



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Utku İLTAR

Antalya, 2013



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

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Utku İLTAR

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Dinç DİNÇER

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları alanındaki uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarıma;

Bilgi ve tecrübeleriyle tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesindeki yardım ve katkılarından dolayı Prof.Dr. Dinç DİNÇER'e;

Klinik bilgi ve becerilerini esirgemeyen kliniğimizin tüm uzman doktorlarına;

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Kliniğimizde beraber emek harcadığımız tüm hemşire, sağlık personeli ve çalışanlarına;

En yoğun zamanlarda sonsuz sabır gösteren ve destekleri ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Elif ILTAR, kardeşim Uğur ILTAR, annem Nazmiye ILTAR ve babam Bekir ILTAR'a:

Teşekkür eder ve sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Etiyoloji ve Patogenez	5
2.4. Crohn Hastalığı	9
2.4.1. Klinik özellikler	9
2.4.2. Gastrointestinal semptomlar	10
2.4.3. Sistemik semptomlar	10
2.4.4. Komplikasyonlar	11
2.4.5. Tanı	14
2.5. Ülseratif Kolit	18
2.5.1. Semptomlar ve bulgular	19
2.5.2. Tanı	19
2.5.3. Komplikasyonlar	21
2.5.3.1. Lokal komplikasyonlar	21
2.5.3.2. Ekstraintestinal komplikasyonlar	22
2.6. Tedavi	23
2.6.1. Ülseratif kolit tedavisi	23
2.6.2. Yaygın kolit ve pankolit	27
2.6.3. Şiddetli ve fulminan kolit	27
2.6.4. Tedavi	27
2.6.5. İntravenöz siklosporin	28
2.6.6. İnfliximab	29
2.6.7. Venöz tromboemboli profilaksisi	29
2.6.8. Beslenme ve diyet önerileri	29
2.6.9. Psikotrop ajanlar	29
2.6.10. Cerrahi	29

2.7. Crohn Hastalığı Tedavisi	30
2.8. Diğer Tedaviler	33
2.9. Cerrahi	34
3. MATERYAL VE METOD	35
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	53
7. ÖZET	54
8. ABSTRACT	56
9. KAYNAKLAR	58

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-ASA	5-Amino Salisilik Asit
6-MP	6 Merkaptopürin
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AS	Ankilozan Spondilit
AST	Aspartat aminotransferaz
AZA	Azatiyopürin
CH	Crohn hastalığı
ERCP	Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi
GGT	Gama glutamil transferaz
GİS	Gastrointestinal sistem
GÖR	Gastro özofageal reflü
İBH	İnflamatuvar barsak hastalığı
İV	İntravenöz
KOAH	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
LDH	Laktat dehidrogenaz
NSAİ	Non steroid anti inflamatuvar
OKS	Oral kontraseptifler
PSK	Primer sklerozan kolanjit
ÜK	Ülseratif kolit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil

Sayfa

4.1. Tanı yaşına göre hasta dağılımı

36

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Crohn ve ülseratif kolit hastalarının sosyo-demografik özellikleri	37
4.2. Crohn ve ülseratif kolit hastalarının sigara, alkol, ilaç, apendektomi, tonsillektomi, kızamık, kolelitiazis, operasyon ve ailede İBH öyküsü sayısı ve oranları	38
4.3. Crohn ve ÜK hastalarının kullanmakta olduğu ilaçlar	40
4.4. Crohn ve ülseratif kolit hasta sayılarının tanı sürelerine göre dağılımı	40
4.5. Klinik prezentasyon, hastalığın şiddeti ve yaygınlığı	41
4.6. Crohn ve ülseratif kolit hastalarında komplikasyonlar	41
5.1. A. ÜK hastalarında yaşa göre hasta sayısı ve yaş ortalaması	44
B. Crohn hastalarında yaşa göre hasta sayısı ve yaş ortalaması	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalıkları, genetik olarak duyarlı kişilerde, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı abartılı bir immün yanıt ile meydana gelen, nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, iyilik ve aktivasyon dönemleri olan bir grup inflamatuvar hastalıktır. Esas olarak iki klinik formu vardır: Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı.

Crohn hastalığı, ağızdan anüse kadar tüm sindirim kanalını segmenter tarzda ve transmural olarak tutar. Hastalar tutulum yerine göre en sık karın ağrısı, diyare ve kilo kaybından şikayet ederler. Sıklıkla görülen komplikasyonlar, cerrahi müdahale gerektirebilen intestinal darlık, fistül ve apsedir. Ekstraintestinal tutulumlar sıklıkla görülür. Crohn hastalığı etiyojisi tam olarak anlaşılamamıştır ve medikal tedavi hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmasında etkilidir, kûratif değildir.

Ülseratif kolit ise rektumdan itibaren proksimale doğru değişik uzunluklarda ama arada sağlam kısım bırakmaksızın kolon mukozasını tutar. Klinik belirtiler sıklıkla rektal kanama, diyare ve karın ağrısıdır. Komplikasyonlar arasında toksik megakolon, ve kanser sayılabilir. Medikal tedavi hastalık aktivitesini kontrol altına almada etkilidir. Cerrahi tedavi kûratif olabilmektedir.

Ülkemizle ilgili epidemiyolojik ve klinik veriler yetersizdir. Özellikle bölgemizle ilgili (Batı Akdeniz) yayınlanmış veriye rastlanmamıştır. Bu çalışmada; inflamatuvar barsak hastalığı tanılı hastaların klinik, epidemiyolojik ve demografik özellikleri değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal kanalın çeşitli bölge ve katmanlarını tutabilen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik inflamatuvar hastalıklardır. Ülseratif kolit (ÜK), Crohn hastalığı (CH) ve her ikisinin arasında yer alan İndetermine kolit (İK) bu grupta yer alır. Ülseratif kolitteki inflamatuvar cevap genellikle mukoza ve submukozaya sınırlıdır ancak Crohn hastalığındaki inflamasyon, mukozadan serozaya kadar tüm duvar boyunca yayılır. Crohn hastalığı en sık olarak distal ince barsak ve kolonu tutar, ancak gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinde görülebilir. İBH klinik, endoskopik ve histolojik özellikleri ile teşhis edilirler. ÜK ile CH'nın ayrımı genellikle klinik, anatomik ve histolojik bulgularda farklılıklar ile yapılmasına rağmen, halen %10 hastada tam bir sınıflama mümkün değildir (1). Bu durum İndetermine kolit olarak adlandırılır ve iki hastalığın ayırt edilemediği durumlarda kullanılan bir terimdir. İBH patojenezi muhtemelen genetik, çevresel ve immunolojik faktörleri içerir. İBH ishal, karın ağrısı, kanama, anemi ve kilo kaybını içeren önemli gastrointestinal semptomlara neden olur. Artrit, ankilozan spondilit, sklerozan kolanjit, üveit, iritis, pyoderma gangrenozum ve eritema nodosum içeren ekstraintestinal belirtiler gözlenebilir. Geçerli ilaç tedavileri altta yatan patojenik mekanizmanın düzeltilmesi veya hafifletilmesinden daha ziyade hastanın remisyonla sokulması, remisyonun sürdürülmesi ve hastalığın sekonder etkilerinin düzeltilmesine dayanır. Crohn hastalığında, inflame segmentin rezeksiyonu küratif değildir, inflamasyon genellikle tekrarlar. Ülseratif kolitteki inflamasyon ise genellikle kolon ile sınırlıdır ve kolektomi küratif bir işlemdir (2).

2.2. Epidemiyoloji

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının insidans ve prevalansı coğrafi bölgelere göre büyük farklılıklar gösterdiği gibi, etnik grup ve ırka göre de değişiklikler gösterir. İnflamatuvar bağırsak hastalığının epidemiyolojisi çeşitli coğrafi bölgelerde birçok çalışma ile değerlendirmiştir. Kuzey Amerikada, yıllık insidans oranı her 100.000 kişide ülseratif kolit için 2.2-14.3 arasında ve Crohn hastalığı için 3.1-14.6 arasında değişir (3,4). Prevalans oranı her 100.000 kişide ÜK için 37-249 arasında ve CH için

26-319 arasında değişir. Amerikanın güneyinde her iki hastalık prevalansı kuzey, doğu ve batısına göre daha düşüktür. Güney Amerika'da İBH'nın kayıtlarının mı yetersiz yoksa gerçekten seyrek mi olduğunu gösterecek yeterli epidemiyolojik veri yoktur. Latin Amerika'da (Panama ve Arjantin) son zamanlarda veriler yayınlanmıştır ve bu bölgelerde  K seyrek olarak gözlenir ve CH neredeyse yoktur. 1987-1993 yılları arasında Arjantin'de Crohn hastalığı insidansı 100.000 kişide 0.03 bulunmuştur,  K insidansı Arjantin'de 100 000 kişide 2.2, Panama'da 100.000 kişide 1.2 bulunmuştur (5).

CH ve  K insidans ve prevalansı Asya ve Orta Doğu'da batı ülkelerine göre düşüktür, ancak Doğu Asya'da hızla yükseliş göstermektedir. Diyet alışkanlığını, sigarayı ve sanayileşmeye bağlı diğer çevresel faktörleri içeren yaşam tarzındaki batılılaşma insidanstaki bu değişime neden olmuş olabilir.

İBH insidansında aynı ülke içerisinde coğrafi varyasyonlar da gözlenilmiştir. Norveç'te dört şehirde yapılan bir çalışmada CH ve  K insidansı farklı şehirlerde farklı bulunmuştur (6,7). Kanada'nın Manitoba eyaleti boyunca  K ve CH insidansının heterojen bir coğrafi dağılıma sahip olduğu gözlenilmiştir. CH ve  K insidansı en düşük olarak Manitoba eyaletinin kuzeyinde 100.000 kişide 7.6 ve en yüksek olarak güneybatıda 100.000 kişide 29.4 arasında değişir (8). İskoçya'da İBH insidansı ülkenin kuzeyinde güneyine göre daha yüksek bulunmuştur (9). Yine Kuzey Fransa'da İBH insidansının farklı coğrafi bölgelerde değişiklik gösterdiği saptanmıştır (10).

İBH insidansındaki bu coğrafi varyasyonlar çevresel etyolojik faktörlerin dağılımındaki farklılığa bağlı olabilir.

Avrupada CH ve  K insidansının kuzeyden güneye doğru gidildiğinde azaldığı gözlenmektedir. Bu tablo Amerika'da da gözlenilmektedir. Avrupa'da  K ve CH insidansı sırasıyla her 100.000 bin kişide 1,5-20,3 ve 0,7-9,8 aralığındadır. Avrupa'da en yüksek insidans oranları  K için İskandinavya  lkelerinde ve CH için Birleşik Krallık'ta (Büyük Britanya'da) bulunmuştur, oysa ki Akdeniz  lkeleri'nde, Güney Afrika'da ve Avusturalya'da daha düşük oranlar gözlenmiştir. En düşük insidans oranı Hırvatistan'da gözlenmiştir.  K için raporlanmış en yüksek insidans Danimarka'da (100.000 de 20.3) ve CH için İskoçya'da (100.000 de 9.8) bulunmuştur. En düşük  K ve CH insidansı Hırvatistan'da (sırasıyla 100.000 de 1.5 ve 0.7) gözlenmiştir. Avrupa'da Crohn hastalığı prevalansı 100.000 kişide 8.3 ile 214 kişi arasında değişir,  K prevalansı 21.4 ile 243 kişi arasında değişir. Bu değerler Kuzey Amerika'daki

değerlere benzerdir. Her iki hastalık için de prevalansın en yüksek olduğu bölge Birleşik Krallık olup, en düşük olduğu bölge Hırvatistan'dır (11).

Danimarka'da ÜK insidansı İtalya'dakinden dört kat daha yüksektir (Danimarka, Kopenhag'da 100.000'de 8.1 iken, İtalya, Bologna'da 100.000'de 1.9) CH için Danimarka'da gözlenen insidans Kuzeybatı İspanya'dakinin beş katıdır. (Danimarka, Kopenhag'da 100.000'de 4.1 iken, Kuzeybatı İspanya'da 100.000'de 0.8) Bu değişkenlik çalışma dizaynındaki farklılıklara (tanı kriterleri, tanı yöntemleri ve çalışma süresi) veya çevresel faktörler, yaşam tarzı ve genetik yatkınlıktaki değişikliklere bağlı olabilir (6,12).

İBH insidansı zamanla değişebilir. 20. yy'ın ilk birkaç dekadı boyunca kuzey Avrupa ve Amerika'da ÜK, CH'dan daha yaygındı. 1950'den 1980'e kadarki süreçte ÜK insidansı sabit kalırken, CH insidansında tutarlı bir artış gözlemlendi. Günümüzde CH insidansı sabitlemiş gözükmemektedir ve Kuzey Amerika ve Avrupa'da yaklaşık olarak ÜK'e eşittir. Günümüzde ÜK ve Crohn hastalığının insidans ve prevalansının yüksek olduğu bu bölgelerde ÜK ve CH insidansı stabil seyrederken, Güney Avrupa, Asya, Japonya, Kuzey Kore, Latin Amerika, Kuzey Hindistan, Singapur ve gelişmekte olan ülkeler gibi insidans ve prevalansın düşük olduğu bölgelerde yükselmeye devam etmektedir.

Bu değişimde; zamanla hastalıkların daha iyi anlaşılması, tanı olanaklarının artması, daha önce hakkında verilerin yetersiz olduğu ülkelerde de raporların tutulması, daha iyi hijyenik koşulların sağlanarak infeksiyöz kolit olgularının azalması ve göçler belirleyici olabilir.

Ülseratif kolitin gerçek insidansı ülkemizde tam olarak bilinmemektedir. Maalesef birkaç tane titiz çalışma mevcuttur. Bu durum araştırma merkezleri arasında yeterli işbirliği olmamasına bağlı olabilir. Ayrıca eldeki kaynakların çoğunluğu Batı Anadolu'dan elde edilmiştir. Türkiye'nin farklı etnik grupların yer aldığı geniş bir coğrafyaya sahip olması nedeniyle epidemiyolojik değerlendirme için daha geniş alanlardan veriler gerekmektedir. Bu kısıtlamalara rağmen daha önceki çalışmalar İBH insidans ve prevalansının saptanması konusunda faydalı olmuştur.

12 merkezin gerçekleştirdiği İBH tanılı 877 hastayı (661 ÜK, 216 CH) içeren bir çalışma sonuçlarına göre: Ülkemizde ÜK insidansı 4.4/100.000; CH insidansı ise 2.2/100.000'dir (13). Hastalık insidansı Kuzey ve Batı Avrupa'dan az, Ortadoğu değerlerine yakın bir düzeydedir.

İBH alevlenmelerinde mevsimsel değişiklikler (baharda en fazla) bazı raporlarda ileri sürülmüştür; ancak uyumsuz veriler de yayımlanmıştır (14-17). Bu mevsimsel değişim, maruz kalınan çevresel faktörlerdeki değişime bağlı olabilir, örneğin bahar ayları için polen gibi alerjenlere maruziyetin artmış olması veya sonbahar ve kış ayları için üst solunum yolu infeksiyonlarında artış ve buna yönelik verilen tedaviler olabilir.

İBH pik insidansı 15 ve 30 yaşlar arasında olsa da, İBH herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. İBH'nın ikinci bir pik insidansı 50 ve 80 yaşlar arasında meydana gelir. Yapılan birçok çalışmada CH için hafif kadın üstünlüğü vardır, ancak CH insidansının düşük olduğu birçok bölgede erkek üstünlüğü gözlenir (11,18). ÜK içinde hem düşük, hem de yüksek insidans bölgelerinde hafif erkek üstünlüğü vardır (19,20). Etnik ve ırksal açıdan, İBH insidansı Yahudilerde daha yüksektir ve beyazlara göre siyahlarda ve koyu esmerlerde daha düşüktür (21-23). Bu İBH ile ilişkili genlerin Yahudilerde daha yaygın olduğunu düşündürür. Etnik ve ırksal farklılıklar altta yatan genetik farklılığın yanı sıra çevresel faktörler ve yaşam tarzı ile de ilişkili olabilir.

2.3. Etiyoloji Ve Patogenezi

Her iki hastalığın etiyoloji ve patogenezi hala açıklık kazanmamıştır. Çeşitli faktörler suçlanmaktadır.

a) Genetik Faktörler

İBH kalıtımı için en önemli klinik kanıtlar ikiz çalışmalarından elde edilmiştir (24). Genetik faktörlerin etkisi CH'da ÜK'den daha fazladır (25). İBH'lı hastaların 1.derece akrabalarında İBH'nın genel popülasyona oranla gelişme olasılığı yaklaşık 3-20 kat daha fazladır (26-31). Her iki ebeveyninde İBH olanlarda İBH gelişme riski yüksektir (26). CH'lı bir kardeşe sahip olmak genel popülasyona oranla CH gelişme riskini 30 kat arttırabilir (29).

Etkilenmiş Yahudi bir ebeveynin çocuklarında İBH gelişme riski daha yüksektir (30).

Birçok çalışma MHC lokusları ile İBH arasındaki potansiyel ilişkiyi değerlendirmiştir (32-34). ÜK ile HLA-DR2 nin ilişkili olduğu gösterilmiştir ve HLA-A2, HLA-DR1 ve DQw5 bulunanlarda CH'nın ekstraintestinal bulguları daha sık gözlenilmiştir.

16.kromozom üzerindeki İBD1 geni NOD2(CARD15) proteinini kodlar. İBD1 mutasyonları ileal CH'na yatkınlık yaratır (35-41).

b) Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler içerisinde İBH ile ilişkili en önemli faktör sigara kullanımıdır. Sigara içiminin ÜK ve CH üzerine farklı etkileri mevcuttur. Çeşitli çalışmalar, sigara kullanımı ile ÜK gelişmesi arasında negatif korelasyon olduğunu ancak sigara kullanımı ile CH nüksü arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (42-47). Sigara içimi ÜK gelişme riskini azaltır (42,48,49). Sigara içenlerde içmeyenlere göre ÜK gelişme riski %40 daha düşüktür; aksine eski içicilerde hiç sigara içmemişlere göre hastalık gelişme oranı yaklaşık olarak 1.7 kat daha fazladır. Sigarayı bırakmak ÜK'i tetikleyebilir (42). Hafif orta şiddette ÜK tedavisi için transdermal nikotin kullanımının etkinliğini değerlendiren klinik çalışmalar bu ajanların ÜK ilişkili semptomları düzelttiğini göstermiştir, ancak hastalık üzerine objektif herhangi bir etki gözlenilmemiştir (50,51). Sigara içenlerde içmeyenlere göre 2 kat daha fazla hastalık meydana gelmesi ile sigara içiminin CH için riski arttırdığı gözlenilmiştir (52). Aynı zamanda sigara içenlerde özellikle kadınlarda CH alevlenme riskinin arttığı gözlenilmiştir (53). Ayrıca, son bir çalışma bir yıldan uzun süre ile sigarayı bırakan hastalarda CH alevlenme riskinin azalabildiğini öne sürmüştür (54). Nikotin ve sigaranın diğer bileşenleri direk olarak mukozal immun yanıtı, düz kas tonusunu, bağırsak permabilite ve mikrovasküleritesini etkileyebilirler. ÜK hastalarında sigarayı bırakmak relaps riskini ve hastalık aktivitesini artırır, bu sigaranın ÜK üzerine olan koruyucu etkisinin ortadan kalkmasıyla açıklanabilir.

Bir dizi çalışma apendektominin ÜK gelişimine karşı koruyucu olabileceğini ortaya koymuştur (55-57). Nonspesifik karın ağrısı dışında, inflamatuvar nedenlerle (apandisit, lenfadenit) 20 yaş öncesinde apendektomi yapılanlarda ÜK gelişme riski yaklaşık %55 azalmıştır (56). Aksine apendektominin CH gelişimi üzerine etkisi gözlenilmemiştir. Apendektomi ÜK gelişimine karşı koruyucudur ancak mekanizması bilinmemektedir. Apendisite bağlı olarak ÜK'in patojenik mekanizmasını tetikleyen kolon mukozasındaki immun yanıtta değişikliklere bağlı olabilir.

Oral kontraseptifler (OKS) ve İBH arasındaki ilişki için çelişkili veriler mevcuttur. Bir çalışmada, OKS kullanan bayanlarda kullanmayanlara göre ÜK gelişimi 2.5 kat ve CH gelişimi 1.7 kat daha fazla bulunmuştur (46). Ancak diğer vaka kontrollü

çalışmalarda OKS kullanımı ile ÜK veya CH gelişimi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (58,59). Ayrıca OKS'lerin CH'nın seyrine etkisi gözlenilmemektedir (60). Oral kontraseptiflerin mikrovasküler alanda tromboz gelişimine meyil yaratarak İBH gelişme riskini arttırabileceğı düşünülür.

NSAİ ilaçlar ile İBH gelişimi arasında muhtemel ilişkiyi araştıran epidemiyolojik çalışmalar yapılmamıştır. Ancak, birkaç rapor NSAİ ilaçların İBH gelişme riskini arttırdığını ve özellikle düşük dozlarda verildiğinde İBH'lı bazı hastalarca tolere edilebilirken altta yatan İBH'nı şiddetlendirebileceğı öne sürülmüştür (61-67). NSAİİ kullanımına bağılı olarak bağırsak epitel bariyerinde meydana gelen hasarlanma, bağırsak mikropları ile immün hücreler arasında etkileşime yol açabilir. NSAAİ ilaçlar İBH patojenezinde anahtar rol oynayan trombosit agregasyonu, inflamatuvar medyatör salımı ve mikrovasküler stres yanıtını etkileyebilirler.

