

T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**ERKEN VE GEÇ BAŞLANGIÇLI İNFLAMATUAR BAĞIRSAK
HASTALIKLARININ HASTALIK SEYRİ, TEDAVİ YANITI VE
PROGNOZ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

(İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi)

Dr. Latif Karahan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Filiz Akyüz

İSTANBUL

2022

TEŞEKKÜR

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları eğitimim süresince benim üzerinde emeği geçen başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Meliha Nalçacı, Covid-19 pandemisinin başında kaybettiğimiz, yerini kimsenin dolduramayacağı değerli hocam Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu ve nezdinde tüm hocalarıma,

Uzmanlık ihtisasım döneminde tez konusunu belirleme, uygulama ve yazım aşamalarında her zaman desteği, anlayışı ve sabrı nedeniyle sayın Prof. Dr. Filiz Akyüz'e,

Uzmanlığım döneminde birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni hiç yalnız bırakmayan, zor zamanlarımda destekleyen, sıcak ve mutlu bir yuvanın ne demek olduğunu her zaman hissettiren sevgili aileme,

Bu zorlu sürecim dahil her zaman yanımda olan, anlayış, hoşgörü ve sabır göstermekten çekinmeyen, çalışmaktan yorulduğumda beni teşvik eden ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim, hayat arkadaşım Dyt. Nezire Karahan'a,

Teşekkür ederim.

Dr. Latif Karahan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR.....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI	3
2.2. PATOFİZYOLOJİ.....	5
2.3. PATOLOJİ	5
2.3.1. Crohn Hastalığı	5
2.3.2. Ülseratif Kolit	6
2.4. SEMPTOMLAR	6
2.4.1. Crohn Hastalığı	6
2.4.2. Ülseratif Kolit	7
2.5. FİZİK MUAYENE.....	7
2.6. EKSTRAİNTESTİNAL BELİRTİLER.....	8
2.7. EKSTRAİNTESTİNAL KOMPLİKASYONLAR	8
2.8. TANI	8
2.8.1. Endoskopik Görüntüleme	9
2.8.2. Radyoloji.....	10
2.9. LABORATUVAR BULGULARI	10
2.10. SEROLOJİK BELİRTEÇLER.....	11
2.11. TEDAVİ	11
5-Aminosalisilatlar.....	11
Steroidler.....	12
İmmunomodulator Tedaviler.....	12
Antibiyotikler	12
Biyolojik Tedaviler	13
2.11.1. Crohn Hastalığının Medikal Tedavisi	13
2.11.2. Ülseratif Kolit'in Medikal Tedavisi	15
2.12. CERRAHİ TEDAVİ.....	17
2.12.1. Crohn Hastalığı	17
2.12.2. Ülseratif Kolit	18
2.13. PROGNOZ	18
2.13.1. Ülseratif Kolit	18
2.13.2. Crohn Hastalığı	19

3. MATERYAL VE METOD	20
3.1. OLGULAR.....	20
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	36
6. KAYNAKLAR.....	41
7. ÖZGEÇMİŞ	55



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. CH hastalarının demografik verileri.....	23
Tablo 2. ÜK hastalarının demografik verileri	23
Tablo 3. Hastaların klinik verilerinin karşılaştırmalı gösterimi	24
Tablo 4. Hastaların Montreal sınıflamasına göre hastalık lokalizasyonu.....	25
Tablo 5. Erken ve geç başlangıçlı hastalardaki hepatobiliyer tutulumlar.....	26
Tablo 6. Erken ve geç başlangıçlı hastalarda görülen ekstraintestinal tutulumlar	26
Tablo 7. Erken ve geç başlangıçlı hastaların mortalite nedenleri.....	27
Tablo 8. Hastalarda görülen komplikasyonlar	28
Tablo 9. Hastaların kontrol endoskopi sonuçları.....	28
Tablo 10. Hastalarda AZT kesilme nedenleri.....	29
Tablo 11. Hastaların AZT ilişkili toksisite gelişimi	30
Tablo 12. Hastalarda görülen biyolojik tedavi yan etkileri	30
Tablo 13. Erken ve geç başlangıçlı hastaların birinci basamakta aldığı tedaviler.....	34
Tablo 14. Hastaların ikinci basamakta aldığı tedaviler	34
Tablo 15. CH hastalarının tanıdaki ve son kontroldeki hastalık tipleri	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Hastaların birinci ve ikinci basamakta IFX kullanma, kesilme ve değişim durumu .. 31
- Şekil 2.** Hastaların birinci ve ikinci basamakta Adalimumab kullanma, kesilme ve değişimi 32
- Şekil 3.** Hastaların birinci, ikinci ve üçüncü basamakta kullandığı Anti-TNF tedaviler 32
- Şekil 4.** Hastaların birinci, ikinci ve üçüncü basamakta kullandığı biyolojik tedaviler..... 33



KISALTMALAR

5-ASA	5 Amino salisilat
6-MP	6-Merkaptopürin
AZT	Azatiyopürin
CH	Crohn hastalığı
CYC	Siklosporin
GİS	Gastrointestinal sistem
IFX	İnfliximab
İBH	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
KC	Karaciğer
MTX	Metotreksat
NSAİİ	Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
OP	Osteoporoz
SCCAI	<i>Simple Chronic Colitis of Activity Index</i>
SES-CD	<i>Simple endoscopic score for Crohn's disease</i>
ÜK	Ülseratif kolit

ÖZET

Giriş ve Amaç: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında (İBH) geç yaşta başlama oranı yıllar içerisinde artış göstermektedir. Erken yaşta başlayanlara göre bu yaş grubunda hastalığın seyri ve tedavi yanıtı belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğinden takip edilen İBH tanılı geç ve erken başlangıçlı hastaların hastalık seyri, tedavi yanıtı ve prognozunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğinde İBH tanılı 6 aydan uzun süre takipli 1060 hasta dosyası retrospektif tarandı. Geç başlangıçlı (≥ 60 yıl) 39 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak geç başlangıçlı hasta grubu ile benzer demografik bulguları olan erken başlangıçlı 50 hasta dahil edildi. Erken ve geç başlangıçlı toplam 89 hasta alındı. Erken ve geç başlangıçlı iki grubun, hastalık tipi, demografik verileri, aldığı tedaviler, tedavi ilişkili yan etki ve toksisiteleri, mortalite oranları, ekstraintestinal ve hepatobiliyer tutulum varlığı, komplikasyon gelişimi, hastalık aktivitesi, endoskopik ve klinik remisyon varlığı karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 49.2 ± 17.5 yıl ve 53'ü (%59.6) erkek idi. Geç başlangıçlı hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 66.3 ± 5.5 yıl, erken başlangıçlı hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 35.8 ± 10.7 yıl idi. Geç başlangıçlı 39 hastanın 25'i (%64.1) ÜK, 14'ü (%35.9) CH; erken başlangıçlı 50 hastanın 28'i (%56.0) ÜK, 22'si (%44.0) CH idi. Hastaların ortalama takip süresi 91.3 ± 47.4 ay, geç başlangıçlı hastaların ortalama takip süresi 75.1 ± 53.1 ay, erken başlangıçlı hastaların ortalama takip süresi 103.9 ± 38.5 ay idi. Her iki grupta klinik (%94 vs %86.8) ve endoskopik remisyon oranları (%49 vs %33.3) ve AZT toksisitesi (%28 vs %20.5) benzerdi ($p > 0.05$). Geç başlangıçlı hasta grubunda mortalite (%33.3 vs %2) ve geç başlangıçlı ÜK'de komplikasyon oranı (%32 vs %7.1) erken başlangıçlı hastalara göre daha fazla idi ($p < 0.05$). Malignite gelişimi geç başlangıçlı hasta grubunda erken başlangıçlı hastalara göre daha fazla olmakla birlikte istatistiksel anlamlı değildi (%15.4 vs. %6, $p > 0.05$).

Sonuç: Geç başlangıçlı hastalar, hastalık seyri ve ilaç yan etkileri açısından erken başlangıçlı hastalar ile benzerdir. Geç başlangıçlı hastalarda mortalite sıklığı daha fazladır. Malignite gelişim oranı ileri yaş grubunda fazladır. Bu nedenle bu hasta grubunda malignite takibi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, Ülseratif Kolit, Crohn, Geç başlangıç, Prognoz

ABSTRACT

Introduction and Aim: The rate of onset at a late age in Inflammatory Bowel Diseases (IBD) has increased over the years. Compared to those who started at an early age, the course of the disease and treatment response remain uncertain in this age group. In this study, it was aimed to evaluate the disease course, treatment response and prognosis of late and early-onset patients with IBD who were followed up in the Istanbul Medical Faculty Gastroenterology Outpatient Clinic.

Material and Method: In this study, the files of 1060 patients diagnosed with IBD and followed for more than 6 months in the Gastroenterology Polyclinic of Istanbul Medical Faculty were retrospectively scanned. Thirty-nine patients with late onset (≥ 60 years) were included in the study. As the control group, 50 early-onset patients with similar demographic findings with the late-onset patient group were included. A total of 89 patients with early and late onset were recruited. Disease type, demographic data, treatments, treatment-related side effects and toxicities, mortality rates, presence of extraintestinal and hepatobiliary involvement, complication development, disease activity, endoscopic and clinical remission were compared between the early and late-onset groups.

Results: The mean age of the patients at the time of diagnosis was 49.2 ± 17.5 years, and 53 (59.6%) were male. The mean age of late-onset patients at diagnosis was 66.3 ± 5.5 years, and the mean age of early-onset patients at diagnosis was 35.8 ± 10.7 years. Twenty-five (64.1%) of 39 late-onset patients were UC, 14 (35.9%) CD; Of 50 early-onset patients, 28 (56.0%) were UC and 22 (44.0%) CD. The mean follow-up period of the patients was 91.3 ± 47.4 months, the mean follow-up time of the late-onset patients was 75.1 ± 53.1 months, and the mean follow-up period of the early-onset patients was 103.9 ± 38.5 months. Clinical (94% vs. 86.8%) and endoscopic remission rates (49% vs. 33.3%) and AZT toxicity (28% vs 20.5%) were similar in both groups ($p > 0.05$). Mortality (33.3% vs. 2%) and complication rates in late-onset UC were higher in the late-onset patient group (32% vs. 7.1%) than in the early-onset patients ($p < 0.05$). Although the development of malignancy was higher in the late-onset patient group than in the early-onset patients, it was not statistically significant (15.4% vs. 6%, $p > 0.05$).

Conclusion: Late-onset patients are similar to early-onset patients in terms of disease course and drug side effects. The mortality rate is higher in late-onset patients. The rate of development of malignancy is higher in the advanced age group. Therefore, malignancy follow-up is important in this patient group.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis, Crohn's disease, late-onset, early onset, prognosis



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH) tüm gastrointestinal sistemi (GİS) tutabilen, etiyolojisi ve patofizyolojisi net bilinmeyen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, bağırsak dışı bulgulara yol açabilen kronik sistemik idiyopatik inflamatuvar hastalıklardır. Temelde Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn hastalığından (CH) oluşur. Hastaların çoğu genç yaşta (erken başlangıçlı) başlamaktadır. Ancak İBH, pediatrik ve geriatrik tüm yaş gruplarında görülebilmektedir (1, 2). Güncel çalışmalarda erken ve geç yaşta tanı alan ÜK ve Crohn hastalarının prognozu farklılık göstermektedir.

İBH'nın insidans ve prevalansı tüm dünyada yıllar içerisinde artış göstermektedir. Bu nedenle 60 yaş ve üstü tanı alan hastaların oranında yıllar içerisinde artış görülmektedir (3-6). Hastalığın %10-15'i geç yaşta başlamaktadır (7-9). Hastalığın tanısı anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, invaziv ve non-invaziv görüntüleme yöntemleri ve endoskopik biyopsi materyalinin patolojik incelemesi ile konulmaktadır. Tedavide hedef semptomların azaltılması, hastalık progresyonunun ve komplikasyon gelişmesinin önlenmesi, hayat kalitesinin yükseltilmesidir (10). Geç başlangıçlı hastalığın tedavisi temelde erken başlangıçlı erişkin hastalarinki ile benzerdir. Ancak geç başlangıçlı hastalarda polifarmasi, komorbiditelerin fazla olması, şiddetli hastalık seyrine azalmış direnç, kompleks ilaç etkileşimleri ve yan etkiler nedeniyle bu hasta grubunda mortalite daha fazla görülebilmektedir (11). Bu nedenle tedavi seçiminde dikkatli olunmalıdır. Geç başlangıçlı İBH hastalarında tanı bu yaş grubunda sık görülen divertikülit, non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) ilişkili enterokolit ve mikroskopik kolit nedeniyle gecikebilmektedir (12-14). Erken ve geç başlangıçlı hastaları karşılaştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Geç başlangıçlı İBH hastalarında hastalığın seyri ve tedavi yanıtıyla ilgili çalışma sayısı yeterli değildir. Farklı bölgelerde yapılan az sayıdaki klinik çalışmada hastalığın seyri ve tedaviye yanıt farklılık göstermektedir (15, 16).

Bu alışmada İstanbul Tıp Fakóltesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği'nden takipli İBH hastaları arasında geç başlangıçlı olanlar retrospektif değerlendirildi. Geç başlangıçlı hastaların demografik özelliklerine benzeyen erken başlangıçlı hastalar kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmanın amacı, her iki hasta grubunun klinik ve demografik verilerinin, tedavi yanıtının ve hastalık seyrinin karşılaştırılmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH) tüm gastrointestinal sistemi tutabilen, etiyolojisi ve patofizyolojisi net bilinmeyen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, bağırsak dışı bulgulara yol açabilen kronik sistemik inflamatuvar hastalıklardır (17). Temelde Ülseratif Kolit (ÜK) ve CH'den oluşur. Hastalığın tanısı anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, invaziv ve non-invaziv görüntüleme yöntemleri ve kolonoskopik biyopsi materyalinin patolojik incelemesi ile konulmaktadır (18). Ancak iki hastalığı da birbirinden ayıran spesifik patognomonik bulgu yoktur.

İBH tüm dünyada görülmekle birlikte en sık görüldüğü bölgeler Kuzey Amerika, Birleşik Krallık ve Kuzey Avrupa bölgeleridir (4, 19-22). Yıllar geçtikçe farklı bölgelerde hastalığın insidans ve prevalansı artış göstermektedir (23). İki hastalığın da kadın/erkek cinsiyette görülme oranı benzerdir (24). ÜK ve CH poligenik hastalıklardır, bu nedenle aile öyküsü bu hastalıkta bir risk faktörüdür (25-28). ÜK ve CH tüm etnik gruplarda ve her sosyoekonomik düzeyden insanda görülebilmektedir. Ancak Kafkasya ırkında ve Aşkenazi Yahudilerinde görülme insidansı en yüksektir (29).

ÜK ve CH pediatrik ve geriatrik yaş grupları da dahil olmak üzere her yaşta görülebilir (30), ancak iki hastalığın insidansı da 2.-4. dekat arasında ve 7.dekatta pik yapmaktadır (31, 32). Bununla birlikte İBH başlangıcı genellikle 60 yaşından önce görülmektedir. Güncel çalışmalarda erken ve geç yaşta tanı alan ÜK ve CH hastalarının prognozu farklılık göstermektedir (18). İBH'nin insidans ve prevalansı tüm dünyada yıllar içerisinde artış göstermektedir. Bundan dolayı geç başlangıçlı (60 yaş ve üzerinde tanı alan) hastaların oranında yıllar içerisinde artış görülmektedir. Hastaların %10-15'i geç yaşta başlamaktadır (33-35).

CH'deki tutulum genellikle terminal ileum ve proksimal kolonda olmakla birlikte gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmında tutulum görülebilir ve bu tutulum atlamalı karakterde olup transmural özellik gösterebilir. Ülseratif Kolitin karakteristik tutulumu ise rektumdan başlayıp proksimale doğru uzanım gösteren devamlı ülserasyondur. İBH hastalarının %4'ünde ÜK ve CH ayrımı net olarak yapılamaz. Bu hastalık tablosuna indetermine kolit denilmektedir (36).

İBH'yi tetikleyen durum tam olarak bilinmemektedir ancak başlıca 3 mekanizmanın hastalığı tetiklediği düşünülmektedir: Genetik yatkınlık, immün sistem regülasyonunun bozulması ve çevresel antijen maruziyeti (37-40). İBH hastalarının %2-20'sinde bir aile üyesinde de İBH görülmektedir (41-43). 163'den fazla gen bölgesi İBH ile ilişkili bulunmuştur. Bu genlerden 30'dan fazlası CH için spesifik iken, 20'den fazlası Ülseratif Kolit için spesifiktir (44). İBH genetik yatkınlık gösterdiği bilinen birçok hastalıkla da ilişki göstermektedir. Bu hastalıklar: primer sklerozan kolanjit, ankilozan spondilit, primer biliyer kolanjit, otoimmün tiroid hastalıkları, otoimmün hemolitik anemi, kistik fibrozis, multipl skleroz, psöriazis, çölyak sprue, egzema, miyastenia gravis, Turner sendromu, atopi ve egzemadır (45-50).

Sigara içmek CH'de ameliyat sonrası nüks, medikal tedaviye kötü yanıt ve kötü prognoz ile ilişkili iken; sigara içen kişilerde ÜK'nin görülme sıklığında azalma, sigara içen ÜK hastalarının hastalık seyrinde iyileşme, kolektomi gerekliliğinde azalma görülmektedir (51-54).

2.2. Patofizyoloji

Hastalığın patofizyolojisi net olarak bilinmese de mikropların İBH gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir (55). Araştırmalarda kolit için incelenen birçok hayvan deney modelinde steril ortamda kolit gelişmezken, ortama bakteriler eklendiğinde geliştiği gözlenmektedir (56, 57). CH ve ÜK'nın bağırsakta en çok tuttuğu bölge olan terminal ileum ve kolon bakteri konsantrasyonunun en fazla olduğu yerlerdendir. Anaerobik etkinliği olan geniş spektrumlu antibiyotiklerin CH tedavisinde etkisi olduğu bilinmektedir. Ayrıca CH'de aktif mukozal inflamasyon durumunda ileostominin hastalığın remisyona girmesinde etkisinin olması da bu görüşü desteklemektedir (58-60).

Hem ÜK hem de CH'nin bozulmuş doğal bağışıklığın T hücreleri ve humoral cevabı aktive etmesi sonrası geliştiği düşünülmektedir. Antijen sunan hücreler tarafından üretilen IL-23 gibi sitokinlerin uyardığı Th17 hücreleri hem CH'de hem de ÜK'de aktiftir (61-64).

2.3. Patoloji

2.3.1. Crohn Hastalığı

İmmün sistemin regülasyonunun bozulması CH'de mukozada yüzeysel aftöz ülserlere neden olur. Hastalık aktive olduğunda ülserler tüm bağırsak katmanlarını tutacak şekilde transmural, daha derin ve ayrı ayrı görünüm kazanır. Bu ülserler gastrointestinal sistemde ağızdan anüse kadar herhangi bir yerde görülebilir. Ülserlerin en sık görüldüğü yer ileoçekal bölgedir. Hastalığın kronik sürecinde bazı hastalarda fibrotik darlıklar ve fistül oluşumu görülebilir (65).

Hastalığın erken evresinde görülen patolojik bulgu lamina propria'da görülen, kriptit ve kript abselerinin eşlik edebileceği akut inflamasyondur (66). Hastalığın ilerleyen sürecinde kript yapısı bozulur. Lenfosit infiltrasyonu sonucu kriptlerde kısalma görülür (67). Nonkazeöz granülomlar hastalığa özgü olmamakla birlikte hastalığın diğer klasik özellikleriyle birlikte

bulunması tanıyı doğrular (68). Ameliyat materyallerinde de seroza yüzeyinde transmural bağırsak duvar inflamasyonu görülebilir.

2.3.2. Ülseratif Kolit

Hafif hastalıkta mukoza hiperemik, granüler ve ödematöz görünümündedir. Şiddetli hastalıkta lamina propriaya kadar uzanabilen ülserler görülür (69). Tekrarlayan akut ataklar sonrası epitel rejenerasyonunu gösteren psödopolip oluşumları görülebilir (67). Kronik süreçte kolon mukozası normal katlanma yapısını kaybedip kısalabilir. ÜK rektumda başlar ve proksimale doğru atlamasız tutulumla karakterizedir (70, 71). ÜK sadece kolonu tutar, nadiren terminal ileumda da tutulum görülebilir, bu hastalık formuna backwash ileit denilir (72).

Erken hastalıkta görülen histopatolojik bulgular epitelde nekroz, lamina propriada akut inflamasyon, kriptit ve kript abseleridir. Kronik hastalıkta lenfosit hakimiyetinde infiltrasyon ve kript yapısında bozulma görülür (67, 73).

2.4. Semptomlar

2.4.1. Crohn Hastalığı

Hastalığın en sık semptomları özellikle sağ alt kadranda belirgin olan karın ağrısı, ishal, halsizlik, yorgunluk ve hematokezyadır. Şiddetli hastalıkta ateş ve kilo kaybı da eşlik edebilir (74). Bazı hastalarda karın distansiyonu, kabızlık ve bulantı-kusma gibi obstrüksiyon semptomları da görülebilir. CH hastalarının büyük çoğunluğunda terminal ileumda tutulum görülür. Bu tutulum ileokolonik veya sadece ileal tutulum şeklinde görülebilir. Fistül, abse, fissür veya deri katlantısı şeklinde perianal tutulum hastaların 1/3'ünde görülür (75). Perianal tutulum varlığında görülen semptomlar ağrı ve akıntıdır. Abse varlığında ateş eşlik edebilir. %5 hastada üst gastrointestinal sistem tutulabilir (76, 77). Bu hastalarda disfaji, odinofaji, göğüs arkasında yanma ve göğüs ağrısı şikayetleri olabilir. Gastroduodenal hastalık hastaların

%4'ünde görülür ve bu hastalarda üst kadranda karın ağrısı şikâyeti belirgindir. İzole jejunal tutulum çok nadirdir (78).

Fistüller gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde görülebilir. İnternal ve eksternal fistüller olarak ikiye ayrılır. Eksternal fistüller cilde açıldığı yerde akıntı şeklinde karakterizedir, enterokutan veya perianal olabilir. İnternal fistüllerse enteroenterik, enterovezikal, kolovezikal, rektovajinal veya enterokolonik olabilir (79). Bu lokalizasyonlarda abse gelişirse hastalarda dirençli karın ağrısı ve ateş görülebilir.

2.4.2. Ülseratif Kolit

ÜK'de semptomlar CH'de olduğu gibi hastalığın kolondaki tutulum derecesine ve hastalık şiddetine bağlıdır. En sık görülen semptomlar hematokezya, diare, tenesmus, acil dışkılama isteği ve karın ağrısıdır. Ciddi ve şiddetli kolonik tutulum varlığında hastalarda kilo kaybı ve ateş de görülebilir (80). Karın ağrısının sonucunda bulantı-kusma, anemi geliştiğinde halsizlik ve hipoalbuminemi olduğunda periferik ödem eşlik edebilir. Tanı anında hastaların %25-30'unda pankolit, %30-40'ında rektum ve proksimaline uzanan tutulum, %40-50'sinde proktit mevcuttur (71).

2.5. Fizik Muayene

Fizik muayene bulguları hastalık tipine, hastalığın şiddetine ve tutulum bölgesine göre değişkenlik gösterir. Karında hassasiyet olan bölge genellikle hastalığın tuttuğu bölgeyle uyumludur. CH'de karın hassasiyeti genellikle sağ alt kadrana lokalizedir ve inflamasyonun şiddetiyle uyumlu olarak doluluk veya ele gelen kitle hissi verebilir. Oral ülserler CH'de görülebilir. İntestinal perforasyon durumunda tahta karın bulguları saptanabilir. Rektal muayenede deri katlantısı, fissür, hemoroid veya fistül görülebilir.

2.6. Ekstraintestinal Belirtiler

En sık bağırsak dışı bulgu %10-20 hastada görülen artropatidir. Periferik artralji, artrit, ankilozan spondilit ve sakroileit hastalığın aktifleşmesiyle kötüleşebilir. Diğer ekstraintestinal belirtiler eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, üveit, episklerit, nefrolitiazis (kalsiyum oksalat taşları), primer sklerozan kolanjittir (81-83).

2.7. Ekstraintestinal Komplikasyonlar

İBH hastalarında hastalığın veya tedavide kullanılan ilaçların neden olduğu bağırsak dışı komplikasyonlar görülebilir. Bu komplikasyonlar osteoporoz (OP), osteomalazi, hepatobiliyer, tromboembolik olaylar, hematolojik, dermatolojik, nörolojik, renal, pulmoner ve eklemlerle ilgili komplikasyonlardır (84-86). OP hastalarda sıklıkla görülür ve steroid tedavisi en önemli risk faktörlerinden biridir (87-91). İBH'nin aktif döneminde tromboembolik hastalık riski artmıştır (92-94). Kronik inflamasyon zemininde sekonder amiloidoz gelişebilir (95, 96). İBH'de görülen en sık akciğer hastalığı astımdır (97). Hastalarda ayrıca multipl skleroz riski artmıştır (98, 99). Aktif terminal ileal hastalıkta veya terminal ileumu içeren rezeksiyon sonrası hastalarda B12 vitamini emilim bozukluğuna bağlı periferik nöropati görülebilir.

2.8. Tanı

Hastalığın tanısı anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, invaziv ve non-invaziv görüntüleme yöntemleri ve kolonoskopik biyopsi materyalinin patolojik incelemesi ile konulmaktadır. Hastada temel semptom ishal ise ayrıntılı anamnez, infeksiyöz kolitlerin ve bu şikâyeteye neden olabilecek endokrinolojik hastalıkların dışlanması gerekir. Gaita tetkikleri ile infeksiyöz kolitler araştırılmalıdır. Hastada ayırıcı tanıda infeksiyöz etkenlerden bakteriyel, viral, fungal ve parazitik kolitler, vasküler ve iskemik hastalıklar, ilaç ve toksinler, radyasyon, inflamatuvar hastalıklar ve malignite vardır (100).

2.8.1. Endoskopik Görüntüleme

Crohn Hastalığı

CH'nin erken endoskopik bulgusu aftöz ülser olarak bilinen yüzeysel mukozal ülserlerdir. Hastalık aktivitesi arttıkça daha derin ülserler görülür, şekil olarak yuvarlak, lineer veya kıvrımlı olabilen bu ülserler coğrafi şekilli ülserler olarak isimlendirilir. Enine ve boyuna kesişen ülserler mukozada kaldırım taşı görüntüsü oluşturabilir. Ülserli alanları normal bağırsak mukoza alanları takip eder, buna atlamalı segmenter tutulum denir. Bu tutulum tipi ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde görülebilir. Histopatolojik bulgu lamina propriada infiltrasyon ve kript yapısının bozulmasıdır (101). En sık tutulan bölge ileoçekal bölgedir. İzole kolonik hastalık hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülür (102, 103). Tanı histopatolojik bulgular, kolonoskopi ve ince bağırsak görüntülemesinin birlikte değerlendirilmesiyle konulur. Nonkazeöz granülom görülmesi CH tanısını kuvvetle destekler ancak kolonoskopik biyopsilerde granülom görülmesi nadirdir. Atlamalı segmenter tutulum, ince bağırsak ve üst gastrointestinal sistemde ülser görülmesi, fistül oluşumu tanıyı destekleyici özelliklerdir.

Ülseratif Kolit

ÜK tanısı kolonoskopik görüntüleme ve histopatolojik incelemeyle konur. Erken dönemde endoskopide yaygın mukozal eritemle birlikte normal mukozal damarsal yapıda bozulma görülür. Hafif hastalıkta mukozada ödem ve granüler görünüm mevcuttur. Hastalık şiddetlendikçe mukoza kırılgan ve kanamalı hale gelir. Endoskopide rektumdan başlayan ve proksimale doğru atlamasız uzanım gösteren tutulum görülür. Tutulum kolonla sınırlıdır. Pankolit durumunda nadiren terminal ileuma taşan tutulum görülür ki bu tutulumla backwash ileit denilir. Uzun süreli hastalıkta tekrarlayan ataklar sonrası epitel rejenerasyonunu işaret eden psödo polip oluşumları görülebilir. Hastalığın kronik döneminde mukozanın normal yapısı

bozulur, kolonda kısalma ve daralma görülebilir. CH'den farklı olarak ÜK'de granülom görülmez. Kript yapısında bozulma, rektumdan başlayan atlamasız mukozal tutulum, ince bağırsakta tutulum görülmemesi ve granülom olmaması ÜK'nin karakteristik özellikleridir (104).

2.8.2. Radyoloji

İBH tanısından şüphelenildiğinde radyolojik görüntüleme son derece önemlidir. Özellikle CH'de darlık veya fistül gelişimini görmek için baryumlu görüntüleme yöntemlerine sıklıkla başvurulur. Bu görüntüleme yöntemleri: Üst gastrointestinal seri baryumlu grafi, baryumlu ince bağırsak pasaj grafisi ve baryum enemadır. Bu görüntüleme yöntemleri sayesinde hastalığın tutulumu, şiddeti ve hastalık tipi (stenozan veya fistülizan) belirlenir (105). BT enterografi ve MR enterografi baryumlu ince bağırsak pasaj grafisine alternatif görüntüleme yöntemleridir. Batın içi abseden şüphelenildiğinde BT enterografi tercih edilirken, MR enterografi perianal abse ve darlık şüphesinde tercih edilir (106).

2.9. Laboratuvar Bulguları

Kronik hastalıkta kan kaybına veya demir, B12 ve folat eksikliğine bağlı anemi görülebilir. Lökositoz aktif hastalıkta ve abse varlığında görülür. Aktif hastalığın belirteçleri arasında spesifik olmayan eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C reaktif protein (CRP) ve spesifik bir belirteç olan fekal kalprotektin bulunur (107, 108). Aktif ileal hastalık veya distal ileum rezeksiyonu B12 vitamini eksikliğine neden olur.

2.10. Serolojik Belirteçler

Serolojik markırlar tanıyı desteklemek için kullanılır. Tanı koydurucu özellikleri yoktur. Perinükleer anti nötrofil sitoplazmik antikorları (pANCA) ÜK'li hastaların %30-83'ünde bulunurken (109-116), CH'de %2-72 oranında pozitif saptanır (117-121). Anti Saccharomyces cerevisiae antikorları ise CH'de %33-76 oranında pozitif saptanırken (122-126), ÜK hastalarında %12-18 oranında saptanır (123, 127, 128).

2.11. Tedavi

İBH tedavisinde amaç semptomların azaltılması, hastalık progresyonunun ve komplikasyon gelişmesinin önlenmesi, hastalık remisyonunun sağlanması, remisyonun idame ettirilmesi ve hayat kalitesinin yükseltilmesidir (10). İBH tedavisinde kullanılan ilaçlar antibiyotikler, 5-amino- salisilatlar (5-ASA), steroidler, immunomodulator ilaçlar ve biyolojik ajanlardır (infliximab (IFX), adalimumab, golimumab, sertolizumab pegol, natalizumab, vedolizumab, ustekinumab). Hastalığın tuttuğu bölge ve hastalığın şiddetine göre tedavi kararı verilir (129).

5-Aminosalisilatlar

5-ASA preparatları bağırsak lümeninde topikal anti inflamatuvar etki gösterir. Hafif-orta şiddette ÜK tedavisinde ve remisyonun idamesinde kullanılırlar. Rektal ve sigmoid kolon tutulumlu ÜK tedavisinde 5-ASA'nın suppozituar ve lavman formları remisyon indüksiyonunda ve idame tedavide kullanılabilir (130). Bu ilaç grubundan klinik pratikte en çok kullanılanlar Mesalamin ve Sulfasalazindir. Nadir görülen yan etkileri baş ağrısı, bulantı, dispepsi, saç dökülmesi, ishal ve alerjik reaksiyonlardır.

Steroidler

Steroidler ÜK ve CH'nin akut alevlenme döneminde kullanılırlar. Oral preparatlar hafif-orta hastalıkta kullanılırken intravenöz steroidler orta ve şiddetli hastalıkta tercih edilir. Budesonid topikal aktivitesi yüksek, sistemik biyoyararlanımı düşük olan oral bir kortikosteroiddir. Enterik kaplı Budesonid hafif-orta aktif ileoçekal CH'nin tedavisinde verilir (131). Oral prednizolon veya metilprednizolon preparatları orta şiddetli hastalıkta 40-60 mg/gün dozlardan başlanarak kullanılabilir. İntravenöz metilprednizolon şiddetli hastalıkta 40-60 mg/gün dozlardan başlanarak tercih edilir. Sistemik kortikosteroidlerle idame tedavisi yan etkileri nedeniyle önerilmez (132).

İmmunomodulator Tedaviler

5-ASA tedavisi altında semptomatik olan hastalar veya orta-şiddetli ÜK veya CH olan hastalarda immunomodulator tedavi olarak tiyopürin analogları (6-merkaptopürin (6-MP) ve azatiyopürin (AZT)), metotreksat (MTX) veya siklosporin (CYC) kullanılabilir (133). Tiyopürin analoglarının önemli bir dezavantajı klinik yanıtın 3 ay sonra ortaya çıkmasıdır, bu nedenle indüksiyon tedavisinde tercih edilmezler (134). Yan etkileri: alerjik reaksiyonlar, pankreatit, kemik iliğinde supresyon, sitopeni, hepatotoksisite, bulantı ve infeksiyonlardır. Hastalarda hemogram ve karaciğer (KC) enzimleri rutin kontrol edilmelidir.

Antibiyotikler

İBH tedavisinde antibiyotiklerin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Muhtemel etki mekanizmaları bakteriyel aşırı gelişimi engellemek, bağırsak lümenindeki bakteri konsantrasyonunu azaltmak, bakterilerin translokasyonunu ve sistemik dolaşıma geçişini azaltmak, bakterilerin neden olabileceği antijenik uyarıyı ortadan kaldırmaktır (135-141).

Biyolojik Tedaviler

Bu grup ilaçlar içinde anti tümör nekrozis faktör alfa monoklonal antikorları (Anti-TNF) ve anti adezyon molekülleri yer alır. Anti-TNF antikorları IFX, adalimumab, golimumab ve sertolizumab pegoldur. Anti adezyon molekülleri natalizumab ve vedolizumabdır.

İnfliximab orta ve şiddetli CH tedavisinde, fistülizan CH’de ve konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen ÜK tedavisinde kullanılır (142). Adalimumab ve sertolizumab pegol konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen orta ve şiddetli CH’de verilirken adalimumab ve golimumab konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen orta ve şiddetli ÜK tedavisinde verilir (143-146). Anti-TNF tedavi başlamadan önce her hasta infeksiyon ve kanser açısından değerlendirilmelidir.

Natalizumab lökosit yüzeyindeki alfa-4 integrin ile gastrointestinal sistemin vasküler endotel hücrelerindeki adezyon molekülleri arasındaki bağlantıyı engelleyerek etki eder. Diğer tedavilere dirençli orta ve şiddetli CH tedavisinde tercih edilir. Bu ilaçla ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati gelişebileceğinden kullanımında dikkatli olunmalıdır (147, 148). Diğer anti adezyon molekülü vedolizumab ise orta ve şiddetli ÜK tedavisinde ve bir veya daha fazla standart tedaviye dirençli orta ve şiddetli CH tedavisinde endikedir (149, 150). Vedolizumab bağırsak selektif bir ilaç olduğu için santral sinir sistemi ilişkili bir hastalık tablosu olan progresif multifokal lökoensefalopati riski düşüktür.

2.11.1. Crohn Hastalığının Medikal Tedavisi

Hafif-Orta Şiddette Crohn Hastalığı

Sulfasalazin (3-6 gr/gün) hafif-orta şiddette aktif ileokolonik ve kolonik tutulumlu CH’de %55 oranında remisyon sağlar. Ancak sadece ince bağırsak tutulumlu hastalıkta etkisi net değildir. Mesalamin plaseboyla kıyaslandığında hafif-orta şiddette CH’de minimal etki gösterir. Ancak 5-ASA preparatları CH’de remisyon idamesinde etkili değildir. Distal ince bağırsak ve

proksimal kolon tutulumlu hafif-orta şiddette CH'de 9 mg/gün budesonid 8 hafta kullanım sonrası %70 remisyon sağlar. Bu açıdan Budesonid; 4 gr/gün Mesalamin kullanımına göre daha etkilidir (151).

Üst gastrointestinal sistem tutulumlu (özefagus, mide, duodenum, jejunum) CH nadir görüldüğü için bunla ilgili az sayıda klinik çalışma vardır. 5-ASA ve budesonidin aktiflendiği yer bu bölge olmadığı için tedavide verilemez. Sistemik immun supresif tedavilerden AZT, 6-MP, IFX, adalimumab ve sertolizumab asıl tedaviyi oluşturur (152).

Orta-Şiddetli Crohn Hastalığı

Orta-şiddetli hastalık tedavisinde ilk olarak steroidler tercih edilir. Ancak kortikosteroidler idame tedavide kullanılmamalıdır. Remisyon indüksiyonunda ve idame tedavide diğer alternatifler 6-MP, AZT, MTX, IFX, adalimumab ve sertolizumabdır. Sadece IFX veya IFX ile birlikte AZT kullanımı sadece AZT kullanımına göre daha etkilidir (153). İnfliximab tedavisi hastane yatışını ve cerrahi ihtiyacını azaltır (154).

CH'de en az 1 yıl süreyle IFX ve immunomodulator tedavi alan hastalarda IFX kesildikten sonraki 1 yıl içinde hastaların yaklaşık yarısında relaps gelişir (155-159). Anti-TNF içeren konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen hastalarda natalizumab verilebilir.

Şiddetli CH'de hasta hastaneye yatırılmalı, oral alımı kesilmeli, parenteral kortikosteroid verilmeli ve hasta intravenöz mayilerle hidrate edilmelidir. Parenteral kortikosteroide yanıt veren hastalarda orale geçilmeli ve doz azaltma şemasına göre devam edilmelidir. Parenteral kortikosteroide 1 hafta içinde yanıt vermeyen şiddetli CH'de IFX'e geçilmeli veya cerrahi planlanmalıdır (160).

Fistülizan Crohn Hastalığı

Fistüller CH'nin 1/3'ünde görülür (161, 162). En sık yerleştiği yer perianal bölgedir. İmmün supresif tedavi başlanmadan önce fistüle eşlik eden abse olup olmadığı dışlanmalıdır. Eğer abse varsa cerrahi gerekebilir. Medikal tedavi fistül lokalizasyonuna ve komplikasyonlara göre değişir. Proksimal ince bağırsağı içeren enterokutan yüksek debili fistüllerde günde 500 mL'den fazla sıvı kaybı görülür. Ciddi volüm kaybına neden olabilir. Tedavide öncelikle kaybolan volüm yerine konulur. Yüksek debili fistüllerin spontan kapanma ihtimali çok düşüktür, çoğunlukla cerrahi gerekir. Düşük debili fistüllerde ilk olarak AZT, MTX veya anti-TNF antikorları (IFX, adalimumab, sertolizumab) verilir (79, 163).

Perianal fistüller basit ve kompleks olarak ikiye ayrılır. Basit fistüller dentat çizginin altında bulunur ve bir traktı vardır. Kompleks fistüller birden fazla yerde bulunabilir ve birden fazla traktı olan fistüllerdir. Basit fistüller medikal tedaviye iyi yanıt verir. Öncelikle 4-8 hafta süreyle siprofloksasin ve metronidazol kullanımı fistülün ve eşlik eden mukozal hastalığın tedavisi için tercih edilir. İmmunomodulator ve anti-TNF tedaviler de etkilidir. Rektal mukozal hastalığı olmayan fistüllerde fistülotomi etkiliyken eşlik eden rektal mukozal tutulum varlığında seton uygulaması daha başarılıdır. Kompleks fistüllerde medikal tedavi ve cerrahi tercih edilir (164, 165). Enteroveziküler veya koloveziküler fistüller antimetabolit veya anti-TNF tedaviyle tedavi edilebilir ancak sık üriner sistem enfeksiyonu geçirmek cerrahi endikasyonudur.

2.11.2. Ülseratif Kolitin Medikal Tedavisi

Hastalığın tutulum yerine göre suppozituar, lavman, köpük, oral ve parenteral tedavilerden uygun olanı tercih edilir. Suppozituar tedaviler distal 20 cm rektum tutulumunda verilirken,

köpükler ve lavmanlar distal ve sol kolon tutulumlu ÜK’de tercih edilir. Oral ve parenteral tedavi tüm lokasyonlarda etkilidir.

Proktit

Aktif ülseratif proktitte oral tedaviyle birlikte topikal 5-ASA preparatları olan suppozituar ve lavman kullanımı tek başına oral tedaviye göre daha etkilidir (166). Topikal 5-ASA proktitte topikal steroidlere göre daha etkilidir (167). 5-ASA etkili olmadığında topikal steroid preparatları verilebilir. Diğer tedavi alternatifleri uzamış salınlı Budesonid MMX minimal sistemik steroid yan etkisiyle hafif-orta proktosigmoiditte tercih edilebilir.

Yaygın Kolit

Splenik fleksuranın proksimaline kadar hafif-orta şiddette tutulumu olan hastalarda başlangıç medikal tedavi 5-ASA preparatlarıdır. Doz artırıldıkça etkisinde artış görülür. Günde beş-altıdan fazla ishali olan, tedaviye çabuk yanıt alınması istenilen hastalarda ve 3-4 hafta içinde 5-ASA tedavisine yanıtızsızlık durumunda oral prednizolon tercih edilir. Şiddetli ishali olan, sistemik semptomları olan ve dışkıda kanaması çok olan hastalarda 40-60 mg/gün dozunda başlanır. Hastaların çoğu birkaç gün içinde bu tedaviye yanıt verir. Semptomlar kontrol altına alındığında doz azaltılarak kesilir. İdame tedavide 5-ASA devam edilir (168).

Parenteral 60 mg metilprednizolon veya eşdeğer dozda steroid tedavisine 5 gün içinde yanıt vermeyen veya 7-10 gün içinde tam yanıt alınamayan şiddetli Ülseratif kolit hastalarında tedavi alternatifleri anti-TNF antikörleri (IFX), siklosporin ve cerrahidir (169). Steroid dozu azaltılan veya kesilen hastalarda semptomların tekrar başlaması durumunda yine yüksek doz steroid devam edilmesi sık yapılan bir hatadır. Steroid dozu azaltıldığında hastalık alevlenmesi durumunda immunomodulator tedaviler (AZT, 6-MP), IFX, adalimumab ve vedolizumab tercih edilebilir (170, 171). 6 aydan uzun 15 mg/gün ve üzeri steroid tedavisi gereken hastalarda

immunomodulator tedaviler, Anti-TNF ilaçlar ve vedolizumab remisyon idamesinde kullanılması düşünülmeli ve steroid dozunu azaltacak tedaviler uygulanmalıdır (172, 173).

ÜK hastalarında en sık hastaneye yatış sebebi dirençli kanlı ishaldir. Şiddetli aktif ÜK hastaları toksik megakolon açısından değerlendirilmelidir. Antikolinerjikler ve ishal kesici ilaçlar toksik megakolonu tetikleme riski olduğundan verilmemelidir. Şiddetli ÜK'nin asıl tedavisini intravenöz hidrasyon ve parenteral steroid (metilprednizolon 40-60 mg/gün, prednizolon 60-80 mg/gün) oluşturur. Sistemik infeksiyon bulguları olan hastalarda parenteral antibiyotikler verilmelidir. 7-10 gün içinde tedaviye yanıt vermeyen hastalarda IFX verilmesi veya cerrahi düşünülmelidir (174, 175).

İdame Tedavi

5-ASA tedavisi ÜK'li hastalarda relaps riskini azaltır, tüm hastaların mümkünse 5-ASA tedavisini alması önerilir. Steroidler ciddi sistemik yan etkilerinden dolayı idame tedavide kullanılmamalıdır. 5-ASA ile kontrol altında olmayan ÜK için AZT, 6-MP, IFX, adalimumab ve golimumab idame tedavide tercih edilir (129, 176).

2.12. Cerrahi Tedavi

2.12.1. Crohn Hastalığı

Bağırsak rezeksiyonu CH'de küratif değildir. Rezeksiyon sonrasında relapslar tekrar eder. Bu nedenle rezeke edilen bağırsak segmenti olabildiği kadar kısa olmalıdır (177). CH hastalarının yaklaşık yarısı tanıdan sonraki 10 yıl içinde ameliyat olmaktadır. Medikal tedavinin yetersiz kalması ve komplikasyon gelişimi (obstrüksiyon, fistül, abse vb) başlıca cerrahi endikasyonlarıdır (178, 179). İnce bağırsak tutulumlu stenoza veya fistülizan CH'de en sık yapılan cerrahi segmenter rezeksiyondur. Opere olan hastalarda reoperasyon riski yüksektir.

Rektumu da tutan yaygın hastalıkta operasyon tercihi total proktokolektomi ve ileostomidir (180).

2.12.2. Ülseratif Kolit

ÜK’de kolektomi küratiftir. Pankolitli hastaların önemli bir kısmı genellikle medikal tedaviye yeterli yanıt vermediği için kolektomi yapılır. Toksik megakolon ve şiddetli fulminan atakta acil kolektomi gerekebilir. ÜK için uygulanan standart cerrahi total kolektomi ve ileostomidir. Alternatif cerrahi yöntemi total proktokolektomi ve ileoanal poş anastomozudur. Kolektomi veya diğer ameliyat kararı hastanın yaşına, sosyal durumuna, hastalık süresine ve malignite riskine göre verilir (181, 182).

2.13. Prognoz

2.13.1. Ülseratif Kolit

ÜK tipik olarak alevlenmeler ve remisyonlarla karakterizedir. %10 hastada hızlı ilerleyen ilk atak ciddi komplikasyonlarla sonuçlanabilir. %10 hastada ise tek bir ataktan sonra tamamen iyileşme görülür (183). İnaktif hastalığı olan bir hastanın gelecek bir yıl içinde remisyonunda olma ihtimali %80-90’dır. Karşılaştırma yapılırsa aktif hastalığı olan hastaların bir sonraki yıl relaps geliştirme ihtimali %70’dir. Ülseratif proktiti olan hastalar en iyi prognoza sahiptir. Bu hastaların yaşamı boyunca kolektomi olma ihtimali %9 civarındadır (184). Ciddi komplikasyonların görülmesi nadirdir. Ancak hastaların yaklaşık yarısında kolonda proksimale doğru yayılım görülür. Kortikosteroidlerin kullanımından sonra ÜK ilişkili mortalite azalmıştır. Güncel çalışmalarda ÜK hastalarında uzun süreli sağkalım oranları normal toplum ile benzerlik göstermektedir (185, 186).

2.13.2. Crohn Hastalığı

CH'nin belirtileri belirip kaybolur. Aktif CH olan hastanın bir sonraki yıl aktif hastalığı olma ihtimali %70-80'dir. Buna karşılık remisyonda olan CH'nin %80'i bir sonraki yıl da remisyonda olmaktadır. Tanıdan sonraki 4 yıl içinde hastaların %25'i dirençli aktif olmakta, %25'i remisyona girmekte, %50'si dalgalı seyir göstermektedir (187). CH hastalarının 2/3'ünde yaşamın belli döneminde operasyon gerekmektedir. Bu oran hastalığın ilk 15 yılı içinde %38-96 arasındadır (188). Bir kez opere olan CH hastasında reoperasyon oranı 5 yıl içinde %25-61, 20 yıl içinde %70 civarındadır (189-192).

CH normal popülasyonla kıyaslandığında hastalığın tutulum yerinden bağımsız olarak mortalite oranı normal topluma oranla 1,5 kat yüksektir (193, 194). Bu yüksek mortalite oranı tanıdan sonraki ilk birkaç yılda en belirgindir. Mortalitenin en sık sebepleri CH'ye bağlı komplikasyonlardır (kolorektal kanser, şok, volüm kaybı, anemi, protein-enerji malnutrisyonu). İmmunomodulator veya biyolojik tedavinin kullanımının hastalığın doğal seyrini nasıl etkileyeceği tam olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada erken ve geç başlangıçlı İBH hastaları, hastalığın seyri, tedavisi ve komplikasyonları açısından değerlendirildi.

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. Olgular

Bu çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğinden en az 6 ay süreyle takipli ÜK ve CH tanısı ile izlenen hastalar alındı. Polikliniğimizden son 5 yıldır aktif takipli 1060 İBH hastasının dosyası retrospektif olarak tarandı. 60 yaş ve üzeri tanı alan hastalar geç başlangıçlı İBH, daha erken yaşta tanı alan hastalar erken başlangıçlı İBH olarak sınıflandırıldı. Geç başlangıçlı 39 hasta çalışmaya alınırken, 50 adet erken başlangıçlı hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubuna geç başlangıçlı hasta grubu ile benzer demografik bulguları olan hastalar dahil edildi. Çalışma ve kontrol grubunda 6 aydan az takip süresi olan hastalar, takibe düzenli gelmeyen hastalar ve indeterminate kolit tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmada hastaların demografik verileri (cinsiyet, yaş, hastalık tipi, hastalığın başlama yaşı, tutulum bölgesi, takip süresi, hastalık süresi, başlangıç ve son hastalık tipi, aile öyküsü, sigara kullanma öyküsü gibi), tanı sonrası aldıkları konvansiyonel ve biyolojik tedaviler, steroid tedavi yanıtı, endoskopik bulguları, tedavi ilişkili toksisite ve yan etki gelişimi, klinik ve endoskopik remisyon varlığı, cerrahi öyküsü, ilk ve son başvurudaki hastalık aktivite skorları, hepatobiliyer ve ekstraintestinal tutulum varlığı, tanı sonrası atak sayısı, komplikasyon gelişimi, tanı anındaki laboratuvar değerleri ve hasta sağkalımları kaydedildi. Bu faktörlerin tedavi yanıtı ve hasta prognozuna etkisi araştırıldı.

ÜK hastalarında hastalık aktivite indeksi “*Simple Chronic Colitis of Activity Index*” (SCCAI) skoruna göre; endoskopik aktivite indeksi “*Mayo*” skoruna göre belirlendi (195, 196). SCCAI skoru >5 olan hastalar aktif, <5 olan hastalar remisyonda olarak değerlendirildi. Mayo skoruna göre 0 ve 1 puan alan hastalar remisyonda, 2 puan alan hastalar orta aktif, 3 puan alan hastalar aktif hastalık olarak kabul edildi. CH hastalarında hastalık aktivite indeksi “*Crohn’s Disease Activity Index*” (CDAI) skoruna göre; endoskopik aktivite indeksi “*Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease*” (SES-CD) skoruna göre belirlendi (197, 198). CDAI skoru <150 olan hastalar remisyonda, 150-450 olan hastalar ise aktif hastalık, >450 olan hastalar ciddi aktif hastalar olarak kabul edildi. SES-CD skoru 0-2 ve 3-6 arasında olan hastalar remisyonda, 7-15

arası olan hastalar orta aktif ve >15 olan hastalar aktif hastalık olarak kabul edildi. Opere olan CH hastalarda ise endoskopik aktivite indeksi “*Rutgeerts*” skoruna göre belirlendi (199).

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS v26.0 programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama, standart sapma, frekans ve oran değerleri ile gösterildi. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare testi, ki-kare testi koşulları sağlanmadığında Fischer testi kullanıldı. İkili grupların karşılaştırılmasında $p<0.05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği'nden takipli İBH tanılı 1060 hastanın dosyası retrospektif olarak tarandı. Taranan 1060 hastanın 39'u geç başlangıçlıydı (%3.6). Geç başlangıçlı 39 hasta çalışmaya alınırken 50 adet erken başlangıçlı hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Böylece erken ve geç başlangıçlı toplam 89 hasta incelendi. Kontrol grubuna geç başlangıçlı hasta grubu ile benzer demografik verileri olan hastalar dahil edildi.

Hastaların cinsiyet dağılımı 53'ü (%59.6) erkek, 36'sı (%40.4) kadındı. Geç başlangıçlı 39 hastanın 23'ü (%58.9) erkek, 16'sı (%41.1) kadın; erken başlangıçlı 50 hastanın 30'u (%60.0) erkek, 20'si (%40.0) kadın idi.

Hastaların 53'ü (%59.6) ÜK, 36'sı (%40.4) CH idi. Geç başlangıçlı 39 hastanın 25'i (%64.1) ÜK, 14'ü (%35.9) CH; erken başlangıçlı 50 hastanın 28'i (%56.0) ÜK, 22'si (%44.0) CH idi. Hastaların ortalama takip süresi 91.3 ± 47.4 ay, geç başlangıçlı hastaların ortalama takip süresi 75.1 ± 53.1 ay, erken başlangıçlı hastaların ortalama takip süresi 103.9 ± 38.5 ay idi. Hastaların ortalama hastalık yaşı 116.9 ± 57.6 ay, geç başlangıçlı hastaların ortalama hastalık yaşı 104 ± 65.4 ay, erken başlangıçlı hastaların ortalama hastalık yaşı 127.0 ± 49.0 ay idi. Geç başlangıçlı 39 hastanın 3'ünde (%7.6), erken başlangıçlı 50 hastanın 4'ünde (%8.0) ailede İBH öyküsü vardı.

Hastaların demografik özellikleri Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. CH hastalarının demografik verileri

	Erken başlangıçlı (<60 yıl), n=22	Geç başlangıçlı (≥60 yıl), n=14	p
Yaş, yıl (ort±SD)	42.9±10	75±7.9	<0.05
Cinsiyet, K/E (n, %)	7 (31.8) / 15 (68.2)	6 (42.9) / 8 (57.1)	>0.05
Sigara, n			>0.05
Aktif içici	4	2	
Eski içici	6	8	
İçmemiş	12	4	
Tanı yaşı, yıl (ort±SD)	33.4±10.5	67.5±5.9	<0.05
Hastalık süresi, ay (ort±SD)	113.4±36.1	99.4±91.3	>0.05
Takip süresi, ay (ort±SD)	99.3±32	67.9±62.9	0.05
Ailede İBH öyküsü, n	3	0	>0.05

Tablo 2. ÜK hastalarının demografik verileri

	Erken başlangıçlı (<60 yıl), n=28	Geç başlangıçlı (≥60 yıl), n=25	p
Yaş, yıl (ort±SD)	49.5±12.3	75.2±7.1	<0.05
Cinsiyet, K/E (n, %)	13 (46.4) / 15 (53.6)	10 (40) / 15 (60)	>0.05
Sigara, n			>0.05
Aktif içici	4	2	
Eski içici	10	14	
İçmemiş	14	9	
Tanı yaşı, yıl (ort±SD)	37.7±10.8	65.7±5.2	<0.05
Hastalık süresi, ay (ort±SD)	137.7±55.5	106.6±47.3	<0.05
Takip süresi, ay (ort±SD)	107.5±43.1	79.1±47.7	<0.05
Ailede İBH öyküsü, n	1	3	>0.05

Erken ve geç başlangıçlı CH ve ÜK hastalarının karşılaştırmalı demografik ve klinik verileri özet olarak Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların klinik verilerinin karşılaştırmalı gösterimi

Başlangıç Yaşı	Crohn			Ülseratif kolit		
	<60 yıl	≥60 yıl	p	<60 yıl	≥60 yıl	p
AZT toksisitesi, n (%)	6 (27.3)	3 (21.4)	0.506	8 (28.6)	5 (20)	0.345
Biyolojik yan etki, n (%)	5 (22.7)	1 (7.1)	0.228	3 (10.7)	1 (4)	0.350
AZT başlama, n (%)	22 (100)	11 (78.6)	0.051	19 (67.9)	11 (44)	0.070
AZT kesilme, n (%)	13 (59.1)	5 (35.7)	0.153	5 (17.9)	8 (32)	0.191
Komplikasyon, n (%)	11 (50)	3 (21.4)	0.085	2 (7.1)	8 (32)	0.024
Mortalite, n (%)	0 (0)	3 (21.4)	0.051	1 (3.6)	10 (40)	0.001
Hepatobiliyer tutulum, n (%)	12 (54.5)	6 (42.9)	0.367	10 (35.7)	12 (48)	0.265
Ekstraintestinal tutulum, n (%)	17 (77.3)	9 (64.3)	0.318	14 (50)	15 (60)	0.325
Biyolojik dışı tx yan etki, n (%)	5 (22.7)	0 (0)	0.070	4 (14.3)	4 (16)	0.581
Biyolojik kullanımı, n (%)	15 (68.2)	5 (35.7)	0.058	10 (35.7)	4 (16)	0.094
Operasyon, n (%)	9 (40.9)	4 (28.6)	0.349	3 (10.7)	6 (24)	0.179
İntestinal malignite, n (%)	0 (0)	1 (7.1)	0.389	0 (0)	1 (4)	0.472
Ekstraintestinal malignite, n (%)	0 (0)	1 (7.1)	0.389	3 (10.7)	5 (20)	0.288

Erken ve geç başlangıçlı hastalar ailede İBH öyküsü açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (%8 vs %7.7; $p>0.05$).

Erken ve geç başlangıçlı hastaların hastalık lokalizasyonu Montreal sınıflamasına göre belirlendi (200). Hastaların hastalık lokalizasyonu Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların Montreal sınıflamasına göre hastalık lokalizasyonu

	Erken Başlangıçlı (<60 yıl), n(%)	Geç Başlangıçlı (≥ 60 yıl), n(%)	p
CH tutulum			>0.05
İleal	10 (45.4)	8 (57.2)	
Kolonik	6 (27.3)	3 (21.4)	
İleokolonik	6 (27.3)	3 (21.4)	
Üst GİS	2 (9.1)	0 (0)	
CH tipi			>0.05
İnflamatuvar	6 (27.3)	8 (57.1)	
Stenozan	10 (45.4)	4 (28.6)	
Fistülizan	6 (27.3)	2 (14.3)	
CH perianal tutulum			>0.05
Var	6 (27.3)	2 (14.3)	
Yok	16 (72.7)	12 (85.7)	
ÜK tutulum			>0.05
Distal	8 (28.6)	6 (24)	
Sol kolon	7 (25)	6 (24)	
Pankolit	13 (46.4)	13 (52)	

Erken ve geç başlangıçlı hastalardaki hepatobiliyer tutulum karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (%44 vs %46.2; OR: 1.09, CI: 0.47-2.5; p=0.504). Hastalardaki hepatobiliyer tutulumlar Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Erken ve geç başlangıçlı hastalardaki hepatobiliyer tutulumlar

Tutulum	Erken başlangıçlı (<60 yıl), n	Geç başlangıçlı (≥60 yıl), n	p
Hepatosteatoz	9	12	0.504
Kolelitiazis	6	5	
Primer sklerozan kolanjit	--	1	
Portal ven trombozu	1	1	
Non-sirotik portal hipertansiyon	1	1	
KC sirozu	1	0	
Hepatik amiloidoz	--	1	

Ekstraintestinal tutulum açısından erken ve geç başlangıçlı hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (%62 vs %61.5; OR: 0.98, CI: 0.4-2.3; p=0.569). Hastalarda görülen ekstraintestinal tutulumlar Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Erken ve geç başlangıçlı hastalarda görülen ekstraintestinal tutulumlar

Tutulum	Erken başlangıçlı (<60 yıl), n	Geç başlangıçlı (≥60 yıl), n	p
Hepatosteatoz	20	11	0.569
Ankilozan spondilit	5	--	
Renal kalkül	3	4	
Kolelitiazis	6	6	
Eritema nodosum	3	1	
Sakroileit	4	1	
Seronegatif artrit	3	2	
Derin ven trombozu	2	1	
Huzursuz bacak sendromu	1	--	
Serebral tromboz	--	1	
Üveit	1	2	
Polinöropati	--	1	

Mortalite oranı geç başlangıçlı İBH hastalarında erken başlangıçlı hastalara göre daha yüksekti (%33.3 vs %2; OR: 24.5, CI: 3-197.8; p=0.001) (Tablo 7). Mortalite oranları CH hastalarında %21.4 vs %0, (p=0.051) iken ÜK’de %40 vs %3.6 (OR:18, CI: 2.1-154.5; p=0.001) idi. Ancak hastaların mortalite nedenleri incelendiğinde çoğunlukla ekstraintestinal malignitelere bağlı olduğu görüldü. Hastalarda görülen ekstraintestinal maligniteler erken başlangıçlı 1 hastada serviks kanseri iken, geç başlangıçlı diğer 4 hastada sebep larinks, pankreas, akciğer ve over kanseriydi. Hastaların mortalite nedenleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Erken ve geç başlangıçlı hastaların mortalite nedenleri

Mortalite nedeni	Erken başlangıçlı (<60 yıl), n	Geç başlangıçlı (≥60 yıl), n	p
Ekstraintestinal malignite	1	4	0.001
İBH alevlenmesi	--	2	
Septik şok	--	1	
Miyokard enfarktüsü	--	1	
Demans kötüleşmesi	--	1	
Ortopedik travma	--	1	
Bilgi alınamadı	--	2	

Tüm hasta grubumuzda erken ve geç başlangıçlı hastalarda komplikasyon oranları farklı değildi (%26 vs %28.2; OR: 1.1, CI: 0.4-2.8; p=0.501). Ancak, geç başlangıçlı ÜK hastalarında, erken başlangıçlı hastalara göre (%32 vs %7.1; OR: 6.1, CI: 1.1-32.3; p=0.024) ve CH hastalarında da ÜK’ye göre (%38.9 vs %18.9; p=0.033) komplikasyon oranı daha fazla idi. Erken başlangıçlı İBH hastalarında intestinal malignite gelişmezken, geç başlangıçlı 1 CH ve 1 ÜK hastasında olmak üzere toplam 2 hastada malignite saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (%0 vs %5.1; p=0.189). Hastalarda görülen komplikasyonlar Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastalarda görülen komplikasyonlar

	Erken başlangıçlı (<60 yıl), n	Geç başlangıçlı (≥60 yıl), n	p
Abse	8	2	0.501
İleus	6	2	
Malignite	--	2	
Perforasyon	--	2	
Toksik megakolon	--	1	
Osteoporoz	2	5	
Masif abondan kanama	1	--	
Renal enfarkt (tromboz)	--	1	
Epilepsi	--	1	

Erken ve geç başlangıçlı hastalar endoskopik remisyon açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (%49 vs %33.3; OR: 0.5, CI: 0.2-1.3; p=0.119). Hastaların kontrol endoskopi sonuçları Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların kontrol endoskopi sonuçları

	Erken başlangıçlı (<60), n	Geç başlangıçlı (≥60), n	p
Remisyon	24	11	0.119
Orta aktif	6	8	
Aktif	19	14	

Erken ve geç başlangıçlı hastalarda klinik remisyon oranları benzerdi (%94 vs %86.8; OR: 0.4, CI: 0.1-1.8; p=0.216).

Erken ve geç başlangıçlı hastalarda biyolojik dışı tedavi (5-ASA, steroid) ile ilişkili yan etki oranları benzerdi (%18 vs %10.3; OR: 0.5, CI: 0.15-1.8; p= 0.237).

AZT kullanımı açısından hastalar karşılaştırıldığında erken başlangıçlı İBH hastalarında geç başlangıçlı hastalara göre kullanma oranı daha fazla idi (%82 vs %56.4; OR:0.28, CI: 0.1-0.7; p=0.008). Bu oran CH hastalarında, ÜK hastalarına göre daha fazla iken (%91.7 vs %56.6; OR: 0.12, CI: 0.03-0.4; p=0.001), CH hastaları kıyaslandığında ise erken başlangıçlı hastalarda daha fazla idi (%100 vs %78.6; p=0.051).

AZT tedavisi kesilmesi açısından ÜK ve CH hastaları karşılaştırıldığında CH hastalarında AZT kesilme oranı daha fazla idi (%54.5 vs %43.3; OR: 0.3, CI: 0.1-0.8; p=0.012). Erken ve geç başlangıçlı hastalarda AZT tedavisi kesilme oranları benzerdi (%36 vs %33.3; OR: 0.89, CI: 0.37-2.1; p=0.486). Hastalarda AZT tedavisinin kesilme nedenleri Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastalarda AZT kesilme nedenleri

	Erken başlangıçlı (<60 yıl), n	Geç başlangıçlı (≥60 yıl), n	p
Toksisite	4	2	0.486
Anti-TNF ile yeterli kullanım sonrası	5	--	
Sitopeni	--	4	
İleri yaş	1	--	
Tüberküloz	1	--	
Gebelik	1	--	
Cerrahi sonrası	2	1	
Renal nakil rejeksiyon riski	1	--	
Etkisiz	--	2	
Malignite	--	3	
Hastalık remisyonu	1	1	

Erken ve geç başlangıçlı hastalar AZT toksisitesi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (%28 vs %20.5; OR: 0.6, CI: 0.2-1.8; p=0,288). Hastaların AZT toksisitesi Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların AZT ilişkili toksisite gelişimi

	Erken başlangıçlı (<60 yıl), n	Geç başlangıçlı (≥60 yıl), n	p
Majör			
Nötropeni	6	6	
Pankreatit	2	0	
Hepatotoksisite	3	1	
Minör			0.288
GİS intoleransı	5	4	
Döküntü	6	2	
Grip benzeri hastalık	--	--	
Toplam	22	13	

Erken başlangıçlı hastalarda biyolojik tedavi kullanma oranı geç başlangıçlı hastalara oranla daha yüksekti (%50 vs %23.1, OR: 0.3, CI: 0.12-0.76; p=0.008).

Biyolojik tedavi alma açısından ÜK ve CH hastaları karşılaştırıldığında CH hastalarında biyolojik tedavi oranı ÜK hastalarına göre daha yüksek idi (%55.6 vs %26.4; OR: 0.28, CI: 0.1-0.7; p=0.005).

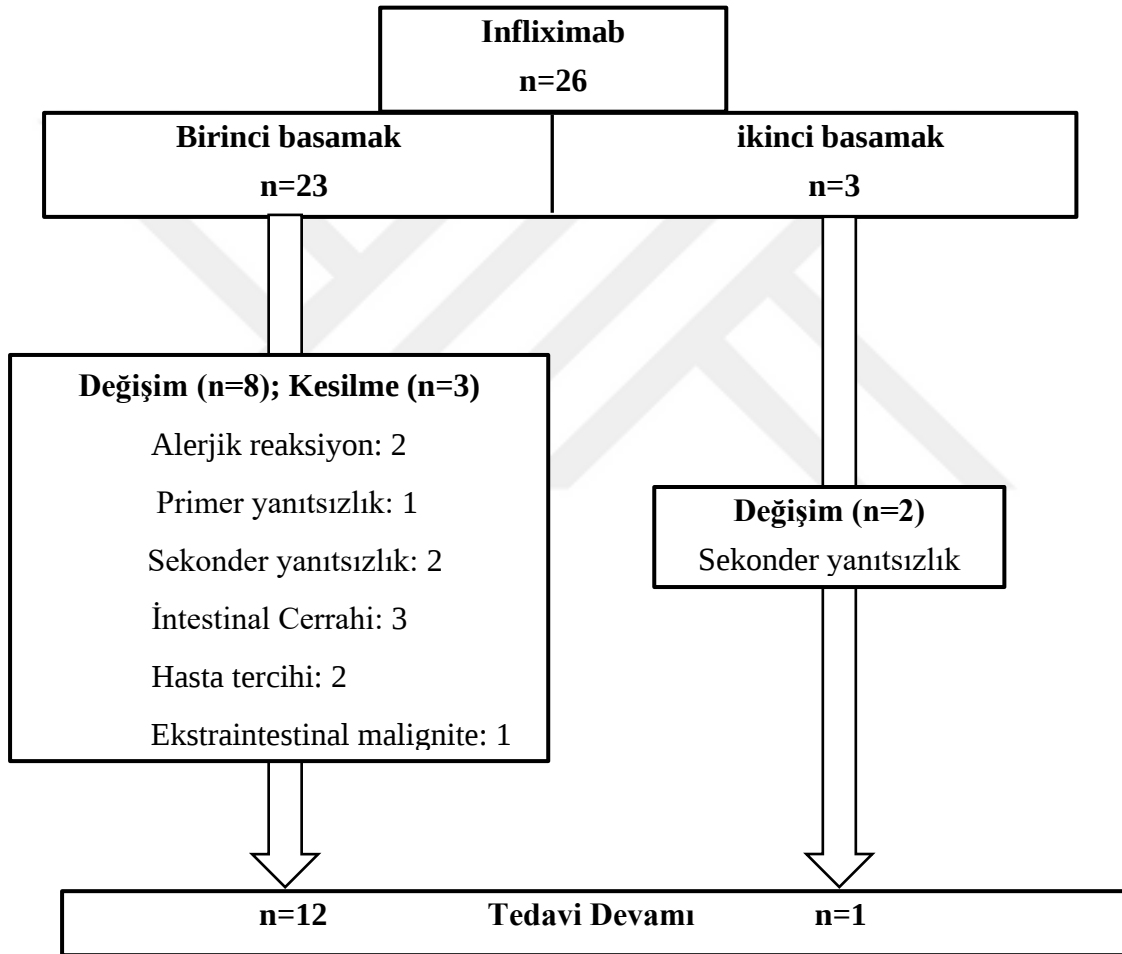
Erken ve geç başlangıçlı hastalarda biyolojik tedavi ile ilişkili yan etki oranları benzerdi (%32 vs %22.2; OR: 0.28, CI: 0.05-1.4; p=0.099). Biyolojik tedavi ilişkili yan etkiler Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastalarda görülen biyolojik tedavi yan etkileri

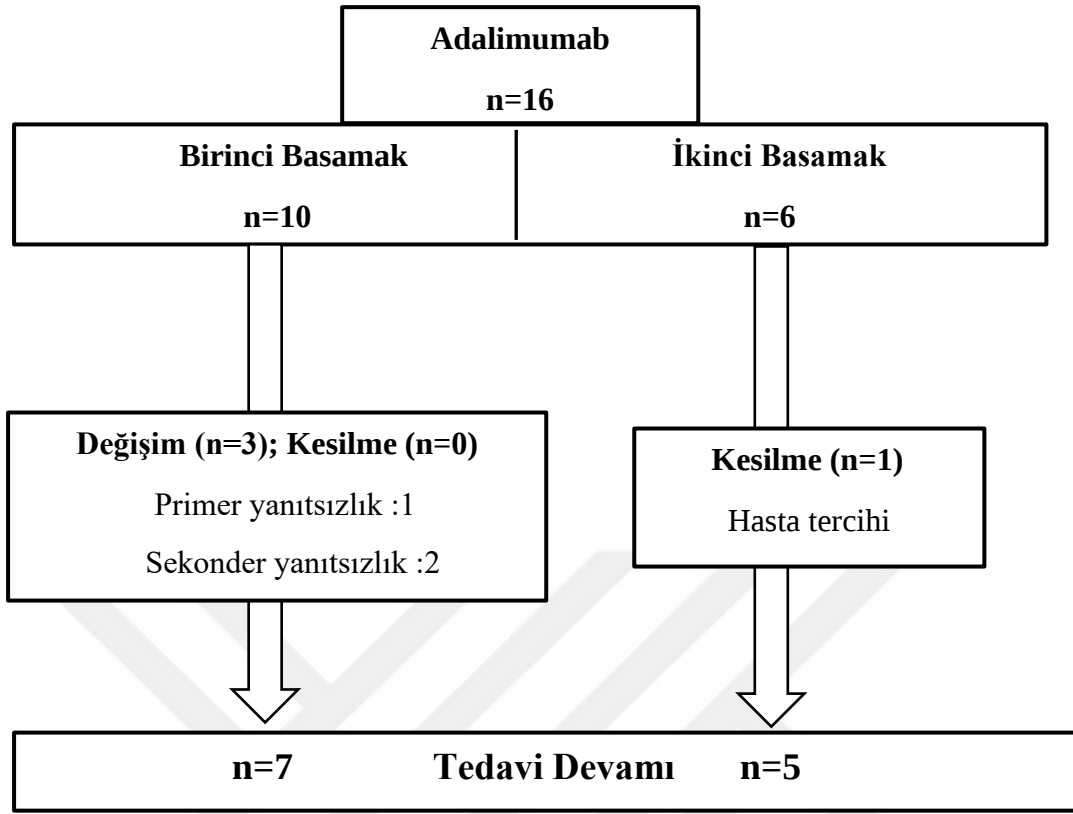
	İnfliximab, n	Adalimumab, n
Sekonder infeksiyon	1	1
Kaşıntı	2	--
Döküntü	4	--
Dispne	2	--
Çarpıntı	1	--
Nöropati	1	--

Biyolojik tedavi alan hastaların birinci, ikinci ve üçüncü basamakta aldığı tedaviler, biyolojik tedavi kesilme ve değişim durumları Şekil 1-4'de gösterilmiştir. Hasta grubumuzun sayısı az olduğu için biyolojik tedavi durumu hastalık alt gruplarında gösterilmemiştir.

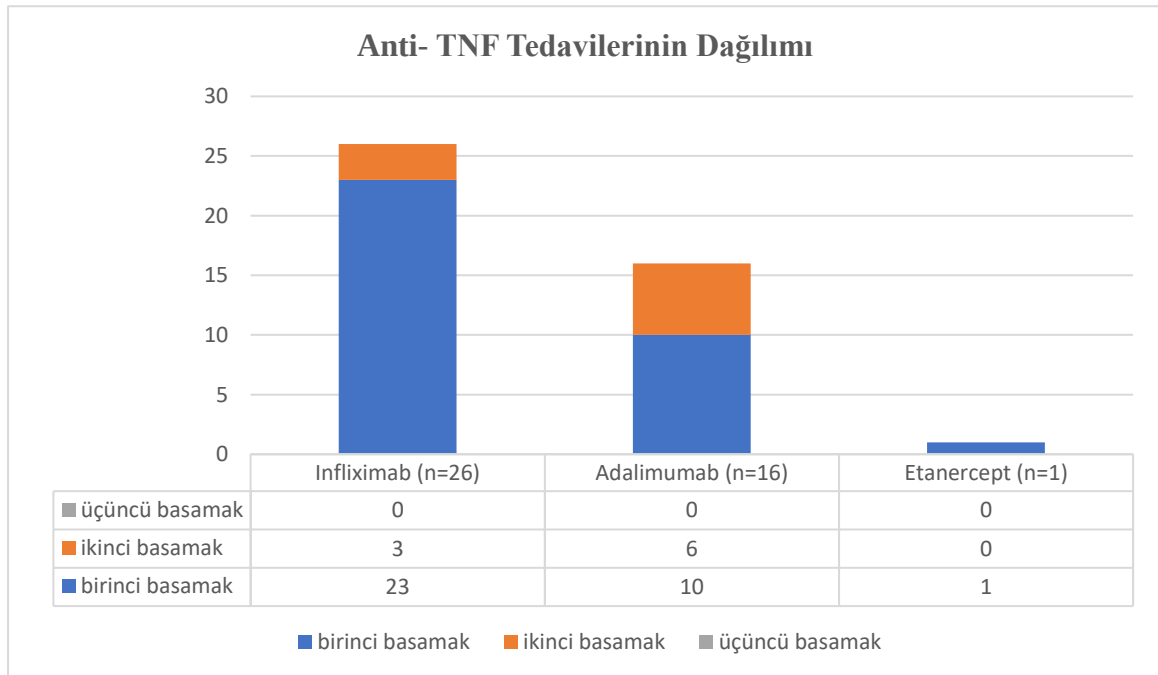
Şekil 1. Hastaların birinci ve ikinci basamakta IFX kullanma, kesilme ve değişim durumu



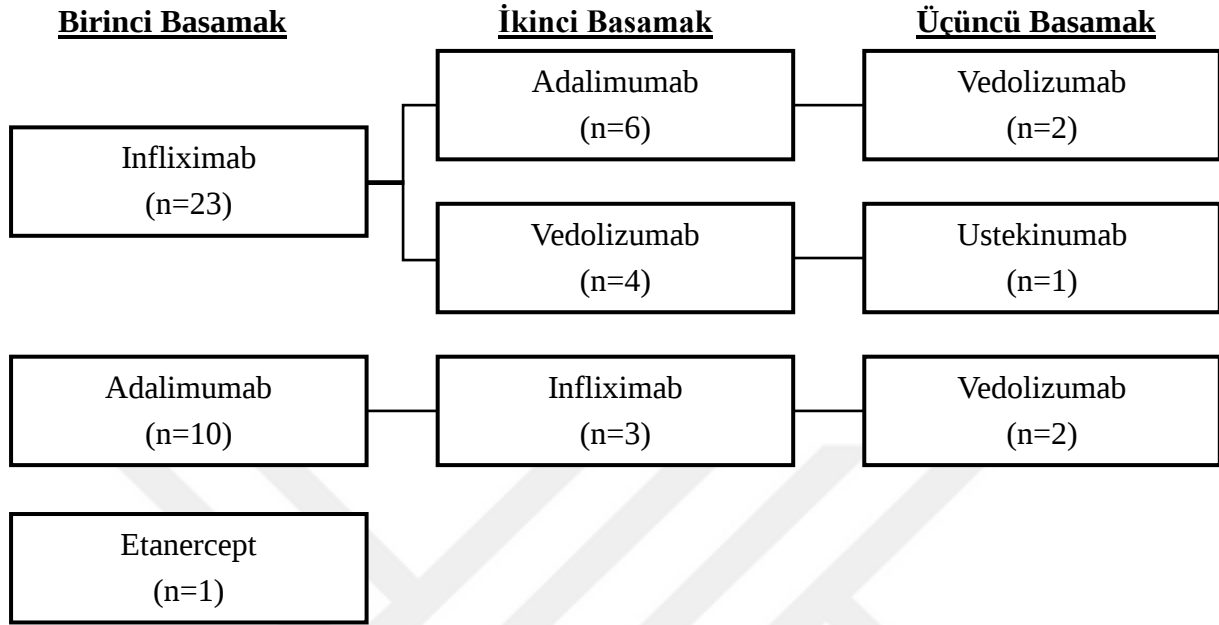
Şekil 2. Hastaların birinci ve ikinci basamakta Adalimumab kullanma, kesilme ve değişimi



Şekil 3. Hastaların birinci, ikinci ve üçüncü basamakta kullandığı Anti-TNF tedaviler



Şekil 4. Hastaların birinci, ikinci ve üçüncü basamakta kullandığı biyolojik tedaviler



Hasta grubumuzda sigara ile mortalite, operasyon ve intestinal malignite arasında ilişki saptanmadı. Ancak sigara kullanımı ile steroid tedavisi yanıtı arasında negatif korelasyon saptandı, bu fark istatistiksel olarak da anlamlı idi ($r = -0.257$; $p = 0.038$).

AZT toksisitesi gelişen erken başlangıçlı İBH hastalarında biyolojik tedavi ile yan etki gelişme riskinin yüksek olduğu tespit edildi (OR: 35, CI: 0.3-337; $p = 0.001$).

ÜK ve CH hastaları birinci basamakta konvansiyonel tedavi alma açısından karşılaştırıldığında ÜK hastalarında konvansiyonel tedavi başlanma oranı daha fazla idi (%100 vs %83.3; $p = 0.003$). Erken ve geç başlangıçlı İBH hastalarının birinci basamakta konvansiyonel tedavi başlanma oranları benzerdi (%97.4 vs %90; OR: 0.23, CI: 0.02-2.1; $p = 0.170$). Hastaların birinci basamakta aldığı tedaviler Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Erken ve geç başlangıçlı hastaların birinci basamakta aldığı tedaviler

Tedavi	Erken Başlangıçlı (<60 yıl), n(%)	Geç Başlangıçlı (≥ 60 yıl), n(%)	P
Konvansiyonel			
5- ASA	44 (88)	35 (89.7)	
Sistemik steroid	37 (74)	24 (61.5)	
Budesonid	12 (24)	6 (15.4)	
İmmunomodulator	41 (82)	22 (56.4)	0.170
Biyolojik			
Anti-TNF	25 (50)	9 (23.1)	
Anti-integrin	4 (8)	2 (5.1)	

Erken ve geç başlangıçlı İBH hastalarında ikinci basamak tedaviler benzerdi. (p>0.05). Hastaların ikinci basamakta aldığı tedaviler Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. Hastaların ikinci basamakta aldığı tedaviler

	Erken Başlangıçlı (<60 yıl), n(%)	Geç Başlangıçlı (≥ 60 yıl), n(%)	P
Yok (1. basamak tedavi devamı)	23 (46)	23 (59)	
İmmunomodulator	25 (50)	14 (35.9)	
Biyolojik			>0.05
Anti-TNF	18 (36)	8 (20.5)	
Anti-integrin	4 (8)	2 (5)	

Erken ve geç başlangıçlı CH hastalarının başlangıç ve takip sonu hastalık fenotipleri benzerdi (p>0.05) (Tablo 15).

Tablo 15. CH hastalarının tanıdaki ve son kontroldeki hastalık tipleri

	Erken Başlangıçlı (<60 yıl), n(%)	Geç Başlangıçlı (≥ 60 yıl), n(%)	p
Hastaların tanıdaki hastalık tipi			
İnflamatuar	6 (27.3)	8 (57.1)	>0.05
Fistülizan	6 (27.3)	2 (14.3)	
Stenozan	10 (45.5)	4 (28.6)	
Hastaların son kontrolde hastalık tipi			
İnflamatuar	7 (31.8)	8 (61.5)	>0.05
Fistülizan	7 (31.8)	3 (23.1)	
Stenozan	8 (36.4)	2 (15.4)	

5. TARTIŞMA

Son dekadda geç başlangıçlı İBH hasta oranında artış görülmektedir. Ayrıca, erken başlangıçlı olup, yaşlanan hasta sayısı da artmaktadır. Bizim hasta grubumuzda son 5 yılda geç başlangıçlı İBH tanısı alan hasta oranı %3.6'dır. Özellikle ileri yaş grubunda İBH ile benzer semptomları olan NSAİİ ilişkili enterokolit, infeksiyöz enterokolit, mikroskopik kolit, divertikülit, iskemik kolit gibi ayırıcı tanıya giren hastalıkların sık görülmesi nedeniyle İBH tanısında gecikmeler görülebilmektedir. Tanının gecikmesi hastaların yaşam kalitesini kötü etkilemekte, hastalığın ilerlemesine, tedavide kullanılan ilaçlara yanıtın azalmasına, hastalık ilişkili daha çok komplikasyon gelişmesine ve cerrahi gerekliliğinde artışa neden olmaktadır (201-204).

Geç başlangıçlı hastaların tedavisi temelde erken başlangıçlı hastalar ile benzer olmakla birlikte bu yaş grubunda polifarmasi, artmış kırılabilirlik, şiddetli hastalığa karşı azalmış direnç, kompleks ilaç etkileşimleri, eşlik eden komorbid hastalıkların fazla olması gibi nedenlerle bu yaş grubunda hasta yönetiminde ve tedavi seçiminde dikkatli olunmalıdır. Geç başlangıçlı hastaların takip ve tedavisinde standart yaklaşımlar bulunmamaktadır. Literatürde erken ve geç başlangıçlı hastaları karşılaştıran ve geç başlangıçlı hastalarda hastalığın seyri ve tedavi yanıtını inceleyen çalışma sayısı yeterli değildir. Farklı bölgelerde yapılan az sayıdaki klinik çalışmada geç başlangıçlı hastalarda hastalığın seyri, prognoz ve tedaviye yanıt farklılık göstermektedir.

Bizim çalışmamızda erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı hasta grubu klinik özellikler açısından karşılaştırıldı. Hasta grubumuzda erken ve geç başlangıçlı İBH hastalarının klinik (%94 vs %86.8; $p=0.216$) ve endoskopik (%49 vs %33.3; $p=0.119$) remisyon oranları benzerdi.

Zammarchi I ve ark. 2020 yılında İtalya'da geç ve erken başlangıçlı ÜK hastalarını karşılaştırdığı çalışmada geç başlangıçlı hastalarda daha fazla komplikasyon geliştiğini ve ekstraintestinal tutulumun daha az görüldüğünü bildirmişlerdir (205). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde geç başlangıçlı ÜK hastalarında, erken başlangıçlı hastalara göre komplikasyon oranı daha fazla idi (%32 vs %7.1; OR: 6.1, CI: 1.1-32.3; $p=0.024$). CH hastalarında da ÜK'ye göre komplikasyon daha fazla iken (%38.9 vs %18.9; $p=0.033$), geç ve erken başlangıçlı İBH hastaları kıyaslandığında benzerdi (%26 vs %28.2; OR: 1.1, CI: 0.4-2.8; $p=0.501$). Ekstraintestinal tutulum açısından bizim çalışmamızda erken ve geç başlangıçlı hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (%62 vs %61.5; OR: 0.98, CI: 0.4-2.3; $p=0.569$).

Cantoro L ve ark. erken ve geç başlangıçlı CH hastalarını değerlendirdikleri 2020 yılında İtalya’da yaptıkları kohort çalışmasında erken başlangıçlı hastalarda aile öyküsünün ve perianal tutulumun daha fazla olduğu, hastalığın daha ciddi seyrettiği ve steroid ve anti-TNF kullanımının daha fazla olduğu görülmektedir (2). Ancak bizim çalışmamızda erken ve geç başlangıçlı CH hastaları arasında perianal tutulum açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (%27.3 vs %14.3, $p=0.314$). Aile öyküsü açısından da erken ve geç başlangıçlı hastalardaki fark istatistiksel anlamlı değildi (%8 vs %7.7; $p>0.05$).

Stepaniuk P ve ark. Kanada’da ve Jeuring SF ve ark. Hollanda’da erken ve geç başlangıçlı İBH hastalarını inceledikleri çalışmalarda geç başlangıçlı hastaların immunomodulator ve anti-TNF kullanma oranının daha az olduğunu bildirmişlerdir (206, 207). Bizim çalışmamızda da literatürdeki bu çalışmalarla benzer olarak geç başlangıçlı İBH hastalarında immunomodulator (%56.4 vs %82; $p=0.008$) ve anti-TNF (%23.1 vs %50; $p=0.008$) kullanımı daha az idi. Hastalık tipi olarak kıyaslandığında ise CH hastalarında ÜK’ye göre AZT (%91.7 vs %56.6; $p=0.000$) ve biyolojik (%55.6 vs %26.4; $p=0.005$) kullanımı daha fazla idi.

Dharmasiri S ve ark. Birleşik Krallık’ta 2014’de geç başlangıçlı İBH hastalarında AZT güvenliği ve yan etkisini incelediği çalışmada geç başlangıçlı hastalarda AZT toleransının genel topluma göre düşük olduğunu bildirmiştir (208). Bizim çalışmamızda ise erken ve geç başlangıçlı hastalarda AZT toksisitesi ve toleransı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (%28 vs %20.5; $p=0.288$). AZT kesilmesi açısından hastalar kıyaslandığında CH hastalarında AZT kesilme oranı ÜK hastalarına göre daha fazla idi (%50 vs %24.5; $p=0.012$). Erken ve geç başlangıçlı hastalar da AZT kesilme oranı benzerdi (%36 vs %33.3; $p=0.486$).

CH’de başlangıç yaşı arttıkça kolonik tutulum artmaktadır. Polito JM ve ark. 1996’da Birleşik Devletler’de yaptıkları erken ve geç başlangıçlı CH hastalarını karşılaştırdıkları çalışmada geç başlangıçlı hastalarda kolonik tutulumun, erken başlangıçlı hastalarda da ileal tutulumun daha fazla olduğunu bildirmiştir (209). Bizim çalışmamızda erken ve geç başlangıçlı CH hastaları ileal ve kolonik tutulum açısından kıyaslandığında fark istatistiksel anlamlı değildi (sırasıyla; %45.5 vs %57.1, $p>0.05$; %54.5 vs %42.9, $p=0.367$).

Kalkan İH ve ark. ülkemizde 2012’de erken, erişkin ve geç başlangıçlı ÜK hastalarını karşılaştırdıkları retrospektif çalışmada geç başlangıçlı hastalar içinde

erkeklerin çoğunlukta olduğunu, erken başlangıçlı hastalarda steroid kullanımı, total kolektomi ve aktif hastalık oranının fazla olduğunu dolayısıyla erken başlangıçlı hastalarda hastalığın daha agresif seyrettiğini bildirmişlerdir (31). Bizim çalışmamızda erken ve geç başlangıçlı ÜK ve CH hastaları kıyaslandığında operasyon oranları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; %10.7 vs %24, $p=0.179$; vs %40.9 vs %28.6, $p=0.349$).

Birleşik Devletler’de Loftus EV Jr ve ark. 2000’de ve Birleşik Krallık’ta Jones HW ve ark. 1988’de erken ve geç başlangıçlı ÜK hastaları ile yaptığı çalışmalarda hastaların mortalite oranlarının genel toplumla benzer olduğu görülmüştür (210, 211). Triantafillidis ve ark. 2001’de Yunanistan’da erken ve geç başlangıçlı ÜK hastalarını incelediği çalışmasında iki grubun hastalık seyrinin benzer olduğunu bildirmiştir (212). 2014’te Gisbert JP ve ark. tarafından metaanaliz derleme sonuçlarına göre geç başlangıçlı İBH hastalarının mortalitesi genel toplumla benzer olmakla birlikte farklı çalışmalarda geç başlangıçlı hastaların mortalitesinin erken başlangıçlılara göre daha fazla ve daha az olduğu çalışmalar olduğu bildirilmiştir (35, 213, 214). Norveç’te Softley A ve ark. 1988’de ve Birleşik Devletler’de Ananthakrishnan ve ark. 2009’da erken ve geç başlangıçlı İBH hastalarını incelediği çalışmalarda geç başlangıçlı İBH hastalarında mortalitenin daha fazla olduğu bildirilmiştir (214, 215). Bizim çalışmamızda da geç başlangıçlı hastalarda mortalite anlamlı olarak yüksek saptandı (%33.3 vs %2, $p=0.001$). Hastalık tipine göre mortalite karşılaştırıldığında geç başlangıçlı ÜK ve CH hastalarında mortalite, erken başlangıçlı hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla; %40 vs %3.6, $p=0.001$ vs %21.4 vs %0, $p=0.051$).

İBH hastalarında mortalitenin en sık sebebi kardiyovasküler hastalıklar, ikinci en sık sebep intestinal ve ekstraintestinal malignitelerdir (216). Bu hastalarda malignite sıklığının artması İBH’nin neden olduğu sistemik inflamasyon ve tedavide kullanılan immunomodulator veya anti-TNF ilaçlar ile ilişkilendirilmektedir. Ancak, bizim çalışma grubumuzda AZT toksisitesi yaşlı grupta, erken başlangıçlı hastalara göre yüksek değildi. Aynı zamanda AZT ve biyolojik ajan kullanımı erken başlangıçlı hastalara göre daha azdı. Bu nedenle yaşlı gruptaki malignite gelişimini ilaç kullanımı ile ilişkilendirmek güçtür. Literatürde, hasta sağ kalımının artmasıyla intestinal malignitelerin sıklığı azalırken, ekstraintestinal malignitelerin sıklığında artış görülmektedir (216). Bizim çalışmamızda hastaların mortalite nedenleri incelendiğinde en sık sebep 5 hastada görülen ekstraintestinal maligniteler idi. Erken başlangıçlı 1 hastada sebep serviks kanseri iken, geç başlangıçlı diğer 4 hastada sebep larinks,

pankreas, akciğer ve over kanseriydi. Kardiyovasküler hastalık nedeniyle kaybedilen 1 hasta vardı.

İBH hastalarında sistemik inflamasyon ve immunomodulator ve anti-TNF tedavi ilişkili lenfoproliferatif, cilt ve solid organ malignitelerin sıklığı artmıştır (217, 218). Serviks ve diğer jinekolojik malignitelerin İBH hastalarında daha sık görülmesi nedeniyle kadın İBH hastalarının düzenli kadın doğum taramasına gitmesi önerilmektedir (219-221). Bizim hasta grubumuzda hematolojik lenfoproliferatif malignitesi olan hasta yoktu. Ancak 2 hastada meme kanseri, 1 hastada iğsi hücreli tümör, 1 hastada mesane kanseri, 1 hastada parotis bezi tümörü, 1 hastada pankreas müsinöz kistadenokarsinom vardı. Mortalite nedeni 2 hastada İBH alevlenmesi iken, 1 hastada miyokard enfarktüsü, 1 hastada pnömoni sonrası septik şok, 1 hastada demans kötüleşmesi ve 1 hastada ortopedik travmaydı. Ortopedik travma sonrası ex olan hastada da Alzheimer demansı mevcuttu. İBH hastalarında kronik inflamasyon kardiyovasküler olaylar ve demans sıklığını artırmaktadır (222, 223). Geç başlangıçlı hastalarda mortalitenin daha fazla olması bu yaş grubunda hastaların komorbiditilerinin fazla olmasıyla birlikte İBH'nin neden olduğu kronik inflamasyonun ve İBH tedavisinin immünolojik, kardiyovasküler ve nörolojik etkilerine bağlı olabilir.

Wang Z ve ark. Çin'de 1998-2020 arasında geç ve erken başlangıçlı İBH hastalarında malignite gelişimini inceledikleri kohort çalışmasında geç başlangıçlı hastalarda hem intestinal hem de ekstraintestinal malignitelerin erken başlangıçlı hastalara göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (224). Bizim çalışmamızda erken başlangıçlı İBH hastalarında intestinal malignite gelişmezken, geç başlangıçlı 1 CH ve 1 ÜK hastasında olmak üzere toplam 2 hastada intestinal malignite saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (%0 vs %5.1; $p=0.189$). Çalışma grubumuzdaki erken ve geç başlangıçlı hastalar ekstraintestinal maligniteler açısından kıyaslandığında ise geç başlangıçlı 6 hastada ekstraintestinal malignite gelişirken, erken başlangıçlı 3 hastada gelişmişti. Bu bulgular literatürdeki çalışmayla benzerlik gösterse de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p>0.05$). Bunun sebebi çalışmamızdaki hasta sayısının fazla olmamasına bağlı olabilir.

Lobaton T ve ark. 2015'de erken ve geç başlangıçlı İBH hastalarında anti-TNF tedavi yan etkilerini kıyasladığı çalışmada geç başlangıçlı hastalarda ciddi yan etki görülme oranının daha fazla olduğunu bildirmiştir (225). İlginç şekilde bizim çalışmamızda hastalarda biyolojik tedavi ilişkili ciddi alerjik reaksiyon veya yan etki görülmedi (Tablo 12). Bunun sebebi çalışmamızın örneklem büyüklüğünün geniş

olmaması olabilir. Ciddi yan etkiler dışında erken ve geç başlangıçlı hastalar arasında biyolojik tedavi yan etkisi açısından da istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (%16 vs %5.1; $p=0.099$). Ancak AZT yan etkisi gelişen erken başlangıçlı hasta grubundaki hastalarda biyolojik ilaç yan etki gelişme riskinin arttığı tespit edilmiştir (OR: 35, CI: 0.3-337; $p=0.001$).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı son 5 yılda ileri yaş İBH tanısı alan hasta sayısının az olmasıdır. Klinik ve endoskopik remisyon oranlarının ileri yaş grubunda düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık gözlenmedi. Vaka sayısı arttıkça bu anlamlı olabilir. Ayrıca çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile özellikle endoskopik kontrollerin standart zamanlarda olmaması da remisyon oranlarını etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak, bizim hasta grubumuzda, geç başlangıçlı hastalar ile erken başlangıçlı hastaların klinik ve endoskopik remisyon oranları benzerdi. Geç başlangıçlı hastalarda mortalite sıklığı daha fazlaydı. AZT yan etkileri erken ve geç başlangıçlı hastalarda benzerdi. Malignite gelişim oranı ileri yaş grubunda fazlaydı. Bu nedenle malignite takibi önemlidir. Geç başlangıçlı hastalarda hastalığın gerektirdiği tedavi yaklaşımı yakın takip ile erken yaş grubu ile benzer şekilde uygulanabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Hussain SW, Pardi DS. Inflammatory bowel disease in the elderly. *Drugs Aging*. 2010;27(8):617-24. Epub 2010/07/28. doi: 10.2165/11537340-000000000-00000. PubMed PMID: 20658790.
2. Cantoro L, Lenti MV, Monterubbianesi R, Cicala M, Giannarelli D, Papi C, et al. Early-onset versus late-onset Crohn's disease: An Italian cohort study. *United European gastroenterology journal*. 2020;8(1):52-8.
3. Segal JP, Htet HMT, Limdi J, Hayee B. How to manage IBD in the 'elderly'. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11(6):468-77. Epub 2020/10/27. doi: 10.1136/flgastro-2019-101218. PubMed PMID: 33101625; PubMed Central PMCID: PMC7569512.
4. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-78. Epub 2017/10/21. doi: 10.1016/s0140-6736(17)32448-0. PubMed PMID: 29050646.
5. Taleban S, Colombel JF, Mohler MJ, Fain MJ. Inflammatory bowel disease and the elderly: a review. *J Crohns Colitis*. 2015;9(6):507-15. Epub 2015/04/15. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv059. PubMed PMID: 25870198.
6. Hokari R, Shirakabe K, Watanabe C. Clinical features of inflammatory bowel disease of the elderly onset. *Nihon Rinsho*. 2017;75(3):445-9. Epub 2017/03/01. PubMed PMID: 30566789.
7. Sturm A, Maaser C, Mendall M, Karagiannis D, Karatzas P, Ipenburg N, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;11(3):263-73. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw188.
8. Na SY. [Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Elderly Patients - What Are Different and What Should We Know?]. *Korean J Gastroenterol*. 2021;77(5):231-40. Epub 2021/05/27. doi: 10.4166/kjg.2021.077. PubMed PMID: 34035201.
9. Robertson DJ, Grimm IS. Inflammatory bowel disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am*. 2001;30(2):409-26. Epub 2001/07/04. doi: 10.1016/s0889-8553(05)70188-6. PubMed PMID: 11432298.
10. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care*. 2017;44(4):673-92. Epub 2017/11/15. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.010. PubMed PMID: 29132528.
11. Hruz P, Juillerat P, Kullak-Ublick GA, Schoepfer AM, Mantzaris GJ, Rogler G. Management of the Elderly Inflammatory Bowel Disease Patient. *Digestion*. 2020;101 Suppl 1:105-19. Epub 2020/01/15. doi: 10.1159/000503099. PubMed PMID: 31935714.
12. Butter M, Weiler S, Biedermann L, Scharl M, Rogler G, Bischoff-Ferrari HA, et al. Clinical manifestations, pathophysiology, treatment and outcome of inflammatory bowel diseases in older people. *Maturitas*. 2018;110:71-8. Epub 2018/03/23. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.01.015. PubMed PMID: 29563038.
13. Grimm IS, Friedman LS. Inflammatory bowel disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am*. 1990;19(2):361-89. Epub 1990/06/01. PubMed PMID: 2194950.
14. Berner Y, Vigder C, Stern M, Feldman J. [Inflammatory Bowel diseases in the elderly]. *Harefuah*. 2003;142(3):188-92, 238. Epub 2003/04/17. PubMed PMID: 12696472.
15. Fries W, Viola A, Manetti N, Frankovic I, Pugliese D, Monterubbianesi R, et al. Disease patterns in late-onset ulcerative colitis: Results from the IG-IBD "AGED study". *Dig Liver Dis*. 2017;49(1):17-23. Epub 2016/10/09. doi: 10.1016/j.dld.2016.09.006. PubMed PMID: 27717794.
16. Ha CY, Newberry RD, Stone CD, Ciorba MA. Patients with late-adult-onset ulcerative colitis have better outcomes than those with early onset disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*.

- 2010;8(8):682-7.e1. Epub 2010/04/07. doi: 10.1016/j.cgh.2010.03.022. PubMed PMID: 20363368; PubMed Central PMCID: PMCPMC2914180.
17. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019;12(2):113-22. Epub 2019/08/14. doi: 10.25122/jml-2018-0075. PubMed PMID: 31406511; PubMed Central PMCID: PMCPMC6685307.
 18. Atreya R, Neumann H, Neurath MF. [Update: chronic inflammatory bowel disease]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2015;140(23):1762-72. Epub 2015/11/20. doi: 10.1055/s-0041-106605. PubMed PMID: 26583823.
 19. Malik TA. Inflammatory Bowel Disease: Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surg Clin North Am*. 2015;95(6):1105-22, v. Epub 2015/11/26. doi: 10.1016/j.suc.2015.07.006. PubMed PMID: 26596917.
 20. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(5):72-82. Epub 2016/02/24. doi: 10.3238/arztebl.2016.0072. PubMed PMID: 26900160; PubMed Central PMCID: PMCPMC4782273.
 21. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-17. Epub 2004/05/29. doi: 10.1053/j.gastro.2004.01.063. PubMed PMID: 15168363.
 22. Whelan G. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am*. 1990;74(1):1-12. Epub 1990/01/01. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30581-8. PubMed PMID: 2404170.
 23. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. 2017;389(10080):1741-55. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31711-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1).
 24. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30. Epub 2011/10/18. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001. PubMed PMID: 22001864.
 25. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(1):155-65. Epub 2019/01/07. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.09.013. PubMed PMID: 30611442; PubMed Central PMCID: PMCPMC6386158.
 26. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 1991;324(2):84-8. Epub 1991/01/10. doi: 10.1056/nejm199101103240203. PubMed PMID: 1984188.
 27. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut*. 1988;29(7):990-6. Epub 1988/07/01. doi: 10.1136/gut.29.7.990. PubMed PMID: 3396969; PubMed Central PMCID: PMCPMC1433769.
 28. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119-24. Epub 2012/11/07. doi: 10.1038/nature11582. PubMed PMID: 23128233; PubMed Central PMCID: PMCPMC3491803.
 29. Hanauer SB. Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2006;12(suppl_1):S3-S9. doi: 10.1097/01.Mib.0000195385.19268.68.
 30. Gurudu S, Fiocchi C, Katz JA. Inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16(1):77-90. Epub 2002/04/30. doi: 10.1053/bega.2001.0267. PubMed PMID: 11977930.
 31. Kalkan IH, Dağlı U, Oztas E, Tunç B, Ulker A. Comparison of demographic and clinical characteristics of patients with early vs. adult vs. late onset ulcerative colitis. *Eur J Intern Med*. 2013;24(3):273-7. Epub 2013/01/16. doi: 10.1016/j.ejim.2012.12.014. PubMed PMID: 23318090.
 32. Lindner AE. Inflammatory bowel disease in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 1999;15(3):487-97. Epub 1999/07/07. PubMed PMID: 10393737.
 33. Stallmach A, Hagel S, Gharbi A, Settmacher U, Hartmann M, Schmidt C, et al. Medical and surgical therapy of inflammatory bowel disease in the elderly - prospects and complications. *J Crohns*

- Colitis. 2011;5(3):177-88. Epub 2011/05/18. doi: 10.1016/j.crohns.2011.02.001. PubMed PMID: 21575879.
34. Dorreen A, Heisler C, Jones J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease in the Older Patient. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(6):1155-66. Epub 2018/05/23. doi: 10.1093/ibd/izy023. PubMed PMID: 29788361.
 35. Gisbert J, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: inflammatory bowel disease in the elderly. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2014;39(5):459-77.
 36. Chutkan RK. Inflammatory bowel disease. *Prim Care.* 2001;28(3):539-56, vi. Epub 2001/08/03. doi: 10.1016/s0095-4543(05)70052-x. PubMed PMID: 11483443.
 37. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):91-9. Epub 2014/01/15. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.91. PubMed PMID: 24415861; PubMed Central PMCID: PMC3886036.
 38. Mizoguchi A, Takeuchi T, Himuro H, Okada T, Mizoguchi E. Genetically engineered mouse models for studying inflammatory bowel disease. *J Pathol.* 2016;238(2):205-19. Epub 2015/09/22. doi: 10.1002/path.4640. PubMed PMID: 26387641; PubMed Central PMCID: PMC4689626.
 39. Oh SY, Cho KA, Kang JL, Kim KH, Woo SY. Comparison of experimental mouse models of inflammatory bowel disease. *Int J Mol Med.* 2014;33(2):333-40. Epub 2013/11/29. doi: 10.3892/ijmm.2013.1569. PubMed PMID: 24285285.
 40. Baydi Z, Limami Y, Khalki L, Zaid N, Naya A, Mtairag EM, et al. An Update of Research Animal Models of Inflammatory Bowel Disease. *ScientificWorldJournal.* 2021;2021:7479540. Epub 2021/12/24. doi: 10.1155/2021/7479540. PubMed PMID: 34938152; PubMed Central PMCID: PMC8687830 interests.
 41. Childers RE, Eluri S, Vazquez C, Weise RM, Bayless TM, Hutfless S. Family history of inflammatory bowel disease among patients with ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2014;8(11):1480-97. doi: 10.1016/j.crohns.2014.05.008.
 42. Hwang SW, Kwak MS, Kim WS, Lee J-M, Park SH, Lee H-S, et al. Influence of a Positive Family History on the Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2016;10(9):1024-32. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw063.
 43. Monsén U, Broström O, Nordenvall B, Sörstad J, Hellers G. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease among Relatives of Patients with Ulcerative Colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 1987;22(2):214-8. doi: 10.3109/00365528708991882.
 44. Loddo I, Romano C. Inflammatory bowel disease: genetics, epigenetics, and pathogenesis. *Frontiers in immunology.* 2015;6:551.
 45. Cho JH, Brant SR. Recent Insights Into the Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1704-12.e2. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.046>.
 46. Tavela Veloso F. Skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2004;20(s4):50-3. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02055.x>.
 47. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *The American Journal of Gastroenterology.* 2001;96(4):1116-22. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(01\)02319-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(01)02319-X).
 48. Benavente L, Morís G. Neurologic disorders associated with inflammatory bowel disease. *European Journal of Neurology.* 2011;18(1):138-43. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03095.x>.
 49. Lossos A, River Y, Eliakim A, Steiner I. Neurologic Aspects of Inflammatory Bowel Disease. *Neurology.* 1995;45(3):416-21. doi: 10.1212/wnl.45.3.416.
 50. Inflammatory Bowel Disease. *Prog Drug Res.* 2016;71:117-22. Epub 2016/03/05. PubMed PMID: 26939275.
 51. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2014;8(8):717-25.
 52. Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(8):855-62. doi: 10.1097/00042737-200012080-00004. PubMed PMID: 10958212.

53. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006;81(11):1462-71. doi: <https://doi.org/10.4065/81.11.1462>.
54. Thomas GAO, Rhodes J, Green JT. Inflammatory bowel disease and smoking—A review. *The American Journal of Gastroenterology*. 1998;93(2):144-9. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(97\)00083-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(97)00083-X).
55. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007;448(7152):427-34. doi: 10.1038/nature06005.
56. Peloquin JM, Nguyen DD. The microbiota and inflammatory bowel disease: insights from animal models. *Anaerobe*. 2013;24:102-6. Epub 2013/04/23. doi: 10.1016/j.anaerobe.2013.04.006. PubMed PMID: 23603043; PubMed Central PMCID: PMC3766478.
57. Kullberg MC, Jankovic D, Feng CG, Hue S, Gorelick PL, McKenzie BS, et al. IL-23 plays a key role in *Helicobacter hepaticus*-induced T cell-dependent colitis. *J Exp Med*. 2006;203(11):2485-94. Epub 2006/10/09. doi: 10.1084/jem.20061082. PubMed PMID: 17030948.
58. Janowitz HD, Croen EC, Sachar DB. The role of the fecal stream in Crohn's disease: An historical and analytic review. *Inflammatory Bowel Diseases*. 1998;4(1):29-39. doi: <https://doi.org/10.1002/ibd.3780040107>.
59. Post S, Herfarth C, Schumacher H, Golling M, Schürmann G, Timmermanns G. Experience with ileostomy and colostomy in Crohn's disease. *BJS (British Journal of Surgery)*. 1995;82(12):1629-33. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800821213>.
60. Rutgeerts P, Peeters M, Hiele M, Vantrappen G, Penninx F, Aerts R, et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *The Lancet*. 1991;338(8770):771-4. doi: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)90663-A](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)90663-A).
61. Huang Y, Chen Z. Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity. *Am J Transl Res*. 2016;8(6):2490-7. PubMed PMID: 27398134.
62. Lee SH, Kwon JE, Cho M-L. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2018;16(1):26-42. Epub 2018/01/18. doi: 10.5217/ir.2018.16.1.26. PubMed PMID: 29422795.
63. Abraham C, Cho JH. IL-23 and Autoimmunity: New Insights into the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Annual Review of Medicine*. 2009;60(1):97-110. doi: 10.1146/annurev.med.60.051407.123757. PubMed PMID: 18976050.
64. Kamali AN, Noorbakhsh SM, Hamedifar H, Jadidi-Niaragh F, Yazdani R, Bautista JM, et al. A role for Th1-like Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune disorders. *Molecular Immunology*. 2019;105:107-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.11.015>.
65. Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, Dixon MF, Gilmour HM, Shepherd NA, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. *The British Society of Gastroenterology Initiative. J Clin Pathol*. 1997;50(2):93-105. Epub 1997/02/01. doi: 10.1136/jcp.50.2.93. PubMed PMID: 9155688; PubMed Central PMCID: PMC3764997.
66. Surawicz CM, Haggitt RC, Husseman M, McFarland LV. Mucosal biopsy diagnosis of colitis: acute self-limited colitis and idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1994;107(3):755-63. Epub 1994/09/01. doi: 10.1016/0016-5085(94)90124-4. PubMed PMID: 8076762.
67. Geboes K. Pathology of inflammatory bowel diseases (IBD): variability with time and treatment. *Colorectal Disease*. 2001;3(1):2-12. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2001.00187.x>.
68. Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SG, Schipper NW, Lindeman J, Meijer CJ. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut*. 1991;32(12):1514-20. Epub 1991/12/01. doi: 10.1136/gut.32.12.1514. PubMed PMID: 1773958; PubMed Central PMCID: PMC3764997.
69. Goldman H, Antonioli DA. Mucosal biopsy of the rectum, colon, and distal ileum. *Hum Pathol*. 1982;13(11):981-1012. Epub 1982/11/01. doi: 10.1016/s0046-8177(82)80092-0. PubMed PMID: 6759364.

70. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(7):1357-73. Epub 2019/07/06. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.018. PubMed PMID: 31272578.
71. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):463-6. Epub 2014/01/16. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.028. PubMed PMID: 24424198.
72. Roose L, D'Cunja J, Biedermann L. [Ulcerative colitis]. *Praxis (Bern 1994).* 2016;105(11):607-15. Epub 2016/05/26. doi: 10.1024/1661-8157/a002358. PubMed PMID: 27223413.
73. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7(10):827-51. Epub 2013/07/23. doi: 10.1016/j.crohns.2013.06.001. PubMed PMID: 23870728.
74. Kalla R, Ventham NT, Satsangi J, Arnott IDR. Crohn's disease. *BMJ : British Medical Journal.* 2014;349:g6670. doi: 10.1136/bmj.g6670.
75. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1088-103. Epub 2017/06/12. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.04.010. PubMed PMID: 28601423.
76. Mehta K, Kurtz MT. Upper Gastrointestinal Manifestations of Crohn's Disease: Differential Diagnosis and Treatment of an Uncommon Presentation of Crohn's Disease. *Mil Med.* 2021. Epub 2021/12/12. doi: 10.1093/milmed/usab517. PubMed PMID: 34893877.
77. Laube R, Liu K, Schifter M, Yang JL, Suen MK, Leong RW. Oral and upper gastrointestinal Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(2):355-64. Epub 2017/07/15. doi: 10.1111/jgh.13866. PubMed PMID: 28708248.
78. Wagtmans MJ, van Hogezaand RA, Griffioen G, Verspaget HW, Lamers CB. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *Neth J Med.* 1997;50(2):S2-7. Epub 1997/02/01. doi: 10.1016/s0300-2977(96)00063-0. PubMed PMID: 9050325.
79. Lightner AL, Ashburn JH, Brar MS, Carvello M, Chandrasinghe P, van Overstraeten AB, et al. Fistulizing Crohn's disease. *Curr Probl Surg.* 2020;57(11):100808. Epub 2020/11/15. doi: 10.1016/j.cpsurg.2020.100808. PubMed PMID: 33187597.
80. Zuckerman MJ, Briones DF. Inflammatory bowel disease: overview and psychosomatics. *Tex Med.* 1989;85(3):32-6. Epub 1989/03/01. PubMed PMID: 2652367.
81. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1982-92. Epub 2015/07/15. doi: 10.1097/mib.0000000000000392. PubMed PMID: 26154136; PubMed Central PMCID: PMC4511685.
82. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology.* 2021;161(4):1118-32. Epub 2021/08/07. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.042. PubMed PMID: 34358489; PubMed Central PMCID: PMC8564770.
83. Malik TF, Aurelio DM. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

84. Navrátil V, Cveková S, Slodička P, Aiglová K, Pipek B, Falt P. Extraintestinal complications of inflammatory bowel diseases. *Vnitr Lek.* 2021;67(2):92-6. Epub 2021/06/03. PubMed PMID: 34074107.
85. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(10):585-95. Epub 2013/07/10. doi: 10.1038/nrgastro.2013.117. PubMed PMID: 23835489.
86. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(9):1598-619. Epub 2010/03/04. doi: 10.1002/ibd.21219. PubMed PMID: 20198712.

87. Andreassen H, Rungby J, Dahlerup JF, Mosekilde L. Inflammatory bowel disease and osteoporosis. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(12):1247-55. Epub 1998/01/23. doi: 10.3109/00365529709028155. PubMed PMID: 9438324.
88. Targownik LE, Bernstein CN, Leslie WD. Risk factors and management of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(2):168-74. Epub 2014/01/15. doi: 10.1097/mog.0000000000000037. PubMed PMID: 24419292.
89. Valentine JF, Sninsky CA. Prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):878-83. Epub 1999/04/14. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.981_d.x. PubMed PMID: 10201450.
90. Vestergaard P. Prevalence and pathogenesis of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Minerva Med*. 2004;95(6):469-80. Epub 2005/03/24. PubMed PMID: 15785432.
91. Matsuura M. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Nihon Rinsho*. 2017;75(3):466-70. Epub 2017/03/01. PubMed PMID: 30566793.
92. Cheng K, Faye AS. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2020;26(12):1231-41. Epub 2020/04/08. doi: 10.3748/wjg.v26.i12.1231. PubMed PMID: 32256013; PubMed Central PMCID: PMC7109271.
93. Coremans L, Strubbe B, Peeters H. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease: review of literature and practical algorithms. *Acta Gastroenterol Belg*. 2021;84(1):79-85. Epub 2021/03/01. doi: 10.51821/84.1.910. PubMed PMID: 33639697.
94. Murthy SK, Nguyen GC. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: an epidemiological review. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):713-8. Epub 2011/03/17. doi: 10.1038/ajg.2011.53. PubMed PMID: 21407182.
95. Sharma P, Aguilar R, Siddiqui OA, Nader MA. Secondary systemic amyloidosis in inflammatory bowel disease: a nationwide analysis. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(5):504-11. Epub 2017/08/29. doi: 10.20524/aog.2017.0168. PubMed PMID: 28845105; PubMed Central PMCID: PMC5566770.
96. Tosca Cuquerella J, Bosca-Watts MM, Anton Ausejo R, Tejedor Alonso S, Mora De Miguel F, Minguez Perez M. Amyloidosis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of Epidemiology, Clinical Features, and Treatment. *J Crohns Colitis*. 2016;10(10):1245-53. Epub 2016/04/09. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw080. PubMed PMID: 27056947.
97. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;129(3):827-36. Epub 2005/09/07. doi: 10.1053/j.gastro.2005.06.021. PubMed PMID: 16143122.
98. Rang EH, Brooke BN, Hermon-Taylor J. Association of ulcerative colitis with multiple sclerosis. *Lancet*. 1982;2(8297):555. Epub 1982/09/04. doi: 10.1016/s0140-6736(82)90629-8. PubMed PMID: 6125706.
99. Kosmidou M, Katsanos AH, Katsanos KH, Kyritsis AP, Tsivgoulis G, Christodoulou D, et al. Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017;264(2):254-9. Epub 2016/11/24. doi: 10.1007/s00415-016-8340-8. PubMed PMID: 27878439.
100. Gecse KB, Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(9):644-53. Epub 2018/08/14. doi: 10.1016/s2468-1253(18)30159-6. PubMed PMID: 30102183.
101. Ballester Ferré MP, Bosca-Watts MM, Minguez Pérez M. Crohn's disease. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(1):26-33. Epub 2017/12/17. doi: 10.1016/j.medcli.2017.10.036. PubMed PMID: 29246562.
102. Subramanian S, Ekbohm A, Rhodes JM. Recent advances in clinical practice: a systematic review of isolated colonic Crohn's disease: the third IBD? *Gut*. 2017;66(2):362-81. Epub 2016/11/02. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312673. PubMed PMID: 27802156.
103. Dulai PS, Singh S, Vande Casteele N, Boland BS, Rivera-Nieves J, Ernst PB, et al. Should We Divide Crohn's Disease Into Ileum-Dominant and Isolated Colonic Diseases? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(13):2634-43. Epub 2019/04/23. doi: 10.1016/j.cgh.2019.04.040. PubMed PMID: 31009791; PubMed Central PMCID: PMC6885453.

104. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606-19. Epub 2012/08/24. doi: 10.1016/s0140-6736(12)60150-0. PubMed PMID: 22914296.
105. Caroline DF, Friedman AC. The radiology of inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am*. 1994;78(6):1353-85. Epub 1994/11/01. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30105-5. PubMed PMID: 7967914.
106. Morris MS, Chu DI. Imaging for Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am*. 2015;95(6):1143-58, v. Epub 2015/11/26. doi: 10.1016/j.suc.2015.07.007. PubMed PMID: 26596919.
107. Sands BE. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(5):1275-85.e2. Epub 2015/07/15. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.003. PubMed PMID: 26166315.
108. Egea Valenzuela J, Antón Ródenas G, Sánchez Martínez A. Use of biomarkers in inflammatory bowel disease. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(8):310-6. Epub 2018/12/07. doi: 10.1016/j.medcli.2018.10.010. PubMed PMID: 30502302.
109. Dalekos GN, Manoussakis MN, Goussia AC, Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Soluble interleukin-2 receptors, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and other autoantibodies in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 1993;34(5):658-64. Epub 1993/05/01. doi: 10.1136/gut.34.5.658. PubMed PMID: 8504967; PubMed Central PMCID: PMC1374185.
110. Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):730-4. Epub 2001/03/31. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03613.x. PubMed PMID: 11280542.
111. Vecchi M, Bianchi MB, Sinico RA, Radice A, Meucci G, Torgano G, et al. Antibodies to neutrophil cytoplasm in Italian patients with ulcerative colitis: sensitivity, specificity and recognition of putative antigens. *Digestion*. 1994;55(1):34-9. Epub 1994/01/01. doi: 10.1159/000201120. PubMed PMID: 8112495.
112. Lee JC, Lennard-Jones JE, Cambridge G. Antineutrophil antibodies in familial inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1995;108(2):428-33. Epub 1995/02/01. doi: 10.1016/0016-5085(95)90070-5. PubMed PMID: 7835584.
113. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut*. 1998;42(6):788-91. Epub 1998/08/06. doi: 10.1136/gut.42.6.788. PubMed PMID: 9691915; PubMed Central PMCID: PMC1727156.
114. Müller-Ladner U, Gross V, Andus T, Gschwendtner H, Roth M, Caesar I, et al. Distinct patterns of immunoglobulin classes and IgG subclasses of autoantibodies in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(6):579-84. Epub 1996/06/01. doi: 10.1097/00042737-199606000-00016. PubMed PMID: 8823574.
115. Seibold F, Weber P, Klein R, Berg PA, Wiedmann KH. Clinical significance of antibodies against neutrophils in patients with inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 1992;33(5):657-62. Epub 1992/05/01. doi: 10.1136/gut.33.5.657. PubMed PMID: 1612483; PubMed Central PMCID: PMC1379297.
116. Lee WI, Subramaniam K, Hawkins CA, Randall KL. The significance of ANCA positivity in patients with inflammatory bowel disease. *Pathology*. 2019;51(6):634-9. Epub 2019/08/31. doi: 10.1016/j.pathol.2019.07.002. PubMed PMID: 31466865.
117. Rump JA, Roth M, Schölmerich J, Helfesrieder R, Lüdemann J, Gross WL, et al. [A new type of ANCA in sera of patients with ulcerative colitis: effects of therapy and disease severity on serum titer]. *Immun Infekt*. 1992;20(1):16-8. Epub 1992/02/01. PubMed PMID: 1563754.
118. Oudkerk Pool M, Ellerbroek PM, Ridwan BU, Goldschmeding R, von Blomberg BM, Peña AS, et al. Serum antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease are mainly associated with ulcerative colitis. A correlation study between perinuclear antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and clinical parameters, medical, and surgical treatment. *Gut*. 1993;34(1):46-50. Epub

- 1993/01/01. doi: 10.1136/gut.34.1.46. PubMed PMID: 8432451; PubMed Central PMCID: PMCPMC1374099.
119. Lamproye A, Belaiche J, Louis E, Salmon J, Mahieu P. [Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in inflammatory diseases of the digestive tract]. *Acta Gastroenterol Belg.* 1994;57(2):171-6. Epub 1994/03/01. PubMed PMID: 8053303.
 120. Broekroelofs J, Mulder AH, Nelis GF, Westerveld BD, Tervaert JW, Kallenberg CG. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in sera from patients with inflammatory bowel disease (IBD). Relation to disease pattern and disease activity. *Dig Dis Sci.* 1994;39(3):545-9. Epub 1994/03/01. doi: 10.1007/bf02088340. PubMed PMID: 7510606.
 121. Mulder AH, Broekroelofs J, Horst G, Limburg PC, Nelis GF, Kallenberg CG. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in inflammatory bowel disease: characterization and clinical correlates. *Clin Exp Immunol.* 1994;95(3):490-7. Epub 1994/03/01. doi: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb07024.x. PubMed PMID: 8137544; PubMed Central PMCID: PMCPMC1535094.
 122. Darroch CJ, Barnes RM, Dawson J. Circulating antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* (bakers'/brewers' yeast) in gastrointestinal disease. *J Clin Pathol.* 1999;52(1):47-53. Epub 1999/05/27. doi: 10.1136/jcp.52.1.47. PubMed PMID: 10343612; PubMed Central PMCID: PMCPMC501007.
 123. Annese V, Andreoli A, Andriulli A, Dinca R, Gionchetti P, Latiano A, et al. Familial expression of anti-*Saccharomyces cerevisiae* Mannan antibodies in Crohn's disease and ulcerative colitis: a GISC study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(8):2407-12. Epub 2001/08/22. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04043.x. PubMed PMID: 11513182.
 124. Sutton CL, Yang H, Li Z, Rotter JI, Targan SR, Braun J. Familial expression of anti-*Saccharomyces cerevisiae* mannan antibodies in affected and unaffected relatives of patients with Crohn's disease. *Gut.* 2000;46(1):58-63. Epub 1999/12/22. doi: 10.1136/gut.46.1.58. PubMed PMID: 10601056; PubMed Central PMCID: PMCPMC1727768.
 125. Conrad K, Schmechta H, Klafki A, Lobeck G, Uhlig HH, Gerdi S, et al. Serological differentiation of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(2):129-35. Epub 2002/05/01. doi: 10.1097/00042737-200202000-00006. PubMed PMID: 11981336.
 126. Vermeire S, Joossens S, Peeters M, Monsuur F, Marien G, Bossuyt X, et al. Comparative study of ASCA (Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody) assays in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2001;120(4):827-33. Epub 2001/03/07. doi: 10.1053/gast.2001.22546. PubMed PMID: 11231936.
 127. Hoffenberg EJ, Fidanza S, Sauaia A. Serologic testing for inflammatory bowel disease. *J Pediatr.* 1999;134(4):447-52. Epub 1999/04/06. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70202-7. PubMed PMID: 10190919.
 128. Bartůnková J, Kolářová I, Sedivá A, Hölzelová E. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies, and specific IgE to food allergens in children with inflammatory bowel diseases. *Clin Immunol.* 2002;102(2):162-8. Epub 2002/02/16. doi: 10.1006/clim.2001.5145. PubMed PMID: 11846458.
 129. Jeong DY, Kim S, Son MJ, Son CY, Kim JY, Kronbichler A, et al. Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2019;18(5):439-54. Epub 2019/03/08. doi: 10.1016/j.autrev.2019.03.002. PubMed PMID: 30844556.
 130. Marshall JK, Irvine EJ. Putting rectal 5-aminosalicylic acid in its place: the role in distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(7):1628-36. Epub 2000/08/05. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02180.x. PubMed PMID: 10925961.
 131. Silverman J, Otley A. Budesonide in the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7(4):419-28. Epub 2011/07/28. doi: 10.1586/eci.11.34. PubMed PMID: 21790284.
 132. Dejaco C, Haas T, Kirchgatterer A, Miehsler W, Wenzl H, Knoflach P, et al. [Aminosalicylates and steroids in the treatment of chronic inflammatory bowel diseases--consensus paper of the Working Group for Chronic Inflammatory Bowel Diseases of the OGGH]. *Z Gastroenterol.*

- 2006;44(6):525-38; discussion 39. Epub 2006/06/15. doi: 10.1055/s-2006-926796. PubMed PMID: 16773519.
133. Domènech E. Inflammatory bowel disease: current therapeutic options. *Digestion*. 2006;73 Suppl 1:67-76. Epub 2006/02/25. doi: 10.1159/000089781. PubMed PMID: 16498254.
 134. Sharara AI. When to Start Immunomodulators in Inflammatory Bowel Disease? *Dig Dis*. 2016;34(1-2):125-31. Epub 2016/03/17. doi: 10.1159/000443127. PubMed PMID: 26982809.
 135. Isaacs KL, Sartor RB. Treatment of inflammatory bowel disease with antibiotics. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33(2):335-45, x. Epub 2004/06/05. doi: 10.1016/j.gtc.2004.02.006. PubMed PMID: 15177542.
 136. Gionchetti P, Rizzello F, Lammers KM, Morselli C, Sollazzi L, Davies S, et al. Antibiotics and probiotics in treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(21):3306-13. Epub 2006/05/31. doi: 10.3748/wjg.v12.i21.3306. PubMed PMID: 16733845; PubMed Central PMCID: PMC4087861.
 137. Nitzan O, Elias M, Peretz A, Saliba W. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1078-87. Epub 2016/01/27. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1078. PubMed PMID: 26811648; PubMed Central PMCID: PMC4716021.
 138. Ursing B, Alm T, Bárány F, Bergelin I, Ganrot-Norlin K, Hoevels J, et al. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the cooperative Crohn's disease study in Sweden. II. Result. *Gastroenterology*. 1982;83(3):550-62. Epub 1982/09/01. PubMed PMID: 6124474.
 139. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, Berto E, Andreoli A, Kohn A, et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(2):328-32. Epub 1996/02/01. PubMed PMID: 8607501.
 140. Greenbloom SL, Steinhart AH, Greenberg GR. Combination ciprofloxacin and metronidazole for active Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 1998;12(1):53-6. Epub 1998/04/17. doi: 10.1155/1998/349460. PubMed PMID: 9544412.
 141. Turunen UM, Färkkilä MA, Hakala K, Seppälä K, Sivonen A, Ogren M, et al. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1998;115(5):1072-8. Epub 1998/10/31. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70076-9. PubMed PMID: 9797360.
 142. Hemperly A, Vande Casteele N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Infliximab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(8):929-42. Epub 2018/01/14. doi: 10.1007/s40262-017-0627-0. PubMed PMID: 29330783.
 143. Paul S, Moreau AC, Del Tedesco E, Rinaudo M, Phelip JM, Genin C, et al. Pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(7):1288-95. Epub 2014/05/17. doi: 10.1097/mib.000000000000037. PubMed PMID: 24831559.
 144. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65.e1-3. Epub 2011/11/09. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.032. PubMed PMID: 22062358.
 145. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):85-95; quiz e14-5. Epub 2013/06/06. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.048. PubMed PMID: 23735746.
 146. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):96-109.e1. Epub 2013/06/19. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.010. PubMed PMID: 23770005.
 147. Park SC, Jeon YT. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(17):1868-80. Epub 2018/05/10. doi: 10.3748/wjg.v24.i17.1868. PubMed PMID: 29740202; PubMed Central PMCID: PMC5937204.

148. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(9):537-45. Epub 2015/08/19. doi: 10.1038/nrgastro.2015.135. PubMed PMID: 26284562.
149. Loftus EV, Jr., Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1353-65. Epub 2020/09/03. doi: 10.1111/apt.16060. PubMed PMID: 32876349; PubMed Central PMCID: PMC7540482.
150. Bressler B, Yarur A, Silverberg MS, Bassel M, Bellaguarda E, Fourment C, et al. Vedolizumab and Anti-Tumour Necrosis Factor α Real-World Outcomes in Biologic-Naïve Inflammatory Bowel Disease Patients: Results from the EVOLVE Study. *J Crohns Colitis*. 2021;15(10):1694-706. Epub 2021/04/01. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab058. PubMed PMID: 33786600; PubMed Central PMCID: PMC8495488.
151. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):590-9; quiz 600. Epub 2011/03/17. doi: 10.1038/ajg.2011.70. PubMed PMID: 21407179.
152. Pimentel AM, Rocha R, Santana GO. Crohn's disease of esophagus, stomach and duodenum. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2019;10(2):35-49. Epub 2019/03/21. doi: 10.4292/wjgpt.v10.i2.35. PubMed PMID: 30891327; PubMed Central PMCID: PMC6422852.
153. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-95. Epub 2010/04/16. doi: 10.1056/NEJMoa0904492. PubMed PMID: 20393175.
154. Costa J, Magro F, Caldeira D, Alarcão J, Sousa R, Vaz-Carneiro A. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2098-110. Epub 2013/07/19. doi: 10.1097/MIB.0b013e31829936c2. PubMed PMID: 23860567.
155. Kennedy NA, Warner B, Johnston EL, Flanders L, Hendy P, Ding NS, et al. Relapse after withdrawal from anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease: an observational study, plus systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(8):910-23. Epub 2016/02/20. doi: 10.1111/apt.13547. PubMed PMID: 26892328; PubMed Central PMCID: PMC4793922.
156. Brooks AJ, Sebastian S, Cross SS, Robinson K, Warren L, Wright A, et al. Outcome of elective withdrawal of anti-tumour necrosis factor- α therapy in patients with Crohn's disease in established remission. *J Crohns Colitis*. 2017;11(12):1456-62. Epub 2014/10/15. doi: 10.1016/j.crohns.2014.09.007. PubMed PMID: 25311864.
157. Pariente B, Laharie D. Review article: why, when and how to de-escalate therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(4):338-53. Epub 2014/06/25. doi: 10.1111/apt.12838. PubMed PMID: 24957164.
158. Torres J, Boyapati RK, Kennedy NA, Louis E, Colombel JF, Satsangi J. Systematic Review of Effects of Withdrawal of Immunomodulators or Biologic Agents From Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1716-30. Epub 2015/09/19. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.055. PubMed PMID: 26381892.
159. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Hrubá V, Lukas M, Mitrova K, et al. Discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients: a prospective observation. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(2):196-202. Epub 2015/09/04. doi: 10.3109/00365521.2015.1079924. PubMed PMID: 26329773.
160. Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am Fam Physician*. 2011;84(12):1365-75. Epub 2012/01/11. PubMed PMID: 22230271.
161. Michelassi F, Stella M, Balestracci T, Giuliani F, Marogna P, Block GE. Incidence, diagnosis, and treatment of enteric and colorectal fistulae in patients with Crohn's disease. *Ann Surg*. 1993;218(5):660-6. Epub 1993/11/01. doi: 10.1097/00000658-199321850-00012. PubMed PMID: 8239781; PubMed Central PMCID: PMC1243038.

162. Molendijk I, Peeters KC, Baeten CI, Veenendaal RA, van der Meulen-de Jong AE. Improving the outcome of fistulising Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(3):505-18. Epub 2014/06/11. doi: 10.1016/j.bpg.2014.04.011. PubMed PMID: 24913389.
163. Lopez N, Ramamoorthy S, Sandborn WJ. Recent advances in the management of perianal fistulizing Crohn's disease: lessons for the clinic. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(6):563-77. Epub 2019/04/27. doi: 10.1080/17474124.2019.1608818. PubMed PMID: 31023087; PubMed Central PMCID: PMC6545251.
164. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(11):652-64. Epub 2017/08/10. doi: 10.1038/nrgastro.2017.104. PubMed PMID: 28790453.
165. Rackovsky O, Hirten R, Ungaro R, Colombel JF. Clinical updates on perianal fistulas in Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(6):597-605. Epub 2018/05/25. doi: 10.1080/17474124.2018.1480936. PubMed PMID: 29792734.
166. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Ferretti M, Brignola C, Miglioli M, et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(1):93-7. Epub 1998/03/24. doi: 10.1007/bf02236902. PubMed PMID: 9510317.
167. Farup PG, Hovde O, Halvorsen FA, Raknerud N, Brodin U. Mesalazine suppositories versus hydrocortisone foam in patients with distal ulcerative colitis. A comparison of the efficacy and practicality of two topical treatment regimens. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30(2):164-70. Epub 1995/02/01. doi: 10.3109/00365529509093256. PubMed PMID: 7732340.
168. Burri E, Maillard MH, Schoepfer AM, Seibold F, Van Assche G, Rivière P, et al. Treatment Algorithm for Mild and Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: An Update. *Digestion*. 2020;101 Suppl 1:2-15. Epub 2020/01/17. doi: 10.1159/000504092. PubMed PMID: 31945767.
169. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(2):162-75. Epub 2017/12/06. doi: 10.1111/apt.14422. PubMed PMID: 29205406.
170. Khan N, Abbas A, Williamson A, Balart L. Prevalence of corticosteroids use and disease course after initial steroid exposure in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(10):2963-9. Epub 2013/07/03. doi: 10.1007/s10620-013-2748-0. PubMed PMID: 23812861.
171. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1805-11. Epub 2005/06/09. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.003. PubMed PMID: 15940615.
172. Moss AC, Peppercorn MA. Steroid-refractory severe ulcerative colitis: what are the available treatment options? *Drugs*. 2008;68(9):1157-67. Epub 2008/06/13. doi: 10.2165/00003495-200868090-00001. PubMed PMID: 18547130.
173. Chang KH, Burke JP, Coffey JC. Infliximab versus cyclosporine as rescue therapy in acute severe steroid-refractory ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(3):287-93. Epub 2012/11/02. doi: 10.1007/s00384-012-1602-8. PubMed PMID: 23114475.
174. Sedano R, Quera R, Simian D, Yarur AJ. An approach to acute severe ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(10):943-55. Epub 2019/10/28. doi: 10.1080/17474124.2019.1681974. PubMed PMID: 31648574.
175. Leifeld L, Kruis W. [Current management of toxic megacolon]. *Z Gastroenterol*. 2012;50(3):316-22. Epub 2012/03/03. doi: 10.1055/s-0031-1299079. PubMed PMID: 22383287.
176. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-76. Epub 2005/12/13. doi: 10.1056/NEJMoa050516. PubMed PMID: 16339095.
177. Shaffer VO, Wexner SD. Surgical management of Crohn's disease. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398(1):13-27. Epub 2012/02/22. doi: 10.1007/s00423-012-0919-7. PubMed PMID: 22350642.
178. Fichera A, Michelassi F. Surgical treatment of Crohn's disease. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(6):791-803. Epub 2007/06/15. doi: 10.1007/s11605-006-0068-9. PubMed PMID: 17562122.

179. Koganei K, Tatsumi K, Futatsuki R. Surgical treatment for Crohn's disease. *Nihon Rinsho*. 2017;75(3):426-32. Epub 2017/03/01. PubMed PMID: 30566786.
180. Meima-van Praag EM, Buskens CJ, Hompes R, Bemelman WA. Surgical management of Crohn's disease: a state of the art review. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(6):1133-45. Epub 2021/02/03. doi: 10.1007/s00384-021-03857-2. PubMed PMID: 33528750; PubMed Central PMCID: PMCPCMC8119249.
181. Biondi A, Zoccali M, Costa S, Troci A, Contessini-Avesani E, Fichera A. Surgical treatment of ulcerative colitis in the biologic therapy era. *World J Gastroenterol*. 2012;18(16):1861-70. Epub 2012/05/09. doi: 10.3748/wjg.v18.i16.1861. PubMed PMID: 22563165; PubMed Central PMCID: PMCPCMC3337560.
182. Millán Scheiding M, Rodriguez Moranta F, Kreisler Moreno E, Golda T, Fracalvieri D, Biondo S. [Current status of elective surgical treatment of ulcerative colitis. A systematic review]. *Cir Esp*. 2012;90(9):548-57. Epub 2012/10/16. doi: 10.1016/j.ciresp.2012.07.019. PubMed PMID: 23063060.
183. Rioux K. What is the prognosis of ulcerative colitis? *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14 Suppl 2:S52-3. Epub 2008/09/26. doi: 10.1002/ibd.20574. PubMed PMID: 18816675.
184. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994;107(1):3-11. Epub 1994/07/01. doi: 10.1016/0016-5085(94)90054-x. PubMed PMID: 8020674.
185. Jess T, Gamborg M, Munkholm P, Sørensen TIA. Overall and Cause-Specific Mortality in Ulcerative Colitis: Meta-analysis of Population-Based Inception Cohort Studies. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2007;102(3):609-17. PubMed PMID: 00000434-200703000-00024.
186. Bernstein CN, Ng SC, Lakatos PL, Moum B, Loftus EV, Jr, Epidemiology otbot, et al. A Review of Mortality and Surgery in Ulcerative Colitis: Milestones of the Seriousness of the Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2013;19(9):2001-10. doi: 10.1097/MIB.0b013e318281f3bb.
187. Freeman HJ. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):31-6. Epub 2014/01/15. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.31. PubMed PMID: 24415855; PubMed Central PMCID: PMCPCMC3886024.
188. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018;64(2):20-57. Epub 2017/08/23. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001. PubMed PMID: 28826742.
189. Lazarev M, Ullman T, Schraut WH, Kip KE, Saul M, Regueiro M. Small bowel resection rates in Crohn's disease and the indication for surgery over time: experience from a large tertiary care center. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(5):830-5. Epub 2009/10/03. doi: 10.1002/ibd.21118. PubMed PMID: 19798731.
190. Michelassi F, Balestracci T, Chappell R, Block GE. Primary and recurrent Crohn's disease. Experience with 1379 patients. *Ann Surg*. 1991;214(3):230-8; discussion 8-40. Epub 1991/09/01. doi: 10.1097/00000658-199109000-00006. PubMed PMID: 1929605; PubMed Central PMCID: PMCPCMC1358639.
191. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*. 2010;59(9):1200-6. Epub 2010/07/24. doi: 10.1136/gut.2009.202101. PubMed PMID: 20650924.
192. Williams JG, Wong WD, Rothenberger DA, Goldberg SM. Recurrence of Crohn's disease after resection. *Br J Surg*. 1991;78(1):10-9. Epub 1991/01/01. doi: 10.1002/bjs.1800780106. PubMed PMID: 1998847.
193. CANAVAN C, ABRAMS KR, MAYBERRY JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007;25(8):861-70. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03276.x>.
194. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: A meta-analysis of population-based studies. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2009;16(2):347-53. doi: 10.1002/ibd.21007.

195. Singleton JW. Clinical activity assessment in inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 1987;32(12):S42-S5. doi: 10.1007/BF01312462.
196. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998;43(1):29-32. Epub 1998/10/15. doi: 10.1136/gut.43.1.29. PubMed PMID: 9771402; PubMed Central PMCID: PMCPMC1727189.
197. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44. Epub 1976/03/11. PubMed PMID: 1248701.
198. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(4):505-12. Epub 2004/10/09. doi: 10.1016/s0016-5107(04)01878-4. PubMed PMID: 15472670.
199. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99(4):956-63. Epub 1990/10/01. doi: 10.1016/0016-5085(90)90613-6. PubMed PMID: 2394349.
200. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5a-36a. Epub 2005/09/10. doi: 10.1155/2005/269076. PubMed PMID: 16151544.
201. Lee D-W, Koo JS, Choe JW, Suh SJ, Kim SY, Hyun JJ, et al. Diagnostic delay in inflammatory bowel disease increases the risk of intestinal surgery. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(35):6474-81. doi: 10.3748/wjg.v23.i35.6474. PubMed PMID: 29085197.
202. Schoepfer AM, Dehlavi MA, Fournier N, Safroneeva E, Straumann A, Pittet V, et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(11):1744-53; quiz 54. Epub 2013/08/28. doi: 10.1038/ajg.2013.248. PubMed PMID: 23978953.
203. Zaharie R, Tantau A, Zaharie F, Tantau M, Gheorghe L, Gheorghe C, et al. Diagnostic Delay in Romanian Patients with Inflammatory Bowel Disease: Risk Factors and Impact on the Disease Course and Need for Surgery. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):306-14. Epub 2015/11/22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv215. PubMed PMID: 26589956; PubMed Central PMCID: PMCPMC4957477.
204. Li Y, Ren J, Wang G, Gu G, Wu X, Ren H, et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with increased rate of abdominal surgery: A retrospective study in Chinese patients. *Dig Liver Dis*. 2015;47(7):544-8. Epub 2015/04/05. doi: 10.1016/j.dld.2015.03.004. PubMed PMID: 25840874.
205. Zammarchi I, Lanzarotto F, Cannatelli R, Munari F, Benini F, Pozzi A, et al. Elderly-onset vs adult-onset ulcerative colitis: a different natural history? *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):147. Epub 2020/05/14. doi: 10.1186/s12876-020-01296-x. PubMed PMID: 32398011; PubMed Central PMCID: PMCPMC7216336.
206. Stepaniuk P, Bernstein CN, Nugent Z, Singh H. Characterization of inflammatory bowel disease in elderly hospitalized patients in a large central Canadian Health region. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(5):274-8. Epub 2015/04/16. doi: 10.1155/2015/724359. PubMed PMID: 25874650; PubMed Central PMCID: PMCPMC4467489.
207. Jeuring SF, van den Heuvel TR, Zeegers MP, Hameeteman WH, Romberg-Camps MJ, Oostenbrug LE, et al. Epidemiology and Long-term Outcome of Inflammatory Bowel Disease Diagnosed at Elderly Age-An Increasing Distinct Entity? *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(6):1425-34. Epub 2016/03/05. doi: 10.1097/mib.0000000000000738. PubMed PMID: 26933752.
208. Dharmasiri S, Johnson H, McLaughlin S, Weaver S. PTU-109 Azathioprine In The Elderly-Is It Tolerated And Is It Safe? *Gut*. 2014;63(Suppl 1):A87-A.
209. Polito JM, 2nd, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML, Bayless TM. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology*. 1996;111(3):580-6. Epub 1996/09/01. doi: 10.1053/gast.1996.v111.pm8780560. PubMed PMID: 8780560.
210. Loftus EV, Jr., Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut*.

- 2000;46(3):336-43. Epub 2000/02/15. doi: 10.1136/gut.46.3.336. PubMed PMID: 10673294; PubMed Central PMCID: PMCPMC1727835.
211. Jones HW, Hoare AM. Does ulcerative colitis behave differently in the elderly? *Age Ageing*. 1988;17(6):410-4. Epub 1988/11/01. doi: 10.1093/ageing/17.6.410. PubMed PMID: 3239501.
212. Triantafillidis JK, Emmanouilidis A, Pomonis E, Cheracakis P, Hereti I, Merikas E, et al. Ulcerative colitis in the elderly: clinical patterns and outcome in 51 Greek patients. *J Gastroenterol*. 2001;36(5):312-6. Epub 2001/06/05. doi: 10.1007/s005350170096. PubMed PMID: 11388393.
213. Loftus EV, Jr., Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology*. 1998;114(6):1161-8. Epub 1998/06/03. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70421-4. PubMed PMID: 9609752.
214. Softley A, Myren J, Clamp SE, Bouchier IA, Watkinson G, de Dombal FT. Inflammatory bowel disease in the elderly patient. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1988;144:27-30. Epub 1988/01/01. PubMed PMID: 3165553.
215. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Inflammatory bowel disease in the elderly is associated with worse outcomes: a national study of hospitalizations. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(2):182-9. Epub 2008/08/01. doi: 10.1002/ibd.20628. PubMed PMID: 18668678.
216. Mala A, Foteinogiannopoulou K, Koutroubakis IE. Solid extraintestinal malignancies in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Oncol*. 2021;13(12):1956-80. Epub 2022/01/25. doi: 10.4251/wjgo.v13.i12.1956. PubMed PMID: 35070035; PubMed Central PMCID: PMCPMC8713323.
217. Garg SK, Velayos FS, Kisiel JB. Intestinal and Nonintestinal Cancer Risks for Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(3):515-29. Epub 2017/08/26. doi: 10.1016/j.gtc.2017.05.006. PubMed PMID: 28838412.
218. Beigel F, Steinborn A, Schnitzler F, Tillack C, Breiteneicher S, John JM, et al. Risk of malignancies in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines or anti-TNF alpha antibodies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(7):735-44. Epub 2014/05/03. doi: 10.1002/pds.3621. PubMed PMID: 24788825.
219. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, Aldeger X, Costa A, Higgins PD, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohns Colitis*. 2014;8(1):31-44. Epub 2013/06/01. doi: 10.1016/j.crohns.2013.04.006. PubMed PMID: 23721759.
220. Sifuentes H, Kane S. Monitoring for Extra-Intestinal Cancers in IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17(11):42. Epub 2015/09/15. doi: 10.1007/s11894-015-0467-8. PubMed PMID: 26364836.
221. Bhatia J, Bratcher J, Korelitz B, Vakher K, Mannor S, Shevchuk M, et al. Abnormalities of uterine cervix in women with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(38):6167-71. Epub 2006/10/13. doi: 10.3748/wjg.v12.i38.6167. PubMed PMID: 17036389; PubMed Central PMCID: PMCPMC4088111.
222. Bigeh A, Sanchez A, Maestas C, Gulati M. Inflammatory bowel disease and the risk for cardiovascular disease: Does all inflammation lead to heart disease? *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(8):463-9. Epub 2019/10/28. doi: 10.1016/j.tcm.2019.10.001. PubMed PMID: 31653485.
223. Zhang B, Wang HE, Bai YM, Tsai SJ, Su TP, Chen TJ, et al. Inflammatory bowel disease is associated with higher dementia risk: a nationwide longitudinal study. *Gut*. 2021;70(1):85-91. Epub 2020/06/25. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320789. PubMed PMID: 32576641.
224. Wang Z, Zhang H, Yang H, Zhang M, Qian J. The Incidence Rate and Risk Factors of Malignancy in Elderly-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Chinese Cohort Study From 1998 to 2020. *Front Oncol*. 2021;11:788980. Epub 2021/12/28. doi: 10.3389/fonc.2021.788980. PubMed PMID: 34956904; PubMed Central PMCID: PMCPMC8695610.
225. Lobatón T, Ferrante M, Rutgeerts P, Ballet V, Van Assche G, Vermeire S. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(4):441-51. Epub 2015/06/25. doi: 10.1111/apt.13294. PubMed PMID: 26104047.