



TC.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2011-2021 ARASINDA ÜLSERATİF KOLİT TANISI KONULAN
HASTALARDA TANI ANINDAKİ TUTULUM YERİ, PREMALİGN
LEZYONLAR VE MAYO SKORUNUN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Cüneyt ÇAĞATAY

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2022



TC.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2011-2021 ARASINDA ÜLSERATİF KOLİT TANISI KONULAN
HASTALARDA TANI ANINDAKİ TUTULUM YERİ, PREMALİGN
LEZYONLAR VE MAYO SKORUNUN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Cüneyt ÇAĞATAY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Macit GÜLTEN

Bursa-2022

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	ii
Figürler Listesi.....	iii
Tablolar Listesi.....	iv
Özet.....	v
İngilizce Özet	vi
Giriş	1
Gereç ve Yöntem.....	33
Bulgular.....	35
Tartışma ve Sonuç.....	42
Kaynaklar.....	47
Teşekkürler.....	59
Özgeçmiş.....	60

KISALTMALAR

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı

ÜK: Ülseratif kolit

CH: Crohn hastalığı

CARD15: Caspase recruitment domain 15

NOD2: Nucleotide binding oligomerization domain 2

APC: Antigen presenting cells

PSK: Primer sklerozan kolanjit

VOM: Volatile organic metabolites

ASA: Aminosalisilat

AZA: Azatioprin

6-MP: 6-merkaptopürin

6-TGNS: 6-tioguanin nükleotitleri

6-MMPRS: 6-metilmerkaptopurin ribonükleotidleri

XO: Ksantin oksidaz

TPMT: Tiyopurin metiltransferaz

CSA: Siklosporin A

JAK: Janus kinaz ailesi

MZ: Metronidazol

İMT: İntestinal mikrobiyota transplantı

TPN: Total parenteral nütrisyon

KRK: Kolorektal karsinom

FIGÜRLER LİSTESİ

Figür-1: Tulum yerine göre hastaların Mayo skorlarının dağılımı

Figür-2: Kolektomi yapılan ve kolektomi yapılmayan hastaların Mayo skorlarının dağılımı

TABLULAR

Tablo 1: Mayo Skorlaması

Tablo-2: Hastaların (n=160) demografik karakteristikleri

Tablo-3: Hastaların polip varlığı, patoloji ve malignite varlığına göre dağılımı

Tablo-4: Oranlarına göre ekstraintestinal bulgular

Tablo-5: Hastaların (n=160) tutulum yerine göre dağılımı ve Mayo skoruna ait belirtici istatistikler

Tablo-6: Kolektomi (n=16) yapılan hastalara ait karakteristikler

Tablo-7: Mayo skoruna yönelik karşılaştırmalar

Tablo-8: Mayo skorunun tanı yaşı, yaş ve kolektomiye kadar geçen hastalık süresi ile arasındaki ilişkiler

Tablo-9: Tutulum yeri ile polip varlığı ve hastanın kolektomi operasyonu geçirmesi arasındaki ilişki

ÖZET

Ülseratif kolit kolonda kesintisiz mukoza tutulumu yapan, aktivasyon ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir bağırsak hastalığıdır. Hastalarda en sık görülen şikayetler karın ağrısı, ishal ve rektal kanamadır. Gastrointestinal semptomların yanında tüm vücudu tutabilen çeşitli ekstraintestinal bulgular sıklıkla görülebilir. Hastalığın şiddeti ve süresi ile kolorektal kanser insidansında artış görülmektedir. Takip ve tedavide hem medikal hem cerrahinin yeri vardır.

Çalışmamızın amacı hastaların epidemiyolojik olarak incelenmesi, premalign lezyonlarının ve kolorektal kanser insidansının tespit edilmesi ve bu veriler arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. Ayrıca klinik araştırmalarda kullanılmak üzere, hastanın genel durumu ve prognozunu değerlendirmek için geliştirilen Mayo skorlama sisteminin kullanılarak hastaların Mayo skorunun hesaplanması ve bu ölçeğin diğer veriler ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Çalışmamızda 1 Ocak 2011 ile 31 aralık 2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji bölümüne başvuran ve ülseratif kolit tanısı konulan 535 kişinin verileri toplandı. Ancak veri yetersizliği nedeniyle 375 hasta çalışmaya dahil edilemedi. Çalışmanın kriterlerine uyan ve yeterli verisi bulunan 160 hasta cinsiyet, tanı yaşı, ekstraintestinal bulgular, polip ve poliplerin patolojik alt tipleri, kolektomi, mayo skoru ve kolorektal karsinom gelişimi açısından retrospektif olarak incelendi.

Çalışmamızda 3 farklı kıtadan yapılan yayınlar ile verilerimizi kıyasladık. Epidemiyolojik olarak erkek hasta oranı daha fazla olmasına rağmen hastaların medyan tanı yaşı avrupa verileri ile korele bulundu. Yaptığımız analizlerde ekstra intestinal bulgu insidansının diğer ülkeler ile benzer olduğunu tespit ettik. Çalışmamızdaki hastaların mayo skoru diğer çalışmalara göre daha yüksek tespit edilirken, kolorektal kanser ve kolektomi

oranlarının mayo skorundaki artış ile arasındaki anlamlı ilişki literatür ile uyumlu bulundu.

Anahtar kelimeler: Ülseratif Kolit, Mayo skoru, Kolorektal karsinom

SUMMARY

A RETROSPECTIVE EVALUATION OF LOCATION, PREMALIGNANT LESIONS AND MAYO SCORE IN ULCERATIVE COLITIS PATIENTS

Ulcerative colitis is a chronic inflammatory bowel disease with continuous mucosal involvement in the colon that has a course of flares and remissions. Most common complaints in patients are abdominal pain, diarrhea and rectal bleeding. Extra-intestinal manifestations could often be seen. An increase in the incidence of colorectal cancer could be seen with disease severity and duration. Treatment and surveillance consists of both medical and surgical intervention.

The purpose of our study was to investigate our patient epidemiology, the incidence of premalignant lesions and colorectal cancer and the relationship of this data in comparison to one another. Moreover the Mayo Scoring system, created to be used in clinical trials as a means to evaluate patients current state and prognosis, was used to calculate each patient's Mayo Score and compared it to the patients' other data for a meaningful correlation.

Our study was conducted on 535 patients who came to Bursa Uludag University Faculty of Medicine Department of Gastroenterology between January 1, 2011 and December 31,2021 and were diagnosed with ulcerative colitis. However 375 patients were excluded from the study due to insufficient data. 160 patients were had sufficient data and thus suitable criteria to be included in the study and these patients were inspected retrospectively for gender, age of diagnosis, extra-intestinal manifestations, presence of polyps and their pathological subtypes, colectomy, Mayo Score and the development of colorectal cancer.

The data obtained from our study was compared to publications from 3 different continents. Although epidemiologically our male patient ratio was higher, the patients age of diagnosis was found to correlated to European data. In our analysis, we found that the incidence of extra-intestinal findings was similar to other countries. While the Mayo Scores were obtained from our data were found to be higher compared to other studies, the rate of increase in the Mayo score compared to colectomy rates and colorectal carcinoma rates were consistent with other literature.

Keywords: Ulcerative Colitis, Mayo Score, Colorectal Carcinoma

GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistem içinde kronik veya tekrarlayan bağışıklık sistemi aktivasyonuna bağlı oluşan inflamasyon ile karakterize hastalıklardır.

Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) İBH 'nın iki ana formudur. Daha az yaygın, ancak giderek daha fazla tanınan mikroskobik kolitler ise kollajenöz kolit ve lenfositik kolittir. Diğer kronik inflamatuvar durumlar İBH ile aynı semptom ve patogenezlere sahiptir, ancak tanımlanabilir etyolojileri vardır; bunlar diversiyon koliti, enfeksiyon (örn. bağırsak tüberkülozu), radyasyon koliti ve ilaca bağlı kolittir.

İBH'nın iki ana formunda birçok klinik ve epidemiyolojik özellik ortaktır, bu da altta yatan benzer nedenlerin olduğunu düşündürür. Vakaların yaklaşık %10'unda CH, ÜK'den klinik olarak ayırt edilememektedir, ancak iki hastalık çoğunlukla farklı tedavileri ve prognozları olan farklı sendromlar olarak kabul edilir. CH ağızdan anüse kadar sindirim sisteminin herhangi bir kısmını tutabilir ancak özellikle distal ince bağırsak ve proksimal kolonu tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Buna karşılık, ÜK sadece kolon ve rektumu etkiler. CH'deki iltihaplanma, genellikle bağırsak boyunca sürekli değildir ve mukozadan serozaya tüm bağırsak katmanlarını içerebilir, oysa ÜK'de inflamasyon rektumda başlar, kesintisiz ve yüzeyledir, sadece mukozanın epitel tabakasını tutar. CH'li kişiler genellikle kilo kaybının eşlik ettiği ishal ve karın ağrısı atakları yaşarlar. ÜK'li hastalarda sıklıkla kanlı ishal semptomları vardır. ÜK'den farklı olarak CH'de genellikle ameliyat gerektiren darlıklar ve fistüller görülebilir. İster CH ister ÜK olsun İBH olan hastalarda çok sayıda ekstraintestinal belirtiler de görülebilir. İBH'nın etyolojisi tam olarak anlaşılammıştır, ancak genellikle genetik olarak duyarlı bireylerde çevresel maruziyetlerden etkilenen bağırsak mikrobiyotasının tetiklediği, bağışıklık sisteminin disregülasyonu olduğuna inanılmaktadır. İBH için tıbbi tedavi inflamasyonun kontrolünü ve semptomların iyileştirilmesini hedeflemektedir,

ancak küratif değildir. Bu alışmada: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji bölümüne Ocak 2011 – Aralık 2021 arasında başvuran ve ülseratif kolit tanısı konulan hastaların epidemiyolojik özellikleri, polip ve kolorektal kanser gelişimi, kolektomi oranları ve ekstraintestinal bulguları retrospektif olarak değerlendirildi ve Mayo skorları ile karşılaştırmaları yapıldı. Mayo skoru ile diğer parametreler arasında anlamlı ilişki varlığı gelecekte yapılacak çalışmalara katkıda bulunması amacıyla araştırıldı.

1. Epidemiyoloji

İBH ile ilgili ilk yayınlar batı dünyasında Sanayi Devrimi`nden sonra ortaya ıkmiştır (1,2). Sir Samuel Wilks, 1859'da o zaman yaygın olan basilli dizanteriden farklı olarak “idiyopatik kolit”i raporlayarak ilk kez İBH`yi tanımladı (3). 1875'te Dr. Wilks “ K” terimini tıp dünyasına tanıttı (4). 1932'de Burrill Crohn, Leon Ginzburg ve Gordon Oppenheimer'in terminal ileumun granülomatöz inflamasyonunu tanımlayan “bölgesel ileitis” adını verdikleri hastalık daha sonra “Crohn hastalığı” olarak adlandırılmıştır (5,6). 1990'dan 2015'e kadar yapılan çalışmalarda, hem CH hem de  K insidansı 5-15/100.000 (7) iken günümüzde CH prevalansı 28-246/100.000  K prevalansı ise 156-291/100.000`a yükseldi (8).

2. Etyoloji ve Patogenez

İBH'nın etyolojisi şu anda bilinmemektedir. Mevcut hipotez genetik olarak duyarlı kişilerde bağırsak mikrobiyatasına karşı gelişen T-hücre aracılı immün yanıtın neden olduğu akut ve kronik inflamasyon ve buna bağlı oluşan mukozal hasardır (9).

2.1. Genetik faktörler

İBH'lı kişilerin birinci derece akrabaları arasındaki rölatif risk genel popülasyondan 8-10 kat daha yüksektir (10). Her monozigot ikizde hastalığın

görülme oranı; CH`de %67 iken ÜK`de %13-20`dir. Çift yumurta ikizlerinde ÜK`nin görülme oranı ise %0-5 olarak saptanmıştır (11,12). Bir diğer faktör etnik kökendir. Doğu avrupa Askenazi yahudileri aynı coğrafi bölgede yaşayan yahudi olmayan kfkasyalılara göre 2-4 kat daha fazla İBH görülme riskine sahiptirler (13).

CARD15 (caspase recruitment domain 15) olarak da bilinen NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2) geninin CH ile ilgili olduğu saptanmıştır. Her iki kromozomda da hastalıkla ilişkili alellik varyantların taşınması, CH için %17,1`lik bir olasılık oranı verir iken heterozigotlarda bu oran %2,5`dur (14).

NOD2/CARD15`in genetik polimorfizmleri daha genç başlangıç, hastalığın ileal yerleşimi ve striktür görülme olasılığının artması ile ilişkilendirilmiştir (14). CH olan hastaların %20 ile %30 kadarında anormal NOD2/CARD15 vardır (15).

2.2. Çevresel Faktörler

Hijyen Hipotezi: Nispeten steril ortamlarda yetiştirilen ve mikroplara daha az maruz kalan çocukların bağışıklık sistemi mikroorganizmaları tanımak için yeterli hazırlık yapamazlar. Sonuç olarak ileriki yaşamlarında bağışıklık sistemleri uygunsuz bir şekilde mikroorganizmalara maruz kalan organlara saldırır. Hijyen hipotezini destekleyen indirek kanıtlar olarak kırsal kesimde veya çiftlikte yaşayan, kalabalık ailelerde büyüyen, çocukluk döneminde evcil hayvanlara maruz kalan ve pastörize edilmemiş süt içen çocuklarda CH ve ÜK`nin oluşma olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (16–18).

Yaşamın ilk yılında antibiyotik reçete edilen bebekler ve ağırlıklı olarak biberonla beslenenlerde İBH riski daha yüksektir (19–21). Emzirmenin ise İBH gelişmesine karşı son derece koruyucu olduğu gösterilmiştir (22).

Çevresel etkenler içinde en önemlisi sigaradır. Sigara içenlerde CH riskinin daha fazla iken sigarayı bırakanlarda ise ÜK gelişme riski daha yüksektir (23). Ayrıca, CH`li yetişkinler sigara içmeye devam etmeleri durumunda bağırsak rezeksiyonu olma riski daha yüksektir (24). Oral doğum kontrol hapları da özellikle sigara içenler arasında CH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (25).

NSAİ'ler İBH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir ve alevlenmeleri tetikleyebilir (26,27). Apandisit tanısı alan çocuk ve ergenlerin ÜK tanısı alma olasılığı daha düşüktür (28). Kuzey enlemlerinde bulunan ülkelerde İBH'nin daha sık olmasının sebebinin D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (29). Yüksek oranda kırmızı et, yağ, rafine şeker ve düşük lifli beslenme bağırsak mikrobiyomunu etkileyerek İBH için risk faktörü olmaktadır (30–33).

İBH'li hastaların depresyondan ve anksiyeteden muzdarip olma olasılığı sağlıklı bireylere göre daha yüksektir (34). Ayrıca, yakın tarihli bir kohort çalışma depresif hastaların antidepresanlarla tedavi edilmesinin İBH riskini azaltabileceğini düşündürmektedir (35).

2.3. İnfeksiyon Ajanları

Antibiyotiklerin tedavide ve ameliyat sonrası CH ve poşitin önlenmesinde yararlı olduğunu gösterilmiştir (36). Probiyotiklerin poşitin birincil ve ikincil önlenmesinde etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (37). İBH'li hastalarda bağırsak mikrobiyom disbiyozu tanımlanmıştır. Disbiyoz bir neden olduğu kadar bir sonuç da olabilir. İBH'li hastalarda mikrobiyom disbiyozunda spesifik karakteristik değişiklikler agresif gruplarda artış (örn. Proteobacteria, Fusobacterium türleri ve Ruminococcus gnavus), koruyucu gruplarda ise (örneğin, Lachnospiraceae, Bifidobacterium türleri, Roseburia ve Sutterella) azalma eşlik eder (38). Bağırsak bakterilerinin disbiyozu dışında, ortaya çıkan kanıtlar gösteriyor ki virüsler ve mantarlar da ÜK ve CH gelişimine katkıda bulunabilir (39).

2.4. İnflamasyon

İBH'de mukozal immün sistemin bütünlüğünde bir bozukluk olması kronik kontrol edilemez mukozal inflamasyona sebep olmaktadır. Mikrobiyal antijenler bağırsak duvarı altındaki dokuya ulaşarak inflamatuvar yanıtı tetikler. Naif T hücreleri efektör T hücrelerine (Th1, Th17, Th2) ve NK hücrelerine diferansiye olur (40). Bağırsak epitel hücreleri (kolonositler), mukozal bağışıklık sisteminin ilk savunma hattıdır. Kolonositler, sınıf II MHC antijenlerini ifade eder ve APC'ler (antigen presenting cells) olarak işlev

görebilirler (41). Bunun dışında çeşitli sitokinler ve kemokinler salgırlar ve lökosit adezyon moleküllerini eksprese ederler.

ÜK hastalarında kolon epitel hücrelerinin turnover hızı artmıştır (42). Kısa zincirli yağ asitlerinin, özellikle bütiratın metabolizması azalmış; anormal membran geçirgenliği nedeniyle kolon tarafından üretilen glikoprotein mukus bileşimi değişmiştir (43,44). ÜK'deki mukus tabakası normalden daha incedir (45). Bu anormallikler, hem mukus tabakasında hem de epitelde daha fazla sayıda bakteri bulunmasına yol açar (46–48).

3. Ülseratif Kolit

Makroskopik olarak, ÜK'deki mukoza hafif hastalıkta hiperemik, ödemli ve granüler görünür. Hastalık ilerledikçe mukoza punktat ülserlerle birlikte hemorajik hale gelir. Bu ülserler büyüyebilir ve lamina propriaya kadar uzanabilir. Genellikle çıkıntılı kenarları olan düzensiz şekillidir veya tenya coli çizgisi boyunca lineerdir. Ataklara bağlı epitel rejenerasyonu sonucu psödopolipler gelişir, bu uzun süreli ÜK'nin tipik görüntüsüdür ancak akut hastalıkta da hızla gelişebilir.