Gıda antijenlerinin İBH'da inflamasyonu tetikleyebileceğine dair önemli görüşler olmasına rağmen, İBH gelişiminde risk faktörleri olarak diyetleri inceleyen çalışmalar tutarsız bulunmuştur. Birkaç çalışma inek sütü, rafine şeker, azalmış sebze tüketimi ve fazla yağ alımını İBH gelişimi için diyet risk faktörleri kapsamına almıştır.

Bebeklerde inek sütü proteinine hipersensivite İBH'nın özellikle ÜK'in bir nedeni olarak kabul edilmiştir. İBH'lı hastalar ve kontrollerinin bir incelemesinde İBH'lı hastalarda inek sütü hipersensivitesinin daha yaygın olduğı saptanmıştır (68): Kontrol grubu (%3) ÜK (%21) ve CH (%9). Rafine şeker alımı İBH ile özellikle de CH ile ilişkilendirilmiştir. Azalmış lif ve sebze tüketimi ÜK ve CH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Hayvansal yağ, doymamış yağ asitleri, süt proteini ve total yağ alımındaki artış ÜK hastalarında nüks ve CH insidansında artış ile koreledir. Ek olarak omega 3 yağ asitlerinin fazla ve omega 6 yağ asitlerinin az alımı düşük CH gelişimi ile ilişkilidir (69-73).

c) İnfeksiyöz Ajanlar

Bağırsak florasında değışiklik İBH gelişimine katkıda bulunabilir.

Birkaç çalışma İBH patojenezinde belli infeksiyon ajanlarının olası rollerini değerlendirmiştir. CH'a yatkınlık ile belli infeksiyöz ajanlar (kızamık virüsü, mikobakteriyum paratubekülosis, paramiksovirüs) arasında bir ilişki öne sürülmüştür ancak kanıtlanmamıştır (74-78). Ek olarak, normal barsak florası hastalığa yatkın bireylerde İBH gelişimine katkıda bulunabilir. Bu varsayım ile tutarlı olarak genetiğiyle

oynanılmış İBH'a yatkın hayvanlarda mikroptan arındırılmış bir ortam sağlanırsa hastalığın gelişmediği gözlenilmiştir (79,80).

Bazı infeksiyöz ajanların İBH'm etiolojisinde rol oynadığı öne sürülmüştür. Dikkatler üç ajan üzerinde toplanmıştır; Mycobacterium paratuberculosis, Paramyxovirus ve Helicobacter türleri. M.tuberculosis başlangıçta CH hastalarında bulunmuşsa da sonraki çalışmalar hastalıkla ilişkisini desteklememiştir (81-83). Antimikobakteriyel tedaviler de CH tedavisinde etkili olmamıştır. Kızamık aşısının kullanımı ile paralel olarak CH insidansında görülen artışa dayanılarak paramiksoviruslerin CH gelişiminde rolü olduğu söylenilmiştir (84). Ancak daha sonra yapılan çalışmalar bunu desteklememiştir (85). Helicobacter hepaticusun inflamatuvar cevabı tetiklediği gösterilse de bu bulgu insanlarda saptanmamıştır.

Patogenez

CH ve UK'de gastrointestinal sistemde kronik inflamatuvar değişiklikler mevcuttur. Her ikisi de T-hücre aktivasyonunun bir sonucu olmasına karşın her bir hastalık için değişik immunolojik faktörler aracılık eder. CH'da inflamasyonunun hücrel immun yanıtı düzenleyen Th1 hücreleri ile tetiklendiği düşünülür. CH'da mukozada İL-12 artar. Bu Th1 artışıyla birlikte İFN-gama yanıtında artışa neden olur. İFN-gama da kontrolsuz bir inflamasyon döngüsünde öncülük eden makrofajları tetikler (86). Bu aşırı aktif Th1 hücrelerin ve makrofajların regülasyonunda bozukluk İFN-gama ve TNF-alfa yoluyla doku hasarına neden olan matrix metalloproteinazların aktivasyonuna da yol açar (87).

Bu kontrolsuz inflamasyon için diğer bir tanımlama inflamatuvar siklusun gelişimine yol açan CH'da T hücrelerin apoptoza dirençli olduğudur (88). ÜK ve CH karşılaştırıldığında salgılanan sitokinler farklıdır. ÜK'de inflamasyonun antikor yanıtına ve B hücrelerine aracılık eden Th-2 hücreler ile düzenlendiği düşünülür ancak bu kanıtlanmamıştır. Th-2 sitokini olan İL-5 salımında artış olduğu gösterilmiştir ancak diğer bir Th-2 sitokini İL-4 artmamıştır (89). Th-2 katkısı antikor yanıtına yardım ediyor olabilir çünkü ÜK'de muhtemelen T hücre aracılığıyla İgG plazma hücrelerinde bir artış mevcuttur (90).

2.4. Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemi tutabilen etiyolojisi belirsiz kronik inflamatuvar bir bozukluktur. Yaklaşık %80 hastada ince bağırsak tutulumu mevcuttur, genellikle distal ileum tutulur, 1/3 hastada sadece ileit mevcuttur. Yaklaşık %50 hastada kolon ve ileumun birlikte tutulumu olan ileokolit mevcuttur. Yaklaşık %20 hastada hastalık kolona sınırlıdır. ÜK'li hastalardaki rektal tutulumun aksine, kolitli CH'larının yarısında rektum korunmuştur. Yaklaşık 1/3 hastada perianal hastalık vardır. Nadiren özefagus ve proksimal ince bağırsak tutulumu gözlenir, ağız veya gastroduodenal bölge tutulumu baskın olan hasta sayısı %5'den azdır.

İnflamasyon barsak duvarının tüm katlarını tutar, hatta çevredeki mezenteri ve lenf bezlerini de içine alabilir, barsak duvarının kalınlaşmasına ve lümenin daralmasına neden olur. İnflamasyonun bir diğer özelliği de segmenter tutulum yani lezyonlar arasında sağlam barsak segmentlerinin de bulunmasıdır. Uzun dönemde bu lezyonlar barsakta kısalmalara ve darlık oluşmasına yol açabilmektedir. Normal bir barsak segmenti ile ayrılmış iki etkilenmiş alandan oluşan skip lezyonlar Crohn hastalığına spesifiktir. Hem endoskopik olarak, hem de radyografik olarak gözlenebilen bu görüntü 'kaldırım taşı' manzarası olarak adlandırılır ve CH için karakteristiktir. En erken lezyonlar aftöz ülserler ve kript abseleridir. Aftöz ülserler makroskopik olarak gözlenebilirken, kript apseleri mikroskopik olarak gözlenebilirler. Kript apselerinde makrofaj kümeleri vardır ve bunlar mukozadan serozaya tüm bağırsak katlarında non kazeifiye granülomlar oluşturabilirler. Granülomlar CH'ın patogonomik bulgusu olup, cerrahi veya endoskopik biyopsi örneklerinde vakaların sadece yarısında saptanabilir (91).

2.4.1. Klinik özellikler

CH'da hastalar tanıdan yıllar önce semptomatik olabilir (92,93). Yorgunluk, karın ağrısı, kanlı veya kansız uzun süredir olan ishal, kilo kaybı ve ateş CH'ın başlıca semptomlarıdır. CH belirti ve bulguları hastalığın şiddeti, yaygınlık derecesi ve tutulan organa göre değişir (94).

2.4.2. Gastrointestinal semptomlar

Karın Ağrısı: Kramp tarzı karın ağrısı CH'ın sık bir bulgusudur. Transmural yapıdaki inflamasyon striktürlere neden olur. Bu striktürler sık sık tekrarlayan ince bağırsak obstrüksiyonlarına veya daha az sıklıkta kolon obstrüksiyonlarına neden olurlar. Terminal ileuma sınırlı olan hastalık sıklıkla sağ alt kadranda kolik tarzda ağrı ile prezente olur.

İshal: İshal CH'nın sık bir bulgusudur ve uzun bir süreçte dalgalı seyir gösterir. Rektum tutulumu varsa sık sık, küçük hacimli, tenezmle birlikte olan kanlı mukuslu ishal görülür. Buna karşın diğer formlarında steatoreli veya steatoresiz sulu ishal vardır.

CH'a bağlı ishal birçok nedeni olabilir;

- İnflamasyonlu ince veya kalın bağırsakta azalmış sıvı Emilimi ve fazla sıvı sekresyonu.
- İnflamasyonlu veya rezeke edilmiş terminal ileuma bağlı safra tuzu malabsorbsiyonu ve safra tuzu kaybına bağlı steatore.

Kanama: Dışkıda sıklıkla mikroskopik düzeyde kan gözlenirse de büyük kanama ÜK'den daha seyrektir. Crohn kolitli bazı hastalar bu duruma bir istisnadır.

CH'da gastrointestinal sistemin diğer bölgelerinin tutulumunda gözlenen klinik bulgular değişken ve seyrektir. Oral tutulum ağız ve dişetlerinde ağrı ve aftöz ülserler yapabilir. Özefagus tutulumu disfaji ve odinofajiyle birlikte olabilir. Gastroduodenal CH; hastaların %5'inde gözlenilir, mide çıkışında obstrüksiyon semptomları ve üst karın ağrısı ile prezente olabilir.

2.4.3. Sistemik semptomlar

Yorgunluk CH'ın önemli bir belirtisidir. Kilo kaybı genellikle obstrüksiyona bağlı rahatsızlıktan dolayı azalan oral alım ile ilişkilidir. Kilo kaybı malabsorbsiyonla da ilişkili olabilir. Ateş daha az sıklıkta meydana gelir ve hastalığın kendi inflamatuvar sürecine veya perforasyon sonucu komplike bir enfeksiyon ile meydana gelebilir.

2.4.4. Komplikasyonlar

Fistüller: Fistül iki epitelyal organı birleştiren bağlantıdır. Fistüller için ortak yerleşimler bağırsak-mesane, bağırsak-cilt, bağırsak-bağırsak ve bağırsak-vajinadır. Crohn hastalarında toplum bazlı bir çalışmada 10. ve 20. yılın sonunda fistül gelişimi için kümülatif risk sırasıyla %33 ve %50 bulunmuştur (95). Fistül, hastaların %45'inden fazlasında CH tanısından önce gelişmiştir (93).

Fistülün klinik bulguları tutulum yerine bağlıdır. Enteroenterik fistüller semptomsuz olabilirler veya palpe edilebilen bir kitle olarak prezente olabilirler. Enterovezikal fistüller sıklıkla çoklu organizma içeren tekrarlayan üriner enfeksiyona ve pnömötüriye neden olurlar. Retroperitona fistülizasyona, psoas absesine veya hidronefroz ile giden üreteral obstruksiyona neden olabilir. Enterovajinal fistüller, vajinadan gaz ve dışkı pasajı ile prezente olabilirler. Enterokutanöz fistüller bağırsak içeriklerinin cilt üzerine akmasına neden olabilirler.

Flegmon/Apse: Flegmon, fizik muayene ile saptanabilen bakteri içermeyen duvarla kaplı inflamatuvar bir kitledir. Apse formasyonu ateş, karın ağrısı ve hassasiyet ile akut lokalize peritonite neden olur. Apse perforasyonuna bağlı yaygın peritonit nadir ancak CH'ın bilinen bir komplikasyonudur.

Perianal Hastalık: En önemli perianal komplikasyonları fissür, fistül, apse ve stenoz oluşturur. Hastalık sürecinde hastaların yaklaşık %35-45'inde tek başına veya birlikte bulunabilirler ve klinik tabloya egemen olabilirler. Perianal hastalığa bağlı semptom ve bulgular anal bölgede ağrı ve pürülan akıntıdan kanama ve idrar kaçırmaya değişebilir ve hayat kalitesinde bozulmaya neden olabilirler (96,97).

Malabsorbsiyon: Safra asitleri normalde distal ileumdan emilir. Terminal ileumun 50-60 cm'den fazlası hastalanırsa veya rezeke edilirse safra asit malabsorbsiyonu meydana gelir. Emilmeyen safra tuzlarının kalın bağırsağa girmesi ile sekretuvar ishal veya safra asit ishali meydana gelir.

Sentez artışı safra asit kaybını kısmen kompanse eder. Ancak, terminal ileumun 100 cm'den fazla rezeksiyonu veya hastalığı durumunda kompanzasyon yetersizdir, safra tuzu havuzunun tükenmesine ve yağ malabsorbsiyonuna neden olur.

Yağ emiliminde gerekli miçel formasyonu için safra asiti gerektiğinden, daha şiddetli safra asit malabsorbsiyonu ile steatore mümkündür. Steatore yaygın jejunal hastalık, enterokolonik fistüller ve ince bağırsaktaki striktürlerde bakteriyel aşırı

çoğalmadan kaynaklanabilir. Steatore şiddetli malnutrisyona, pıhtılaşma bozukluklarına, osteomalaziye ve tetaniye neden olan hipokalsemiye neden olabilir.

Gastrointestinal sistem dışı komplikasyonlar

CH ve ÜK'de genellikle inflamatuvar hastalık aktivitesiyle ilişkili bazı ekstraintestinal bulgular ortaktır. Bu bulgular, kolon tutulumunda daha sık olma eğilimindedir.

- **Artrit:** Artrit, sinovyal destrüksiyon yapmadan hastaların yaklaşık %20'sinde gözlenen başlıca büyük eklemleri tutan en sık ekstraintestinal bulgudur (98). Sakroileit veya ankilozan spondilit gibi santral artritler de meydana gelebilir. Artrit gastrointestinal ve diğer ekstraintestinal komplikasyonlu hastalarda ve kalın bağırsak tutulumu olan hastalarda daha muhtemeldir. Tipik semptomlar sabah veya dinlenme sonrası sırtta ve/veya kalçada uzamış sabah sertliği ve ağrıdır, genellikle egzersiz ile rahatlar. Bel semptomları gastrointestinal hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir. Bel fleksiyonunda kısıtlanma ve göğüs ekspansiyonunda azalma meydana gelebilir. Spondilit tek eklem bulgusu olabilir. Artritin İBH'na bağlı olduğunu gösteren patognomik bulgu yoktur. Diğer artrit tiplerinin özellikle septik artrit dıslanılması gerekir. Altta yatan İBH'nın etkin tedavisi periferik artrit kontrol altına alınmasında faydalıdır ve artrit destrüktif olmayıp tedavisi öncelikle semptomatik rahatlamaya yöneliktir. Santral artritler daha problemlidir ve spondilitin radyolojik progresyonunu yavaşlatan hiçbir tedavi gösterilememiştir.
- **Göz tutulumu:** Hastaların yaklaşık %4-6'sında göz tutulumuna rastlanır (99). Episklerit, sklerit ve üveit şeklinde gözlenebilir. Episklerit ile hastalık aktivitesi yakından ilişkili iken üveit veya sklerit ile ilişkili değildir. Sadece ince bağırsak tutulumu olan hastalara göre kolon tutulumu olan hastalarda ve eklem tutulumu olan hastalarda eklem tutulumu olmayanlara göre göz tutulumu daha fazladır (100).
- **Cilt tutulumu:** Hastaların yaklaşık %10'unda dermatolojik bulgular meydana gelir, eritema nodosum ve pyoderma gangrenosum içerir. Eritema nodosum genellikle tibianın önyüzüne yerleşen iki taraflı ve 3-6 haftada ülserleşmeksizin

kendiliğinden iyileşen deriden kabarık kırmızı sıcak ve basmakla ağrılı deri nodulleridir. Pyoderma gangrenosum nadir görülen zamanında tedavi edilmediğinde kalıcı hasar bırakabilen, ağrılı nodül veya püstül şeklinde bir lezyon ile başlayıp zamanla kenarları kabarık dokunmakla hassas genişleme eğilimi gösteren ülserle dönüşen inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Altta yatan İBH aktivitesi ile eritema nodosum ve episiklerit paralel iken, üveit ve pyoderma gangrenosum paralel olmayabilir.

- **Primer sklerozan kolanjit:** Primer sklerozan kolanjit (PSK) orta ve büyük boy intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarının inflamasyonu, fibrozisi ve striktürü ile karakterize etiyolojisi bilinmeyen kronik progresif bir hastalıktır (101). Bu tipik olarak serum alkalin fosfataz veya gama glutamil transpeptidaz konsantrasyonunda artış ile gözlenir. PSK'lı hastaların büyük çoğunluğunda altta yatan ülseratif kolit vardır, rektal ve sigmoid biyopsileri rutin olarak yapılırsa PSK'lı hastalarda ÜK prevalansı %90 kadar yüksek olabilir. Diğer taraftan, ÜK'li hastaların yaklaşık %5'inde ve muhtemelen Crohn hastalarının daha azında PSK meydana geldiği saptanmıştır (102). PSK'lı hastaların çoğu tanı anında asemptomatiktir. Başka türlü açıklanamayan karaciğer fonksiyon testi bozukluğunda özellikle serum alkalin fosfataz yüksekliğinde İBH tanılı hastalar PSK açısından değerlendirilmelidir. PSK eninde sonunda karaciğer yetmezliği ve kolestaz komplikasyonlarına neden olan genellikle progresif bir hastalıktır. Karaciğer nakli yapılmayan hastada ortalama yaşam süresi tanıdan sonra 12 yıldır (103). PSK ve İBH tanıları olan hastalarda kolon kanseri riski artmıştır ve kolonoskopik takibi yapılmalıdır.
- **Kolelitiazis:** CH'da ÜK'e göre daha sıktır. İleiti olan ya da ileum rezeksiyonu yapılmış olan hastalarda safra asit malabsorbsiyonuna bağlı olarak hastaların %10-35'inde gözlenir.
- **Sekonder Amiloidoz:** Çok nadirdir ancak böbrek yetmezliğine ve diğer organlarda tutulumuna neden olabilir.
- **Venöz ve Arteriyel Tromboembolizm:** Toplum ve hastane bazlı çalışmalarda İBH'lı hastalarda venöz tromboemboli ve pulmoner emboli riskinin arttığı

gösterilmiştir (104). Son kaynaklar İBH'lı hospitalize hastalarda venöz tromboemboli profilaksisi önermektedir (105).

- **Böbrek taşları:** Kalsiyum oksalat ve ürik asit taşları gözlenebilir (106). Normalde diyetle alınan kalsiyum lümendeki oksalatla birleşerek çözünmez bir bileşik olan ve dışkı ile atılan kalsiyum oksalatı oluşturur. Bununla beraber ileum foksiyonu bozulmuş hastalarda emilmeyen yağ asitleri kalsiyumu bağlayarak oksalatı serbest bırakır. Serbest kalan oksalatın artmış absorpsiyonu ve hiperoksalüri nedeniyle kalsiyum oksalat taşları oluşur.
- **Kemik kaybı ve osteoporoz:** İnflamatuvar bağırsak hastalığının sitokin aracılı doğası, malabsorpsiyon ve glukokortikoid kullanımını içeren çeşitli faktörler nedeniyle CH tanılı hastalarda kemik ve mineral metabolizma bozuklukları gelişme riski artmıştır (107).
- **Vit B12 eksikliği:** Vit B12 ince bağırsağın son 50-60 cm'sinden emildiği için şiddetli ileal hastalık bir pernisiyöz anemi klinik tablosu ile sonuçlanabilir (108).

2.4.5. Tanı

CH tanısı genellikle uyumlu bir klinik hikayesi olan bir hastada görüntülemeler, endoskopik ve histopatolojik bulgular ile kesinleştirilir. Fizik muayene normal olabilir veya CH'ı düşündüren nonspesifik bulgular (kilo kaybı, solukluk) gösterebilir.

Gözlenen semptomlar genellikle sonraki testi belirler. Karın ağrısı ile prezente olan hastalar için görüntüleme yöntemleri daha uygun iken, baskın olarak ishal ile prezente olan hastalarda başlangıç testi için en uygun olanı kolonoskopidir.

Laboratuvar: Hikaye ve muayenesi ile CH düşünülen hastada ilk kan tetkikleri tam kan sayımı, elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri [Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP)] , glukoz, sedimentasyon, C-Reaktif protein (CRP), serum demiri ve vitamin B12 düzeyini içerir.

Rutin laboratuvar testleri normal olabilir veya anemi, demir eksikliği, artmış lökosit sayısı, vitamin B12 eksikliği, artmış sedimentasyon hızı veya CRP gözlenebilir.

İshal mevcutsa bir dışkı örneği kültüre ve parazit incelemeye gönderilmelidir.

Endoskopi: Endoskopik görüntüleme ve biyopsi CH tanısında gereklidir. Terminal ileum ve kolon tutulumu olan CH'ın ÜK'den ayrımında genellikle faydalıdır. Hastalık şiddeti ve yaygınlığını değerlendirmek, tedavi yanıtını belirlemek ve displazi taramak için de önemlidir. Ek olarak endoskopi mukozanın direk olarak gözlenmesi ve biyopsiler alınmasına olanak sağlar (109).

Kolonoskopi: Endoskopik olarak polipoid mukozal değişiklikler gösteren normal görünümlü mukozal alanlara komşu fokal ülserasyonlar gözlenir ve kaldırım taşı manzarası olarak adlandırılır.

Skip lezyonlar hastalıklı alanlar arasındaki normal görünümlü bağırsak alanları ile karakteristiktir. Bu tutulum paterni ÜK'deki aralıksız devamlı tutulumdan farklıdır. Psödopolipler (poliplere benzeyen hipertrofik mukus membran kümeleri) ÜK'de gözlemlendiği gibi sıklıkla mevcuttur.

CH tanılı hastaların %30'undan fazlasında mikroskopide granülomlar saptanabilir, olası infeksiyonların dışlanması halinde hastalık için tanısaldır. Yani, tanının kesinleştirilmesi için bir granülomun gösterilmesi gerekli değildir, varlığı da tanıyı kesinleştirmez, çünkü Yersina spp, Behçet hastalığı, tüberküloz ve lenfomayı içeren diğer hastalıklarda da granülom gözlemlenebilir.

Kapsül endoskopi: Kapsül endoskopi basit, emniyetli, non-invaziv, güvenilir bir tekniktir. Hastalar tarafınca iyi ve kolay tolere edilir, tüm ince bağırsağın araştırılmasına olanak sağlar (110). İnce bağırsak CH tutulumu ve şüphesinin değerlendirilmesi için giderek artan şekilde kullanılmaktadır. İnce bağırsağın diğer yöntemlerle görüntülenemeyen anlamlı lezyonlarını saptayabilir. İntestinal striktür şüphesi olan hastalarda kapsül, intestinal striktürden geçemeyebileceği için kullanılmamalıdır. Hastaya iyonize radyasyon maruziyeti olmadan ince bağırsağın görüntülenmesi avantajını da sağlar.

Görüntülemeler

Görüntülemeler hastalığın tanısında, şiddeti ve yaygınlığının değerlendirilmesinde ve şüphelenilen komplikasyonların araştırılmasında faydalı olabilirler. Her yöntemin avantajları ve sakıncaları vardır ve testler genellikle tamamlayıcıdır (111).

Görüntüleme yöntemleri üst gastrointestinal sistemin değerlendirilmesi için çok yararlıdır ve kolonoskopiye girilemeyen alanlarda striktür boyutu ve konumunun

değerlendirilmesine olanak sağlar. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemelerinin daha yaygın hale gelmesine karşın, görüntüleme geleneksel olarak baryum enema veya üst gastrointestinal sistemin baryumlu pasaj grafisi gibi baryum çalışmalarını içerir.

Çoğu tetkik (X-ray, baryum enema, BT ve fluoroskopi) hastaları malignite riskinde artışla ilişkili olan iyonize radyasyona maruz bırakır. Radyasyon maruziyeti ile ışıklı riskler bazı araştırmacıları iyonize radyasyon kullanılan çalışmaların özellikle çocuklarda ve gençlerde akılcıca kullanılmasını savunmaya yöneltmiştir (112).

Kolon hastalığı

Kolonoskopi alt gastrointestinal sistemin değerlendirilmesi için tercih edilir. Kolonoskopi sırasında terminal ileuma girilip makroskopik görünüm hakkında fikir sahibi olunacağı gibi, biyopsi de alınabilir. Baryumlu grafi daha az tercih edilen alternatifidir, ancak teknik nedenlerle tam bir kolonoskopi yapılamayanlarda gerekli olabilir.

Perianal fistüllerin saptanması için MR kullanılabilir.

İnce bağırsak hastalığı

Radyolojik görüntülemelere genellikle muhtemel ince bağırsak tutulumu olan hastaların değerlendirilmesi için ihtiyaç duyulur. Baryumlu pasaj grafisi, BT ve BT enterografi, enteroklizis, MR ve MR enterografi ile geleneksel üst gastrointestinal serisini içeren çeşitli görüntüleme yöntemleri mevcuttur. BT enterografi ve MR enterografi daha sık yapılırken genellikle ilk tetkik baryumlu ince bağırsak grafisi olarak kalmıştır. Baryumlu pasaj grafisi oral baryum alımı sonrası ince bağırsakların radyolojik görüntülemesini içerir. İnflamatuvar bağırsak hastalığında ince bağırsağın görüntülenmesinde güvenilir bir yöntem olarak kabul edilir. Terminal ileumun hastalığında baryumlu pasaj grafisinin sensitivite ve spesivitesi sırasıyla %85–95 ve %89–94'dür, ancak bu parametreler radyoloğun deneyimine bağlıdır (113). CH'da ince bağırsak tutulumunun tipik özellikleri nodül ve ülserlerle lümenin daralması, lumendeki darlığın ilerlemesiyle veya şiddetli spazm ile bir 'sicim' görüntüsü, kaldırım taşı manzarası, fistül ve apse formasyonu ve bağırsak looplarında bölünmeler, transmural inflamasyona bağlı bağırsak duvarında kalınlaşma görüntülerini içerir. Duodenumda segmenter striktürler ve antral darlık gastroduodenal CH'ı düşündürür.

Standart BT (baryum solusyonu ile) ve BT enterografi intraabdominal apse gibi ekstaintestinal komplikasyonların yanı sıra ince bağırsak değerlendirilmesi için faydalıdır (114). BT enterografi nötral kontrast bir ajanın alımını ve takiben batının BT ile görüntülenmesini içerir. Standart baryum solusyonları kullanıldığında ince bağırsak duvarının görmek zordur ancak nötral kontrast ince bağırsak duvarının daha iyi değerlendirilmesine olanak sağlar. BT enterografi CH yüksek olasılıklı olan hastalarda kost efektif bir alternatiftir (115). BT enterografi apse ile ilgili klinik bir endişe var ise ince bağırsağın temel tetkiki olarak kabul edilmelidir.

MR ince bağırsağın görüntülenmesi, bağırsak dışı bulguların ve komplikasyonların tanısı için diğer bir seçenektir (116-118). MR'da radyasyon maruziyetinin olmaması bir avantajdır. Duvar kalınlık artışı, yüksek duvar sinyal gücü (muhtemelen ödemi ifade eder) ve katmanlı bir desen MR görüntülemesinde akut ince bağırsak inflamasyonunun histolojik özelliklerini yansıtır (119). MR enterografi diğer bir seçenektir ve BT enterografi gibi ince bağırsak duvarının daha iyi değerlendirilmesi için nötral kontrast kullanır. Ancak, MR ve MR enterografinin yüksek maliyeti nedeniyle, CH tanısı için BT veya konvansiyonel görüntülemelerden daha az sıklıkta kullanılır.

Son 20 yıl içerisinde ultrason bağırsak duvar kalınlığını saptayan gelişmekte olan bir yöntem olarak ele alınmıştır. Ultrason tek başına kullanıldığında bağırsağı kapsamlı değerlendiremez. Uzman ellerde özellikle terminal ileumda hastalığın saptanmasında sensitivitesi yüksektir. Safra taşları, böbrek taşları ve apse gibi CH komplikasyonların saptanmasında birinci basamak tanı yöntemidir. Hastalık aktivitesinin belirlenmesinde dopler teknikleri faydalıdır. Önemli bir nokta, radyasyon ve kontrast ajan ihtiyacı yoktur ve gebelikte güvenlidir.

Eksiklikleri yapan kişiler arasında büyük farklılıklar olması ve standardizasyon eksikliğidir, obezlerde görüntü kötüdür. Bağırsak lümeninde gaz varlığı ayrıntılı görüntülemeye izin vermez (111,119).

Seroloji

Antikor testleri

Antinötrofilik sitoplazmik antikorlar (pANCA) ve anti *saccharomyces cerevisiae* antikorlar (ASCA), İBH tanısında ve CH'ı ÜK'den ayırmada faydalı olabilirler. ASCA ölçümünün CH için, p-ANCA ölçümünün ÜK için spesifikliğı yüksektir (sırasıyla %95

ve %92) (120). Bu testlerin kombine kullanımı ile spesivite daha da yükselir. İndetermine kolitli (İK) hastaların değerlendirilmesi için faydalı bilgiler sağlayabilirler. Büyük prospektif bir çalışmada ASCA+/pANCA- olan İK'li hastaların %80'inde CH, ve ASCA-/pANCA+ olan İK'li hastaların %63.6'sında ÜK gözlenilmiştir (121). ASCA ve p-ANCA'nın İBH için spesivitesi yüksektir ancak sensiviteyi düşük olması nedeniyle tanısal test olarak kullanılmaları uygun değildir (122). İBH tanısı için antikor testlerinin doğruluğu ve prediktif değeri henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Dahası, bağırsağı etkileyen çeşitli inflamatuvar hastalığı mevcut olan hastalarda bu antikorların prevalansı iyi çalışılmamıştır. Böylece, antikor testleri sadece klinik tanıya ve konvansiyonel testlere bir yardımcı olarak kullanılmalıdır.

C-reaktif protein

İBH'lı hastalarda CRP seviyesinde artış gözlenir ve genellikle CH'da ÜK'dekinden daha yüksektir. CRP CH'da hastalık aktivitesinin belirlenmesi ve izleminde önemli bir işarettir. CH'da CRP seviyesi hastalık aktivitesi ile hayli koreledir. Aksine ÜK'de inflamasyona rağmen ılımlı bir CRP yanıtı vardır veya CRP yanıtı olmayabilir (123-127).

Dışkı testleri

Pratikte rutin olarak uygulanmamasına rağmen, fekal kalprotektin testi intestinal inflamasyonlu hastaları belirlemeye yardımcı olabilir. Endoskopi ihtiyacı muhtemel olan hastaların belirlenmesi için faydalı bir testtir (128).

2.5. Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit kolon mukozasına sınırlı tekrarlayan inflamasyon atakları ile karakterizedir. Hemen hemen her zaman rektumu tutar ve arada sağlam alan bırakmaksızın daha proksimale kesintisiz bir şekilde yayılabilir. Hastalığın yaygınlığını ifade etmek için çeşitli terimler kullanılır (129).

Proktit rektuma sınırlı hastalık için kullanılır. Proktosigmoidit rektum ve sigmoid kolona sınırlı hastalık için kullanılır ve inen kolonun tutulumu yoktur. Ancak proktosigmoidit terimi artık sık kullanılmamaktadır. Sol taraflı veya distal ülseratif kolit rektumdan splenik fleksuraya kadar uzanan hastalık olarak tanımlanmıştır. Pankolit, genellikle tutulum splenik fleksuranın ötesine uzanırsa kullanılır ancak bu

hastaların çoğunluğunda çekum tutulumu yoktur. Bazıları splenik fleksura ötesine uzanan ancak çekumu içermeyen hastalık için pankolitten ziyade yaygın kolit terimini kullanır.

2.5.1. Semptomlar ve bulgular

ÜK'li hastaların prezentasyonu değişken olabilir. Semptomlar yavaş başlangıçlı sinsi olabilir veya ilk atak akut ve fulminan da olabilir. Terapotik ve prognostik amaçlı olarak bu prezentasyon şekillerinin hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırılması yararlı olabilir. Semptomların şiddeti genellikle tedaviye yön verecek olan diğer bir parametre olan hastalığın anatomik yaygınlığı ile koreledir.

Hafif hastalık: Rektum veya rektosigmoide sınırlı, sıklıkla günlük dörtten az hafif ishal gelişimi ve aralıklı, mukuslu sinsi rektal kanamayla prezente olan hastalıktır. Hafif kramp tarzı karın ağrısı, tenesmus, kabızlık periyotları da sıktır, ancak şiddetli karın ağrısı, bol kanama, ateş ve kilo kaybı hafif hastalıkta yoktur.

Orta derece hastalık: Orta derece hastalık anatomik olarak distal kolondan daha fazla en azından splenik fleksuraya uzanan (sol taraflı kolit) tutulum ile karakterizedir. Klinik tablo günlük dörtten fazla kanlı dışkılama, kan transfüzyonu gerektirmeyen hafif anemi, şiddetli olmayan karın ağrısı ve düşük derece ateş ile karakterizedir.

Şiddetli hastalık: Şiddetli veya fulminan prezentasyonu olan hastalar genellikle yaygın kolon tutulumu mevcuttur, ancak her zaman çekuma uzanmaz. Tipik olarak bu hastalarda 39.5°C üzeri ateş, sıklıkla kan transfüzyonu gerektiren kanama ve şiddetli kramp ile günlük 10'dan fazla dışkılama mevcuttur. Fakir bir beslenme durumunun neden olduğu hızlı kilo kaybı gözlenebilir (130,131).

İlk prezentasyon hastaların üçte birinde rektum veya distal kolona, üçte birinde splenik fleksuraya kadar sol kolonda sınırlıdır ve kalan hastaların çoğunda pankolit mevcuttur. %10'dan azı fulminan hastalık ile prezente olur.

Fizik muayene başta genellikle normaldir. Bulgular arasında solukluk, kilo kaybı, karında hassasiyet ve rektal muayenede kırmızı kan gözlenebilir.

2.5.2. Tanı

Ülseratif kolit tanısı genellikle karakteristik hikaye ile mukozanın tipik endoskopik görüntüsünün ve kolon biyopsisinde gözlenen destekleyici histolojinin

birleştirilmesi ile konulur. Birinci derece akrabalarda ÜK varlığı hikayede önemli bir ipucudur (132,133).

BT bağırsak duvarında belirgin kalınlaşma gösterebilir ancak bu bulgu nonspesifiktir.

Fleksibil sigmoidoskop

Tedavi kısmen hastalık yaygınlığına bağlı olduğundan, ilk prezentasyonda flexible sigmoidoskop ile inflamasyon yaygınlığının dökümanite edilmesi önemlidir. Tanıda şüphe yoksa tam kolonoskopi genellikle gerekli değildir. Dahası, şiddetli hastalığı olan hastalarda tam kolonoskopi megakolon veya perforasyona neden olabilir.

Tipik vasküler paternin kaybolması, peteşi, eksuda, fragilite ve kanama gibi ÜK'nin karakteristik mukozal değişiklikleri gözlenilir. Daha şiddetli vakalarda makro ülserler, bol kanama ve bol eksuda gözlenebilir. ÜK'de kolon tutulumu devamlıdır, aksine CH da yama tarzındadır. Tutulum alanlarında kronikleşmeyi simgeleyen ve önceki inflamasyona bir yanıt olarak rejeneratif süreç sonunda gelişen psödopolipler bulunabilir.

Tanıyı onaylamak için kolon biyopsisi kullanılabilir ve özellikle görsel bulgular şüpheli ise faydalı olabilir. Biyopsi tipik olarak kriptlerde dallanma, bezlerde atrofi ve goblet hücrelerinde müsin kaybını içeren kronik değişiklikler ve kript apseleri gösterir. Bu bulgular ÜK'i kendini sınırlayan akut bir infeksiyöz tablodan ayırır (131).

Baryum enema

Baryum enemadaki görüntü üst üste gelen mikroülserlerin noktasal baryum tutması ile diffüz bir ağ paternini içerir. Daha şiddetli hastalıkta yaka düğmesi şeklinde spiküler ülserler meydana gelebilir ve kolonda kısılma, haustra kaybı, lumende daralma, psödopolipler ve filiform polipler gözlenebilir. Günümüzde kolonoskopinin yaygınlaşması ile ülseratif kolit tanısında baryum enema kullanılmamaktadır.

Ultrasonografi

Bazı merkezlerde özellikle Avrupa'da, USG kolit yaygınlığını değerlendirmek için kullanılır. USG tek başına bağırsağı kapsamlı olarak değerlendiremez. CH'nın komplikasyonları olarak unutulmaması gereken safra taşı ve böbrek taşlarının değerlendirilmesi için birinci basamak tanı testleridir. Diğer yandan özellikle terminal ileumdaki hastalığı saptamada yüksek bir sensitiviteye sahiptir. Ancak bu özellik ÜK'de

geçerli değildir. Hastalık aktivitesinin saptanmasında dopler teknikleri faydalıdır. Önemli bir nokta, radyasyon veya kontrast ajan ihtiyacı yoktur ve gebelerde güvenlidir (111).

Serolojik testler

İBH'lı hastalarda CH'ı ÜK'den ayırmak ve tanıyı kesinleştirmek için klinik olarak faydalı olabilen otoantikorlar mevcuttur. Ancak genel bir kural olarak, tanının kesinleştirilmesinde sadece destekleyici rolleri vardır.

Dışkı testleri

Fekal kalprotektin testi intestinal inflamasyonlu hastaların saptanmasında ve fonksiyonel ishalin belirlenilmesinde faydalı olabilir ancak pratikte rutin olarak kullanılmamaktadır.

2.5.3. Komplikasyonlar

2.5.3.1. Lokal komplikasyonlar

ÜK'de masif kanama, fulminan kolit, intestinal perforasyon veya striktür ve kolon kanseri gelişimi gözlenebilir.

Masif kanama ÜK hastaların %3'ten azında meydana gelir ve acil kolektomi gerektirebilir.

Şiddetli hastalıkta inflamasyon kolonun mukus tabakasını aşarak kas tabakaya uzanabilir. Bu durumda kolon motilitesi azalır, kolon dilate olur ve toksik megakolon denilen tablo oluşabilir. Fulminan kolit, hastaların %15'e kadarında gözlenir, bunların %20 kadarı perforasyon ve ölüm riski taşıyan toksik megakolona ilerler (134).

ÜK'de mortalitenin %50'si perforasyona bağlı peritonit ile ilişkilidir.

Striktür oluşumu tekrarlayan inflamasyon ataklarına bağlı meydana gelebilir. Striktür rektosigmoid bölgede en siktir, ÜK'li vakaların %10'unda meydana gelir ve obstrüktif semptomlara neden olabilir. Endoskopik biyopsi ile aksi kanıtlanana kadar ÜK'deki striktürler malign olarak kabul edilmelidir. Tam olarak malignitenin dışlanamadığı veya sürekli obstrüktif semptomlara neden olan striktürler için cerrahi endikasyonu mevcuttur.

ÜK'nin takibinde en büyük kaygı kolon kanseri gelişimi için olan potansiyeldir. Kolon kanseri gelişiminde risk hastalık süresi ve yaygınlığı ile ilişkilidir. Yaygın kolitli

hastalarda hastalık başlangıcından 7-8 yıl sonra genel popülasyona kıyasla kolon kanseri insidansı artmaya başlar. Bu süreçten sonra riskin yıllık ortalama %0,5-1 arttığı genel olarak kabul edilir (135). Pankolitli hastalarda 40 yıldan sonra kolorektal kanser gelişimi %25-30'dur (136). Sol taraf kolitli hastalarda yaygın kolitli hastalara göre kanser gelişimi en az bir dekat daha geç meydana gelir (137). Ancak proktit ve proktosigmoiditli hastalarda risk artmamıştır. ÜK'li hastalarda eğer kolon kanseri aile öyküsü de mevcutsa kolon kanseri riskinde ayrıca artmış bir risk gözlenir (138). Yine ÜK'li hastalarda primer sklerozan kolanjit varlığında kolorektal kanser riskinde daha yüksek bir risk gözlenebilir (139).

2.5.3.2. Ekstraintestinal komplikasyonlar

- Üveit ve episiklerit gibi göz tutulumu
- Eritema nodozum ve pyoderma gangrenozum gibi cilt bozukluklarını içerir. Pyoderma gangrenozumun ÜK ile birlikte görülmesi nadirdir ve yaklaşık %0,5-5 oranındadır (140). ÜK'li hastalarda pyoderma gangrenozum görülmesi genellikle ÜK'nin aktivitesinden bağımsızdır.
- Öncelikle büyük eklemleri tutan sinovyal destrüksiyon yapmayan periferik bir artrit ve ankilozan spondilit gözlenir. Periferik artrit seronegatifdir, mono veya poliartiküler olup gezici özelliktedir. En sık diz, topuk, bilek eklemlerinde gözlenir. Artritin şiddeti hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir. Ankilozan spondilit İBH olan hastaların %3-6'sında gözlenir. CH'da daha sık gözlenir. Ankilozan spondiliti olan inflamatuvar barsak hastalarının 2/3'ünde HLA-B27 pozitifdir (141). Ankilozan spondilit gelişimi İBH aktivitesi ile ilişkili değildir, ilerleyicidir ve iskelet deformitesine yol açar. Sakroileit İBH'da daha sık (%10-15) oranda görülür (142).
- Primer sklerozan kolanjit (PSK) hem intrahepatik, hem ekstrahepatik safra yollarının inflamasyonu ve fibrozisi ile karakterizedir. Genellikle biliyer siroza ve karaciğer yetmezliğine yol açar. İBH lı hastaların %1-5'inde PSK bulunur. PSK'li hastaların %50-75'inde İBH bulunur. PSK İBH tanısından yıllar önce veya kolektomiden yıllar sonra bile saptanabilir. Tanı alkalen fosfataz ve serum aminotransferaz seviyelerinde yüksekliğin yanında endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ile konur, safra kanallarında striktürler gözlenir. Ursodeoksikolik asit ile alkalen fosfataz ve

serum aminotransferaz seviyeleri düşebilir ancak histolojik düzelme nadirdir ve uzun dönem faydası yoktur. Siroz ve 5-10 yıl içinde karaciğer yetmezliği gelişerek sonunda karaciğer nakli gerekir. %10’unda kolanjiokarsinom gelişir.

- Pulmoner tromboemboli ve interstisyel akciğer hastalığı.
- Venöz ve arteriyel tromboemboli.

2.6 Tedavi

2.6.1. Ülseratif kolit tedavisi

Başlangıç tedavi yaklaşımı başvuruındaki hastalık şiddetine ve kolon tutulumunun yaygınlığına göre değişir.

Proktit tedavisi

Kolonun son 10-15 cm’lik kısmına sınırlı hastalık mevcuttur. Tedavinin temeli topikal 5-ASA fitil veya steroid köpük ve fitil uygulamasıdır. Topikal 5-ASA hem indüksiyon tedavisinde, hem de remisyonun sürdürülmesinde etkinliği kanıtlanmış olması nedeniyle topikal steroide tercih edilir (143,144). Tedaviye genellikle 3-4 hafta içinde yanıt alınır. Günde iki kez de kullanılabilir. Remisyon elde edilince ilaç idame dozuna azaltılabilir veya tamamen kesilebilir. Genellikle doz azaltılarak idame tedavisine devam edilmektedir. Bazı kaynaklar ilk atakta tedaviye hemen yanıt alınan hastalarda idame tedavisini önermemektedir. Bu şekilde birçok hasta relaps olmadan uzun dönem takip edilebilir, eğer tekrarlırsa tekrar tedaviye yanıt genellikle hızlı ve tamdır.

Topikal steroidler aktif semptomlar için her gece bir kez veya günde 2 kez kullanılabilir ve remisyon sağlanınca kademe kademe doz azaltılır. 5-ASA ilaçların aksine, topikal steroidler ile idame tedavisinde semptomların tekrarının önlediğine dair kanıt yoktur.

Rektal uygulamadan dolayı oluşan rahatsızlık bazı hastalarda topikal tedaviye uyumsuzluğa neden olur. Bu gibi durumlarda oral sulfasalazin ve çeşitli oral 5-ASA ajanları verilebilir (145,146).

Ülseratif proktitte rektal tedaviye yanıt oral tedaviye göre daha iyidir (147).

Ülseratif proktitli hastalarda sistemik steroidler nadiren gerekli olur. Sadece şiddetli ve tedavi dirençli hastalıkta kullanılmalıdır.

Proktosigmoidit ve sol taraflı kolit tedavisi

Proktosigmoidit

Hafif orta şiddetli aktif proktosigmoidit için günde iki kez 4 gram lavman veya 5-ASA fitil ile tedaviye başlanılır. Lavman 6-8 hafta devam edilmeli sonrasında kademe kademe gecelik remisyon dozuna azaltılmalıdır (örneğin 3 günde bir gece). 5-ASA lavman ile bu aralıklı tedavi distal ülseratif kolit ve proktitte remisyonun korunmasında sürekli oral 5-ASA'dan daha etkindir (148). Steroid lavmanlar idame tedavisinde kullanılmamalıdır çünkü absorbe edilerek sistemik steroid yan etkilerine neden olabilirler. Rektal preperatların kullanımının mümkün olmadığı veya hasta tarafınca istenilmediği durumlarda oral 5-ASA gerekecektir.

Sol taraflı kolit

Hafif veya orta şiddetli aktif sol taraflı kolitte kombinasyon tedavileri önerilir. Kombinasyon tedavisi oral 5-ASA ilaçlara ek olarak 5-ASA veya steroid fitiller ve lavmanları (veya köpüğü) içerir. Kombinasyon tedavisinde oral 5-ASA önemlidir çünkü rektal lavmanın tüm inen kolon, sigmoid kolon ve rektuma dağılımı mümkün değildir.

Oral Ajanlar

Sulfosalazin: Sulfosalazin hem antibakteryel (sulfapiridin) hem de anti-inflamatuvar (5 aminosalisilik asit, 5-ASA) olarak etkili bir ajandır. Moleküler yapı esas molekülün bozulmadan ve sadece kısmen absorbe edilerek ince bağırsakları geçip kolonda serbestleşmesine olanak sağlar. Daha sonra molekülün azo bağları kolondaki bakterilerin azo reduktazları ile kırılarak sulfapiridin ve 5-ASA parçaları ayrılır. 5-ASA etki mekanizması bilinmemektedir ancak sistemik etkiden ziyade lokal etki göstermektedir.

İndüksiyon tedavisi için etkin doz günlük 3-4 gr'dır. Bir gram gibi düşük dozla başlanılıp, kademe kademe arttırılarak birkaç günde 4 gr'a çıkılmalıdır. Bazı hastalarda gerekirse 5 gr'a çıkılabilir ancak toksite riski de artacaktır. Sulfosalazin remisyonun korunmasında da etkindir.

Özellikle sulfapiridin parçasından kaynaklanan, sık gözlenen yan etkiler bulantı, baş ağrısı, döküntü, ateş, folik asit eksikliği ve erkek infertilitesidir. Hastalar eş zamanlı

folik asit desteği almalıdır. Sulfosalazin yıllardır kullanılmakta olsa da, günümüzde sulfapiridin parçası içermediği için daha az yan etki profili gözlenen yeni 5-ASA ilaçlar tercih edilmektedir.

5-Aminosalisilik asit (5-ASA): Maliyetleri daha yüksek olmasına rağmen yeni 5-aminosalisilatların sulfosalazine göre iki büyük avantajı mevcuttur; yan etkileri daha azdır ve başlangıçta tam doz verilebilirler. Bu ilaçlar sulfasalazindeki aktif parça olan 5-ASA'dan oluşurlar, yine sulfasalazinde gözlenen yan etkilerin çoğundan sorumlu olan sulfapiridini içermezler (149). Yeni aminosalisilat preparatları aktif inflamasyonlu bağırsak bölgesine daha fazla 5-ASA serbestlenmesini sağlarlar.

Topikal tedaviye yanıt vermeyen veya tolere edemeyen hastalar için oral 5-ASA preparatları etkili bir alternatiftir. Oral 5-ASA'nın 5-ASA lavman ile kombinasyonu tek başına 5-ASA'dan daha etkili olabilir.

Asacol[®] pH bağımlı enterik kaplı mesalamin içerir. Dağılımı ince bağırsaktan splenik fleksuraya kadar değişik bağırsak segmentlerinde tamamlanır. ÜK ve CH ileit, ileokolit ve kolitinde remisyonun sağlanması ve devam ettirilmesi için kullanılmaktadır. İndüksiyon tedavisi için önerilen optimum doz 4.8 gr/gün'dür.

Pentasa[®] bir diğer mesalamin preparatıdır. Sürekli 5-ASA salımını sağlayan etilselüloz ile kaplı mikrogranüller içerir. Midede dağılarak ince bağırsaktan distal kolona kadar tüm gastrointestinal sisteme yayılır. İndüksiyon ve remisyon tedavisi için önerilen optimum doz 4 gr/gün'dür.

Bu ajanlar genellikle günlük 3 veya 4 doza bölünerek verilir. Bu ajanların maximum etkilerinin ortaya çıkması için genellikle 4-6 hafta gerekir. Remisyon sağlanınca ilaç dozları azaltılabilir. Bu ilaçların remisyonun sürdürülmesinde etkinlikleri benzerdir. İdame dozlarında hastalığı alevlenen hastalarda nüksü önlemek için genellikle daha yüksek dozlar gerekecektir.

Tek başına oral veya rektal 5-ASA tedavisinin yetersiz olduğu hastalarda oral ve rektal tedavi kombinasyonu özellikle faydalı olabilir (145,146,150). Kombinasyon tedavisi ile gözlenen yanıt artışı 5-ASA'nın doz bağımlı etkinliği nedeniyle aditif etkiye bağlı olabilir.

Oral tedavi ile rektal lavman veya fitil kombine edildiğinde, oral ilacın dozunu azaltmak gerekmez. Uzun süreli tedavide, hastaların çoğunluğu oral 5-ASA formları ile tedavinin devamını tercih ederler. Yeterli klinik yanıt elde edildiğinde ve/veya

remisyon sağlandığında rektal uygulamaların sıklığı kademeli olarak azaltılabilir. Örneğin günde 2 kez olan uygulama bir ay için günde bir kez ve sonrasında uzun bir dönem için 2 günde bir yapılabilir.

Oral 5-ASA tedavisi ÜK’de remisyonun sürdürülmesinde de faydalıdır (151). Genellikle 6-8 haftada remisyon sağlanıldığı zaman, remisyonun korunması için aynı dozda tedavinin devamı önerilir. Dozun 3-3.5 gr altına düşülmesi genellikle erken relapsa neden olabilir. Özellikle relaps riski yüksek olan hastalarda remisyonun sürdürülmesi için oral tedaviye aralıklı rektal tedavi kombinasyonu etkin olabilir (152).

Yeni 5-ASA formlarında sülfasalazine göre çok daha düşük oranda yan etkiler gözlenirse de, kolon hipersensivite reaksiyonu, döküntü, ateş, saç dökülmesi, ishal, pankreatit, hepatit, perikardit, anemi, lökopeni, trombositopeni ve nefriti içeren yan etkiler gözlenebilir. Kolon hipersensivite reaksiyonunu tanımak özellikle önemlidir, hastalığın alevlenmesi bir 5-ASA ajanının eklenilmesi veya doz artışına denk gelebilir, bu durumda ilaç tedavisi kesilmelidir.

Glukokortikoidler: Diğer tedavileri tolere edemeyen veya yeterli yanıt alınamayan hastalarda oral prednizonun etkinliği yüksektir. Prednizon başlangıç dozu hastanın kilosuna ve semptomların şiddetine göre genellikle günlük 40-60 mg’dır. Bu doz genellikle 10-14 gün içinde etkili olur, sonrasında kademeli olarak genellikle haftalık 5 mg azaltılabilir. Remisyonun idamesinde kronik steroid tedavisinin yeri yoktur, steroid tedavisinde amaç hastalığın remisyona sokulmasıdır, sonrasında prednizon azaltılarak kesilmelidir.

İmmunmodulatör tedavi: Azatiyopürin ve 6-merkaptopürin steroid tedavisi kesilemeyen veya steroid dirençli hastalarda önemli tedavi yaklaşımlarıdır. Her iki ilaç da bu hastalarda semptomların kontrol altına alınması, steroid dozunun azaltılması ve remisyonun sürdürülmesinde etkindir (153). Azotiopürin 6-MP’ne dönüştürülür, 6-MP metabolize edilerek aktif son ürün olan tiyoinosinik aside çevrilir. Tiyoinosinik asit pürin ribonükleotid sentezinin ve hücre çoğalmasının bir inhibitörüdür ve immün sistemi baskılar. Azotiopürin 2-2.5 mg/kg/gün ve 6-MP 1-1.5 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Bazı hastalarda daha erken olsa da bu ilaçların tam etkisi 4-6 ayda ortaya çıkar. Genellikle iyi tolere edilse de bulantı, ateş, döküntü, hepatit, pankreatit, kemik

iliği supresyonu (özellikle lökopeni) yan etkileridir. Pankreatit %3-4 oranında gözlenir, genellikle tedavinin ilk birkaç haftasında ortaya çıkar, ilacın kesilmesi ile düzelir.

2.6.2. Yaygın kolit ve pankolit

Yaygın kolit veya pankolitli hastalarda da tedavi semptomların şiddetine göre değişir. Hafif orta düzeyde semptomu olan hastalarda başlangıç tedavisi oral 5-ASA veya sulfosalazin ile lokal 5-ASA veya steroid lavman kombinasyonunu içerir. Yanıt alınamayanlarda veya daha şiddetli semptomu olanlarda tedaviye oral prednizon ilavesi(40-60 mg/gün) düşünülmelidir.

Remisyon sağlanınca steroid dozu kademe kademe azaltılarak kesilir, oral 5-ASA ile uzun dönem idame tedavisine devam edilir. İdame tedavisinde lokal formların yer alması alevlenme riskini daha da azaltabilir.

2.6.3. Şiddetli ve fulminan kolit

Şiddetli kolit ateş, sıvı kaybı, belirgin anemi, kilo kaybı ve sık (günlük 10-15 kez) kanlı dışkılamayı içerir. Fulminan kolit ise şiddetli kolitin akut ve ateş, karın ağrısı, kanlı ishali içeren daha şiddetli toksik semptomlar ile giden bir alt gurubudur. Toksik megakolon ve bağırsak perforasyon riski mevcuttur ve derhal hospitalizasyon gerektirir.

2.6.4. Tedavi

Şiddetli ÜK için tedavinin temeli bağırsak istirahati, beslenme ve parenteral steroidlerdir. Bağırsak istirahati dışkı miktarını azaltabilir ancak hastalık aktivitesine kanıtlanmış faydası yoktur.

Çeşitli steroid formları aynı başarı ile kullanılabilir. Tipik başlangıç rejimleri hidrokortizon 3x100 mg iv, prednisolone 2x30 mg iv, ve metilprednisolon 3x16-20 mg iv dir. Prednisolon ve metilprednisolon tercih edilir çünkü daha az sodyum retansiyonu ve potasyum kaybına neden olurlar.

Her üç standart steroid preperatı 24 saatlik infüzyon ile de uygulanabilir.

48-72 saatlik tedavi sonrası semptomları devam eden özellikle tenesmus veya urgensi ağırlıklı alt kolon semptomları mevcut hastalar için ek olarak 5-ASA veya hidrokortizon lavmanlar günlük bir veya iki kez faydalı olabilir.

Şiddetli kolitte tek başına parenteral steroid kullanımı ile parenteral steroid ve 5-ASA ajanları kombinasyonunu karşılaştıran randomize kontrollü çalışma yoktur. Bununla birlikte, aktif hastalıkta klasik dozda oral 5-ASA eklenilmesi bazı hastaların tedavisinde faydalı bir ilave olabilir.

Dar spektrumlu antibiotiklerin standart ÜK tedavisinde gösterilmiş bir yararı yoktur. Geniş spektrumlu antibiyotikler septik komplikasyonların muhtemel olduğu fulminan kolitli hastalarda hayatı tehdit eden bir infeksiyon gelişimini önleyebilirler.

İntestinal dilatasyonu olan hastalara nazogastrik tüp ile dekompresyon yapılmalıdır ve rektal tüp takılmasından fayda görebilirler. Böyle hastalara gaz dağılımına faydası olacak olan her iki saatte bir supine ve prone pozisyon değişikliği yapılmalıdır.

2.6.5. İntravenöz siklosporin

T hücre aracılı yanıtın güçlü bir inhibitörüdür. Esas olarak T-helper hücrelerden İL-2 yapımının inhibisyonu yoluyla etkili olur.

Parenteral glukokortikoidlere yanıt vermeyen hastalar kolektomi veya intravenöz siklosporin için aday olurlarlar. Siklosporin tedavisi şiddetli ÜK atağında glukokortikoidlere etkin ve güvenli bir alternatiftir (154).

Siklosporin şiddetli veya fulminan hastalık olarak ortaya çıkan steroid dirençli yeni başlangıçlı, psikolojik olarak kolektomiye hazır olmayan ülseratif kolit hastalarında özellikle uygun olabilir.

Siklosporin sürekli infüzyon şeklinde verilebilir. En iyi etki 2-4 mg/kg/gün İV dozunda elde edilir. Siklosporinin kan düzeyi uygulama sürecince mutlaka takip edilmelidir, 200-400 ng/ml arasında tutulmalıdır.

İlacı vermeden önce mutlaka kolesterol düzeyi kontrol edilmelidir, düşük kolesterol düzeyleri nöbete yatkınlık yaratabilir. Siklosporin ile kimisi hayatı tehdit edebilen ilaç etkileşimi ve yan etkiler sıktır, böbrek fonksiyonları sıkı takip edilmelidir. Hipertansiyon, diş eti hiperplazisi, hipertrikozis, paresteziler, tremor, baş ağrısı ve elektrolit anormallikleri sık görülen yan etkileridir. Pnömositis carini pnömonisine karşı profilaksi tedavi süresince önerilir.

7-10 günde siklosporine yanıt gözlenmezse cerrahi önerilir.

Yanıtli hastalar için daha önce AZA veya 6-MP almamış olanlarda azatiopürin veya 6-MP başlanırken oral siklosporin (günlük 4 mg/kg) 3-4 ay için devam edilmelidir. Siklosporinin kan düzeyi 150-300 ng/ml aralığında tutulmalıdır. Öncesinde 6-MP veya AZA almakta olan hastalar için, oral siklosporin tedavisi hastanın klinik durumuna göre daha erken bir dönemde kesilebilir.

2.6.6. İnfliximab

ÜK olgularında; uygun dozda ve sürede aminosalisilat, kortikosteroid ve/veya immünsüpresif kullanımına rağmen yanıtızsızlık veya bu ilaçlara intolerans veya bu ilaçlara bağıli komplikasyon varlığında, steroid bağımlılığında anti-TNF kullanım endikasyonu vardır (155).

2.6.7. Venöz tromboemboli profilaksisi

İBH'li hastalarda venöz tromboemboli ve pulmoner tromboemboli riski artmıştır. İBH'li hospitalize hastalar için venöz tromboemboli profilaksisi önerilir (156).

2.6.8. Beslenme ve diyet önerileri

ÜK'i tetikleyen veya remisyonu koruyan özel bir diyet yoktur. Ancak çoğu hasta hastalığını tetiklediğine inandığı gıdalar tanımlayabilmektedir.

2.6.9. Psikotrop ajanlar

Stresin hastalığı tetikleyebileceğı düşünölmektedir (157). Psikolojik stres altındaki hastalar lorazepam veya diazepam gibi ilaçlardan fayda görebilirler.

2.6.10. Cerrahi

ÜK için cerrahi küratif bir tedavidir. Medikal tedavilere yanıtızsız şiddetli hastalık, toksik megakolon, masif kanama, kolon perforasyonu, obstrüksiyon, kolon dışı hastalık, displazi veya kanser ÜK için cerrahi endikasyonlarıdır. ÜK hastalarının %25-30'unda cerrahi gerekir. Geçici ileostomi, total proktokolektomi artı kalıcı ileostomi ve ileal poşlu anal anastomoz cerrahi seçeneklerdir.

2.7. Crohn Hastalığı Tedavisi

Genel Yaklaşım

Uygun tedavi seçimi hastalığın lokalizasyonuna, şiddetine ve mevcut komplikasyonlara göre değişir. Tedavi yaklaşımları, semptomatik yanıt ve tıbbi müdahalelere toleransa göre kişiselleştirilir.

Lokalizasyon önemlidir çünkü bazı ilaçlar sadece bağırsağın bir bölgesine etki eder. Örneğin enterik kaplı budesonid sadece ileum ve asenden kolon tutulumu olan hastalık tedavisinde etkilidir, aminosalisilat lavmanlar sadece rektum ve sol kolona etkilidir.

Hastalık şiddeti önemlidir çünkü hafif hastalık daha iyi yan etki profiline sahip daha zayıf ilaçlara yanıt verebilir.

Mevcut komplikasyonları bilmek de gereklidir. Perianal fistül antibiyotik veya immunsupresif tedavi gerektirir, intraabdominal apse veya intestinal striktür genellikle cerrahi gerektirir.

Tedavi yaklaşımları sırasıyla klinik remisyonun indüksiyonu ve sonrasında remisyonun sürdürülmesini hedeflemelidir. Tipik olarak indüksiyon rejimi daha fazla yan etki gelişme potansiyeli olan ve etkisi daha hızlı başlayan ilaçları içerir. Hastada remisyon sağlanınca, etkisi daha yavaş başlayan ve yan etkileri daha az olan ilaçlardan oluşan bir idame rejimine geçilebilir. Semptomları devam edenler alternatif bir tedavi rejimi ile veya daha ileri bir tedavi basamağı ile tedavi edilmelidir.

Tedavi başarısı genellikle klinisyenin hastalık aktivitesini ve laboratuvar değerlerini yorumlaması ile değerlendirilir.

Oral Lezyonlar

Crohn hastalığının en sık ağız tutulumu aftöz ülserlerdir. Granulamatöz kitleler, granulamatöz siladeniti içeren birçok oral lezyon tanımlanmıştır. Bozukluk şiddetli olabilir veya beslenmeyi engelleyecek düzeyde ağrıya neden olarak klinik tabloya hakim olabilir. Triamsinolon gibi lokal tedaviler semptomlarda rahatlama sağlayabilir.

Gastroduodenal Crohn Hastalığı

Crohn hastalarının %5'inden azında mevcuttur. Klinik tablo genellikle peptik ülser hastalığı ile ayırtedilemez ve semptomlar epigastrik ağrı, bulantı, ve yemek sonrası kusmayı içerir. Proton pompa inhibitörü, H₂ reseptör antagonisti veya sükralfat ile

tedavi semptomlarda kısmi veya tam rahatlama sağlayabilir. Etilselüloz granülleri içeren devamlı salınlı mesalamin (Pentasa®) midede parçalanır ve proksimal ince bağırsaklarda salıverilme başlar ve teorik olarak duodenal Crohn hastalığında kullanılabilir. Ancak bu durumdaki etkinliğini doğrulayan klinik çalışma yoktur. Orta şiddetli gastroduodenal hastalıkta prednison çoğu hasta için gerekli ve genellikle etkindir. Steroid dirençli veya steroid bağımlı olan hastalarda azatiyopürin veya 6-MP önerilir.

İleit Ve Kolit

Crohn hastalığında en sık tutulan bölge ileumdur. Aktif ileitli hastalar tipik olarak ishal ve karın ağrısı ile prezente olurlar; ayrıca kilo kaybı, düşük derece ateş ve anemi gözlemlenebilir. Aktif ileokolitli veya kolona sınırlı Crohn hastalığı olan hastalar karın ağrısı, kanlı veya kansız ishal, ateş ve kilo kaybı ile prezente olabilirler.

5-ASA ilaçların Crohn hastalığında etkinliği tartışmalıdır (158). Ancak genellikle hafif orta şiddette hastalıkta, özellikle kolon tutulumu mevcutsa oral 5-ASA ile tedaviye başlanması önerilebilir. Sonrasında alınan yanıtı göre antibiyotikler, glukokortikoidler ve immunsupresif ajanlar kullanılabilir.

Konvansiyonel Glukokortikoidler

Glukokortikoidler başlangıç semptomları şiddetlenen veya önceki tedaviye yanıtı olmayan hafif orta şiddette hastalarda tedavinin temelini oluşturur (159).

Prednizonun başlangıç dozu günlük 40-60 mg'dır. Hastaların %60-80'i bu doza 10-14 gün içinde yanıt verir. Bu noktada haftada 5 mg'lık kademeli bir doz azaltımı ile prednizon kesilmesi hedeflenmelidir. Remisyonun sürdürülmesinde etkinliği yoktur (160). Osteopeni, diabetes mellitus, katarakt, psikoz, hirsutizm, cushing sendromu, sıvı retansiyonu, yağ dağılımında değişiklikler, miyopati, osteonekroz gibi önemli yan etkiler nedeniyle prednizon uzun süre kullanılmamalıdır. Böylece, prednizon kısa dönem bir indüksiyon tedavisi olarak ve sonrasında daha etkin bir idame tedavisine köprü olarak kullanılmalıdır.

Topikal Glukokortikoidler

Kontrollü ileal salınlı budesonid özellikle sistemik glukokortikoidlerin kontrendike olduğu veya öncesinde intolerans gelişmiş olan hastalarda, aktif ileit veya sağ taraflı crohn koliti için prednizona alternatif olarak kullanılabilir. Yüksek bir

karaciğer ilk geçiş metabolizmasına sahip bir glukokortikoittir, böylece budesonid ile sistemik yan etkiler konvansiyonel glukokortikoidlere göre daha az gözlenir.

Plasebo kontrollü çalışmalar günlük 9 mg kontrollü ileal salımlı budesonidin hafif-orta şiddette Crohn ileiti ve/veya sağ kolon tutulumunda etkili olduğunu göstermiştir. Kontrollü ileal salımlı budesonid standart glukokortikoide göre remisyon induksiyonu için biraz daha az etkili iken, glukokortikoid ilişkili yan etkiler önemli ölçüde daha azdır (161). Kontrollü ileal salımlı budesonid günlük 9 mg dozunda 8-16 hafta kullanılır ve sonrasında 2-4 haftada 3 mg azaltılır.

Azatiyopürin (AZT) ve 6-merkaptopürin (6-MP)

AZT ve 6-MP steroid bağımlı Crohn hastalığında steroidin kesilmesi ve remisyonun sürdürülmesi için sıklıkla başvuru alan pürin analoglarıdır. DNA sentezini baskılayarak lenfosit proliferasyonunu inhibe ederler. Etkinlikleri aynıdır çünkü AZT de 6-MP'ye metabolize olur, sadece dozları değişir. Standart dozları AZA için 2-2.5 mg/kg/gün ve 6-MP için 1-1.5 mg/kg/gündür. Maksimum etkiye ortalama 4 ayda ulaşılır.

AZA ve 6-MP iyi tolere edilen ilaçlardır, ancak kemik iliğinde baskılanma, hepatotoksite, pankreatit, infeksiyon, bulantı, döküntü gözlenebilen yan etkilerdir.

Toplumun %10'unda bu ilaçların metabolizmasından sorumlu olan tiyopürin metiltransferaz enzimi aktivitesi düşüktür. Bu hastalarda tipik olarak çok daha düşük dozda (0.5 mg/kg/gün) bu ilaçlara yanıt alınacaktır. Yine her 300 kişiden birisinde bu enzim eksiktir ve aktivitesi yoktur. Bu hastalarda toksite riski özellikle pansitopeni riski artmıştır ve kullanılmamalıdır.

Metotreksat

Dihidrofolat reduktazı inhibe ederek DNA sentezini bozar. Azatiyopürin veya 6-MP'nin etkili olmadığı veya tolere edilemediği durumlarda önerilir. Steroid bağımlı veya steroid yanıtı olmayan hastalarda intramusküler veya subkutan uygulama ile remisyon induksiyonu için haftada 25 mg ve remisyonun idamesi için haftada 15 mg etkilidir (162,163). Gözlenebilen yan etkileri kemik iliğinde baskılanma, oral ülserler, hepatotoksite, infeksiyon ve hipersensitivite pnömonisidir. Tam kan sayımı ve karaciğer enzimlerinin düzenli takibi gerekir. Günlük 1 mg'lık folik asit desteği önerilir.

İnfliximab

İnfliximab tümör nekroz faktör alfa ya karşı bir kimerik monoklonal antikordur, %25 murin, %75 insan kaynaklıdır. Hem serumda hem de hücre yüzeyinde TNF'yi bloke eder. İnfliximab steroid ve/veya immunomodülatör kullanımına yanıtız veya bu ilaçlara intolerans veya kontrendikasyon olan orta ve ağır aktiviteli Crohn hastalığı tedavisinde ve fistülizan Crohn hastalığı tedavisinde kullanılır (164-166). Anti-TNF ajanlar hem remisyon indüksiyonunda, hem de remisyonun idamesinde kullanılabilirler. İnfliximab IV infüzyon yoluyla verilir. İnfüzyon süresi 2 saatten hızlı olmamalıdır. İnfliximab tedavi rejimi indüksiyon için 0., 2. ve 6. haftalarda 5 mg/kg dozunda ve yanıt alınan hastalarda idame tedavisi için 8 haftada bir 5 mg/kg dozunda uygulanır. Tedavi süresi klasik olarak 1 yıldır (167).

Bu ilaçlar, bilinen aşırı duyarlılık, aktif infeksiyon, apse, tüberküloz, demiyelizan hastalık, klas III/IV konjestif kalp yetmezliği, malignite öyküsü, intestinal obstruksiyon varlığında kontrendikedir (168). Gözlenebilen yan etkiler infüzyon reaksiyonları, gecikmiş hipersensivite benzeri reaksiyonlar, lupus benzeri sendrom, infeksiyonlar ve lenfomayı içerir.

Adalimumab

İnfliximab gibi bir diğer TNF'ye karşı antikor olup, % 100 insan monoklonal antikorudur. İnfliximab yanıtız veya infliximab ile infüzyon reaksiyonları gelişen hastalarda başarıyla kullanılabilir. Adalimumab subkutan enjeksiyon olarak uygulanır. 0. haftada 160 mg, 2. haftada 80 mg, daha sonra iki hafta ara ile 40 mg subkutan olarak uygulanır, toplam tedavi süresi 1 yıldır (169).

2.8. Diğer Tedaviler

Siklosporin

Kalsinörin inhibisyonu ile İL-2 yapımını ve T lenfosit proliferasyonunu baskılayan fungal kaynaklı bir makroliddir. Fistülizan crohn hastalığında etkilidir, ancak ciddi yan etki profilinin olması ve fistülizan Crohn hastalığı tedavisinde alternatif olabilecek tedavi seçeneklerinin olması nedeniyle Crohn hastalığı için nadiren kullanılır, seçilmiş hastalarla sınırlandırılmalıdır.

Tacrolimus

Etki mekanizması siklosporin ile aynıdır, kalsinörin inhibisyonu aracılığıyla gerçekleşir. İmmüsupresif etki siklosporinden 10-100 kat daha fazladır. Steroid bağımlı veya steroid dirençli şiddetli inflamatuvar bağırsak hastalığında güvenli ve etkindir (170).

Mikofenolat mofetil

Etki mekanizması inosin monofosfat dehidrogenazı geri dönüşümlü olarak inhibe etmesiyle pürin sentezininin durdurulmasına dayanır. Sonuç olarak T lenfosit proliferasyonu ve B hücre antikör yapımını baskılar. İyi tolere edilir, steroid gereksiniminde azalma ile birlikte fayda gösterir.

Talidomid

TNF yapımını inhibe eder. Steroid dirençli ve fistülizan Crohn hastalığında etkilidir.

2.9. Cerrahi

Medikal tedavi Crohn hastalığında tedavinin temelidir. CH'da cerrahi küratif olmayıp, hastalık tekrarladığı için mümkün olduğu kadar az rezeksiyon yapılmalıdır. Cerrahi endikasyonları medikal tedavi ile hastalığın kontrol altına alınamaması, striktür, obstrüksiyon, masif kanama, inatçı fistül, perianal hastalık, apse, displazi ve kanseri içerir.

Daha önce yapılan rezeksiyonlar nedeniyle daha fazla ince bağırsak rezeksiyonunu tolere edemeyecek olan hastalara striktüroplasti önerilir. Tedaviye dirençli Crohn kolitinde segmental kolektomi total kolektomiye tercih edilir. Yaygın kolorektal hastalık için proktokolektomi önerilir. Rektum ve/veya anüse sınırlı, medikal tedavinin yetersiz olduğu hastalığı olan hastalara abdomino perineal rezeksiyon uygulanır. İntraabdominal apseler mümkünse perkütan yöntemlerle drene edilmelidir, başarısız olduğu durumda cerrahi drenaj yapılmalıdır. Komşu organlara fistülize hastalarda, fistül ağzı sütüre edilerek kapatılır. Kolektomi sonrası rektumu korunan hastalarda displazi gelişimi açısından yıllık proktoskopi ile takip önerilir.

3. MATERİYAL VE METOD

Çalışma Mayıs 2011 ve Kasım 2012 tarihleri arasında Antalya’da tek merkezli olarak Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde gerçekleştirildi. 18 aylık çalışma sürecinde inflamatuvar bağırsak hastalığı tanılı toplam 136 hasta retrospektif olarak incelendi.

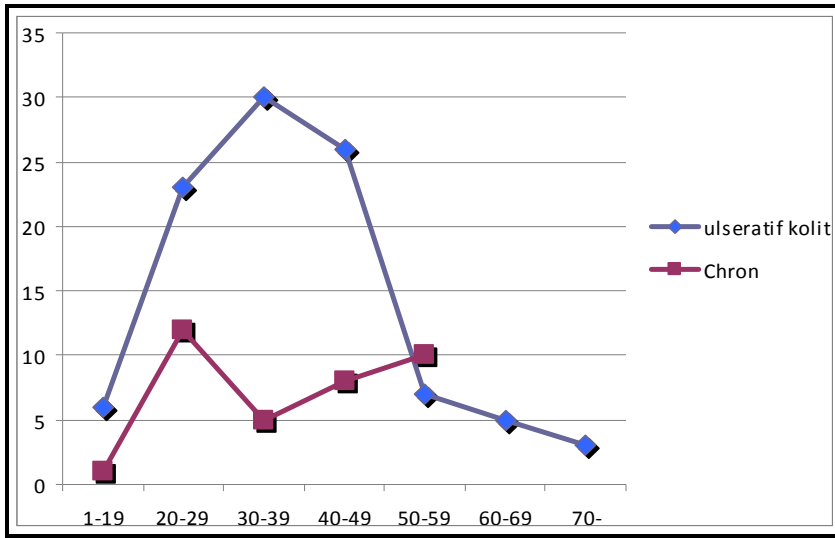
Hastalığın tipi, şiddeti, demografik ve klinik özellikleri, lokalizasyonu, ekstraintestinal bulguları, lokal komplikasyonları, cerrahi girişim, sigara, alkol, ilaç kullanımı, kolelitiazis, kızamık ve amip öyküsü, ailede İBH öyküsü, aldığı tedaviler, semptomların başlangıcı ile tanı arasında geçen süreyi içeren anketler hasta dosyaları, medi-hasta ve hastadan alınan bilgiler ışığında retrospektif olarak tamamlandı. 18 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler SPSS 18.0 (Chicago) kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. İki grubun sürekli dağılımların analizinde test varsayımlarına göre Student-t testi ya da Mann-Whitney U testi yapıldı. Gruplara göre kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanılmıştır.

4. BULGULAR

18 aylık süreçte 100 ÜK (%73.5) ve 36 CH (%26.5) tanılı toplam 136 hasta çalışmaya dahil edildi. ÜK hastalarının tanı anındaki yaş ortalaması 37.9 ± 13.3 , yaş aralığı 4-75 bulundu. Crohn hastalarının tanı anındaki yaş ortalaması 38 ± 13.2 , yaş aralığı 19-59 bulundu. Hastaların tanı yaşları CH için 20-30 yaşlar arasında ve 50-60 yaşları arasında olmak üzere 2 pikli karakteristik dağılım göstermiştir. ÜK için bu karakteristik dağılım gözlenmemiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Tanı yaşına göre hasta dağılımı.

Kadın erkek oranı değerlendirildiğinde, CH için bu oran 1 olup fark gözlenilmezken, ÜK için kadın hasta sayısı baskın gözlendi ve bu oran 1.4 olarak bulundu.[CH: kadın/erkek:18/18, ÜK: kadın/erkek:59/41].

Hastaların yarısından fazlasının doğum yeri Akdeniz Bölgesi'ndeydi. Doğu Anadolu Bölgesi doğumlu olan hastalarda 11 ÜK'e karşılık 1 CH gibi belirgin bir fark gözlenildi.

Hastalar eğitim durumlarına göre değerlendirildiğinde her iki grupta da ilköğretim ve lise mezunu çoğunlukta olup, üniversite mezunu hasta sayısı oranı %25-30 idi. Yaşam alanına göre değerlendirildiğinde ise her iki grupta da hastaların büyük çoğunluğunun şehirde yaşadığı gözlenildi. Yine her iki grupta da yarıya yakın sayıda hastanın herhangi bir işte çalışmadığı ve hastaların büyük çoğunluğunun sosyoekonomik düzeyinin orta seviyede olduğu gözlenildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Crohn ve ülseratif kolit hastalarının sosyo-demografik özellikleri.

		CROHN (n,%)	ÜK (n,%)	İSTATİSTİK
Cinsiyet	Erkek	18 (50)	41 (41)	p=0.35
	Kadın	18 (50)	59 (59)	
Tanı Yaşı	(mean±SD)	38±13.2	37.9±13.3	
Doğum Yeri	Akdeniz	23 (63.9)	57 (57)	
	Ege	0	3 (3)	
	Marmara	1 (2.8)	3 (3)	
	Karadeniz	2 (5.6)	9 (9)	
	İç Anadolu	7 (19.4)	14 (14)	
	Doğu Anadolu	1 (2.8)	11 (11)	
	Güneydoğu Anadolu	1 (2.8)	1 (1)	
	Diğer	1 (2.8)	2 (2)	
Yaşadığı Yer	Şehir	24 (66.7)	71 (71)	p=0.62
	Kasaba/Köy	12 (33.3)	29 (29)	
Eğitim Durumu	Okuryazar değil	2 (5.6)	3 (3)	
	İlöğretim	11 (30.6)	50 (50)	
	Lise	12 (33.3)	22 (22)	
	Üniversite	10 (27.8)	22 (22)	
	Yüksek Lisans	1 (2.8)	3 (3)	
Mesleği	Çalışmıyor	15 (41.7)	45 (45)	
	Memur	6 (16.7)	12 (12)	
	İşçi	6 (16.7)	11 (11)	
	Serbest Meslek	2 (5.6)	18 (18)	
	Emekli	7 (19.4)	12 (12)	
	Diğer	0	2 (2)	
Sosyoekonomik Düzey	Düşük	15 (41.7)	28 (28)	
	Orta	20 (55.6)	70 (70)	
	Yüksek	1 (2.8)	2 (2)	

ÜK hastalarının 22'sinde (%22) ve Crohn hastalarının 13'ünde (%36.1) sigara öyküsü mevcuttu (p=0.006). Alkol öyküsü Crohn hastalarında yoktu, ÜK hastalarının 5'inde mevcuttu. Oral kontraseptif kullanım öyküsü olan hasta sayısı CH için 4 (%11.1) ve ÜK için 11 (%11) idi. NSAİ ilaç kullanım öyküsü olan hasta sayısı CH için 17 (%47.2) ve ÜK için 22 (%22) idi. Demir ilacı kullanım öyküsü olan hasta sayısı CH için 15 (%41.7) ve ÜK için 21 (%21) idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Crohn ve ülseratif kolit hastalarının sigara, alkol, ilaç, apendektomi, tonsillektomi, kızamık, kolelitiazis, operasyon ve ailede İBH öyküsü sayı ve oranları.

		CH	ÜK	P
Sigara				<u>0.006</u>
	Kullanıyor	13 (36.1)	14 (14)	
	Hiç kullanmamış	23 (63.9)	78 (78)	
	Kullanmış bırakmış	0	8 (8)	
Alkol				0.32
	Kullanıyor	0	5 (5)	
	Kullanmıyor	36 (100)	95 (95)	
Operasyon Öyküsü				<u>0.02</u>
	Var	28 (77.8)	57 (57)	
	Yok	8 (22.2)	43 (43)	
Apendektomi				0.052
	Olmuş	7 (19.4)	7 (7)	
	Olmamış	29 (80.6)	93 (93)	
Tonsillektomi				0.28
	Olmuş	2 (5.6)	2 (2)	
	Olmamış	34 (94.4)	98 (98)	
Diğer bir operasyon				<u>0.02</u>
	var	27 (75)	53 (53)	
	yok	9 (25)	47 (47)	
Oral Kontraseptif				0.99
	Kullanmış	4 (11.1)	11 (11)	
	Kullanmamış	32 (88.9)	89 (89)	
Demir				<u>0.016</u>
	Kullanmış	15 (41.7)	21 (21)	
	Kullanmamış	21 (58.3)	79 (79)	
NSAİİ				<u>0.004</u>
	Kullanmış	17 (47.2)	22 (22)	
	Kullanmamış	19 (52.8)	78 (78)	
Kızamık Öyküsü				0.99
	Var	11 (30.6)	46 (46)	
	Yok	25 (69.4)	54 (54)	
Kızamık Aşısı				0.99
	Var	2 (5.6)	7 (7)	
	Yok	34 (94.4)	93 (93)	
Ailede İBH				>1
	Var	3 (8.3)	11 (11)	
	Yok	33 (91.7)	89 (89)	
Kolelitiazis				>1
	Var	4 (11.1)	7 (7)	
	Yok	32 (88.9)	93 (93)	
Amip öyküsü				p=0.057
	Var	10 (27.8)	46 (46)	
	Yok	26 (72.2)	54 (54)	

Kızamık öyküsü Crohn hastalarının 11'inde (%30.6) ve ÜK hastalarının 46'sında (%46) pozitif. Kızamık aşısı yapılmış olan hasta sayısı CH için 2 (%5.6) ve ÜK için 7 (%7) idi. Kolelitiazis öyküsü CH için 4 (%11.1) hastada ve ÜK için 7 (% 7) hastada mevcuttu.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı aile öyküsü Crohn hastalarının 3'ünde (%8.3) ve ÜK hastalarının 11'inde (%11) saptandı.

Operasyon öyküsü mevcut olan hasta sayısı Crohn hastalarında 28 (%77.8) ve ÜK hastalarında 57 (%57) kişiydi ($p=0.02$). Ancak inflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı aktivasyon veya komplikasyon nedeniyle opere olan hasta sayısı CH için 14 (%38.8) ve ÜK için 4 (%4) olarak saptandı. En sık operasyon nedeni olarak fistül ve obstrüksiyon gelişimi gözlenildi. Hastalarda yapılmış olan diğer operasyonlar arasında en sık sezeryan olmakla birlikte bel fıtığı, kolesistektomi, tiroidektomi, septum deviasyonu, prostat, hemoroid, herni, fraktür, reflü ve ülser operasyonları ve daha nadir olan diğer birçok cerrahi girişim gözlemlendi.

Appendektomi öyküsü olan hasta sayısı CH için 7 (%19.4) ve ÜK için 7 (%7) idi. Tonsillektomi öyküsü olan hasta sayısı CH için 2 (%5.6) ve ÜK için 2 (%2) idi.

ÜK hastalarının 62 (%62)'sinde, Crohn hastalarının 18 (%50)'sinde olmak üzere hastaların büyük bölümünde eşlik eden kronik bir hastalık yoktu. CH'na eşlik eden hastalıklar olarak 5 hastada hipertansiyon, 3 hastada hipotiroidi, 2 hastada migren, 2 hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), 2 hastada hiperlipidemi, 2 hastada osteoporoz, 1 hastada diabetes mellitus ve 1 hastada GÖR gözlenildi. ÜK'e eşlik eden hastalıklar olarak 8 hastada diabetes mellitus, 7 hastada hipotiroidi, 6 hastada hipertansiyon, 6 hastada migren, 4 hastada KOAH, 2 hastada hiperlipidemi ve 1 hastada koroner arter hastalığı gözlenildi.

Crohn hastalarının çoğu azatiyoprin ve/veya sulfasalazin oral kullanmakta iken, ÜK hastalarının önemli bir kısmı oral ve/veya rektal sulfasalazin kullanmaktaydı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Crohn ve ÜK hastalarının kullanmakta olduğu ilaçlar.

İLAÇ	CH	ÜK
Sulfasalazin oral	11 (%30.5)	84 (%84)
Sulfasalazin rektal	0	37 (%37)
5-ASA oral	3 (%8.3)	11 (%11)
5-ASA rektal	0	1 (%1)
Sistemik steroid	4 (%11.1)	19 (%19)
Budesonid	2 (%5.5)	0
Azatiyoprin	13 (%36.1)	9 (%9)
Metotrexate	1 (%2.7)	2 (%2)
Salazoprin	2 (%5.5)	4 (%4)
İnfliximab	1 (%2.7)	0
İlaç kullanmayan	1 (%2.7)	3 (%3)

Amip öyküsü mevcut olan hasta sayısı CH için 10 (%27.8) ve ÜK için 46 (%46) idi.

Hastaların tanı yerinin bizde veya dış merkezde olmasına göre değerlendirmede, Crohn hastalığı ve ÜK için hasta sayısı yaklaşık yarı yarıyaydı. Başlangıçtaki tanısı ÜK olup sonrasında CH'na tanı değişikliği yapılan hasta sayısı 5 iken, başlangıçtaki tanısı CH olup ÜK'e tanı değişikliği yapılan hasta sayısı 2 idi (p=0.01).

Şikayet başlangıcı ile tanı arasında geçen ortalama median süre CH için 12 ay ve ÜK için 2 ay olarak saptandı.

Şikayet başlangıcı ile tanı arasında geçen süreye göre CH ve ÜK için hasta dağılımı Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Crohn ve ülseratif kolit hasta sayılarının tanı sürelerine göre dağılımı.

Şikayet başlangıcı ile tanı arası süre	Crohn hasta sayısı	Ülseratif kolit hasta sayısı
0-6 ay	15 (%41.6)	77 (%77)
7-12 ay	6 (%16.6)	11 (%11)
13-24 ay	2 (%5.5)	6 (%6)
24 aydan fazla	13 (%36.1)	6 (%6)

En sık gözlenen klinik prezentasyon şekli ÜK için hemotokezya ve/veya kanlı ishal iken, CH için karın ağrısıydı.

Hastalık şiddeti açısından değerlendirildiğinde hem Crohn hastalarının hem de ÜK hastalarının % 61 lik kısmında hafif şiddette hastalık gözlenildi.

ÜK hastalarında hastalık tutulum yeri değerlendirildiğinde 13 hastada proktit, 10 hastada proktosigmoidit, 43 hastada sol taraflı kolit ve 34 hastada pankolit gözlenildi.

Crohn hastalarında 12 hastada ileit, 19 hastada ileokolit ve 5 hastada kolit gözlenildi. Oral ve duodenum tutulumu olan 2 hasta gözlenildi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Klinik prezentasyon, hastalığın şiddeti ve yaygınlığı.

		CH	ÜK
Klinik Prezentasyon	Karın ağrısı	22 (61.1)	45 (45)
	Kilo kaybı	4 (11.1)	14 (14)
	İshal	10 (27.7)	10 (10)
	Kanlı ishal	12 (33.3)	46 (46)
	Hemotokezya	9 (25)	56 (56)
	Ateş	3 (8.3)	5 (5)
	Diğer	6 (16.6)	4 (4)
Hastalık şiddeti	Hafif	22 (61.1)	61 (61)
	Orta	11 (30.6)	37 (37)
	Şiddetli	3 (8.3)	2 (2)
Tutulum yeri	Proktit		13 (13)
	Proktosigmoidit		10 (10)
	Sol taraflı kolit		43 (43)
	Pankolit		34 (34)
	İleit	12 (33.3)	
	İleokolit	19 (52.7)	
	Kolit	5 (13.8)	
	Oral/gastroduodenal	2 (5.6)	

Crohn hastalığı alt tipi 8 hastada fistülizan, 23 hastada inflamatuvar ve 5 hastada obstrüktif-sklerozan tip olarak saptandı.

Komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde, en sık gözlenen ekstraintestinal komplikasyon hem CH, hem de ÜK için akut artropatidir. Lokal komplikasyonlar, özellikle fistül ve apse formasyonu CH’nda daha sık görüldü (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Crohn ve ülseratif kolit hastalarında komplikasyonlar.

		CH	ÜK
LOKAL	Fistül	8	2
	Apse	6	1
	İntestinal obstrüksiyon	6	0
	Toksik megakolon	0	0
	Perforasyon	4	0
EXTRAİNTESTİNAL	Akut artropati	5	13
	Sakroileit	2	3
	Ankilozan spondilit	3	1
	Göz tutulumu	1	1
	Eritema nodosum	0	1
	Pyoderma gangrenosum	1	0
	Primer sklerozan kolanjit	0	0

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda sayısal olarak ÜK hastalarının (100 hasta) Crohn hastalarından (36 hasta) belirgin fazla olduğunu bulduk. Özin ve ark.'nın (171) Ankara'da yapmış olduğu 14 yıllık çalışmada da benzer şekilde 507 ÜK hastasına karşılık 195 CH'sı tespit edilmiştir. Tozun ve ark. (13) Türkiye genelinde 12 kliniğin katıldığı Marmara bölgesi merkezli 2 yıllık bir çalışmada 661 ÜK hastasına karşılık 216 Crohn hastası tespit etmişlerdir. Başar ve ark. (172) yaptığı Ankara merkezli çalışmada da 145 ÜK hastasına karşılık 73 CH teşhisi konulmuştur.

Balakan ve ark.'nın (173) Güneydoğu Anadolu bölgesinde yapmış olduğu 6 yıllık bir çalışmada da 36 ÜK hastasına karşılık 6 CH saptanmış. Bizim çalışmamızda da daha önce yapılan bu çalışmalar ile uyumlu sonuçlar alınmıştır. Akdeniz bölgesi, İç Anadolu ve Marmara bölgelerinde benzer ÜK/CH oranı saptanmıştır. Ancak Karadeniz ve özellikle Doğu Anadolu bölgesinde bu oran daha belirgin saptanmıştır. Schivananda ve ark.'nın (12) Avrupa genelinde yaptıkları birçok merkezin katıldığı çalışmada saptanan 2201 yeni hastanın %63'ü ÜK, %32'si CH ve %5'i indeterminate kolit tanısı almış. Tragnone ve ark.'nın (174) İtalya'da yaptıkları çalışmada 509 ÜK hastasına karşılık 222 Crohn hastası saptanmış.

Zhu ve ark.'nın (175) Çin'de yapmış oldukları çalışmada saptanan İBH tanılı 177 hastanın 106'sı ÜK hastası ve 71'i Crohn hastası olarak saptanmış. Vahedi ve ark.'nın (176) İran'da yapmış oldukları çalışmada saptanan 500 hastanın 297'si ÜK hastası ve 207'si Crohn hastası olarak gözlenilmiş.

Dağılımdaki bu farklılığın nedeni bölgesel ve etnik farklılıkların yol açtığı genetik faktörlere yada CH için spesifik olan çevresel faktörlere daha az maruziyet yada tanı yöntemlerine bağlı olabilir.

Bizim çalışmamızda ÜK hastalarındaki kadın sayısı baskın iken, Crohn hastalarında kadın erkek sayıları eşit saptandı. Özin ve ark. (171) ÜK için 228 kadın ve 279 erkek hasta, CH için 75 kadın ve 120 erkek hasta tespit etmişlerdir. Tozun ve ark.'nın yaptığı çalışmada (13) ÜK için 283 kadın ve 378 erkek, CH için 95 kadın ve 121 erkek hasta saptanmıştır. Ülker ve ark.'nın yaptığı (177) Ankara'da tek merkezli 4 yıllık bir çalışmada ÜK hastalarının 163'ü kadın, 199'u erkek olarak ve Crohn hastalarının 53'ü kadın, 38'i erkek olarak saptanmış. Tezel ve ark.'nın (178) Trakya'da

yapmış olduğu 4 yıllık bir çalışmada saptanan 49 ÜK hastasının 22'si kadın ve 27'si erkek olarak bulunmuş. Muzaffer Ertürk'ün (179) Güneydoğu Anadolu bölgesinde yapmış olduğu 3 yıllık bir çalışmada tanı konulan ÜK hastalarının 12'si kadın 22'si erkek olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda ÜK hastalarındaki kadın sayısının baskın saptanmış olması ülkemizde yapılmış olan bu çalışmalar ile çelişmektedir. Bu farklılık ülkeler arasındaki epidemiyolojik farklılıkların aynı ülke içinde farklı bölgeler arasında da olabileceğini göstermektedir. Yurtdışında yapılmış bizim çalışmamıza benzer şekilde ÜK'de kadınların daha fazla etkilendiğini gösteren yayınlar da vardır (176,180-182).

Çalışmamızdaki tanı yaş ortalaması ÜK hastalarında 37.9 ± 13.3 , Crohn hastalarında 38 ± 13.2 bulundu (Tablo 5.1.A ve Tablo 5.1.B) Özin ve ark.'nın (171) yaptığı çalışmada tanı yaş ortalaması ÜK hastalarında 46.2 ± 14 , Crohn hastalarında 40 ± 12.1 bulunmuş. Tozun ve ark.'nın (13) yaptığı çalışmada tanı yaş ortalaması ÜK hastalarında 42.6 ± 14.6 ve Crohn hastalarında 37.4 ± 12.8 bulunmuş ve her iki hastalık için de 2 tane pik yaş tanımlanılmış. CH için ilk pik 20-40 yaş arasında ve ikinci pik 50-60 yaş arasında gözlenilmiş. ÜK için ilk pik 20-40 yaş arasında ve ikinci pik 60-70 yaş arasında gözlenilmiş. Ülker ve ark.'nın (177) yaptığı çalışmada tanı yaş ortalaması ÜK için erkeklerde 37.6, kadınlarda 33.8 ve CH için erkeklerde 32.8, kadınlarda 35.6 bulunmuş. Ayrıca her iki hastalık grubu için de 2.bir pik yaş gözlenilmemiş. Balakan ve ark.'ları (173) tanı yaş ortalamasını ÜK hastaları için 39.6 ± 17.6 ve Crohn hastaları için 34.0 ± 7.6 bulmuştur.

Bizim çalışmamızda tanı yaş ortalaması ÜK ve CH için benzerdi, genel olarak literatürle ve Türkiye'nin diğer bölgeleriyle uyumluydu. Diğer birçok çalışma ile uyumlu olarak Crohn hastalarının yaş dağılımında 2. bir pik yaş gözlendi. İlki 20-30 yaş arasında ve ikincisi daha küçük seviyede 50-60 yaş arasında görüldü. Ancak ÜK hastalarında 20-50 yaş arasında daha geniş bir dağılıma sahip tek bir pik yaş gözlenildi. Bizim çalışmamızda Crohn hastalarında prodromal dönem de uzun bulunmuş olup, bu nedenle 2.bir pik yaş gözleniyor olabilir, yani tanısı geciken Crohn hastaları 2. bir pik oluşturmaktadır denilebilir. Yine CH için gözlenen 2.pik yaş, CH tetikleyen çevresel faktörlere daha geç maruziyet nedeniyle olabilir.

Tablo 5.1.A. ÜK hastalarında yaşa göre hasta sayısı ve yaş ortalaması.

Yaş aralığı	Hasta sayısı	Ortalama yaş
1-9	1	4
10-19	5	18.1
20-29	23	25
30-39	30	34.8
40-49	26	44.5
50-59	7	54
60-69	5	63.8
70-79	3	73

Tablo 5.1.B. Crohn hastalarında yaşa göre hasta sayısı ve yaş ortalaması.

Yaş aralığı	Hasta sayısı	Ortalama yaş
1-9	0	0
10-19	1	19
20-29	12	23.4
30-39	5	35.4
40-49	8	43.7
50-59	10	54.3

İBH ile ilişkili çevresel faktörler içerisinde en önemli olan sigara kullanımıdır. Sigara kullanımının ÜK ve CH üzerine etkileri farklıdır. ÜK ile ters orantılıyken CH nüüsü ile doğru orantılıdır. Sigaranın etki alanı oldukça geniştir, mukus değişikliği, sitokin düzeyi, makrofaj fonksiyonları, immün sistem, vasküler kan akımı, bağırsak motilitesi ve permabilitesi üzerinde etkileri vardır. CH’da mukus tabaka kalın iken ÜK’te incedir ve nikotin ÜK hastalarında müsin sentezini arttırarak mukus tabaka kalınlığına katkı sağlayabilir. Yine sigara içenlerde özellikle İL-8 olmak üzere mukozal proinflatuar sitokin seviyelerinde anlamlı azalma gözlenir. Sigara kullanımı makrofaj fonksiyonlarını da etkiler. Özellikle hücre içi bakterileri öldürme yeteneğinde azalmaya neden olur ve düşük doz karbonmonoksit inflamatuvar sitokin sentezini baskılar ve İL-10 sentezini arttırır. Diğer yandan CH’na meyil yaratan doğal bağışıklıkta ve otofajide görev alan bazı genlerin ileal CH riskini arttırdıkları gözlenilmiştir. Bu ileal CH’nın çevresel faktörlerin (sigara) ve genetik faktörlerin etkisiyle hücre içi bakterilere karşı doğal bağışıklık sisteminde yetmezlikten kaynaklanabileceğini düşündürür (183).

Firouzi ve ark.'nın (184) İran'da yaptıkları çalışmada 382 ÜK ve 46 Crohn hastası değerlendirilmiş. Sigara öyküsü mevcut hasta oranı ÜK için %6.5 iken, kontrol grubunda %25.9 gözlenilmiş ($p<0.0001$), bu oran CH için %10.9 iken, kontrol grubunda %23.4 gözlenilmiş ($p=0.06$). Özin ve ark.'larının (171) yaptığı çalışmada sigara öyküsü olan ÜK hastalarının oranı %13.3 iken, sigara öyküsü olan Crohn hastalarının oranı %42.1 bulunmuş. Tozun ve ark.'larının (13) yaptıkları çalışmada sigara kullanan Crohn hasta oranı %49.3 iken, sigara kullanan ÜK hasta oranı %15.5 olarak bulunmuş. Ülker ve ark.'larının (177) yaptığı çalışmada sigara öyküsü olan ÜK hastalarının oranı %30.8 iken, sigara öyküsü olan Crohn hastalarının oranı %35.1 bulunmuş.

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalar ile uyumlu olarak Crohn hastalarında sigara kullananların oranı ÜK hastalarında sigara kullananlara göre anlamlı yüksek bulundu. ÜK hastalarının 22 (%22)'sinde sigara öyküsü mevcuttu ve 14'ü hala kullanmaktaydı. Crohn hastalarının ise 13'ünde (%36.1) sigara öyküsü mevcuttu ($p=0.006$). Bu bulgular daha önceki çalışmalarda raporlanan sigara ile İBH arasındaki ilişkileri destekler niteliktedir.

İBH mevcut olan hastaların akrabalarında İBH gelişme riski genel popülasyona göre daha yüksektir. Ülkemizde daha önce yapılmış olan çalışmalarda Özin ve ark. (171) ÜK hastalarının %5.9'unda, Crohn hastalarının %5.4'ünde, Tozun ve ark. (13) ÜK hastalarının %4.4'ünde, Crohn hastalarının %8.3'ünde, Ülker ve ark. (177) ÜK hastalarının %1.6'sında, Tezel ve ark. (178) ÜK hastalarının %4'ünde, Ertürk (179) ÜK hastalarının %14.7'sinde İBH aile öyküsünü pozitif saptamıştır. Bizim çalışmamızda Crohn hastalarının %8.3'ünde, ÜK hastalarının %11'inde aile öyküsü pozitif saptandı. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar Türkiye ortalamasının üzerinde olup, ÜK için bulunan oran batı bölgelerindekinden daha yüksek, doğu bölgelerindekinden ise daha düşüktü.

ÜK ve CH için bölgesel farklılık gösteren bu farklı aile öyküsü oranları, etnik farklılığa bağlı ailesel yatkınlık ve bölgelere göre değişen çevresel faktörler ile ilgili olabilir.

Oral kontraseptif kullanımı ile İBH arasındaki ilişki net değildir. 2003 yılı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması verilerine göre Türkiye'de 15-49 yaş arası kadınlarda oral kontraseptif kullanım oranı %5.9'dur. Bizim çalışmamızda oral kontraseptif kullanan ÜK hastası %11 ve Crohn hastası %11.1 bulunmuş olup, bu oranlar ülkemizde yapılan daha önceki çalışma sonuçları ile benzerdir ve genel

populasyonun OKS kullanma oranından yaklaşık iki kat daha yüksektir. Bu yükseklik İBH nedeniyle teratojen ilaç kullanımı olan hastaların doğum kontrol yöntemlerine daha fazla özen göstermesine bağlı olabilir veya OKS'nin İBH patojenezine olası bir etkisi sonucu olabilir.

İBH'nda kronik kan kaybı veya emilim bozukluğu nedeniyle demir eksikliği anemisi gelişmesini önlemek veya tedavi etmek için demir tedavisi gerekebilir. Bizim çalışmamızda ÜK hastalarının %21'inin, Crohn hastalarının %41.7'sinin demir tedavisi alma öyküsü mevcuttu. İnflamatuvar barsak hastalığı'nda demir eksikliği anemisi sıklığı literatüre bakıldığında %17 ile %70 arasındadır (185). Bizde saptanan bu oranlar literatürle uyumlu bulundu.

NSAİ ilaç kullanımı ile İBH arasındaki ilişki tartışmalıdır. NSAİ ilaç kullanımının İBH gelişme riskini arttırdığı ve altta yatan İBH'ı alevlendirdiğini öne süren çalışmalar mevcuttur. Vahedi ve ark.'nın (176) İran'da yapmış oldukları çalışmada NSAİ ilaç kullanım öyküsü ÜK için %30 ve CH için %24.2 gözlenmiş.

Özin ve ark.'nın (171) yaptıkları çalışmada NSAİ ilaç kullanım öyküsü CH için %51 ve ÜK için %45.8 olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda ÜK hastalarının %22'sinde, Crohn hastalarının % 47.2'sinde NSAİ ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. CH için bulunan NSAİ ilaç kullanım oranı ülkemizdeki diğer çalışma sonuçları ile benzerdir ancak bizim çalışmamızda ÜK'e göre daha yüksek gözlenildi. Bu durum NSAİ ilaç kullanımı ile CH prevalansı arasındaki bir korelasyola ilişkili olabilir veya bizim çalışmamızda ekstraintetinal komplikasyonların CH'nda ÜK'e göre daha yüksek gözlenilmesi ve buna bağlı ağrı kliniğinin daha fazla olması ile ilişkili olabilir.

Daha önceki çalışmalarda kızamık infeksiyonu ile İBH gelişimi arasında ilişki olabileceği öne sürülmüş, ancak kanıtlanamamıştır (74,75,78). Kızamık aşısının kullanımı ile paralel olarak CH insidansında görülen artışa dayanılarak kızamık virusunun CH gelişiminde rolü olduğu söylenilmiştir (84). Ancak daha sonra yapılan çalışmalar bunu desteklememiştir (85). Özin ve ark.'nın (171) yapmış oldukları çalışmada kızamık öyküsü olan hasta oranı ÜK için %78 ve CH için %75 bulunmuş. Tozun ve ark.'larının (13) yapmış olduğu çalışmada bu oranlar ÜK için %28.5, CH için %27 bulunmuş. Bizim çalışmamızda kızamık öyküsü oranları ÜK için %46, CH için %30.6 bulundu. Kızamık aşısı olan ÜK hastalarının oranı %7 ve Crohn hastalarının oranı %11.1 idi.

Bazı çalışmalar apendektominin ÜK gelişimine karşı koruyucu olabileceğini öne sürmüşlerdir (55-57). CH üzerine etkisi gözlenilmemiştir. Özin ve ark.'nın (171) yapmış olduğu çalışmada apendektomi öyküsü olan hasta oranı ÜK için %3.3 iken, CH için %25.8 bulunmuş. Nurdan Tozun ve ark.'nın (13) yaptıkları çalışmada apendektomi öyküsü olan hasta oranı ÜK için %3 iken, CH için %15 bulunmuş. Anderson ve ark.'nın (56) yaptığı İsveç çalışmasında apendektomi yapılmış olan 212.963 kişi ve aynı sayıda kontrol grubu takip edilmiş ve apendektomize kişilerde ÜK insidansının %26 daha düşük olduğu saptanmış. Frisch ve ark.'nın (186) Danimarka'da yaptıkları 154.434 kişiyi içeren bir çalışmada apendektomize hastalarda ÜK insidansının %13 daha düşük olduğu gözlenilmiştir. Firouzi ve ark.'nın (184) İran'da yaptıkları çalışmada apendektomi öyküsü 382 ÜK hastasının %3.1'inde (kontrol grubunda %7.9) ve 46 Crohn hastasının %10.9'unda (kontrol grubunda %2.2) gözlenilmiştir. Bizim çalışmamızda tanı öncesi apendektomi öyküsü mevcut hasta oranı ÜK için %7 iken, CH için %19.4 gözlenildi. Bizim sonuçlarımız da diğer çalışmalar ile uyumlu bulundu. ÜK hastalarında daha az oranda apendektomi öyküsünün gözlenilmesi, apendektominin ÜK açısından koruyucu olabileceğini desteklemektedir. Crohn hastalarında yüksek oranda apendektomi öyküsünün saptanması, crohn hastalarında semptom başlangıcı ile tanı arasında geçen ortalama sürenin uzun olması ve bu süreçte CH'na bağlı ağrı kliniğinin yanlılıkla akut apandisit olarak değerlendirilerek apendektomi yapılması ile ilişkili olabilir. Özellikle terminal ileum tutulumunda sağ alt kadrana lokalize ağrı kliniği olması akut apandisit kliniğini taklit edebilmektedir.

Daha önce yapılmış olan birçok çalışmada tonsillektomi ile İBH'ları arasında ilişki saptanmamıştır (187,188). Erzin ve ark.'nın İstanbul'da yapmış oldukları olgu kontrollü çalışmada sırasıyla ÜK, CH ve sağlıklılar için gözlenen tonsillektomi oranları %4.5, %2.1 ve %6 bulunmuş (189). Minocha ve ark.'nın (187) ABD'de yapmış oldukları bir çalışmada 193 ÜK hastası 394 sağlıklı ile karşılaştırılmış ve her iki grup için benzer sonuçlar bulunmuş (sırasıyla %20.6 ve %18.1). Smithson ve ark.'nın (188) İngilterede 197 ÜK, 117 CH ve 243 sağlıklı kontrol grubu ile yapmış oldukları çalışmada da tonsillektomi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış. Bizim çalışmamızda tonsillektomi öyküsü olan hasta oranı CH için %5.6, ÜK için %2 idi.

Cerrahi tedavi ÜK için %23-45 oranında gerekli olabilirken küratif sonuç alınabilir ancak CH için cerrahi tedavi küratif olmayıp komplikasyonların

düzeltilmesine yöneliktir. Özin ve ark.'nın (171) yapmış oldukları çalışmada hastalığın kendisine bağlı cerrahi girişim oranları CH için %51,8 ve ÜK için %10,4 saptanmış. Vind ve ark.'nın (190) Danimarka'da yapmış oldukları çalışmada 326 ÜK ve 209 Crohn hastası değerlendirilmiş ve tanı sonrası 1 yıl içerisinde cerrahi oranları CH için %12 ve ÜK için %6 bulunmuş. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da İBH'na bağlı olarak operasyon gereksinimi Crohn hastalarında ÜK hastalarına göre belirgin yüksek saptandı ve opere olan hasta oranları CH için %38,8 iken, ÜK için %4 idi. En sık operasyon nedeni olarak fistül ve obstrüksiyon gelişimi gözlenildi. CH'nda gözlenen cerrahi oranlarının ÜK'e göre daha yüksek olması, CH'nda apse, fistül ve obstrüksiyon gibi medikal tedavi ile düzeltilemeyen komplikasyonların daha sık gözlenilmesi nedeniyledir. Hastalarda yapılmış olan İBH dışı diğer operasyonlar arasında en sık sezeryan gözlenildi.

Kolelitiazis CH'da ÜK'e göre daha sıktır. Özellikle ileiti olan ya da ileum rezeksiyonu yapılmış olan hastalarda safra asit malabsorbsiyonuna bağlı olarak hastaların %10-35'inde gözlenir. İsveç'te yapılan bir çalışmada genel populasyonda kolelitiazis prevalansı %15 iken, Crohn hastalarında bu oran %26,4 bulunmuş (191).

Yine İtalya'da yapılmış olan bir çalışmada safra taşı insidansı Crohn hastaları için yıllık 1000 kişide 14,3 iken, ÜK hastalarında 7,5 ve kontrol grubunda 7,7 bulunmuş (192). Bizim çalışmamızda Crohn hastalarının %11,1'inde ve ÜK hastalarının %7'sinde bilinen kolelitiazis öyküsü mevcuttu. Nurdan Tozun ve ark.'nın (13) yapmış olduğu çalışmaya göre oranlar belirgin yüksek bulundu (sırasıyla CH ve ÜK için %2,7 ve %1,5). Bizim çalışmamızdaki sonuçlar yurtdışındaki yapılmış olan çalışmalar ile benzer bulundu. Diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da Crohn hastalarında ÜK hastalarına göre daha fazla safra taşı gözlenilmiş olması Crohn hasta grubundaki ileum tutulumuyla ilişkilidir.

Diğer çalışmalar ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da şehirde yaşayan hasta sayısı kasaba ve köyde yaşayan hasta sayısından belirgin yüksekti ve Crohn hastalarının %66,7'si, ÜK hastalarının %71'i şehirde yaşamaktaydı. Bu şehirdeki yaşamın daha stresli oluşuna, infeksiyöz ajanlara maruziyetin daha fazla olmasına bağlı olabilir. Ayrıca kırsal kesimde yaşayan hastaların büyük merkezlere ulaşmalarında sıkıntılar ve yeterli kayıt altına alınamamasına da bağlı olabilir.

İBH'nın prevalansı yüksek sosyoekonomik sınıflarda düşük sosyoekonomik sınıflara göre daha yüksektir. Bizim çalışmamızda ÜK ve CH'nın her ikisinin de orta

sosyoekonomik düzeyli hastalarda daha sık olduğu gözlenildi, Crohn hastalarının %55.6'sı, ÜK hastalarının %70'i orta sosyoekonomik düzeyliydi. Yüksek sosyoekonomik düzeyli hasta sayısı CH için sadece 1, ÜK için sadece 2 kişiydi. Tozun ve ark.'larının (13) yapmış olduğu çalışmada da Türkiye'deki Crohn ve ÜK hasta popülasyonunun daha çok orta sosyoekonomik düzeyli olduğu belirtilmiştir (CH için %49, ÜK için %62).

Yurtdışında yapılmış olan eğitim düzeyi ile İBH arasında ilişkiyi araştıran çalışmalarda eğitim düzeyinde artış ile hastalık prevalansının arttığı veya herhangi bir farkın gözlenilmediği sonuçlar mevcuttur (193,194). Eğitim düzeyi ile paralel gözlenebilen hastalık prevalansındaki bu artış stres faktörüne bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda CH için okuryazar olmayan hasta sayısı sadece iki iken, ilköğretim mezunu olan 11 hasta, lise mezunu olan 12 hasta ve üniversite mezunu olan 11 hasta mevcuttu. ÜK için okuryazar olmayan hasta sayısı 3 iken, ilköğretim mezunu olan 50 hasta, lise mezunu olan 22 ve üniversite mezunu olan 25 hasta mevcuttu. Bu sonuçlar ülkemizde yapılmış olan diğer çalışma sonuçları ile uyumludur. Okuryazar olmayan hasta sayısının düşük olması dikkat çekici olmakla birlikte eğitim düzeyinde artış ile paralel bir hastalık artışı gözlenmedi.

Schivananda ve ark.'nın (12) Avrupa genelinde yaptıkları çalışmada saptanan 2201 İBH'nin 116 (%5)'sına başlangıçta indetermine kolit tanısı konulmuş, takibinde bu 116 hastanın 37'si ÜK ve 20'si CH tanısı almış. 2201 hastanın 16'sında başlangıçtaki tanı ÜK olup, bu hastaların takibinde tanı CH olarak değişmiş, 9'unda ise başlangıçta CH tanısı konulurken takibinde ÜK tanısı almış. Bizim çalışmamızda Crohn hastalarının %13.8'ine başlangıçta ÜK tanısı konularak sonraki takip sürecinde asıl CH tanısı konulabilmiş. ÜK hastalarının ise %2'sinin başlangıçtaki tanısı CH olup daha sonra ÜK tanısı konulabilmiş ($p=0.01$). Özin ve ark.'nın (171) yapmış oldukları çalışmada da sırasıyla %16.4 ve %0.4 gibi benzer sonuçlar alınmış. İki hastalık arasında yapılan yanlış tanı oranlarındaki bu fark, yapılan kolonoskopide terminal ileum görülmeden karar verilmesine veya indetermine kolit tanımı yerine ÜK tanısının kullanılmış olmasına bağlı olabilir. ÜK'de gözlenebilen 'backwash ileit' tablosu yanlışlıkla CH tanısı konulmasına neden olabilir. Yine başka bir nokta, ÜK tanısıyla daha önce tedavi almakta olan, özellikle rektal steroid veya mesalamin kullanan bir hastanın farklı bir klinikte yeniden kolonoskopik olarak değerlendirilmesi ve daha önce

kullandığı tedavinin göz ardı edilmesi ile rektal bölgenin korunmuş olduğu kolon tutulumu nedeniyle yanlışlıkla CH tanısı konulabilir.

Bizim çalışmamızda şikayet başlangıcı ile tanı arasında geçen ortalama median süre CH için 12 ay ve ÜK için 2 ay olarak saptandı (Tablo 4.4). Özın ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada bu süreler CH için 19.2 ay ve ÜK için 12.3 ay olarak bulunmuş.

Park ve ark.'nın (181) Kore'de yaptıkları çalışmada değerlendirilen 304 ÜK hastasının semptom başlangıcı ile tanı arasında geçen ortalama median süre 6 ay olarak bulunmuş.

Pimental ve ark.'nın (92) ABD'de Kaliforniya'da yapmış oldukları çalışmada 21 ÜK hastası ve 45 Crohn hastası olmak üzere toplam 66 hasta çalışmaya alınmış. Prodromal periyot olarak tariflenen, hastalık semptomlarının başlamasından tanı konulana kadar geçen süre CH için ortalama 6.9 yıl (± 9.8 yıl) iken, ÜK için 0.8 yıl (± 1.3 yıl) bulunmuş ($p < 0.05$). Prodromal dönemde Roma kriterlerine göre ÜK hastalarının %21.1'inde ve Crohn hastalarının %25.6'sında irritabl bağırsak sendromu saptanmış.

CH tanısı koymak ÜK'e göre daha zordur, çünkü ÜK tutulum bölgesi kolon olup, daha kolay ulaşılabilir bir bölgedir, CH tutulum bölgesi ise sıklıkla ince bağırsaklar olup daha zor ulaşılabilir ve tanısı atlanılabilir. Yine CH başlangıç semptomlarının silik olması nedeniyle hasta ve doktorun yeterince önemsememesi, daha çok karın ağrısı tablosu ile prezente olması nedeniyle bunun irritabl bağırsak sendromu olarak uzun dönem takip edilmesi gecikmelere neden olabilir. CH'da gözlenen az miktar kanama ve ishal tablosu için hemoroid, infeksiyöz hastalık gibi yanlış tanıların konulması ve hastaların endoskopik yöntemlere karşı olumsuz tutumları nedeniyle tanıda gecikmeler olabilir. ÜK'te ise fazla miktarda olan rektal kanamaların hasta ve doktor için daha alarm edici olması tanı süresinin kısalmasına yol açmaktadır.

Amebiyazis İBH'da özellikle ÜK'de normal popülasyona göre daha sık gözlenir. Amip varlığı İBH'nın tetiklenmesinde ve alevlenmesinde önemli bir faktör olarak bilinir. Bizim çalışmamızda Crohn hastalarının %27.8'inde, ÜK hastalarının %46'sında amip öyküsü mevcuttu.

Hastalık yayılımı değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda ÜK için en sık sol taraflı kolit (%43) gözlenilmiş olup, CH için en sık ileokolit (%52.7) gözlenilmiştir. Garrido ve ark.'nın (195) İspanya'da yapmış oldukları 40 ÜK ve 30 Crohn hastasını

içeren çalışmada hastalığa göre en sık tutulum bölgesi ÜK için %42.5 sol taraflı kolit iken CH için %43.3 terminal ileum tutulumu saptanmıştır. Vahedi ve ark.'nın (176) İranda yaptıkları çalışmada 293 Crohn hastası ve 207 ÜK hastası için yapılan değerlendirmede ÜK için en sık tutulum tipi %51 gözlenen proktit olmuştur, CH için en sık tutulum tipi %44 gözlenen ileokolit olmuştur. Lakatos ve ark.'nın (196) Macaristan'da yaptıkları çalışmada 220 ÜK ve 163 Crohn hastası değerlendirilmiş. CH için en sık ileokolonik tutulum (%44.2) gözlenilirken ÜK için en sık sol taraflı kolit (%50.9) gözlenilmiştir. Orchar ve ark.'nın (197) İngiltere'de yapmış oldukları çalışmada 976 ÜK hastasının ve 483 Crohn hastası değerlendirilmiş. ÜK için en sık sol taraflı kolit (%38.5) ve CH için en sık ileokolit (%40) gözlenilmiştir. Özin ve ark.'nın (171) yaptıkları çalışmada ÜK hastaları için gözlenen en sık tutulum paterni pankolit (%38,7) iken, Crohn hastaları için en sık ileokolonik (%53.9) tutulum gözlenilmiştir. Tozun ve ark.'larının (13) yaptıkları çalışmada ÜK için gözlenen en sık tutulum sol taraflı kolit (%36) iken, CH için ileokolit (%42) olmuş. Bizim sonuçlarımız daha önce yapılmış olan çalışmalar ile uyumludur.

Çalışmamızda ekstraintestinal komplikasyonlar ÜK'ye göre CH'da daha sıktı. Crohn hastalarının %25'inde ve ÜK hastalarının %15'inde ekstraintestinal komplikasyon mevcuttu. Her iki grup için de en sık gözlenen ekstraintestinal komplikasyon artritti ve oranları benzerdi (CH'nda %13.8, ÜK'de %13). Tozun ve ark.'larının (13) yapmış oldukları çalışmada da en sık artrit gözlenildi ve oranları CH için %11.1 iken, ÜK için %5.6 idi. Özin ve ark.'larının (171) yapmış oldukları çalışmada en sık gözlenen komplikasyon olarak artrit Crohn hastalarında birinci (%8.9) sırada iken, ÜK hastalarında ikinci (%3) sırada yer aldı. Türkçapar ve ark.'nın (198) Ankara'da yapmış oldukları çalışmada 84 ÜK ve 78 CH tanılı 162 hasta değerlendirilmiş. ÜK hastalarının %14.3'ünde ve Crohn hastalarının %15.4'ünde periferik artrit tablosu gözlenilmiştir. Orchar ve ark.'nın (197) yapmış oldukları çalışmada değerlendirilen 976 ÜK hastasının %6.1'inde ve 483 Crohn hastasının %10'unda periferik artrit gözlenilmiştir. Literatürde İBH'na bağlı periferik artropati hastaların %5'i ile 20'si arasında gözlenilmektedir (197). Bizim sonuçlarımız da literatürle uyumlu olarak değerlendirildi. Crohn hastaları arasında 5 hastada akut artropati, 3 hastada ankilozan spondilit, 2 hastada sakroileit, 1 hastada göz tutulumu ve 1 hastada pyoderma gangrenosum saptandı. ÜK hastaları arasında 13 hastada akut artropati, 3 hastada sakroileit, 1 hastada göz tutulumu, 1 hastada ankilozan spondilit ve

1 hastada eritema nodosum gözlenildi. Ankilozan spondilit Crohn hastalarında ÜK hastalarına göre daha sık gözlenildi (sırasıyla %8.3 ve %1). Tozun ve ark.'larının (13) yapmış oldukları çalışmada da ankilozan spondilit yüzdesi CH için %1.38 iken, ÜK için %0.9 idi. Özin ve ark.'larının (171) yapmış oldukları çalışmada ise ankilozan spondilit yüzdesi CH için %3.6 iken ÜK için %1 idi. Türkçapar ve ark.'nın (198) yapmış oldukları çalışmada da AS oranı ÜK hastalarında %8.3 iken, Crohn hastalarında %11.5 olarak saptanmış. Orchar ve ark.'nın (197) yapmış oldukları çalışmada ÜK hastalarında AS oranı %0.9 iken, Crohn hastalarında %1.2 bulunmuş. Literatürde AS prevalansı İBH tanılı hastalar arasında %4-10 olarak bildirilmiştir (199-201). Bizim AS oranları literatür ile uyumlu bulunmuştur. Primer sklerozan kolanjit her iki grupta da gözlenilmedi. Tozun ve ark.'nın (13) yapmış oldukları çalışmada da ÜK hastalarında gözlenen PSK yüzdesi oldukça düşüktü (%0.15). Özin ve ark.'nın (171) yapmış oldukları çalışmada primer sklerozan kolanjit ÜK için en sık gözlenen ekstraintestinal komplikasyondur (%3.4).

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda literatürden farklı olarak ÜK hastalarında kadın hasta sayısı daha fazlaydı. Tanı yaşı ortalaması literatür ile uyumlu gözlenildi. Crohn hastalarında sigara kullananların oranı ÜK hastalarına anlamlı olarak yüksek bulundu ve bu sonuçlar daha önceki çalışmalar ile uyumluydu. İBH aile öyküsü Türkiye ortalamasının üzerinde bulundu. Çalışmamızda OKS kullanım oranları 2003 yılındaki genel populasyon OKS kullanım oranının yaklaşık 2 katıydı ve daha önceki çalışma sonuçları ile benzerdi. Demir tedavisi alan hasta oranları CH'da ÜK'ye göre anlamlı yüksekken, NSAİ ilaç kullanım öyküsü de CH'da ÜK hastalarına göre yaklaşık iki kat yüksek bulundu. Apendektomi ve tonsillektomi öyküsü ÜK hastalarında Crohn hastalarına göre az idi. Geçirilmiş operasyon oranı Crohn hastalarında ÜK hastalarına göre belirgin fazla idi ve kolelitiazis oranı daha yüksek gözlenildi. ÜK ve CH'ın her ikisinin de orta sosyoekonomik düzeyli hastalarda daha sık olduğu gözlenilirken, başlangıçta ÜK tanısı konulup sonradan CH tanısı alan hastaya daha sık rastlanıldı. Şikayet başlangıcı ile tanı arasında geçen ortalama median süre CH için belirgin olarak yüksekken, amebiyazis ÜK hastalarında daha sık idi. Ekstraintestinal komplikasyonlar Crohn hastalığında ÜK'e göre daha yüksek bulundu.

7. ÖZET

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Amaç

Ülkemizde inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilgili epidemiyolojik ve klinik veriler yetersizdir. Özellikle bölgemizle ilgili (Batı Akdeniz) yayınlanmış veriye rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı inflamatuvar barsak hastalığı tanılı hastaların klinik, epidemiyolojik ve demografik özelliklerinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metod

İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanılı toplam 136 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Her hasta için hasta dosyaları, hastane verileri kullanılarak tamamlanan anketler oluşturuldu.

Bulgular

Çalışma sürecinde 100 ÜK (%73.5) ve 36 CH (%26.5) tespit edildi. Hastaların tanı yaş ortalaması ÜK'lilerde 37.9 ± 13.3 ve CH'lilerde 38 ± 13.2 idi. Hastaların tanı yaşları CH için 20-30 yaşlar arasında ve 50-60 yaşları arasında olmak üzere 2 pikli karakteristik dağılım göstermiştir. Kadın erkek oranı CH için 1 ve ÜK için 1.4 idi. ÜK hastalarının %71'i ve Crohn hastalarının %66.6'sı olmak üzere her iki grupta da hastaların büyük kısmı şehirde yaşamaktaydı. Her iki hastalık da orta sosyoekonomik düzeyli hastalarda olma eğilimindeydi. ÜK hastalarının 22'sinde (%22) ve Crohn hastalarının 13'ünde (%36.1) sigara öyküsü mevcuttu. Oral kontraseptif kullanımı olan hasta sayısı CH ve ÜK için sırasıyla 4 (%11.1) ve 11 (%11) idi. NSAİ ilaç kullanım öyküsü olan hasta sayısı CH için 17 (%47.2) ve ÜK için 22 (%22) idi. İnflamatuvar bağırsak hastalığı aile öyküsü Crohn hastalarının 3'ünde (%8.3) ve ÜK hastalarının 11'inde (%11) saptandı. İnflamatuvar bağırsak hastalığı nedeniyle opere olan hasta sayısı CH için 14 (%38.8) olup daha sıktı. Aksine, ÜK'li cerrahi yapılmış sadece 4 (%4) hasta saptandı. Appendektomi öyküsü olan hasta sayısı CH için 7 (%19.4) ve ÜK için 7 (%7) idi. Amip öyküsü mevcut olan hasta sayısı CH için 10 (%27.8) ve ÜK için

46 (%46) idi. Başlangıçtaki tanısı ÜK olup sonrasında CH'na tanı değişikliği yapılan hasta sayısı 5 iken, başlangıçtaki tanısı CH olup ÜK'e tanı değişikliği yapılan hasta sayısı 2 idi. Şikayet başlangıcı ile tanı arasında geçen ortalama median süre CH için 12 ay ve ÜK için 2 ay olarak saptandı. En sık gözlenen klinik prezentasyon şekli ÜK için hemotokezya ve/veya kanlı ishal iken, CH için karın ağrısıydı. Komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde, en sık gözlenen ekstraintestinal komplikasyon hem CH, hem de ÜK için akut artropatıydı. Lokal komplikasyonlar CH'nda daha sık görüldü ve en sık gözlenen fistül ve abse formasyonu oldu.

Sonuç

Çalışma sonuçlarının büyük bölümü daha önceki çalışma sonuçları ve literatür verileri ile uyumlu idi. UK ve CH için hasta oranları bölgesel farklılıklar gösterdi. ÜK özellikle Doğu Anadolu kökenli hastalarda anlamlı yüksekti. CH için karakteristik bifazik yaş dağılımı gözlemlendi. Kadın/erkek oranı ÜK'de daha yüksekti. Hastalığın kendisine bağlı cerrahi girişimler CH'da daha sıklıkla görüldü. Yanlış tanı oranı CH için daha yüksekti. Semptom başlangıcı ile tanı arası geçen süre CH için belirgin yüksekti.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı.

8. ABSTRACT

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Objective

In our country, epidemiological and clinical data are insufficient for inflammatory bowel disease. There were no published data, especially about the Western Mediterranean. The purpose of this study is evaluation of clinical, epidemiological and demographical characteristics of patients with inflammatory bowel disease.

Material and Methods

Total of 136 patients with a diagnosis of inflammatory bowel disease were evaluated retrospectively. Questionnaires for each patient using data from the patient files and hospital were created.

Results

During the study period, 100 patients of UC and 36 patients of CD were identified. The mean age at diagnosis was 37.9 ± 13.3 years in UK patients and 38 ± 13.2 years in CD patients. The age of patients with CD showed the characteristic biphasic distribution with 2 peaks between 20 and 30 and 50 and 60 years. The female/male ratio was 1/1 in CD and 1.4/1 in UK. In both groups, the majority of patients were living in urban areas, as 66.7% of patients with CD and 71% of patients with UC. Both diseases tended to occur mostly in patients with middle socioeconomic status. There was a history of smoking in 22 (22%) of UC patients and in 13 (36.1%) of CD patients. Oral contraceptive usage was available in 4 (11.1%) and 11 (11%) patients with CD and UK, respectively. NSAID usage was available in 17 (47.2%) and 33 (22%) patients with CD and UK, respectively. The family history was positive in 3 (8.3%) of patients with CD and 11 (11%) of patients with UK. Surgical interventions due to disease were more common in CD with 14 patients requiring surgery (38.8%). Contrarily, only 4 of patients with UK underwent surgery (4%). A history of appendectomy was detected in 7 (19.4%) of patients with CD and in 7 (7%) of patients with UK. 5 of the patients who

were primarily diagnosed with UK had their diagnosis changed to CD after the follow-up period, whereas 2 of the patients who were primarily diagnosed with CD had their diagnosis changed to UK. The mean lag time between the onset of complaints and confirmation of diagnosis was 12 and 2 month for CD and UK, respectively. The predominant complaints of UK patients at presentation were hematochezia and/or bloody diarrhea, whereas the predominant complaint for CD was abdominal pain. As for complications, the most common extraintestinal complication in patients with UK and CD was found to be acute arthropathy. Local complications were commonly found in patients with CD and the commonest of those were fistula and abscess formation.

Conclusion

The majority of the study results were consistent with previous study results and literature data. Rates of patients with UC and CD showed regional differences. UK was significantly higher in patients with origin in the eastern Anatolia. The age of patients with CD showed the characteristic biphasic distribution. The female/male ratio was higher in UK. Surgical interventions due to disease were more common in CD. There was a higher prevalence of misdiagnosis for CD. The mean time between the onset of symptoms and the time of diagnosis was significantly higher for CD.

Key words: Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis and Crohn's disease.

9. KAYNAKLAR

1. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(1): 3–9. 2-Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J M* 2002; 347: 417–29.
2. Bennis M, Turet E. Surgical management of ulcerative colitis. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397(1): 11-7. Epub 2011 Sep 16.
3. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504.
4. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46.
5. Linares de la Cal JA, Canton C, Hermida C. Estimated incidence of inflammatory bowel disease in Argentina and Panama (1987-1993). *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 277-86.
6. Moum B, Vatn MH, Ekbom A. Incidence of Crohn's disease in four counties in southeastern Norway, 1990–93. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 355–61.
7. Moum B, Vatn MH, Ekbom A. Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four counties of southeastern Norway, 1990–93. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 362–6.
8. Green C, Elliott L, Beaudoin C, Bernstein CN. A population-based ecologic study of inflammatory bowel disease: searching for etiologic clues. *Am J Epidemiol* 2006; 164(7): 615-23; discussion 624-8. Epub 2006 Aug 18.
9. Armitage EL, Aldhous MC, Anderson N. Incidence of juvenile-onset Crohn's disease in Scotland: association with northern latitude and affluence. *Gastroenterology* 2004; 127: 1051–7.
10. Declercq C, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Salleron J, Baldé M, Poirier G, et al. Mapping of inflammatory bowel disease in northern France: spatial variations and relation to affluence. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(5):807-12. doi: 10.1002/ibd.21111
11. Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31(1): 1-20.
12. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39: 690.
13. Tozun N, Atug O, Imeryuz N. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(1): 51-7.
14. Lewis JD, Aberra FN, Lichtenstein GR. Seasonal variation in flares of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 665.
15. Auslander JN, Lieberman DA, Sonnenberg A. Lack of seasonal variation in the endoscopic diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2233.
16. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Lucas S. Why do patients with ulcerative colitis relapse? *Gut* 1990; 31: 179.
17. Tysk C, Järnerot G. Seasonal variation in exacerbations of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 95

18. Cottone M, Cipolla C, Orlando A. Epidemiology of Crohn's disease in Sicily: a hospital incidence study from 1987 to 1989. The Sicilian Study Group of Inflammatory Bowel Disease. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 636–40.
19. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ. Ulcerative colitis in Olmsted county, Minnesota 1940–1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000; 46: 336–43.
20. Trallori G, Palli D, Saieva C. A population-based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978–92). *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 892–9.
21. Roth MP, Petersen GM, McElree C. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 97: 900.
22. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991; 100: 143.
23. Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, Mendeloff AI. Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 913.
24. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988; 29: 990.
25. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003; 124: 1767.
26. Laharie D, Debeugny S, Peeters M. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology* 2001; 120: 816.
27. Roth MP, Petersen GM, McElree C. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. *Gastroenterology* 1989; 96: 1016.
28. Monsén U, Broström O, Nordenvall B. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 214.
29. Fielding JF. The relative risk of inflammatory bowel disease among parents and siblings of Crohn's disease patients. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8: 655.
30. Yang H, McElree C, Roth MP. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993; 34: 517.
31. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38: 738.
32. Forcione DG, Sands B, Isselbacher KJ. An increased risk of Crohn's disease in individuals who inherit the HLA class II DRB3*0301 allele. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5094.
33. Reinshagen M, Loeliger C, Kuehn P. HLA class II gene frequencies in Crohn's disease: a population based analysis in Germany. *Gut* 1996; 38: 538.
34. Satsangi J, Welsh KI, Bunce M. Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1996; 347: 1212.
35. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599.
36. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603.

37. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 867.
38. Vermeire S, Wild G, Kocher K. CARD15 genetic variation in a Quebec population: prevalence, genotype-phenotype relationship, and haplotype structure. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 74.
39. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1661.
40. Abreu MT, Taylor KD, Lin YC. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 679.
41. Kugathasan S, Collins N, Maresso K. CARD15 gene mutations and risk for early surgery in pediatric-onset Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1003.
42. Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Engl J Med* 1987; 316: 707.
43. Logan RF, Edmond M, Somerville KW, Langman MJ. Smoking and ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288: 751.
44. Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284: 706.
45. Tobin MV, Logan RF, Langman MJ. Cigarette smoking and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1987; 93: 316.
46. Vessey M, Jewell D, Smith A. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292: 1101.
47. Mahid SS, Minor KS, Soto RE. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1462.
48. Harries AD, Jones L, Heatley RV, Rhodes J. Smoking habits and inflammatory bowel disease: effect on nutrition. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284: 1161.
49. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1841.
50. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Offord KP. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 364.
51. Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 811.
52. Silverstein MD, Lashner BA, Hanauer SB. Cigarette smoking in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 31.
53. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 1123.
54. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120: 1093.
55. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 1251.
56. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 808.

57. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1464.
58. Lashner BA, Kane SV, Hanauer SB. Lack of association between oral contraceptive use and Crohn's disease: a community-based matched case-control study. *Gastroenterology* 1989; 97: 1442.
59. Lashner BA, Kane SV, Hanauer SB. Lack of association between oral contraceptive use and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1990; 99: 1032.
60. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gut* 1999; 45: 218.
61. Tanner AR, Raghunath AS. Colonic inflammation and nonsteroidal anti-inflammatory drug administration. An assessment of the frequency of the problem. *Digestion* 1988; 41: 116.
62. Kaufmann HJ, Taubin HL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 513.
63. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1949.
64. Evans JM, McMahon AD, Murray FE. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40: 619.
65. Takeuchi K, Smale S, Premchand P. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 196.
66. Bonner GF, Walczak M, Kitchen L, Bayona M. Tolerance of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1946.
67. Bonner GF, Fakhri A, Vennamaneni SR. A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 751.
68. Glassman MS, Newman LJ, Berezin S, Gryboski JD. Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 838.
69. Tragnone A, Valpiani D, Miglio F. Dietary habits as risk factors for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 47.
70. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. *Epidemiology* 1992; 3: 47.
71. Sakamoto N, Kono S, Wakai K. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 154.
72. Amre DK, D'Souza S, Morgan K. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2016.
73. Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004; 53: 1479.
74. Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet* 1995; 345: 1071.

75. Wakefield AJ, Ekbom A, Dhillon AP. Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection. *Gastroenterology* 1995; 108: 911.
76. Lisby G, Andersen J, Engbaek K, Binder V. Mycobacterium paratuberculosis in intestinal tissue from patients with Crohn's disease demonstrated by a nested primer polymerase chain reaction. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 923.
77. Feller M, Huwiler K, Stephan R. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 607.
78. Montgomery SM, Morris DL, Pounder RE, Wakefield AJ. Paramyxovirus infections in childhood and subsequent inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1999; 116: 796.
79. Contractor NV, Bassiri H, Reya T. Lymphoid hyperplasia, autoimmunity, and compromised intestinal intraepithelial lymphocyte development in colitis-free gnotobiotic IL-2-deficient mice. *J Immunol* 1998; 160: 385.
80. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994; 180: 2359.
81. Chiodini RJ, Van Kruiningen HJ, Thayer WR, Coutu JA. Sphero plastic phase of mycobacteria isolated from, a patient: with Crohn's disease. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 357.
82. Van Kruiningen HJ, Chiodini RJ, Thayer WR. Experimental disease in infant goats induced by a mycobacterium isolated from a patient with Crohn's disease: a preliminary report. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 1351.
83. Graham DY, Markesich DC, Yoshimura HH. Mycobacteria and inflammatory bowel disease. Results of Culture. *Gastroenterology* 1987; 92: 436.
84. Wakefield AJ, Pittilo RM, Sim R. Evidence of persistent measles virus infection in Crohn's disease. *J Med Virol* 1993; 39: 345.
85. Haga Y, Funakoshi O, Kuroe K, Kanazawa K, Nakajima H, Saito H, et al. Absence of measles viral genomic sequence in intestinal tissues from Crohn's disease by nested polymerase chain reaction. *Gut* 1996; 38(2): 211-5.
86. Pallone F, Monteleone G. Interleukin 12 and Th1 responses in inflammatory bowel disease. *Gut* 1998; 43: 735-6.
87. Shanahan F. Crohn's disease. *Lancet* 2002; 359: 62-9.
88. Boirivant M, Marini M, Di Felice G. Lamina propria T cells in Crohn's disease and other gastrointestinal inflammation show defective CD2 pathway-induced apoptosis. *Gastroenterology* 1999; 116: 557-65.
89. Fuss I, Neurath M, Boirivant M. Disparate CD4 λ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. *J Immunol* 1996; 157: 1261-70.
90. Macdonald TT, Monteleone G, Pender SLF. Recent developments in the immunology of inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol* 2000; 51: 2-9.
91. Friedman S, Blumberg RS. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları. Harrison İç hastalıkları. 15.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 2004; 1679-92.
92. Pimentel M, Chang M, Chow EJ. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3458.
93. Gary R, Lichtenstein, Stephen B, Hanauer, William J, Sandborn. Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 465-83.

94. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979; 77: 898.
95. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122: 875.
96. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML Jr. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979; 77: 914.
97. Platell C, Mackay J, Collopy B. Anal pathology in patients with Crohn's disease. *Aust N Z J Surg* 1996; 66: 5
98. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 451.
99. Hopkins DJ, Horan E, Burton IL. Ocular disorders in a series of 332 patients with Crohn's disease. *Br J Ophthalmol* 1974; 58: 732-7.
100. Salmon JF, Wright JP, Murrey ADN. Ocular inflammation in Crohn's disease. *Ophthalmology* 1991; 98: 480-4.
101. Angulo P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999; 30: 325.
102. Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 604.
103. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989; 10: 430.
104. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 2011; 60: 937.
105. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381.
106. Obialo CI, Clayman RV, Matts JP. Pathogenesis of nephrolithiasis post-partial ileal bypass surgery: case-control study. The POSCH Group. *Kidney Int* 1991; 39: 1249.
107. van Hogezaand RA, Hamdy NA. Skeletal morbidity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006; 59.
108. Headstrom PD, Rulyak SJ, Lee SD. Prevalence of and risk factors for vitamin B(12) deficiency in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 217.
109. Vilela EG, Torres HO, Martins FP. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18(9): 872-81.
110. Muñoz-Navas M. Capsule endoscopy. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(13): 1584-6.
111. Mowat C, Cole A, Windsor A. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60(5): 571-607.
112. Kroeker KI, Lam S, Birchall I, Fedorak RN. Patients with IBD are exposed to high levels of ionizing radiation through CT scan diagnostic imaging: a five-year study. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 34.
113. Mackalski BA, Bernstein CN. New diagnostic imaging tools for inflammatory bowel disease. *Gut* 2006; 55(5): 733-41.

114. Siddiki HA, Fidler JL, Fletcher JG. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 113.
115. Levesque BG, Cipriano LE, Chang SL. Cost effectiveness of alternative imaging strategies for the diagnosis of small-bowel Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(3): 261-7, 267.e1-4. Epub 2009 Nov 5
116. Masselli G, Casciani E, Poletti E, Gualdi G. Comparison of MR enteroclysis with MR enterography and conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *Eur Radiol* 2008; 18: 438.
117. Lin MF, Narra V. Developing role of magnetic resonance imaging in Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 135.
118. Fidler J. MR imaging of the small bowel. *Radiol Clin North Am* 2007; 45: 317.
119. Punwani S, Rodriguez-Justo M, Bainbridge A. Mural inflammation in Crohn disease: location-matched histologic validation of MR imaging features. *Radiology* 2009; 252: 712.
120. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 822.
121. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology* 2002; 122: 1242.
122. Peeters M, Joossens S, Vermeire S. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 730.
123. Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 1995; 73: 354.
124. Shine B, Berghouse L, Jones JE, Landon J. C-reactive protein as an aid in the differentiation of functional and inflammatory bowel disorders. *Clin Chim Acta* 1985; 148: 105.
125. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 661.
126. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 351.
127. Chamouard P, Richert Z, Meyer N. Diagnostic value of C-reactive protein for predicting activity level of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 882.
128. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: 3369.
129. Head KA, Jurenka JS. Inflammatory bowel disease Part 1: ulcerative colitis-pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Altern Med Rev* 2003; 8(3): 247-83.
130. Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol* 2010; 47(3): 313-25.
131. Kornbluth A, Sachar DB. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(3): 501-23; quiz 524. Epub 2010 Jan 12

132. Orholm M, Munkholm P, Langholz E. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 84.
133. Orholm M, Fonager K, Sørensen HT. Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease among offspring of patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3236.
134. Danovitch SH. Fulminant colitis and toxic megacolon. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18:73.2-Greenstein AJ, Sachar DB, Gorbis A, et al. Outcome of toxic dilation in ulcerative and Crohn's colitis. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7: 137-44.
135. Eaden J, Abrams K, Ekbom A. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(2): 145-53.
136. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228-33.
137. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Pucillo A. Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: factors determining risk. *Gastroenterology* 1979; 77(2): 290-4.
138. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1998; 115: 1079.
139. Brentnall TA, Haggitt RC, Rabinovitch PS. Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 331-8
140. Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998; 351: 581-5.
141. Brewerton DA, Nicholls A, Caffrey M. HLA-B27 and arthropathies associated with ulcerative colitis and psoriasis. *Lancet* 1974; 1: 1821.
142. Gravallese EM, Kantrowitz FG. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 703.
143. Hanauer S, Good LI, Goodman MW. Long-term use of mesalamine (Rowasa) suppositories in remission maintenance of ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1749.
144. D'Arienzo A, Panarese A, D'Armiento FP. 5-Aminosalicylic acid suppositories in the maintenance of remission in idiopathic proctitis or proctosigmoiditis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1079.
145. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1867.
146. Vecchi M, Meucci G, Gionchetti P. Oral versus combination mesalazine therapy in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 251.
147. Gionchetti P, Rizzello P, Venturi A. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Col Rectum* 1998; 41: 93-7.
148. Mantzaris GJ, Hatzis A, Petraki K. Intermittent therapy with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas maintains remission in ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 58.
149. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 841.
150. D'Arienzo A, Manguso F, Castiglione GN. Beclomethasone dipropionate (3 mg) enemas combined with oral 5-ASA (2.4 g) in the treatment of ulcerative colitis not responsive to oral 5-ASA alone. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 254.

151. Sutherland L, Roth D, Beck P. Oral 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000544.
152. d'Albasio G, Pacini F, Camarri E. Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1143.
153. Adler DJ, Korelitz BI. The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:717.2-Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284: 1291.
154. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1323.
155. Travis SPL, Stange EF, Lémann M. European evidence-based con-sensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohn's & Colitis* 2008; 2: 24-62.
156. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2272.
157. Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2203.
158. Ford AC, Kane SV, Khan KJ. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 617.
159. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006792
160. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD000301.
161. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 590.
162. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292.
163. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627.
164. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029.
165. Present DH, Rutgeerts P, Targan S. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398.
166. Travis SPL, Stange EF, Lémann M. European evidence based con-sensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 (suppl I): 16-35.
167. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 904-87.

168. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 1182-97.
169. Sandborn W J, Hanauer SB, Rutgeerts P. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232-9.
170. Baumgart DC, Pintoffl JP, Sturm A. Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease--a long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1048.
171. Özın Y, Kilic MZ, Nadir I. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkey. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009; 18(2): 157-62.
172. Basar Ö, Ertugrul İ, İbis M. İnflamatuvar barsak hastalıklarında ortalama trombosit hacmi ölçümünün hastalık aktivitesi ile ilişkisi. *Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği*, Ankara.
173. Balakan O, Kızır V. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 1999-2005 Yılları Arasındaki İnflamatuvar Barsak Hastalıklı Olgularının Değerlendirilmesi. *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 3: 26-30.
174. Tragnone A, Corrao G. Incidence of inflammatory bowel disease in Italy: a nationwide population-based study. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC) *Int J Epidemiol* 1996; 25(5): 1044-52.
175. Zhu Q, Cao Q. Quality of care for patients with inflammatory bowel disease in East China. *World J Gastroenterol* 2008; 14(4): 612-6.
176. Vahedi H, Merat S. Epidemiologic Characteristics of 500 Patients with Inflammatory Bowel Disease in Iran Studied from 2004 through 2007. *Arch Iran Med* 2009; 12(5): 454-60.
177. Ulker A, Parlak E, Dağlı U. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol* 1999; 10: 55-9.
178. Tezel A, Dökmeci G, Eskiocak M, Umit H, Soylu AR. Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey. *J Int Med Res* 2003; 31(2): 141-8.
179. Ertürk M. Epidemiological Features of Our Patients With Ulcerative Colitis. *Journal of clinical and Analytical Medicine*.
180. Hilmi I, Singh R, Ganesanathan S, Yatim I, Radzi M, Chua AB, et al. Demography and clinical course of ulcerative colitis in a multiracial Asian population: a nationwide study from Malaysia *J Dig Dis* 2009; 10(1): 15-20.
181. Park SH, Kim YM, Yang SK, Kim SH, Byeon JS, Myung SJ, et al. Clinical features and natural history of ulcerative colitis in Korea. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(3): 278-83.
182. Edwards CN, Griffith SG, Hennis AJ, Hambleton IR. Inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and disease characteristics in Barbados, West Indies. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(10): 1419-24.
183. Carbonnel F, Jantchou P. Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33 Suppl 3: 145-57. doi: 10.1016/S0399-8320(09)73150-1
184. Firouzi F, Bahari A. Appendectomy, tonsillectomy, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study in Iran. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21(2):155-9. Epub 2005 Jun 4
185. Schröder O, Mickisch O. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease--a

- randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(11): 2503-9.
186. Frisch M, Johansen C. Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases. *Surgery* 2001; 130(1): 36-43.
 187. Minocha A, Raczkowski CA. Role of appendectomy and tonsillectomy in pathogenesis of ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 42(7): 1567-9.
 188. Smithson JE, Radford-Smith G, Jewell GP. Appendectomy and tonsillectomy in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21: 283-6.
 189. Erzin Y, Telaku S. Prevalence of appendectomy and tonsillectomy in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19(3): 199-200.
 190. Vind I, Riis L. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1274-82.
 191. Lapidus A, Bångstad M. The prevalence of gallstone disease in a defined cohort of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1261-6.
 192. Parente F, Pastore L. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology* 2007; 45: 1267-74.
 193. Tragnone A, Hanau C, Bazzocchi G, Lanfranchi GA. Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in Bologna, Italy –incidence and risk factors. *Digestion* 1993; 54: 183-8.
 194. Bernstein CN, Kraut A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N, Walld R. The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2117-25.
 195. Garrido A, Martínez MJ. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease in the Northern area of Huelva. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* 2004; 96(10): 687-94.
 196. Lakatos L, Kiss LS. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(12):2558-65. doi: 10.1002/ibd.21607. Epub 2011 Jan 6
 197. Orchard TR, Wordsworth BP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 387-91.
 198. Turkcapar N, Toruner M. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int* 2006; 26: 663-8.
 199. Purrmann J, Zeidler H. HLA antigens in ankylosing spondylitis associated with Crohn's disease. Increased frequency of the HLA phenotype B27, B44. *The Journal of Rheumatology* 1988; 15: 1658-61.
 200. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *The Journal of Rheumatology* 2000; 27: 2860-5.
 201. Palm O, Moum B. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory.