



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÜLSERATİF KOLİT VE CROHN
HASTALARININ DEMOGRAFİK, KLİNİK VE
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ VE
BULGULARIN HASTALIK AKTİVİTESİ İLE
KORELASYONU**

UZMANLIK TEZİ
DR. ASLI DEMİRBULAT

DANIŞMAN
Prof. Dr. M.Hadi Yaşa

AYDIN-2013

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÜLSERATİF KOLİT VE CROHN
HASTALARININ DEMOGRAFİK, KLİNİK VE
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ VE
BULGULARIN HASTALIK AKTİVİTESİ İLE
KORELASYONU**

UZMANLIK TEZİ
DR. ASLI DEMİRBULAT

DANIŞMAN
Prof. Dr. M.Hadi Yaşa

AYDIN-2013

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince büyük emekleri ve katkıları olan, bilgi ve deneyimleri ile her zaman yol gösteren, her aşamada yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. M.Hadi YAŞA' ya, ayrıca İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde büyük emekleri bulunan değerli ve saygıdeğer hocalarımdan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. V. Gürhan KADIKÖYLÜ olmak üzere, Prof. Dr. A. Zahit BOLAMAN, Prof. Dr. Ali Önder KARAOĞLU, Prof. Dr. Taşkın ŞENTÜRK, Prof. Dr. Hulki Meltem SÖNMEZ, Prof. Dr. Engin GÜNEY, Prof. Dr. Sabri BARUTÇA, Prof. Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU, Prof. Dr. Harun AKAR, Prof. Dr. Vahit YÜKSELEN, Prof. Dr. Nezh MEYDAN, Doç. Dr. İrfan YAVAŞOĞLU, Yard. Doç. Dr. Mediha AYHAN ve Yard. Doç. Dr. Adil ÇOŞKUN' a, değerli çalışma arkadaşım Uzm. Dr. Gökhan SARGIN' a,

Her zaman yanımda, bana her konuda destek olan ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Aslı DEMİRBULAT

Aydın, 2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Etyoloji.....	2
2.1.1. Çevresel Faktörler.....	3
2.1.2. Genetik Faktörler.....	4
2.1.3. İmmünolojik Faktörler.....	5
2.2. Patofizyoloji.....	6
2.2.1. Ülseratif Kolit.....	7
2.2.2. Crohn Hastalığı.....	7
2.3 Epidemiyoloji.....	8
2.3.1. Uluslararası İstatistikler.....	8
2.4. Demografik özelliklere göre inflamatuvar barsak hastalıkları.....	10
2.4.1. Cinsiyet.....	10
2.4.2. Yaş.....	10
2.4.3. Irk ve Etnik Köken.....	10
2.4.4. Sosyoekonomik Durum.....	11

2.5. Klinik	11
2.5.1. Ülseratif Kolit	11
2.5.2. Crohn Hastalığı	15
2.6. Tanı	17
2.7. Ayırıcı Tanı	17
2.8. Laboratuvar Bulguları	19
2.8.1. Akut faz reaktanları	19
2.8.2. Serolojik belirteçler	20
2.9. Endoskopik bulgular	21
2.10. Tedavi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. İstatistiksel analiz	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	42
7. TÜRKÇE ÖZET	44
8. İNGİLİZCE ÖZET	46
9. KAYNAKLAR	48

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo I: Rachmilevitz Endoskopik Aktivite İndeksi	13
--	----

Tablo II: Hastalık aktivitesi için Truelove-Witts kriterleri	14
Tablo III: Hastalık aktivitesi için Mayo Skorlama Sistemi.....	14
Tablo IV: Crohn Disease Activity Index (CDAI).....	16
Tablo V: Biyolojik Belirteçlerin Duyarlılık ve Özgüllükleri.....	21
Tablo VI: Çalışmaya alınan hastaların tanılarına göre dağılımı.....	25
Tablo VII: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarına ait demografik veriler.....	25
Tablo VIII: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında tanı anında sistemik hastalık varlığı.....	26
Tablo IX: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında sigara kullanımı...26	
Tablo X: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında tanı anında gözlenen semptomlar.....	27
Tablo XI: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında birinci derece akrabada kolon kanseri varlığı.....	27
Tablo XII: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında birinci derece akrabada İBH varlığı.....	28
Tablo XIII: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında intestinal komplikasyon gelişimi.....	28
Tablo XIV: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında kolon kanseri varlığı.....	29
Tablo XV: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında ekstraintestinal komplikasyon gelişimi.....	29
Tablo XVI: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında tanı anında başlanan tedaviler.....	30
Tablo XVII: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında ilk medikal tedaviye cevap.....	30
Tablo XVIII: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında hastalık süresince uygulanmış tedaviler.....	31
Tablo XIX: ÜK hastalarının MAYO indeksine göre dağılımı.....	32
Tablo XX: CH hastalarının CDAI' ne göre dağılımı.....	32
Tablo XXI: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında anemi varlığı...32	
Tablo XXII: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında AST/ALT yüksekliği, kolestaz bulguları ve hipoalbuminemi sıklığı.....	33

Tablo XXIII: Ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivite indeksine göre sedimantasyon değerleri.....	34
Tablo XIV: Crohn Hastalarında hastalık aktivite indekslerine göre sedimantasyon değerleri.....	34
Tablo XXV: Ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivite indeksine göre CRP değerleri....	35
Tablo XXVI: Crohn hastalarında hastalık aktivite indeksine göre CRP değerleri.....	35
Tablo XXVII: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında CEA değeri.....	36
Tablo XXVIII: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında CA 19-9 değeri.....	37

KISALTMALAR

İBH: İnflamatuvar Barsak Hastalığı

ÜK: Ülseratif Kolit

CH: Crohn Hastalığı

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

HLA: Human Lökosit Antijen

TNF alfa: Tümör Nekroz Faktör Alfa

IL-1: İnterlökin 1

NOD2: Nucleotide-binding Oligomerization Domain-2

CARD15: Caspase Recruitment Domain-15

Th17: T helper 17

IFN-Gamma: İnterferon Gamma

APC: antijen sunan hücreler

TGF-beta: Transforming Growth Faktör beta

CD: Cluster of Differentiation

LTB4: LökotrienB 4

NO: Nitrik Oksit

DNA: Deoxyribonükleik Asit

PMNL: Polimorfonükleer Lökosit

CDAI: Crohn Disease Activity Indeks

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome
SRÜS: Soliter Rektal Ülser Sendromu
CRP: C Reaktif Protein
ANCA: Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies
ASCA: Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies
Anti-OMP C: Antibody to Outer Membrane Protein
Anti-I2: Antibodies to P.flourences-associated sequence I-2
5-ASA: 5- Aminosalisilik Asit
ALT: Alanine Transaminase
AST: Aspartate Transaminase
CEA: Carcinoembriyonic Antijen
CA 19-9: Cancer Antijen 19-9
IBD: Inflammatory Bowel Disease
UC: Ulcerative Colitis
CD: Crohn's Disease

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH), Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) 'nı içeren, idiopatik, kronik, relaps ve remisyon dönemleri ile giden, klinik seyirleri ve aynı tedavi yöntemlerine cevap vermeleri açısından benzerlik gösteren, intestinal inflamatuvar hastalıklardır. Hastaların %10-15 inde ÜK ve CH arasında ayırım yapmak olanaksızdır ve bu durum indetermine kolit (mikst tip İBH) olarak adlandırılır (1). Günümüzde her iki hastalığın da genetik olarak duyarlı bir kişide, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı oluşan, aşırı bir immun yanıt sonucunda geliştiğine inanılmaktadır.

İBH'nın coğrafi dağılımı ve seyri değişkendir. Amerika Birleşik Devletlerinde ÜK insidansı 3-15/100.000, CH insidansı ise 3.6-8.8/100.000'dir. Avrupa'da yapılan epidemiyolojik çalışmalarda bu oran ÜK için 2-10/100.000, CH için 1-6/100.000 bulunmuştur (131). Ülkemizde yapılan bir araştırmada ise ÜK insidansı 4.4/100.000, CH insidansı 2.2/100.000 bulunmuştur. Ülkemizde İBH insidansının Kuzey ve Batı Avrupa'dan daha az, Ortadoğu insidansına daha yakın olduğu, CH' nin Marmara Bölgesinde, ÜK' in ise doğu bölgelerimizde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (2).

Cinsiyet olarak ele aldığımızda; ÜK erkeklerde daha sık görülmesine karşın, CH'liğine kadınlarda daha sıklıkla rastlanmaktadır. Hastalık ilk pikini 15-25 yaş arasında, ikinci pikini ise 55-65 yaşları arasında yapmaktadır. ÜK' de hastaların yaklaşık %40-50'sinde hastalık rektum ve rektosigmoidde sınırlıdır, %30-40'ında hastalık sigmoidin proksimaline yayılır ama tüm kolonu tutmaz, %20'sinde ise pankolit görülür. Tüm kolon tutulduğunda, hastaların %10-20'sinde inflamasyon terminal ileum'a doğru 1-2 cm yayılır. CH ağızdan anüse gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmını tutabilir. Hastaların %30-40'ında sadece ince barsak hastalığı, %40-55' inde hem ince barsakların, hem de kalın barsakların tutulumu, %15-25'inde ise sadece kolit vardır. Hemen her zaman rektumu tutan ÜK' in tersine CH' de rektum çoğu kez tutulmaz (3).

Bölgemizde ise bu hastalıklarla ilgili yapılmış yeterli çalışma ve elde edilmiş yeterli veri bulunmamaktadır. Bölgemizde İBH insidansı, demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin bilinmesi ile bu hastalıklara yaklaşımda gerek ilk teşhis ve tedavi aşamalarında, gerek mevcut hastaların idamelerinde, gerekse de bölgesel sağlık politikalarının ve sağlık harcamalarının düzenlenmesinde daha bilinçli ve daha sağlıklı adımların atılmasını sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

İnflamatuvar barsak hastalıkları, konak intestinal mikroflorasına karşı düzensiz immün yanıt sonucunda oluşan idiopatik, kronik, relaps ve remisyon dönemleri ile seyreden hastalıklardır. İBH'nın 2 major tipi mevcuttur. Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH). Ülseratif kolit kolonla sınırlıdır. Crohn hastalığı ise ağızdan anüse kadar sindirim yolunun herhangi bir bölgesini tutabilir, "skip area" denilen atlama alanları içerir ve transmural tutulum ile seyreder. İBH için genetik yatkınlık söz konusudur ve bu durumdaki hastalar maligniteye daha yatkındır (4).

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı patolojik bulgular açısından birbirinden tamamen ayrı olmasına rağmen %10-15 gibi bir hasta grubunda Ülseratif kolit veya Crohn hastalığı arasında kesin ayırım yapmak olanaksızdır ve bu durum mikst tip İBH olarak adlandırılır. Tüm inflamatuvar barsak hastalıklarında ateş, terleme, halsizlik, eklem ağrısı gibi sistemik semptomlar sık olarak görülür.

Ülseratif kolitte rektum mutlaka tutulmuştur ve primer olarak mukoza ve submukozanın tutulumu görülmektedir. Hasta aktif inflamasyon nedeniyle semptomatik olduğunda hastalık aktif evrede olarak tanımlanır. Bu evre İnflamatuvar Barsak Hastalığı alevlenmesi olarak değerlendirilir. Çoğu vakada semptomlar inflamasyonun derecesiyle doğru orantılıdır. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının birbirinden klinik olarak anlamlı farklılıkları olmasına rağmen tedavi rejimleri hemen hemen aynıdır. Ülseratif kolitte cerrahi tedavi, kolonik hastalık ve potansiyel kolon malignitesi durumlarında küratif olmasına rağmen Crohn hastalığı için küratif değildir.

2.1. Etyoloji

İnflamatuvar barsak hastalıklarının etyolojisinde 3 temel ilke gözlenmektedir. Bunlar, Çevresel faktörler, Genetik predispozisyon, Bozulmuş immün yanıt mekanizmalarıdır (5).

İnflamatuvar barsak hastalıklarında immün yanıtı tetikleyen mekanizmaların tam olarak ne oldukları halen bilinmemektedir. Birçok mekanizma bulunmuş ve öne sürülmüştür ancak bunlardan hiçbiri esas sorumlu mekanizma olarak gösterilememiştir. Tetikleyici etken ne olursa olsun, bağışıklık sisteminin uygunsuz aktivasyonu, intestinal yolda hem akut hemde kronik sürekli bir enflamasyona neden olur.

2.1.1. Çevresel Faktörler

İBH patogenezinde çok çeşitli çevresel risk faktörleri rol oynamaktadır. Anne sütü ile yeterince beslenememe, oral kontraseptifler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, diyet, meslek, prenatal olaylar, bakteriyel, viral ya da paraziter enfeksiyonlar, hijyen, sigara, çocukluk çağı enfeksiyonları, psikolojik faktörler ve diğer çevresel faktörler İBH' nin ortaya çıkmasına veya alevlenmesine yol açabilir (5).

Sosyokültürel düzeyi yüksek olan, temiz, hijyenik şartlarda yaşayan kentli toplumlarda kırsal toplumlara göre Crohn hastalığı prevalansı daha yüksek tesbit edilmiştir. Kuzey-güney toplumları arasında yapılan karşılaştırmalı prevalans çalışmalarında, Crohn hastalığı prevalansı kuzey toplumlarında daha yüksek oranda bulunmuştur (6).

Beslenme şeklinin bu hastalıkların patogenezinde yer aldığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda lif içeriği yüksek olan gıdaların alımı, bol miktarda meyve ve sebze tüketiminin İBH' a karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (7). Beslenme şeklinin inflamatuvar barsak hastalıklarının patogenezinde önemli yere sahip olduğu bilinmektedir. İBH' lı hastalarda çeşitli nedenlerle ortaya çıkan malnütrisyon, özellikle Crohn hastalığını daha komplike bir hale getirmektedir. Crohn hastalığında bildirilen protein-enerji malnütrisyon oranları %20-85 arasında değişmektedir (8,9). Yapılan bir çalışmada özellikle Crohn hastalığı saptananlarda çocukluk döneminde inek sütü alerjisinin daha yüksek olduğu (%8,5'e karşı %2,8) gösterilmiştir (10). Yapılan başka bir çalışmada ise Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı tanısı alanların bebeklik çağında anne sütü ile daha az beslendikleri tespit edilmiştir (11,12). Yapılan prospektif bir çalışmada ise protein içeriği yüksek olan hayvansal gıdaların alımının (kırmızı et, balık gibi) İBH gelişiminde yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir (13).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve oral kontraseptifler ile İBH arasında ilişki bulunduğu ileri sürülmüştür (14).

Oral kontraseptiflerin Crohn hastalığının rölatif riskini kontrol grubuna göre iki kat arttırdığı gözlenmiştir. Bununla birlikte etyolojik ilişki net değildir. Düşük doz oral kontraseptiflerin hastalığın aktivitesi üzerine olumsuz etkileri olmamakla birlikte Crohn hastalığında mevcut olan tromboemboli riskini artırabileceği gösterilmiştir (6).

Sigara ile ilişkisi araştırılmış ve yapılan çalışmalar sonucunda sigara içimi ile Crohn hastalığı arasında pozitif bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin doza bağımlı olduğu gösterilmiştir. Uzun süreli içicilik Ülseratif kolit riskini azaltmakta, mevcut sigara içiciliği ise Ülseratif kolite karşı koruyucu olmaktadır. Ülseratif kolit başlangıcı veya alevlenmeleri bazen sigarayı bırakma ile ortaya çıkmaktadır. Nikotin bantlarının kullanımı ile ülseratif kolitte sınırlı bir başarı sağlanmıştır. Crohn hastalığında ise sigara içimi risk artırıcı bir etki göstermektedir.

Nikotinin vasküler prostasiklin yapımını baskılayarak Crohn hastalığında en erken görülen lezyon olan mikrotrombüs oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (14-16).

Bazı enfeksiyöz ajanların İBH'nin etiolojisinde rol oynadığı öne sürülmüştür. Bakteriler doğrudan etkili olabileceği gibi salgıladıkları toksik faktörler, enzimler veya sitokinler aracılığıyla da etki yapabilirler. Kızamık virüsü başta olmak üzere bazı virüsler, mycobacteriumlar, E. histolytica, E. coli suşları, campylobacter, yersinia, salmonella ve shigellanın İBH etiolojisinde rol alabileceği düşünülmektedir (17,18).

2.1.2. Genetik faktörler

Anne ve babasında İBH olanlarda risk %5 artmıştır. İnsidans monozigot ikizlerde de artmıştır, Tek yumurta ikizlerinde bu oran %70 iken, çift yumurta ikizlerinde bu oran %5-10 civarındadır. Tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalarda Crohn hastalığı Ülseratif kolite göre daha yüksek oranlarda saptanmaktadır (19,20).

Özellikle, Crohn hastalığında kromozom 16'da, her iki hastalık için kromozom 3,6,7 ve 12'de hastalığa yatkınlık lokusu bulunması, bazı hastalarda HLA ve sitokin genlerinde (TNFalfa, IL-1ra) polimorfizm saptanması genetik faktörlerin önemini göstermektedir (21).

HLA-DRB1/dQw5 Crohn hastalığına, HLA-DR2 ise Ülseratif kolite yatkınlıkta önemli faktörlerdir. 16. kromozomun perisentromik bölgesi IBD1 lokusunda, makrofajlarda NOD2 ya da CARD15 olarak adlandırılan bir sitoplazmik proteini kodlayan gen bulunmuştur. Bu protein makrofajların üzerinde eksprese olmakta ve bakteriyel lipopolisakkaridler için sitozolik bir taşıyıcı reseptör gibi davranmakta, hücre içi endotoksinlere bağlanarak nükleer faktör kappa-B'nin aktivasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca makrofajların apoptozisini arttırmakta ve inflamatuvar sitokinlerin üretilmesine yol açmaktadır. NOD2 geninde meydana gelen mutasyonlar doğal immunitiyi bozarak daha çok mikrobiyal ajanın subepitelyal alana geçmesine ve edinsel bağışıklık sisteminin kontrolsüz aktivasyonu yoluyla immun aracılıklı hasarın ortaya çıkmasına sebep olur. NOD2/CARD15 mutasyonu Crohn hastalarının % 15-30'unda görülür (22-24). Bu hastalar daha genç hastalar olup ileal tutulum ve striktür oluşumu açısından daha yüksek riske sahiptirler. NOD2/CARD15 geni %100 gen ekspresyonu olan bir gen değildir. Gen penetransının %1'in altında olması, hastalığın gelişiminde çevresel faktörlerin çok önemli rolü olduğunu göstergesidir (25).