Uzun süredir devam eden ÜK'nin bir başka karakteristik görünümü kolonun kısalması ve daralması sonucu kolonun özelliklerini kaybetmesi ve kolonda atrofidir. Şiddetli hastalık varlığında kolonun dilatasyonu ve perforasyonu gelişebilir (49).

ÜK'deki inflamasyon, CH'nin transmural tutulumunun aksine karakteristik olarak mukozaya sınırlıdır. Ancak artan inflamasyonla birlikte, yüzey epitel hücreleri düzleşir, sonunda ülserleşir ve ülserler derinleşir ve submukoza zarar görebilir. Ülserasyon muskularis mukozayı geçebilir ve inflamasyon ve vasküler konjesyon submukozada mevcut olabilir. Bu derin tutulum, CH ile karıştırılmasına neden olur ancak genellikle CH'deki segmental tutulmdan ziyade diffüz olarak ortaya çıkar (49).

ÜK'nin iyileşme evresinde, inflamatuvar infiltrasyon azalır ve epitel rejenerasyonu gerçekleşir. Rejeneratif değişiklikler geçiren epitel hücreleri büyük çekirdekli, eksantrik, belirgin nükleollerle küboidal hale gelir; bu özellikler displazi ile karıştırılabilir. Bu yüzden ÜK'de displazi tanısı konarken akut inflamasyon varlığında dikkat edilmelidir. Remisyon döneminde sürveyans kolonoskopisi yapılmalıdır (50).

Kronik sessiz ÜK`de görülen tipik histolojik özellikler kript yapısında bozulma, glandların kaybı ve paneth hücre metaplazisidir. Diğer görülen nonspesifik değişiklikler muskularis mukozada nöronal hipertrofi ve fibromusküler hiperplazidir. Kronik sessiz ÜK`de lamina propriada değişen derecelerde akut veya kronik inflamasyon bulunabilir (49). İnflamasyonun histolojik şiddeti, hastalarda klinik hastalık aktivitesi ile ilişkili olmayabilir. Hastalar nispeten semptomsuz iken histolojide önemli inflamasyon olabilir.

3.1. Hastalık Lokasyonu

ÜK'li hastaların yaklaşık %45'i rektosigmoid ile sınırlı, %35'inde sigmoidin ötesine uzanan ancak kolonun tamamını içermeyen tutulum, %20'sinde ise pankolit vardır (51). Hastalık tipik olarak distalde en şiddetli ve proksimalde progresif olarak daha az şiddetlidir.

CH'den farklı olarak, sürekli ve simetrik tutulum ve kolonun etkilenmemiş bölümleri ile tutulum olan bölümler arasında keskin bir geçiş ÜK'nin ayırt edici özelliğidir. Bu genel kuralın birkaç istisnası vardır. İlk olarak, tıbbi tedavi bazı alanların korunmasına neden olabilir (örneğin, topikal lavman tedavisi, rektumda ve distal sigmoid kolonda neredeyse tama yakın mukozal iyileşmeye yol açabilir). İkincisi, sol taraflı ÜK'li hastaların %75'inde CH'nin atlama paterni karakteristiğine benzer, kolonda peri-apendiks inflamasyonu ve çekumda yamalı inflamasyon vardır (52). Özellikle pankolitli veya PSK'li hastalarda ÜK "backwash ileitis" ile ilişkili olabilir (53,54). Bu sebepler yanlışlıkla CH tanısı koymaya neden olabilir.

3.2. Klinik Bulgular

Karın ağrısı, ÜK'ye göre CH'de daha sık ve kalıcı bir şikayettir. ÜK'li hastalar için yaygın semptomları rektal kanama, ishal, mukus geçişi, tenesmus

ve karın ağrısıdır. Daha ciddi vakalarda ateş ve kilo kaybı belirgin olabilir. Semptomlar hastalığın yaygınlığına göre farklılık gösterme eğilimindedir (55).

Proktitli hastalarda sıklıkla tenesmus, urgency ve rektumdan mukus ve kan geçişi gibi lokal semptomlar görülürken, yaygın koliti olan hastalarda genellikle daha fazla diyare, kilo kaybı, ateş, anemi ve karın ağrısı görülür. Rektal kanama genellikle hemoroid kanaması ile karıştırılır. Bununla birlikte, hemoroidal kanamanın aksine, ülseratif proktitli hastalar da sıklıkla kan ve mukus birlikte görülür ve hatta inkontinans gelişebilir. Genel olarak semptomların şiddeti hastalığın şiddeti ile koreledir, ancak asemptomatik hastalarda kolonoskopide aktif hastalık bulunabilir.

CH'li hastaların tanı için ortalama süresi ÜK'li hastalara göre daha uzundur ve hastaların %25 kadarı tanıda semptomların başlangıcından itibaren 2 yıldan fazla bir gecikme yaşar (56). CH'de prodromal bir dönem yaygındır, ancak tipik olarak ÜK'de görülmez. Bu dönem gecikmiş tanıya neden olabilir (57).

5-aminosalisilat (5-ASA) preparatları genellikle salisilat duyarlılığı nedeniyle vakaların %3'ünde paradoksal bir ishal artışına neden olur. Bu advers reaksiyon genellikle 5-ASA ajanına yanıtızlık olarak yanlış yorumlanır.

ÜK'li hastalarda ishal her zaman mevcut değildir. Proktit veya proktosigmoiditi olan hastaların %30'u kabızlık ve sert dışkıdan şikayet etmektedir (58). Kolon motilitesi inflamasyon ile değişebilir. İnflame kolondan hızlı geçiş vardır. Sol taraflı hastalıkta distal kolon geçişi hızlıdır, ancak proksimal geçişte gerçek bir yavaşlama vardır (59). Bu distal koliti olan hastalarda sık görülen kabızlığı açıklamada yardımcı olabilir.

Kilo kaybı ve malnütrisyon sıklıkla CH'li hastalarda görülür. Ateşin CH ve ÜK ile ilişkisi genellikle düşük derecedir. Ani yükselme, yüksek veya inatçı ateş meydana gelirse, klinisyen apse ve CMV gibi diğer enfektif etiyolojileri düşünmelidir.

3.3. Ekstraintestinal Bulgular

İBH'li tüm hastaların %6 - %25'inde ekstraintestinal bulgular (EİB) vardır (60–62). Bu EİB'lerin çoğu CH'de ve ÜK'de ortaktır, ancak diğer kronik

inflatuar durumlarla da ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda, EİB'lerin CH'de daha sık meydana geldiği bulunmuştur. Özellikle kolonik tutulumu olan hastalarda, kolonik inflamasyonu olmayan hastalara göre daha sık görülür (63).

EİB'ler herhangi bir organ sistemini etkileyebilir ancak en sık deri, gözler, ağız, eklemler ve karaciğer etkilenir. EİB'ler genellikle bağırsak hastalığının aktivitesiyle ilişkilidirler, ancak bağırsak hastalığının alevlenmesinden önce, sırasında veya sonrasında ortaya çıkabilirler. Hastalık aktivitesine paralel görülen belirtiler genellikle kolitin başarılı tedavisi ile iyileşirler.

3.3.1. Kas-iskelet sistemi

EİB'ler arasında en yaygın kemik ve eklem bozukluklarıdır. Daha önemli olan artrit belirtileridir, aksiyel ve periferik atropati olmak üzere ikiye ayrılır. CH hastalarında ÜK olanlara göre daha sık gözlenir.

Periferik artropati İBH hastalarının %5 ile %20'sinde görülür ve iki tipe sınıflandırılır: Oligoartiküler (Tip 1) artrit bağırsaktaki hastalık aktivitesi ile paraleldir. Tipik olarak 5 eklemden daha azını ve büyük eklemleri asimetrik olarak tutar. Genellikle kendi kendini sınırlayan ataklarla kendini gösterir. Poliartiküler (Tip 2) artrit bağırsak aktivitesinden bağımsızdır. Sıklıkla 5'ten fazla eklemi ve küçük eklemleri simetrik olarak tutar. Her iki tip de deformite bırakmaz ve seronegatiftir. Sıklıkla cilt (örn. eritema nodozum) ve göz (örn. üveit) komplikasyonları eşlik eder. İleoçekal rezeksiyon geçiren hastalar daha az artrit olma eğilimindedir. Periferik artropati genellikle kolit tedavisine yanıt verir. Dinlenme, fizik tedavi, eklem içi glukokortikoid enjeksiyonu ve terapötik artrosentez de semptomların kontrolüne yardımcı olabilir. Sülfasalazin, MTX ve anti-TNF biyolojiklerin tümü bu artropatinin tedavisi için etkilidir.

Aksiyal artropati, periferik artropatiye göre daha az görülür. İBH hastalarında aksiyal artropati, sakroileit ve spondiliti içerir. Ankilozan spondilit prevalansı %3, sakroileit prevalansı %10'dur ancak insidans MRG'ye göre daha yüksek olabilir (64). Bir çalışmada hastaların %39'unda MRG'de sakroileit saptanmış ve bu hastaların üçte ikisinin bel ağrısı olduğu

görülmüştür (65). Genellikle bağırsak hastalığının aktivitesine paralel değildir. Tipik semptom bel ağrısıdır, ancak bazı hastalar asemptomatiktir. Sakroileti olan hastaların çoğu HLA-B27 negatiftir ve ankilozan spondilite ilerlemez.

Ankilozan spondilit sinsi bel ağrısı ve egzersizle düzelen sabah tutukluğu ile kendini gösterir. ÜK'li hastaların %1 ile %2'sinde görülür ve bu hastaların çoğu HLA-B27 pozitifdir. Aksiyel artropatinin tedavisi periferik artropati tedavisine benzer ancak altta yatan kolitin kontrolü ankilozan spondilitin ilerleyici yapısını değiştirmez. Anti-TNF tedavisi ile birlikte ağrı ölçeklerinde, hareket açıklığında, fiziksel işlevde ve genel yaşam kalitesinde önemli klinik iyileşme sağlanabilir.

Metabolik kemik hastalığı: ÜK ve CH'de yaygındır. İBH'li hastaların kırık yaşama olasılığı yaş ve cinsiyet uyumlu İBH'siz kontrollerle karşılaştırıldığında %40 daha fazladır (61). Glukokortikoid kullanımı İBH'deki bu metabolik kemik hastalığı için ana risk faktörüdür. Katkıda bulunan diğer faktörler düşük VKİ, kalsiyum ve D vitamini emilim bozukluğu, düşük fiziksel aktivite, sigara ve TNF gibi proinflamatuvar sitokinlerin etkileridir (66). Yüksek dozlarda veya uzun süre glukokortikoid alan hastalara 1 ile 2 yıllık aralıklarla DEXA çekilmesi önerilir.

Avasküler veya aseptik kemik nekrozu olarak da bilinen osteonekroz, İBH'li hastalarda daha az yaygın ancak ciddi bir komplikasyondur. En önemli risk faktörü glukokortikoid tedavisidir ancak glukokortikoid kullanımı olsun veya olmasın görülebilir (67,68). Çoğu vakada kalçayı iki taraflı tutar, ancak dizler ve omuzlar da etkilenebilir. TPN'nin eşzamanlı kullanımı başka bir risk faktörüdür. Kortikal dekompresyon ve artroplasti dahil olmak üzere uygun tedavi için MRG veya kemik taraması ile erken teşhis gereklidir. Azalmış kemik yoğunluğunun yönetimi kalsiyum (tipik olarak günde 3 kez 500 mg kalsiyum sitrat) ve vitamin D takviyesi (günlük 1000 İÜ) içerir. Ek olarak osteopeni veya osteoporozu kötüleşen hastalar için bifosfonatlar düşünülmelidir.

3.3.2. Cilt bulguları

İBH'nin en yaygın dermatolojik belirtileri ilaç tedavisinin komplikasyonlarıdır. Bunlara aşırı duyarlılık, sülfasalazine bağlı ışığa duyarlılık

ve daha az yaygın olarak mesalamine bağlı ürtiker döküntüleri dahildir. Glukokortikoid alan hastalarda genellikle kozmetik olarak rahatsız edici olan akneler görülebilir. Anti-TNF tedavi alan hastaların %5 ile %10'unda psöriazis benzeri deri döküntüleri (palmarplantar püstüloz) gelişebilir. Sıklıkla avuç içi, ayak tabanları veya kafa derisini etkiler. Ancak herhangi bir bölgede görülebilir. Tedavi genellikle topikal kortikosteroidlerdir. Yan etki yapan ilacın kesilmesi nadiren gerekir. Başka bir anti-TNF ajana geçiş yapılan hastaların bir kısmında yan etkiler tekrarlayabilir. Vedolizumab ve Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda görülen palmarplantar püstülozda ilacın kesilmesi ile hızlı bir şekilde düzelme görülür (69,70).

İBH ile ilişkili en yaygın cilt lezyonları pyoderma gangrenosum (PG) ve eritema nodozumdur (EN) (71). PG, EN'den daha az görülür ve hastaların %1 ile %2'sinde meydana gelir. Genellikle kolit aktivitesi ile ilişkilidir, ancak inaktif bağırsak hastalığına rağmen ortaya çıkabilir hatta ÜK`de kolektomi sonrası bile gelişebilir.

Lezyonlar tek veya çoklu olabilir. Genellikle gövde veya ekstremitelerde meydana gelir, ancak yüz, meme, travma bölgelerinde (paterji fenomeni) ve stoma, IV bölgeleri dahil olmak üzere ortaya çıkabilir. Bir grup eritematöz püstül veya nodül olarak başlayan klasik lezyonlar daha sonra birleşerek daha büyük, hassas, kenarları düzensiz ve kabarık eflatun renkli ülserler haline gelir (72). Ülserin görünümü ürkütücü olabilir. Histopatolojik olarak PG, belirgin bir nötrofilik infiltrasyonun görüldüğü steril apse özelliklerine sahiptir. PG, altta yatan kolit tedavisi ile düzelebilir. Çoğu vaka genellikle intralezyonel glukokortikoid enjeksiyonları, mesalamin, glukokortikoid, takrolimus veya kromolin sodyum ile topikal tedavi edilir (73). Daha ciddi vakalar, sistemik glukokortikoidler, immünosupresanlar, dapson veya anti-TNF tedavisi gerektirebilir.

EN, İBH'li hastaların %2 ile %4'ünde görülür ve kadınlarda erkeklerden çok daha yaygındır. Aktivitesi tipik olarak altta yatan bağırsak hastalığının aktivitesine paraleldir, hastalığın alevlenmeleri sırasında ortaya çıkar ve tedavisi ile düzelme eğilimindedir. EN ayrıca sülfasalazin'in sülfapiridin bileşenine veya nadiren AZA'ya karşı bir ilaç reaksiyonu olarak da ortaya

çıkabilir. Klasik olarak alt ekstremitelerin ekstansör yüzeyleri üzerinde tek veya çoklu hassas, kabarık, eritematöz subkutan nodüller olarak görülür. Mümkünse biyopsi yapılmadan klinik olarak tanı konulmalıdır. Çünkü biyopsi skar oluşumuna neden olabilir (74). Şiddetli veya refrakter EN vakaları, sistemik glukokortikoidler veya immünosupresif tedavi gerektirebilir.

İBH ile ilişkili daha az yaygın cilt belirtileri şunlardır:

Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz) ve Hallopeau'nun piyoderma vegetansidir. İkincisi, kolon tutulumu ile birlikte oral mukoza ve cildi tutan püstüler dermatit olarak ortaya çıkar. ÜK'li hastaların en az %10'unda ve CH'de daha sık oranda oral aftöz ülser gelişir. Bu lezyonlar genellikle bağırsak iltihabı alevlenmeleri ile ortaya çıkar ve bağırsak hastalığının kontrolü ile düzelir.

İBH'de nadir görülen bir oral lezyon, pyoderma gangrenosumun mukozal analogu olarak sayılan, pyostomatit vejetansdır. Oral mukozanın püstüler bir erüpsiyonu olarak ortaya çıkar ve parke taşı görünümü ile sonlanır (75).

3.3.3. Göz Bulguları

İBH ile ilişkili en yaygın iki oküler belirti episklerit ve üveit olup, her biri hastaların %5 ile %8'inde görülür. Episklerit, görme kaybı olmadan konjonktiva ve skleranın ağrısız hiperemisi ile karakterizedir. Genellikle bağırsak hastalığının aktivitesi ile paraleldir ve anti-inflamatuar tedaviye yanıt verir. Buna karşılık, üveit genellikle fotofobi, baş ağrısı ve bulanık görmeyi eşlik ettiği akut veya subakut ağrılı bir göz olarak ortaya çıkar. Üveit İBH'li kadınların %2,8'i ve erkeklerin %1,1'inde görülür (61). Üveit olan hastalarda acil oftalmoloji konsültasyonu istenmelidir ve körlüğe ilerlemeyi önlemek için lokal glukokortikoid oküler damlalar ile tedavi edilmelidir.

Glukokortikoid tedavisi ayrıca arka subkapsüler katarakta neden olur. Bu nedenle hastalara yıllık oftalmolojik muayene tavsiye edilmelidir. Ankilozan spondilit ile ilişkili üveitin aksine İBH'li hastalarda sıklıkla üveit sinsidir, bilateral tutulum ve arka segmente uzanım gösterir.

3.3.4. Hepatobilier Bulgular

Serum aminotransferaz ve alkalen fosfataz seviyelerinde hafif yükselmeler şiddetli İBH ataklarında yaygındır. Çoğu durumda, remisyon sağlandığında serum enzim seviyeleri normale döner.

