / Yüksek	Ötiroid: T3 tedavisi
Yüksek	Düşük	Normal / Düşük	Primer hipotiroidizm
Yüksek	Normal	Normal	Sublinik hipotiroidizm
Düşük	Yüksek / Normal	Yüksek	Hipertiroidizm
Düşük	Normal	Normal	Sublinik hipertiroidizm
Hipotalamik hipofizer fonksiyon anormal ise;			
Normal /Yüksek	Yüksek	Yüksek	TSH bağımlı hipertiroidizm
Normal / Düşük	Normal / Düşük-normal	Düşük / Normal	Santral hipotiroidizm

2.1. Tiroid stimulan hormon (TSH)

Serum TSH düzeyi birincil tiroid bezi işlev bozukluğunun hassas bir göstergesidir. Günümüzde, TSH immünolojik tahlilleri, tiroid hormonu eksikliğinin ve aşırılığının tüm ortak nedenlerinin doğru tespit edilmesine izin verir. Hastaların tiroid hormon düzeyleri geniş referans aralıklarında iken subklinik hipotiroidizm ve subklinik tirotoksikoz olarak adlandırılan koşullarda bile TSH düzeyi anormal hale gelmektedir. Primer tiroid bezi disfonksiyonu olan çoğu hastada, tek bir TSH düzeyinin ölçülmesi, tiroid durumunun doğru bir sınıflandırılmasına izin vermektedir. TSH testinin sınırlamaları, TSH aracılı sekonder tiroid fonksiyon bozukluğu, T3 veya TSH'nin biyolojik aktivitesinin azalması, hipotalamik-pitüiter-tiroid aksın geçici dengesizliği veya TSH immünoassayini etkileyen analitik problemler olduğunda ortaya çıkar. Toplum temelli bir kohort çalışma, yaşlanmanın TSH konsantrasyonlarında artış ile ilişkili olduğunu göstermekle birlikte T4 düzeylerinde herhangi bir değişiklik ile ilişkili olmadığını göstermiştir (118). Bu bulgular, birçok yaşlı bireyde TSH artışının, tiroit hastalığından çok TSH belirleme noktasındaki yaşla ilişkili değişiklikten veya TSH biyoaktivitesinde azalmadan kaynaklandığını ortaya koymaktadır (119).

2.2. Tiroid hormon düzeyleri

Serum T4 ve T3 düzeylerinin ölçümü, anormal TSH düzeyinin varlığını teyit eder, tiroid işlev bozukluğunun şiddetini tanımlar ve altta yatan nedene dair bir ipucu sağlar. Bu tahliller T4 ve T3 seviyelerini gösterirken, hormonların geniş plazma proteinine bağlı fraksiyonları ile serbest fraksiyonları arasında ayırım yapmaz. Sonuç olarak, tiroksin bağlayıcı globulinin (TBG) (ve daha az yaygın olarak transtiretin ve albumin) konjenital ve edinilmiş bozuklukları, serbest T4 (sT4) ve T3 (sT3) seviyelerine etki etmeseler de, toplam T4 ve T3 düzeylerini değiştirebilir. ST4 ve sT3 düzeylerinin saptanmasında çeşitli yöntemler vardır. ST4 ve sT3 tetkikleri bu amaç için yaygın olarak kullanılmaktadır ve östrojen kaynaklı TBG fazlalığı gibi plazma protein seviyelerini değiştiren koşullarda güvenilir sonuçlar vermektedir (119).

2.3. Tiroid Otoantikoları

Tiroid otoantikör titrelerinin ölçülmesi tiroid işlev bozukluğunun değerlendirilmesinde yararlı olabilir (119). Tiroid antijenlerine karşı gelişen çeşitli antikörler kronik otoimmün tiroiditte tanımlanmıştır. Bu antijenler:

- Tiroglobulin (TG)
- Tiroid peroksidaz (TPO, mikrozomal antijen)
- TSH reseptörü

Tiroglobulin, foliküler hücreler tarafından sentezlenir, tiroit folikülünün lümenine salgılanır ve burada kolloid olarak saklanır. Tiroid peroksidaz, monoyodotirozin ve diiyodotirozin oluşturmak üzere tiroglobulinin tirozin artıklarının iyodinasyonunu katalize eder. Hashimoto tiroiditli hastaların hemen hemen hepsinde TG ve TPO'ya karşı yüksek serum konsantrasyonlarına sahiptir. Tirotropin reseptör antikörleri (TRAb) uyarıcı, bloke edici veya nötr olarak sınıflandırılmıştır. Uyarıcı (tiroid uyarıcı immünoglobülinler [TSI]) TRAb, Graves hastalığına neden olur. Atrofik Hashimoto tiroiditi olan hastalarda tirotropin reseptörünü bloke eden antikörler da görülebilir.

Antitiroid antikörlerin rutin ölçümü, tiroid işlevinin değerlendirilmesi için gerekli değildir. Örneğin, aşikâr primer hipotiroidi olan hastalarda serum anti-TPO antikörlerinin ölçülmesine gerek yoktur, çünkü hemen hemen hepsinin kronik otoimmün tiroiditi vardır. Bununla birlikte, anti-TPO antikörlerinin ölçülmesi, subklinik hipotiroidili hastaların kalıcı aşikâr hipotiroidiye ilerleme olasılığını değerlendirmek için yararlı olabilir.

Radyoaktif iyot alımı var ise hipertiroidi nedeninin belirlenmesinde TRAb ölçümü gereksizdir. Bununla birlikte, TRAb ölçümleri, Graves hastalığından şüphelendiğinde radyoaktif iyot alım taramasına alternatif olarak artan bir şekilde kullanılmaktadır. TRAb ölçümleri, Graves hastalığı olan hastalarda antitiroid ilaç kullanımından sonra remisyon olasılığını değerlendirmede de yararlıdır.