İnflamatuvar barsak hastalığı patogeneğinde tanımlanan bir başka gen ise 2006 yılında Duerr ve ark. tarafından tanımlanan IL23R genidir (26). IL23 reseptörü aktive myeloid ve T hücreleri üzerinde eksprese edilir ve Th17 cevabının sürdürülmesinde gereklidir (27).

Th17'nin anahtar sitokini olan IL17 hem inflamatuvar barsak hastalıklarında, hem de deneysel T hücre aracılıklı oluşturulan kolit modellerinde yüksek miktarlarda bulunmuştur.

Bu bulgu, IL23'ün IFN gama ve IL17 sitokinleri aracılığıyla mukozal inflamasyonun gelişmesinde önemli bir rol oynadığını gösterir (28-29). Mukozadaki inflamatuvar dengede yol oynayan sitokin yollarının bulunması tedavi stratejilerinde önemli hedeflerin belirlenmesine yol açması bakımından öneme sahiptir.

2.1.3. İmmunolojik faktörler

İntestinal lümendeki mikroorganizmaların sayısal çokluğu ile oluşan sürekli hasarlar, immun sistemin bileşenleri tarafından kontrol altında tutulur. Bu sistemin herhangi bir yerinde meydana gelen bir hasar kontrolsüz immun yanıtı yol açar.

İntestinal lümeninde doğal immun sistemi oluşturan epitel hücreleri, nötrofiller, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve doğal öldürücü hücreler içerisnde aktive olabilen non-spesifik bir savunma hattı oluşturur.

Bu mekanizmada mikrobiyal antijenlerin hücre yüzeyindeki TBR ve sitoplazma içerisindeki NOD proteinleri tarafından tanınması en önemli fonksiyonel ara istasyonlardır. İnflamatuvar barsak hastalıklarında bu hücre sistemlerinde fonksiyonel bozukluklar tanımlanmıştır (30). Edinsel immun sistem ise günler içerisinde aktive olup, etkinliğini ana mediatör hücre olan T hücrelerinin tipi ve sayısı ile belirler.

T hücreleri ile antijen sunan hücreler (APC) arasındaki karşılıklı etkileşim kuvvetli ve kontrolsüz immun cevabın oluşmasında anahtar basamaktır. Crohn hastalığında apoptozis mekanizmasının bozulmasıyla artan Th1 hücre kütlesi IFN gammanın aşırı üretimine yol açarak inflamatuvar hasara sebep olur. Diğer bir T hücre alt tipi olan T regülatör hücrelerindeki bozukluktan dolayı bu hücrelerden salınan TGF-beta, IL-10 ve diğer inhibitör sitokinlerin azalmış üretimi sonucu, T hücre kütlesinde ve proinflamatuvar sitokinlerde artış meydana gelir (30). CD4 efektör hücre grubunda, Th1 ve Th2 dışında bulunan üçüncü alt hücre grubu Th17 hücrelerinin farklılaşmasında ve çoğalmasında IL-23, TGF-beta1 ve IL-6 gereklidir. IL-23 Th17 hücre üretiminde en önemli aracı sitokin olup, IFN üretimi için IL-12 gereklidir.

IL-12 ve IL-23 aktivitelerinin aynı p40 molekülü üzerinden olması p40'a karşı geliştirilen blokan antikörlerin bu hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir (31).

2.2. Patofizyoloji

Ülseratif kolitin patogenezinde intestinal yoldaki mukozanın inflamasyonu esastır. Bu inflamasyon sonucunda ise ülserasyon, ödem, kanama, sıvı ve elektrolit kaybı görülür (32).

Çeşitli çalışmalarda genetik faktörlerin otofaji, hücre içi reseptör tanınması ve lenfosit diferansiyasyonunda defekte yol açarak epitel bariyer bütünlüğünü bozduğu ve İBH oluşması riskini artırdığı gösterilmiştir (33,34).

İBH da tesbit edilen inflamatuvar mediatörler bu hastalıkların patolojik ve klinik özelliklerinde mediatörlerin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Makrofajlar tarafından çeşitli antijenik uyarılara yanıt olarak üretilen sitokinler, farklı reseptörlerine bağlanarak otokrin, parakrin ve endokrin etkiler oluştururlar. Sitokinler, lenfositleri çeşitli T hücrelerine farklılaştırır. Tip 1 T-helper hücreler (Th-1) esas olarak Crohn hastalığı ile Tip-2 T-helper hücreler (Th-2) ise esas olarak Ülseratif kolit ile ilişkilidir. İmmun yanıt barsak mukozasını bozar ve kronik inflamatuvar sürece yol açar (35).

İBH'de barsak epitel hücresi antijen sunan hücre olarak görev yaptığında, normal kişilerin tersine T hücre toleransı yerine T hücre aktivasyonu meydana gelir. Aktive olmuş fagositik hücreler, kompleman hücreleri ve lenfositler hücre nekrozuna yol açar, matriks proteini hasar görür ve ödem meydana gelir. INF-gamma, villöz atrofi ve kript hiperplazisine yol açar. LTB4, trombosit aktive edici faktör ve bakteriyel ürünlerin uyarısı ile makrofaj ve nötrofil kaynaklı reaktif oksijen metabolitleri, protein, karbonhidrat, hyalüronik asit ve müsini degrade eder ve lipid peroksidasyonu yapar.

Reaktif oksijen metabolitlerinin damar duvarına direkt toksik etkisi olduğu bilinmektedir. Buna ek olarak makrofaj ve nötrofillerde yapılan Nitrik oksid de doku hasarı yapar. Prostaglandinler, prostasiklinler, IL-1, TNF-alfa, INF-gamma ve bakteri lipopolisakkaritleri NO'ı indükler, indüklenen NO ise mitokondri fonksiyonlarını durdurur ve DNA sentezini inhibe eder. Bu arada sitokinler ve değiştirici büyüme faktörleri, mezenkim hücre proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırır. Böylece fibrozis gelişir (36). İBH'de enterik inflamasyon ve toksinlerin etkisi ile nonspesifik intestinal inflamasyon oluşur. Mukozal permeabilite artışı ile toksik bakteriyel ürünler emilir, bunun sonucunda da lokal doku hasarı başlar. Genellikle bu durumda gelişen hasar genetik yatkınlığı olmayan kişilerde inflamatuvar yanıtla önlenir ve mukozal hasar düzelir. Ancak genetik yatkınlığı olanlarda bu onarım gerçekleşemez ve inflamatuvar yanıt artar, immün sistem aktive olur. Böylece mukozadaki hasara sebep olan olaylar süreklilik kazanır, kronik inflamasyon sonucu doku hasarı ve fibrozis gelişir (2).

İBH'nin, bakteri sayısının en yüksek konsantrasyonda olduğu terminal ileum ve kolonu tutması nedeniyle, barsak lümenindeki bakterilerin hastalığın oluşumunda önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir.

Aktif hastalık sırasında nötrofil ve monosit sayısı kanda ve inflamasyonlu dokuda artar. Fagositik PMNL hücrelerinden potent proinflamatuvar mediyatörler salgılanır (37).

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının her ikisinde de barsak duvarı akut ve kronik inflamatuvar hücreler ile infiltridir. Her iki hastalık arasında ancak histopatolojik inceleme ile ayırım yapılabilir. Bazı durumlarda patolojik tablo ikisini birbirinden ayırmaya veya infeksiyöz kolit, iskemik kolit gibi diğer hastalıklardan ayırt etmeye yetmeyebilir. İBH'de, hastalık aktivitesinin patolojik değerlendirilmesi, klinik ve endoskopik değerlendirme ile korele olmayabilir.

2.2.1. Ülseratif Kolit

Ülseratif kolitte enflamasyon rektumda başlar ve proksimale doğru kesintisiz bir şekilde ilerleyerek proksimal kolon ve sonunda kalın bağırsağı boylu boyunca tutar. Ülseratif kolitte rektum daima tutulmuştur ve Crohn hastalığının tersine hastalıklı alanların arasında sağlıklı barsak segmentlerinin bulunduğu "skip area"lar bulunmamaktadır, sadece mukozaya sınırlıdır. Aktif ülseratif kolit, mukozaya ve submukozadaki nötrofiller ve kript lümenlerindeki nötrofil kümeleri (kript abseleri) ile belirgindir. Kript abseleri, Ülseratif koliti Crohn hastalığından ayıran en önemli özelliklerdendir. Kronik hastalık döneminde ise lümen içine taşan, mukozaya rejenerasyonu ve proliferasyonundan oluşan polip benzeri, psödopolip olarak adlandırılan yapılar görülmektedir. Psödopolipler ÜK'nin lokal komplikasyonlarından ve sayıları rektumdan proksimale doğru artar. Ayrıca kronik hastalıkta kolonun normal haustraları silinerek baryumlu grafilerde gözlenen "kurşun boru" manzarası oluşur. Hafif şiddetli hastalıkta yüzeysel erozyonlar vardır, daha şiddetli hastalıkta ise geniş ve yüzeysel ülserler gelişir. Uzun süreli hastalıkta kolon mukozasında displastik değişiklikler görülebilir. Bu durum kolon kanseri gelişimi açısından önemlidir ve uyarıcı olmalıdır.

Hastalık vakaların yaklaşık % 25'inde rektuma sınırlı kalır, olguların geri kalanında ise kesintisiz şekilde proksimale doğru yayılır. Vakaların %10 unda pankolit gelişir. Distal terminal ileumun yüzeysel bir şekilde iltihaplanması durumuna ise "Backwash ileitis" denmektedir (2).

2.2.2. Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar, gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü tutabilir. 3 değişik şekilde görülür: inflamatuvar tip, stenotik tip, fistülizan tip. Nonspesifik granüloematöz inflamatuvar süreç sonucunda segmenter tutulum yapar.

Crohn hastalığının en önemli patolojik özelliği, karakteristik olarak barsağın tüm katlarını transmural tutmasıdır. Crohn hastalığının en erken lezyonu ince barsakta peyer yamaları ve kolonda lenfoid kümeleri üzerinde oluşan aftöz ülserlerdir.

Hastalık ilerledikçe aftöz ülserler genişler ve yıldız şeklini alır. Hastalığın son evrelerinde, mukozada derin, normal mukoza ile iç içe, longitudinal uzanan, Arnavut kaldırımı görünümünde ülserasyonlar gelişir. Lenfoid agregatlar daha çok submukozada bulunur, ancak muskularis propria ve serozada da bulunabilir. Granülomlar genellikle submukozadadır ve çoğunlukla cerrahi materyalin histopatolojik incelemesinde görülür. Granülomlar Crohn hastalığında Ülseratif kolite oranla daha sık görülür (2,38,39).

Vakaların% 35 inde, Crohn hastalığı ileum ve kolonda gelişir. Ayrıca % 32 sadece kolonda, % 28 ince barsakta ve %5 gastroduedonal bölgede görülür (40).

2.3. Epidemiyoloji

İnflamatuvar barsak hastalıkları hakkındaki epidemiyolojik verileri değerlendirirken hastalığın başlangıcının tedrici olması, tanı için tek bir altın standartın olmayışı, tanı yöntemlerinin ulaşılabilirliğindeki farklılıklar, bazı bölgelerde hekimlerin bu hastalıklara ilişkin farkındalığının az oluşu gibi çalışma sonuçlarını ve bu sonuçların kıyaslanmasını etkileyen zorlukların varlığı göz önüne alınmalıdır.

Tanımlayıcı epidemiyolojik hastalık insidansı, prevalansı ve demografik özellikler (yaş, cinsiyet, ırk ve etnik köken gibi) hakkında bilgi edinmemizi sağlar. İnsidans değeri toplumda yeni hastaların görülme riski hakkında tahmin için doğrudan bilgi sağlarken, prevalans değeri hastalığın toplumda oluşturduğu yükü bilmemize olanak verir. Bu bilgiler ışığında hastalıkla mücadele politikalarının oluşturulması, ayrılacak fonun belirlenmesi, sağlık hizmetlerinin ve ilaç sektöründeki önceliklerin planlanması mümkün olmaktadır.

2.3.1. Uluslararası istatistikler

İnflamatuvar barsak hastalığı yüksek sosyoekonomik durumu olan ülkelerde, soğuk iklim bölgelerinde ve kentsel bölgelerde daha yüksek oranlarda; düşük sosyoekonomik durumu olan, gelişmekte olan ülkelerde, sıcak iklimlerde ve kırsal bölgelerde ise daha düşük oranlarda görülmektedir (41). Tüm dünyada İBH insidansının Ülseratif kolit için yaklaşık 0.5-24.5/100.000 kişi/yıl ve Crohn hastalığı için 0.1-16/100.000 kişi/yıl oranında olduğu bildirilmiştir (42). Prevalansı ise 396 vaka/100.000 kişi olarak görülmektedir (42). Dünya çapında saptanan en düşük insidans değerleri Ülseratif kolit için 0.69/100.000 kişi/yıl ve Crohn hastalığı için 0.09/100.000 kişi/yıl olarak Sri Lanka'dadır. Saptanan en yüksek değerler ise Ülseratif kolit için 11.2/100.000 kişi/yıl ve Crohn hastalığı için 17.4/100.000 kişi/yıl olarak Avusturalya'dadır (43,44).

İnflamatuvar barsak hastalıklarının özellikle gelişmiş ülkelerin hastalığı olması, endüstrileşmenin yaygınlaşması ve diyet, hijyen gibi batı tarzı yaşam alışkanlıklarının benimsenmesinin etkisiyle olmaktadır.

Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa gibi kuzey ülkelerinde bu hastalıkların daha fazla görülmesi “kuzey-güney gradienti” tanımını ortaya çıkarmıştır. Kuzey Amerika’da Ülseratif kolit insidansı 2.2-14.3/100.000 kişi/yıl, prevalansı 37-246 vaka/100.000 kişi arasında iken, Crohn hastalığı insidansı 3.1-14.6/100.000 kişi/yıl ve prevalansı 26-199 vaka/100.000 kişi olarak bildirilmiştir. ABD ve Kanada’nın toplam nüfusu göz önüne alındığında her yıl yaklaşık 7000-46000 kişinin yeni Ülseratif kolit, 10000-47000 kişinin ise yeni Crohn hastalığı tanısı alacağı tahmin edilmektedir (45).

Avrupa’da Ülseratif kolit insidansı 1.5-20.3/100.000 kişi/yıl, Crohn hastalığı insidansı 0.7-9.8/100.000 kişi/yıl arasında değişmektedir. Avrupa nüfusu göz önüne alındığında Avrupa’da yıllık yeni vaka sayıları Ülseratif kolit için 50000-68000, Crohn hastalığı için 23000-41000 arasında tahmin edilmektedir (46). Rakamlardan anlaşılacağı gibi Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa gibi yüksek insidans bölgelerinde bu hastalıkların insidans ve prevalans hızlarında önceye göre dikkati çekecek derecede bir artış söz konusu değil iken, Güney Avrupa ve Asya gibi gelişmekte olan ülkelerde bu hastalıkların görülme sıklığında artış söz konusudur. Özellikle Ülseratif kolit Japonya, Güney Kore, Singapur, Kuzey Hindistan ve Latin Amerika gibi önceden düşük insidans gözlenen ülkelerde artmaya başlamıştır (46). Aynı bölgelerde farklı zamanlarda yapılmış çalışmalarda aynı popülasyonlarda zaman içinde gelişen insidans ve prevalans artışları rapor edilmiştir. Örneğin; İsrail’de 1987-2007 yılları arasında yapılan çalışmada İnflamatuvar barsak hastalıklarının toplam prevalans hızı 1987’de 121/100.000 kişi iken 2007’de 217/100.000 kişiye yükselmiştir (47).

Macaristan’da yapılan 1977-2001 yıllarını kapsayan bir çalışmada ise Ülseratif kolit insidansı 1.6/100.000 kişi/yıl’dan 11.0/100.000 kişi/yıl’a, Crohn hastalığı insidansı ise 0.4/100.000 kişi/yıl’dan 4.7/100.000 kişi/yıl’a yükselmiştir (48). Amerika Birleşik Devletleri’nin Minnesota bölgesinde yapılan 1940-2000 yılları arasını kapsayan bir çalışmada Ülseratif kolit insidansı 1940-1949 arasında 3.1/100.000 kişi/yıl iken, 1960-1969 arasında 9.4/100.000 kişi/yıl, 1990-2000 yılları arasında ise 8.8/100.000 kişi/yıl olarak saptanmıştır. Crohn hastalığı insidansı ise aynı yıl aralıklarında sırasıyla 2.3/100.000 kişi/yıl, 6.5/100.000 kişi/yıl ve 7.9/100.000 kişi/yıl olarak saptanmıştır. Görüldüğü gibi her iki hastalığın insidansı 1940’tan sonra artış göstermiş, son 30 yılda ise çok değişmeden kalmıştır (49).

Ülkemizde ise 2001-2003 yılları arasında yapılan çok merkezli bir epidemiyolojik araştırmada Ülseratif kolit insidansı 4.4/100.000 kişi/yıl, Crohn hastalığı insidansı 2.2/100.000 kişi/yıl bulunmuştur (50).

Bu verilere göre ülkemizde İnflamatuvar barsak hastalığı insidansının Kuzey ve Batı Avrupa'dan daha az, Ortadoğu insidansına daha yakın olduğu, Ülseratif kolitin Doğu bölgelerimizde, Crohn hastalığının ise Marmara Bölgesinde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (51).

2.4. Demografik özelliklere göre inflamatuvar barsak hastalıkları

2.4.1. Cinsiyet

Ülseratif kolitte hafif bir erkek predominansı söz konusu iken Crohn hastalığında ise hafif düzeyde kadın predominansı mevcuttur. Ülseratif kolitte erkeklerdeki insidansta artma devam etmekte, kadınlarda da insidansta azalma görülmektedir (46).