İBH ile ilişkili en önemli hepatobilier komplikasyon, hastaların yaklaşık %2 ile %8'inde meydana gelen PSK'dir (Primer sklerozan kolanjit). Safra ağacının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır, fibrozise ve nihayetinde siroza neden olur. Genel dünya nüfusunda insidansı 100000 de 0,8'dir (76). Genetik olarak ÜK ile daha fazla ilişkilidir. İntrahepatik veya ekstrahepatik kanallar (veya her ikisi) tutulabilir. PSK, radyolojik olarak safra kanallarında boncuklanma, düzensizlik ve daralma ile karakterizedir. Tanısı endoskopik retrograd kolanjiyografi veya MR kolanjiyografi ile konur. Karaciğer biyopsisi tanıyı destekleyebilir ancak sıklıkla gerekli değildir.

PSK'nin biyopside klasik histopatolojisi soğan kabuğu görünümüdür. Küçük safra kanalları çevresinde konsantrik fibrozis ile kanalların obliterasyonu meydana gelir. Histolojik görünüm portal yollarda kronik inflamatuvar infiltrasyondan siroza kadar değişken olabilir. PSK görülen ÜK hastaları daha az rektum tutulumu ve daha yüksek oranda pankolit ve backwash ileit insidansına sahip olma eğilimindedir (77,78).

Ayrıca, PSK'nin varlığı, ÜK'deki inflamasyonu azaltır, hastalar klinik olarak daha sakin bir kolite sahip olma eğilimindedirler. Yapılan bir çalışmada distalden ziyade proksimal kolonda histolojik inflamasyonun daha şiddetli olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalarda daha az semptom görülmesinin ve neoplazinin proksimal yerleşimli olmasının nedeni olabilir (79). Ayrıca PSK'li hastalarda karaciğer transplantasyonundan sonra ÜK'nin seyri kötüleşebilir (80,81).

Ne yazık ki PSK için etkili bir tıbbi tedavi kesin olarak kanıtlanmamıştır. UDKA hastalığının ilerlemesini yavaşlatmaz. İleri düzeyde ekstrahepatik biliyer darlığı olan hastalar endoskopik dilatasyon veya stent yerleştirmeden fayda görebilir. Son dönem karaciğer hastalığı gelişen hastalarda karaciğer nakli gereklidir. PSK'lı hastalar ayrıca kolanjiokarsinom için yüksek risk altındadır.

Kolelitiazis prevalansı İBH'li hastalarda %11 ile %34 arasında değişmektedir (82). Kolelitiazis en sık ileum tutulumu olan CH'li veya ileum rezeksiyonu yapılan hastalarda görülür (83). İleal tutulum safra tuz absorpsiyonunu bozar ve safra içindeki kolesterolün yoğunlaşmasına neden olarak kolesterol taşı oluşumunu tetkikler. Aynı mekanizmayla bilirubin emilim bozukluğuna bağlı pigment taşları da oluşabilir.

İBH'nin diğer hepatobiliyer komplikasyonları şunlardır: yağlı karaciğer (~23%), otoimmün hepatit, hepatik amiloidoz (%1'den az) ve karaciğer apsesi (82).

3.3.5. Renal bulgular

Ürik asit ve oksalat taşları CH'de daha yaygındır (84). Bağırsak rezeksiyonu veya yaygın ince bağırsak hastalığından kaynaklanan yağ emilim bozukluğu durumunda, yeterince emilemeyen serbest yağ asitleri lüminal kalsiyumu bağlar, böylece oksalatın lüminal atılımı için gereken kalsiyumun azalması oksalatın bağırsaklardan atılımını azaltır. Oksalat kolon lümeninde kalan sodyuma bağlanır ve sodyum oksalat olarak, daha fazla emilime sahiptir; böylece hiperoksalüri ve kalsiyum oksalat taşı oluşur.

Nadir intrinsik böbrek komplikasyonları membranöz nefropati, glomerülonefrit ve renal amiloidozdur. İnterstisyel nefrit, mesalamin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir, ancak doğrudan ilacın mı yoksa hastalığın kendisinin mi sonucu olduğu açık değildir.

3.3.6. Hematolojik bulgular

Hem CH hem de ÜK'de protrombotik bir eğilim vardır. Hastalar venöz tromboembolizm ile başvurabilir veya daha az yaygın olarak arteriyel trombozda görülebilir (85). En yaygın olarak derin ven trombozu ve pulmoner emboli görülmektedir. Fakat renal arter trombozu, serebrovasküler olaylar, koroner arter trombozu ve mezenterik venöz tromboz, portal ve hepatik damarların tümünde tromboz literatürde raporlanmıştır (86–89). Portal venöz tromboembolizm, splenik ven trombozu, ÜK için genellikle kolektomiye takiben ortaya çıkar.

Hiperkoagülasyon durumuna katkıda bulunan birçok olası neden vardır: trombositoz, fibrinojen, fibrinopeptid A, faktör V ve faktör VIII seviyelerinde artış, antitrombin III ve serbest protein S seviyelerinde azalmadır. Bunların hepsi aktif bağırsak inflamasyonu ile ilgilidir. Bağırsak inflamasyonundan bağımsız olarak dolaşımdaki bağışıklık kompleksleri, artan plazminojen aktivatör inhibitörleri, azalmış doku plazminojen aktivatörü seviyeleri ve spontan trombosit agregasyonu olabilir.

Bu komplikasyonları olan hastalar diğer hastalarda olduğu gibi antikoagülanlarla tedavi edilmelidir. Antikoagülasyonla birlikte artan Gİ kanama riski olsa da, genellikle güvenlidir ve nadiren kolon kanaması ile komplike hale gelir.

Diğer bir yaygın hematolojik komplikasyon anemidir. İBH'li hastalarda anemi, akut veya kronik Gİ kan kaybı, kronik hastalık, sülfasalazin tedavisinden kaynaklanan folat eksikliği veya otoimmün hemolizin bir sonucu olabilir. Demir eksikliği oral veya IV takviye ile tedavi edilmelidir. Her iki yol da anemi tedavisinde etkili olmasına rağmen, oral demir sıklıkla aktif inflamasyonu olanlarda iyi tolere edilmez (90,91). Genellikle coombs pozitif olan otoimmün hemolitik anemi, sülfasalazin alan hastalarda sepsis veya glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği ile ilişkilidir.

3.3.7. Diğer ekstra intestinal bulgular

Sekonder sistemik amiloidoz, İBH ile ilişkili nadir fakat ciddi bir komplikasyondur (92). Amiloidoz ÜK'den daha yaygın olarak CH olanlarda görülür, genellikle böbreği etkiler ve nefrotik sendromda izlenen proteinüri ile kendini gösterir ve böbrek yetmezliği ile sonuçlanır. Karın yağ dokusu biyopsisi ile teşhis konur veya alternatif olarak karaciğer, rektum, mide veya böbrekten biyopsiler alınabilir.

Perikardit, plöroperikardit ve konstriktif perikardit İBH 'li hastalarda bildirilmiştir (93–97) ve mesalamin tedavisi ile de ilişkili olabilir. Ayrıca İBH'li hastalarda fonksiyonel rezerv kapasitesi ve difüzyon kapasitesinde azalma gibi pulmoner fonksiyonlarda anormallikler gelişebilir (98). İBH'li hastalarda

tanımlanan diğer akciğer hastalıkları bronşektazi, bronşiolit, fibrozan alveolit, pulmoner fibroz ve pulmoner vaskülitir.

3.4. Tanı

İBH tanısını koyan tek bir semptom, belirti veya diagnostik test yoktur. Tanı klinik bulguların radyolojik, kolonoskopik ve özellikle patolojik testlerle desteklenmesiyle konulur. Başlangıçta hastanın anemnezi, fizik muayenesi ve temel laboratuvar testleri yapılmalıdır.

3.4.1. Laboratuvar Bulguları: Tüm laboratuvar bulgularının normal olma olasılığı düşüktür ancak normal bulunan hastalarda vardır. WBC sayısı normal veya yüksek olabilir. Artan bant formları, piyojenik bir komplikasyon olasılığını veya aktif İBH`yi düşündürür.

Diğer inflamasyon belirteçleri fekal kalprotektin veya laktoferrindir. Belirsiz İBS (irritabl bağırsak sendromu) semptomları ve yüksek bir C-reaktif protein veya eritrosit sedimentasyonu olan hastalarda, İBH için spesifik olmasa da ileri araştırma yapılması gerekir.

Dışkı patolojik mikroorganizmalar açısından incelenmeli ve kültürü yapılmalıdır. Paraziter ve *C. difficile* enfeksiyonu için testler endoskopiden önce yapılmalıdır. Entamoeba histolytica serolojisi Orta ve Güney Amerika, Afrika ve Asya bölgeleri gibi endemik bölgelere seyahat edenlerde dikkate alınmalıdır.

Yeni biyobelirteçler (fecal volatile organic metabolites-VOM), İBH'deki bağırsak metabolik değişikliklerinin anlaşılmasını sağlayabilir. Fecal VOM'lar gaz kromatografisi kütle spektrometrisi ile analiz edilebilir ve CH'yi ÜK'den ayırt etmeye yardımcı olabilir (99).

3.4.2. Endoskopik İşlem: Terminal ileumun entübasyonu ve biyopsisi kolonoskopi yapılan tüm hastalarda denenmelidir. Genel olarak, kolonoskopi ve histolojik yorumlamanın tanısal doğruluğu, hem tutulmuş hem de etkilenmemiş bölgelerden birden fazla biyopsi alınmasıyla önemli ölçüde artar. İlk ÜK atağı ile başvuran hastalarda biyopsi ile sigmoidoskopi genellikle tanıyı doğrulamak için yeterlidir, böylece tedavinin başlamasına izin verir. İşlem öncesi kullanılan enemaların hiperemi yapması nedeniyle, aktif alevlenmeleri

olan hastalarda ÜK'nin en erken belirtilerinin tespit edilmesi için, sigmoidoskopi en iyi hazırlıksız bağırsakta yapılmalıdır veya sadece musluk suyu lavmanları tercih edilmelidir.

Aktif hastalığı olan hastalarda perforasyon riski nedeniyle kolonoskopi sırasında aşırı şişkinliği en aza indirmek için dikkatli olunmalıdır. Sigmoidoskopi ile teşhis konulan hastalarda, hastalığın yaygınlığını belirlemek ve aktif hastalık kontrol altına alındıktan sonra CH'yi dışlamak için kolonoskopi yapılmalıdır. CH veya İBH'yi taklit eden diğer hastalıkları dışlamak için ileoçekal valfin görülmesi, terminal ileumun entübasyonu ve biyopsisi yapılmalıdır.

ÜK'nin ayırt edici özelliği, anal skuamöz mukozanın rektal kolumnar mukozaya geçiş yaptığı anorektal bileşkede başlayan simetrik ve sürekli inflamasyondur. Tutulum kesintisiz olarak proksimale uzanır. ÜK'nin en erken endoskopik belirtisi mukozal eritem ve ödem ile normal vasküler paternde bir azalma veya kayıptır. Sessiz hastalığı olan hastalarda normal vasküler görünümün bozulması veya kaybı, ÜK'nin tek endoskopik kanıtı olabilir.

Hastalık ilerledikçe, mukoza granüler ve kırılğan hale gelir. Daha şiddetli iltihaplanma ile, mukoza sarı-kahverengi mukopürülan eksüdatlar ile kaplanabilir bu da mukozal ülserasyonlar ile ilgilidir. ÜK'de, mukozal ülserasyonlar, inflamasyon alanlarında meydana gelir, büyüklükleri birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişir ve noktalı, dairesel, doğrusal veya serpiştirilmiş şekilde olabilir. Son olarak şiddetli ÜK, kendiliğinden kanayan kırılğan mukoza ile ilişkilidir ve diffüz kolit gelişmesi durumunda geniş soyulma alanları olabilir. Şiddetli mukozal ülserasyonlara bağlı belirgin mukozal ödem lümenin daralmasına neden olabilir.

Uzun süredir devam eden ÜK'li hastalarda psödopolipler gelişebilir. İnflamatuvar psödopolipler aktif hastalıkta gelişir ve ülserasyonlar arasında araya giren iltihaplı, yenileyici epitelden kaynaklanır. Bu inflamatuvar psödopolipler kolon mukozasına arnavut kaldırımı görünümü verebilir. İyileşmeyi takip eden tekrarlayan iltihaplanma ile, bu psödopolipler hastalığın remisyon fazında değişmeden kalır. Genellikle tedavi ile gerilemez fakat malignite potansiyeli yoktur.

Endoskopide, psödopolipler tipik olarak küçük, yumuşak, soluk, etli ve parlaktır; ancak bunlar büyük, sapsız veya saplı ve yüzey ülserasyonları olabilir. Nadiren, psödopolipler kolonun lümenini bile tıkayabilir.

Uzun süreli inflamasyona bağlı kas hipertrofisi, normal haustral kıvrım paterninin kaybı, lümen çapının azalması ve kolonun kısalması ile karakterize normal kolon mimarisinde kayıp vardır. Sonuç kronik ÜK kolonda kurşun boru görünümüne neden olabilir. Hastalarda fokal mürküler hipertrofidan kaynaklanan darlıklar görülebilir. Fakat darlıkları olan ÜK'li hastalarda öncelikle malignite dışlanmalıdır.

3.4.3. Radyolojik İncelemeler: Şiddetli ÜK'si olan hastalar, düz karın grafisi ile megakolon varlığı açısından değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, düz abdominal grafilerde minimal intraperitoneal havanın varlığı gözden kaçabilir, bu nedenle BT hastalık komplikasyonlarını ve kapsamını saptamak için düz grafiden daha üstün bir tanısal tetkiktir.

Şiddetli hastalık varlığında kolonun lümeni ödemli ve düzensiz hale gelir. Kolon duvarının kalınlaşması genellikle düz bir film üzerinde belirgindir ve geniş derin ülserasyonlarla çevrili normal mukoza adacıkları, ince bağırsak ve kolonun dilatasyonu gibi prognostik belirtiler tespit edilebilir. Düz filmler ayrıca dışkı varlığını tespit etmek için de yararlıdır. İltihaplı kolon nadiren dışkı içerir ve tüm kolon iltihaplı olduğunda dışkı içermez.

Belirgin kolonik dilatasyonun varlığı fulminan kolit veya toksik megakolonu düşündürür. Düz bir karın filmi, belirgin semptom olmayan komplikasyonları da tespit edebilir. CH'da oldukça sıradışı olsa da, ÜK'de yüksek doz glukokortikoid tedavisi gören bir hastada perforasyon bulguları maskelenebilir. Bu yüzden düz grafi günlük takipte yararlıdır. Düz film çalışmaları ince bağırsak obstrüksiyonunu tanımlayabilir ancak nedenini gösteremez ve bu nedenle US, MRG veya BT dahil olmak üzere ek tanısal değerlendirme yapılması gerekir.

Standart BT mukozal ayrıntıları göstermez ve genellikle hastalığın erken evrelerinde normal görünür. Ancak BT enterografisi en ufak mukozal değişikliklerin ve ekstralüminal özelliklerin değerlendirilmesine izin verir. BT

enterografisi, yüksek çözünürlüklü çok dedektörlü tarayıcısı, ince bağırsak duvarının görselleştirilmesi ve lümen detaylarının ortaya çıkarılması için IV kontrast ve büyük hacimli oral kontrast kullanımı ile rutin BT'den farklıdır. Bağırsak duvarı kalınlaşması, submukozal ödem, vasa rectaların konjesyonu ve lenfadenopati bulguları aktif hastalık belirtileridir.

Bağırsağın değerlendirilmesinde BT'ye alternatif olarak MRG, eşdeğer görüntü kalitesine yaklaşmaktadır. MR enterografisi, yüksek yumuşak doku kontrastı sağlama ve radyasyondan kaçınma gibi avantajları vardır (100).

Transabdominal USG esas olarak diğer karın ağrısı nedenlerini (ör. safra yolları ve jinekolojik hastalıklar) dışlamak için kullanılır ama aynı zamanda CH olanlarda lümenin hastalık aktivitesini değerlendirmede etkili olabilir (101).

3.5. Hastalık Aktivitesinin Belirlenmesi

Evrensel olarak kabul edilen standart bir skora sistemi olmasa da en yaygın kullanılanlardan biri Truelove ve Witts'tir (102). Bağırsak hareketlerinin sıklığı, rektal kanama, ateş ve taşikardi gibi klinik bulgularla, anemi ve sedimentasyon yüksekliği gibi laboratuvar parametrelerinin kombinasyonunu kullanarak hastalığı hafif, orta ve şiddetli olarak kategorize eden tamamen klinik bir klasifikasyon skora sistemidir. Truelove ve Witts sınıflandırması klinik uygulamada güvenilir ve kullanımı kolaydır, ancak en çok yaygın koliti olan hastalar için geçerlidir. Sınırlı koliti olan hastalarda hastalık şiddetini yeterince yansıtmayabilir.

Randomize kontrollü çalışmalarda yaygın olarak kullanılan sayısal bir hastalık aktivite skorası Tablo 1`de gösterilen Mayo Skoru'dur (103). Klinik ve endoskopik değerlendirmeleri birleştiren bu indeks 4 bileşenden alınan puanların toplamıdır: Dışkı sıklığı, rektal kanama, sigmoidoskopik bulgular ve doktorun genel değerlendirmesidir. Bu hastalık aktivite indeksi aralıkları 0'dan 12'ye kadardır, daha yüksek puanlar daha şiddetli hastalığı temsil eder. Genel olarak, Mayo skoru 2 veya altındaysa bir hasta remisyonda eğer puan 10'un üzerinde ise ciddi hastalık olarak kabul edilir. Genellikle hastanın başlangıçtaki puanından 3 puan düşmesi klinik yanıt kabul edilir.

Hastalık aktivitesinin sınıflandırılmasına ek olarak, önemli bir alt grup da vardır: Fulminan kolit ve toksik megakolon. 38,3°C'den yüksek ateş, taşikardi, abdominal distansiyon, lokalize veya jeneralize peritonit belirtileri, lökositozu olan ve toksik görünen şiddetli kolitli hastalar fulminan kolit olarak kabul edilir.

Fulminan kolit ve toksik megakolon tanısı klinik olarak konulur. Toksik megakolon akut hastalıkta radyolojik olarak transvers kolonun 6 cm'den fazla dilatasyonudur. Şiddetli veya fulminan koliti olan hastalarda megakolon veya perforasyon riski nedeniyle tam kolonoskopik muayeneden kaçınılmalıdır. Bu hastalarda sınırlı bir esnek sigmoidoskopi yapılması uygundur.

Tablo 1: Mayo Skorlaması

Gaita Sıklığı	0. Normal sıklıkta 1. Normalden 1-2 fazla 2. Normalden 3-4 fazla 3. Normalden 4 veya daha fazla
Rektal Kanama	0. Kan Yok 1. Çizgi şeklinde kan görülmesi 2. Gaita ile beraber belirgin kan görülmesi 3. Sadece kan görülmesi
Endoskopik Bulgu	0. Normal veya inaktif hastalık 1. Hafif aktiviteli hastalık (Eritem, azalmış vasküler patern, hafif frajilite) 2. Orta aktiviteli hastalık (Belirgin eritem, vasküler patern kaybı, erozyonlar) 3. Ağır aktiviteli hastalık (Spontan kanama, ülserasyonlar)
Klinisyenin Global Bakışı	0. Normal 1. Normal aktiviteli hastalık 2. Orta aktiviteli hastalık 3. Ağır aktiviteli hastalık

3.6. Tedavi

3.6.1. Aminosalisilatlar (Sülfasalazin ve Meselamin): Makrofajlar tarafından üretilen siklo-oksijenaz, prostaglandin, tromboksan sentetaz,

trombosit aktive edici faktör sentetaz ve interlökin-1'i inhibe ederek akut inflamatuvar yanıtı azaltan ajanlardır. İBH'de kullanılan tüm aminosalisilatların (ASA'lar) ana bileşiği olan sülfasalazin, 1938'den 1939'a kadar İsveçli doktor Nanna Svartz tarafından RA tedavisi olarak geliştirilmiştir (104). 1941'den 1942'ye kadar tesadüfen, RA artropatisi için tedavi alan kolitli hastaların bağırsak semptomlarını iyileştirdiği bulunmuştur.

Sülfasalazinin yan etkilerinin çoğu, molekülün 5-ASA bölümünün ince bağırsakta emilimini önlemek için kullanılan sülfapiridin parçası nedeniyledir. Sülfasalazin'in yaklaşık %90'ı kolona ulaşır ve sadece küçük bir miktar ince bağırsaklardan emilir. Kolona ulaştığında, anaerobik kolonik bakteriler tarafından hazırlanan azoredüktaz enzimi, azo bağına parçalayarak aktif bileşen parçası 5-ASA'yı serbest bırakır. Bu ajanın anti-inflamatuvar aktivitesini topikal olarak etkilediği, ancak muhtemelen emilim ve mikroenterik dolaşım yoluyla da etki ettiği düşünülmektedir. Kolondan emilen 5-ASA'nın %20'si hepatik asetilasyona uğrayarak N-asetil 5-ASA'yı oluşturur ve idrarla atılır.

Sülfapiridinin sülfasalazin tedavisinin yan etkilerin çoğundan sorumlu olduğu düşünüldüğünden, çeşitli sülfapiridin içermeyen formülasyonlar ve kontrollü salınım sistemleri geliştirilmiştir. Olsalazin (Dipentum) jelatin kapsüller içinde formüle edilmiş azo bağı bağlantılı bir 5-ASA dimeridir. Olsalazin kullanan hastaların %10 kadarında genellikle kullanımını sınırlayan ilaca bağlı diyare görülebilir. Balsalazid (Colazal), 5-ASA monomerinden oluşur ve biyolojik olarak aktif olmayan bir taşıyıcı molekül olan 4-aminobenzoil- β -alanin ile bağlantılıdır. Sülfasalazin gibi 5-ASA da azo bağına bakteriyel enzim azoredüktaz tarafından parçalanmasıyla kolonda olsalazin ve balsalazidden salınır. Temizlenmemiş ilacın yaklaşık %99'u kolona sağlam bir şekilde iletilir ve metabolitleri dışkı ve idrarda atılır.

Sülfasalazin 3 ile 6 g/gün dozunda hafif ile orta ÜK hastalığı olan hastaların %39 ile %62'sinde remisyona sağlar. Geleneksel dozu günlük 2 ile 4 bölünmüş dozda alan hastalar ile günde bir kez doz alan hastalar etkinlik açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark yoktur. Günde tek doz alanlar kullanım kolaylığı ve hasta uyumu açısından daha etkili olabilir.

Sülfasalazinin yaygın yan etkileri ateş, döküntü, mide bulantısı, kusma ve baş ağrısıdır. Diğer daha az yaygın ancak önemli yan etkileri aşırı duyarlılık reaksiyonları, geri dönüşümlü sperm anormallikleri ve folat konjugazı yarışmalı olarak inhibe ederek folat emiliminin bozulmasıdır. Hastalara folat takviye olarak (≥ 1 mg/gün) reçete edilmelidir. Hastaların yaklaşık %15'inde sülfasalazinin kesilmesini gerektiren önemli yan etkiler görülür. Sülfasalazin intoleransı olan hastaların %90 kadarı mesalamini tolere edebilir (105). Klinik çalışmalarda, daha yeni 5-ASA preparatlarının ve balsalazidin sülfasalazinden daha iyi tolere edilebildiği gösterilmiştir (106–108).

5-ASA'nın kolona ulaşmadan salınabilmesi için yaygın olarak kullanılan dört farklı mesalamin preparatı: Pentasa, Apriso, Asacol ve Lialda. Türkiye`de sadece Pentasa ve Asacol preparatları bulunmaktadır.

Pentasa, duodenumdan başlayarak ince bağırsak ve kolon boyunca mesalamin salgılayan etil selüloz kaplı mikro granüllerden oluşur; 5-ASA'nın yaklaşık %50'si ince bağırsakta salınır ve geri kalanı kolonda serbest bırakılır. Apriso, pH ≥ 6 değerinde terminal ileumda ve kolon boyunca kademeli olarak mesalamin salınımına izin veren gecikmeli salınımlı enterik kaplamaya sahip farklı bir mesalamin granül formülasyonu kullanır. Asacol, pH > 7 'de, genellikle distal ileumda ve kolonda salınan bir mesalamin tabletidir. Asacol ile mesalaminin yaklaşık %15 ile %30'u ince bağırsakta salınır. Lialda çoklu matris yapı kullanan yeni bir mesalamin formülasyonudur. pH > 7 olan terminal ileum ve kolonda mesalaminin gecikmeli salınımını sağlamak için pH'a bağımlı bir polimetakrilat film ile kaplanmıştır. Bu teknoloji aynı zamanda mesalaminin yavaş ve kolonik mukozaya yakın olarak salınmasını sağlar.

5-ASA aktif ÜK`de indüksiyon tedavisi için kullanıldığında spesifik 5-ASA preparatından daha önemli olan, tedavinin dozudur (108,109). Bu endikasyon için mesalamin günde 2 g'dan daha düşük dozlarda etkili değildir ve bazı hastalarda günde 4 ila 4.8 g dozlarda artan bir yanıt olabilir.

Oral mesalamin preparatları ile önemli ölçüde doza bağımlı bir toksisite görülmemektedir. Nadiren interstisyel nefrit nedeniyle geri dönüşümlü akut böbrek hastalığına neden olabilir. Mesalamin alan tüm hastalar için her 6 ile 12 ayda bir rutin serum kreatinin düzeyi ölçümü önerilir.

5-ASA alan hastaların %5 kadarında genellikle tedaviye başladıktan sonraki ilk birkaç gün veya hafta içinde kolitte paradoksal kötüleşme gelişebilir.

3.6.2. Rektal yoldan uygulanan tedaviler: 5-ASA lavmanları, fitilleri ve köpük formları mevcuttur. Lavman kullanımı, ilacın yaklaşık olarak splenik fleksura seviyesine iletilmesine izin verir. Anal sınırdan 15 ile 20 cm arasında iltihaplanma olan hastaların %95'ini tedavi etmek için fitil kullanılabilir. Rektal yoldan uygulanan mesalamin, ülseratif proktit veya sol taraflı kolitli hastalar için monoterapi olarak veya daha yaygın koliti olan hastalarda oral ajanlara ek olarak kullanılabilir. Remisyonu indüklemek için kullanılan standart doz rejimleri, her gece lavman şeklinde 1 ile 4 g 5-ASA veya gün boyunca bölünmüş 1 ile 1,5 g dozlar halinde mesalamin fitilleridir. Proktitli hastalarda günde iki kez 500 mg veya günde 1000 mg uygulanan mesalamin fitillerinin aktif hastalığın tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir (110).

3.6.3. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, hastalığın tedavisinde merkezi bir rol oynamaktadır. En sık kullanılan glukokortikoid prednisolondur. Etkinliğinin ve klinik iyileşmenin hızlı bir şekilde başlamasına rağmen, tekrarlanan veya uzun süre kullanımı önemli yan etkilere yol açar. En yaygın yan etkiler nöropsikiyatrik semptomlar (örn. duygudurum bozukluğu, uykusuzluk), akne, strialar, cushingoid görünüm, saç dökülmesi ve hirsutizmdir.

Glukokortikoidlerle ilişkili daha ciddi yan etkiler metabolik sonuçlardır. Bunlar adrenokortikal supresyon, glukoz intoleransı, miyopati ve kemik kaybıdır. Enfeksiyon riski özellikle daha yüksek prednizon dozlarında (>40 mg/gün) görülmektedir (111). İmmünomodülatör veya biyolojik ilaç alan hastalar arasında, prednizonun eşzamanlı kullanımı daha ciddi enfeksiyonlara ve daha yüksek mortalite oranlarına sahiptir (112–114). Glukokortikoidlerin idame tedavide yararlarının olmaması ve olumsuz yan etki risk profilleri nedeniyle uzun süreli kullanımları tehlikeli hale gelir ve önerilmez (115). Diğer yan etkileri ödem, hipertansiyon, dar açılı glokom, katarakt, psödötümör serebri, yara iyileşmesinde bozulma ve aseptik nekrozdur.

Budesonid gibi glukokortikoidler, yüksek hepatik ilk geçiş metabolizması, düşük sistemik steroid maruziyeti ve daha az yan etki olması nedeniyle geleneksel glukokortikoidlere cazip bir alternatif sunmaktadır. Yinede hızlı metabolize olan steroidlerin de uzun süreli kullanımında sistemik yan etkileri vardır. Steroid içermeyen tedavi ile remisyonun sağlanması, her iki hastalık için de önemli bir terapötik hedef olmaya devam etmektedir.

Glukokortikoid kullanımının birkaç ilkesi vardır. Öncelikle etkili bir doz ile başlanmalıdır. Başlangıçta düşük doz ile başlamak yanıt elde etmek için doz artışına ve uzun süreli kullanıma neden olur. 40-60 mg arası prednizon dan fayda görmeyen hastalar prednizon dozunun artırılmasından veya uzun süreli oral kullanımdan fayda görmezler. Glukokortikoid dozunun azaltımı ile semptomların tekrarladığı hastalar kortikosteroide bağımlı olarak değerlendirilmelidir ve biyolojik ajanlara geçilmelidir. Yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Kısa süreli kullanımlarda bile kemik kaybı görülebilir.

3.6.3.1. Oral ve parenteral kullanılan tedaviler: 40 ile 60 mg/gün oral prednizona eşdeğer dozlarda glukokortikoidler orta ile şiddetli ÜK`de etkili birinci basamak tedavidir (116–118). 60 mg/gün'den daha yüksek dozların kullanımında belirgin bir klinik fayda olmaksızın artan yan etkiler nedeniyle kaçınılmalıdır. Oral ve parenteral glukokortikoidlerin etkinliği doğrudan karşılaştırılmamış olsa da, parenteral yol yaygın olarak şiddetli aktif hastalıkta kullanılır (119–121).

ÜK`li hastalarda yapılan randomize çift kör bir çalışmada, sürekli infüzyonun bölünmüş dozlardan etkinlik ve güvenlik açısından daha üstün olmadığı gösterilmiştir (118,121). IV glukokortikoid formülasyonu için seçenekler arasında hidrokortizon (her 8 saatte bir 100 mg IV), prednizolon (günde iki kez 30 mg IV) veya metilprednizolon (8 saatte bir 16 ila 20 mg IV) bulunur.

Bazı çalışmalarda aktif glukokortikoid tedavisine bir alternatif olarak ACTH kullanımı önerilmektedir (122,123). ACTH tedavisinin ciddi bir komplikasyonu bilateral adrenal kanamadır. Glukokortikoidlerin idame tedavide faydaları yoktur. Şiddetli ÜK`de parenteral glukokortikoidlere ihtiyaç duyan hastalarda uzun vadeli remisyon oranı yaklaşık %50'dir (124).

İmmünomodülatör veya biyolojik ajanlar steroide bağımlı hastalarda düşünülmalıdır, bunlar klinik yanıt veya remisyon için 1 yıl içinde 2 kür glukokortikoid indüksiyonu gerektiren veya remisyona girmek için parenteral glukokortikoidler ile tedavi gerektiren hastalardır.

3.6.3.2. Rektal yoldan kullanılan tedaviler: Sıvı ve köpük formülasyonlarında olan topikal glukokortikoidler splenik fleksuranın distaline kadar olan aktif ÜK`de kısa süreli tedaviler olarak etkilidir (125,126). Köpük preparasyonlar genellikle hastalar tarafından daha iyi tolere edilir ve sıvı preparasyonlardan daha kolay muhafaza edilebilir. Topikal glukokortikoidlerin, distal ÜK'nin remisyonunu indüklemeye topikal mesalaminden daha az etkili olduğu bulunmuştur (127). Bununla birlikte, topikal kortikosteroidler ile topikal mesalamin kombinasyonu distal ÜK'nin kısa süreli tedavisinde tek başına olduğundan daha etkili olmuştur (128). Topikal tedavi ile glukokortikoidlerin sistemik absorpsiyonu önemli ölçüde daha az olmasına rağmen, uzun süreli tedavi de steroidle ilişkili yan etkiler görülebilir ve bundan kaçınılmalıdır.

3.6.4. İmmünomodülatörler (Tiyopürinler)

Çeşitli immünomodülatör ajanlardan en yaygın olarak kullanılan tiyopürin tedavileri azatioprin (AZA) ve 6-merkaptopurindir (6-MP). Bu iki pürin analogları aktif olmayan ön ilaçlardır. Etkisini nükleik asit metabolizması ve hücre büyümesi üzerinden gösterir. Lenfoid hücreler üzerinde sitotoksik etkileri vardır. AZA periferik dolaşımda 6-MP'ye dönüştürülür, buda daha sonra bir dizi enzimatik yolla aktif ve inaktif metabolitler haline gelerek metabolize edilir.

6-MP'nin metabolitleri 2 ana sınıf olarak , 6-tioguanin nükleotitleri (6-TGns) ve 6-metilmerkaptopurin ribonükleotidleridir (6-MMPs). 6-TGn metabolitlerinin immünomodülatör etkiden ve kemik iliği baskılamasından sorumlu olduğu, hepatotoksitenin ise 6-MMP ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Ksantin oksidaz (XO) hipoksantin fosforibosiltransferaz ile yarışarak 6-MP`yi 6-tiourik aside dönüştür. XO inhibitörü olan Allopurinol ile AZA'nın birlikte kullanımı bu yolak üzerinden AZA miktarını arttırarak kemik iliği supresyonu ve diğer yan etkilerinin görülme riskini arttırmaktadır. Mümkünse bu 2 ilacın

birlikte kullanılmasından kaçınılmalı, eğer birlikte kullanılacaklarsa AZA'nın dozu %50-75 oranında azaltılmalıdır.

Tiyopurin metiltransferaz (TPMT) da metabolik yolda önemli bir rol oynar. Homozigot çekinik mutasyonu olan (300 kişide ≈ 1) kişilerde TPMT'nin inaktivasyonu ile sonuçlanan aşırı yüksek seviyelerde 6-TGn nükleotid üretilir. Bu kişiler tiyopürin ajanlarını tolere edemez. Derin lökopeni ve diğer yan etkiler görülür. Buna karşılık, TPMT heterozigot mutasyon olan kişiler (popülasyonun ~ 10 'u) orta derecede yüksek 6-TGn nükleotidler seviyelerine sahip olurlar (129,130). Genellikle bu kişilerde daha düşük doz ile terapötik bir yanıt sağlanır. AZA veya 6-MP başlamadan önce tüm hastalarda TPMT aktivite seviyesi bakılmalıdır. Eritrositlerde 6-TG nükleotitlerin etkin düzeyine 14 gün sonra ulaşılabilir (131). Tiyopurinlerin nadir fakat önemli yan etkileri melanom dışı cilt kanseri ve lenfomadır.

Son zamanlarda Asya kökenli insanlarda ayrı bir tiyopurin metabolizması ile ilişkili genetik polimorfizm (NUDT15) tanımlanmıştır ve erken miyelosupresyon ile ilişkilidir (132).

3.6.5. Siklosporin

Siklosporin A (CSA) takrolimus gibi kalsinörin inhibisyon yolu ile güçlü bir hücre aracılı bağışıklık inhibitördür. İBH'de kullanımı öncelikle akut şiddetli steroide dirençli ÜK'dir. Ciddi derecede aktif ÜK'si olan hastalarda IV CSA monoterapisi, IV glukokortikoidler kadar etkili olabilir. IV CSA'ya yanıt veren hastalarda AZA veya 6-MP eklenmesinin, nüks oranını veya kolektomiye azalttığı gösterilmiştir (133,134). Bu nedenle, steroide dirençli ÜK hastalarında aktif hastalığı kontrol etmek için elektif cerrahiye beklerken veya AZA veya 6-MP etkisinin başlamasını beklerken CSA bir köprü tedavisi olarak düşünülebilir. Başlangıçta IV CSA kullananlarda AZA'nın eklenmesiyle IV glukokortikoid kullananlara göre 1 yıl kadar daha fazla süreli remisyon olabilir.