3. İBH ile tiroid hastalıkları ilişkisi

Otoimmün ve immunolojik süreçlerin hem otoimmün tiroid hastalığı hem de İBH patogenezinde rol aldığı varsayılır (120). Günümüzde T helper 1/T helper 2 (Th1/Th2) dengesinin immun sistemi kontrol ettiğine inanılır.

Patojenlere veya otoantijene Th yanıtının birincil türü hastalık belirtisini belirleyebilir. Th alt gruplarının oranı hastalıklara bağlı olarak değişir. Th alt grubunun değişmesi hastalığı hafifletmek yerine hastalık fenotipini değiştirebilir.

3.1. İBH

İBH'nin tüm formlarında benzer şekilde aktive olan doğuştan gelen bağışıklık tepkilerinin aksine, T hücre profilleri CH ve ÜK'de birbirinden farklıdır.

Gastrointestinal sistemde Th1 yanıtı, iltihaplı bağırsak hastalığı ve özellikle de Crohn hastalığı ile ilişkilidir. Crohn hastalığında interferon-gama (IFN-gama) ve interlekin-12 (IL-12) içeren Th1 sitokin profili baskındır. Geleneksel Th1 yanıtları, antijen sunan hücreler (APC) tarafından üretilen IL-12 tarafından uyarılan IFN-gama aracılıdır. Birçok deneysel kolit modelinde ayrıca baskın bir Th1 yanıtı vardır. Ancak, birçok modelde Th1 yanıtları, inflamatuvar sürecin olgunlaşmasıyla birlikte Th2 yanıtlarına dönüşebilir (121,122). Th17'nin de bu inflamatuvar sürece katkısı vardır ve Th17 yanıtına IL-17 aracılık eder (123).

Ülseratif kolitte Th1 ve Th2 dengesi iyi belirlenememiştir ve hastalığın farklı evrelerinde değişebilir (124). Ülseratif kolitin Th2 profili olduğu düşünülmüştür, ancak normal olarak Th2 yanıtlarında yükselmiş olan IL-4 ve IL-5 konsantrasyonları ülseratif kolit dokularında değişkenlik göstermektedir (125).

Fuss ve arkadaşları, bir Th2 profili sergileyen az sayıdaki modelden biri olan oksazalone kolit modelinin çalışmalarından elde edilen sonuçlara dayanarak, ülseratif kolitin atipik bir Th2 yanıtına sahip olduğunu ve IL-13 salgılayan doğal öldürücü T hücrelerinin aracılık ettiğini ileri sürmüşlerdir (126).

T hücresi alt kümeleri en belirgin olarak dendritik hücreler olmak üzere APC'ler tarafından uyarılır. Dendritik hücreler saf T hücrelerini etkinleştirmek

için eşsiz bir kapasiteye sahiptirler. Dendritik hücreler lamina propria da inaktif bir durumda ve normal bağırsakta Peyer plaklarında bulunur. Mikrobiyal bir adjuvanla karşılaştıklarında aktif bir fenotip alırlar ve mezenterik veya kaudal lenf düğümlerine göç ederler ve burada T hücrelerini uyarırlar. APC'ler T hücreleri ile ko-stimülatör molekülere (CD40-CD40 ligandı, CD80-CTLA4, ICOS, vb.) bağlanarak MHC yüzeyinde bir antijen sunarak çeşitli yollarla etkileşime girer, bu uygun T hücresi reseptörünün salgılanması ve IL-6, IL-12, IL-23, IL-10 veya TGF β gibi sitokinlerin salgılanması ile gerçekleştirilebilir. Bu sinyallerden her biri, T hücresi fenotipine ve aktivasyon durumuna katkıda bulunur. Dendritik hücreler, aktif İBH hastalarının iltihaplı mukozasında ve deneysel ileokolitte artan sayıda bulunmaktadır (127). Ayrıca ko-stimülatör moleküller, hayvan modellerinde umut verici sonuçlar vermiştir ve bu durum terapötik müdahale için çekici hedefler gibi görünmektedir (128).

3.2. Tiroid hastalıkları

İnsanlarda, Th1/Th2 dengesi tiroiditte de rol oynar. Tiroid hastalıklarında, Graves hastalığının Th2 yanıtıyla ilişkili olma olasılığı daha yüksekken Hashimoto tiroiditinin Th1 yanıtlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (129). Ek olarak yapılan bir çalışmada Th17 hücrelerinin Hashimoto tiroiditi patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (130).

Biz bu çalışmada İBH ile tiroid fonksiyon bozukluğu ve tiroid otoantikor pozitifliği varlığının birlikteliğinin ve sıklığının retrospektif incelenmesi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada İBH tanılı hastalarda, İBH ile tiroid fonksiyon bozukluğu ve tiroid otoantikör pozitifliği varlığının birlikteliğinin ve sıklığının retrospektif incelenmesi amaçlandı.

Bu retrospektif çalışmada, 01/02/2016 - 30/06/2016 tarihleri arasında inflamatuvar bağırsak hastalığı tanılı toplam 73 hasta değerlendirildi. Kontrollerine düzenli olarak gelmeyen veya tetkiklerinde eksiklik, tiroidektomi öyküsü, steroid kullanımı gibi nedenlerle başlangıç kriterlerini karşılamayan 8 hasta çalışma dışı bırakıldı. 65 hasta (44 ÜK, 21 CH) çalışmaya alındı. Tüm hastalar klinik, laboratuvar, endoskopik ve histopatolojik bulgulara göre İBH tanısı almışlardır. Tüm hastaların demografik profilleri, İBH türleri, aldıkları tedavi türleri ve sT4, sT3, TSH, anti-TPO, anti-TG ve TSHrAb düzeyleri araştırıldı. Hastalar yaş, cinsiyet, tanı türü ve tedavi türleri açısından geriye dönük olarak incelendi. Hastaların serum sT4, sT3, TSH, anti TPO, anti-TG ve TSHrAb düzeyleri analiz edildi. Serum serbest T4 (sT4), serbest T3 (sT3), TSH, anti-TPO, anti-TG ve TSHrAb düzeyleri kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkik yöntemi kullanılarak belirlendi. TSH: 0,35 – 4,94 mIU/mL, sT4: 0,7 – 1,48 ng/dL, sT3: 1,71 – 3,71 pg/mL, anti-TPO: 0 – 5,61 IU/mL, anti-TG: 0-4,11 IU/mL hormon seviyeleri için normal aralıklar vardı. TSHrAb <9 IU/L negatif, >14 IU/L pozitif olarak kabul edildi.