2.4.2. Yaş

İnflamatuvar barsak hastalığı tanısı sıklıkla geç adölesan veya erken erişkin döneminde konmasına rağmen hastalık aslında her yaşta başlayabilmektedir. İlk pikini 15-30 yaşları arasında yapar. 50-70 yaşları arasında ise ikinci bir pik görülür. Yapılan çalışmalarda İnflamatuvar barsak hastalığı vakalarının %10-15'inin 60 yaş üzerinde tanı aldığı görülmektedir (52).

2.4.3. Irk ve etnik köken

Yapılan birçok çalışma neticesinde bazı ırklar ve etnik kökenlerin İnflamatuvar barsak hastalığına daha yatkın oldukları görülmüştür. Örneğin Askenazi Yahudileri ve Kafkaslar gibi beyaz ırklarda daha sık görülmektedir (53).

Asya'da Hindu ve Sihlerde Ülseratif kolit insidansı Avrupalılardan yüksek, Crohn hastalığı insidansı ise Avrupalılardan daha düşük bulunmuştur (54). Göç eden toplumlarda yapılan çalışmalarda etnik köken ve ırka bağlı farklılıkların yaşam tarzı ve çevresel faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Buna örnek olarak yakın zamana kadar Hindu kökenlilerde İnflamatuvar barsak hastalığının düşük olarak kabul edilmesine karşın İngiltere'ye göç eden aileler ve çocuklarında Ülseratif kolit riskinin arttığının saptanması gösterilebilir (46).

Ayrıca Afrika kökenli Amerikalılar ve beyaz ırkta İnflamatuvar barsak hastalığı tiplerinin dağılımının benzer olduğu, hastalık lokalizasyonu, seyri ve eklem komplikasyonları açısından da fark olmadığı (55), Avrupa ve Amerika'daki İsraililerde ise Asyadakilere oranla daha yüksek İnflamatuvar barsak hastalığı prevalansı görüldüğü bildirilmiştir (56).

2.4.4. Sosyoekonomik durum

Çocukluk döneminde yüksek sosyoekonomik şartlara sahip olan bireylerde enfeksiyonlardan korunma daha mümkün olmakta ve immun sistem yeterince antijen ile karşılaşmamaktadır. Bu kişiler erişkin yaşa geldiklerinde kronik intestinal enflamasyonlara daha yatkın hale gelmektedirler (57).

2.5. Klinik

İnflamatuvar barsak hastalıklarında klinik, tutulan gastrointestinal sistem segmentine göre değişiklik gösterir. İnflamatuvar barsak hastaları irritabl barsak hastalarına benzer şekilde barsak alışkanlığında düzensizlik, kramplar ve karın ağrısı ile ortaya çıkabilir ki bu tablo tanıda yaşanabilen gecikmelerin esas sebebidir. İnflamatuvar barsak hastalıklarının sistemik semptomları arasında ateş, kilo kaybı, terleme, iştahsızlık ve artraljiler sayılabilir. Emosyonel stres, enfeksiyon, gebelik, uygunsuz diyet programları, akut ya da kronik başka inflamatuvar hastalık dönemlerinde rekürrensler ve alevlenmeler görülebilir.

Dünya Gastroenteroloji Örgütü (WGO) inflamatuvar barsak hastalığı 2009 kılavuzunda aşağıdaki semptomların sindirim sisteminde inflamatuvar hasar ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir (58) :

1. Diyare: Mukus veya kan içerebilir, noktürnal diyare şeklinde görülebilir, inkontinans eşlik edebilir.
2. Konstipasyon: Rektuma sınırlı Ülseratif kolitin primer semptomu olabilir. Barsak obstrüksiyonuna dönüşürse inatçı kabızlık ve pasaj yokluğu görülebilir.
3. Barsak hareketlerinde anormallikler, gaita urge inkontinansı.
4. Barsak hareketleri ile birlikte ağrı ve rektal kanama.
5. Tenesmus
6. Abdominal kramplar ve karın ağrısı: Özellikle sağ kolon tutulumlu Crohn hastalığında görülür. Ağrı periumblikal olabilir veya alt kadrana yayılabilir.
7. Bulantı ve kusma: Crohn hastalığında ülseratif kolite göre daha sık görülür.

2.5.1. Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit üç tip klinik ile karşımıza çıkar; 1) Kronik intermittan tip: Remisyon ve alevlenmelerle seyrederek. 2) Kronik devamlı tip: Devamlı hafif aktivasyon bulguları ile karakterizedir. 3) Akut fulminan tip: Şiddetli tek bir atak ile karakterizedir.

Ülseratif kolitte öncelikli semptom rektal kanama ile birlikte kanlı ve mukuslu diyaredir. Rektal kanama mukozal inflamasyon sonucunda dilate olmuş kapiller damarların hasarı sonucu oluşur. Rektal kanama sıklıkla ishal ile birlikte görülmesinin yanı sıra, rektuma sınırlı konstipasyon ile de birlikte görülebilir.

Barsak hareketleri artmıştır, ancak rektumun inflamasyonu sonucu dışkı volümü azdır. Sık ve acil defakasyon ihtiyacı olabilir (59). Gece ishali sık olup organik kolon hastalıklarının fonksiyonel olandan ayrımında faydalı bir özelliktir.

Yemeklerden sonra ishal daha sık görülür. Hastalık aktivitesinin şiddetlendiği durumlarda kanlı, iltihaplı ve sulu dışkılama görülür. Aktif ÜK kanaması, dışkıda mutlaka gözle görülür kan ile birlikte dir. Orta veya şiddetli aktivite gösteren hastalık durumunda ve özellikle de pankolit durumlarında ateş, kilo kaybı, terleme, iştahsızlık, bulantı ve kusma gibi sistemik semptomlar olabilir.

Ülseratif kolitin ekstraintestinal bulguları kolonun tutulumunun yaygınlığı veya hastalığın ciddiyetiyle ilişkili olarak %21-45 oranında görülmektedir (60). Bu bulgulardan primer sklerozan kolanjit ve artropati hastalığın ortaya çıkışından yıllar önce de ortaya çıkabilir. Eritema nodozum, üverit, episklerit, perikardit, ankloizan spondilit, sakroileit, artrit, aftöz stomatit, kolelithiasis, tromboembolizm, cilt vaskülit ve bronşiolit sık görülen ekstraintestinal bulgulardandır (50).

Fizik muayene bulguları hafif hastalık varlığında genellikle normaldir. Şiddetli hastalık durumunda yaygın karın hassasiyeti, normal veya hiperaktif barsak sesleri, fulminan hastalık varlığında ise barsak seslerinin kaybolması ve periton inflamasyonu ile birlikte akut batın tablosuna benzer tablo görülebilir. Yaygın abdominal hassasiyet ve defans varlığı toksik megakolon gelişimi açısından anlamlı olabilir.

Ülseratif kolitte kliniği belirleyen en önemli parametre, kolonik tutulumun uzunluğu ve şiddetidir (61). Hastalık distal 10-20 cm'ye sınırlı ise ülseratif proktit, splenik fleksuraya kadar tutulum söz konusu ise sol taraf koliti, splenik fleksurayı aşmış ve transvers koliti tutmuş ise yaygın kolit ve hepatik fleksuranın proximaline geçmiş veya tüm kolonu tutmuşsa pankolit olarak tanımlanır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Ülseratif kolitte hastaların yaklaşık üçte birinde proktit, üçte birinde sol kolit ve üçte birinde pankolit olarak tutulum bildirilmiştir (50,62).

Rektum tutulumu hastaların %95 inde görülür. Özellikle topikal tedavi alan hastalarda yapılan endoskopide rektal tutulum inflamasyonun yatışması nedeniyle gözden kaçabilir. Rektosigmoidde sınırlı hastalıklarda topikal tedavi daha yararlı iken, splenik fleksuranın dahil olduğu veya daha yaygın hastalığın tedavisinde sistemik tedavi gerekmektedir. Hastalık proximale ilerledikçe tedaviye dirençli olabileceğinden dolayı kolektomi gereksinimi de artar.

Pankolit hastalığın en ağır tutulum tablosu olup tedaviye daha dirençlidir. Pankolit tablosunda yoğun inflamasyon terminal ileumu da içine aldığında “backwash ileitis” olarak adlandırılır.

Ülseratif kolitin karakteristik bulgusu kolonoskopide kesintisiz ve yüzeysel mukozal inflamasyonun görülmesidir. Kolonoskopik tutulumun şiddetinin belirlenmesinde Rachmilevitz Endoskopik Aktivite İndeksi kullanılabilir (Tablo I).

Ülseratif kolitte hastalık şiddetinin belirlenmesinde birçok skorlama sistemi mevcuttur. Örneğin Truelove-Witts kriterleri kolay hatırlanması bakımından klinik pratikte sık kullanılan bir skorlama sistemidir. Ancak bu sistemde hastanın mevcut klinik durumu ve kolonoskopik bulgularının değerlendirmeye dahil edilmemiş olması bir dezavantajdır (Tablo II).

Mayo skorlama sistemi ise daha karışık olmasına karşın mevcut klinik tabloyu ve kolonoskopik bulguları da değerlendirmeye dahil etmektedir (Tablo III).

Tablo I: Rachmilevitz Endoskopik Aktivite İndeksi

	<u>Skor</u>
1. Granülasyon : yok :	0
var :	2
2. Vasküler görünüm : normal :	0
azalmış :	1
kaybolmuş :	2
3. Frajilite : yok :	0
dokunma ile kanama :	2
spontan kanama :	4
4. Mukozal hasar :	
(mukus, fibrin, eksüda, erozyon, ülser)	
yok :	0
hafif :	2
belirgin :	4

* Toplam skor ≥ 4 : aktif, < 4 : remisyon

Toplam skor 4' ün altında ise kolonoskopik olarak remisyon, 4 veya üzerinde ise aktif ÜK hastalığından bahsedilir (63).

Tablo II: Hastalık aktivitesi için Truelove-Witts kriterleri

Kriterler	Hafif	Orta	Şiddetli
Kanlı dışkılama sayısı	< 4	Hafif ve şiddetli arası	> 6
Nabız/dk	Normal		> 90
Vücut sıcaklığı °C	Normal		> 37.8
Hemoglobin g/dl	Normal		< 10.5
Sedimentasyon mm/ saat	Normal		> 30

Tablo III: Hastalık aktivitesi için Mayo Skorlama Sistemi

Dışkı paterni	Hastanın normal sayıda günlük dışkılaması	0
	Normalden 1-2 fazla	1
	Normalden 3-4 fazla	2
	Normalden \geq 5 fazla	3
Günlük en belirgin rektal kanama	Yok	0
	Yarısından az seferde görülen kan izleri	1
	Çoğu seferde görülen kanama	2
	Bütünüyle kan gelmesi	3
Endoskopi bulguları	Normal veya inaktif kolit	0
	Hafif kolit: Hafif frajilite, eritem, vaskülaritede azalma	1
	Orta kolit: Frajilite, belirgin eritem, vaskülerite kaybolmuş, erozyonlar mevcut	2
	Ağır kolit: Ülserasyon ve kendiliğinden kanamalar	3
Doktorun değerlendirmesi	Normal	0
	Hafif kolit	1
	Orta kolit	2
	Ağır kolit	3
Toplam puan (en yüksek 12 puan)		

2.5.2. Crohn hastalığı

Crohn hastalığında orofarinksten anüse kadar tüm gastrointestinal kanal transmural olarak tutulur. Tutulum şekli; inflamatuvar, fistülizan(penetran) yada fibrostenotik tipte olabilir. Crohn hastalığının klinik belirtileri, ÜC' ye göre çok daha değişkendir ve başta hastalığın tutulum yeri olmak üzere hastaya ve hastalığa ait birçok faktörler birlikte klinik tabloyu belirlemektedir. Klinik çalışmalarda standardizasyon sağlanması açısından Crohn Disease Activity Indeks (CDAI) olarak tanımlanmış olan bir sistem ile hastalığın aktivite indeksi belirlenmektedir (Tablo IV).

CDAI toplamının 150 puanın altında olması hastalığın remisyon dönemini, 150-220 puan arasında olması hafif aktiviteyi, 220-450 puan arasında olması orta aktiviteyi, 450 puanın üzerinde olması ise ağır aktiviteyi ve ciddi hastalık varlığını göstermektedir. Takipler esnasında CDAI değerinde 70 puandan fazla düşüş olması tedaviye yanıt kriteri olarak kabul edilmiştir (64,65). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda 100 puan ve üstü düşüşün daha anlamlı olduğu bildirilmiştir (66,67). Harvey-Bradshaw indeksi ise 1980 yılında, CDAI'nin daha basitleştirilmiş bir hali olarak geliştirilmiştir (68). Crohn hastalığının klinik sınıflamasında ise en güncel olarak Montreal 2003 sınıflaması kullanılmaktadır (69).

Üst gastrointestinal tutulumlu Crohn hastalığı oldukça az görülür. Hastalarda genellikle disfaji, odinofaji, göğüs ağrısı ya da göğüste yanma gibi semptomlar görülür. Gastroduedonal Crohn hastalığında genellikle distal kısımda tutulum söz konusu olup karın ağrısı ve demir eksikliği anemisi sık görülür. İzole jejunal Crohn hastalığı nadirdir ve jejunal tutulum varsa distal ince barsak tutulumu da vardır. İzole kolonik Crohn hastalığı, tüm hastaların %25'inde görülür; bu hastalarda ishal, hematokezya ve karın ağrısı tipik semptomlardır. Bu hastalarda rektal tutulum olması tanı esnasında Ülseratif kolit ile ayırıcı tanı açısından zorluk oluşturmaktadır (70).

Crohn hastalarının %20-40'ında fistülizan/penetran hastalık gelişir. Enteroenterik ya da enterokolonik bir fistül var ise "internal fistül" ; enterokutanöz, rektovajinal ya da perianal bir fistül var ise "eksternal fistül" denir. Fistülizan/penetran Crohn hastalığı, intraabdominal veya perianal abse oluşumuna ya da perforasyona neden olabilir.

Crohn hastalığında anatomik lokalizasyon zaman içinde değişiklik göstermezken hastalığın fenotipi değişim gösterebilir. En sık görülen, inflamatuvar formdan stenotik ya da fistülizan forma dönüşümdür (71).

Tablo IV: Crohn Disease Activity Index (CDAI)

Bir haftadır sıvı veya çok yumuşak dışkılama sayısı	Bir hafta içinde bu şarta uyan günlerin toplam sayısı x 2
Son yedi günlük karın ağrısı durumu (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli)	Son yedi günün ortalaması x 5
Son yedi günlük genel iyilik durumu: (0=iyi, 1=ortalamanın biraz altı, 2=kötü, 3=çok kötü, 4=berbat)	Son yedi günün ortalaması x 7
Crohn hastalığı ile ilgili olduğu varsayılan aşağıdaki hastalık belirti veya semptomlarından herhangi birisinin varlığı: a-Eklem problemleri (Artrit veya artralji) b-Göz problemleri (İris veya üveitis iltihaplanması) c-Cilt veya deri sorunları d-Anal fissür, fistül veya perirektal abse (makat absesi) e-Bağırsakla ilişkili diğer fistül oluşumu f-Son bir hafta içinde ateşin 37 °C nin üstünde artmış olması	Hiçbiri yoksa 0 puan Herbir var olan şık için 20 puan
Son bir haftadır ishal için lomotil veya benzeri ishal kesici ilaç kullanımı	Hayır ise 0 puan Evet ise 30 puan
Batında (karın bölgesi) anormal kütle varlığı (0=yok; 0.4=şüpheli; 1=var)	Yok ise 0 puan şüpheli ise 4 puan var ise 10 puan
Eğer bir hafta içerisinde kan hemogram testi yapıldı ve Hematokrit değeri (Htc): Normal ortalamalar: Erkek için Htc= 47 Kadın için HTC= 42	(Normal ortalama Htc değeri – Şuanda ölçülen Htc değeri) x 6
100 x [sağlıklı bir insanın kilosu – hasta kilosu) / sağlıklı bir insanın kilosu]	
TOTAL PUAN: <150: Remisyonda 150-220: Hafif Aktivite 220-450: Orta Aktivite >450: Şiddetli Aktivite	

2.6. Tanı

İnflamatuvar barsak hastalığında tanı yöntemleri, hastalığın yaygınlığını, aktivitesini ve spesifik komplikasyonlarını belirlemek için kullanılmaktadır. İyi bir anamnez ve fizik muayeneden sonra gaita tetkiki, biyokimyasal testler, üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopik muayenesi, arkasından da histopatolojik değerlendirme ile tanı konulmalıdır. Gerekğinde radyolojik incelemeler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme de yapılabilir. Bu tetkikler arasında İBH tanısı için en değerli tanı aracı kolonoskopi ve işlem sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesidir (3).

2.7. Ayırıcı Tanı

İnflamatuvar barsak hastalıklarının ayırıcı tanısında öncelikli olarak enfeksiyöz ajanlar gözden geçirilmelidir. Shigella, Yersinia, Campylobacter, amip ve Esherichia coli O157:H7 ile gelişen infeksiyonlarda kanlı diyare ile kramplar olur ve Ülseratif kolit ile benzer endoskopik bulgular vardır. İnflamatuvar barsak hastalığındaki diyare ise tipik olarak daha uzun sürelidir ve bu özelliği ile diğer enfeksiyöz tablolardan ayrılır. Amebiasiste ileoçekal bölgede ameboma görülebilir ve Crohn hastalığı ile karışabilir. Uzamış diyaresi olan hastalarda başta giardiazis olmak üzere protozoal hastalıklar da akla gelmelidir (72). İnflamatuvar barsak hastalığının akut alevlenmesinde eğer bir antibiyotik kullanımı varsa psödomembranöz enterokolit akla gelmelidir ve Clostridium difficile toksin-A araştırılmalıdır.