CSA dozuyla ilgili yan etki riskini en aza indirmek amacıyla yapılan bir randomize çalışma, 2 mg/kg dozun, şiddetli aktif ÜK'si olan hastalarda IV verilen 4 mg/kg kadar etkili olduğunu göstermiştir (135). Ortalama plazma CSA seviyeleri, 2 mg/kg alan hastalarda 237 ng/mL ve 4 mg/kg doz alan hastalarda

332 ng/mL olmuştur. Hastalar IV CSA'ya yanıt verirse, uygulama yolu her bir 1 mg IV CSA için 2 mg oral ajan ile oral tedaviye değiştirilebilir. İlaç günlük 2 doza bölünmüş olarak uygulanabilir. Cerrahi veya alternatif bir idame tedavinin etkili olmasını beklerken oral CSA'ya devam edilmelidir. CSA, pareteziler de dahil olmak üzere titreme, baş ağrısı, hipertrikoz ve diş eti hiperplazi gibi birçok yan etki ile ilişkilendirilmiştir. Diğer ciddi yan etkileri hipertansiyon, nöbet, elektrolit ve karaciğer fonksiyon testi bozuklukları, nefrotoksisite, anafilaksi, ve fırsatçı enfeksiyonlardır. Bu komplikasyonlar çoğunlukla doza bağımlıdır.

CSA tedavisi sırasında yan etkiler için dikkatli izlenmelidir. Serum elektrolitleri, kreatinin, kolesterol ve karaciğer biyokimyasal değerleri ölçülmelidir. Nefrotoksisite riskini en aza indirmek için bozulmuş kreatinin klirensi olan hastalarda CSA tedavisinden kaçınılmalıdır. Serum kolesterol düzeyleri <120 mg/dL olan hastalara CSA tedavisine başlamadan önce beslenme desteği verilmelidir çünkü düşük bir kolesterol seviyesi, artan bir nöbet riski ile ilişkilidir.

IV tedavi sırasında CSA seviyeleri günlük izlenmelidir. 200 ile 400 ng/mL arasında olacak şekilde doz belirlenmelidir. Serum elektrolitleri ve serum kreatinin seviyeleri günlük veya gün aşırı olarak izlenmeli ve serum kreatinin bazal seviyesine göre %20 ile %30 artarsa CSA dozu azaltılmalıdır. Oral CSA tedavisi sırasında CSA seviyeleri haftalık olarak, elektrolit ve kreatinin seviyeleri de haftalık veya iki haftada bir bakılmalıdır. Hastalara uzun süreli CSA tedavisi verilecekse Pneumocystis jiroveci pnömoni profilaksisi için trimetoprim/sulfametoksazol alınmalıdır.

3.6.6. Takrolimus

Takrolimus CSA'ya göre bağırsaktan daha güvenilir bir şekilde emilir. T hücre aktivasyonunda azalmaya neden olur (136). Refrakter ÜK'li hastaların tedavisinde oral veya IV takrolimusun yararı gösterilmiştir. Refrakter distal kolit tedavisi için günde 2 ile 4 mg arasında takrolimus lavmanlarının etkisi son zamanlarda ortaya çıkmıştır (137).

Takrolimusun CSA'da olduğu gibi nefrotoksisite, elektrolit anormallikleri, mide bulantısı, ishal, baş ağrısı, titreme, parestezi, uykusuzluk,

saç dökülmesi, hirsutizm ve diş eti hiperplazisi dahil olmak üzere yan etkileri vardır (138,139).

3.6.7. Biyolojik Ajanlar

3.6.7.1. Anti-TNF Tedavisi

TNF, İBH`de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda rol oynadığı gösterilen önemli bir proinflamatuvar sitokindir. ÜK ve CH'li hastaların inflame bağırsaklarında yüksek TNF konsantrasyonları bulunmuştur. İBH'li hastalarda dışkı ve mukozadaki yüksek TNF konsantrasyonlarının klinik hastalık aktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir. Anti-TNF antikolar, çözünür TNF'ye bağlanabilir ve onu temizleyebilir, ancak aynı zamanda hücreye bağlı TNF'ye de bağlanır. İnfliximab ve adalimumabın, membran TNF'sini eksprese eden hücrelerin apoptozunu indüklediği gösterilmiştir.

ÜK tedavisi için üç anti-TNF ajanı onaylanmıştır: infliximab (Remicade), adalimumab (Humira) ve golimumab (Simponi). İnfliximab, steroide yanıt vermeyen şiddetli ÜK'li hastalarda kurtarma tedavisi olarak kullanımını destekleyen en güçlü verilere sahip tek anti-TNF ajandır. Anti-TNF tedavisini optimize etmek için en yeni araç, anti-TNF ilaç ve antikor düzeylerini ölçmektir (140).

Düşük ilaç düzeyi ve ilaca karşı oluşan antikoların saptanmadığı veya düşük seviyede olduğu durumlarda ilaç dozunda bir artışa veya doz sıklığında artmaya gidilmelidir. Bu yaklaşım yüksek oranlarda tedavi yanıtının yeniden sağlanmasına neden olur. Fakat biyolojik ajanın yeterli seviyelerine sahip hastalar, aynı tedavinin devam etmesinden veya tedavi dozunun artmasından fayda görmeyecektir (141). Yüksek antikor titresi ile düşük veya saptanamayan ilaç seviyeleri olan hastalarda antikolar arasında düşük çapraz reaktivite olduğundan farklı bir anti-TNF ajanına geçilmelidir.

3.6.8. Anti-Adhezyon Molekülleri

3.6.8.1. Natalizumab

Natalizumab, α 4- integrin'e karşı geliştirilen humoral monoklonal antikordur. Böylece inflame dokuya lökosit göçünü ve adezyonunu inhibe eder.

Natalizumab her 4 haftada bir 300 mg IV doz olarak multipl skleroz tedavisinde de uygulanır, CH tedavisi için onaylanan ilk anti-integrindir. Ancak ÜK`de etkinliği yoktur.

3.6.8.2. Vedolizumab

Bağırsak selektif olması nedeniyle gelecekte birinci basamak biyolojik ajan olarak tercih edilebilir ancak şu anda uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

3.6.9. Yeni Ajanlar

3.6.9.1. Kinaz İnhibitörleri

JAK1 ve JAK3'ü içeren Janus (JAK) kinaz ailesi, lenfosit proliferasyonu, fonksiyonu ve aktivasyonu için kritik olan IL 2, 4, 7, 9, 15 ve 21 dahil olmak üzere çeşitli sitokinler için sinyal iletimine aracılık eder (142). Tofastinib, yeni bir JAK1 ve JAK3'ün oral inhibitörüdür (ve daha az JAK2'nin), faz 2 çalışmasında orta ile şiddetli ÜK tedavisinde güvenli olduğu gösterilmiştir (143). Ciddi enfeksiyon oranları özellikle herpes zoster insidansı plasebo ile karşılaştırıldığında tofastinib ile daha yüksektir. Tofastinibin diğer yan etkileri arasında HDL ve LDL'de yükselme, anemi, nötropeni, karaciğer enzimleri ve serum kreatininde yükselmedir. Faz 3 denemesinde tofastinib günde iki kez 10 mg ile orta ve ciddi derecede aktif ÜK`de etkisi gösterilmiştir (144). 50 yaşından büyük ve önceden kardiyovasküler riskleri olan RA hastalarında devam eden bir faz 4 çalışmasında, 2x10 mg ile tedavi edilen hastalarda pulmoner emboli ve mortalite riskinin arttığı görülmüştür (145). Bu yan etkiler 2x5 mg doz ile görülmemiş ve ÜK'li hastalarda yapılan klinik çalışmalarda bu yan etkiler raporlanmamıştır (146). CH'deki iki faz 2b çalışması, tofastinibin sağlam klinik etkinliğini gösterememiştir (145).

3.6.10. Destek tedaviler

Antidiyaretik ve antikolinergik ajanlar ishali ve krampları hafifletmeye yardımcı olabilir, ancak devam eden aktif inflamasyonu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. İleal hastalığı veya rezeksiyonu olan hastalarda parenteral B12 vitamini takviyesi veya safra tuzu ishali kontrol etmek için kolestiramin (14 g/gün) veya kolesevelam (625-3800 mg/gün) ilavesi gerekebilir. Demir

takviyesi de gerekebilir. Oral demir parenteral demirden daha az tolere edilir ayrıca oral demir koliti alevlendirebilir (147). CH'de uzun vadeli iyileşmeyi sağlamak için sigarayı bırakma şiddetle takip edilmelidir (148). Sigarayı bıraktıktan sonra ÜK gelişen hastalarda sigaranın terapötik yararı olduğu gösterilmiştir (149).

3.6.10.1. Antibiyotikler, probiyotikler ve intestinal mikrobiyota transplantasyonu

Antibiyotiklerin CH`de piyojenik komplikasyonların tedavisinde belirgin bir rolü vardır. Antibiyotikler perineal hastalıkları, fistülleri ve aktif lüminal CH`yı tedavi etmek için de kullanılır. Bildirilen en büyük çalışma metronidazol (MZ) ile olmuştur. MZ'den etkilenen anaerobik mikrobiyota CH`nın patogenezinde özel bir öneme sahip olabilir (150). Özellikle postoperatif CH`de etkili olup, tedavi kesildiğinde koruyuculuğu ortadan kalkmaktadır. İlacın GI rahatsızlık, mide bulantısı, tat alma bozukluğu ve periferik nöropati gibi yan etkilerinden dolayı tolerasyonu zordur. CH'nin aksine, antibiyotikler ÜK'nin yönetiminde sınırlı rol oynar ve bir çok çalışma, ne aktif hastalıkta ne de remisyonda yararlarını gösterememiştir (151–153).

Probiyotikler, konakçıyı olumlu yönde etkileyen, gıdalarda ve diyet takviyelerinde bulunan canlı organizmalardır. Bağırsak mikrobiyal dengesini iyileştirmek, kolonositlerdeki yapışma bölgeleri bloke etmek (mukozal bariyer işlevini arttırabilir) ve lokal bağışıklık tepkisinin arttırılmasını sağlar (154). Yaygın probiyotik örnekleri; *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. delbrueckii* alt türleri *bulgaricus*, *L. plantarum* ve *L. casei*), *Bifidobacterium* (*B. infantis*, *B. longum*, *B. breve*) ve *Streptococcus* (*S.s salivarius* alt türü *thermophilus*). Probiyotiklerin remisyon oranlarını ölçen 3 çalışmanın ikisinde faydası bulunmamıştır.

Prebiyotikler bağırsak mikrobiyotasının (*Lactobacillus* veya *Bifidobacterium* türleri gibi) büyümesini veya aktivitesini seçici olarak uyarıcı, sindirilemeyen gıda bileşenleridir. Böylece potansiyel olarak konakçıya faydalı etkiler sağlarlar (155,156). Prebiyotiklerin çoğu galakto-oligosakkarit, frukto-oligosakkarit, laktuloz ve inülin olmak üzere sindirilemeyen oligosakkaritlerdir.

CH ve ÜK tedavisinde İMT'nin (intestinal mikrobiyota transplantı) rolü incelenmiştir ve ÜK de kanıtlar daha kuvvetlidir. ÜK'de İMT'nin etkinliğini incelemiştir ve istatistiksel olarak anlamlı yarar gösterilmiştir (157). ÜK'deki bu verilerin aksine, CH'de İMT'nin olası etkinliğine ilişkin kanıtlar yalnızca vaka serilerindedir ve sağlam bir şekilde desteklenmemektedir.

ÜK'de TPN'nin (total parenteral nütrisyon) birincil tedavi olarak bir rolü yok gibi görünmektedir; çalışmalar IV steroidlerle kombinasyon halinde bağırsak istirahatinin tek başına steroidlerden daha etkili olmadığını göstermiştir. CH'de, TPN'nin barsak istirahati ile kombinasyon halinde uygulanması şiddetli luminal veya perianal hastalıkta, ameliyat öncesi şiddetli malnütrisyonu olan hastalarda ve kısa barsak sendromu olanlarda kısa süreli tedavi olarak sıklıkla etkili olduğu kanıtlanmıştır (158).

3.6.11. Cerrahi Tedavi

Endikasyonları kolonik displazi veya karsinom, kolon perforasyonu, tıbbi tedavinin yan etkileri, medikal tedaviye dirençli hastalık, tekrarlayan veya yönetilemeyen sistemik komplikasyonlar, toksik megakolon ve kontrol edilemeyen kolon kanamasıdır. ÜK'li hastaların %10 ile %20'si cerrahi tedavi gerektirir. Ameliyat riski tanıdan 1, 5 ve 10 yıl sonra sırasıyla %5, %12 ve %16'dır (159). Cerrahi tedavinin amaçları şunlardır: Kontinansı ve cinsel işlevi korurken hastalıklı kolonun tamamını çıkarmak ve kolorektal kanser riskini ortadan kaldırılmaktır.

3.7. Toksik megakolon

Toksik megakolon, şiddetli kolit atağı olan bir hastada haustraların kaybı ile birlikte transvers kolon çapının 6 cm'den (radyolojik incelemede) fazla olduğu akut kolon dilatasyonu olarak tanımlanır (160). ÜK'nin şiddetli alevlenmelerinin yaklaşık %5'inde görülür. ÜK'nin bu komplikasyonu, kolonik inflamasyonun muskularis propria dahil olmak üzere mukozanın altındaki dokulara yayılmasından kaynaklanır. Enflamatuvar reaksiyona bağlı kontraktilete kaybı lümen içinde gaz ve sıvı birikmesine ve ardından kolonik dilatasyona yol açar. Toksik megakolon için hızlandırıcı faktörler elektrolit dengesizliği (özellikle hipokalemi), antikolinergik ajanlar, antimotilite ilaçları ve

narkotiklerdir (161). Teşhis için yapılan kolonoskopi sırasında bu hastalarda kolonu aşırı şişirmemek ve incelmış kolon duvarları boyunca baskı uygulamamak için özen gösterilmelidir. Toksik megakolonda tıbbi tedavinin amacı, altta yatan iltihabı tedavi etmek, kolonik hareketliliği geri kazanmak ve serbest kolon perforasyonunu önlemektir. Sistemik antibiyotikler genellikle ampirik olarak uygulanır, çünkü toksik megakolonda ölüm, sepsis gelişimi ile ilişkilidir (162). Akut dilatasyonun yaklaşık %50'si medikal tedavi ile düzelir (163,164). Perforasyonun varlığı mortalitenin en önemli belirleyicisidir (perforasyon sonrası acil kolektomi uygulanan hastalarda %44, perforasyon olmadan kolektomi yapılan hastalarda %2), cerrahi müdahale için en uygun zamanın belirlenmesi çok önemlidir. Genel olarak, 48 ile 72 saatlik tıbbi tedaviden sonra iyileşme göstermeyen hastalar ameliyat edilmelidir (164). Olası perforasyon belirtileri için yakın klinik takip yapılmalıdır. Progresif abdominal distansiyon, rebound hassasiyeti veya hemodinamik instabilite gelişen hastalara hemen kolektomi yapılmalıdır. Kolonik dilatasyon olmadan da perforasyon gelişebilir. Bu komplikasyon nadirdir ve toksik megakolon olmadan ÜK'li hastaların %1'inde görülür (163,165).

Glukokortikoidlerin maskeleyen etkisi nedeniyle klasik peritonitin fiziksel bulguları olmayabilir, ancak perforasyondan sonra genel klinik durumda çoğu hastada belirgin bir bozulma vardır. En çok serbest perforasyon riski olan segment sigmoid kolondur. Toksik megakolon olmayan ÜK hastalarında perforasyon ile ilişkili mortalite >%50 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle, özellikle fulminan ÜK'li hastalarda kolon dilatasyonu olmadan hastanın genel durumunda bir bozulma varsa, perforasyon olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

3.8. Displazi ve kolorektal Kanser

ÜK ve kolon tutulumlu CH'si olan hastalarda artmış kolorektal karsinom (KRK) riski vardır. Riskteki bu artış, üst Gİ yolu tutan veya ince bağırsağa izole CH olanları ve izole proktit olanları kapsamaz. ÜK'de kolorektal kanser insidansı, öncelikle hastalığın süresi ve yaygınlığı ile değişir.

Yeni yapılan meta-analizler, KRK riskinin önceki çalışmalara göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Tüm ÜK hastaları için (sadece yaygın koliti

olanlar değil) KRK'nın kümülatif riski, 10 yılda <%1, 15'te %0,4 ile %2, 20 yıllık takipte ise %1,1 ile %2,5 hesaplanmıştır. Yaygın ÜK'si olan hastalar, izole proktit veya sol taraflı koliti olanlara kıyasla 5 kat daha fazla kolorektal kanser riskine sahiptir (166). İBH'de KRK gelişimi için en önemli risk faktörü, hastalığın süresidir. Diğer risk faktörleri PSK varlığı, erkek cinsiyet, ailede KRK öyküsü, tanı yaşı, inflamasyonun şiddeti, psödopolip varlığı ve backwash ileitidir (167–169).

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Çalışmanın Şekli

Çalışmamız Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü'nde kolonoskopi yapılan ve kolonoskopi sonrası Ülseratif Kolit saptanan hastaların retrospektif verilerinin ve kesitsel verilerinin değerlendirildiği bir çalışma olarak planlanmıştır. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak yapılmıştır. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23 Şubat 2022 tarih ve 2022-4/27 no'lu kararı ile etik kurul onay alındıktan sonra araştırmaya başlanmıştır. Ülseratif kolit tanısı konulan ve çalışmamızın dahil edilme kriterlerine uyan 535 hastanın dosyası ayrıntılı olarak incelenmiştir.