Sonuçlar ortalama \pm SS, medyan (minimum-maksimum) ve yüzdeler olarak ifade edildi. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için bağımsız örneklem t testi ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. P <0.05 değeri anlamlı kabul edildi. Verilerin istatistiksel analizi Windows için IBM SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

Bu araştırma, Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01 Kasım 2016 tarihli ve 2016-18/12 no'lu karar ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 65 olgunun 44'ü ülseratif kolit, 21'i Crohn hastalığı teşhisi almış. Olguların tanınmalarına göre cinsiyet dağılımında ise ülseratif kolit tanısı olanların 22'si kadın, 22'si erkek; Crohn hastalığı tanısı olanların ise 11'i kadın, 10'u erkektir. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo-8).

Olguların medyan yaşı 40 (19 – 70) olarak bulundu. Ülseratif kolit olgularının yaş dağılımı $42,91 \pm 13,87$ iken Crohn hastalığı olgularının yaş dağılımı $35,71 \pm 11,32$ olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu (**p:0,043**) (Tablo-8).

Tablo-8: İBH hastalık tipine göre demografik bilgileri

	Ülseratif kolit	Crohn hastalığı	P
n (%)	44 (68)	21 (32)	-
Yaş, ortalama \pm SS	$42,91 \pm 13,87$	$35,71 \pm 11,32$	0,043
Cinsiyet, n (%), kadın	22 (50)	11 (52,4)	1,000
Cinsiyet, n (%), erkek	22 (50)	10 (47,6)	1,000

Olgular otoantikör sonuçlarına göre değerlendirildi. Ülseratif kolit tanılı olgularda anti-TPO 2 olguda pozitif, 42 olguda negatif bulunurken anti-TG 6 olguda pozitif, 38 olguda negatif bulunmuştur. Crohn hastalığı tanılı olgularda anti-TPO 1 olguda pozitif, 20 olguda negatif bulunurken anti-TG 1 olguda pozitif, 20 olguda negatif bulunmuştur (Tablo-9).

Tablo-9: İBH'lı olguların otoantikör sonuçlarının hastalık tipine göre dağılımı

	Anti-TPO		Anti-TG		TSHrAb	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Ülseratif kolit	2 (%4,5)	42 (%95,5)	6 (%13,6)	38 (%86,4)	1 (%2,3)	43 (%97,7)
Crohn hastalığı	1 (%4,8)	20 (%95,2)	1 (%4,8)	20 (%95,2)	0 (%0)	22 (%100)

Olgular cinsiyet ve tiroid otoantikör pozitifliklerine göre değerlendirildi. 32 erkek hastanın 1'inde anti-TPO, 3'ünde anti-TG ve 1'inde TSHrAb pozitif saptanmıştır. 33 kadın hastanın 2'sinde anti-TPO, 4'ünde de anti-TG pozitif saptanmıştır. Toplamda ise otoantikör pozitifliği oranları anti-TPO için %4,6, anti-TG için %10,8, TSHrAb için %1,5 olarak bulundu. (Tablo-10)

Tablo-10: İBH'lı olguların otoantikör sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı

	Anti-TPO		Anti-TG		TSHrAb	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Erkek	1 (%3,1)	31 (%96,9)	3 (%9,4)	29 (%90,6)	1 (%3,1)	31 (%96,9)
Kadın	2 (%6,1)	31 (%93,9)	4 (%12,1)	29 (%87,9)	0 (%0)	33 (%100)
TOPLAM	3 (%4,6)	62 (%95,4)	7 (%10,8)	58 (%89,2)	1 (1,5)	64 (%98,5)

Olguların tanılarına göre laboratuvar değerlerinin (TSH, sT3, sT4, Anti-TPO, Anti-TG, TSHrAb) dağılımı incelenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo-11).

Tablo-11: Olguların tanılarına göre laboratuvar değerlerinin dağılımı

	Tanı			P değeri
	Ülseratif kolit (Medyan)	Crohn Hastalığı (Medyan)	TOPLAM (Medyan)	
TSH	1,24 (0,42 – 3,71)	0,92 (0,28 – 4,7)	1,14 (0,28 – 4,7)	0,115
sT3	2,98 (1,68 – 3,58)	2,82 (1,5 – 3,61)	2,95 (1,5 – 3,61)	0,126
sT4	0,99 (0,78 – 88)	1,03 (0,78 – 100)	1 (0,78 - 100)	0,252
Anti-TPO	0,5 (0,5 – 256,5)	0,5 (0,5 – 509)	0,5 (0,5 – 509)	0,084
Anti-TG	0,95 (0,3 – 40)	1 (0,6 – 16,9)	1 (0,3 – 40)	0,342
TSHrAb	1,94 (0,16 – 26)	1,52 (0,06 – 5,13)	1,79 (0,06 – 26)	0,362

TSH:Tiroid stimulan hormon, sT3:Serbest T3, sT4:Serbest T4, Anti-TPO:Antitiroid peroksidaz, Anti-TG:Antitiroglobulin, TSHrAb:TSH reseptör antikor

Olguların cinsiyetlerine göre laboratuvar değerlerinin (TSH, sT3, sT4, Anti-TPO, Anti-TG, TSHrAb) dağılımı incelenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo-12).