İshalin dominant semptom olarak bulunduğu durumlarda ayırıcı tanıda şu hastalıklar akla gelmelidir (73):

- Gastrointestinal enfeksiyonlar (intestinal tüberküloz, amebiazis, kronik Yersinia enfeksiyonu ve antibiyotiğe bağlı kolit/ Clostridium difficile enfeksiyonu)
- İrritabl barsak sendromu
- Mikroskopik Kolit
- Laktoz intoleransı
- Çölyak Hastalığı
- AIDS
- Fonksiyonel diyare
- Behçet hastalığı
- Adenokarsinom, lenfoma gibi kolonik maligniteler
- C1 esteraz eksikliği, herediter anjioödem

Abdominal ağrı, gastrointestinal kanama ve/veya intestinal ülserasyon olan durumlarda ayırıcı tanıda şu hastalıklar düşünülmelidir:

- İntestinal tüberküloz
- İskemik kolit
- Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlara bağlı (NSAID) enteropati
- Radyasyon koliti
- Arteriovenöz malformasyon
- Kolorektal maligniteler
- Behçet hastalığı

Yapılan tetkikler neticesinde enfeksiyöz nedenler dışlanmış ise ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken hastalıklar şunlardır:

- Anoreksiya/Bulimia Nervoza
- Apandisit
- Çölyak hastalığı
- İlaçlara bağlı kolitler
- Soliter Rektal Ülser Sendromu (SRÜS)
- Diversiyon koliti
- Mikroskopik kolit
- Kollajenöz ve lenfositik kolit
- Eosinofilik kolit
- Divertiküler kolit
- İskemik kolit
- Gıda zehirlenmesi
- İntestinal Motilite bozuklukları
- İrritabl barsak sendromu
- Radyasyon koliti
- Laktoz intoleransı
- Vaskülitler
- Sarkoidoz
- Behçet hastalığı
- Nötropenik kolit

2.8. Laboratuvar Bulguları

İnflamatuvar barsak hastalığı hastalarının değerlendirilmesi klinik, laboratuvar, endoskopik, histopatolojik ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesini gerektiren kompleks bir süreçtir. İnflamatuvar barsak hastalığında laboratuvar bulguları, non-invaziv bir yolla hastalığın tanımlanması, hastalık aktivite derecesinin belirlenmesi, hastalığın seyrinin tahmin edilmesi ve tedaviye yanıtın takibinde yardımcı olmaktadır.

İnflamatuvar barsak hastalığındaki laboratuvar belirteçleri, akut faz proteinleri, fekal ve serolojik belirteçlerdir.

2.8.1. Akut faz reaktanları

C-Reaktif Protein (CRP): C-reaktif protein inflamasyon durumlarında artan bir akut faz reaktanıdır. CRP sentezini esas olarak dolaşımdaki IL-6 düzeyleri, daha az olarak ta IL-1 beta ve TNF-alfa düzeyleri düzenler. Yarılanma süresi 48 saattir, bu yüzden bu reaktan inflamasyonun tanı ve takibinde değerli bir belirteç olmasını sağlar. CRP düzeyi inflamasyonun derecesini tam olarak göstermez, o yüzden tek başına değerlendirilmemelidir (74-76).

Eritrosit Sedimentasyon Hızı: İnflamatuvar barsak hastalığında akut faz cevabının plazma proteinlerinde oluşturduğu değişimin hızlı ve kabataslak ölçümünü sağlar. İlk 24 saatten sonra tekrarlanan sedimantasyon ölçümleri akut faz cevabının güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Trombositler: Trombosit sayısındaki artma hastalık şiddeti ile ilişkilidir. İnflamatuvar barsak hastalarındaki trombositozun nedeni tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen genellikle diğer inflamatuvar hastalıklarda görülebilen non-spesifik bir artış olduğu görüşü benimsenmiştir (77).

Sitokinler: Sitokinler, inflamatuvar süreçte aktive olmuş hücreler tarafından üretilen ve hücreler arasında sinyalizasyonu sağlayan polipeptidlerdir. İnflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiş olan sitokinler IL-6, IL-1beta, TNF-alfa, interferon gama, TGF-beta, IL-8 ve IL-10'dur (78). Kemseke ve ark.'nın (79) yaptığı bir çalışmada Crohn hastalarında IL-6 düzeyinin relapsı öngörmede diğer klinik ve laboratuvar özellikler ile korele olduğu gösterilmiştir. Reinisch ve ark.'nın (80) yaptığı bir çalışmada da IL-6 ekspresyonunun sadece inflamatuvar aktivite ile ilişkili olmayıp, steroid tedavisi esnasında klinik durumu yansıttığı ve relapsı öngördüğü gösterilmiştir. İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda TNF-alfa üretimi artar ve bu nedenle tedavide Anti-TNF ajanlar kullanılabilir (81).

Sitokinlerin İnflamatuvar barsak hastalıklarında tanı ve izlem aşamalarındaki rollerinin tam olarak ortaya çıkması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (82).

Fekal Kalprotektin: En sık kullanılan ve en umut verici proteindir. İnflamatuar barsak hastalığı olan hastalarda 111In ile işaretlenmiş lökositlerin fekal ekskresyonu, fekal belirteçler içinde altın standart olarak kabul edilmektedir (83). Fekal kalprotektin ile bu ekskresyon arasında güçlü bir pozitif korelasyon bulunmuştur, bu da kalprotektinin doğru bir ölçüm aracı olduğunu göstermektedir (84). Sağlıklı bireylerde normal düzeyi <2 mg/l olarak kabul edilmektedir (85).

Fekal S100AI2: Önceden Calgranulin C ya da EN-RAGE olarak ta adlandırılan, kalsiyum bağlayan bir proteindir. Fekal S100AI2 düzeyleri enflamasyon ile korelasyon gösterir, İnflamatuar barsak hastalıklarını İBS gibi non-organik hastalıklardan ayırt etmede %86 duyarlılık, %96 özgüllük gösterdiği bildirilmiştir (86).

Fekal Laktoferrin: Nötrofillerin sekonder granüllerinin major bir komponenti olan demir bağlayan bir glikoproteindir (87). Feçeste intestinal enflamasyon belirteci olarak yararlıdır.

2.8.2. Serolojik belirteçler

ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies): Klasik olarak vaskülitlerde, özellikle de Wegener granülomatozisinde tanı, izlem ve prognostik amaçla kullanılan bir belirteçtir. İndirekt immunofloresans ile 3 tip boyanma paterni gözlenir: 1) s-ANCA: Benekli patern 2)c-ANCA: Sitoplazmik granüler patern 3)p-ANCA: Perinükleer/atipik patern. İnflamatuar barsak hastalıklarında en sık görülen p-ANCA paternidir. Ülseratif kolit hastalarında %20-85 pozitif saptanırken, Crohn hastalarında bu oran %2-28'dir (88,89).

ASCA (Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies): Saccharomyces cerevisiae'nin hücre duvarı komponentine karşı oluşan antikordur. Crohn hastalarının %39-69'unda, ülseratif kolit hastalarının ise 55-15 inde bulunur (90).

Anti-OMP C (Antibody to Outer Membrane Protein): E.Coli'nin dış membran porin C transport proteinine karşı gelişen antikordur. Crohn hastalarının %55'inde bulunur (91). ASCA negatif Crohn hastalarının tanısında yol göstericidir.

Anti-I2 (Antibodies to P.flourences-associated sequence I-2): Saptanması ince barsaktaki perforan hastalıkla uyumluluk gösterir. I2'ye karşı IgA seroreaktivitesi Crohn hastalığında %30-50, Ülseratif kolitte %10, indetermine kolitte %36-42, diğer inflamatuvar gastrointestinal hastalıklarda %19 oranında bulunmuştur (88,91,92).

Pankreatik antikolar: Ekzokrin pankreasa karşı gelişmiş antikorlardır. Crohn hastalığında %30, Ülseratif kolitte %2-6 ve sağlıklı bireylerde %0-25 oranında görülür. Hastalığa spesifik olduğu bildirilmiştir (93).

Flagellin: Farelerin enterik mikrobiyal floralarının immunodominant ve kolitogenik antijenidir. Crohn hastalarının %50'sinde, Ülseratif kolit hastalarının %6'sında görülmektedir (88).

Yeni Antiglikan Antikorlar: Değişik patojenik bakteri ve mantarların hücre duvarındaki karbonhidrat epitoplara karşı görülen antikorlardır. Crohn hastalarında ACCA %21-36, ALCA %18-38, AMCA %28 oranında saptanmıştır (94). Bu belirteçlerden en az birinin pozitif bulunduğu Crohn hastaları %77 özgüllük, %90 duyarlılık ile ülseratif kolitten ayrılır. Tablo 5'te biyolojik belirteçlerin İnflamatuvar barsak hastalıklarında tanısal değerleri gösterilmektedir.

Tablo V: Biyolojik Belirteçlerin Duyarlılık ve Özgüllükleri

Biyolojik belirteçler	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
C-reaktif protein (CRP)	50-100	65-100
Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)	23-85	68-91
Kalprotektin	76-100	83-95
Laktoferrin	78-90	90-98
Anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> antikor (ANCA)	50-70	80-95
Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (p-ASCA)	65-70	80-85

2.9. Endoskopik Bulgular

İnflamatuvar barsak hastalığında endoskopik incelemeler tanı, ayırıcı tanı, hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi, displazi ve kanser gelişiminin saptanmasında en değerli araçtır. Ayrıca biyopsi alınmasında ve polipektomi ile striktürlerin dilatasyonu gibi tedavi amacıyla da kullanılmaktadır.

Ülseratif kolitin en erken endoskopik bulguları normalde rektal mukozada görülen ince vasküler paternin kaybı ve diffüz eritem gelişmesidir. Eriteme sıklıkla mukozal ödem de eşlik eder. Mukoza granüler olabilir ve kolonoskop dokunduğunda kolaylıkla kanar. Hastalık şiddeti arttığında, mukoza herhangi bir müdahaleye gerek olmadan kendiliğinden kanar, yüzeysel küçük ülserasyonlar görülür ve kolonda hastrasyon kaybı ve pseudopolipler görülür. İnflamasyon rektumda başlar, aralıksız olarak proksimale uzanır, arada tutulmamış sağlam barsak alanları içermez. Boylu boyunca tüm mukozada inflamasyon görülür (95).

Crohn hastalığında ise endoskopik olarak birden çok, birkaç milimetre çapında, etrafi ödemli dokunun ince kırmızı bir halesi ile çevrili küçük aftöz ülserler görülür.

Barsak eksenine paralel ve dik yerleşen ülserler, normal mukoza adacıklarını sararak kaldırım taşı görünümü oluştururlar. Derin, geniş ve penetran ülserler normal görünümlü mukoza ile çevrili olabilirler (96).

Crohn hastalığında tutulan alanlar arasında skip area (atlama segmentleri) denilen inflamasyon görülmeyen tamamen normal barsak segmentleri vardır. Rektum tutulumu Crohn hastalığında şart değildir. Crohn hastalığı tutulum yerlerine göre, terminal ileumun tutulduğu ileit, terminal ileum ve kolon segmentleri tutulduğunda ileokolit ve sadece kolon tutulduğunda kolit olarak adlandırılır. Crohn hastalığında tüm gastrointestinal sistem tutulabileceği için üst gastrointestinal sistem endoskopik muayenesi de yapılmalıdır (97).

2.10. Tedavi

İnflamatuvar barsak hastalığının tedavisi düzenlenirken hastalığın Ülseratif kolit ya da Crohn hastalığı olması, hastalığın anatomik lokalizasyonu, süresi, aktivitesi, hastanın tolerabilitesi ve daha önce uygulanan tedavilere verdiği yanıt göz önüne alınmalıdır. Hastalığın durumuna göre genellikle basamaklı tedavi uygulanmaktadır.

Ülseratif kolitte tedavi: Ülseratif kolit tedavisi hastalığın yaygınlığı ve şiddetine göre yapılır. Aktif proktiti ve sol kolon tutulumu olan hastalarda gece uygulanan kortikosteroid lavmanları, rektal 5-ASA suppozituar ve köpük formları ya da 5-ASA lavmanları tercih edilmelidir. Distal kolonun 60 cm'e kadar tutulumu olan hastalarda 5-ASA veya kortikosteroid lavmanları birlikte kullanılabilir. Aynı zamanda lavmanlara ek olarak oral 2-4 gr/gün 5-ASA preparatları da tedaviye eklenebilir. Hafif veya orta şiddette yaygın koliti olan hastalarda tedaviye oral 2-4 gram/gün 5-ASA preparatları veya 3-6 gram/gün sülfasalazin ile başlanabilir. 3-4 hafta içinde bu tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda 40 mg/gün prednizon şeklinde oral kortikosteroid başlanmalıdır. Semptomlar kontrol altına alındıktan sonra, prednizon dozu 1-2 haftada bir 5-10 mg azaltılarak kademeli olarak kesilmelidir (98).

Bu hastalarda tedaviye oral 5-ASA ile devam edilmelidir. Steroide yanıt alınamayan veya steroid tedavisi kesildikten sonra alevlenme görülen hastalarda tedaviye mutlaka bir immunomodulator ajan (azatioprin 1,5-2,5 mg/kg/gün veya 6-merkaptopürin 5mg/kg/gün) eklenmelidir. Eğer immunomodulator ajanlardan da yanıt alınmazsa cyclosporin ve anti-TNF ajanlar kullanılır. Bunlara da cevap alınamayan hastalarda kolektomi düşünülmelidir (98).

Ağır veya fulminan pankoliti olan hastaların tedavisi hastanede yatırılarak planlanmalıdır. Bu hastalara tedavi olarak intravenöz kortikosteroid (hidrokortizon 300 mg/gün, metilprednizon 45-60 mg/gün veya prednizon 60-80 mg/gün) planlanmalıdır.

Yedi-on gün içinde tedaviye yanıt alınamaması durumunda 1-3 mg/kg/gün dozunda intravenöz siklosporin ya da Anti-TNF ilaçlar başlanmalıdır. Intravenöz siklosporine ve Anti-TNF'ye cevap alınamaması durumunda ise hasta kolektomi için cerrahiye verilmelidir. Ağır aktif Ülseratif koliti olan hastalarda toksik megakolon gelişme riski akılda tutulmalıdır (53).

Ülseratif kolitin tedavisinde hemen hemen bütün hastalar oral 5-ASA veya sülfasalazin ile idame tedavisi almalıdırlar. İdame tedavi ile Ülseratif kolitli hastalarda nüks insidansının azaldığı belirtilmiştir. Kortikosteroidlerin idame tedavide yeri yoktur. İdame tedaviye rağmen yılda iki veya daha fazla atak geçiren hastalarda, uzun etkili immünomodülatör ilaçlardan biri (azatioprin, 6-merkaptopürin veya metotreksat) tedaviye eklenmelidir (99,100).

Crohn Hastalığında tedavi: Crohn hastalığında tedavi hastalığın anatomik lokalizasyona, klinik prezentasyonuna ve şiddetine göre yapılmalıdır. Klinik prezentasyon şekli, inflamatuvar, fistülizan ve fibrostenotik tip olmak üzere üç tiptir. İnflamatuvar tip hastalıkta antiinflamatuvar ilaçlar ve antibiyotikler, tek başına veya kombine olarak kullanılabilirler. Antiinflamatuvar ilaçlardan oral 5-ASA preparatları, sulfasalazin ve olsalazin kullanılmaktadır. Tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda kısa süreli kortikosteroidler de eklenebilir. Günümüzde yan etkileri daha az olan yeni steroidler tercih edilmektedir.

Bunlardan en sık olarak kullanılanlar, flutikazon ve özellikle budesoniddir. Crohn hastalığında kısa süreli budesonid kullanımının prednizolon ile aynı etkiye sahip olduğu, mesalaminden ise daha etkili olduğu gösterilmiştir. İleit, kolit veya ileokolit durumu varlığında bu tedavilere rağmen hastalık remisyona girmezse Anti-TNF ajan (infiximab, adalimumab) tedavisi veya cerrahi tedavi düşünülmelidir (101). İnflamatuvar striktürü olan hastalarda intravenöz geniş spektrumlu antibiyotikler ve steroidler ile tedavi düşünülmelidir. Eğer 1 hafta içinde intravenöz kortikosteroid tedavisine cevap alınmaz ise siklosporin, takrolimus veya Anti-TNF tedavisine geçilebilir (102). Fistülizan tip hastalığın tedavisinde metronidazol, siprofloksasin gibi antibiyotikler, 6-merkaptopürin, azatioprin gibi immünomodülatörler ve Anti-TNF ajanlar kullanılabilir. Steroidlerin fistülleri iyileştirmede faydası olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca idame tedavide immünomodülatör ilaçların kullanımının uzun dönemde fistülün iyileşmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. İntravenöz Anti-TNF ilaç kullanımı ile hastaların yaklaşık yarısında histolojik ve endoskopik olarak mukozal iyileşme ile fistülün kapandığı gözlenmiştir (103).

Antibiyotikler, immünomodülatör ilaçlar ve Anti-TNF ilaçlar ile tedavide başarısızlık olması durumunda ise intravenöz siklosporin kullanılmalıdır. Ayrıca fistülizan tip Crohn hastalığında oral takrolimus tedavisinin de etkili olduğu gösterilmiştir (103).

Fibrostenotik tip hastalıkta ise genellikle mekanik tıkanıklık görülür. Bu nedenle fibrostenotik tip Crohn hastalığının tedavisi genellikle cerrahidir.

Crohn hastalığında remisyon sağlandıktan sonra ikinci amaç bu remisyonu uzun süreli olarak sürdürmektir. Sigara içilmesinin nüksleri arttırdığı gösterildiğinden dolayı eğer hasta sigara içiyor ise bırakması önerilir. Sulfasalazin ve mesalaminin idame tedavisinde yararları Ülseratif kolitteki kadar belirgin değildir. Crohn hastalığında remisyonun idamesinde esas olarak Azatioprin ve 6-merkaptopürin etkilidir. Anti-TNF kullanımı, Crohn hastalığında idame tedavinin de seyrini değiştirmiştir (102).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran veya Gastroenteroloji servisinde yatan Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı tanısı almış 150 hasta alındı. Bu hastaların dosyaları taranarak, hastaların demografik özellikleri, hastalıklarının subtipleri, klinik, endoskopik ve laboratuvar özellikleri ve hastalık aktivite indeksleri ile ilgili veriler standart bir forma aktarıldı.

Psikiyatrik hastalık mevcudiyeti ya da kooperasyon bozukluğu bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri tarafımızdan hazırlanan bilgi formuna kaydedildi. Tüm hastaların klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Ülseratif kolitli hastalarda klinik aktivasyonun değerlendirilmesinde Mayo Skorlama Sistemi kullanıldı (Tablo III). Crohn hastalığının klinik aktivitesinin değerlendirilmesi için Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi kullanıldı (Tablo IV). Hastaların hastalık tutulum yerleri mevcut endoskopik ve histopatolojik verilere göre belirlendi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 17.0 (Statistical Package for the Social Science, version 17.0) kullanılarak değerlendirildi.

Hastaların yaşları ortalama, standart sapma değerleri ile, cins ve etiyoloji gibi diğer veriler ise sayı ve yüzde olarak belirtildi. Elde edilen verilerin analiz edilmesinde Ki-Kare testi ve Spearman korelasyonu kullanıldı. Korelasyonun gücü r: 0.00-0.24 ise zayıf, r: 0.25-0.49 ise orta, r: 0.50-0.74 ise güçlü, 0.75-1.00 ise çok güçlü olarak nitelendirilmiştir. Çalışmamızda p değeri <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, 103' ü ÜK, 43' ü CH ve 4' ü de mikst tip İBH tanılı olmak üzere toplam 150 hasta alındı. ÜK tanısı almış hastaların 41' i kadın (%39,8), 62' si erkek (%60,2) olup yaş ortalamaları $51,4 \pm 14,2$ idi. CH tanılı hastaların ise 21' i kadın (%48,8), 22' si erkek (%51,2) olup yaş ortalamaları $49,5 \pm 18$ idi. Mikst tip İBH hastalarının 3' ü kadın (%75), 1' i erkek (%25) olup yaş ortalamaları $63,7 \pm 24,4$ idi (Tablo VI).

Tablo VI: Çalışmaya alınan hastaların tanılara göre dağılımı

Hastalığın Tanısı	n (%)
Ülseratif kolit	103 (% 68,7)
Crohn Hastalığı	43 (% 28,7)
Mikst tip İBH	4 (% 2,6)
Toplam	150 (% 100)

Medeni durum olarak ÜK tanılı hastaların 94' ü evli (%91,3), 9' u bekar (%8,7), CH tanılı hastaların 34' ü evli (%79,1), 9' u bekar (%20,9), mikst tip İBH hastalarının 3' ü evli (%75), 1' i bekar (%25) idi. Eğitim durumu olarak ÜK tanılı hastaların 42'si (%40,8) ilköğretim, 31' i (%30,1) lise, 30' u (%29,1) üniversite mezunu, CH tanılı hastaların 12' si (%27,9) ilköğretim, 21' i (%48,8) lise, 10' u (%23,3) üniversite mezunu, mikst tip İBH hastalarının 2' si (%50) ilköğretim, 2' si (%50) lise mezunu olarak belirlendi. Hastalara ait demografik veriler Tablo VII' de özetlenmiştir.

Tablo VII: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarına ait demografik veriler

Özellik		Ülseratif kolit N (%)	Crohn n (%)	Mikst tip n (%)
Cinsiyet	Kadın	41 (%39,8)	21 (%48,8)	3 (%75)
	Erkek	62 (%60,2)	22 (%51,2)	1 (%25)
Medeni Durum	Evli	94 (%91,3)	34 (%79,1)	3 (%75)
	Bekar	9 (%8,7)	9 (%20,9)	1 (%25)
Eğitim Durumu	İlköğretim	42 (%40,8)	12 (%27,9)	2 (%50)
	Lise	31 (%30,1)	21 (%48,8)	2 (%50)
	Üniversite	30 (29,1)	10 (%23,3)	0 (%0)

Çalışmamıza aldığımız 150 hastanın 76' sında tanı anında tip 2 DM, hipertansiyon, romatoid artrit gibi kronik sistemik bir hastalığın mevcut olduğu gözlemlendi. ÜK hastalarının 51' i (%49,5), CH hastalarının 23' ü (%53,5), Mikst tip İBH hastalarının 2' si (%50) si kronik sistemik bir hastalığa sahipti (Tablo VIII).

Tablo VIII: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında tanı anında sistemik hastalık varlığı

Sistemik hastalık	Ülseratif kolit n (%)	Crohn n (%)	Mikst tip n (%)
Var	51 (%49,5)	23 (%53,5)	2 (%50)
Yok	52 (%51,5)	20 (%46,5)	2 (%50)

Hastalarımızdan ÜK tanılı hastaların 44' ü (%42,7), CH tanılı hastalarımızın 19' u (%44,2), Mikst tip İBH hastalarımızın ise 3' ü (%75) tanı anında akut veya kronik başka bir hastalık nedeni ile ilaç kullanmakta idi.

Çalışmamıza alınan hastalarda ÜK tanılı hastaların 41' i (%39,8), CH tanılı hastaların 15' i (%34,9), mikst tip İBH hastalarının 1' i (%25) sigara kullanmaktaydı. Bu oran alkol kullanımı için sırasıyla 23 (%22,3), 9 (%20,9) olarak bulundu. Mikst tip İBH hastalarında alkol kullanımı mevcut değildi (Tablo IX).

Tablo IX: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında sigara kullanımı

Sigara kullanımı	Ülseratif kolit n (%)	Crohn n (%)	Mikst tip n (%)
Var	41 (%39,8)	15 (%34,9)	1 (%25)
Yok	62 (%60,2)	28 (%65,1)	3 (%75)

Değerlendirilmeye alınan hastaların ilk tanı konduğunda mevcut olan semptomlarına bakıldığında ÜK hastalarının 91' i (%88,3) ishal, 82' si (%79,6) rektal kanama, 79' u (%76,7) karın ağrısı, 27' si (%26,2) tenesmus, 19' u (%18,4) ateş, 7' si (%6,8) inkontinans ile başvurmuş, CH tanılı hastaların ise 42' si (%97,7) karın ağrısı, 22' si (%51,2) ishal, 19' u (%44,2) rektal kanama, 13' ü (%30,2) tenesmus, 9' u (%20,9) ateş, 2' si (%4,7) inkontinans, 2' si ise (%4,7) ileus ile başvurmuştu.

Mikst tip İBH tanılı hastaların ise 4' ü (%100) karın ağrısı, 3' ü (%75) rektal kanama, 2' si (%50) ishal, 2' si (%50) tenesmus, 2' si (%50) inkontinans, 1' i (%25) ateş, 1' i (%25) ileus ile başvurmuştu. Bu veriler Tablo X' de gösterilmiştir.

Tablo X: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında tanı anında gözlenen semptomlar

Tanı Anında Semptomlar	Ülseratif Kolit n (%)	Crohn n (%)	Mikst Tip n (%)
İshal	91 (%88,3)	22 (%51,2)	2 (%50)
Rektal kanama	82 (%79,6)	19 (%44,2)	3 (%25)
Karın Ağrısı	79 (%76,7)	42 (%97,7)	4 (%100)
Ateş	19 (%18,4)	9 (%20,9)	1 (%25)
Tenesmus	27 (%26,2)	13 (%30,2)	2 (%50)
İnkontinans	7 (%6,8)	2 (%4,7)	2 (%50)
İleus	0 (%0)	2 (%4,7)	1 (%25)

ÜK tanılı hastalarda 8 hasta ile %7,8 oranında, CH hastalarda 2 hasta ile %4,7 oranında ve mikst tip İBH hastalarında ise 2 hasta ile %50 oranında birinci derece akrabalarında kolon kanseri bulunmaktaydı (Tablo XI).

Tablo XI: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında birinci derece akrabada kolon kanseri varlığı

Birinci derece akrabada kolon kanseri varlığı	Ülseratif kolit n (%)	Crohn n (%)	Mikst tip n (%)	Toplam İBH n=150
Var	8 (%7,8)	2 (%4,7)	2 (%50)	12 (%8)
Yok	95 (%92,2)	41 (%95,3)	2 (%50)	138 (%92)

Çalışmaya aldığımız hastaların birinci derece akrabalarında İBH olan hasta sayısı ÜK tanılı hastalarda 22 (%21,4), CH tanılı hastalarda 13 (%30,2) idi. Mikst tip İBH tanılı hastalarımızın tümünün birinci derece yakınında İBH mevcuttu (Tablo XII).

Tablo XII: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında birinci derece akrabada İBH varlığı

Birinci derece akrabada İBH varlığı	Ülseratif kolit n (%)	Crohn n (%)	Mikst tip n (%)	Toplam İBH n=150
Var	22 (%21,4)	13 (%30,2)	4 (%100)	39 (%26)
Yok	81 (%78,6)	30 (%69,8)	0 (%0)	111 (%74)

Hastalarımızda lokal komplikasyonlar da araştırıldı. ÜK tanılı 5 hastada (%4,9) fistül, 3 hastada (%2,9) toksik megakolon, 2 hastada (%1,9) kolon kanseri ve 1 hastada (%1) perforasyon saptandı. CH tanılı 6 hastada (%14) fistül, 3 hastada (%7) toksik megakolon, 2 hastada (%4,7) perforasyon ve 1 hastada (%2,3) kolon kanseri gözlemlendi. Mikst tip İBH hastaların ise birinde (%25) perforasyon gelişimi gözlenmiş olup başka bir komplikasyon saptanmadı (Tablo XIII).

Tablo XIII: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında intestinal komplikasyon gelişimi

İntestinal komplikasyon	Ülseratif kolit n (%)	Crohn n (%)	Mikst tip n (%)
Fistül	5 (%4,9)	6 (%14)	0 (%0)
Toksik megakolon	3 (%2,9)	3 (%7)	0 (%0)
Kolon kanseri	2 (%1,9)	1 (%2,3)	0 (%0)
Perforasyon	1 (%1)	2 (%4,6)	1 (%25)
Yok	92 (%89,3)	31 (%72,1)	3 (%75)
Toplam	103 (%100)	43 (%100)	4 (%100)

Kolon kanseri gelişmiş olan hastalara baktığımızda ÜK hastalarının hepsinin pankolitli olduğu, CH hastasının ise kolona lokalize CH olduğu görüldü. Hastalarda kolon kanseri gelişmesi, sırasıyla hastalığın 11,13 ve 16. yıllarındaydı.

Tablo XIV: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında kolon kanseri varlığı

Hastada kolon kanseri	Ülseratif kolit n (%)	Crohn N (%)	Mikst tip n (%)
Var	2 (%1,9)	1 (%2,3)	0 (%0)
Yok	101 (%98,1)	42 (%97,7)	4 (%100)

Hastalar ekstraintestinal tutulum açısından da değerlendirildi. ÜK tanılı 28 hastada (%27,2) ekstraintestinal komplikasyon geliştiği gözlemlendi. Bu hastalardan 16'sında (%15,5) artrit-artralji, 8'inde (%7,8) cilt tutulumu, 4'ünde (%3,9) sklerozan kolanjit geliştiği gözlemlendi. CH tanılı hastaların ise 16' sında gözlenen ekstraintestinal komplikasyonlar sırasıyla 9 hastada (%20,9) artrit-artralji, 5 hastada (%11,6) cilt tutulumu, 2 hastada (%4,7) sklerozan kolanjit şeklindeydi. Mikst tip İBH hastalarının ise 1'inde (%25) artrit-artralji gelişimi gözlenirken 1'inde (%25) sklerozan kolanjit gelişimi gözlemlendi (Tablo XV).

Tablo XV: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında ekstraintestinal komplikasyon gelişimi

Ekstraintestinal komplikasyon	Ülseratif kolit n (%)	Crohn n (%)	Mikst tip n (%)
Artrit-atralji	16 (%15,5)	9 (%20,9)	1 (%25)
Cilt tutulumu	8 (%7,8)	5 (%11,6)	0 (%0)
Sklerozan kolanjit	4 (%3,9)	2 (%4,7)	1 (%25)
Yok	75 (%72,8)	27 (%62,8)	2 (%50)
Toplam	103 (%100)	43 (%100)	4 (%100)

Hastalar tanı anında başlanan medikal tedavilerine göre incelendiğinde ise ÜK tanılı 103 hastanın 20' sine (%19,4) oral metronidazol, 73'üne (%70,9) oral ve/veya lokal mesalazin, 22' sine (%21,4) oral ve/veya lokal steroid, 7' sine (%6,8) oral ve/veya lokal budesonid, 2' sine (%1,9) azatiopurin başlandığı gözlemlendi. CH tanılı 43 hastanın ise 12' sine (%27,9) oral metronidazol, 31' ine (%72,1) oral ve/veya lokal mesalazin, 3'üne (%7) oral

ve/veya lokal steroid, 6' sına (%14) oral ve/veya lokal budesonid, 1' ine (%2,3) azatiopurin başlandığı gözlemlendi.

Tanı anında bu hastalık grubundan da hiçbir hastaya Anti-TNF tedavi başlanmamıştı. Mikst tip İBH tanılı hastalarda ise 1 hastaya (%25) oral metronidazol, 3 hastaya (%75) oral ve/veya lokal mesalazin başlanmıştı (Tablo XVI).

Tablo XVI: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında tanı anında başlanan tedaviler

Tanı anında uygulanan Tedavi	Ülseratif kolit n (%)	Crohn n (%)	Mikst tip N (%)
Metronidazol	20 (%19,4)	12 (%27,9)	1 (%25)
Oral/Lokal Mesalazin	73 (%70,9)	31 (%72,1)	3 (%75)
Oral/Lokal Steroid	22 (%21,4)	3 (%7)	0 (%0)
Oral/Lokal Budesonid	7 (%6,8)	6 (%14)	0 (%0)
Azatiopurin	2 (%1,9)	1 (%2,3)	0 (%0)
Anti-TNF	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)

Klinik ve laboratuvar olarak hastaların ilk medikal tedaviye cevabı incelendiğinde ise ÜK tanılı 103 hastanın 70' inde (%68) tam yanıt (tüm semptom ve bulguların düzelmesi) gözlenmiş, 30 hastada (%29,1) kısmi yanıt gözlenmiş, 3 hastada ise (%2,9) yanıt alınamamıştır. CH tanılı 43 hastanın ise 26' sında (%60,5) tam yanıt gözlenmiş, 17 hastada (%39,5) kısmi yanıt gözlenmiştir. Mikst tip İBH tanılı 4 hastanın ise 2' sinde (%50) tam yanıt gözlenmiş olup 2' sinde de (%50) kısmi yanıt gözlenmiştir. Veriler Tablo XVII' de özetlenmiştir.

Tablo XVII: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında ilk medikal tedaviye cevap

İlk medikal tedaviye cevap	Ülseratif kolit n (%)	Crohn n (%)	Mikst tip n (%)
Tam Yanıt	70 (%68)	26 (%60,5)	2 (%50)
Kısmi Yanıt	30 (%29,1)	17 (%39,5)	2 (%50)
Yanıt Yok	3 (%2,9)	0 (%0)	0 (%0)

Çalışmamızdaki hastaların hastalıkları süresince aldıkları tedavilerin tümüne bakıldığında ise hastalığın herhangi bir döneminde ÜK tanılı 103 hastanın 41' i (%39,8) oral metronidazol, 88' i (%85,4) oral ve/veya lokal mesalazin, 42' si (%40,8) oral ve/veya lokal steroid, 19' u (%18,4) oral ve/veya lokal budesonid, 27' si (%26,2) azatiopurin, 1'i (%1) Anti-TNF tedavisi almış olarak bulundu.

CH tanılı 43 hastanın ise 27'si (%62,8) oral metronidazol, 40' ı (%93) oral ve/veya lokal mesalazin, 18'i (%41,9) oral ve/veya lokal steroid, 16'sı (%37,2) oral ve/veya lokal budesonid, 11' i (%25,6) azatiopurin, 8' i (%18,6) Anti-TNF tedavisi almış olarak bulunmuş iken mikst tip İBH tanılı 4 hastanın 2' si (%50) oral metronidazol, 3' ü (%75) oral ve/veya lokal mesalazin, 2'si (%50) oral ve/veya lokal steroid, 1'i (%25) oral ve/veya lokal budesonid, 1' i (%25) azatiopurin, 1' i (%25) Anti-TNF tedavisi almış olarak saptandı. Hastalara ait veriler Tablo XVIII' te gösterilmiştir.

Tablo XVIII: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında hastalık süresince uygulanmış tedaviler

Hastalık Boyunca Uygulanan Tedavi	Ülseratif kolit n (%)	Crohn n (%)	Mikst tip N (%)
Metronidazol	41 (%39,8)	27 (%62,8)	2 (%50)
Oral/Lokal Meselazin	88 (%85,4)	40 (%93)	3 (%75)
Oral/Lokal Steroid	42 (%40,8)	18 (%41,9)	2 (%50)
Oral/Lokal Budesonid	19 (%18,4)	16 (%37,2)	1 (%25)
Azatiopurin	27 (%26,2)	11 (%25,6)	1 (%25)
Anti-TNF	1 (%1)	8 (%18,6)	1 (%25)

Çalışmamızdaki hastaların tanı anında hastalık aktivite indekslerine göre dağılımlarını incelemek için ÜK hastalarında ÜK MAYO indeksi, CH hastalarında ise CDAI yöntemi kullanıldı. ÜK tanılı 103 hastanın incelenmesi sonucunda 42 hasta (%40,8) remisyonda, 47 hasta (%45,6) aktif, 14 hasta ise (%13,6) şiddetli hastalık varlığı olarak değerlendirildi (Tablo XIX).

Tablo XIX: ÜK hastalarının MAYO indeksine göre dağılımı

ÜK MAYO İndeksi	Ülseratif kolit n (%)
<2 Remisyonda	42 (%40,8)
>6 Aktif	47 (%45,6)
>10 Şiddetli	14 (%13,6)
Toplam	103 (%100)

CH hastalarında ise değerlendirilme CDAİ' ne göre yapıldı. Buna göre 43 hastanın 16'sı (%37,2) hafif aktivitede, 16'sı (%37,2) orta aktivitede, 11'i ise (%25,6) şiddetli hastalık aktivitesinde saptandı (Tablo XX).

Tablo XX: CH hastalarının CDAİ' ne göre dağılımı

CH CDAİ	Crohn Hastalığı n (%)
Hafif Aktivite 150-220	16 (%37,2)
Orta Aktivite 220-450	16 (%37,2)
Şiddetli Aktivite >450	11 (%25,6)
Toplam	43 (%100)

Hastalar tanılarına göre anemi varlığı açısından incelendiğinde ÜK tanılı 103 hastanın 66'sında (%64,1) , CH tanılı 43 hastanın %22' sinde (%51,2), mikst tip İBH tanılı 4 hastanın ise 2'sinde (%50) anemi saptandı (Tablo XXI).

Tablo XXI: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında anemi varlığı

Anemi varlığı*	Ülseratif kolit n (%)	Crohn n (%)	Mikst tip n (%)
Var	66 (%64,1)	22 (%51,2)	2 (%50)
Yok	37 (%35,9)	21 (%48,8)	2 (%50)

*Anemi: erkek<Hb:13,5 gr/dl, kadın<Hb:12,0 gr/dl.

Hastalarımızda biyokimyasal parametreler de değerlendirildi. AST/ALT yüksekliği 7 (% 6,8) ÜK hastasında, 2 (%4,7) CH hastasında saptanırken, mikst tip İBH hastalarının ise hiçbirinde AST/ALT yüksekliği saptanmadı. Laboratuvar olarak kolestaz bulgularına bakıldığında 11 (%10,7) ÜK, 2 (%4,7) CH hastasında kolestaz bulguları saptandı. Aynı hastalar hipoalbüminemi açısından incelendiklerinde ise 10 (%9,7) ÜK, 10 (%23,3) CH ve 1'inde (%25) mikst tip İBH hastasında hipoalbüminemi saptandı (Tablo XXII).

Tablo XXII: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında AST/ALT yüksekliği, kolestaz bulguları ve hipoalbüminemi sıklığı

	Ülseratif kolit n (%)	Crohn n (%)	Mikst tip n (%)
AST/ALT yüksekliği*	7 (% 6,8)	2 (%4,7)	0 (%0)
Kolestaz**	11 (%10,7)	2 (%4,7)	0 (%0)
Hipoalbüminemi***	10 (%9,7)	10 (%23,3)	1 (%25)

*ALT: 0-35 U/L, AST: 0-35 U/L **Laboratuvar olarak ALP >147 IU/L GGT>50 IU/L D.bilirubin>1.0 IU/L ***Albümin: 3,4-5,4 g/dl

Westergren yöntemine göre sedimantasyonun alt sınır değeri, 50 yaş altındaki erkekler için 15 mm/saat, 50 yaş üzerindeki erkek için 20 mm/saat olarak alındı. Bu değer, 50 yaş altındaki kadınlar için 20 mm/saat, 50 yaş üzerindeki kadınlar için ise 30 mm/saat olarak alındı. ÜK tanılı hastaların 35' inde (%34) sedimantasyon değeri normal, 68'inde (%66) yüksek saptandı. 68 hastanın 19' unda (%18,4) ise sedimantasyon değeri 50 mm/saatin üzerindeydi.

ÜK tanılı hastaların hastalık aktivite indekslerine göre sedimantasyon değerlerine bakıldığında ise MAYO skoru <2 olan, remisyonda kabul edilen 42 hastanın 33' ünde (% 78,6) sedimantasyon değerleri normal, 9' unda (%21,4) sedimantasyon değerleri yüksek; MAYO skoru >6 olan, aktif evrede kabul edilen 47 hastanın 2'sinde (%4,3) sedimantasyon değerleri normal, 45' inde (%95,8) sedimantasyon değerleri yüksek, bu 45 hastanın 14' ünde (%29,8) ise 50 mm/saat' in üzerinde saptandı.

MAYO skoru >10 olan şiddetli evrede kabul edilen 14 hastanın tümünde sedimantasyon değeri yüksek saptandı, bu hastalar arasından 5 hastada (%35,7) ise bu değer 50mm/saat' in üzerinde idi (Tablo XXIII).

Tablo XXIII: Ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivite indeksine göre sedimantasyon değerleri

Sedimantasyon	<2 remisyonda n (%)	>6 aktif n (%)	>10 şiddetli n (%)
Normal	33 (% 78,6)	2 (%4,3)	0 (%0)
Yüksek*	9 (%21,4)	45 (%95,7)	14 (%100)

*p=0,0001

Crohn hastaları sedimantasyon değerlerine göre incelendiğinde ise 43 hastanın 19' unda (%44,2) sedimantasyon değeri normal, 24'ünde (%55,8) yüksek saptandı. Bu 24 hastanın 12' sinde (%27,9) ise sedimantasyon değeri 50 mm/saat' in üzerinde idi. CH tanılı hastaların hastalık aktivite indekslerine göre sedimantasyon değerlerine bakıldığında ise CDAİ 150-220 olan hafif-orta şiddetli 16 hastanın 13' ünde (% 81,3) sedimantasyon değerleri normal, 3' ünde (%18,7) sedimantasyon değerleri yüksek, CDAİ 220-450 arasında olan 16 hastanın 3' ünde (%18,7) sedimantasyon değerleri normal, 13' ünde (%81,3) sedimantasyon değeri yüksek saptandı. Bu hastalardan 9' unun (%56,3) sedimantasyon değeri 50 mm/saat' in üzerinde idi.

CDAİ 450' nin üzerinde olan şiddetli evrede kabul edilen 11 hastanın 3' ünde (%27,3) sedimantasyon değeri normal saptanmış iken 8' inde (%72,7) sedimantasyon değeri yüksek saptandı. Bu 8 hastadan 3' ünün (%27,3) sedimantasyon değeri ise 50mm/saat' in üzerinde idi (Tablo XIV).

Tablo XIV: Crohn Hastalarında hastalık aktivite indekslerine göre sedimantasyon değerleri

Sedimantasyon	Hafif Aktivite n (%)	Orta Aktivite n (%)	Şiddetli Aktivite n (%)
Normal	13 (% 81,3)	3 (%18,7)	3 (%27,3)
Yüksek	3 (%18,7)	13 (%81,3)	8 (%72,7)

p=0,001

Hastaların CRP değerleri hastalık aktivite indekslerine göre sınıflandırıldığında, ÜK tanılı 103 hastada MAYO skoru <2 olan, remisyonda kabul edilen 42 hastanın 38'inde (% 90,5) CRP değeri normal, 4'ünde (%9,5) yüksek olarak saptandı. MAYO skoru >6 olan, aktif evrede kabul edilen 47 hastanın 16' sında ise (%34) CRP değerleri normal, 31'inde (%66) yüksek saptandı. MAYO skoru >10 olan, şiddetli evrede kabul edilen 14 hastanın 3' ünde (%21,4) CRP değerleri normal, 11' inde (%78,6) yüksek olarak saptandı (Tablo XXV).

Tablo XXV: Ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivite indeksine göre CRP değerleri

CRP değeri	<2 Remisyonunda n (%)	>6 Aktif n (%)	>10 Şiddetli n (%)
Normal	38 (% 90,5)	16 (%34)	3 (%21,4)
Yüksek	4 (%9,5)	31 (%66)	11 (%78,6)

*CRP: 0-6 mg/L p=0,001

CH tanılı hastalar CRP değerlerine göre incelendiğinde ise 43 hastanın 15' inde (%34,9) CRP değeri normal, 28' inde (%65,1) yüksek saptandı. CH tanılı hastaların hastalık aktivite indekslerine göre CRP değerlerine bakıldığında ise CDAİ 150-220 olan hafif-orta şiddetli 16 hastanın 14' ünde (% 87,5) CRP değerleri normal, 2' sinde (%12,5) CRP değerleri yüksek, CDAİ 220-450 arasında olan 16 hastanın 1' inde (%6,3) CRP değeri normal, 15' inde (%93,7) CRP değeri yüksek saptandı. CDAİ 450' nin üzerinde olan şiddetli evrede kabul edilen 11 hastanın ise tümünde CRP değeri yüksek olarak saptandı (Tablo XXVI).

Tablo XXVI: Crohn hastalarında hastalık aktivite indeksine göre CRP değerleri

CRP değeri*	Hafif Aktivite n (%)	Orta Aktivite n (%)	Şiddetli Aktivite n (%)
Normal	14 (% 87,5)	1 (%6,3)	0 (%0)
Yüksek	2 (%12,5)	15 (%93,7)	11 (%100)

*CRP: 0-6 mg/L p=0,001

Mikst tip İBH tanılı 4 hastanın ise 2' sinin (%50) CRP değeri normal ve 2' sinin (%50) CRP değeri ise yüksek saptandı. Bu hastalardan CRP değeri yüksek olanlar sedimantasyon değeri yüksek olan hastalar ile aynı hastalar idi.

CEA değerlerine bakılan 103 ÜK hastasının 97' sinde (%94,2) CEA değeri normal, 6'sında (%5,8) CEA değeri yüksek bulundu. CH tanılı 43 hastanın 38' inde (%88,4) CEA değeri normal iken, 5 hastada (%11,6) yüksek bulundu. Mikst tip İBH hastalarının ise tümünde CEA değerleri normal sınırlardaydı (Tablo XXVII).

Tablo XXVII: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında CEA değeri

CEA değeri*	Ülseratif Kolit n (%)	Crohn Hastalığı n (%)	Mikst tip İBH n (%)
Normal	97 (%94,2)	38 (%88,4)	4 (%100)
Yüksek	6 (%5,8)	5 (%11,6)	0 (%0)

*CEA: 0-5 ng/ml

Hastalar CA 19-9 değerlerine göre incelendiğinde ise ÜK tanılı hastaların 100' ünde (%97,1) CA 19-9 değeri normal sınırlarda iken, 3 hastada (%2,9) CA 19-9 değerleri yüksek saptandı. CH tanılı hastaların 41' inde (%95,3) CA 19-9 değeri normal iken 2 hastada (%4,7) CA 19-9 değeri yüksek saptandı. Mikst tip İBH hastalarının ise tümünde CA 19-9 değeri normal sınırlardaydı (Tablo XXVIII).

Tablo XXVIII: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve mikst tip İBH hastalarında CA 19-9 değeri

CA 19-9 değeri	Ülseratif Kolit n (%)	Crohn Hastalığı n (%)	Mikst tip İBH n (%)
Normal	100 (%97,1)	41 (%95,3)	4 (%100)
Yüksek	3 (%2,9)	2 (%4,7)	0 (%0)

* CA 19-9: 0-2 U/ml

5. TARTIŞMA

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda bölgeler arasında farklılık göstermekle beraber ÜK insidansı 4,4/100.000 kişi/yıl, CH insidansı 2,2/100.000 kişi/yıl bulunmuştur (8). Bizim çalışmamıza alınan 150 hastanın ise 103'ü (%68,7) ÜK, 43'ü (%28,7) ise CH olarak saptanmıştır. Bu değerler ülkemizin epidemiyolojik verileri ile örtüşmektedir. Normalde literatürde %10-15 oranında görüldüğü söylenen Mikst tip İBH hastaları ise çalışmamızda 4 hastada gözlenmiş olup %2,6 oranındadır (1).

Hastalık ilk pikini 15-25 yaş arasında, ikinci pikini ise 55-65 yaşları arasında yapmaktadır. Ülkemizde yapılan 20 merkezli bir çalışmada İBH olanlarda 20-30 ve 50-70 yaşlarda iki pik gösteren bir yaş dağılımı saptanmıştır (50). Çalışmamızda ÜK için tanı yaşı ortalaması 51,4±14 iken CH için bu oran 49,5±18 ve mikst tip İBH hastalarında ise 63,7±24,4 olarak saptanmıştır.

Cinsiyet olarak ele aldığımızda ÜK'nin erkeklerde, CH'nin ise kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Kadınlarda özellikle geç adölesan ve erken erişkinlik döneminde hastalığın fazla görülmesi, hastalığın ortaya çıkışında hormonal faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (46). Ülkemizde ise erkek/kadın oranı ÜK için 1.2/1, CH için 1.6/1 oranında saptanmıştır (62). Yakın zamanlı yapılan çok merkezli bir çalışmada ise hem ÜK, hem de CH için bu oran 1.3/1 olarak bildirilmiştir (50). Bizim çalışmamızda ÜK için E/K oranı 1.5/1 iken CH için 1/1 ve mikst tip İBH için 3/1 olarak saptanmıştır.

Hem ÜK, hem de CH yüksek sosyoekonomik durumdaki bireylerde daha sık görülmektedir. Bu durum "hijyen hipotezi" olarak açıklanabilir (57). Bizim çalışmamızda ÜK' li hastaların % 40,8'i ilköğretim, %30,1'i lise ve %29,1'i üniversite mezunuydu. Bu oranlar CH' da sırasıyla %27,9, %48,8 ve %23,3 idi. Mikst tip İBH hastalarının yarısı ilköğretim, yarısı ise lise mezunuydu.

İnflamatuvar barsak hastalıklarının sistemik semptomları arasında ateş, kilo kaybı, terleme, iştahsızlık ve artraljiler sayılabilir. İshal, kramp ve karın ağrısı gastroduedonal bölge dışındaki tüm Crohn hastalıklarının ortak belirtileridir. Gastroduedonal bölgedeki Crohn hastalığında ise iştahsızlık, bulantı ve kusma daha yaygındır (40). Çalışmamızda ÜK hastalarının %79,6, CH hastalarının ise %51,2' sinde ishal vardı. ÜK hastalarımızın %88,3' ünde, CH hastalarımızın %44,2' sinde ve mikst tip İBH tanılı hastalarımızın ise %25' inde rektal kanama vardı. İBH' nda sıklıkla görülen diğer bir semptom ise karın ağrısı olup bizim ÜK tanılı hastalarımızın %76,7 sinde, CH tanılı hastalarımızın %97,7' sinde ve mikst tip İBH tanılı hastalarımızın tümünde görülmüştür.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda İBH' nda en sık görülen ilk 3 semptom bizim hastalarımızda ishal, rektal kanama ve karın ağrısı şeklindedir. İBH' nda klinik prezentasyonlarla ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda 1397 hastanın dahil edildiği bir çalışmada en sık görülen semptomlar; %96 oranında rektal kanama, %93 oranında diyare, %55 oranında karın ağrısı olarak bildirilmiştir (104). Uzakdoğuda 3100 İBH hastası ile yapılan başka bir çalışmada ise en sık görülen semptom %67 oranında karın ağrısı ve %48 oranında kanlı ishal olarak belirtilmiştir (105). Ülkemizde yakın tarihte yapılan bir çalışmada, İBH' lı hastalarda en sık görülen semptomlar; ÜK hastalarında 91,2 oranında rektal kanama ve/veya kanlı ishal ve CH hastalarında % 81,4 oranında görülen karın ağrısıdır (62). Bulgularımız ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlarla benzerdir.

Sigara içiminin hücrel ve humoral immün sistemi etkilediği ve kolondaki mukus salgısını arttırdığı gösterilmiştir. Nikotinin, IL-10 üretimini engelleyerek Th2 fonksiyonları üzerine inhibitör etki gösterdiği kabul edilmektedir. Crohn hastalığında ise sigara içimi risk artırıcı bir etki göstermektedir. Ayrıca sigara içimi bu hastalıklarda medikal tedaviye yanıtı da azaltmaktadır (14-16). ÜK' li hastalarımızın %39,8' i ve CH' li hastalarımızın % 34,9'u sigara kullanmaktaydı. Çalışmamızda ÜK ve CH arasında sigara içimi açısından fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

İBH' nin ortaya çıkmasında genetik faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir (19-20). Birinci derece akrabalarında İBH görülme sıklığı çalışmamızda ÜK hastalarında %21,4, CH hastalarında %30,2, mikst tip İBH hastalarında ise %100 oranında bulunmuştur. Kuzey Amerika'da ve Avrupa'da yapılan çalışmalarda ÜK tanılı hastaların kardeşlerinde ÜK görülme oranı %7-17 olarak bulunmuştur. Anne, baba ve ikinci derece akrabalarda hastalık gelişme riski ise daha düşüktür. Monozigotik ikizlerde ise %6-16 oranında konkordans hastalık görülme oranı bildirilmiştir (106). CH' da ise birinci derece akrabalarında hastalığın ortaya çıkma riski normal popülasyona göre 14-15 kat fazla bulunmaktadır (38). Monozigotik ikizlerde konkordans oranı ise CH' nda %44-58 oranındadır (106).

Birinci derece akrabalarında kolon kanseri görülme sıklığı çalışmamızda ÜK tanılı hastalarda %7,8, CH tanılı hastalarda %4,7 ve mikst tip İBH tanılı hastalarda %50 oranında bulunmuştur. Ailesinde kolon kanseri bulunan ÜK tanılı hastalarda kanserin daha sık görülmesi genetik faktörlerin önemini göstermektedir (107). İsveç' te yapılan bir çalışmada, ailesinde sporadik kolorektal kanser bulunan ülseratif kolitli hastalarda riskin 2 kat arttığı gösterilmiştir (108). İngilterede yapılan benzer bir çalışmada ise riskin 5 kat arttığı saptanmıştır (109).

Hastalarımızda oluşan intestinal komplikasyonlar incelendiğinde ise ÜK tanılı hastalarımızın %4,9' unda fistül, %2,9' unda toksik megakolon, %1,9' unda kolon kanseri geliştiği gözlemlendi. CH hastalarında ise %14 oranında fistül, %7 oranında toksik megakolon, %2,3 oranında kolon kanseri gelişimi gözlemlendi. Yapılmış çalışmalarda fistül görülme oranları ÜK hastalarında %14, CH hastalarında ise %30 olarak belirtilmiştir (110). CH transmural enflamasyonla karakterize olduğundan, gastrointestinal kanal ile komşuluğu olan tüm yapılara doğru fistül gelişme eğilimi mevcuttur. Bu yüzden CH' nda fistül görülme oranı ÜK' e göre daha fazladır. Bizim çalışmamızda da %4,9 a karşın %14 gibi bir oranla CH hastalarında fistül gelişimi ÜK hastalarına göre daha sık olarak gözlemlenmiştir. Toksik megakolon görülme oranları ise ÜK için %5, CH için %1-2 oranında olarak belirtilmiştir (111). Toksik megakolon tanı konmamış İBH hastalarında, tedavi altındayken ya da tedaviye direnç durumlarında gelişebilmektedir. Akut ciddi kolitli hastaların yaklaşık %5' i toksik dilatasyonla hastaneye başvurmaktadır (112). Bizim hastalarımızda toksik megakolon gelişimi oranının bu kadar yüksek saptanması, hastanemize genel olarak bölgenin komplike vakalarının sevk edilmesi ve CH tanılı hasta sayımızın az olması ile açıklanabilir.

Hastalarımız kolon kanseri gelişimi açısından ele alındıklarında, ÜK tanılı 2 hastada ve CH tanılı 1 hastada kolon kanseri geliştiği gözlemlendi. Kolon kanseri gelişen ÜK hastalarının her ikisi de pankolitli ve 50 yaşın üzerinde idi. Kolon kanserinin hastalıklarının 11. ve 13. yılında ortaya çıktığı gözlemlendi. CH tanılı hastada ise hastalığın kolona lokalize olduğu, 50 yaşın üzerinde olduğu ve hastalığın 16. yılında olduğu gözlemlendi. İBH' nda genel popülasyona göre yaşam boyu kolon kanseri gelişme riskinde artış olduğu bilinmektedir (108). Bu risk büyük ölçüde hastalığın süresi ve yaygınlığı ile ilişkilidir (107). İBH hastalarında kolon kanseri gelişme riski yaklaşık %5 iken, hastalığın 10. yılında %2, 20. yılında %8 ve 30. yılında %18 düzeyindedir (114). Öte yandan titiz şekilde yapılan kolonoskopik takibin kolon kanseri riskini azaltabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (115). Literatür bilgileri ve yapmış olduğumuz çalışma sonuçları eşliğinde 10 yıldan daha uzun süreli, pankolit tutulumlu ve ailesinde kolon kanseri öyküsü bulunan hastaların kolon kanseri açısından düzenli olarak taranması gerektiğini söyleyebiliriz.

İBH' nda ekstraintestinal tutulumla giden klinik durumlar kimi zaman ilk bulgu ya da şikayet olurken, kimi zaman altta yatan hastalıktan daha ciddi oranda morbiditeye neden olabilmektedir. Barsak dışı tutulum, göz, deri, ağız, eklem, biliyer traktus başta olmak üzere tüm organ sistemlerini etkileyebilir. Bu tutulumlar hastalığın aktif olduğunun göstergesidir. İBH hastalarının %20-40' unda en az bir ekstraintestinal tutulum olduğu gösterilmiştir (116).

Bunlar karşımıza oral aft, eritema nodosum, büyük eklem artriti ve episklerit şeklinde de çıkabilir. Pyoderma gangrenozum, primer sklerozan kolanjit (PSK), ankilozan spondilit, üveit, böbrek ve safra taşları hastalığın sessiz dönemlerinde de ortaya çıkabilir (4). Çalışmamızda 46 (%30,6) hastada ekstraintestinal tutulum saptandı. Evans ve arkadaşlarının (117) yaptığı çalışmada İBH olan hastaların yaklaşık %30' unda seronegatif spondilartropati saptandığı gözlemlendi. Yapılan bir başka geniş bir retrospektif çalışmada ise artrit-artralji değerlendirildiğinde ÜK ve CH için oranlar sırasıyla %16 ve %33 olarak bulunmuştur (118). Bizim hastalarımızda artrit-artralji oranları ÜK tanılı hastalarda %15,5 iken CH tanılı hastalarımızda %20,9 idi. Eritema nodozum ve pyoderma gangrenozum İBH hastalarında en sık görülen cilt tutulumu şekilleridir. Bu iki lezyon İBH hastalarının %2-34'ünde görülmektedir (119). Bu oran bizim hastalarımızda ÜK ve CH için sırası ile %7,8 ile %11,6 şeklinde idi. Primer sklerozan kolanjit, İBH ile ilişkili hepatobiliyer komplikasyonlar arasında önemi en fazla olanıdır. İBH' nda hepatobiliyer komplikasyonlar diğer komplikasyonların aksine, barsaktaki inflamasyonun aktivitesinden bağımsız olarak görülür. Yapılan çalışmalarda İBH olan hastalarda PSK görülme oranı %1,4-7,5 olarak bulunmuştur (120). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bu oran ÜK hastalarında %2,3, CH hastalarında %3,6 oranında bulunmuştur (125). Bizim hastalarımızda bu oran ÜK hastalarında %3,9, CH hastalarında %4,7 oranında bulunmuştur. Bulgularımız literatür verileri ile uyumludur.

Ülseratif kolitte hastalık şiddetinin belirlenmesinde mayo skorlama sistemi kullanılabilir. ÜK tanılı 103 hastanın incelenmesi sonucunda hastalarımız; 42 (%40,7) hasta remisyonda, 47 (%45,6) hasta aktif ve 14 (%13,5) hasta ise şiddetli olarak değerlendirildi. CH tanılı hastalarda hastalık şiddetinin belirlenmesinde ise CDAI yöntemi kullanıldı. 43 hastanın 16'sı (%37,2) hafif-orta şiddette, 16'sı (37,2) orta-şiddetli, 11'i (%25,6) şiddetli hastalık evresinde saptandı.

Hastalarımız laboratuvar parametreleri açısından da incelendi. Tanı anında anemi varlığı açısından incelendiğinde ÜK tanılı hastaların %64,1' inde, CH tanılı hastaların %51,2' sinde anemi olduğu saptandı. Yapılan çalışmalar ışığında İBH olan hastaların %80' inde demir ve vitamin B12 eksikliği olduğu bilinmektedir. Demir eksikliği ÜK' te, vitamin B12 eksikliği ise CH' da daha sık görülmektedir (121). İBH hastalarının çoğunda demir eksikliğinin kronik kan kaybı ve beslenme bozukluğu sonucu olduğu bilinmektedir. Terminal ileum tutulumu olan veya terminal ileumun rezeke edildiği hastalarda vitamin B12 eksikliği de sıktır (122). ÜK ve CH hastaları arasında anemi varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. (ÜK için $p=0,232$, CH için $p=0,517$).

İBH hastalarında aktif barsak inflamasyonu, akut faz reaksiyonu ve lökositlerin barsağa migrasyonu ile ilişkilidir. Bu reaksiyon sonucunda serumda CRP ve dışkıda fekal kalprotektin gibi akut faz proteinleri artar. Fekal kalprotektin gibi inflamasyon belirteçlerinin ülkemizde her merkezde yaygın olarak çalışılmamasından dolayı plazma akut faz protein konsantrasyonlarının indirekt ölçümü olarak eritrosit sedimentasyon hızı da kullanılmaktadır. İlk 24 saatten sonra ölçülen sedimentasyon değeri hastalığın akut faz cevabının güvenilir bir göstergesidir.

Çalışmamızda ÜK hastalarında hastalık aktivite indeksine göre sedimentasyon değerleri incelendiğinde, hastalık aktivite indeksi 10'un üzerinde olan şiddetli evredeki hastaların %100'ünde sedimentasyon değeri yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda sedimentasyon ile hastalık aktivite indeksi şiddetli korelasyon göstermekteydi ($p=0,001$). CH hastalarında hastalık aktivite indeksine göre sedimentasyon değerleri incelendiğinde ise şiddetli evredeki hastaların %72,7'inde sedimentasyon değerinin yüksek olduğu gözlenmektedir. Bulgularımız Sachar ve ark. nın (123) yaptıkları çalışmanın sonuçları ile benzer bulunmuştur ve literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda ÜK hastalarında hastalık aktivite indeksine göre CRP değerleri incelendiğinde, hastalık aktivite indeksi 10'un üzerinde olan şiddetli evredeki hastaların %78,6'ında CRP değeri 6 mg/L'nin üzerindedir. Çalışmamızda CRP ile hastalık aktivite indeksi korelasyon göstermekteydi ($p=0,001$). Ancak çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz verilerde dikkat çeken önemli bir nokta da ÜK tanılı hastalarda şiddetli evrede olsa bile %21,4 oranında hastada CRP değerinin normal bulunmasıdır. Florin T. ve ark. (124) tarafından 2006 yılında yayımlanan ve Vermeire S. ve ark. (75) tarafından 2004 yılında yayımlanan çalışmalar sonucunda CRP düzeyinin inflamasyonun derecesini her zaman tam olarak göstermediği, ancak belirli bir inflamasyon düzeyi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz %21,4 oranında normal CRP değeri de göstermektedir ki, değerli bir belirteç olmakla beraber CRP tek başına hastalık aktivitesinin tanı ve takibinde yetersiz kalabilmektedir. CH hastalarında hastalık aktivite indeksine göre CRP değerleri incelendiğinde ise şiddetli evredeki hastaların %100'ünde CRP değerinin yüksek olduğu gözlenmektedir. Florin T. ve ark. (124) tarafından yapılan çalışmada aktif evrede olmasına rağmen normal CRP düzeyi saptanan hastaların her zaman sadece ileumu tutan pür-ileal CH tipinde olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda aktif hastalık evresinde olmasına rağmen normal CRP değerine sahip hasta olmaması sadece ileumu tutan CH tanılı hasta olmaması ile açıklanabilir.

Hastalarımız serum CEA değerleri açısından da incelendiğinde hastalık Şiddeti ile CEA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (ÜK için $p=0,456$, CH için $p=0,187$). Rule ve ark. (125) tarafından yapılan çalışmada da serum CEA düzeyleri ile hem ÜK hem de CH hastalarında incelenmiş ve hastalık aktivitesi ya da kanser risk ile ilişkili bulunmamıştır. Bulgularımız Rule ve ark. (125) alışmaları sonuçlarıyla benzer bulunmuştur.

Hastalarımızda hastalık Şiddeti ile serum CA 19-9 değerleri arasında da istatistiksel olarak fark bulunmadı. (ÜK için $p=0,164$, CH için $p=0,324$).

6. SONUÇLAR

- İBH' lıların %68,7' si ÜK, %28,7' si CH, %2,6' sı mikst tip İBH hastasıdır.
- Erkek/kadın oranı ÜK için 1.5/1, CH için 1/1' dir.
- ÜK hastalarının %88,3' ünde rektal kanama, %79,6'sında ishal, %76,7'sinde karın ağrısı; CH hastalarının %51,2' sinde ishal, %44,2' sinde rektal kanama, %97,7' sinde ise karın ağrısı vardı.
- Çalışmamızda İBH' da tanı anında en sık saptanan ilk 3 semptom ishal, rektal kanama ve karın ağrısıydı.
- İBH' lı hastalarımızın birinci derece akrabalarda İBH görölme sıklığı ÜK' lılarda %21,4, CH' de ise %30,2 olarak bulundu.
- İBH' lı hastalarımızın birinci derece yakınlarında kolon kanseri görölme sıklığı ÜK' da %7,8, CH' de ise %4,7 bulundu.
- Çalışmamızda pankolitli, hasta yaşı >50 ve hastalık yaşı ise 11 yılın üzerinde olanlarda kolon kanserinin olduğunu saptadık.
- Hastalarımızda %30,6 oranında ekstraintestinal tutulum saptandı. En sık görölün ekstraintestinal semptom artrit ve artralji olup ÜK' da %15,5, CH' da %20,9 oranında saptandı.
- Hastalık aktivitesi değerlendirildiğinde ÜK' lı hastalarımızın %13,6' sında ve CH hastalarımızın ise %25,6' sında Şiddetli hastalık aktivitesi mevcuttu.
- Hastalık aktivitesi ile CEA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).
- Remisyonadaki ÜK' lıların %90,5' inde ve hafif aktivitedeki CH' ların %87,5' inde CRP normal iken; Şiddetli aktivitedeki ÜK' ların %78,6' sında ve Şiddetli aktivitedeki CH' ların %100' ünde CRP yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

- Remisyonadaki ÜK' ların %78,6' sında ve hafif aktiviteli CH' ların ise %81,3' ünde sedimantasyon normal iken, şiddetli aktivitedeki ÜK' ların %95,8' inde ve şiddetli aktivitedeki CH' lıların da %72,7' sinde sedimantasyon değeri yüksek bulundu (p=0.001).

- Önemli akut faz reaktanlarından olmasına rağmen çalışmamızda şiddetli ÜK' lı hastaların %21,4' ünde CRP, CH' ların ise %21,3' ünde sedimantasyon değeri normal bulundu.

- Tanı anında ÜK' ların %64,1' inde, CH' lerin ise %51,2' sinde anemi vardı.

- Kolestaz enzimleri ÜK' lıların %10,7' sinde, CH' ların ise %4,7' sinde yüksekti. Hipoalbüminemi ise CH' lılarda daha sık görülmekteydi (CH' da %23,3, ÜK' lılarda %9,7).

- Hastalık aktivitesinin izlenmesinde, hastalık aktivite indeksi ile birlikte CRP ve sedimantasyon değeri kullanılabilir. Çalışmamızda ÜK ve CH hastalarında hastalık aktivite indeksi ile sedimantasyon değerleri arasındada istatistiksel olarak çok anlamlı bir ilişki bulundu (p=0.001).

- ÜK hastalarında CRP düzeyi değerli bir belirteç olmakla beraber, tek başına hastalık aktivitesini göstermede ve hastalığın takibinde yetersiz kalabilir. Nitekim çalışmamızda da şiddetli ÜK tanılı hastaların %21,4' ünde CRP değeri normal olarak bulundu.

- Bölgemizde sık görülen bu hastalıkların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin bilinmesi bu hastalıklara yaklaşımda gerek ilk teşhis ve tedavi aşamalarında, gerek mevcut hastaların takibinde, ortaya çıkabilecek muhtemel komplikasyonların erken saptanmasında, kolon kanseri gibi normal popülasyona göre daha sık görülebilecek malignitelerin erken teşhisinde, gerekse de bölgesel sağlık politikalarının ve sağlık harcamalarının düzenlenmesinde önem arz etmektedir ve bu konuda daha geniş çaplı, daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

ÜLSERATİF KOLİT VE CROHN HASTALARININ DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ VE BULGULARIN HASTALIK AKTİVİTESİ İLE KORELASYONU

AMAÇ: Çalışmamızda, inflamatuvar barsak hastalıklarının bölgemizdeki insidansı ve demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile bunların hastalık aktivite indeksleriyle korelasyonunun belirlenmesi amaçlandı.

GEREÇLER VE YÖNTEM: Çalışmamızda Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniği ve servisine başvuran 103 ülseratif kolit (ÜK), 43 Crohn hastalığı (CH) ve 4 mikst tip inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) tanısı olan 150 hasta dahil edildi. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak, hastaların demografik özellikleri, klinik, endoskopik ve laboratuvar özellikleri ve bulguların hastalık aktivite indeksleriyle korelasyonu araştırıldı.

BULGULAR: Çalışmamıza, 103 ÜK, 43 CH ve 4 mikst tip İBH tanılı 150 hasta alındı. Hastaların yaş ortalamaları 47 ± 17 olup, %43,3'ü kadın ve %56,7'si erkekti. Başvuru anındaki semptomlar incelendiğinde ÜK hastalarının %88,3'ünde, CH hastalarının %51,2'sinde ishal vardı. ÜK hastalarının %79,6' sında, CH hastalarının ise %44,2' sinde rektal kanama ile ÜK hastalarının %76,7' sinde, CH' nin ise %97,7' sinde karın ağrısı bulunmaktaydı. Birinci derece akrabalarında İBH görülme sıklığı ÜK hastaları için %21,4, CH hastaları için %30,2 idi. Birinci derece akrabalarında kolon kanseri görülme sıklığı ÜK tanılı hastalarda %7,8, CH tanılı hastalarda ise %4,7 bulundu. Hastalarda gelişen intestinal komplikasyonlar incelendiğinde ÜK tanılı hastaların %4,9' unda, CH tanılı hastaların %14' ünde fistül; ÜK tanılı hastaların %2,9'u, CH tanılı hastaların %7' sinde toksik megakolon; ÜK tanılı hastaların %1,9' unda, CH tanılı hastaların %2,3' ünde kolon kanseri saptandı. Ekstraintestinal komplikasyonlar olarak: ÜK tanılı hastaların %15,5' inde, CH tanılı hastaların ise %20,9' unda artrit-artralji; ÜK tanılı hastaların %7,8' inde, CH tanılı hastaların ise %11,6' sında cilt tutulumu; ÜK tanılı hastaların %3,9' unda, CH tanılı hastaların ise %4,7' sinde sklerozan kolanjit geliştiği gözlemlendi. Mayo indeksine göre ÜK tanılı hastaların %40,8' i remisyonda, %45,6' sı aktif evre ve %13,6' sı şiddetli hastalık olarak değerlendirildi. CDAİ indeksine göre CH tanılı hastaların %37,2' si hafif hastalık aktivitesinde, %37,2' si orta hastalık aktivitesinde ve %25,6' sı şiddetli evrede hastalık olarak değerlendirildi. ÜK tanılı şiddetli hastalık evresindeki hastaların %100' ünde sedimantasyon, %78,6' sında ise CRP yüksek olarak

saptandı. CH tanılı şiddetli evredeki hastaların %72,7' sinde sedimantasyon, tümünde ise CRP değeri yüksek olarak saptandı. ÜK ve CH hastalarında hastalık aktivitesi ile sedimantasyon (p=0,001) ve CRP (p=0,001) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. CEA değerlerine bakıldığında ÜK hastalarının %94,2' sinde, CH hastalarının ise %88,4' ünde CEA değerleri normal bulundu. CA 19-9 değerlerine bakıldığında ÜK hastalarının %97,1' inde, CH hastalarının ise %95,3' ünde CA 19-9 değeri normal bulundu. Hastalık aktivite indeksleri ile hem CEA, hem de CA 19-9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (CEA: ÜK için p=0,456, CH için p=0,187, CA 19-9: (ÜK için p=0,164, CH için p=0,324).

SONUÇ: Çalışmamızda İBH' lı hastaların %68,7' si ÜK, %28,7' si CH, kalanı mikst tiptir. İBH' lı hastalarda en sık görülen ilk 3 semptom sıraları değişmekle birlikte hem ÜK, hem de CH' de rektal kanama, ishal ve karın ağrısıdır. Birinci derecedeki akrabalarda İBH görülme sıklığı ÜK' da %21,4, CH' da ise %30,2 iken, İBH' da kolon kanseri görülme sıklığı ÜK' da 2 kat daha fazladır. İBH' lı hastaların %30,6' sında en az bir tane ekstraintestinal tutulum nedeniyle semptom ya da bulgu vardır. En sık görülen ekstraintestinal tutulum ise artrit ve artraljidir. Hastalığın şiddeti ile sedimantasyon ve CRP yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır. ÜK' lı hastalarda en sık görülen laboratuvar bulguları demir eksikliği anemisi ve kolestaz bulguları iken, CH' da hipoalbuminemi görülme sıklığı daha fazladır.

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

8. SUMMARY:

THE DEMOGRAPHIC, CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF ULCERATIVE COLITIS AND CROHN DISEASE AND CORRELATION OF THE FINDINGS WITH DISEASE ACTIVITY

AIM: In this study, it is aimed to determine the incidence of inflammatory bowel disease (IBD) in our region and demographic, clinical and laboratory findings and their correlation with disease activity.

MATERIAL METHODS: Our study included 150 patients who admitted to Department of Gastroenterology of Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, of whom 103 were diagnosed as Inflammatory Bowel Disease (IBD). These patients' records were scanned retrospectively and demographic characteristics, clinical, endoscopic and laboratory features and their correlation with disease activity indices were investigated.

RESULTS: Our study included 150 patients with the diagnosis of IBD of whom 103 patients were diagnosed as UC, 43 as CD and 4 as mixed type. The mean age of patients was 47 ± 17 years and 43.3% of the participants were women and 56.7% were male. First symptoms on admission were examined; 88.3% of patients with ulcerative colitis and 51.2% of patients with CD had diarrhea. Rectal bleeding was found in 79.6% of patients with UC and 44.2% of patients with CD and 76.7% of patients with UC and 97.7% with CD had abdominal pain. IBD was found in 21.4% of the first-degree relatives of patients with UC and 30.2% of patients with CD. The incidence of colon cancer in first degree relatives of patients with UC was found 7.8%, and was found 4.7% in patients with CD. When intestinal complications in patients were analyzed; fistula was found in 4.9% of patient with UC and 14% of patients with CD, toxic megacolon was detected in 2.9% of patient with UC and 7% of patients with CD, colon cancer was detected in 1.9% of patient with UC and 2.3 % of patients with CD. Extraintestinal complications were evaluated: Arthritis-arthralgia was detected in 15.5% of patients with UC and 20.9% of patients with a diagnosis of CD, skin involvement was detected in 7.8 % of patients with UC in 11.6 % of patients with a diagnosis of CD, sclerosing cholangitis was detected in 3.9% of patients with UC in 4.7% of patients with a diagnosis of CD. According to the Mayo Index Score 40.8% patients with UC were assessed as in remission, 45.6% had an active stage, and 13.6% had a severe disease. According to the CDAI Score 37.2% of patients with CD were assessed as mild disease, 45.6% had an active stage, and 25.6% were assessed as severe disease. Sedimentation was found high in 100%

and CRP was high in 78.6% of patients with severe disease stage UC. Sedimentation was found high in %72.7 of and CRP was high in all patients with CD. There is a statistically significant association with disease activity in patients with UC and CD and sedimentation rate ($p = 0.001$) and CRP ($p = 0.001$). When CEA values were evaluated, normal CEA levels were found in 94.2% of patients with UC and 88.4% of patients with CD. When CA 19-9 values were evaluated, normal CA 19-9 levels were found in %97,1 of patients with UC and %95,3 of patients with CD. We found no statistically significant association between disease activity index and both CEA and CA 19-9 values (CEA: UC $p=0,456$, CD $p=0,187$, CA 19-9: (UC $p=0,164$, CD $p=0,324$).

CONCLUSION: 68.7% of patients with IBD was diagnosed as UC, 28.7% as CD, and the rest were mixed type. In patients with IBD, although varies the most common three symptoms of both with UC as well as CD is rectal bleeding, diarrhea, and abdominal pain. The incidence of IBD, is 21.4% in first-degree relatives with UC and, 30.2%, with CD. The incidence of colon cancer in CD is 2-fold higher when compared with UC. There is at least one extraintestinal symptom or finding in 30.6% of patients with IBD. The most common form of extraintestinal involvement is arthritis and/or arthralgia. There is statistically significant correlation with the severity of disease and ESR and CRP. The most common laboratory findings in patients with UC are iron deficiency anemia and cholestasis, while incidence of hypoalbuminemia is greater in CD.

KEYWORDS: Ulcerative Colitis, Crohn Disease, Inflammatory bowel disease.

9. KAYNAKLAR

- 1) Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; 62: 630-49.
- 2) Tözün N, Atuğ Ö. İltihabi Barsak Hastalıkları. In: Memik F, Ed. *Klinik Gastroenteroloji*. Bursa: Nobel & Güneş Kitabevi 2004: 448-61.
- 3) Bilal Aygün, İnflamatuvar barsak hastalıklarında p-ANCA ve ASCA'nın tanıdaki rolü, Uzmanlık tezi Adana 2008.
- 4) Agrawal D, Rukkannagari S, Kethu S. Pathogenesis and clinical approach to extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2007; 53: 233-48.
- 5) Kirsner JB, Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, Overview of etiology, pathogenesis and epidemiology of inflammatory bowel disease *Bockus Gastroenterology* 1995: 1293-317.
- 6) Danase S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev* 2004; 3: 394-400.
- 7) Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2016-25.
- 8) Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979; 77: 898-906.
- 9) Hodges P, Gee M, Grace M, Protein-energy intake and malnutrition in Crohn's disease. *J Am Diet Assoc* 1984; 84: 1460-4.
- 10) Glassman MS, Newman LJ, Berezin S, Gryboski JD. Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 1990; 85: 838-40.
- 11) Koletzko S, Sherman P, Corey M. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. *BMJ* 1989; 298: 1617-8.
- 12) Corrao G, Tragnone A, Caprilli R. Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC). *Int J Epidemiol* 1998; 27: 397-404.

- 13) Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2195-201.
- 14) Wakefield AJ, Sawyer AM, Hudson M. Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1147-50.
- 15) Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F. Smoking cessation and the course of Crohn's disease; an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120: 1093-9.
- 16) Odes HS, Fich A, Reif S. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1717-21.
- 17) Hermon-Taylor J. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease. *Gut* 2001; 49: 755-7.
- 18) Lavy A, Broide E, Reif S. Measles is more prevalent in Crohn's disease patients. A multicenter Israeli study. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 472-6.
- 19) Weterman IT, Pena AS. Familial incidence of Crohn disease in the Netherlands and a review of the Literature. *Gastroenterology* 1984; 86: 449.
- 20) Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins: a study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1998; 29: 990-96.
- 21) Jean-Pierre Hugot, Judy H Cho: Update on genetics of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2002; 18: 410-5.
- 22) Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 867-74.
- 23) Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C. Mapping of susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996; 379: 821-3.
- 24) Ogura Y, Bonen DK, Inohara N. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-6.
- 25) Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJ, Mascheretti S, Jahnsen J, Moum B, Klump B, Krawczak M, Mirza MM, Foelsch UR, Vatn M, Schreiber S. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1661-5.
- 26) Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD. A genome-wide association study identifies I23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 441: 231-4.

- 27) Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, Hatton RD, Wahl SM, Schoeb TR, Weaver CT. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature* 2006 11; 441: 231-4.
- 28) Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52: 65-70.
- 29) Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, Kleinschek MA, Owyang A, Mattson J, Blumenschein W, Murphy E, Sathe M, Cua DJ, Kastelein RA, Rennick D. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clinical Investigation* 2006; 116: 1310-6.
- 30) Scaldaferrri F, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dig Dis* 2007; 8: 171-8.
- 31) Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Rutgeerts P, Ghosh S, de Villiers WJ, Panaccione R, Greenberg G, Schreiber S, Lichtiger S, Feagan BG; CERTIFI Study Group. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Medicine* 2012; 367: 1519-28.
- 32) Thoreson R, Cullen JJ. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: an overview. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 575-85.
- 33) Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* 2007; 39: 596-604.
- 34) Tsianos EV, Katsanos KH, Tsianos VE. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 105-18.
- 35) Lashner B. Inflammatory bowel disease. In: Carey WD, ed. *Cleveland Clinic: Current Clinical Medicine* 2009 Philadelphia, Pa: Saunders; 2009.
- 36) Mullin GE, Lazenby A.J. Increased Interleukin-2 mRNA is in the intestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not of UC. *Gastroenterology* 1992; 102: 1620.
- 37) Guslandi M. Probiotics for chronic intestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 520-1.
- 38) Jewel DP. Ulcerative Colitis. In: Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger MH, Eds. *Gastrointestinal and Liver Disease. Vol:2 6th Ed.* Philadelphia: WB Saunders Company 1998: 1735-61.

- 39) Stenson WF. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. In: Goldman Lee, Ausiello D, Eds. Cecil Textbook of Medicine. 22th Ed. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006: 861-9.
- 40) Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. Am Fam Physician 2011; 84: 1365-75.
- 41) Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology 2012; 142: 46-54.
- 42) Lakatos PL. [Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down?](#) World J Gastroenterology 2006;12: 6102–08.
- 43) Niriella MA, De Silva AP, Dayaratne AH, Ariyasinghe MH, Navarathne MM, Peiris RS, Samarasekara DN, Satharasinghe RL, Rajindrajith S, Dassanayake AS, Wickramasinghe AR, de Silva HJ. Prevalence of inflammatory bowel disease in two districts of Sri Lanka: a hospital based survey. BMJ Gastroenterology 2010 19; 10: 32.
- 44) Wilson J, Hair C, Knight R, Catto-Smith A, Bell S, Kamm M, Desmond P, McNeil J, Connell W. High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: a prospective population-based Australian incidence study. Inflamm Bowel Disease 2010; 16: 1550-6.
- 45) Bernstein CN, Kraut A, Blanchard JF. [The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables.](#) Am J Gastroenterol 2001;96: 2117–25.
- 46) Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 2004; 126: 1504-17.
- 47) Birkenfeld S, [Zvidi I](#), [Hazazi R](#). The prevalence of ulcerative colitis in Israel: a twenty-year survey. J Clin Gastroenterol 2009; 43: 743-6.
- 48) Lakatos L, [Lakatos PL](#). Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? Postgrad Med J 2006; 82: 332-7.
- 49) Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000: incidence, prevalence, and survival. J Clin Gastroenterology 2009; 43: 743-6.
- 50) Tozun N, Atug O, Imeryuz N. Members of the Turkish IBD Study Group. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. J Clin Gastroenterology 2009; 43: 51-7.

- 51) Tezel A, Dökmeci G, Eskiocak M. Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey. *J Int Med Res* 2003; 31: 141-8.
- 52) Swaroop PP. Inflammatory bowel diseases in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2007; 23: 809-21.
- 53) Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology pathogenesis and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Disease* 2006; 12: S3-9.
- 54) Yang SK, Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Inflamm Bowel Disease* 2001; 7: 260-70.
- 55) Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39: 690-7.
- 56) Roth MP, Petersen GM, McElree C, Feldman E, Rotter JI. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 97: 900-4.
- 57) Green C, Elliott L, Beaudoin C. A population-based ecologic study of inflammatory bowel disease: searching for etiologic clues. *Am J Epidemiology* 2006; 164: 615-23.
- 58) World Gastroenterology Organisation (WGO). World Gastroenterology Organisation Global Guideline. Inflammatory bowel disease: a global perspective. Munich, Germany: World Gastroenterology Organisation (WGO); 2009.
- 59) Giaffar MH, Clark KA, Holdsworth CD. ASCA in patients with Crohn's disease and their possible pathogenetic importance. *Gut* 1992; 33: 1071-5.
- 60) Monsén U, Sorstad J, Hellers G. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterology* 1990; 85: 711-6.
- 61) Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Gastroenterology* 1983; 18: 987-91.
- 62) Ozin Y, Kilic MZ, Nadir I. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkey. *J Gastrointest Liver Disease* 2009; 18: 157-62.
- 63) Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989 14; 298: 82-6.
- 64) Best WR, Beckett JM, Singleton JW. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-44.

- 65) Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet 2002 4; 359: 1541-9.
- 66) Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. Gastroenterology 1999; 117: 761-9.
- 67) Van Assche G, Dignass A, Reinisch W. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. J Crohns Colitis 2010; 4: 63-101.
- 68) Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet 1980;1: 514.
- 69) J Satsangi, M S Silverberg, S Vermeire. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006; 55: 749–753.
- 70) Nugent FW, Roy MA. Duodenal Crohn's disease: an analysis of 89 cases. Am J Gastroenterology 1989; 84: 249-54.
- 71) Charles N. Bernstein, James F. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease. A population-based study. Cancer 2001; 91: 854-62.
- 72) Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. Gastroenterol Clin North Am 2003; 32: 967-95.
- 73) Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. Inflamm Bowel Disease 2010; 16: 112-24.
- 74) Mazlam MZ, Hodgson HJ. Why measure C reactive protein? Gut 1994; 35: 5-7.
- 75) Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Disease 2004; 10: 661-5.
- 76) Florin TH, Paterson EW, Fowler EV. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. Scand J Gastroenterology 2006; 41: 306-11.
- 77) Danese S, Motte Cd, Cde L. Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. Am J Gastroenterology 2004; 99: 938-45.
- 78) Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Medicine 1999; 340: 448-54.

- 79) Van Kemseke C, Belaiche J, Louis E. Frequently relapsing Crohn's disease is characterized by persistent elevation in interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor serum levels during remission. *Int J Colorectal Disease* 2000; 15: 206-10.
- 80) Reinisch W, Gasché C, Tillinger W. Clinical relevance of serum interleukin-6 in Crohn's disease: single point measurements, therapy monitoring, and prediction of clinical relapse. *Am J Gastroenterology* 1999; 94: 2156-64.
- 81) Breese EJ, Michie CA, Nicholls SW. Tumor necrosis factor alpha-producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994; 106: 1455-66.
- 82) Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterology* 2000; 95: 359-67.
- 83) Angriman I, Scarpa M, D'Inca R. Enzymes in feces: useful markers of chronic inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta* 2007; 381: 63-8.
- 84) Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Disease* 2006; 12: 524-34.
- 85) Bunn SK, Bisset WM, Main MJ. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 2001; 33: 14-22.
- 86) Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H. Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Gut* 2007; 56: 1706-13.
- 87) Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterology* 2003; 98: 1309-14.
- 88) Peyrin-Biroulet L, Standaert-Vitse A, Branche J. IBD serological panels: facts and perspectives. *Inflamm Bowel Disease* 2007; 13: 1561-6.
- 89) Reese GE, Constantinides VA, Simillis C. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterology* 2006; 101: 2410-22.
- 90) Reumaux D, Sendid B, Poulain D. Serological markers in inflammatory bowel diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterology* 2003; 17: 19-35.
- 91) Landers CJ, Cohavy O, Misra R. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology* 2002; 123: 689-99.

- 92) Nakamura RM, Matsutani M, Barry M. Advances in clinical laboratory tests for inflammatory bowel disease. Clin Chim Acta 2003; 335: 9-20.
- 93) Stöcker W, Otte M, Ulrich S. Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease. Results of an autoantibody screening in patients with chronic inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol Suppl 1987; 139: 41-52.
- 94) Dotan I, Fishman S, Dgani Y. Antibodies against laminaribioside and chitobioside are novel serologic markers in Crohn's disease. Gastroenterology 2006; 131: 366-78.
- 95) Shannahan F. Crohn's disease. Lancet 2002; 359: 62-9.
- 96) Çavuşoğlu H. İnflamatuvar Barsak Hastalığı. In: İliçin G, Ünal S, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S, Eds. Temel İç Hastalıkları. 2. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 1577-91.
- 97) Farrel RJ, Peppercon MA. Ulcerative Colitis. Lancet 2002; 359: 331-340.
- 98) Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfosalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. Ann Intern Med 1993; 118: 540-9.
- 99) Gross V, Andus T, Fischbach W. Comparison between high dose 5-aminosalicylic acid and 6-methylprednisolone in active Crohn's ileocolitis. A multicenter randomized doubleblind study. German 5-ASA Study Group. Z Gastroenterology 1995; 33: 581-4.
- 100) Munkholm P. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. Gut 1994; 35: 360-2.
- 101) Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S. Budesonide CIR United States Study Group. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided doses) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. Am J Gastroenterology 2002; 97: 1748-54.
- 102) Gomet JM. İnfliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 175-181.
- 103) Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active, chronic Crohn's disease. N Engl J Med 1989; 321: 845-55.
- 104) Riegler G, Tartaglione MT, Carratú R. Age-related clinical severity at diagnosis in 1705 patients with ulcerative colitis: a study by GISC. Dig Dis Sci 2000; 45: 462-5.

- 105) Wang Y, Ouyang Q; APDW 2004 Chinese IBD working group. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatology* 2007 22: 1450-5.
- 106) Jess T, Riis L, Jespersgaard C. Disease concordance, zygosity, and NOD2/CARD15 status: follow-up of a population-based cohort of Danish twins with inflammatory bowel disease *Am J Gastroenterology* 2005 100: 2486-92.
- 107) Potack J, Itzkowitz SH. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 2: 61-73.
- 108) Eaden J, Abrams K, Ekbom A. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 14: 145-53.
- 109) Dyson JK, Rutter MD. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: what is the real magnitude of the risk? *World J Gastroenterology* 2012 7; 18: 3839-48.
- 110) Kirat HT, Remzi F. Surgical Treatment in Inflammatory Bowel Disease. *Turkiye Klinikleri J Gen Surg* 2009; 2: 98-107.
- 111) Sheth SG, Lamont JT. Toxic megacolon. *Lancet* 1998; 351: 509-13.
- 112) Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterology* 2003 98: 2363-71.
- 113) Ribeiro MB, Greenstein AJ, Sachar DB. Colorectal adenocarcinoma in Crohn's disease. *Ann Surgery* 1996 223: 186-93.
- 114) Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-35.
- 115) Collins PD, Mpofo C, Watson AJ. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: 1
- 116) Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome. *World J Gastroenterology* 2011; 17: 2702-7.
- 117) Paul E. Evans, Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Focus on the Musculoskeletal, Dermatologic, and Ocular Manifestations. *Med Gen Med* 2007; 9: 55.
- 118) Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998 42: 387-91.

- 119) Tavarela Veloso E. Review article: skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 50-3.
- 120) Broomé U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Disease* 2006, 26: 31-41.
- 121) Driscoll RH, Rosenberg IH. Total parenteral nutrition in inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1978; 62: 185-201.
- 122) Valentini L, Schaper L, Buning C. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. *Nutrition* 2008; 24: 694-702.
- 123) Sachar DB, Smith H, Chan S. Erythrocytic sedimentation rate as a measure of clinical activity in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterology* 1986; 8: 647-50.
- 124) Florin TH, Paterson EW, Fowler EV. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. *Scand J Gastroenterology* 2006; 41: 306-11.
- 125) Rule AH, Goleski-Reilly C, Sachar DB. Circulating carcinoembryonic antigen (CEA): Relationship to clinical status of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1973; 14: 880-4.