2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Hastaların seçimi için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 01.01.2011-31.12.2021 arasında kolonoskopide Ülseratif Kolit tanısı konulan 535 hasta incelendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: 18 yaşından büyük olma ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kolonoskopi ile ülseratif kolit tanısı konulmuş olması.

Çalışmadan hariç bırakılma kriterleri: 18 yaşından küçük olma ve kolonoskopide ülseratif kolit ile uyumlu olmaması.

535 hasta içerisinde 375 hastanın hastane bilgi yönetim sistemindeki verilerine ulaşılabilmesi nedeniyle çalışmamızdan çıkarılmıştır. Çalışmamızın istatistiksel analizleri 160 hasta üzerinden yapılmıştır.

Hastaların bilgileri arşiv kayıtlarından ve/veya hastane otomasyon sisteminde bulunan elektronik ortam dosyalarından geriye dönük incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara, alkol, polip boyutu, polip sayısı, polip lokalizasyonu, poliplerin histopatolojik sınıflandırmaları, poliplerin morfolojik özellikleri, anemi ve gaitada gizli kan testi incelenecek olup kolon poliplerinin retrospektif analizi yapıldı.

2. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro -Wilk testi ile incelenmiştir. Tanı yaş, yaş, MAYO skoru ve kolektomi yapılana kadar geçen hastalık süresinin normal dağılıma uygunluk göstermediği belirlenmiş olup belirtici istatistik olarak medyan, minimum ve maksimum değerler kullanılarak raporlanmışlardır. Kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleri ile birlikte verilmişlerdir. MAYO skorunun gruplar arası yapılan karşılaştırmalarında iki grup olması durumunda Mann-Whitney U testi, grup sayısının ikiden fazla olması durumunda ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis testi sonrasında genel anlamlılık elde edilmesi durumdan ise alt grup analizler Dunn-Bonferroni yaklaşımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası yapılan karşılaştırmalarında ise Ki-Kare ve Fsiher-Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. MAYO skoru ile tanı yaş, yaş, ve kolektomi yapılana kadar geçen hastalık süresi arasındaki ilişkiler Korelasyon Analizi ile incelenmiş olup Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, tanı yaşı ve cinsiyete göre dağılımı tablo-2 de verilmiştir.

Tablo-2: Hastaların (n=160) demografik karakteristikleri

Yaş (yıl)	48(23:87)
Tanı Yaşı (yıl)	36(11:75)
Cinsiyet	
• Kadın	54(%33,70)
• Erkek	106(%66,30)

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı 48 yıl (minimum: 23 yıl – maksimum: 87 yıl) idi. Tanı yaşına göre incelendiğinde ise hastaların medyan tanı yaşı 36 yıl (minimum: 11 yıl – maksimum: 75 yıl) idi. Hastalar cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde ise %33,70' inin (n=54) kadın, %66,30' unun (n=106) ise erkek olduğu saptandı.

Tablo-3: Hastaların polip varlığı, patoloji ve malignite varlığına göre dağılımı

Polip Varlığı	27(%17,10)
Patoloji	27(%17,10)
• İnflamatuvar polip	15/27(%55,56)
• Düşük dereceli adenom	6/27(%22,22)
• Hiperplastik polip	3/27(%11,11)
• Yüksek dereceli adenom	2/27(%7,41)
• Adenokarsinom	1/27(%3,70)
Malignite	
• Pozitif	1(%0,60)
• Negatif	159(%99,40)

EİB: Ekstraintestinal Bulgu. Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen n=160 hastanın %17,10' unda (n=27) polip mevcuttu. Polip saptanan hastalar (n=27) patolojilerine göre incelendiğinde bu hastaların %55,26' sında inflamatuvar polip (n=15), %22,22' sinde (n=6) düşük dereceli adenom, %11,11' inde (n=3) hiperplastik polip, %7,41' inde (n=2) yüksek dereceli adenom ve %3,70' inde (n=1) ise adenokarsinom mevcuttu. Ek olarak, çalışmaya dahil edilen hasta grubunda 1 hastada malignite mevcuttu (Tablo 3).

Hastaların ekstraintestinal bulgularına göre dağılımı ise Tablo-4'de verilmiştir.

Tablo-4: Oranlarına Göre Ekstraintestinal Bulgular

EİB	n=160
• Hepatosteatoz	11(%6,90)
• Ankilozan spondilit	7(%4,40)
• Osteoporoz	6(%3,80)
• Sakrolielit	3(%1,90)
• Perianal fistül	3(%1,90)
• Pyoderma gangrenosum	2(%1,30)
• Kolelitiyazis	2(%1,30)
• Üveit	2(%1,30)
• PSK	2(%1,30)
• Periferik artrit	1(%0,40)

Hastaların %24.3'ünde EİB görülmüştür. Çalışmaya dâhil edilen hastaların %6,90 (n=11) hepatosteatoz saptanmıştır. %4,40' unda (n=7) hastada ankilozan spondilit varlığı gözlenmiş olup, %3,80' unda (n=6) ise osteoporoz saptanmıştır. Hastaların %1,90' unda (n=3) perianal fistül, %1,90' unda (n=3) sakrolielit, %1,30' unda (n=2) pyoderma gangrenosum, %1,30' unda (n=2) kolelitiyazis, %1,30' unda (n=2) üveit, %1,30' unda (n=2) PSK ve 1 (%0,40) hastada periferik artrit saptandı.

Tablo-5'te çalışmaya dahil edilen hastaların tutulum yerine göre dağılımı, Mayo skoruna ait tanımlayıcı istatistiklerine yer verilmiştir.

Tablo-5: Hastaların (n=160) tutulum yerine göre dağılımı ve Mayo skoruna ait belirtici istatistikler

Tutulum Yeri	
• Proktosigmoidit	40(%25)
• Pankolit	36(%22,50)
• Distal Kolit	33(%20,63)
• Ekstensif Kolit	30(%18,75)
• Proktit	19(%11,88)
• Tutulum yok	2(%1,25)
Mayo Skoru	8(0:12)

Veriler n% ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

Hastaların tutulum yerine göre dağılımı incelendiğinde tutulum yeri proktosigmoidit olan hasta oranı %25 (n=40), pankolit olan hasta oranı %22,50 (n=36), distal kolit olan hasta oranı %20,63 (n=33), ekstensif kolit olan hasta oranı %18,75 (n=30), proktit olan hasta oranı %11,88 (n=19) olarak saptanmış olup, 2 hastada (%1,25) ise tutulum yok idi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların medyan MAYO skoru değeri 8 (minimum:0 – maksimum: 12) olarak hesaplandı.

Tablo-6'da kolektomi yapılan hastaların bulgularına ait belirtici istatistiklerine yer verilmiştir.

Tablo-6: Kolektomi (n=16) yapılan hastalara ait karakteristikler

Kolektomi Varlığı	16/160(%10)
Kolektomiye Kadar Geçen Süre (Yıl)	5(1:32)
Kolektomi Nedeni	
• Tedaviye yanıt yok	11/16(%68,75)
• Perferasyon	2/16(%12,50)
• Malignite	1/16(%6,25)
• Tedavi yan etkisi	1/16(%6,25)
• Fulminan kolit	1/16(%6,25)

Veriler n% ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların %10'una (n=16) kolektomi yapılmıştır. Kolektomi uygulanan hastaların hastalıklarının kaçınıcı yılında kolektomi yapıldığına dair medyan süre değeri 5 yıl (minimum: 1 yıl – maksimum:32 yıl) idi. Kolektomi yapılma nedenlerine göre hastaların dağılımı incelendiğinde 16 hastanın 11 tanesine (%68,75) tedaviden yanıt alınmadığı için, 2 tanesine (%12,50) perferasyon nedeni ile 1 tanesine (%6,25) malignite nedeni ile, 1 tanesine (%6,25) tedavinin yan etkisi nedeni ile, 1 hastaya ise (%6,25) ise fulminan kolit nedeni ile kolektomi yapılmıştır.

Mayo skoruna göre yapılan karşılaştırmalara ait bulgular ise Tablo-7' de raporlanmıştır. Tablo incelendiğinde polip gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında Mayo skorunun farklılık göstermediği görülmektedir (p=0,956). Polip saptanan hastalarda medyan Mayo skoru değeri 8 iken, polip gözlenmeyen hasta grubunda da Mayo skoru değeri 8 olarak hesaplandı. Tutulum yerine göre değerlendirildiğinde ise Mayo skorunun farklılık gösterdiği saptandı (figür-1; p=0,004). Tutulum yeri proktosigmoidit olan hastalarda medyan Mayo skoru değeri 8, tutulum yeri pankolit olan hastalarda 9,50, tutulum yeri distal kolit olan hasta grubunda 8, tutulum yeri ekstensif kolit olan hastalarda 8 ve tutulum yeri proktit olan hastalarda medyan Mayo skoru değeri 5 idi. Mayo skorundaki farklılaşmaya neden olan tutulum yeri bölgesini belirlemeye yönelik olarak gerçekleştirilen alt grup analizlerde tutulum yeri pankolit olan hasta grubunun medyan Mayo skoru değerinin, tutulum yeri proktit olan hasta grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı (p=0,002). Tutulum yerine göre gerçekleştirilen diğer alt grup analizler çerçevesinde yapılan ikili karşılaştırmalarda Mayo skorunun farklılık göstermediği belirlendi. EİB gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında ise Mayo skoruna göre farklılık yoktu (p=0,828).

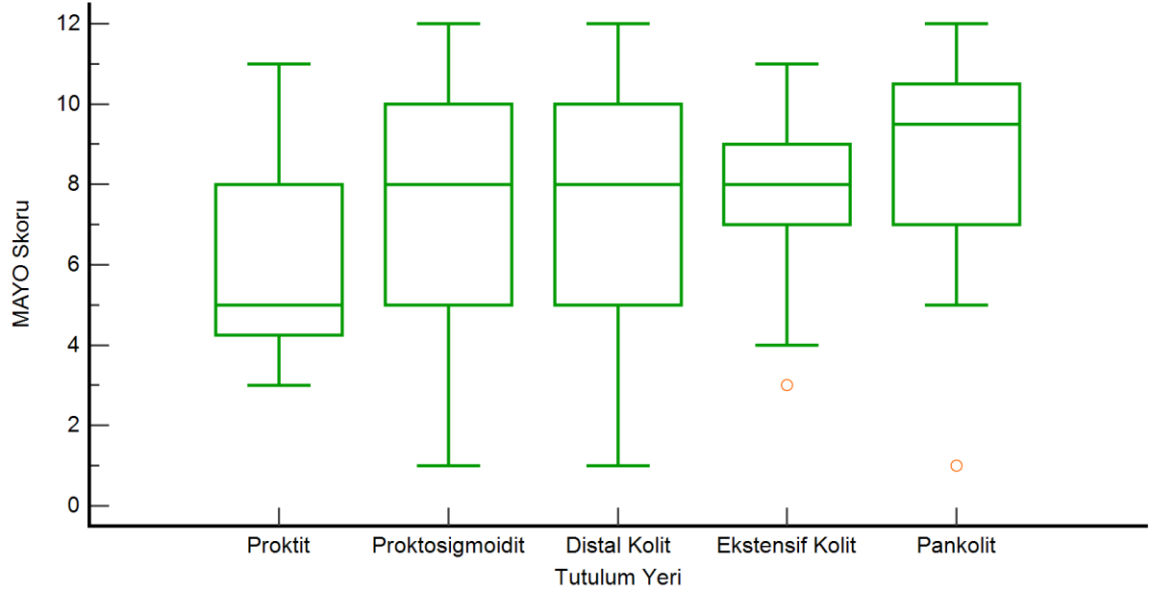
Tablo-7: Mayo skoruna yönelik karşılaştırmalar

	Mayo Skoru
Polip	
• Var (n=27)	8(1:12)
• Yok (n=131)	8(0:12)
p-değeri	0,956 ^a
Tutulum Yeri	
• Proktosigmoidit (n=40)	8(1:12)
• Pankolit (n=36)	9,50(1:12)
• Distal Kolit (n=33)	8(1:12)
• Ekstensif Kolit (n=30)	8(3:11)
• Proktit (n=19)	5(3:11)
p-değeri	0,004^b
EİB	
• Var (n=38)	8(1:2)
• Yok (n=122)	8(0:12)
p-değeri	0,828 ^a
Kolektomi	
• Var (n=16)	9,50(4:12)
• Yok (n=144)	8(0:12)
p-değeri	0,028^a

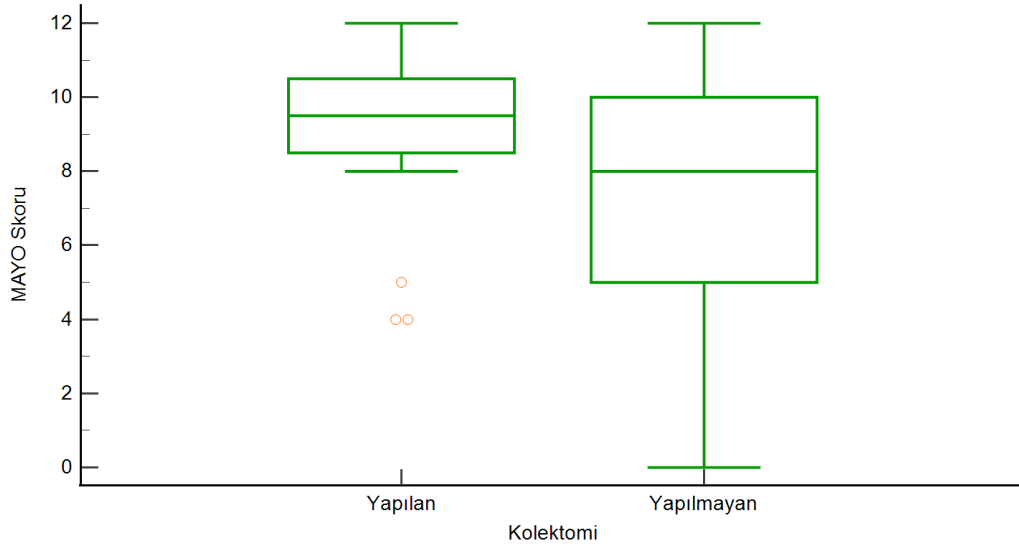
Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a:Mann-Whitney U Testi, b: Kruskal-Wallis Testi

EİB gözlenen hasta grubunun medyan Mayo skoru 8 iken, EİB gözlenmeyen hasta grubunda da yine 8 olarak hesaplandı. Kolektomi yapılan ve yapılmayan hastalar arasında ise Mayo skorunun farklılık gösterdiği tespit edildi ($p=0,028$). Kolektomi yapılan hasta grubunda medyan Mayo skoru değeri 9,50 ve kolektomi yapılmayan hastalarda ise 8 olarak saptanmış olup, Mayo skorunun kolektomi yapılan hasta grubunda daha yüksek olduğu belirlendi.



Figür-1: Tulum yerine göre hastaların Mayo skorlarının dağılımı



Figür-2: Kolektomi yapılan ve kolektomi yapılmayan hastaların Mayo skorlarının dağılımı

Figür-1'de tutulum yeri ile Mayo skorunun karşılaştırması yapılmaktadır. Pankolit en yüksek Mayo skoru ortalamasına sahiptir. Figür-2'de kolektomi yapılanlar ile yapılmayanların Mayo skoru karşılaştırılmaktadır. Kolektomi yapılanların Mayo skor dağılımı 8-12 arasında, yapılmayanların ise 0-12 arasında ölçülmüştür. Mayo skorunun tanı yaşı, yaş ve kolektomiye kadar geçen hastalık süresi ile arasındaki ilişkiler Tablo-8 de verilmiştir.

Tablo-8: Mayo skorunun tanı yaşı, yaş ve kolektomiye kadar geçen hastalık süresi ile arasındaki ilişkiler

Yaş (Yıl) (n=160)	Mayo Skoru
• r_s	-0,04
• p-değeri	0,644
Tanı Yaşı (Yıl) (n=160)	
• r_s	-0,01
• p-değeri	0,939
Kolektomiye Kadar Geçen Süre (Yıl) (n=16)	
• r_s	-0,47
• p-değeri	0,082

r_s : Spearman Korelasyon Katsayısı

Tablo-8 incelendiğinde Mayo skoru ile yaş, tanı yaşı ve kolektomiye kadar geçen hastalık süresi arasında ilişki olmadığı görülmektedir ($p>0,05$).

Tablo-9: Tutulum yeri ile polip varlığı ve hastanın kolektomi operasyonu geçirmesi arasındaki ilişki

Tutulum Yeri	Kolektomi		Polip	
	Yapılan (n=16)	Yapılmayan (n=142)	Var (n=27)	Yok (n=129)
• Proktosigmoidit	2(%5)	38(%95)	8(%20)	32(%80)
• Pankolit	5(%13,90)	31(%86,10)	6(%16,70)	30(%83,30)
• Distal Kolit	3(%9,10)	30(%90,90)	2(%6,30)	30(%93,80)
• Ekstensif Kolit	6(%20)	24(%80)	9(%30)	21(%70)
• Proktit	0	19(%100)	2(%11,10)	16(%88,90)
p-değeri	0,142 ^c		0,146 ^d	

Veriler n% olarak ifade edilmiş olup % değerler tutulum yeri değişkenine göre hesaplanmıştır.

c:Fisher-Freeman Halton Testi, d: Ki-Kare Testi

Tablo-9 incelendiğinde tutulum yerine göre kolektomi ameliyatı yapılma ve polip gözlenme oranlarının farklılık göstermediği belirlenmiştir (sırasıyla $p=0,142$ ve $p=0,146$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Ülseratif Kolit ataklar ve remisyonlarla seyreden multifaktöriyel bir hastalıktır. Dünya çapında insidansı artmaktadır. Çalışmamızda ülseratif kolitli hastalarımızın epidemiyolojik özelliklerini incelediğimizde; hastaların 106'sının (%66,30) erkek, 54'ünün (%33,70) kadın, erkek kadın oranının ise 1,96/1 olduğunu saptadık. Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı 48 yıl (minimum: 23 yıl – maksimum: 87 yıl), medyan tanı yaşı ise 36 yıl (minimum: 11 yıl – maksimum: 75 yıl) idi.

Farklı yayınlar incelendiğinde, Wang ve ark. (170) Çin'de 3100 ÜK'li hasta üzerinde yaptığı çalışmada erkek kadın oranı 1.34/1 iken, hastalık en sık 40- 49 yaş arasında görülmüş, hastaların medyan tanı yaşı 44 olarak hesaplanmıştır. Jiang ve ark. (171) Çin'de 10218 ÜK'li hastayı kapsayan çalışmasında, erkek kadın oranı 1,09 iken hastaların ortalama yaşı 40.7 olarak gösterilmiştir. Skrzydło-Radomańska ve ark. (172) Polonya'da 448 ÜK'li hastada yaptığı çalışmada; 230 erkek (%51,3) ve 218 kadın (%48,6) hasta mevcut ve medyan tanı yaşı 35.8 idi. Henriksen ve ark. (173) tarafından yapılan Norveç çalışmasında 454 ÜK'li hasta değerlendirilmiş, erkek %52, kadın oranı %48 ve hastaların medyan tanı yaşı 37 olarak ölçülmüştür.

Hastaların tanı yaşları karşılaştırıldığında bizim verilerimiz Polonya ve Norveç verileri ile korelasyon göstermektedir. Asya çalışmalarında, özellikle Çin bazlı çalışmalarda, hastaların daha geç yaşta tanı aldıklarını görmekteyiz. Ayrıca diğer çalışmalarda erkek kadın oranı hemen hemen eşit iken, bizim çalışmamızda erkek cinsiyet daha yüksek oranda bulunmuştur. Literatürde ÜK erkeklerde daha fazla görülse de bizim çalışmamızda erkek hasta sayısının belirgin derecede yüksek olmasının sebebi veri toplama aşamasında yetersiz veri nedeniyle çalışmadan dışlanan hastaların bulunması olabilir.

Hastalarımızı ekstraintestinal bulgulara göre incelediğimizde, %24,3'ünde EİB gözlemlendi. En sık gözlemlenen EİB %6,9 ile hepatosteatoz, takiben sıklık sırasına göre ankilozan spondilit (% 4,4), osteoporoz (%3,8), sakroileit (%1,9), perianal fistül (%1,9), pyoderma gangrenosum, üveit, PSK

ve kolelitiazis hepsi %1,3 oranında, ve son olarak %0,6 ile en az görülen EİB periferik artrit idi. Jiang ve ark. (171) çalışmasında artrit 9 (%2,3) hastada, cilt lezyonu 6 (%1,5) hastada, konjonktivit 5 (%1,3) hastada gözlemlenmiştir. Wang ve ark. (170) çalışmasında EİB oranını %14 olarak tespit edilmiş, 221 (%7,1) hastada artralji, 60 hastada (%1,9) eritema nodozum, 53 hastada (%1,7) göz tutulumu, 6 (%0,2) hastada yağlı karaciğer, 3 hastada pyoderma gangrenozum gözlemlenmiştir. Fumery ve ark. (174) 60 farklı çalışmadan yaptığı derlemede ÜK'de en sık EİB %8 oranında artiküler bulgulardır, bunların %5,5'i periferik artritler, %1 AS, %1,3 cilt bulguları ve %1,2 oranında oküler ve diğer EİB'ler görülmüştür.

Hepatosteatoz çalışmamızda en yüksek oranda görülen EİB'dir. Çalışmamızdaki hepatosteatoz olan 11 hasta ele alındığında tanı yaşı 60 üzeri olan 2 hastamızda tanı anında hepatosteatoz varmış, diğer 2 hastanın kronik viral hepatit B si, 1 hastanın da PSK sı mevcut idi. Hastalarda en yüksek oranda EİB'nin hepatosteatoz olmasının nedeni ülkemizde kronik HBV'nin ve yağlı karaciğer hastalığının yüksek oranda görülmesi olabilir.

Çalışmamızda EİB oranı %24 ile, Jiang ve ark. %6,1, Wang ve ark. %14 ve Fumery ve ark. %8 ile kıyaslandığında oldukça yüksek bir oranda tespit edilmiştir. Oranlardaki bu değişkenliğin sebebi çalışmaya dahil edilen EİB bulgularından kaynaklanıyor olabilir. Göz bulguları kıyaslandığında çalışmamızda göz EİB oranı %1,3 olup, dahil edilen hastalarda üveit dışında başka bir göz bulgusu görülmedi. Göz bulgusu Wang ve ark. %1,7, Fumery & Jiang çalışmalarında %1,3 ile bizim çalışmamız ile korele sonuçlar görüldü. Yine aynı çalışmalarda cilt bulguları %1,5 ile %1,3 oranında görülmüş, buda bizim çalışmamız ile hemen hemen aynı oranlarda idi. Artritlere baktığımızda Jiang ve ark. çalışmasında artrit oranı %2,3, Fumery ve ark. çalışmasında toplam artrit oranı %6,5 bizim çalışmamızda ise toplam artrit oranı %7 olarak saptanmıştır.

Hastaları tutulum yerine göre incelediğimizde en sık görülen tutulum yeri %25 oranı ile proktosigmoidit, 2. Sırada ise %22,5 ile pankolit, daha sonra %20,63 ile sol kolit, %18,75 ile ekstensif kolit ve son olarak %11,88 ile proktit tutulumu görüldü. Wang ve ark. (170) yaptığı çalışmada proktosigmoidit %26,4, pankolit %25,8, sol kolit %25, proktit %14,8, ekstensif kolit %6,3, olarak

tespit etmiş. Jiang ve ark. (171) çalışmasında %70 hastada proktosigmoid tutulumu, %22,5 hastada sol kolit, %7,3 hastada pankolit saptanmıştır. Henriksen ve ark. (173) hastaların %32'sinde proktit, %20'sinde proktosigmoidit, %33'de ekstensive kolit ve %15'inde sol taraflı kolit saptanmış. Fumery ve ark. (174) ÜK'de en sık lokasyon %40,1 ile sol taraflı sonra %30,5 ve %29,4 ile ekstensif kolit ve proktit bulunmuştur. Bu veriler ışığında bizim çalışmamızda ve karşılaştığımız yayınlarda en sık görülen tutulum alanı proktosigmoid bölgedir.

Hastalarımızın %10'una ve ortalama hastalığın 5. yılında kolektomi yapılmıştır. Kolektomi yapılma nedenlerine göre hastaların dağılımı incelendiğinde 16 hastanın 11 tanesine (%68,75) medikal tedaviye refrakter, 2 tanesine (%12,50) perforasyon, 1 tanesine (%6,25) malignite, 1 tanesine (%6,25) fulminan kolit, 1 hastaya ise (%6,25) tedaviye bağlı fungal pnömöni gelişmesi nedeni ile medikal tedavi sonlandırılıp kolektomi yapılmıştır. Çalışmamızda sadece 1 hastada (%0,60) malignite saptanmıştır. Targovnik ve ark. (175) Kanada'da yaptıkları 3752 kişilik çalışmada toplam 367 hastaya (yaklaşık %10) kolektomi yapılmıştır. Takiplerde 29 hastada KRK gelişmiştir. (Yaklaşık %0,77) Henriksen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (173) 5 yıllık takipte kolektomi sıklığı %7,5 olarak bulunmuştur. Hastaların %71'i tanının ilk 2 yılında kolektomi olmuş, tutulum genişliğinin kolektomi riskini arttırdığı bulunmuştur. Fumery ve ark (174) çalışmasında kolektomi riski %10-15 arası bulunmuştur. Solberg ve ark. (176) Norveç'te 403 ÜK li hastada yaptıkları çalışmada total kolektomi oranı %9,8 saptanmıştır. Çalışmamızdaki kolektomi oranı ve KRK riski diğer çalışmalarla benzer saptanmıştır.

Çalışmamızda 160 hastanın 27'sinde (%17,10) polip saptandı. Polip saptanan hastalar patolojilerine göre incelendiğinde %55,26'sında inflamatuvar polip, %22,22'sinde düşük dereceli adenom, %11,11'inde hiperplastik polip, %7,41' inde yüksek dereceli adenom ve %3,70'inde ise adenokarsinom mevcuttu. Xu ve ark. (177) 280 ÜK'li hastada yaptığı 14 yıllık çalışmada hastaların %25,7 sinde polip tespit edilmiş. Ashktorab ve ark. (178)yaptığı çalışmada 33 ü ÜK'li hastanın 9'unda (%27) polip varlığı tespit edilmiştir. Ülseratif kolitte polip oluşumu sık görülmektedir, en sık görülen

polipler inflamatuvar poliplerdir ve bunlar premalign değildirler. Yapılan çalışmaları karşılaştırdığımızda da benzer polip oranları gözlenmiştir.

Mayo skorlaması farklı komponentlerden oluşan ve klinik çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiş bir göstergedir. 0-12 arasında bir değer olarak ölçülen mayonun puan artışına paralel bir şekilde hastalığın şiddetinde artış gözlenmektedir. Hastalık aktivitesinin doğru değerlendirilmesi hem günlük pratikte hastaların prognozu, hemde kullanılan ilaçların veya test edilen tedavilerin etkinliği hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar. Hastalara her kontrolünde kolonoskopi yapılamayacağından aynı değerlere sadık kalacak ancak endoskopi içermeyecek bir gösterge ihtiyacı doğmuş ve pMayo yani partial Mayo kullanımı başlanmıştır. Lewis ve ark. (179) 105 ÜK'li hastada yaptıkları çalışmada pMayo ile Mayo skorunun birbirleri ile korele olduğunu göstermiştir. Dolayısı ile kolonoskopi olamayan hastalarda kolektomiye gidişatı pMayo ile de öngörebiliriz.

Çalışmamızda tüm hastaların ortalama Mayo skoru değeri 0-12 arasındaki skaladan 8 olarak hesaplandı. Hastalar çeşitli verileri ile Mayo Skoru arasındaki ilişki açısından değerlendirildi. Öncelikle kolonoskopide polip varlığı olan ve olmayan hastaların Mayo Skorları karşılaştırıldı ve her iki grupta aynı ortalama Mayo Skoru tespit edildi, yani Mayo Skoru ve hastalarda polip varlığı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Ancak tutulum yeri ile Mayo Skor ölçümleri karşılaştırıldığında, proktosigmoid, sol kolon, ekstensif kolon bölge tutulumu olan hastaların Mayo Skoru 8, izole proktit olan hastaların 5 iken pankolit olan hastalarda bu değer 9,5 idi. Bu sonuç kolon tutulum bölgesi ve Mayo Skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdi. Yine kolektomi yapılan ve yapılmayan hastalar karşılaştırıldığında, yapılmayan grupta Mayo Skoru 8 olarak hesaplanırken bu değer kolektomi yapılanlarda 9,5 olarak ölçüldü. Kolektomi yapılan hastaların Mayo Skorunun belirgin bir şekilde yüksek olması iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğunu gösteriyor. Son olarak EİB gözlenen ve gözlenmeyen hasta gruplarının her ikisinde Mayo Skoru 8 olarak ölçüldü ve aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Naegeli ve ark. (180) ABD'de 2608 ÜK'li hastada yaptıkları çalışmada, hastaların Mayo skorlarını pMayo ve mMayo (modifiye Mayo: doktor görüşü

içermez) ile kıyaslamışlardır. Tüm hastaların ortalama Mayo skoru 4 olarak hesaplanmış. Ek olarak Mayo, pMayo ve mMayo skorlarının arasında güçlü bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Düşük Mayo Skorlu hastalarda remisyonunun yüksek skora kıyasla daha fazla görüldüğü (p=0,024) ve yüksek mayo skorlu hastaların daha yüksek oranda opere oldukları tespit edilmiştir (p <0.001).

Sonuç olarak, ülseratif kolit hayat kalitesini etkileyen ve çeşitli sistemleri tutabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Çalışmamızda hastalık erkeklerde daha sık saptanmıştır ve ortalama tanı yaşı 36`dır. Yaklaşık 4 hastanın 1`inde ekstraintestinal tutulumlar görüldü. Bunlardan bazıları 2 hastamızda görülen PSK gibi karaciğer sirozuna ilerleyebilen ciddi hastalıklar idi. Hastalık literatür ile uyumlu olarak en sık proktosigmoid bölgede gözlemlendi. Hastalarımızın takiplerinde %17 oranında polip insidansı saptandı. En sık prekanseröz olmayan inflamatuvar polipler , 2. sıklıkta düşük dereceli adenom gibi premalign lezyonlar görüldü. Çalışmamızda 1 hastada KRK görüldü ve riski %0,60 olarak hesaplandı. Hastalarımızın %10`una kolektomi yapıldı. Hastalar en sık medikal tedaviye refrakter olması nedeniyle ya da perforasyon, fulminan kolit ve kolorektal karsinom nedeniyle kolektomi olmuştur. Özellikle Mayo skoru ile yaptığımız karşılaştırmada hastaların kolon tutulum yaygınlığı ve kolektomi oranları arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Yapılan çalışmalarda yine yüksek Mayo skorunun hastalık aktivasyonu ile ilişkilendirildiğini gördük. Bu açıdan hem yayınlarda kullanılmak üzere hem de klinik olarak Mayo skorunun klinisyene hastanın prognozu hakkında bilgi verme, tutulum yeri genişliği ve kolektomi riskini ön görme açısından faydalı olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, et al. A tale of two diseases: the history of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(5):341–8.
2. Kaplan GG, Ng SC. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(4):307–16.
3. Wilks S, Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *Med Times Gazette*,1859
4. Wilks S, Moxon W. Lectures on pathological anatomy; 2nd ed. London: J&A Churchill; 1875.
5. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis; a pathologic and clinical entity. *Am J Med*. 1952;13(5):583–90.
6. Dalziel TK, Chronic interstitial enteritis. *Journal TDTBM*, 1913
7. Ng SC, Shi HY, Hamidi N et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–78.
8. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, et al. Incidence and Prevalence of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(6):857–63.
9. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* . 2002;347(6):417–29.
10. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* . 2011;140(6):1704-1712.e2.
11. Orholm M, Binder V, Sorensen TIA, et al. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* . 2000 ;35(10):1075–81.
12. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, et al. Ulcerative colitis and Crohn’s disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* . 1988;29(7):990–6.
13. Roth MP, Petersen GM, McElree C, et al. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. *Gastroenterology* . 1989;96(4):1016–20.
14. Economou M, Trikalinos TA, Loizou KT, et al. Differential effects of NOD2 variants on Crohn’s disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(12):2393–404.
15. Brant SR, Wang MH, Rawsthorne P, et al. A population-based case-control study of CARD15 and other risk factors in Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* . 2007;102(2):313–23.

16. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1559–68.
17. Frolkis A, Dieleman LA, Barkema HW, et al. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(3).
18. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(4):205–17.
19. 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(11):1728–38.
20. Xu L, Lochhead P, Ko Y, et al. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* . 2017;46(9):780–9.
21. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1559–68.
22. Ng SC, Tang W, Leong RW, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut*. 2015;64(7):1063–71.
23. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1989;34(12):1841–54.
24. Frolkis AD, de Bruyn J, Jette N, et al. The Association of Smoking and Surgery in Inflammatory Bowel Disease is Modified by Age at Diagnosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(4).
25. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, et al. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol*. 1994;140(3):268–78.
26. Gleeson MH, Davis AJM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and newly diagnosed colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(6):817–25.
27. 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(5):350–9.
28. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, et al. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2001;344(11):808–14.
29. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn’s disease. *Gastroenterology*. 2012;142(3):482–9.
30. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, et al. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(4):1008–13.
31. 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(5):970–7.
32. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, et al. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2195–201.

33. Ananthkrishnan AN. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: a review. *Dig Dis Sci*. 2015;60(2):290–8.
34. Mikocka-Walus A, Knowles SR, Keefer L, et al. Controversies Revisited: A Systematic Review of the Comorbidity of Depression and Anxiety with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* . 2016;22(3):752–62.
35. Frolkis AD, Vallerand IA, Shaheen AA, et al. Depression increases the risk of inflammatory bowel disease, which may be mitigated by the use of antidepressants in the treatment of depression. *Gut*. 2019;68(9):1606–12.
36. Selby W, Pavli P, Crotty B, et al. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2313–9.
37. Lichtenstein L, Avni-Biron I, Ben-Bassat O. The current place of probiotics and prebiotics in the treatment of pouchitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(1):73–80.
38. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* . 2008;105(43):16731–6.
39. Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology*. 2017;152(2):327-339.e4.
40. Zaeem Cader M, Kaser A. Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut*. 2013;62(11):1653–64.
41. Mayer L, Shlien R. Evidence for function of Ia molecules on gut epithelial cells in man. *J Exp Med*. 1987;166(5):1471–83.
42. Allan A, Bristol JB, Williamson RCN. Crypt cell production rate in ulcerative proctocolitis: differential increments in remission and relapse. *Gut*. 1985;26(10):999–1003.
43. Gibson PR, van de Pol E, Barratt PJ, et al. Ulcerative colitis--a disease characterised by the abnormal colonic epithelial cell? *Gut*. 1988 ;29(4):516–21.
44. Podolsky DK, Isselbacher KJ. Composition of human colonic mucin. Selective alteration in inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Investigation*. 1983;72(1):142–53.
45. Pullan RD, Thomas GAO, Rhodes M, et al. Thickness of adherent mucus gel on colonic mucosa in humans and its relevance to colitis. *Gut*. 1994;35(3):353–9.
46. Kleessen B, Kroesen AJ, Buhr HJ, et al. Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(9):1034–41.
47. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122(1):44–54.
48. Schultsz C, van den Berg FM, Kate FWT, et al. The intestinal mucus layer from patients with inflammatory bowel disease harbors high

- numbers of bacteria compared with controls. *Gastroenterology*. 1999 ;117(5):1089–97.
49. Warren BF. Classic pathology of ulcerative and Crohn's colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38 (5 Suppl 1).
 50. Rodriguez SA, Collins JM, Knigge KL, et al. Surveillance and management of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc*. 2007;65(3):432.e1-432.e10.
 51. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994;107(1):3–11.
 52. G.D'Haens, Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(8):1275-9.
 53. Goldstein N, Dulai M. Contemporary morphologic definition of backwash ileitis in ulcerative colitis and features that distinguish it from Crohn disease. *Am J Clin Pathol* . 2006 ;126(3):365–76.
 54. Ricciuto A, Kamath BM, Griffiths AM. The IBD and PSC Phenotypes of PSC-IBD. *Curr Gastroenterol Rep* . 2018;20(4).
 55. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, et al. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol*. 1983;18(7):987–91.
 56. Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(3):496–505.
 57. Burgmann T, Clara I, Graff L, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(5):614–20.
 58. Rao SSC, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 1988;29(3):342–5.
 59. Rao SSC, Read NW, Brown C, et al. Studies on the mechanism of bowel disturbance in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1987;93(5):934–40.
 60. Peyrin-Biroulet L, Loftus E, Colombel JF, et al. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis* . 2011;17(1):471–8.
 61. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1116–22.
 62. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239–54.
 63. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull Jr RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology*. 1975;68(4 Pt 1):627-35
 64. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, et al. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory

- Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(5):631–42.
65. Orchard TR, Holt H, Bradbury L, et al. The prevalence, clinical features and association of HLA-B27 in sacroiliitis associated with established Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(2):193–7.
 66. Noble CL, McCullough J, Ho W, et al. Low body mass not vitamin D receptor polymorphisms predict osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(7):588–96.
 67. Rolston VS, Patel A, Learch TJ, et al. Prevalence and Associations of Avascular Necrosis of the Hip in a Large Well-characterized Cohort of Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Rheumatol*. 2019 ;25(1):45–9.
 68. Vakil N, Sparberg M. Steroid-related osteonecrosis in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1989;96(1):62–7.
 69. Hirsch A, Colman RJ, Lang GD, et al. Successful Treatment of Ulcerative Colitis With Vedolizumab in a Patient With an Infliximab-Associated Psoriasiform Rash. *ACG Case Rep J*. 2015;2(4):236–8.
 70. Kopylov U, Afif W, Cohen A, et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease--the McGill experience. *J Crohns Colitis*. 2014;8(11):1516–22.
 71. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982–92.
 72. Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet*. 1998;351(9102):581–5.
 73. Powell RJ, Holbrook MR, Stevens A. Pyoderma gangrenosum and its treatment. *Lancet*. 1997;350(9093):1720–1.
 74. Marzano A, Borghi A, Stadnicki A, et al. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(1):213–27.
 75. Vanhale HM, Rogers RS, Zone JJ, et al. Pyostomatitis vegetans. A reactive mucosal marker for inflammatory disease of the gut. *Arch Dermatol*. 1985;121(1):94–8.
 76. Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(5):1590–9.
 77. Sano H, Nakazawa T, Ando T, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2011;18(2):154–61.
 78. Loftus E, Harewood GC, Loftus CG, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2005;54(1):91–6.
 79. Krugliak N, Rubin DT, Hart J, et al. Patients With Ulcerative Colitis and Primary Sclerosing Cholangitis Frequently Have Subclinical Inflammation in the Proximal Colon. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(1):68–74.

80. Papatheodoridis G, Hamilton M, Mistry PK, et al. Ulcerative colitis has an aggressive course after orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 1998;43(5):639–44.
81. Dvorchik I, Subotin M, Demetris AJ, et al. Effect of liver transplantation on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2002;35(2):380–4.
82. Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, et al. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* . 2014 ;40(1):3–15.
83. Ott C, Scholmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(10):585–95.
84. Kane S. Urogenital complications of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(12 Suppl):s640–3.
85. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(1):41–5.
86. Schapira M, Henrion J, Ravoet C, et al. Thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Acta Gastroenterol Belg*. 1999;62(2):182–6.
87. Papa A, Danese S, Grillo A, et al. Review article: inherited thrombophilia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* . 2003;98(6):1247–51.
88. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut*. 2004;53(4):542–8.
89. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut*. 2011;60(7):937–43.
90. Lee TW, Kolber MR, Fedorak RN, et al. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2012 ;6(3):267–75.
91. Abhyankar A, Moss AC. Iron Replacement in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(8):1976–81.
92. Greenstein AJ, Sachar DB, Nannan Panday AK, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine*. 1992;71(5):261–70.
93. Patwardhan RV, Heilpern RJ, Brewster AC, et al. Pleuropericarditis: an extraintestinal complication of inflammatory bowel disease. Report of three cases and review of literature. *Arch Intern Med*. 1983;143(1):94–6.
94. Oxentenko AS, Loftus E, Oh JK, et al. Constrictive pericarditis in chronic ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2002;34(3):247–51.
95. Mukhopadhyay D, Nasr K, Grossman BJ, et al. Pericarditis associated with inflammatory bowel disease. *JAMA*. 1970;211(9):1540–2.

96. Ishikawa N, Imamura T, Nakajima K, et al. Acute pericarditis associated with 5-aminosalicylic acid (5-ASA) treatment for severe active ulcerative colitis. *Intern Med.* 2001;40(9):901–4.
97. Gujral N, FriedenberG F, FriedenberG J, et al. Pleuropericarditis related to the use of mesalamine. *Dig Dis Sci.* 1996;41(3):624–6.
98. Godet PG, Cowie R, Woodman RC, et al. Pulmonary function abnormalities in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(7):1154-6
99. Ahmed I, Greenwood R, Costello B, et al. Investigation of faecal volatile organic metabolites as novel diagnostic biomarkers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(5):596–611.
100. Masselli G, Casciani E, Poletti E, et al. Comparison of MR enteroclysis with MR enterography and conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *Eur Radiol.* 2008;18(3):438–47.
101. Tarján Z, Tóth G, Györke T, et al. Ultrasound in Crohn's disease of the small bowel. *Eur J Radiol.* 2000;35(3):176–82.
102. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2(4947):1041–8.
103. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317(26):1625–9.
104. Svartz N. The treatment of rheumatic polyarthritis with acid azo compounds. *Rheumatism.* 1948;4(1):180-5
105. Giaffer MH, O'Brien CJ, Holdsworth CD. Clinical tolerance to three 5-aminosalicylic acid releasing preparations in patients with inflammatory bowel disease intolerant or allergic to sulphasalazine. *Aliment Pharmacol Ther.* 1992;6(1):51–9.
106. Loftus E, Kane S, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(2):179–89.
107. Mansfield JC, Giaffer MH, Cann PA, et al. A double-blind comparison of balsalazide, 6.75 g, and sulfasalazine, 3 g, as sole therapy in the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 ;16(1):69–77.
108. Sutherland LR, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 19 ;(2).
109. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med.* 1993;118(7):540–9.
110. Binder V, Bondesen S, Bonnevie O, et al. Topical 5-aminosalicylic acid versus prednisolone in ulcerative proctosigmoiditis. A randomized, double-blind multicenter trial. *Dig Dis Sci.* 1987;32(6):598-602.
111. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis.* 1989 ;11(6):954–63.

112. Toruner M, Loftus E, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134(4):929–36.
113. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(5):621–30.
114. Lewis JD, Gelfand JM, Troxel AB, et al. Immunosuppressant medications and mortality in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1428–35.
115. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, et al. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000301.
116. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, et al. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J*. 1962;2(5302):441–3.
117. Lennard-jones JE, Longmore AJ, Newell AC, et al. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *Gut*. 1960;1(3):217–22.
118. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2(4947):1041–8.
119. Truelove SC, Lee EG, Willoughby CP, et al. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet*. 1978;2(8099):1086–8.
120. Järnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzén H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1985;89(5):1005–13.
121. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet*. 1974;1(7866):1067–70.
122. Meyers S, Sachar DB, Goldberg JD, et al. Corticotropin versus hydrocortisone in the intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1983;85(2):351-7.
123. Kaplan HP, Portnoy B, Binder HJ, et al. A controlled evaluation of intravenous adrenocorticotrophic hormone and hydrocortisone in the treatment of acute colitis. *Gastroenterology*. 1975;69(1):91-5
124. Kornbluth A, Marion JF, Salomon P, et al. How effective is current medical therapy for severe ulcerative and Crohn's colitis? An analytic review of selected trials. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20(4):280–4.
125. Truelove SC, Hambling MH. Treatment of ulcerative colitis with local hydrocortisone hemisuccinate sodium; a report on a controlled therapeutic trial. *Br Med J*. 1958;2(5104):1072–7.
126. Watkinson G. Treatment of ulcerative colitis with topical hydrocortisone hemisuccinate sodium; a controlled trial employing restricted sequential analysis. *Br Med J*. 1958;2(5104):1077–82.
127. Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, et al. Efficacy of 5-aminosalicylic acid enemas versus hydrocortisone enemas in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 1987;32(12 Suppl).
128. Mulder CJJ, Fockens P, Meijer JWR, et al. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the

- combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(6):549–53.
129. Ansari A, Arenas M, Greenfield SM, et al. Prospective evaluation of the pharmacogenetics of azathioprine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(8):973–83.
 130. Geary RB, Barclay ML. Azathioprine and 6-mercaptopurine pharmacogenetics and metabolite monitoring in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(8):1149–57.
 131. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathioprine Study Group. *Gastroenterology*. 1999;117(3):527–35.
 132. Yang SK, Hong M, Baik J, et al. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. *Nat Genet*. 2014;46(9):1017–20.
 133. Fernández-Bañares F, Bertrán X, Esteve-Comas M, et al. Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(12):2498-9
 134. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(6):1587–92.
 135. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;125(4):1025–31.
 136. Gerber DA, Bonham CA, Thomson AW. Immunosuppressive agents: Recent developments in molecular action and clinical application. *Transplant Proc*. 1998;30(4):1573–9.
 137. Van Dieren JM, Van Bodegraven AA, Kuipers EJ, et al. Local application of tacrolimus in distal colitis: feasible and safe. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(2):193–8.
 138. Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR, et al. Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). *Inflamm Bowel Dis* . 2002;8(5):317–24
 139. Högenauer C, Wenzl HH, Hinterleitner TA, et al. Effect of oral tacrolimus (FK 506) on steroid-refractory moderate/severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(4):415–23.
 140. Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1079–87.
 141. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):522-530.e2.
 142. Changelian PS, Moshinsky D, Kuhn CF, et al. The specificity of JAK3 kinase inhibitors. *Blood* . 2008;111(4):2155–7.
 143. Balzola F, Cullen G, Ho GT, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012;367(7):70–1.

144. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723–36.
145. Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn’s disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut .* 2017;66(6):1049–59.
146. Weisshof R, Aharoni Golan M, Sossenheimer PH, et al. Real-World Experience with Tofacitinib in IBD at a Tertiary Center. *Dig Dis Sci.* 2019;64(7):1945–51.
147. Mahalhal A, Williams JM, Johnson S, et al. Oral iron exacerbates colitis and influences the intestinal microbiome. *PLoS One .* 2018;13(10).
148. Lawrance IC, Murray K, Batman B, et al. Crohn’s disease and smoking: is it ever too late to quit? *J Crohns Colitis.* 2013;7(12).
149. Calabrese E, Yanai H, Shuster D, et al. Low-dose smoking resumption in ex-smokers with refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2012;6(7):756–62.
150. Duchmann R, May E, Heike M, et al. T cell specificity and cross reactivity towards enterobacteria, bacteroides, bifidobacterium, and antigens from resident intestinal flora in humans. *Gut.* 1999;44(6):812–8.
151. Davies PS, Rhodes J, Heatley R, et al. Metronidazole in the treatment of chronic proctitis: a controlled trial. *Gut.* 1977;18(8):680–1.
152. Gilat T, Suissa A, Leichtman G, et al. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine in active, not severe, ulcerative colitis. An Israeli multicenter trial. *J Clin Gastroenterol.* 1987;9(4):415–7.
153. Mantzaris GJ, Hatzis A, Kontogiannis P, et al. Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(1):43-6
154. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol.* 1989;66(5):365-78
155. Bouhnik Y, Raskine L, Simoneau G, et al. The capacity of nondigestible carbohydrates to stimulate fecal bifidobacteria in healthy humans: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose-response relation study. *Am J Clin Nutr.* 2004 ;80(6):1658–64.
156. Langlands SJ, Hopkins MJ, Coleman N, et al. Prebiotic carbohydrates modify the mucosa associated microflora of the human large bowel. *Gut .* 2004;53(11):1610–6.
157. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2015;149(1):110-118.e4.
158. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn’s disease. *Cochrane Database Syst Rev .* 2007;(1).
159. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology.* 2013;145(5):996–1006.

160. Lennard Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, et al. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut*. 1975;16(8):579–84.
161. Hartong WA, Arvanitakis C, Skibba RM, et al. Treatment of toxic megacolon. A comparative review of 29 patients. *Am J Dig Dis*. 1977;22(3):195–200.
162. Strauss RJ, Flint GW, Platt N, et al. The surgical management of toxic dilatation of the colon: a report of 28 cases and review of the literature. *Ann Surg*. 1976;184(6):682–8.
163. Greenstein AJ, Aufses AH. Differences in pathogenesis, incidence and outcome of perforation in inflammatory bowel disease. *Surg Gynecol Obstet* 1985;160:63–9.
164. Panos MZ, Wood MJ, Asquith P. Toxic megacolon: the knee-elbow position relieves bowel distension. *Gut*. 1993;34(12):1726–7.
165. Greenstein AJ, Barth JA, Sachar DB, et al. Free colonic perforation without dilatation in ulcerative colitis. *Am J Surg*. 1986;152(3):272–5.
166. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* . 2012;10(6):639–45.
167. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1634–48.
168. Colman RJ, Rubin DT. Histological inflammation increases the risk of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a systematic review. *Intest Res*. 2016;14(3):202–10.
169. Kaiser AM. Discussion of “Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis”. *Gastroenterology*. 2002;122(1):245–6.
170. Wang Y, Ouyang Q. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(9):1450–5.
171. Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China. *World J Gastroenterol*. 2002;8(1):158–61.
172. Skrzydło-Radomańska B, Radwan P, Radwan-Kwiatek K. Retrospective analysis of hospital admissions of patients with ulcerative colitis and Crohn’s disease from semi-rural and rural regions in the Department of Gastroenterology in Lublin between 2000- 2006. *Ann Agric Environ Med*. 2008;15(2):193-7
173. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(7):543–50.
174. Fumery M, Singh S, Dulai PS, et al. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):343-356.e3.
175. Targownik LE, Singh H, Nugent Z, et al. The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: results from a population-based cohort. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(8):1228–35.

176. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(4):431–40.
177. Xu W, Liu F, Tang W, et al. The Mayo Endoscopic Score Is a Novel Predictive Indicator for Malignant Transformation in Ulcerative Colitis: A Long-Term Follow-Up Multicenter Study. *Front Surg*. 2022;9:224.
178. Ashktorab H, Brim H, Hassan S, et al. Inflammatory polyps occur more frequently in inflammatory bowel disease than other colitis patients. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1).
179. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, et al. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(12):1660–6.
180. Naegeli AN, Hunter T, Dong Y, et al. Full, Partial, and Modified Permutations of the Mayo Score: Characterizing Clinical and Patient-Reported Outcomes in Ulcerative Colitis Patients. *Crohns Colitis* 360. 2021;3(1).

TEŞEKKÜRLER

Tamamlamış olduğum tez çalışmam sırasında bilgi ve birikimini benimle paylaşan, bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Macit Gülten'e, asistanlığım süresince beraber çalışmaktan onur duyduğum anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Alparslan Ersoy başta olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm hocalarıma, Gastroenteroloji Öğr. Gör. Dr. Fatih Eren, Uzm. Dr. Tufan Teker ve Uzm. Dr. Kürşat Keskin'e,

Çalışma hayatının zorluklarına beraber göğüs gerdiğim dostlarım Uzm. Dr. Mirmehdi Mehdiyev, Uzm. Dr. Abdullah Özdemir, Dr. Mehmet Hakan Mat, Uzm. Dr. Mete Burtay Yalçın, Uzm. Dr. Volkan Ergünay, Dr. Yusuf Çeşmeci, Dr. Ramazan Taşyenen'e,

Tezimin istatistik kısmında yardımcı olan biyoistatistik yüksek lisans hocam Prof. Dr. Gökhan Ocakoğlu'na,

Bilgi işlem ve yazılım konusunda her zaman yardımcı olan Anıl Dülger'e

Bana her zaman destek olan, tezimi hazırlarken yardımlarını esirgemeyen başta canım eşim Dr. Deniz Çağatay'a, çalışmamam için fareyi saklayan oğlum Bartu ve çalıştığımda uyanıp çalışmadığımda derin uykuya dalan oğlum Bora'ya, beni ben yapan, bugünlere gelmemi sağlayan, iyi bir insan olabilmeyi öğreten annem Sevginar Çağatay ve babam Rafet Çağatay'a

Saygı, sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

DR. CÜNEYT ÇAĞATAY

ÖZGEÇMİŞ

02.05.1990 tarihinde Bulgaristan`ın Ardino şehrinde doğdum. 01.07.2016 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi`nden mezun oldum. 2 yıl mecburi hizmetimi Bursa Nilüfer Toplum Sağlığı Merkezi`nde yaptım. 06.06.2018 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümünde araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.