Tablo-12: Olguların cinsiyetlerine göre laboratuvar değerlerinin dağılımı

	Cinsiyet			P değeri
	Kadın (Medyan)	Erkek (Medyan)	TOPLAM (Medyan)	
TSH	1,38 (0,49 – 4,7)	1,06 (0,28 – 3,2)	1,14 (0,28 – 4,7)	0,057
sT3	2,97 (1,96 – 3,61)	2,93 (1,5 – 3,52)	2,95 (1,5 – 3,61)	0,803
sT4	0,99 (0,78 – 100)	1 (0,78 – 88)	1 (0,78 – 100)	0,581
Anti-TPO	0,5 (0,5 – 509)	0,5 (0,5 – 256)	0,5 (0,5 – 509)	0,377
Anti-TG	0,9 (0,5 – 40)	1,05 (0,3 – 5,9)	1 (0,3 – 40)	0,958
TSHrAb	1,63 (0,06 – 10)	1,85 (0,16 – 26)	1,79 (0,06 – 26)	0,922

TSH:Tiroid stimulan hormon, sT3:Serbest T3, sT4:Serbest T4, Anti-TPO:Antitiroid peroksidaz, Anti-TG:Antitiroglobulin, TSHrAb:TSH reseptör antikor

Olgular tedavi türlerine göre değerlendirilmiştir. Olguların 2'si (%3,1) ilaç tedavisi almamış, 5'i (%7,7) lokal tedavi almış, 58'i (%89) sistemik tedavi almıştır. Sistemik tedavi verilen 58 olgudan 12'si (%18,46) anti-TNF tedavi almış iken 46'sı (%70,74) anti-TNF tedavi almamıştır (Tablo-13).

Tablo-13: Olguların tedavi türlerine göre dağılımı

		Olgu sayısı	Yüzde
Sistemik tedavi	Anti-TNF alanlar	12	%18,46
	Anti-TNF almayanlar	46	%70,74
Lokal tedavi		5	%7,7
İlaç tedavisi almayanlar		2	%3,1

Olguların tanılarına göre tedavi türleri değerlendirilmiştir. Ülseratif kolit tanılı olguların 1'ine (%2,3) tedavi verilmemişken 5'ine (%11,4) lokal tedavi verilmiş ve 38'ine (%86,4) sistemik tedavi verilmiştir. Crohn hastalığı tanılı olguların 1'ine (%4,8) tedavi verilmemişken 20'sine (%95,2) sistemik tedavi verilmiştir (Tablo-14).

Sistemik tedavi alan 58 olgu anti-TNF ilaç kullanımı açısından değerlendirildi. Ülseratif kolit tanılı olguların 2'sinde anti-TNF ilaç kullanım öyküsü mevcut iken 36'sında anti-TNF ilaç kullanım öyküsü mevcut değildir. Crohn hastalığı tanılı olguların 10'unda anti-TNF ilaç kullanım öyküsü mevcut iken 10'unda anti-TNF ilaç kullanım öyküsü mevcut değildir. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur (**p<0,001**) (Tablo-14).

Tablo-14: İBH hastalık tipine göre tedavi türlerinin dağılımı

	Ülseratif kolit	Crohn hastalığı	P
Tedavisiz, n (%)	1 (2,3)	1 (4,8)	
Lokal tedavi, n (%)	5 (11,4)	0 (0)	
Sistemik tedavi, n (%)	38 (86,4)	20 (95,2)	
Sistemik tedavide Anti-TNF kullanımı, n (%)			
Anti-TNF tedavi +	2 (%5,3)	10 (%50)	<0,001
Anti-TNF tedavi -	36 (%94,7)	10 (%50)	<0,001

Olguların tedavi türlerine göre laboratuvar değerlerinin (TSH, sT3, sT4, Anti-TPO, Anti-TG, TSHrAb) dağılımı incelenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo-15).

Tablo-15: Olguların tedavi türüne göre laboratuvar değerlerinin dağılımı

	Tedavi türü				P değeri
	Tedavisiz (Medyan)	Lokal tedavi (Medyan)	Sistemik tedavi (Medyan)	TOPLAM (Medyan)	
TSH	1,61 (1,59 – 1,63)	0,82 (0,42 – 1,16)	1,16 (0,28 – 4,7)	1,14 (0,28 – 4,7)	0,077
sT3	3,13 (3,01 – 3,24)	3,23 (2,41 – 3,3)	2,93 (1,5 – 3,61)	2,95 (1,5 – 3,61)	0,702
sT4	1,03 (0,94 – 1,11)	0,99 (0,96 – 1,03)	1 (0,78 – 100)	1 (0,78 – 100)	0,990
Anti-TPO	1,95 (0,5 – 3,4)	0,5 (0,5 – 0,7)	0,5 (0,5 – 509)	0,5 (0,5 – 509)	0,951
Anti-TG	2,45 (2 – 2,9)	1,1 (0,6 – 4,3)	0,95 (0,3 – 40)	1 (0,3 – 40)	0,990
TSHrAb	3,22 (3,18 – 3,25)	1,57 (0,3 – 3,12)	1,83 (0,06 – 26)	1,79 (0,06 – 26)	0,465

TSH:Tiroid stimulan hormon, sT3:Serbest T3, sT4:Serbest T4, Anti-TPO:Antitiroid peroksidaz, Anti-TG:Antitiroglobulin, TSHrAb:TSH reseptör antikor

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada İBH'si olan ve 44'ü ÜK, 21'ü CH olmak üzere 65 hasta değerlendirildi. Hasta cinsiyetlerine göre karşılaştırıldığında literatürdeki erkek/kadın (E/K) oranına benzer sonuçlar elde edildi.

İBH'nin ekstrakolonik bulguları ve İBH'de otoimmün hastalıkların artmış insidansı, hem ÜK hem de CH'nin otoimmün temele dayalı sistemik hastalıklar olduğu hipotezini desteklemektedir (131). Yapılan birçok araştırmada da tiroid hastalıkları ve İBH arasındaki ilişki gösterilmiştir (132).

Bir çalışmada, İBH'li hastalarda değişen tiroid fizyolojisi ve anatomisi gösterilmiştir, tiroid hastalıkları ile İBH arasındaki ilişkiyi araştırmanın önemli olabileceği önerilmektedir (133). Jarnerot ve arkadaşları ÜK ve CH olan hastalarda kontrol grubuna göre tiroid ile artmış iyodür alımını ve üriner iyodür atılımının azaldığını göstermiştir, bu İBH grubunda iyot tükenmesinin yaygınlığının arttığını düşündürmektedir (134). Dahası, iyot eksikliğinin olası bir açıklaması olarak İBH'li hastalarda günlük fraksiyonel tiroksin turnoveri artmıştır (135). Otoimmün tiroiditte tiroid içindeki iyodun hızlı turnoverı da bildirilmiştir (125). Bu nedenle, İBH'li hastalarda görülen bu anormallikler, otoimmün tiroiditin erken belirtileri olabilir.

Shah ve arkadaşları tarafından vaka bazlı bildirilen otoimmün (Hashimoto) tiroiditi olan üç Crohn hastasının üçünde de kolonik tutulum saptanmış (131). Kolonik tutulumun yaygınlığının diğer otoimmün hastalıkların riski ile korele olduğu ve bu nedenle sadece kolonik tutulumu olan Crohn hastalığı olan hastaların daha yüksek tiroid hastalığı insidansı riski altında olduğu düşünülmektedir. Bu teoriyi destekleyen Greenstein ve arkadaşları kolonik tutulumu olan hastalarda izole ileit olanlara kıyasla İBH'nin ekstraintestinal bulgularının daha yüksek bir insidansını bulmuşlardır (136). Ayrıca, daha yakın tarihli bir çalışmada, ekstrakolonik hastalığı olan ülseratif kolitli hastaların çoğunda (% 70) geniş kolit görülmüştür (137).

Yapılan bazı çalışmalarda, İBH hastalarında tiroid hastalıklarının görülme sıklığının normal nüfusa göre benzer olduğu bildirilmiştir. Kanada'da yapılan toplum temelli bir araştırmada 8.072 İBH hastası değerlendirilmiş ve

tiroidit oranı ÜK hastalarında %0,23, CH hastalarında %0,19 ve kontrol grubunda ise sırasıyla %0,15 ve %0,2 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada tiroid hastalığı sıklığı normal nüfusunkine benzer bulunmuştur (138).

İtalya'da 909 İBH hastasının değerlendirildiği bir çalışmada tiroid bozukluğu oranları tüm İBH hastalarında %6,6, CH hastalarında %6,89 ve ÜK hastalarında %6,29 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada Hashimoto tiroiditi oranı tüm İBH hastalarında %1,98, CH hastalarında %2,15 ve ÜK hastalarında %1,8 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, İBH hastalarında tiroid bozukluğu oranının sağlıklı Avrupa nüfusuna göre iki kat fazla olduğu sonucuna varılmıştır (139).

Snook ve arkadaşlarının yaptığı İBH'li hastaların yer aldığı bir çalışmada genel popülasyona kıyasla CH'de değil ama ÜK'de daha yüksek tiroid bozukluğu prevalansına rastladılar (140). Yine aynı şekilde Hammer ve arkadaşları da genel popülasyona kıyasla, İBH popülasyonu ÜK alt grubunda tiroid bozukluğunun daha yüksek bir prevalansını bulmuşlardır (141).

206 CH tanılı ve 206 İBH tanısı olmayan kontrol grubu kullanılarak yapılan bir çalışmada, CH ve kontrol grubu arasında tiroid hastalığının prevalansında anlamlı bir fark bulunamamış (142). Bu bulgular önceki iki çalışmayla uyumludur (140,141). Bu çalışmada CH hastaları ile kontrol grubu arasında hipertiroidizm prevalansında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bunun yanında kontrol grubuna kıyasla CH tanılı hastalarda Hammer ve arkadaşlarına benzer olarak daha düşük bir hipotiroidizm prevalansının bulunmuştur (142). Hem CH hem de tiroid hastalığının muhtemel otoimmün bir etyolojiye sahip olması nedeniyle CH'nin kortikosteroidlerle ve immün modülatör ajanlarla tedavi edilmesi, bir otoimmün tiroid bozukluğunun ortaya çıkmasını engelleyebilir. Hipotiroidinin prevalansındaki fark, kontrol grubunda beklenenden yüksek bir hipotiroidi prevalansının bir sonucu olabilir. Hipotiroidinin prevalansı, popülasyon bazlı çalışmalarda % 0,5-5 arasında değişmektedir (143–145). Ancak yukarıda bahsettiğimiz çalışmanın kontrol grubunda %8 oranında hipotiroidi saptanmış. Hipotiroidinin bu kadar yaygın olması, TSH için üçüncü kuşak testlerin varlığı ve alt klinik hastalığın saptanmasına yol açan tiroid bozukluğunun tanınma sıklığının artmasıyla ve kontrol grubunda seçim önyargısı yapma olasılığı ile açıklanabilir.

Klinik tiroid bozukluğu ve CH arasındaki ilişkinin eksikliği, Jarnerot ve arkadaşlarının objektif bulguları ile çelişmektedir. İBH'li hastaların tiroid hacminde %35 daha fazla artış olduğunu ve üç kat büyümüş tiroid olasılığının daha yüksek olduğunu göstermişler (133). CH'de bildirilen ve tiroidin işlevsel bozulmasıyla ilgisi olmayan, tiroid büyümesinin bulunması iyot eksikliğine sekonder olabilir (134).

Türkiye'de yapılan 25 ÜK hastasının değerlendirildiği bir çalışmada tiroid hastalık sıklığının kontrol grubuna benzer olduğu bildirilmiştir (146).

Yapılan bir çalışmada normal nüfusta tiroid otoantikör prevalansları anti-TPO için %10-15, anti-TG için %3, TSHrAb için %1-2 olarak bulunmuştur (147). Yapılan bir başka çalışmada da anti-TG ve anti-TPO antikörlerinin İBH hastalarında sıklığının arttığı gösterilmiştir (148).

Yapılan çalışmalarda, eşlik eden hipertiroidizmin ÜK tedavisini zorlaştırdığı gösterilmiş ve ek olarak akut ÜK semptomları tirotoksikoz semptomlarını maskeleyebilmektedir (149). Ülseratif kolitli hastalarda hipertiroidizm için laboratuvar testleri yapılması gerekliliği de bildirilmektedir (150).

Seçilmiş bazı ÜK hastalarında, özellikle uzun ve ağır hastalığı olanlar, standart terapötik yaklaşımlara yanıt alınamamış veya kısıtlı yanıt alınmış olanlarda (ÜK'de sessiz hipertiroidizm bildirilmiştir [151]) ve tiroid hastalığının klinik bulgularının varlığında tiroid fonksiyonu çalışılması düşünülmelidir.

Tiroid hastalıkları, İBH'nin seyrini ve semptomlarını kötüleştirebildiği için tiroid hastalıklarının erken teşhisi önemlidir.

Bizim çalışmamızda ise İBH ile tiroid hormonları ve tiroid otoantikörleri arasında net bir ilişki saptanmamıştır. Anti-TPO pozitiflik oranı normal nüfusa göre daha düşük düzeyde pozitif saptanırken (147), anti-TG pozitiflik oranı normal nüfusa göre daha yüksek düzeyde pozitif saptanmıştır. TSHrAb pozitiflik oranı ise normal nüfus ile benzer düzeyde saptanmıştır. ÜK ile CH tanılı hastaların tiroid hormon ve tiroid otoantikör düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. CH tanılı bir hastada subklinik hipertiroidi saptandı.

Çalışmamızın zayıf yönleri, çalışmanın retrospektif olması, olgu sayısının yetersiz olması ve kontrol grubunun olmamasıdır.

Bu konuda yapılan diğer çalışmalar da göz önünde bulunduruluğunda otoimmun tiroid hastalıklarının ve İBH birlikteliğini netleştirmek için kapsamlı popülasyona dayalı ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Gary R. Lichtenstein. Inflammatory Bowel Disease. In: Goldman-Cecil Medicine. Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2016. 935–43.
2. 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 J Can Gastroenterol* 2005;19 Suppl A:5A–36A.
3. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:8–15.
4. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504–17.
5. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46–54.
6. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2007;5:1424–9.
7. Ng SC, Tang W, Ching JY, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013;145:158–65.
8. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:51–7.
9. Brahme F, Lindström C, Wenckert A. Crohn's disease in a defined population. An epidemiological study of incidence, prevalence, mortality, and secular trends in the city of Malmö, Sweden. *Gastroenterology* 1975;69:342–51.
10. Hellers G. Crohn's disease in Stockholm county 1955-1974. A study of epidemiology, results of surgical treatment and long-term prognosis. *Acta Chir Scand Suppl* 1979;490:1–84.
11. Halme L, von Smitten K, Husa A. The incidence of Crohn's disease in the Helsinki metropolitan area during 1975-1985. *Ann Chir Gynaecol* 1989;78:115–9.
12. Binder V, Both H, Hansen PK, Hendriksen C, Kreiner S, Torp-Pedersen K. Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in the County of Copenhagen, 1962 to 1978. *Gastroenterology* 1982;83:563–8.
13. Gollop JH, Phillips SF, Melton LJ, Zinsmeister AR. Epidemiologic aspects of Crohn's disease: a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943-1982. *Gut* 1988;29:49–56.

14. Lewis JD, Aberra FN, Lichtenstein GR, Bilker WB, Brensinger C, Strom BL. Seasonal variation in flares of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004;126:665–73.
15. Swaroop PP. Inflammatory bowel disease: Crohn's disease and ulcerative colitis. In: *Conn's Current Therapy*. Elsevier, Inc; 2017. p. 211–5.
16. Zippi M, Corrado C, Pica R, et al. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol* 2014;20:17463–7.
17. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991;100:350–8.
18. Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:609–14.
19. Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000;46:336–43.
20. Acheson ED. The distribution of ulcerative colitis and regional enteritis in United States veterans with particular reference to the Jewish religion. *Gut* 1960;1:291–3.
21. Mayberry JF, Judd D, Smart H, Rhodes J, Calcraft B, Morris JS. Crohn's disease in Jewish people--an epidemiological study in south-east Wales. *Digestion* 1986;35:237–40.
22. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991;100:143–9.
23. Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, Mendeloff AI. Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1984;29:913–20.
24. Roth MP, Petersen GM, McElree C, Feldman E, Rotter JI. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989;97:900–4.
25. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut* 2012;61:1686–92.
26. Niv Y, Abukasis G. Prevalence of ulcerative colitis in the Israeli kibbutz population. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:98–101.
27. Hiatt RA, Kaufman L. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a defined northern California population. *West J Med* 1988;149:541–6.
28. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;324:84–8.
29. 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;111:597–603.
30. Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM, Quaskey SA, Mellits ED, Harris ML. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family

- members--potential hereditary influences. *Gastroenterology* 1996;111:573–9.
31. Lashner BA, Evans AA, Kirsner JB, Hanauer SB. Prevalence and incidence of inflammatory bowel disease in family members. *Gastroenterology* 1986;91:1396–400.
 32. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1399–406.
 33. Silverstein MD, Lashner BA, Hanauer SB, Evans AA, Kirsner JB. Cigarette smoking in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1989;84:31–3.
 34. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;98:1123–8.
 35. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001;120:1093–9.
 36. Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Engl J Med* 1987;316:707–10.
 37. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:1147–52.
 38. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2113–6.
 39. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Offord KP, et al. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:364–71.
 40. Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1994;330:811–5.
 41. Glassman MS, Newman LJ, Berezin S, Gryboski JD. Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1990;85:838–40.
 42. Tragnone A, Valpiani D, Miglio F, et al. Dietary habits as risk factors for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:47–51.
 43. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. *Epidemiol Camb Mass* 1992;3:47–52.
 44. 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;11:154–63.
 45. 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;102:2016–25.
 46. 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;145:970–7.
 47. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, Russel MG, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1008–13.

48. Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004;53:1479–84.
49. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, et al. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ* 2013;347.
50. Jones PD, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Sandler RS, Long MD. Exercise decreases risk of future active disease in patients with inflammatory bowel disease in remission. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1063–71.
51. Mendall MA, Gunasekera AV, John BJ, Kumar D. Is obesity a risk factor for Crohn's disease? *Dig Dis Sci* 2011;56:837–44.
52. Chan SSM, 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;108:575–82.
53. Desreumaux P, Ernst O, Geboes K, et al. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:73–81.
54. Blain A, Cattan S, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2002;21:51–7.
55. Long MD, Crandall WV, Leibowitz IH, et al. Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2162–8.
56. Montgomery SM, Morris DL, Pounder RE, Wakefield AJ. Paramyxovirus infections in childhood and subsequent inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1999;116:796–803.
57. Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet Lond Engl* 1995;345:1071–4.
58. Wakefield AJ, Ekblom A, Dhillon AP, Pittilo RM, Pounder RE. Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection. *Gastroenterology* 1995;108:911–6.
59. Jones P, Fine P, Piracha S. Crohn's disease and measles. *Lancet Lond Engl* 1997;349:473.
60. Lisby G, Andersen J, Engbaek K, Binder V. Mycobacterium paratuberculosis in intestinal tissue from patients with Crohn's disease demonstrated by a nested primer polymerase chain reaction. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:923–9.
61. Feller M, Huwiler K, Stephan R, et al. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:607–13.
62. Contractor NV, Bassiri H, Reya T, et al. Lymphoid hyperplasia, autoimmunity, and compromised intestinal intraepithelial lymphocyte development in colitis-free gnotobiotic IL-2-deficient mice. *J Immunol Baltim Md* 1950 1998;160:385–94.

63. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994;180:2359–64.
64. Gradel KO, Nielsen HL, Schønheyder HC, Ejlertsen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology* 2009;137:495–501.
65. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:1588–94.
66. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, Fernández-Font JM, Boixeda de Miguel D, Fernández-Rodríguez CM. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1464–71.
67. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;135:781–6.
68. Porter CK, Cash BD, Pimentel M, Akinseye A, Riddle MS. Risk of inflammatory bowel disease following a diagnosis of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2012;12:55.
69. Davis MK. Breastfeeding and chronic disease in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:125–41.
70. Koletzko S, Sherman P, Corey M, Griffiths A, Smith C. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. *BMJ* 1989;298:1617–8.
71. Gilat T, Hachohen D, Lilos P, Langman MJ. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:1009–24.
72. Koletzko S, Griffiths A, Corey M, Smith C, Sherman P. Infant feeding practices and ulcerative colitis in childhood. *BMJ* 1991;302:1580–1.
73. Ekbohm A, Adami HO, Helmick CG, Jonzon A, Zack MM. Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1990;132:1111–9.
74. Card T, Logan RFA, Rodrigues LC, Wheeler JG. Antibiotic use and the development of Crohn's disease. *Gut* 2004;53:246–50.
75. Wurzelmann JI, Lyles CM, Sandler RS. Childhood infections and the risk of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1994;39:555–60.
76. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2133–42.
77. Virta L, Auvinen A, Helenius H, Huovinen P, Kolho K-L. 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;175:775–84.
78. 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;109:1728–38.

79. Tanner AR, Raghunath AS. Colonic inflammation and nonsteroidal anti-inflammatory drug administration. An assessment of the frequency of the problem. *Digestion* 1988;41:116–20.
80. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:350–9.
81. Kaufmann HJ, Taubin HL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1987;107:513–6.
82. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1949–54.
83. Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:619–22.
84. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2006;4:196–202.
85. Bonner GF, Walczak M, Kitchen L, Bayona M. Tolerance of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1946–8.
86. Bonner GF, Fakhri A, Vennamaneni SR. A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:751–7.
87. Mahadevan U, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:910–4.
88. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006;101:311–7.
89. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2006;4:203–11.
90. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37:668–73.
91. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2394–400.
92. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012;143:1199–206.
93. García Rodríguez LA, González-Pérez A, Johansson S, Wallander M-A. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:309–15.

94. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Gendre JP. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gut* 1999;45:218–22.
95. Sandler RS. Appendectomy and ulcerative colitis. *Lancet Lond Engl* 1998;352:1797–8.
96. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;106:1251–3.
97. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;344(11):808–14.
98. Okazaki K, Onodera H, Watanabe N, et al. A patient with improvement of ulcerative colitis after appendectomy. *Gastroenterology* 2000;119:502–6.
99. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124:40–6.
100. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2925–31.
101. Helzer JE, Chammas S, Norland CC, Stillings WA, Alpers DH. A study of the association between Crohn's disease and psychiatric illness. *Gastroenterology* 1984;86:324–30.
102. 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;102:122–31.
103. 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 Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2013;11:57–62.
104. Li J, Nørgard 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;99:1129–33.
105. Tocchi A, Lepre L, Liotta G, et al. Familial and psychological risk factors of ulcerative colitis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:395–8.
106. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, et al. Psychological stress and disease activity in ulcerative colitis: a multidimensional cross-sectional study. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1219–25.
107. 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;95:1213–20.
108. Singh S, Graff LA, Bernstein CN. Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? *Am J Gastroenterol* 2009;104:1298–1313.
109. Bryant RV, Brain O, Travis SPL. Conventional drug therapy for inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:90–112.
110. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:544.
111. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:4118.

112. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:4115.
113. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:545.
114. McDonald JWD, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:3459.
115. Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, Loftus EV, Bazzano LA. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2013;145:1007-15.
116. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:661–73.
117. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1409–22.
118. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1554–62.
119. Paul W. Ladenson MK. Thyroid. In: *Goldman-Cecil Medicine*. Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2016. p. 1501.
120. Inokuchi T, Moriwaki Y, Takahashi S, Tsutsumi Z, Ka T, Yamamoto T. Autoimmune thyroid disease (Graves' disease and hashimoto's thyroiditis) in two patients with Crohn's disease: case reports and literature review. *Intern Med Tokyo Jpn* 2005;44:303–6.
121. Spencer DM, Veldman GM, Banerjee S, Willis J, Levine AD. Distinct inflammatory mechanisms mediate early versus late colitis in mice. *Gastroenterology* 2002;122:94–105.
122. Bamias G, Martin C, Mishina M, et al. Proinflammatory effects of TH2 cytokines in a murine model of chronic small intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2005;128:654–66.
123. Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004;21(4):467–76.
124. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417–29.
125. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, et al. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol Baltim Md* 1950 1996;157:1261–70.
126. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2004;113:1490–7.
127. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2005;129:50–65.

128. Totsuka T, Kanai T, Iiyama R, et al. Ameliorating effect of anti-inducible costimulator monoclonal antibody in a murine model of chronic colitis. *Gastroenterology* 2003;124:410–21.
129. Stassi G, Di Liberto D, Todaro M, et al. Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. *Nat Immunol* 2000;1:483–8.
130. Kristensen B. Regulatory B and T cell responses in patients with autoimmune thyroid disease and healthy controls. *Dan Med J* 2016;63.
131. Shah SA, Peppercorn MA, Pallotta JA. Autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis associated with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:117–20.
132. Triantafyllidis JK, Cherakakis P, Zervakakis A, Theodorou M. Coexistence of hyperthyroidism and ulcerative colitis: report of 4 cases and a review of the literature. *Ital J Gastroenterol* 1992;24:494–7.
133. Järnerot G, Kågedal B, von Schenck H, Truelove SC. The thyroid in ulcerative colitis and Crohn's disease. V. Triiodothyronine. Effect of corticosteroids and influence of severe disease. *Acta Med Scand* 1976;199:229–32.
134. Järnerot G. The thyroid in ulcerative colitis and Crohn's disease. I. Thyroid radioiodide uptake and urinary iodine excretion. *Acta Med Scand* 1975;197:77–81.
135. Järnerot G, Truelove SC, Warner GT. The thyroid in ulcerative colitis and Crohn's disease. III. The daily fractional turnover of thyroxine. *Acta Med Scand* 1975;197:89–94.
136. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:401–12.
137. Monsén U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990;85:711–6.
138. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129:827–36.
139. Cesarini M, Angelucci E, Rivera M, et al. Thyroid disorders and inflammatory bowel diseases: retrospective evaluation of 909 patients from an Italian Referral Center. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:186–7.
140. Snook JA, de Silva HJ, Jewell DP. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1989;72:835–40.
141. Hammer B, Ashurst P, Naish J. Diseases associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 1968;9:17–21.
142. Pooran N, Singh P, Bank S. Crohn's disease and risk of fracture: does thyroid disease play a role? *World J Gastroenterol* 2003;9:615–8.
143. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1985;145:1386–8.
144. Dale J, Daykin J, Holder R, Sheppard MC, Franklyn JA. Weight gain following treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:233–9.

145. Pinkney JH, Goodrick SJ, Katz J, et al. Leptin and the pituitary-thyroid axis: a comparative study in lean, obese, hypothyroid and hyperthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:583–8.
146. Kantarçeken B, Çetinkaya A, Şahin M. Thyroid Hormon Levels in Ulcerative Colitis Patients. *Akad Gastroenteroloji Derg* 2008;77:168–70.
147. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:315–37.
148. Messina G, Viceconti N, Trinti B. The clinical and echographic assessment of thyroid function and structure in patients with a chronic inflammatory intestinal disease. *Recenti Prog Med* 1999;90(1):13–6.
149. Modebe O. Autoimmune thyroid disease with ulcerative colitis. *Postgrad Med J* 1986;62:475–6.
150. Geng X, Biancone L, Dai HH, et al. Tropomyosin isoforms in intestinal mucosa: Production of autoantibodies to tropomyosin isoforms in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1998;114:912–22.
151. Hasegawa H, Hasegawa K, Saito T, Kowa H, Nonaka I. A case of myopathy with ulcerative colitis. *Rinsho Shinkeigaku* 1990;30:184–8.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecimde desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danıőmanım, Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Macit GÜLTEN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime destek olan, őahsıma hekimlik sanatını sevdiren, mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli bölüm hocalarıma,

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Kardiyoloji AD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD ve Radyoloji AD öğretim üyelerine,

Hayatımın her aşamasında daima yanımda olan, varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim ve bugünlere gelmemdeki büyük emeklerini unutmayacağım ailemin tüm bireyelerine,

Sonsuz Teşekkür Ederim.

ÖZGEÇMİŞ

01/04/1988 yılında Balıkesir’de doğdum. İlkokulu ve ortaokulu Balıkesir Dursunbey Atatürk İlköğretim Okulu’nda okudum. 2006 yılında Balıkesir Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi’nden mezun oldum. 2006 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nde başladığım tıp eğitimini 2012 yılında tamamladım. 2012 yılında tıpta uzmanlık sınavını kazanarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen aynı bölümde görevime devam etmekteyim.

Araş. Gör. Dr. Halime SOYAK
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı