

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TAKİPLERİNDE AMEBİK KOLİT, C. DIFFİCİLE
İNFEKSİYONU VEYA CMV KOLİTİ TESPİT EDİLEN
İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TANILI
HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN,
TANI-TEDAVİ VE TAKİP SONUÇLARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge AYDIN

TRABZON 2021

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TAKİPLERİNDE AMEBİK KOLİT, C. DIFFİCİLE
İNFEKSİYONU VEYA CMV KOLİTİ TESPİT EDİLEN
İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TANILI
HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN,
TANI-TEDAVİ VE TAKİP SONUÇLARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge AYDIN

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Murat ERKUT

TRABZON 2021

ÖNSÖZ

2017-2021 yılları arasındaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve destekleriyle yanımda olan bölüm başkanımız Prof. Dr. Orhan ÖZGÜR başta olmak üzere KTÜ İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma,

Tez çalışmamın yürütülmesi ve hazırlanması esnasında bilgi ve deneyimi ile yardımlarını esirgemeyen, her konuda yol gösterici ve destek olan tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Murat ERKUT'a,

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Nazım Ercüment BEYHUN'a ve Dr. Abdulkadir ALBAYRAKTAR'a,

Asistanlık sürecinde bilgi ve deneyimleri ile bana yardımcı olan ve yol gösteren tüm uzmanlarıma, birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize,

Her zaman yanımda olan, maddi ve manevi desteğini benden hiç esirgemeyen, üzerimde büyük emeği olan ve bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan sevgili anneme ve babama sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özge AYDIN

ÖZET

Giriş ve Amaç: İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) tanısı olan hastalarda gerek mukozal bariyerin bozulması, gerekse immünsüpresif kullanımı nedeniyle infeksiyöz kolit riski artmıştır. Çalışmamızda İBH tanısı ile izlenen ve takipleri esnasında amebik kolit, clostridium difficile infeksiyonu (CDİ) veya sitomegalovirüs (CMV) koliti tespit edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar tetkikleri, aldığı tedaviler ve yanıt durumlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Gastroenteroloji kliniğinde en az 1 yıl boyunca takip edilen 170'i ülseratif kolit (ÜK) ve 90'ı Crohn hastalığı (CH) tanısı olan 261 hasta dahil edildi. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak yaş, hastalık yaşı, cinsiyet, kan grubu, kronik hastalık öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, soygeçmiş özellikleri, ilaç öyküsü, operasyon öyküsü, hastalığa ait klinik özellikleri, semptomları ve laboratuvar tetkikleri incelendi.

Bulgular: İBH seyrinde herhangi bir infeksiyon geçirmeyen hasta sayısı 184 (%70.5), amebik kolit geçirenlerinki 52 (%20), CMV koliti geçirenlerinki 6 (%2.3) ve CDİ geçirenlerinki 7 (%2.7) idi. İnfeksiyon geçirmeyen hastaların tanı yaşı ortalaması, infeksiyon geçirenlerden daha düşüktü (36.64 ± 14.91 yıl ve 38.16 ± 15.33 yıl, $p<0.001$). İnfekte İBH'lı olguların çoğu ÜK tanılı idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (%91'i ÜK ve %9'u CH; $p<0.001$). CMV koliti geçiren hastalarda lökopeni, lenfopeni, anemi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği daha sık tespit edildi. Hiç infeksiyon öyküsü olmayan hastalara nazaran herhangi bir infeksiyon tespit edilenlerde remisyona sağlanamaması, semptomatik alevlenme ve relaps oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek idi (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). Benzer şekilde, amebik kolit geçiren hastalarda hiç infeksiyon geçirmeyen hastalara göre remisyona sağlanamaması, semptomatik alevlenme ve relaps oranları da istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek idi (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$).

Sonuç: İBH tanılı hastalarda, ÜK'li olgularda daha belirgin olarak, başta amebik kolit olmak üzere infeksiyonlar sık izlenmektedir. İnfeksiyon geçiren hastalarda remisyonun sağlanamaması, semptomatik alevlenme ve relaps daha sık tespit edilmiştir. Bu sebeple, özellikle alevlenme ile başvuran İBH'lı olgularda infeksiyöz nedenler mutlaka akılda tutulmalı, erken tanı konularak mümkün olan en kısa sürede tedavi edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı, CMV Koliti, Amebik Kolit, Clostridium Difficile İnfeksiyonu

ABSTRACT

Objective: Due to both disruption of the mucosal barrier and use of immunosuppressive agents, the risk of infectious colitis is increased in patients with inflammatory bowel disease (IBD). In our study, we aimed to evaluate the demographic and clinical characteristics, laboratory tests, treatment modalities and response to therapy in patients with IBD, who were diagnosed with amebic colitis, clostridium difficile infection (CDI) or cytomegalovirus (CMV) colitis during their disease course.

Material and Method: Totally 261 patients, 170 of whom were diagnosed with ulcerative colitis (UC) and 90 with Crohn's disease (CD), who admitted to Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Gastroenterology Clinic and followed up for at least 1 year, were enrolled to our study. Patient data were retrospectively scanned for age, gender, blood group, personal history of chronic diseases and operations, smoking-alcohol use, family history, drug use, duration and the clinical characteristics of the disease, symptom sand laboratory test results before treatment and during follow-up.

Results: The number of IBD patients who had no infection was 184 (70.5%), 52 (20%) for amebic colitis, 6 (2.3%) for CMV colitis, and 7 (2.7%) for CDI. The mean age at diagnosis of non-infected patients was lower than those with infection (36.64 ± 14.91 years vs 38.16 ± 15.33 years, $p < 0.001$). Most of the infected IBD patients were diagnosed with UC rather than CD and the difference was statistically significant (91% UC and 9% CD; $p < 0.001$). Leukopenia, lymphopenia, anemia, erythrocyte sedimentation rate (ESH) and C-reactive protein (CRP) elevation were detected more frequently in patients with CMV colitis. Failure to achieve remission, symptomatic exacerbation and relapse rates were statistically significantly higher in patients with any infection compared to patients with no history of infection ($p < 0.001$, $p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). Similarly, remission failure, symptomatic exacerbation and relapse rates were statistically significantly higher in patients with amebic colitis than in patients with no infection ($p < 0.001$, $p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively).

Conclusion: Infections, especially amebic colitis, are frequently observed in patients with IBD, more prominently in patients with UC. Failure to achieve remission, symptomatic exacerbation and relapse were found more frequently in patients with infection. For this reason, infectious causes should be kept in mind, especially in IBD cases presenting with exacerbation, and should be treated as soon as possible by making an early diagnosis.

Key Words: Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, CMV Colitis, Amebic Colitis, Clostridium Difficile Infection



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	xi
TABLolar DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvii
GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	3
2.1.1. Etiyoloji	3
2.1.1.1. Genetik Faktörler	3
2.1.1.2. Bağırsak Florası	3
2.1.1.3. İmmünolojik Faktörler	3
2.1.1.4. Çevresel Faktörler	4
2.1.1.4.1. Sigara.....	4
2.1.1.4.2. Fiziksel aktivite	4
2.1.1.4.3. Diyet	5
2.1.1.4.4. Obezite	5
2.1.1.4.5. Uyku süresi.....	5
2.1.1.4.6. Enfeksiyonlar.....	6
2.1.1.4.7. İlaçlar.....	7

2.1.1.4.7.1. Antibiyotikler	7
2.1.1.4.7.2. Non-Steroidaİ Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ).....	7
2.1.1.4.7.3. İzotretinoin	7
2.1.1.4.7.4. Oral Kontraseptifler ve Hormon Replasman Tedavisi	7
2.1.1.4.8. Apendektomi	8
2.1.1.4.9. Psikolojik Faktörler	8
2.1.1.4.10. Emzirme ve Diğİr Perinatal Faktörler	8
2.1.2. Epidemiyoloji	9
2.1.2.1. Yaş	9
2.1.2.2. Cinsiyet	9
2.1.2.3. İrk ve Etnik Köken.....	9
2.1.2.4. Sosyoekonomik Durum	9
2.1.3. Patofizyoloji.....	9
2.1.4. Klinik	11
2.1.4.1. Crohn Hastalığı'nın Klinik Özellikleri	11
2.1.4.2. Ülseratif Kolit'in Klinik Özellikleri.....	14
2.1.5. Ekstraintestinal Bulgular	17
2.1.5.1. Kas İskelet Sistem.....	17
2.1.5.2. Göz Bulguları.....	18
2.1.5.3. Cilt Bulguları	18
2.1.5.4. Hepatobilier Sistem Bulguları.....	18
2.1.5.5. Sekonder amiloidoz	19
2.1.5.6. Böbrek taşları	19
2.1.5.7. Tromboembolizm.....	19
2.1.5.8. Pulmoner tutulum	19

2.1.6. Endoskopik Bulgular	19
2.1.6.1. CH’de Endoskopik Bulgular	19
2.1.6.2. ÜK’de Endoskopik Bulgular	21
2.1.7. Laboratuvar Bulguları	21
2.1.8. Radyolojik Bulgular	22
2.1.8.1. CH’de Radyolojik Bulgular	22
2.1.8.2. ÜK’de Radyolojik Bulgular	22
2.1.9. Tedavi	23
2.1.9.1. Medikal tedavi	23
2.1.9.1.1. 5-ASA (5-amino salisilik asit) Ajanları	23
2.1.9.1.2. Glukokortikoidler	24
2.1.9.1.3. Antibiyotikler	24
2.1.9.1.4. Azatiopürin ve 6-Merkaptopürin	24
2.1.9.1.5. Metotreksat	25
2.1.9.1.6. Siklosporin	25
2.1.9.1.7. Anti-TNF İlaçlar	25
2.1.9.1.8. Anti-IL12/IL23 İnhibitörleri	26
2.1.9.1.9. Anti-integrin İnhibitörleri	27
2.1.9.1.10. Janus Kinaz İnhibitörü (Tofacitinib)	27
2.1.9.2. Fekal Mikrobiyata Transplantasyonu (FMT)	27
2.1.9.3. Cerrahi Tedavi	28
2.1.9.3.1. CH’da Cerrahi Tedavi	28
2.1.9.3.2. ÜK’de Cerrahi Tedavi	28
2.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Seyrinde Gözlenen Fırsatçı İnfeksiyonlar	28

2.2.1. Sitomegalovirüs Koliti.....	28
2.2.2. Clostridium Difficile İnfeksiyonu.....	29
2.2.3. Amebik Kolit	29
3. MATERYAL VE METOD	30
3.1. Hastaların Özellikleri	30
3.2. CH ve ÜK'in Tutulum Yerlerinin Belirlenmesi.....	31
3.3. Yanıt Değerlendirilmesi	31
3.4. İnfeksiyon Parametrelerinin Belirlenmesi.....	32
3.4.1. Anti-CMV IgM ve Anti-CMV IgG Düzeylerinin Belirlenmesi.....	32
3.4.2. CMV DNA Viral Yükünün Belirlenmesi	32
3.4.3. CMV Antijen Varlığının Belirlenmesi	32
3.4.4. CD toksin A-B Düzeylerinin Belirlenmesi.....	32
3.4.5. E. histolytica Varlığının Belirlenmesi	32
3.5. Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi	33
3.6. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri	36
4.1.1. İBH Tanılı Hastalar.....	36
4.1.2. İnfeksiyon Geçiren Hastalar	39
4.2. Hastaların İBH Türüne Göre Dağılımı	44
4.3. Hastaların Semptomlarının Dağılımı.....	46
4.4. Hastaların Kullandıkları İlaçlara Göre Dağılımı	47
4.5. CH Olan Hastaların Lokalizyon ve Fenotiplerinin Dağılımı	50
4.6. ÜK'li Hastaların Tutulum Yerlerine Göre Dağılımı	52

4.7. Hastaların Cerrahi Durumları, Görüntüleme Bulguları ve Ekstraintestinal Manifestasyonlar	54
4.8. Hastaların Klinik Remisyon, Endoskopik Remisyon, Semptomatik Alevlenme ve Relaps Durumu	55
4.9. Hastaların Steroid Refrakterliği, Konvansiyonel Tedaviye Yanıtsızlığı, Konvansiyonel Tedaviye İntoleransı ve Biyolojik Ajan Başlama Sebebi	61
4.10. Hastaların Labaratuvar Bulguları	66
4.11. İnfeksiyon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Tedavi Yanıtları	72
4.12. Hastalara Ait Ek Bulgular	73
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇLAR	91
7. KAYNAKLAR	95

KISALTMALAR DİZİNİ

ALP:	Alkalen Fosfataz
ALT:	Alanin aminotransferaz
ASCA:	Saccharomyces Cerevisiae Antikoru
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
BTE:	Bilgisayarlı Tomografi Enterografi
CH:	Crohn Hastalığı
CDAI:	Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi
CD:	Clostridium Difficile
CD Enfeksiyonu:	Clostridium Difficile enfeksiyonu
cm:	Santimetre
CMV:	Sitomegalovirüs
CRP:	C-Reaktif Protein
DM:	Diyabetes Mellitus
E. Histolytica:	Entamoeba Histolytica
ELISA:	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ESR:	Eritrosit sedimentasyon hızı
FK:	Fekal Kalprotektin
FMT:	Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu
GGT:	Gama Glutamil transferaz
GİS:	Gastrointestinal Sistem
GM-CSF:	Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GVHD:	Graft-Versus-Host Hastalığı
HBİ:	Harvey-Bradshaw İndeksi
HRT:	Hormon Replasman Tedavisi

HSV:	Herpes Simplex Virüsü
HT:	Hipertansiyon
IFN- α :	İnterferon-alfa
IFN- γ :	İnterferon-gama
IL-1:	İnterlökin-1
İPAA:	İleal Poş Anal Anastomoz
İBH:	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
İBS:	İrritabl Bağırsak Sendromu
JC Virüs:	John Cunningham Virüsü
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KCS:	Karaciğer Sirozu
KRK:	Kolorektal Kanser
KTÜ:	Karadeniz Teknik Üniversitesi
LTB4:	Lökotrien B4
MR:	Manyetik Rezonans
MRE:	Manyetik Rezonans Enterografi
MTX:	Metotreksat
NF κ B:	Nükleer Faktör Kappa B
NSAİİ:	Nonsteroid Antiinflatuar İlaç
OİHA:	Otoimmün Hemolitik Anemi
OKS:	Oral Kontraseptifler
PAF:	Platelet aktive edici faktör
p-ANCA:	Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikorlar
PML:	Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PMNL:	Polimorfonükleer lökosit

<i>PPAR</i> -gama:	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gama
PPI:	Proton Pompa İnhibitörleri
PSK:	Primer Sklerozan Kolanjit
RT-PCR:	Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
TGF- β :	Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta
TH:	T Helper
TNF- α :	Tümör nekroz faktör alfa
TNFR1:	Tümör Nekroz Faktör Reseptörü 1
TNFR2:	Tümör Nekroz Faktör Reseptörü 2
TLR:	Toll like reseptör
USG:	Ultrasonografi
ÜK:	Ülseratif Kolit
vb:	ve benzeri
5-ASA:	5-Aminosalisilik Asit
6-MP:	6-Merkaptopürin

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1.	Crohn Hastalığı'nın Lokalizasyonu ve İlişkili Semptomlar	11
Tablo 2.	Crohn Hastalığı İçin Montreal Sınıflandırması	13
Tablo 3.	Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI)	13
Tablo 4.	Harvey-Bradshaw İndeksi (HBI).....	14
Tablo 5.	Ülseratif Kolit İçin Montreal Sınıflandırması	15
Tablo 6.	Truelove-Witts Kriterleri	16
Tablo 7.	Mayo Skolama Sistemi	17
Tablo 8.	CDEIS Skolama Sistemi	20
Tablo 9.	SES-CD Skolama Sistemi	20
Tablo 10.	Biyokimyasal Parametrelerin Ölçüm Cihazları Ve Referans Değerleri	34
Tablo 11.	İBH Tanılı Hastaların Demografik Özellikleri.....	38
Tablo 12.	Tek Tip İnfeksiyon Geçiren Hastaların Demografik Özellikleri.....	41
Tablo 13.	Bir Kez ve Rekürren AK Geçiren Hastaların Demografik Özellikleri	43
Tablo 14.	Kontrol Grubu ve İnfeksiyon Geçiren Hastaların İBH Türüne Göre Dağılımı.....	44
Tablo 15.	Kontrol Grubu ve Tek Tip İnfeksiyon Geçiren Hastaların İBH Türüne Göre Dağılımı	45
Tablo 16.	Bir Kez 45ve Rekürren AK Geçiren Hastaların İBH Türüne Göre Dağılımı	45
Tablo 17.	AK+CMV Koliti ve AK+CDİ Geçiren Hastaların İBH Türüne Göre Dağılımı.....	45
Tablo 18.	Tek Tip İnfeksiyon Geçiren Hastaların İnfeksiyon Dönemindeki Semptomlarının Dağılımı	46
Tablo 19.	Bir Kez ve Rekürren AK Geçiren Hastaların İnfeksiyon Dönemindeki Semptomlarının Dağılımı	47

Tablo 20.	Kontrol Grubundaki Hastaların Takibi Boyunca ve İnfeksiyon Geçiren Hastaların İnfeksiyon Geçirdikleri Dönemde Kullandıkları İlaçlara Göre Dağılımı.....	48
Tablo 21.	Kontrol Grubundaki Hastaların Takibi Boyunca ve Tek Tip İnfeksiyon Geçiren Hastaların İnfeksiyon Geçirdikleri Dönemde Kullandıkları İlaçlara Göre Dağılımı.....	48
Tablo 22.	Bir Kez ve Rekürren AK Geçiren Hastaların Kullandıkları İlaçlara Göre Dağılımı.....	49
Tablo 23.	Birden Fazla ve Farklı İnfeksiyon Geçiren Hastaların İnfeksiyon Geçirdikleri Dönemde Kullandıkları İlaçlara Göre Dağılımı.....	50
Tablo 24.	Kontrol Grubu ve İnfeksiyon Geçiren CH Tanılı Hastaların Lokalizasyon ve Fenotipleri	50
Tablo 25.	Kontrol Grubu ve Tek Tip İnfeksiyon Geçiren CH Tanılı Hastaların Lokalizasyon ve Fenotipleri	51
Tablo 26.	Bir Kez ve Rekürren AK Geçiren CH Tanılı Hastaların Lokalizasyon ve Fenotipleri.....	52
Tablo 27.	Kontrol Grubu ve İnfeksiyon Geçiren ÜK Tanılı Hastaların Tutulum Yerleri.....	52
Tablo 28.	Kontrol Grubu ve Tek Tip İnfeksiyon Geçiren ÜK Tanılı Hastaların Tutulum Yerleri	53
Tablo 29.	Bir Kez ve Rekürren AK Geçiren ÜK Tanılı Hastaların Tutulum Yerleri.....	54
Tablo 30.	AK+CMV Koliti ve AK+CDİ Geçiren ÜK Tanılı Hastaların Tutulum Yerleri.....	54
Tablo 31.	Kontrol Grubu ve İnfeksiyon Geçiren Hastaların Klinik Remisyon, Endoskopik Remisyon, Semptomatik Alevlenme ve Relaps Durumu	56
Tablo 32.	Kontrol Grubu ve Tek Tip İnfeksiyon Geçiren Hastaların Klinik Remisyon, Endoskopik Remisyon, Semptomatik Alevlenme ve Relaps Durumu.....	58
Tablo 33.	Bir Kez ve Rekürren AK Geçiren Hastaların Klinik Remisyon, Endoskopik Remisyon, Semptomatik Alevlenme ve Relaps Durumu.....	60

Tablo 34.	AK+CMV Koliti ve AK+CDİ Geçiren Hastaların Klinik Remisyon, Endoskopik Remisyon, Semptomatik Alevlenme ve Relaps Durumu.....	61
Tablo 35.	Kontrol Grubu ve İnfeksiyon Geçiren Hastaların Steroid Refrakterliği, Konvansiyonel Tedaviye Yanıtsızlığı, Konvansiyonel Tedaviye İntoleransı ve Biyolojik Ajan Başlama Sebebi.....	62
Tablo 36.	Kontrol Grubu ve Tek Tip İnfeksiyon Geçiren Hastaların Steroid Refrakterliği, Konvansiyonel Tedaviye Yanıtsızlığı, Konvansiyonel Tedaviye İntoleransı ve Biyolojik Ajan Başlama Sebebi.....	63
Tablo 37.	Bir Kez ve Rekürren AK Geçiren Hastaların Steroid Refrakterliği. Konvansiyonel Tedaviye Yanıtsızlığı, Konvansiyonel Tedaviye İntoleransı ve Biyolojik Ajan Başlama Sebebi.....	64
Tablo 38.	AK+CMV Koliti ve AK+CDİ Geçiren Hastaların Steroid Refrakterliği, Konvansiyonel Tedaviye Yanıtsızlığı, Konvansiyonel Tedaviye İntoleransı ve Biyolojik Ajan Başlama Sebebi.....	65
Tablo 39.	İnfeksiyon Geçiren Hastaların Laboratuvar Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi	68
Tablo 40.	İnfeksiyon Geçiren Hastaların Laboratuvar Bulgularının Klinik Yansımasının Değerlendirilmesi	71
Tablo 41.	İnfeksiyon Geçiren Hastaların Fekal Kalprotektin Sonuçları	71

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.	Consort Diagramı	34
----------	------------------------	----



1. GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) gastrointestinal sistemin (GİS) inflamasyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır. Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere 2 farklı tipi mevcuttur (1). İBH sıklıkla 2-4. dekatlarda izlenmekle birlikte, her yaşta ortaya çıkabilmektedir (2). Kuzey Amerika'da ÜK insidansı 2.2-19.2/100.000 ve CH insidansı 3.1- 20.2/100.000 iken, Asya ve Orta Doğu'da ise bu hastalıkların insidansı daha düşüktür (5,9,10). Etnik köken, coğrafi faktörler ve yaşam tarzı gibi nedenler hastalık sıklığını etkileyebilmektedir (6). Etiyolojisi çoğunlukla bilinmemekle birlikte genetik, mikrobiyota, çevresel faktörler ve anormal immün yanıtın hastalığın oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir (1).

CH, GİS'in ağızdan anüse kadar her bölümünü etkileyebilen mukozanın transmural inflamatuvar bir hastalığıdır (6). En sık terminal ileum ve ileoçekal bölge tutulmaktadır ve bu tüm hastaların %40'ını oluşturmaktadır. Ayrıca hastaların %30'unda terminal ileum, %25'inde kolon ve %5'inde özefagus, mide ve duodenumu içeren üst GİS tutulumu gözlenmektedir (7). ÜK'de ise kolonda sınırlı, transmural olmayan bir inflamasyon gözlenmektedir (6). Tanı anında hastaların %30-50'sinde rektum veya sigmoid kolonda sınırlı distal kolit, % 20-30'unda sol taraflı kolit ve % 20'sinde ise pankolit izlenmektedir (8).

İBH'li hastalarda gerek mukozal bariyerin bozulması, gerekse immünsüpresif kullanımı nedeniyle infeksiyöz kolit riski artmıştır. Özellikle medikal tedavi altında ortaya çıkan semptomatik alevlenme ile başvuran hastalarda amebik kolit, Clostridium difficile infeksiyonu (CDİ) ve sitomegalovirüs (CMV) koliti öncelikli olarak dışlanmalıdır (16).

Çalışmamızda KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğinde İBH tanısı ile izlenen ve takipleri esnasında amebik kolit, CDİ veya CMV koliti tespit edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar tetkikler, aldığı tedaviler ve yanıt durumlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Böylece, İBH seyrinde ortaya çıkabilecek infeksiyöz durumlar

açısından risk faktörleri belirlenebilecek, bu durumların gelişmemesi için önlemler alınabilecek, erken tanı koyulabilecek ve etkin tedavi uygulanabilecektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

İBH, GİS'in inflamasyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır. CH ve ÜK olmak üzere 2 farklı tipi mevcuttur (1). İBH'de hastalık ilişkili semptomlar, infeksiyonlar, ekstraintestinal bulgular ve komplikasyonlar nedeniyle yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenmektedir (10,11).

2.1.1. Etiyoloji

İBH'nın etiyojisi net olarak bilinmemekle birlikte birkaç risk faktörü tanımlanmıştır (3).

2.1.1.1. Genetik Faktörler

Hastaların yaklaşık %15'inin 1. derece akrabalarında İBH öyküsü mevcuttur (12–14). 1. derece akrabalarda İBH gelişme riski genel popülasyona göre yaklaşık 3-20 kat daha fazladır (14–20).

İBH'nın kalıtsal riskine ilişkin en ilgi uyandıran klinik kanıt ikiz çalışmalarından elde edilmiştir. Monozigotik ikizlerde İBH birlikteliği CH için %50 iken, ÜK için ise %19'dur. Bu çalışmanın sonucuna göre genetik faktörlerin CH'de ÜK'ye göre daha önemli olabileceği öne sürülmüştür (15,21–26).

2.1.1.2. Bağırsak Florası

Yapılan çalışmalarda, İBH'deki çevresel tetikleyicilerin hastalığa neden olmak için bağırsak florasıyla etkileşime girdiği ileri sürülmüştür (12,27,28). İBH'li hastalarda bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğinin azaldığı gösterilmiştir (12,13).

2.1.1.3. İmmünolojik Faktörler

Bazı çalışmalar, İBH'nin mukozal bağışıklık sisteminin bağırsak lümeninde bulunan mikrobiyotaya karşı hem aşırı immün reaktiviteden, hem de yetersiz immün

yanıtlardan kaynakladığını savunmaktadır (29). Bazı çalışmalar ise, epitel hücrelerindeki anormal antijen sunumunun ve intraepitelyal lenfositlerle etkileşimin İBH ile ilişkili olduğunu göstermiştir (29–32). İBH hastalarının lamina proprialarında artmış seviyelerde sitokin üreten inflamatuvar fenotipli miyeloid hücreler izlenmiştir (29,33–36). Ayrıca bu hastaların lenfoid hücrelerinde çok sayıda sitokin salgılandığı tespit edilmiştir (29,37). Anormal immünoregülatör ve inflamatuvar sitokin seviyeleri de İBH ile ilişkili bulunmuştur (29,30,38).

2.1.1.4. Çevresel Faktörler

2.1.1.4.1. Sigara

Sigaranın CH için bir risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen, bu durumun ÜK için geçerli olmadığı ve hatta ÜK gelişiminde koruyucu bir faktör olduğu düşünülmektedir. Nikotin ve/veya sigaradaki diğer toksinler mukozal immün yanıtı, düz kas tonusunu, bağırsak geçirgenliğini ve mikrovaskülariteyi doğrudan etkilemektedir (3,39–41). Sigara ile CH'den kaynaklanan striktür, fistül gibi komplikasyon riski, cerrahi gerekliliği ve rezeksiyon sonrası hastalık nüksü ile ilişkili bulunmuştur (3,40,42,43). Ayrıca hastalık alevlenmesi ve agresif hastalık gelişimi ile de ilişkilendirilmiştir (12,44–46). ÜK'de ise sigara içiminin bir risk faktörü olmadığını ve hatta gelişme riskini azaltabileceği düşünülmektedir (3,40,47). Bir kohort çalışmasında, sigara içenlerde ÜK riskinin hiç sigara içmeyenlerle aynı olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca daha önce sigara içip bırakmış olanlarda, hiç sigara içmeyenlere kıyasla ÜK riskinde artış olduğu gözlenmiştir. Bu risk artışının, sigaranın koruyucu etkisinin azalmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür (3,39). ÜK'de nikotin replasmanının hastalık aktivitesini azaltmadığı gösterilmiş ve bunun sonucunda sigaranın İBH üzerinde nikotinden bağımsız bir etkisinin olabileceği kanaatine varılmıştır (12,48,49).

2.1.1.4.2. Fiziksel aktivite

Fiziksel aktivite, CH riskinde azalma ile ilişkilendirilmişken, ÜK ile ilişkisi bulunamamıştır (3,50,51). Egzersizin kemik mineral yoğunluğunu, immünolojik yanıtı, psikolojik durumu, kilo kaybını ve stres yönetimini düzenleyerek İBH'ya

özgü komplikasyonları önlemeye yardımcı olduğu düşünülmektedir (52). Fakat hastaların özellikle aktif semptom varlığında, egzersiz yapma ve spor aktivitelerine katılma yeteneklerinin azaldığı da bir gerçektir (53–55).

2.1.1.4.3. Diyet

Gıda antijenlerinin İBH'ye neden olan bir immünolojik yanıtı tetiklediği düşünülmektedir (3,56). Şeker, hayvansal yağ ve linoleik asitin aşırı tüketimi İBH gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilirken, yüksek lifli diyet ve narenciye tüketiminin koruyucu bir rol oynadığı düşünülmektedir (57–59). Hayvansal yağ ve çoklu doymamış yağ asitlerinin ÜK ve CH gelişimi ve ÜK nüksüyle ilişkili olduğu bulunmuştur (3,58,60–62). Omega-3 yağ asitleri alımının artırılması ve omega-6 yağ asitleri alımının azaltılması, CH gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (3,63). Ayrıca D vitamini alımının azalmasıyla CH riskinin artmış olduğu tespit edilmiştir (3,64,65). Laktoz intoleransı, CH'de ÜK'ye göre daha sık yaşanan bir durumdur. Özellikle hastalığın atak yaptığı dönemlerde laktoz içeren besinlerden kaçınılmalıdır (66–68). Yüksek miktarda kırmızı et içeren diyetin ÜK hastalarında relaps riskini arttırabileceği gösterilmiştir (62,69).

2.1.1.4.4. Obezite

Obezitenin İBH gelişme riski ile ilişkili olup olmadığı net değildir (3,70,71). İntraabdominal yağ artışı mukozal inflamasyonu artırarak İBH'nin klinik seyrini etkileyebileceği düşünülmektedir (3,72). CH tanısı olan hastalarla yapılan bir çalışmada, anoperineal komplikasyonların obez hastalarda, obez olmayan hastalara göre daha erken ortaya çıktığı gösterilmiştir. Ayrıca obezitenin hastalığın aktifleşmesini ve hastaneye yatış gereksinimini artırdığı tespit edilmiştir (3,73).

2.1.1.4.5. Uyku süresi

Özellikle ÜK hastalarında uyku süresinin hastalık gelişimi ve alevlenmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (3,74,75). 151.871 kadın hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada, günlük 6 saatin altında veya 9 saatin üzerinde uyku süresi bildirilen kadınlarda, günde 7-8 saat olarak bildirilen kadınlara göre daha yüksek ÜK

gelişme riski saptanmıştır. Aksine CH gelişme riskinde ise uyku süresinin etkili olmadığı görülmüştür (3,74,75).

2.1.1.4.6. İnfeksiyonlar

İnfeksiyonların immün yanıtı etkileyerek İBH'nin patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir. Bağırsak lümeninde bulunan bakterilerin intestinal antijenlere karşı olan immün toleransı tetiklediği düşünülmektedir. İBH'nin, daha fazla intralüminal bakteri konsantrasyonuna sahip bağırsak bölgeleri olan terminal ileum ve kolonda çok görülmesi bu düşüncüyü desteklemektedir (3,76,77). Yapılan çalışmalarda, akut gastroenterit ile İBH arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (3,78–80).

CH'de bağırsak geçirgenliğinin artması nedeniyle bakteri ve diğer lümen antijenlerinin mukozadan geçişi kronik inflamasyonun gelişmesine neden olabilmektedir (81–86). Bu hastalıkta bağırsak mikrobiyotasının baskın bakterileri olan Firmicutes ve Bacteroides'de azalma olduğu gösterilmiştir (81,87–90). Ayrıca Bacteroides fragilis'in kolite karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (81,91). Bazı çalışmalarda, CH olanların %37-55'inde E.coli'nin outer membran protein C'sine (anti-OmpC) karşı antikorlar olduğu saptanmıştır (81,92,93). Ek olarak CH hastalarından alınan biyopsilerde ülser, fissür, granülom ve lamina propria da E. coli'ye özgü antijenlerin varlığı da gösterilmiştir (81,94–97). Yapılan başka bir çalışmada ise CH hastalarında anti-inflamatuvar etkisi olduğu bilinen Faecalibacterium prausnitzii'de azalma olduğu tespit edilmiştir (81,98). CH hastalarının %15'inde Epstein Barr virüs (EBV) pozitifliği saptanmıştır (81,99). Ayrıca norovirüs infeksiyonunun İBH semptomlarını şiddetlendirebileceği tespit edilmiştir (81,100,101). Bakteriyofajların, CH patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bakteriyofajlar, mikrobiyal toplulukların stabilizasyonunu bozarak disbiyozu neden olabilmektedirler. CH'de ülser alanlarında, ülser olmayan alanlara göre daha az miktarda bakteriyofaj bulunduğu gösterilmiştir (81,102,103). Ayrıca Candida albicans, saccharomyces cerevisiae antikorlarının (ASCA) üretimini tetikleyerek bağırsak patojeni gibi davranabilir. Mantar spesifik antijenlerine karşı gelişen antikorların immüntoleransı etkileyerek CH gelişmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (81,104,105).

2.1.1.4.7. İlaçlar

2.1.1.4.7.1. Antibiyotikler

Antibiyotik kullanımının İBH etiyojisinde bir predispozan faktör olduğu bilinmektedir (3,106). İBH tanısı almış 7.208 hastayı içeren bir çalışmada, herhangi bir antibiyotik kullanımı olan hastalarda özellikle de çocuklarda CH görölme sıklığının arttığı gösterilmiştir. CH gelişme riskinin penisilin grubu dışındaki tüm antibiyotiklerde özellikle de tetrasiklin, metronidazol ve florokinolonlarla arttığı izlenmiştir (3,107).

2.1.1.4.7.2. Non-Steroida Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Non-steroida anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİİ) İBH gelişme riskini az da olsa artırabileceği düşünülmektedir (3,108–110). Bu ilaçların bağırsak epitel bariyerini siklooksijenaz aracılı bozarak, bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak yüzeyindeki immün hücreler arasındaki etkileşimi değiştirerek ve trombosit agregasyonu, inflamatuvar mediyatörlerin salınımı ve strese karşı mikrovasküler yanıtı etkileyerek CH gelişmesine neden olabileceği düşünülmektedir (3,29). 70.000'den fazla hastayı içeren bir çalışmada, ayda en az 15 gün NSAİİ kullanımının İBH riskini artırdığı gösterilmiştir (3,109). Başka bir çalışmada da ise, yüksek doz non-selektif NSAİİ kullanımının İBH aktivasyonuna neden olduğu bildirilmiştir. COX-2 selektif NSAİİ kullanımının da İBH aktivasyonu yaptığı, fakat non-selektif NSAİİ'lere göre riskin daha az olduğu tespit edilmiştir (3,111–113).

2.1.1.4.7.3. İzotretinoin

Akne vulgaris tedavisinde kullanılan izotretinoin ile İBH arasındaki ilişkisi bazı vakalarda belirtilmiş olmakla birlikte net değildir (3,114,115). İzotretinoin ile tedavi edilen birçok akneli hasta, oral tetrasiklin sınıfı antibiyotiklerle de tedavi edilmiş olması nedeniyle İBH ile arasındaki ilişki kafa karıştırmaktadır (116–118).

2.1.1.4.7.4. Oral Kontraseptifler ve Hormon Replasman Tedavisi

Oral kontraseptifler (OKS) veya hormon replasman tedavisinin (HRT) östrojenin etkisiyle inflamatuvar yanıtı artırdığı düşünülmekle birlikte, bu risk

artışının mekanizması belli değildir (3,119). 75.815 premenopozal kadını içeren 14 çalışmanın meta-analizinde, OKS kullanımının ÜK ve CH riskini arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada OKS kullanımını bırakan hastalarda normal popülasyon riskine geri döndüğü belirtilmiştir (3,120). 108.844 postmenopozal kadınla yapılan başka bir çalışmada ise, HRT'nin ÜK riskini artırırken CH'yi ise etkilemediği gösterilmiştir. Bu çalışmada ÜK gelişme riskinin, HRT kullanım süresinin uzamasıyla arttığı ve tedavi kesilmesinden sonra ise azaldığı tespit edilmiştir (3,121).

2.1.1.4.8. Apendektomi

Bazı çalışmalarda, apendektomi sonrası CH riskinin arttığı saptanmıştır. Ancak bir çalışmada, artmış riskin yeni başlayan CH olan hastalarda yanlış tanı koyulması ile ilgili olduğu öne sürülmüştür (3,122,123). Diğer taraftan apendektominin ÜK gelişme riskini azaltabileceği düşünülmeyle birlikte koruyucu etkinin mekanizması tam olarak net değildir. Apendiksteeki inflamasyonun mukozal immün yanıtı tetikleyerek ÜK gelişimine zemin hazırlayabileceğinden dolayı, inflamasyonlu dokunun vücuttan uzaklaştırılması koruyucu mekanizmayı açıklayabilir (3,124–128).

2.1.1.4.9. Psikolojik Faktörler

Psikososyal faktörler ve İBH gelişme riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar çelişkilidir (3,129–131). Ancak stresin, İBH tanılı hastaların semptomlarının alevlenmesinde enterik sinir sisteminin aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimi yoluyla rol oynadığı düşünülmektedir (132,133).

2.1.1.4.10. Emzirme ve Diğer Perinatal Faktörler

Anne sütü enfeksiyonlara karşı koruyucudur ve GİS'in gelişimine yardımcı olur (134). Yapılan bir çalışmada, anne sütü ile beslenmeyen çocuklarda CH gelişme riskinin arttığı görülmüştür (135).

2.1.2. Epidemiyoloji

2.1.2.1. Yaş

İBH’de tanı yaşı sıklıkla 15-30 yıl olmakla birlikte, her yaşta da gözlenebilmektedir. Bazı çalışmalarda 50-80 yaş arasında 2. bir pik olduğu görülmüştür (3,136,137).

2.1.2.2. Cinsiyet

İBH insidansında cinsiyet açısından önemli bir farklılık görülmemektedir. CH’de hafif bir kadın üstünlüğü olması hormonal faktörlerin hastalığın patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. CH’nin aksine ÜK’de ise hafif bir erkek üstünlüğü mevcuttur (3,138,139).

2.1.2.3. Irk ve Etnik Köken

İBH yahudilerde yahudi olmayanlara göre daha sıktır (3,140,141). Ayrıca siyahlarda beyazlara göre daha azdır (3,142–144). Bu farklılıkların çevresel, yaşam tarzı ve genetik değişikliklerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (3,145).

2.1.2.4. Sosyoekonomik Durum

Yüksek sosyoekonomik durumun İBH riskini artırdığı düşünülmektedir (146,147).

2.1.3. Patofizyoloji

İBH’de genler (predispozisyon), immünite (doku hasar mekanizması) ve mikrobiyota (çevresel stimülus) ile ilgili mekanizmalarla hastalık patogenezi hakkında değerli bilgiler ortaya konulmuştur. Yani genetik olarak doğal immün sistemdeki bir takım anormallikler sonucunda oluşan ve hayatın ilk yıllarında antibiyotik kullanımına bağlı bağırsak mikrobiyota değişiklikleri hayatın ileri dönemlerinde İBH’ye yatkınlığa yol açabilmektedir (148).

İBH’de en önemli inflamatuvar ajanlar bakteriyel antijenler, barsak lümenindeki diyetle alınan antijenler, kolik asit ve sindirim enzimleridir. En fazla

distal ileum ve kolonda bulunan bu tetikleyici etkenler, genetik ve immünolojik zeminde inflamasyonu başlatmaktadır (149). Lüminal mikrobiyal ajanlar mukozaya yerleşir ve mukozal bariyer bozulmasıyla sistemik dolaşıma katılmaları sonucunda intestinal inflamatuvar hücreleri aktif hale getirmektedir. Bakteriyel ürünlerin ve toksinlerin sistemik olarak alımı da ekstraintestinal bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (141,149).

Kronik intestinal inflamasyonda, pro ve antiinflamatuvar regulatuar sitokinlerin dengesizliği ve T Helper (TH) bozukluğu görülür. Tip-1 T helper hücreleri CH, tip-2 T helper hücreleri ise ÜK ile ilişkilidir. Aktive makrofajlar tarafından salgılanan interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktör-*alfa* (TNF- α) ve interferon gama (IFN- γ) gibi inflamatuvar sitokinler, araşidonik asit metabolitleri ve proteazlar gibi mediatörlerin salgılanmasında ve T lenfositlerin aktivasyonunda rol almaktadırlar. Bunun yanında adezyon moleküllerinin artması sonucunda nötrofil, monosit ve lenfositler damar duvarına yapışmakta ve hücre duvarı ile intestinal matrikse doğru göç etmektedir. Kemotaktik moleküller, kemokinler, transforming büyüme faktörü-beta (TGF- β), lökotrien B4 (LTB4) ve trombosit aktive edici faktörde (PAF) inflamatuvar hücre migrasyonuna yardımcı olmaktadır. Salınan sitokinler mast hücrelerini, plazma hücrelerini, lenfokin aktive eden killer hücreleri ve polimorfonükleer lökositleri (PMNL)'i aktive ederek doku hasarını meydana getiren soluble ürünlerin sekrete edilmesine neden olmaktadır (149).

İBH'de B hücre aktivasyonu da izlenmektedir. Hastalarda özellikle perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikorların (p-ANCA) artmış prevalansı bildirilmiştir. Ayrıca ÜK'li hastalarda laktoferrine karşı antikorlar ise %44 oranında saptanmıştır. ÜK'te proinflamatuvar sitokinlerin zararlı etkisinden koruyucu özelliğe sahip olan laktoferrine karşı gelişen antikorlar, konakçı defans mekanizmasını ve lipopolisakkarit nötrolizasyonunu bozarak doku hasarına neden olabileceği düşünülmektedir (149–151).

IL-1, TNF- α ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) intestinal düz kas hücrelerinin ve fibroblastların çoğalmasına yardımcı olarak fibrozis gelişimine neden olmaktadır (149).

2.1.4. Klinik

2.1.4.1. Crohn Hastalığı'nın Klinik Özellikleri

CH, GİS'in ağızdan anüse kadar her yerini etkileyebilen transmural granülatöz kronik inflamasyondur. En sık terminal ileum, ileoçekal bölge, kolon ve perianal bölgede ortaya çıkmaktadır (152).

Semptomların ortaya çıkması sinsi olabilmektedir. Klinik tutulum bölgesine, inflamasyonun şiddetine ve hastalık davranışına göre değişebilmektedir. En sık izlenen semptomlar sağ alt kadranda ağrısı, kronik ishal ve kilo kaybıdır. Kolonik tutulumu olan hastalarda rektal kanama veya kanlı ishal başlıca semptomlardır. Yüksek ateşte septik bir komplikasyondan şüphelenilmelidir. Hastaların yaklaşık 1/3'ü perianal hastalıkla başvurur. Hastaların yaklaşık %50'si tanı konulmadan önce deri, eklem veya göz gibi ekstraintestinal belirtiler ile başvurur. Eritema nodozum ve büyük eklem artriti gibi belirtiler hastalık aktivasyonu ile ilişkiliyken, aksiyel artropatiler ve primer sklerozan kolanjit (PSK) ise hastalık aktivitesinden bağımsızdır (153).

Hastalarının yaklaşık %80'inde genellikle distal ileum olmak üzere ince bağırsak, %50'sinde ileokolit ve %20'sinde kolon tutulumu vardır (154). CH'nin lokalizasyonu ve semptomları tablo 1'de gösterilmiştir (155).

Tablo 1. Crohn Hastalığı'nın Lokalizasyonu ve İlişkili Semptomlar

Lokalizasyon	Semptomlar	Sıklık (%)
İleum ve Kolon	İshal, kramp, karın ağrısı, kilo kaybı	35
Kolon	İshal, rektal kanama, perirektal apse, fistül, perirektal ülser	32
İnce Bağırsak	İshal, kramp, karın ağrısı, kilo kaybı	28
Gastroduodenal	Anoreksi, kilo kaybı, bulantı, kusma	5

Özellikle kramp şeklinde olan karın ağrısı CH'nin yaygın bir belirtisidir. Distal ileum ile sınırlı hastalıkta sıklıkla sağ alt kadranda ağrısı görülmektedir. CH'nin komplikasyonu olan striktürler tekrarlayan karın ağrısı ve ileusa yol açabilmektedir (154).

CH'de ince bağırsak veya kolonda aşırı sıvı salgılanması ve sıvı emiliminin bozulması, safra tuzu malabsorpsiyonu, safra tuzlarının kaybına bağlı steatore ve enteroenterik fistüller nedeniyle kronik ishal yaygın olarak izlenmektedir. Hastaların çoğunda dışkıda mikroskopik düzeyde kan izlenmektedir. Kolon tutulumu olan hastalarda kanlı dışkılama gözlenebilmektedir (154,156).

Hastalarda oral alımın azalması ve emilimin bozulması sonucu kilo kaybı gözlenmektedir. Ayrıca apse ve perforasyon gibi komplikasyonlar da ateş izlenmektedir.

CH'de ortaya çıkan transmural inflamasyon sonucu sinüs traktı ve fistüller ortaya çıkabilmektedir. Fistüller tutulan bağırsak segmenti ve komşu alana bağlı olarak enteroenterik, enterovezikal, retroperitoneal, enterovajinal ve enterokütanöz olarak adlandırılmaktadır. CH'de hastalarının yaklaşık %40'ında perianal hastalık gözlenmektedir. Perianal fistülü olan hastalarda ağrı ve akıntı izlenebilmektedir. Bazı sinüs traktları abse ve flegmona yol açarak ateş, karın ağrısı ve hassasiyetin izlendiği akut lokalize peritonite neden olabilmektedir (154).

Oral tutulumda aftöz ülserler, ağızda ve diş etlerinde ağrı; özofagus tutulumunda odinofaji, disfaji; gastroduodenal tutulumda ise üst karın ağrısı, bulantı ve kusma görülebilmektedir. İnce bağırsak tutulumlu ve safra tuzu malabsorpsiyonu olan hastalarda steatore izlenebilmektedir. Bunun sonucunda da protein malabsorpsiyonu, hipokalsemi, vitamin eksikliği ve metabolik kemik hastalığı ortaya çıkabilmektedir (154,157).

CH için tanı yaşı, hastalığın yeri ve hastalık davranışı baz alınarak Montreal sınıflandırması geliştirilmiştir. Montreal sınıflandırması tablo 2'de gösterilmiştir (154,158).

Tablo 2. Crohn Hastalığı İçin Montreal Sınıflandırması

Tanı Yaşı
A1: <16 yaş
A2: 17-40 yaş
A3: >40 yaş
Tutulum Yeri
L1: İleal
L2: Kolonik
L3: İleokolonik
L4: İzole Üst Hastalık *
Davranış
B1: Striktüre ve penetre edici olmayan
B2: Striktüre edici
B3: Penetre edici
p : Perianal hastalık
* L4, eşlik eden üst gastrointestinal hastalık mevcut olduğunda L1-L3'e eklenebilir.
"p", eşlik eden perianal hastalık mevcut olduğunda B1-B3'e eklenir.

CH'nin hastalık aktivitesini tespit etmek için Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) ve CDAI'nın basitleştirilmiş bir türevi olan Harvey-Bradshaw İndeksi (HBI) kullanılmaktadır (Tablo 3, 4) (159).

Tablo 3. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI)

Klinik veya Laboratuvar Değişkenler	Faktör Ağırlık Katsayısı
7 gün boyunca her gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	x2
7 gün boyunca her gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arasında değerlendirilerek)	x5
7 gün boyunca her gün genel iyilik hali (0:iyi; 4:çok kötü)	x7
Komplikasyon sıklığı	x20
İshal nedeni ile loperamid veya opioid alımı	x30
Abdominal kitle varlığı (0:yok; 2:şüpheli; 5:kesin)	x10
Hematokrit (erkek için <%47, kadın için <%42)	x6
Hasta kilosundaki standart sapma	x1

CDAI'da saptanan puanlar klinik değerlendirmede kullanılmaktadır.

- Klinik remisyon (CDAI<150): Bu hastalar sıklıkla asemptomatiktir. Kendiliğinden veya medikal ve cerrahi tedaviden sonra gelişebilmektedir. Glukokortikoid gereksinimi olan asemptomatik hastalar remisyondan ziyade "steroid bağımlı" olarak adlandırılmaktadır.

- Hafif CH (CDAI 150-220): Bu hastaların oral alımları normal olup, kilo kaybı %10'un altındadır. Ateş, taşikardi, abdominal hassasiyet gibi sistemik hastalık semptomları ve obstrüksiyon bulguları yoktur.
- Orta-şiddetli CH (CDAI 220-450): Bu hastaların tedavisinde başarısızlık izlenmektedir. Ateş, kilo kaybı, karın ağrısı, bulantı, kusma veya anemi gibi belirgin semptomları mevcuttur.
- Şiddetli fulminan hastalık (CDAI>450): Bu hastaların glukokortikoidlere veya biyolojik ajanlara (infliksimab, adalimumab, sertolizumab pegol, natalizumab, vedolizumab veya ustekinumab) rağmen kalıcı semptomları bulunmaktadır. Yüksek ateş, kusma, obstrüksiyon, peritoneal bulgular, kaşeksi veya apse bulguları mevcuttur (160).

Tablo 4. Harvey-Bradshaw İndeksi (HBI)

Genel iyilik hali (0: çok iyi; 1: ortalamanın biraz altında; 2: kötü; 3: çok kötü; 4: berbat)
Karın ağrısı (0: yok; 1: hafif; 2: ortalama; 3: ciddi)
Günlük sıvı dışkılama sayısı
Abdominal kitle (0: yok; 1: şüpheli; 2: kesin; 3: belirgin, gergin)
Komplikasyonların herbiri için 1 puan

Uzun süredir devam eden CH hastalarında bulantı, kusma, kramp, karın ağrısı, gaz veya gaita çıkaramama şikayetleri ile başvurduğunda ince bağırsak tıkanıklığı, peritonit ya da perforasyon akla gelmelidir. Bu durum darlık, üst üste inflamasyon nedeniyle gelişen stenotik bir alan, enterokolit veya daha önce ameliyat geçirmiş hastalarda bağırsak adezyonlarından kaynaklanabilir. Fizik muayenede karında ele gelen kitle ve ateşi olan hastalarda apse akla gelmelidir. Aynı zamanda İBH olan hastalar venöz tromboembolizm ve pulmoner emboli açısından yüksek risk altındadır (161–163).

2.1.4.2. Ülseratif Kolit'in Klinik Özellikleri

ÜK kolonun mukozal tabakasıyla sınırlı, tekrarlayan inflamasyon epizodları ile karakterize inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. Genellikle aralıksız bir şekilde

rektum tutulmakta ve kolonun diğer kısımlarını da kapsayacak şekilde proksimale doğru yayılmaktadır (164).

ÜK, tutulum yerine göre sınıflandırılmaktadır (165):

- Ülseratif proktit: Genellikle anal sınırın 15 ile 20 cm proksimalinde ve rektosigmoid bileşkenin distalinde uzanan rektumla sınırlı tutulum
- Proktosigmoidit: Rektum ve sigmoid kolonla sınırlı ve inen kolonu içermeyen tutulum
- Distal tutulumlu kolit: Splenik fleksuraya kadar olan tutulum
- Yaygın kolit: Splenik fleksuranın proksimaline (veya anal sınırdan 60 cm ötesine) uzanan tutulum
- Pankolit: Tüm kolon tutulumu

Semptomların başlangıcı genellikle kademelidir ve birkaç hafta içinde ilerleyebilmektedir. ÜK'li hastaların başvuru nedeni genellikle kanlı ishaldir. Ayrıca kolik tarzında karın ağrısı, rektal kanama, acilen dışkılama hissi, tenesmus ve gaita inkontinansı da izlenebilmektedir. Distal tutulumlu ÜK'li hastalarda kabızlık görülebilmektedir. ÜK'li hastalarda ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar da izlenmektedir. (164,166).

ÜK şiddetini değerlendirmek için Montreal sınıflandırması ve Truelove-Witts indeksi kullanılmaktadır (Tablo 5, 6) (158,167).

Tablo 5. Ülseratif Kolit İçin Montreal Sınıflandırması

Tip	Anatomi
E1	Ülseratif proktit Tutulum rektumla sınırlıdır (inflamasyon rektosigmoid bileşkenin distalindedir)
E2	Sol taraflı ÜK (distal ÜK) Tutulum splenik fleksuranın distalindeki kolorektumun bir kısmı ile sınırlıdır
E3	Yaygın ÜK (pankolit) Tutulum splenik fleksuranın proksimaline uzanır

ÜK: Ülseratif kolit

- Hafif şiddetli hastalık: Bu hastalarda günde 4 kez veya daha az dışkılama görülmektedir. İshal kanlı ya da kansızdır. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) normaldir. Hafif krampı ağrı, tenesmus ve kabızlık dönemleri olabilmekte, ancak şiddetli karın ağrısı, aşırı kanama, ateş ve kilo kaybı genellikle görülmemektedir. Hastaların fizik muayeneleri genellikle normaldir.
- Orta şiddetli hastalık: Bu hastalarda cıvık, günde 4 kezden fazla olan kanlı dışkılama görülmektedir. Karın ağrısı şiddetli değildir. Hastaların oral alımı genellikle iyidir. Kilo kaybı genellikle görülmemektedir.
- Şiddetli hastalık: Bu hastalarda şiddetli kramplarla birlikte olan günde 6 kez veya daha fazla kanlı dışkılama görülmektedir. Ateş (sıcaklık $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$), taşikardi (90 atım/dakika), anemi (hemoglobin $< 10.5\text{ g/dL}$) veya yüksek ESR ($\geq 30\text{ mm/saat}$) görülebilmektedir. Ayrıca hastalarda hızlı kilo kaybı izlenebilmektedir.

ÜK'li hastaların çoğu hafif şiddetli iken, yaklaşık %27'si orta şiddetli ve %1'i şiddetli hastalıktır (164,168).

ÜK için günümüzde klinik hastalık aktivite indeksi olarak Truelove-Witts indeksi de yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 6) (167).

Tablo 6. Truelove-Witts Kriterleri

Ağır
Dışkılama: İshal günde altı veya daha fazla ve kanlı
Ateş: Ortalama akşam ısı $> 37.5^{\circ}\text{C}$ veya gün içinde en az iki gün herhangi bir zamanda $> 37.7^{\circ}\text{C}$
Taşikardi: Nabız sayısı $> 90/\text{dakika}$
Anemi: Hemoglobin $< 7.5\text{ g/dl}$ ya da son zamanlarda transfüzyon gerektirecek anemi
Sedimentasyon hızı: $> 30\text{ mm/saat}$
Hafif
Dışkılama: Hafif ishal, günde 4 kez veya daha az, çok az miktarda kanlı
Ateş: Yok
Taşikardi: Yok
Anemi: Hafif derecede
Sedimentasyon hızı: $< 30\text{ mm/saat}$
Orta
Ağır ve hafif hastalık kriterleri arasındaki bulguları içeren hastalar

Mayo skorlama sistemi, hastalık şiddetini belirlemede ve tedavi sırasında hastaları izlemede kullanılmaktadır (169,170) (tablo 7).

Tablo 7. Mayo Skorlama Sistemi

Mayo index	0	1	2	3
Defekasyon sıklığı	Normal	Normalden 1-2/gün fazla	Normalden 3-4/gün fazla	Normalden 5/gün fazla
Rektal kanama	Yok	İnce çizgilenme	Aşıkır	Çoğunluğu kan
Mukoza	Normal	Hafif frajil	Orta dereceli frajil	Spontan kanama
Değerlendirme	Normal	Hafif	Orta	Ciddi

ÜK hastalarının % 10'unda şiddetli rektal kanama görülebilmektedir. Nadir de olsa günde 10'dan fazla dışkılama, sürekli kanama, karın ağrısı, şişkinlik, ateş ve anoreksi gibi şiddetli toksik semptomların izlendiği fulminan kolit gelişebilmektedir. Ayrıca inflamasyonun kolon mukozasının ilerisine geçtiğinde, toksik megakolon gelişme riski mevcuttur. Bu durumda sistemik toksik semptomlarla birlikte kolon çapı ≥ 6 cm veya çekum çapı ≥ 9 cm saptanmaktadır (164,171). CMV gibi infeksiyonlar toksik megakolon gelişmesini hızlandırabilmektedir (172,173). Sıklıkla toksik megakolonun sonucunda perforasyon izlenmektedir. Perforasyonun eşlik ettiği peritonit durumunda ise mortalite oranı %50'dir (172,174).

2.1.5. Ekstraintestinal Bulgular

İBH'li hastaların ilk başvuru anında %10'undan daha azında, hastalığın herhangi bir döneminde ise %25'inde ekstraintestinal bulgular izlenmektedir (164,175).

2.1.5.1. Kas İskelet Sistem

Artrit, İBH'de görülen en sık ekstraintestinal bulgudur (164). Hastaların yaklaşık %20'sinde büyük eklemleri etkileyen artrit izlenmektedir. Sakroiliit veya ankilozan spondilit gibi aksiyel sistemi etkileyen durumlar da gözlenebilmektedir (154). CH hastalardaki sakroileit CARD15 genindeki polimorfizmle ilişkilidir (176). Ayrıca hastalarda malabsorbsiyon ve özellikle kortikosteroid kullanımı nedeniyle

osteoporoz, osteopeni ve osteonekroz da izlenmektedir (164). Ayrıca, uzun süreli glukokortikoid kullanımı avasküler osteonekroza da neden olabilmektedir (177).

2.1.5.2. Göz Bulguları

İBH hastalarının yaklaşık %5'inde üveit, irit ve episklerit gibi göz bulguları ortaya çıkmaktadır. Etkilenen hastalar asemptomatik olabilmekte veya gözlerde yanma, kaşıntı veya kızarıklık şikayetleri görülebilmektedir (154,164). En yaygın oküler bulgu olan episklerit hastalık aktivasyonu ile ilişkiliyken, sklerit ise ilişkili değildir (178,179). Üveit İBH'li hastaların yaklaşık % 0.5-3'ünde görülmektedir. Üveit aksiyel ve/veya periferik artrit ile ilişkili olabilmektedir (179,180).

2.1.5.3. Cilt Bulguları

Cilt bulguları İBH'li hastaların yaklaşık %10'unda görülmektedir. Bu hastalarda cilt bulguları olarak özellikle eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum izlenmektedir (154). Eritema nodozum ÜK'li hastalarda %3, CH'li hastalarda %8 oranında tespit edilmektedir (181–183). Piyoderma gangrenosum ise hastaların yaklaşık %0.75'inde mevcuttur (179,181,184). Eritema nodozum hastalık aktivitesiyle paralellik gösterirken, piyoderma gangrenozum ise genellikle hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir (179,185).

2.1.5.4. Hepatobilier Sistem Bulguları

İBH ile primer sklerozan kolanjit (PSK), yağlı karaciğer ve otoimmün karaciğer hastalığı arasında ilişki saptanmıştır. PSK olan hastalar genellikle asemptomatiktir ve yalnızca serum alkalin fosfataz (ALP) seviyeleri yükselmektedir. Fakat bazı hastalarda yorgunluk, kaşıntı, ateş, titreme, gece terlemeleri ve sağ üst kadranda ağrısı gibi semptomlar izlenmektedir (164). PSK'li hastalarda ÜK görülme olasılığı %90 iken, ÜK'li hastalarda ise PSK görülme sıklığı %5'tir. CH hastalarında ise PSK daha az sıklıkta izlenmektedir (186). Bazı çalışmalarda, ÜK ile birlikte PSK olan hastalarda pankolitinin daha yaygın olduğu saptanmıştır (187,188). CH olan hastalarda hepatobilier bozukluklar genellikle kullanılan ilaçlarla ilişkilendirilmektedir (154). İBH tanılı hastaların %30'unda anormal karaciğer fonksiyon testleri görülmektedir (189,190). İBH'de ayrıca hepatosteatoz,

kolelitiazis, perikolanjit, granülatöz hepatit, hepatik amiloidoz, karaciğer apsesi, pankreatit ve primer biliyer siroz da görülebilmektedir (189).

2.1.5.5. Sekonder amiloidoz

İBH'li hastalarda nadir izlenen amiloidoz, böbrek ve diğer organ yetmezliklerine yol açabilmektedir (154,191).

2.1.5.6. Böbrek taşları

İBH'li hastalarda kalsiyum oksalat ve ürik asit taşları görülebilmektedir (154,192).

2.1.5.7. Tromboembolizm

İBH'li hastalarda, venöz ya da arteriyel tromboembolizm görülebilmektedir (164). Şiddetli İBH ile hastaneye yatırılan hastalarda tromboembolizm riskini azaltmak için venöz tromboembolizm profilaksisi uygulanması önerilmektedir (193–196).

2.1.5.8. Pulmoner tutulum

İBH ile ilişkili pulmoner komplikasyonlar nadir olarak görülmektedir. Hava yolu inflamasyonu, parankimal akciğer hastalığı, serozit, tromboembolik hastalık, bronşektazi, kronik bronşit, interstisyel akciğer hastalığı, organize pnömoni, bronşiyolit obliterans, sarkoidoz, nekrobiyotik akciğer nodülleri ve eozinofili sendromlu pulmoner infiltratlar görülebilmektedir (154,164). Bu tutulumlar genellikle altta yatan hastalık ile ilgili olmakla birlikte sülfasalazin, 5-aminosalisilik asit, metotreksat, azatiyoprin, anti-TNF ajanları ve ustekinumab gibi bazı ilaçların kullanımıyla da görülebilmektedir (197).

2.1.6. Endoskopik Bulgular

2.1.6.1. CH'de Endoskopik Bulgular

CH'de izlenen spesifik endoskopik bulgular aftöz ülserler, kaldırım taşı görünümü ve kesintili lezyonlardır (198,199). ÜK'de her zaman rektum tutulmasına

rağmen, CH'de ise sol kolon ve rektum tutulumu nadirdir. Terminal ileumun izole tutulumu özellikle CH'de tespit edilmektedir. ÜK'de etkilenen dokunun bitişiğinde vaskülaritede azalma ve frajilite görülürken, CH'de ise normal vaskülarite izlenmektedir (198).

CH'de endoskopik lezyonların şiddetinin değerlendirilmesi için kullanılan skorlama sistemleri CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) ve SES-CD (Simple endoscopic score for Crohn's disease)'dir (198,200,201) (Tablo 8,9).

Tablo 8. CDEIS Skorlama Sistemi

Değişkenler	Rektum	Sigmoid ve sol kolon	Transvers kolon	Sağ kolon	İleum	Toplam
Derin ülser (0: Ülser yok, 12: Var)	0 veya 12	0 veya 12	0 veya 12	0 veya 12	0 veya 12	Toplam 1
Yüzeyel ülser (0: Ülser yok, 6: Var)	0 veya 6	0 veya 6	0 veya 6	0 veya 6	0 veya 6	Toplam 2
Ülser yüzeyi (0-10 cm)	0 - 10	0 - 10	0 - 10	0 - 10	0 - 10	Toplam 3
Lezyon yüzeyi (0-10 cm)	0 - 10	0 - 10	0 - 10	0 - 10	0 - 10	Toplam 4
Toplam 1 + Toplam 2 + Toplam 3 + Toplam 4 = Toplam A						
Tutulan segment sayısı (1-5) n						
Toplam A/n = Toplam B						
Herhangi bir segmentte ülsere stenoz (3 puan ekle) = Toplam C						
Herhangi bir segmentte ülsersiz stenoz (3 puan ekle) = Toplam D						
TOPLAM B + C + D = CDEIS						

Tablo 9. SES-CD Skorlama Sistemi

Değişkenler	0	1	2	3
Ülser varlığı ve büyüklüğü	Yok	Aftöz ülser (<0.5cm)	Büyük ülser (0.5-2cm)	Çok büyük ülser (>2cm)
Ülsere yüzeyin genişliği	Yok	<%10	%10-30	>%30
Etkilenen yüzeyin genişliği	Yok	<%50	%50-75	>%75
Darlığın bulunması ve tipi	Yok	Tek, geçilebilir	Multiple, geçilebilir	Geçilemeyen

2.1.6.2. ÜK'de Endoskopik Bulgular

ÜK'de endoskopik bulgular kesintisiz bir şekilde rektal bölgeden proksimale doğrudur. Eritem, ödem, granüler görünüm, spontan kanama, psödopolip, erozyon ve ülser lezyonlar izlenmektedir. Endoskopideki granüler görünüm, zımpara kağıdı görünümüne neden olmaktadır. Psödopolipler ÜK'de yaklaşık %20 oranında görülmektedir (199). Backwash ileiti ÜK'li hastalarda distal ileumda inflamasyon olarak tanımlanmaktadır (202).

ÜK'de endoskopik lezyonların şiddetinin değerlendirilmesi için kullanılan skorlama sistemleri sıklıkla Mayo endoskopik aktivite skorudur (169,198) (Tablo 7).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

İBH'de laboratuvar bulguları tanı koydurucu olmamakla birlikte, hastalık seyrini ve komplikasyonları değerlendirmek için önemlidir. Şüphelenilen hastalarda tam kan sayımı, serum elektrolitleri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer enzimleri, plazma glukoz seviyesi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), serum demir ve B12 seviyesi çalışılmalıdır. CRP ayırıcı tanı ve hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılmaktadır (203,204). Diyaresi olan hastalarda gaita kültürü, gaitada parazit ve CD toksini çalışılmalıdır.

İBH tanısı için fekal kalprotektin (FK) veya laktoferrin testleri rutin olarak kullanılmaz, fakat bu testler hastaları fonksiyonel bağırsak hastalığı (FBH) gibi durumlardan ayırmaya yardımcı olabilmektedir (154). Bir meta-analizde, dışkıda kalprotektinin yüksekliğinin İBH'li hastaları saptamak için duyarlılığının %93 ve özgüllüğünün ise %96 olduğu gösterilmiştir (205). Sonuç olarak klinik remisyonda olan hastalarda alevlenme semptomları mevcutsa dışkıda kalprotektin ölçülmesi önerilmektedir (154).

PSK'nin eşlik ettiği ÜK'li hastalarda serum alkalen fosfataz (ALP) düzeyinde yükselme olabilmektedir (164). Ayrıca perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikorlar (p-ANCA) da ÜK'li hastalarda pozitif olabilmektedir (206,207).

2.1.8. Radyolojik Bulgular

2.1.8.1. CH'de Radyolojik Bulgular

CH'den şüphelenilen hastalarda tanıda ince bağırsağın çoğuna endoskopi ile ulaşamadığından dolayı ince bağırsak görüntülemesi yapılması önerilmektedir. Manyetik rezonans enterografi (MRE) inflamasyon, komplikasyon, hastalık dağılımı ve yaygınlığını göstermek için tercih edilmektedir (154). Bağırsak duvarında kalınlaşma, hiperintensite ve mukozal lezyonlar inflamasyon bulguları olup, CH ile ilişkili inflamasyon MRE ile %90 duyarlılıkta saptanmaktadır (208,209). Bilgisayarlı tomografi enterografi (BTE) de ince bağırsak inflamasyon ve komplikasyonlarını göstermede yaklaşık %90 duyarlılığa sahiptir (210,211). Günümüzde baryumlu grafi sık kullanılmamakla birlikte, CH'de nodülerite ve ülserasyon sonucu lümen daralması, ip işareti, kaldırım taşı görünümü, fistül, apse ve bağırsak duvarı kalınlaşması görülebilmektedir. Duodenumun antral ve segmental daralması gastroduodenal CH'ni düşündürmektedir (154).

2.1.8.2. ÜK'de Radyolojik Bulgular

ÜK tanısı için abdominal görüntüleme yöntemleri gerekli olmamakla birlikte, kolit semptomları ile başvuran hastalarda yapılabilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) ile bağırsak duvarında kalınlaşma görülmektedir. Baryumlu grafide, mikröülserasyonların üst üste binmesiyle noktalı baryum koleksiyonları ve diffüz retiküler patern izlenebilmektedir. Daha şiddetli hastalıkta, sivri uçlu yaka düğmesi ülserleri, kolonda kısalma, haustra kaybı, lümende daralma, psödopolipler ve ipliksi polipler görülebilmektedir. Fakat şiddetli hastalıkta ileus tetiklenebileceğinden dolayı baryumlu grafiden kaçınılmalıdır. Doppler ultrasonografide (USG) aktif ÜK'li hastalarda kalınlaşmış bir hipoekoik mukozal tabaka ve transmural kalınlaşma görülebilmektedir (164).

2.1.9. Tedavi

2.1.9.1. Medikal tedavi

2.1.9.1.1. 5-ASA (5-amino salisilik asit) Ajanları

İBH'nin tedavisinde oral 5-ASA seçimi endikasyon, tutulum bölgesi, hasta tercihi ve ilaç uyumuna göre belirlenmektedir. Unkonjuge 5-ASA (mesalamin) jejunumda hızla emilmekte ve yalnızca %20'si terminal ileum ve kolona ulaşmaktadır. Bu nedenle kolona iletimi artırmak için farklı 5-ASA bileşikleri üretilmiştir. Asacol mesalaminin enterik kaplı bir şeklidir ve pH>7'nin üzerinde serbest kalmaktadır. Pentasa ise kapsülün midede dağılması sonrası ince barsaktan kolona kadar tüm gastrointestinal traktüse yayılan mesalamin çeşididir. Bu ilaçların peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gama) gen ekspresyonunu indükleyerek ve nuclear factor-kappa B (NFκB) ve toll like reseptörlerin (TLR) aktivasyonunu baskılayarak anti-inflamatuvar etkilerini gösterdikleri bildirilmiştir (212). 5-ASA'lar proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, TNF-α, IL-2, IL-8 ve NFκB'nin biyolojik işlevlerini inhibe etmektedir. 5-ASA, araşidonik asit metabolizmasında siklooksijenaz ve lipoksijenaz enzimlerini inhibe ederek proinflamatuvar prostaglandinlerin ve lökotrienlerin üretilmesini de önlemektedir. Ayrıca bağırsak mukozasında serbest radikal temizleyici ve antioksidan olarak da görev yapmaktadır (213–215). 5-ASA lenfosit DNA sentezini ve in vitro hücre döngüsü ilerlemesini de inhibe ederek immünsüpresif etki de göstermektedir. Ek olarak PMNL ve makrofaj fonksiyonları olan kemotaksis, fagositoz ve adezyonunu azaltmaktadır (216).

5-ASA ajanları, hafif ve orta şiddetteki ÜK ve CH'de kullanılan temel tedavi ajanlarıdır. Bu ajanlar ÜK ve CH'de remisyonun sağlanmasında ve ÜK'de remisyonun idamesinde kullanılmaktadır. 5-ASA ajanları daha çok bağırsakta sınırlı kaldıklarından dolayı sistemik toksisite azdır. Hafif ve orta şiddette İBH'li hastaların %50-75 kadarı 2 g/gün 5-ASA ile tedavi edildiğinde düzelmektedir. Daha şiddetli semptomları olan veya başlangıçta yanıt vermeyenlerde daha yüksek dozlara çıkılabilir. Hafif-orta şiddetli distal ÜK ve CH'de topikal mesalamin lavmanları etkilidir. Splenik fleksuraya kadar distal koliti olan ÜK hastalarının %80'inde klinik yanıt alınmaktadır (9,217).

2.1.9.1.2. Glukokortikoidler

Orta ve ağır şiddetteki ÜK hastalarının çoğunda oral veya parenteral glukokortikoidler etkilidir. 5-ASA tedavisine yanıt vermeyen ÜK'de prednizon genellikle 40-60 mg/gün dozunda başlanması önerilmektedir. Parenteral glukokortikoidler intravenöz hidrokortizon 300 mg/gün veya metilprednizolon 40-60 mg/gün dozlarında uygulanabilmektedir. Distal kolitte topikal olarak kullanılan glukokortikoidler yararlı olmakla birlikte, distal ÜK tedavisinde topikal 5-ASA tedavisi topikal steroid tedavisinden daha etkilidir.

Glukokortikoidler orta ve ağır şiddetteki CH'nin tedavisinde de etkilidir. İleokolonik CH'de kontrollü ileum salınımlı budesonid hem daha az yan etki göstermekte hem de prednizona eşdeğer etkinlik göstermektedir. Budesonid 9 mg/gün dozunda 2-3 ay kullanılır, sonra azaltılır. Glukokortikoidlerin İBH'nin idame tedavisinde kullanılması önerilmez. Klinik remisyon sağlandığında kliniğe göre hızı haftada 5 mg'dan fazla olmayacak şekilde, yavaş yavaş 4-5 hafta içinde 20 mg/gün dozuna kadar azaltılmalı ve aylar içinde tamamen kesilmelidir. Bu ilaçların ödem, abdominal stria, hiperglisemi, katarakt, osteonekroz, miyopati, emosyonel bozukluklar ve kesilme semptomları gibi çok sayıda yan etkileri mevcuttur (9,217).

2.1.9.1.3. Antibiyotikler

Antibiyotiklerin ÜK tedavisinde genellikle rolü yoktur. Kolektomi ve ileal poş anal anastomozdan (İPAA) sonra izlenebilen poşit genellikle metronidazol veya siprofloksasin ile tedavi edilmektedir. Metronidazol veya siprofloksasin aktif inflamatuvar, fistüllü ve perianal CH'de etkilidir ve ileal rezeksiyon sonrası rekürrensi önleyebilmektedir. En sık görülen yan etkileri bulantı, ağızda metalik tat ve disülfiram benzeri reaksiyondur (217).

2.1.9.1.4. Azatiopürin ve 6-Merkaptopürin

Azatiopürin ve 6-merkaptopürin (6-MP) glukokortikoide bağımlı İBH hastalarının tedavisinde sıklıkla kullanılan pürin analoglarıdır. Azatiopürin hızla emilerek 6-MP'e, o da metabolize edilerek aktif son ürün olan ve pürin ribonükleotid sentezinin ve hücre proliferasyonunun bir inhibitörü olan tiinosinik asite çevrilir. Bu

ilaçlar immün yanıtı inhibe ederek etki etmektedirler (217). Tedavinin etkisine kadar geçen süre ortalama 3 aydır (218). Bu immünmodülatör ilaçların ÜK ve CH'nin idame tedavisinde ve CH'de görülen aktif perianal hastalık ve fistüllerin iyileştirilmesindeki rolleri önemlidir. Ayrıca 6-MP ve azatiopürin CH'nin postoperatif profilaksisinde de etkilidir. Bu ilaçları kullanan hastaların %3-4'ünde pankreatit gelişebilmektedir. Ayrıca lenfoma riski dört kat artmıştır (217).

2.1.9.1.5. Metotreksat

Metotreksat (MTX) dihidrofolat redüktazı inhibe ederek DNA sentezini bozmaktadır. Ayrıca IL-1 yapımını azaltarak anti-inflamatuvar etki göstermektedir. MTX kortikosteroide yanıt vermeyen CH hastalarında kullanılabilir. Yan etkileri lökopeni ve hepatik fibrozistir. Hipersensitivite pnömonisi tedavinin nadir fakat ciddi komplikasyonudur. MTX'in ÜK'de remisyonun sürdürülmesinde ise rolü yoktur (9,217).

2.1.9.1.6. Siklosporin

Siklosporin hücrel ve humoral immün sistem üzerine inhibitör etki gösteren kalsinörin inhibitörüdür. T-helper lenfositler yoluyla IL-2'nin yapımını inhibe eder. Siklosporin ile glukokortikoidlere refrakter şiddetli ÜK'li hastaların %82'sinde yanıt alındığı gösterilmiştir (217).

2.1.9.1.7. Anti-TNF İlaçlar

TNF-alfa'nın İBH'de meydana gelen immün düzensizlik ile doğrudan ilişkili olabileceği gösterildikten sonra infliksimab, adalimumab, certolizumab pegol ve golimumab gibi TNF-alfa inhibitörlerinin hastalık tedavisinde kullanılması hız kazanmıştır (219). İnfliksimab TNF- α 'ya karşı kimerik fare-insan monoklonal antikor olup konvansiyonel tedaviye dirençli orta-şiddetli CH'de etkilidir. İnfliksimab, refrakter perianal ve enterokütanöz fistülü olan CH'li hastalarda da kullanılmaktadır. Refrakter hastaların yaklaşık %65'inde yanıt izlenmektedir (217,220). İnfliksimab ÜK'de ise, konvansiyonel tedavilerin etkisiz kaldığı durumlarda genel olarak üçüncü sıra tedavi olarak kullanılmaktadır (167).

Adalimumab, yalnızca insan peptit sekansları içeren ve subkütan olarak enjekte edilen bir rekombinan insan monoklonal IgG1 antikorudur. İnfliksimabın etkisine benzer bir etki mekanizması olmakla birlikte, immünojenitesi ve antikor oluşumu daha düşüktür (167,217). Başlangıç dozu ilk hafta 160 mg sc, ikinci hafta 80 mg sc ve sonrasında idame için dört haftada bir 40 mg sc uygulanması önerilmektedir (219,221,222). Yapılan çalışmalarda, adalimumabın infliksimaba yanıtı kaybetmiş ve fistülü olan CH hastalarında remisyonun sağlanması ve devam ettirilmesinde etkili olduğu görülmüştür (223). Orta ve şiddetli ÜK'de ise konvansiyonel ve diğer anti-TNF'lere refrakter hastalarda remisyonun sağlanması ve devamında etkili bulunmuştur (167).

Certolizumab pegol, bir anti-TNF antikorunun pegile edilmiş Fab parçasıdır. Diğer monoklonal antikorlarda olan Fc parçası olmadığından antikor bağımlı hücrel sitotoksisteye neden olmaz (167,217). Certolizumab pegol, infliksimab veya adalimumaba yanıtı kaybeden veya intolerans gösteren CH'li hastalarda 2. veya 3. basamak anti-TNF ilaç olarak kullanılmaktadır (161).

Golimumab tam insan anti-TNF antikoru olup ABD'de refrakter ÜK için indüksiyon ve idame tedavisinde kullanılmaktadır. Golimumab, adalimumaba göre daha uzun bir yarı ömre sahiptir. Başlangıçta subkutan 200 mg, ardından ikinci haftada 100 mg ve ardından kiloya göre idame tedavisi önerilmektedir (167,219,224).

2.1.9.1.8. Anti-IL12/IL23 İnhibitörleri

Ustekinumab interlökin IL-12 ve IL-23 aktivitesini bloke eden monoklonal bir antikordur. Daha önce biyolojik ajan kullanılamayan veya konvansiyonel tedaviye yanıtız orta ila şiddetli CH'lı hastalarda kullanılmaktadır (161,225,226). Ustekinumab ile indüksiyon tedavisi, kiloya göre intravenöz olarak verilmektedir. İdame dozu sekiz haftada bir subkutan 90 mg'dır. Yaygın yan etkileri enfeksiyon ve nazofarenjitir (161).

2.1.9.1.9. Anti-integrin İnhibitörleri

Natalizumab, selektif olarak barsak ve beyine lökosit geçişine katılan alfa-4-integrinlere karşı insanlaştırılmış monoklonal immünglobulin IgG4 antikorudur. Konvansiyonel tedavilere refrakter olan orta-şiddetli CH'nin tedavisinde nadiren kullanılmaktadır. Progresif multifokal lökoensefalopatiye (PML) yol açan santral sinir sistemi enfeksiyonu riskini arttırdığından kullanımı sınırlıdır (227,228).

Vedolizumab, humanize bir anti-alfa-4-beta-7 integrin monoklonal antikorudur olup bağırsağa lenfositlerin hareketini durdurarak etkisini göstermektedir. Vedolizumabın indüksiyon dozu 0, 2 ve 6. haftalarda intravenöz olarak 300 mg'dır ve daha sonra her 8 haftada bir idame tedavisi verilmektedir (161,167). Vedolizumab genellikle 60 yaş üzeri, malignite veya enfeksiyon öyküsü olan CH hastalarının birinci basamak tedavisi olarak kullanılabilir (229). Ayrıca konvansiyonel ve TNF-alfa inhibitörlerine refrakterlik durumunda da tercih edilmektedir. Vedolizumab ayrıca orta-şiddetli ÜK'in tedavisinde indüksiyon ve idame tedavisinde de kullanılmaktadır (165,230). Bu ilacın baş ağrısı, eklem ağrıları ve nazofarenjit gibi yan etkileri mevcuttur (161,167). Fakat PML, fırsatçı enfeksiyon ve kanser riski düşüktür (231,232).

2.1.9.1.10. Janus Kinaz İnhibitörü (Tofacitinib)

Tofacitinib, tedavisi başarısız olmuş veya anti-TNF ajan bazlı tedaviye tolerans göstermeyen orta-şiddetli ÜK'li hastaların tedavisinde kullanılır. Etki başlangıcı bazı hastalarda bir hafta içinde olurken diğer hastalar için yanıt 8 haftaya kadar uzayabilir (165).

2.1.9.2. Fekal Mikrobiyata Transplantasyonu (FMT)

Fekal mikrobiyata transplantasyonu (FMT) sağlıklı bireylerden alınan gaitanın çeşitli işlemlerden geçirilerek, süspansiyon haline getirilmesi ve enema, nazoduodenal/nazojejunal sonda, gastroskopi, jejunoskopi ve kolonoskopi gibi yollarla hastanın intestinal lümenine verilmesidir (233,234). FMT'nin konvansiyonel tedaviye refrakter CH için optimal bir tedavi olduğu düşünülmektedir (235). FMT, ÜK'li hastalarda remisyonu indükleyen alternatif bir yaklaşımdır (236).

2.1.9.3. Cerrahi Tedavi

2.1.9.3.1. CH'da Cerrahi Tedavi

CH'li hastaların yaklaşık yarısı komplikasyon nedeniyle en az bir kez cerrahiye ihtiyaç duymaktadır. Perforasyon, apse, durdurulamayan GIS kanaması, darlık, fistül, kanser ve büyüme geriliği cerrahi endikasyonları oluşturmaktadır (237–239). CH'de operasyondan bir yıl sonra endoskopik nüks oranının %80, klinik nüks oranının %10-15 olduğu saptanmıştır (237,240,241).

2.1.9.3.2. ÜK'de Cerrahi Tedavi

ÜK'li hastaların komplikasyon nedeniyle yaklaşık %20-30'u kolektomiye ihtiyaç duymaktadır (164). Cerrahi endikasyonlar perforasyon, durdurulamayan GIS kanama, kanser ve toksik megakolondur (242,243).

2.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Seyrinde Gözlenen Fırsatçı Enfeksiyonlar

2.2.1. Sitomegalovirüs Koliti

CMV enfeksiyonu İBH'de yaygın olarak izlenmektedir ve ÜK'de CH'ye göre daha sık görülmektedir. Mukoza inflamasyonu ve kullanılan immünosupresif ilaçların enfeksiyon gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir. CMV enfeksiyonlarının küçük bir kısmı klinik hastalığa yol açmaktadır. Bu nedenle İBH'li hastalarda subklinik CMV enfeksiyonu taraması, hastalar steroide dirençli olmadıkça endike değildir. Fakat orta şiddetli veya şiddetli kolitli özellikle de kortikosteroide dirençli hastalarda kolon biyopsisi ile CMV araştırılmalıdır. Düşük düzeydeki reaktivasyon, antiviral tedavi olmaksızın ortadan kalkabilmektedir, fakat bazı gözlemsel çalışmalarda özellikle de steroide dirençli olan ÜK'li hastalarda kolonik CMV hastalığını tedavi etmenin faydası gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda hastalarda, CMV tedavisinin ciddi kolitli hastalarda kolektomi oranını azalttığı gösterilmiştir (9,244,245). Önerilen tedavi 3-5 gün intravenöz gansiklovir (günde iki kez 5 mg/kg) ve takibinde 2-3 hafta oral valgansiklovirdir (günde iki kez 900 mg). Sistemik CMV reaktivasyonu nadiren meningoensefalit, pnömoni, özofajit veya

hepatite neden olmaktadır. Bu durumda acilen immünsupresif tedavi kesilmeli ve antiviral tedavi verilmelidir (9,246,247).

2.2.2. Clostridium Difficile İnfeksiyonu

CDİ İBH olan hastalarda olmayanlara göre daha sık görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, alevlenme nedeniyle hastaneye kaldırılan ÜK hastalarının % 6.1'inde CDİ tespit edilmiştir. Ayrıca bu hastalarda artmış kolektomi riski görülmüş ve preoperatif CDİ olan hastalarda postoperatif infeksiyöz komplikasyon riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır (9,248,249). ÜK hastalarında alevlenme esnasında CD taraması önerilmektedir (247). İmmünomodülatör ilaçların CDİ ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (247). Bir çalışmada, CDİ ile ilişkili antibiyotik ve immünomodülatör verilen hastaların %12'sinde toksik megakolon, bağırsak perforasyonu, hemodinamik şok veya solunum yetmezliği nedeniyle hastanede yatış, kolektomi veya mortalitede artış olduğu tespit edilmiştir. Tek başına antibiyotik ile tedavi edilen hastaların ise, hiçbirinde bu komplikasyonlar izlenmemiştir. Bu çalışmanın sonucunda, immünomodülatör kullanımının komplikasyon ve mortalite riskini artırdığı kanaatine varılmıştır. Ayrıca tiyopürin tedavisi de CDİ ile ilişkilendirilmiştir (247,250,251). CDİ'nin 1. basamak tedavisinde sıklıkla oral olarak 10-14 gün süreyle günde dört kez 200-250 mg veya günde üç kez 400-500 mg olarak alınan metronidazol kullanılmaktadır. Vankomisin ise tekrarlayan CDİ veya metronidazole direnç varsa tercih edilmektedir (247,252).

2.2.3. Amebik Kolit

Amebik kolit, Entamoeba histolytica'nın (E. histolytica) neden olduğu kolon mukozasının invaziv infeksiyonudur. Özellikle ÜK'li hastalarda amip infeksiyonu normal popülasyona göre daha yaygındır (253). Amebik kolit, İBH semptomlarını şiddetlendirebilmekte ve hastalığın seyri ve tedavisi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilmektedir. Son zamanlarda kortikosteroid, immünosüpresif ilaçlar ve biyolojik ajanların artan kullanımı nedeniyle İBH hastalarında amebik kolit görülme riski artmıştır (254). Amebik kolit, metronidazol/tinidazol gibi lüminal ajanlarla tedavi edilmelidir. Fulminan amebik kolitte ise tedaviye geniş spektrumlu antibiyotikler eklenmelidir (255).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi etik kurul onayı alınarak yapılan retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde CH veya ÜK tanısı ile en az 1 yıl süre ile takip edilen, 18 yaş ve üzeri toplam 261 hasta dahil edildi. Dosyalar ve bilgisayar kayıtları taranarak CMV, amebik kolit ve CDİ geçiren hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar özellikleri ve tedavi sonuçları forma aktarıldı. Kontrol grubu olarak hiç infeksiyon geçirmemiş İBH tanılı hastalar alındı. Çalışmaya HIV infeksiyonu, konjenital immün yetmezliği, organ nakli, ileal poş anal anastomoz (IPAA) öyküsü, laktasyon veya gebelik durumu, antiviral başlanmamış HbsAg veya anti HbcIgG pozitif olan hastalar alınmadı.

3.1. Hastaların Özellikleri

Hastalar CH ve ÜK olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Ardından hastalar amebik kolit, CMV koliti ve CDİ geçirenler olmak üzere kendi içerisinde üçe ayrılarak tekrar incelendi. Hastaların yaşı, hastalık yaşı, cinsiyet, kan grubu, kronik hastalık öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, soygeçmiş özellikleri, ilaç öyküsü, operasyon öyküsü, hastalığa ait klinik özellikleri (hastalık süresi, tutulum yeri, kolonoskopi ve diğer görüntüleme bulguları, ekstraintestinal manifestasyonu, aldığı tedavileri), tedavi öncesi semptomları (ateş, kilo kaybı, karın ağrısı, ishal vb.), tedavi öncesi ve tedavi altında takipteki başta infeksiyöz tetkikler olmak üzere laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), CRP, sedimentasyon, fekal kalprotektin) incelendi. Hastalık yaşı kontrol grubundaki hastalarda son kontrol tarihinden İBH tanı tarihi çıkarılarak, infeksiyon geçiren hastalarda ise infeksiyon geçirdiği tarihten İBH tanı tarihi çıkarılarak bulundu. Sigara kullanımı hiç kullanmamış, kullanıp bırakmış, halen kullanıyor; alkol kullanımı ise hiç kullanmamış, sosyal içici ve aktif kullanıcı olarak tanımlandı.

3.2. CH ve ÜK'in Tutulum Yerlerinin Belirlenmesi

CH ve ÜK'de tutulum yeri endoskopik ve histopatolojik verilerle belirlendi. Montreal sınıflandırmasına göre CH ileal, kolonik, ileokolonik, izole üst GİS tutulumu olarak sınıflandırıldı. Hastalığın tipi abse, fistül, striktür gibi intestinal komplikasyonların varlığına göre inflamatuvar, stenoizan ve fistülizan tip olmak üzere üç ayrı şekilde tanımlandı. Radyolojik, endoskopik veya cerrahi olarak patolojik segmentte darlık olan ve penetran özellik göstermeyen veya fistülü olmayan hastalar stenoizan tip CH olarak kabul edildi. ÜK ise proktit, proktosigmoidit, sol kolon tutulumlu, yaygın tutulumlu ve pankolit olarak sınıflandırıldı (154,158).

3.3. Yanıt Değerlendirilmesi

CH'de klinik remisyon Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) <150 olarak kabul edildi (256,257). ÜK'de ise klinik remisyon kanama ve urgency olmaksızın günde ≤ 3 dışkılama olması olarak kabul edildi. Endoskopik remisyon ise mukozal iyileşmenin sağlanması olarak belirlendi (258). Semptomatik alevlenme, remisyonda olan hastada semptomların tekrar ortaya çıkması olarak kabul edildi. Relaps, kendiliğinden veya tıbbi tedaviden sonra klinik remisyonda olan hastanın endoskopik mukozal aktivasyon ve semptomların alevlenmesi olarak değerlendirildi. Steroid refrakterliği, 4 haftalık bir süre içinde 0.75 mg/kg/gün'e kadar prednizolona rağmen aktif hastalığı olan hastalar olarak tanımlandı. Steroide bağımlı hastalık, tekrarlayan aktif hastalık olmaksızın başlangıç steroid tedavisinden itibaren 3 ay içinde 10 mg/gün prednizolon eşdeğerinin altına (veya budesonid 3 mg/gün'ün altına) indiremeyen veya steroid tedavisini bıraktıktan sonraki 3 ay içinde relaps olan hastalar olarak belirlendi. Konvansiyonel tedavi yanıtısızlığı, steroid refrakterliği olan ve en az 3 ay süreyle uygun dozda (azatiyopürin 2–2.5 mg/kg/gün veya merkaptopürin 1–1.5 mg/kg/gün) tiyopürin kullanımına rağmen aktif hastalığı olan veya nüks eden hastalar olarak tanımlandı (256,258).

3.4. İnfeksiyon Parametrelerinin Belirlenmesi

3.4.1. Anti-CMV IgM ve Anti-CMV IgG Düzeylerinin Belirlenmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların serum örneklerindeki CMV immünoglobulin (Ig)M ve CMV IgG düzeyleri hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında kemilüminesanmikropartikül enzim immünoassay yöntemi ile (2007-2016 yılları arasında Architect İ 2000 SR [AbbottDiagnostics,Abbott Park, IL], 2016-2021 yılları arasında Cobas E601 [RocheDiagnosticsGmbH, Mannheim, Germany sistemleri) üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı.

3.4.2. CMV DNA Viral Yükünün Belirlenmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların kan, doku ve dışkı örneklerinde CMV-DNA düzeyleri real-time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ileartus CMV RG PCR Kiti ve Rotorgene Q RT PCR cihazı (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanılarak tespit edildi.

3.4.3. CMV Antijen Varlığının Belirlenmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların serum örneklerinde CMV antijenemi testi için tegüment proteini pp65'i periferel lökositlerde saptayan antijenemi test kiti (CINAKit CMV ppUL83 Antigenemia, ARGENE, Fransa) üretici firma önerileri doğrultusunda uygulandı.

3.4.4. CD toksin A-B Düzeylerinin Belirlenmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların dışkı örneklerindeki CD toksin A+B lateralflowimmünokromatografik yöntem ile CerTestClostridiumdifficileToxin A+B tek step combo kart test (Biotec, Spain) kiti kullanılarak belirdi.

3.4.5. E. histolytica Varlığının Belirlenmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların dışkı örneklerinde E. Histolytica varlığı direkt mikroskopik incelenmesi ile araştırıldı. Şüpheli örnekler adezin antijenine

özgül Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) veya RT-PCR ile yeniden test edildi.

CMV kolit tanısı, doku biyopsi materyalinin hematoksilen-eozin (H&E) veya immünhistokimyasal (İHK) belirteçlerle boyanması veya dokuda RT-PCR yöntemi ile CMV DNA'nın izole edilmesi ile konuldu (247,259,260).

CDİ tanısı, günde ≥ 3 kez ishali olan hastalarda dışkıda toksin A veya B'nin gösterilmesiyle konuldu (247,261–263).

Amebik kolit tanısı ise, ishali hastalarda taze dışkıda amip varlığı veya E. Histolytica adezin antijeninin gösterilmesiyle konuldu (264).

3.5. Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

“Türk Hematoloji Derneği Eritrosit Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzuna” göre Hb erkeklerde < 13 g/dl ve kadınlarda < 12 g/dl ise anemi olarak kabul edildi (265).

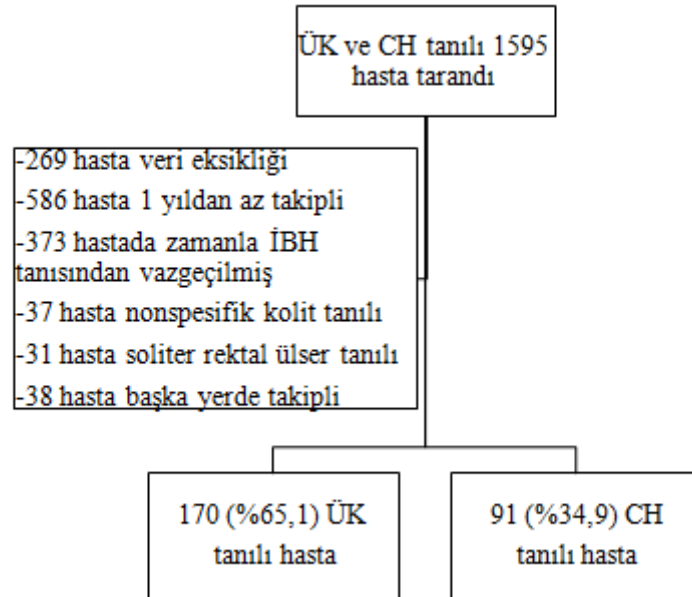
Diğer laboratuvar tetkikleri için ise hastanemiz Biyokimya laboratuvarında kullanılan her bir test kiti için üretici firma tarafından tanımlanan normal değerler referans alındı. Lökosit < 4800 μ l ise lökopeni, lökosit > 10800 μ l ise lökositoz, nötrofil < 2200 μ l ise nötropeni, nötrofil > 4800 μ l nötrofili, lenfosit < 1300 μ l ise lenfopeni, lenfosit > 2900 μ l ise lenfositoz, trombosit < 130000 μ l ise trombositopeni, trombosit > 400000 μ l ise trombositoz, ESR > 20 mm/saat ise yüksek, CRP > 0.5 mg/dl ise yüksek, kreatinin > 0.95 mg/dl ise yüksek, alanin aminotransferaz (ALT) > 45 U/L ise yüksek ve gama glutamintransferaz (GGT) > 55 U/L ise yüksek kabul edildi. Biyokimyasal parametrelerin ölçüm cihazları ve referans değerleri tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçüm Cihazları Ve Referans Değerleri

Parametreler	Ölçüm Cihazı	Referans Aralıkları
Hemoglobin	Beckman Coulter LH-780	12-17 (g/dL)
Lökosit	Beckman Coulter LH-780	4800-10800 (μ l)
Nötrofil	Beckman Coulter LH-780	2200-4800 (μ l)
Lenfosit	Beckman Coulter LH-780	1300-2900 (μ l)
Trombosit	Beckman Coulter LH-780	130000-400000 (μ l)
ESR	Vision C	0-20 (mm/saat)
CRP	Beckman Coulter AU-5800	< 0.5 (mg/dl)
Kreatinin	Beckman Coulter AU-5800	0.51-0.95 (mg/dl)
ALT	Beckman Coulter AU-5800	0-45 (U/L)
GGT	Beckman Coulter AU-5800	0-55 (U/L)

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz

CH ve ÜK tanılı toplam 1595 hasta tarandı. 269 hasta veri eksikliği, 586 hasta 1 yıldan az takipli olması, 373 hastada zamanla İBH tanısından vazgeçilmiş olması, 37 hasta nonspesifik kolit tanılı olması, 31 hasta soliter rektal ülser tanılı olması ve 38 hasta başka yerde takipli olması nedeniyle çalışmaya alınmadı.



Şekil 1. Consort Diagramı

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin analiz aşamasında IBM SPSS for Windows 23.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%); sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum olarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare ya da Fisher testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu 50 den çok verisi olan değişkenler için Kolmogorov Smirnov testi, 50 den az olanlar için Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi. Normal dağılan ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılım göstermeyen ölçümsel verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 170'i (%65.1) ÜK ve 91'i (%34.9) CH tanılı toplam 261 hasta dahil edildi. Bu hastalar içinde, kontrol grubu 184 (%70.5) kişi, en az 1 kez ve sadece amebik kolit geçirenler 52 (%20) kişi (rekürren olan ve sadece amebik kolit geçirenler 16 kişi), CMV koliti geçirenler 6 (%2.3) kişi, CDİ geçirenler 7 (%2.7) kişi, amebik kolit ve CMV koliti geçirenler 6 (%2.3) kişi, amebik kolit ve CDİ geçirenler 5 (%1.9) kişi, üç hastalığı da birden geçirenler yalnızca 1 (%0.3) kişiydi.

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

4.1.1. İBH Tanılı Hastalar

Kontrol grubundaki hastaların İBH tanı yaşı ortalaması 36.64 ± 14.91 yıl, infeksiyon geçiren hastaların ise 38.16 ± 15.33 yıl olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttu ($p=0.001$). İnfeksiyon geçiren hastaların, ilk infeksiyon geçirdikleri dönemdeki yaş ortalaması ise 44.51 ± 15.90 idi. Hastalık tipi ÜK olan hastalarda tanı yaşı ortalaması 40.29 ± 15.40 yıl, CH olan hastalarda tanı yaşı ortalaması 31.10 ± 12.30 yıl olup, ÜK hastalarının CH hastalarına göre tanı yaşının daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.001$).

Kontrol grubundaki hastaların İBH hastalık yaşı ortalaması 6.90 ± 5.34 yıl, infeksiyon geçiren hastaların ise hastalık yaşı ortalaması 6 ± 6.56 yıl olarak saptandı. Hastalık yaşı kontrol grubundaki hastalarda, infeksiyon geçiren hastalara göre istatistiksel olarak daha fazla idi ($p=0.001$).

Kontrol grubundaki hastaların 78'i (%42.4) kadın, 106'sı (%57.6) erkek ve infeksiyon geçiren hastaların 26'sı (%33.8) kadın, 51'i (%66.2) erkekti. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0.214$).

Kontrol grubundaki kan grubu bilinen 36 hastanın 21'i (%57.7) A grubu, 4'ü (%11.1) B grubu, 18'i (%50.0) 0 grubu ve 3'ü (%8.3) AB grubu idi. Bu hastaların 41'i (%89.1) Rh+ ve 5'i (%10.9) Rh- idi. İnfeksiyon geçiren grupta kan grubu bilinen 30

hastanın 8'i (%40) A grubu, 3'ü (%15) B grubu, 8'i (%39.1) 0 grubu ve 1'i (%5) AB grubu idi. Bu hastaların 18'i (%90) Rh+ ve 2'si (%10) Rh- idi. Kan grupları açısından veriler az olduğundan gruplar arası istatistiksel analiz yapılamadı.

Kontrol grubundaki hastaların 34'ünde (%18.5) hipertansiyon (HT), 11'inde (%6) diyabetes mellitus (DM), 10'unda (%5.4) koroner arter hastalığı (KAH), 1'inde (%0.5) graves hastalığı, 1'inde (%0.5) migren, 1'inde (%0.5) kronik böbrek hastalığı (KBH), 2'sinde (%1.1) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), 8'inde (%4.3) astım, 6'sında (%3.3) hipotiroidi, 1'inde (%0.5) karaciğer sirozu (KCS), 11'inde (%6) psikiyatrik hastalık, 3'ünde (%1.6) lomber disk hernisi (LDH), 4'ünde (%2.2) kanser, 7'sinde (%3.8) hiperlipidemi, 1'inde (%0.5) serebrovasküler olay (SVO), 2'sinde (%1.1) epilepsi, 4'ünde (%2.2) tüberküloz, 1'inde (%0.5) gut, 8'inde (%4.3) apendektomi, 2'sinde (%1.1) kronik hepatit B, 1'inde (%0.5) Alzheimer hastalığı, 1'inde (%0.5) romatoid artrit, 1'inde (%0.5) otoimmün hemolitik anemi (OİHA), 4'ünde (%2.2) osteoporoz ve 5'inde (%2.7) benign prostat hiperplazisi (BPH) öyküsü mevcuttu. Enfeksiyon geçiren hastaların 12'sinde (%15.6) HT, 5'inde (%6.5) DM, 3'ünde (%3.9) KAH, 1'inde (%1.3) KOAH, 4'ünde (%5.2) astım, 3'ünde (%3.9) hipotiroidi, 4'ünde (%5.2) psikiyatrik hastalık, 2'sinde (%2.6) LDH, 1'inde (%1.3) kanser, 3'ünde (%3.9) hiperlipidemi, 1'inde (%1.3) apendektomi, 1'inde (%1.3) ailevi akdeniz ateşi (FMF), 1'inde (%1.3) hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. Hastaların kronik hastalıkları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Kontrol grubundaki hastaların 1. derece akrabalarındaki kronik hastalık öyküleri açısından yapılan değerlendirmede; 2'sinde (%1.1) HT, 2'sinde (%1.1) DM, 4'ünde (%2.2) KAH, 15'inde (%8.2) kanser, 3'ünde (%1.6) ÜK, 3'ünde (%1.6) CH, 2'sinde (%1.1) KOAH ve 1'inde (%0.5) ankilozan spondilit öyküsü mevcuttu. Enfeksiyon geçiren hastaların ise 1'inde (%1.3) HT, 2'sinde (%2.6) DM, 1'inde (%1.3) KAH, 3'ünde (%3.9) kanser, 4'ünde (%5.2) ÜK, 1'inde (%1.3) KOAH, 2'sinde (%2.6) astım, 1'inde (%1.3) çölyak hastalığı ve 1'inde (%1.3) KBH öyküsü mevcuttu. 1. derece akrabalarındaki kronik hastalık öyküleri açısından yapılan değerlendirmede her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Kontrol grubunda sigara kullanım durumu bilinen 48 hastanın 14'ü (%29.2) hiç kullanmamış, 21'i (%43.8) kullanıp bırakmış ve 13'ü (%27.1) halen kullanıyor idi. İnfeksiyon geçiren grupta sigara kullanım durumu bilinen 20 hastanın 8'i (%40) hiç kullanmamış, 9'u (%45) kullanıp bırakmış ve 3'ü (%15) halen kullanıyor idi. Sigara kullanımı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.498).

Kontrol grubunda alkol kullanım durumu bilinen 8 hastanın 6'sı (%75) hiç kullanmamış, 2'si (%25) sosyal içici idi. İnfeksiyon geçiren grupta alkol kullanım durumu bilinen 9 hastanın 7'si (%77) hiç kullanmamış, 2'si (%22.2) sosyal içici idi. Alkol kullanımı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=1.000) (Tablo 11).

Tablo 11. İBH Tanılı Hastaların Demografik Özellikleri

	Kontrol grubu	İnfeksiyon grubu	P
İBH tanı yaşı (yıl), ort (±SD)	36.64 ± 14.91	38.16 ± 15.33	0.001
Hastalık yaşı (yıl), ort (±SD)	6.90 ± 5.34	6 ± 6.56	0.001
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	78 (42.4)	26 (33.8)	0.214
Erkek	106 (57.6)	51 (66.2)	
Kan Grubu, n (%)			
A Grubu	21 (45.7)	8 (40)	0.576
B Grubu	4 (8.7)	3 (15)	
0 Grubu	18 (39.1)	8 (40)	
AB Grubu	3 (6.5)	1 (5)	
Rh+	41 (89.1)	18 (90)	
Rh-	5 (10.9)	2 (10)	
Özgeçmiş, n (%)			
HT	34 (18.5)	12 (15.6)	1.000
DM	11 (6)	5 (6.5)	
KAH	10 (5.4)	3 (3.9)	0.761
Graves	1 (0.5)	0 (0)	
Migren	1 (0.5)	0 (0)	1.000
KBH	1 (0.5)	0 (0)	
KOAH	2 (1.1)	1 (1.3)	1.000
Astım	8 (4.3)	4 (5.2)	
Hipotiroidi	6 (3.3)	3 (3.9)	0.726
KCS	1 (0.5)	0 (0)	
Psikiyatrik Hastalık	11 (6)	4 (5.2)	1.000
LDH	3 (1.6)	2 (2.6)	
Kanser	4 (2.2)	1 (1.3)	1.000

Hiperlipidemi	7 (3.8)	3 (3.9)	1.000
SVO	1 (0.5)	0 (0)	1.000
Epilepsi	2 (1.1)	0 (0)	1.000
Tüberküloz	4 (2.2)	0 (0)	0.323
Gut	1 (0.5)	0 (0)	1.000
Apendektomi	8 (4.3)	1 (1.3)	0.289
Kronik Hepatit B	2 (1.1)	0 (0)	1.000
Alzheimer	1 (0.5)	0 (0)	1.000
FMF	0 (0)	1 (1.3)	0.295
Romatoid Artrit	1 (0.5)	0 (0)	1.000
OİHA	1 (0.5)	0 (0)	1.000
Osteoporoz	4 (2.2)	0 (0)	0.323
BPH	5 (2.7)	0 (0)	0.326
HCV Enfeksiyonu	0 (0)	1 (1.3)	0.295
Soygeçmiş, n (%)			
Hipertansiyon	2 (1.1)	1 (1.3)	1.000
DM	2 (1.1)	2 (2.6)	0.584
KAH	4 (2.2)	1 (1.3)	1.000
Kanser	15 (8.2)	3 (3.9)	0.216
ÜK	3 (1.6)	4 (5.2)	0.200
CH	3 (1.6)	0 (0)	0.557
KOAH	2 (1.1)	1 (1.3)	1.000
Astım	0 (0)	2 (2.6)	0.086
Ankilozan Spondilit	1 (0.5)	0 (0)	1.000
Çölyak Hastalığı	0 (0)	1 (1.3)	0.295
KBH	0 (0)	1 (1.3)	0.295
Sigara, n (%)			
Hiç Kullanmamış	14 (29.2)	8 (40)	
Kullanıp Bırakmış	21 (43.8)	9 (45)	0.498
Halen Kullanıyor	13 (27.1)	3 (15)	
Alkol, n (%)			
Hiç Kullanmamış	6 (75)	7 (77.8)	
Sosyal İçici	2 (25)	2 (22.2)	1.000
Aktif Kullanıcı	0 (0)	0 (0)	

n: olgu sayısı, ort: ortalama, SD: standart deviasyon

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KCS: Karaciğer Sirozu, LDH: Lomber Disk Hernisi, SVO: Serebrovasküler Olay, FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi, OİHA: Otoimmün Hemolitik Anemi, BPH: Benign Prostat Hiperplazisi, HCV: Hepatit C Virüsü, ÜK: Ülseratif Kolit, CH: Crohn Hastalığı

4.1.2. Enfeksiyon Geçiren Hastalar

Amebik kolit geçiren hastaların İBH tanı yaşı ortalaması 37.15 ± 14.98 yıl, CMV koliti geçiren hastaların İBH tanı yaşı ortalaması 47.00 ± 17.10 yıl, CDİ geçiren hastaların İBH tanı yaşı ortalaması 33.57 ± 11.27 yıl olarak saptandı. Gruplar

arasında yapılan analizde İBH tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Amebik kolit geçiren hastaların hastalık yaşı ortalaması 5.25 ± 7.11 yıl, CMV koliti geçiren hastaların hastalık yaşı ortalaması 5.33 ± 4.97 , CDİ geçiren hastaların hastalık yaşı ortalaması 9.43 ± 8.18 olarak saptandı. Gruplar arasında yapılan analizde hastalık yaşı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Amebik kolit geçiren hastaların enfeksiyon geçirdikleri dönemdeki yaş ortalaması 43.50 ± 15.87 yıl, CMV koliti geçiren hastaların enfeksiyon geçirdikleri dönemdeki yaş ortalaması 52.83 ± 16.09 yıl, CDİ geçiren hastaların enfeksiyon geçirdikleri dönemdeki yaş ortalaması ise 43.29 ± 14.40 yıl idi. Gruplar arasında yapılan istatistiksel analizde enfeksiyon cinsi ile enfeksiyon geçirdikleri dönemdeki yaş ortalaması arasında anlamlı bulgu saptanmadı.

Amebik kolit geçiren hastaların 16'sı (%30.8) kadın, 36'sı (%69.2) erkek, CMV koliti geçiren hastaların 2'si (%33.3) kadın, 4'ü (%66.7) erkek, CDİ geçiren hastaların 5'i (%71.4) kadın, 2'si (%28.6) erkek olarak saptandı.

Amebik kolit geçiren ve kan grubu bilinen 11 hastanın 4'ü (%36.4) A grubu, 1'i (%9.1) B grubu, 5'i (%45.5) 0 grubu ve 1'i (%9.1) AB grubuydu. Bunların da 2'si (%18.2) Rh+ ve 9'u (%81.8) Rh- 'ti. CMV koliti geçiren ve kan grubu bilinen 4 hastanın 3'ü (%75) A grubu ve 1'i (%25) B grubuydu. Bunların 4'ü (%100) de Rh- 'ti. CDİ geçiren ve kan grubu bilinen 1 hastanın grubu B Rh+ idi. Kan grupları açısından veriler az olduğundan gruplar arası istatistiksel analiz yapılamadı.

Amebik kolit geçiren hastaların 8'inde (%15.4) HT, 4'ünde (%7.7) DM, 1'inde (%1.9) KAH, 3'ünde (%5.8) astım, 2'sinde (%3.8) hipotiroidi, 3'ünde (%5.8) psikiyatrik hastalık, 2'sinde (%3.8) hiperlipidemi ve 1'inde (%1.9) FMF öyküsü mevcuttu. CMV koliti geçiren hastaların 2'sinde (%33.3) HT, 2'sinde (%33.3) KAH, 1'inde (%16.7) KOAH, 1'inde (%16.7) kanser, 1'inde (%16.7) hiperlipidemi, 1'inde (%16.7) apendektomi ve 1'inde (%16.7) HCV enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. CDİ geçiren hastaların 1'inde (%14.3) HT, 1'inde (%14.3) DM, 1'inde (%14.3) astım,

1'inde (%14.3) hipotiroidi, 1'inde (%14.3) psikiyatrik hastalık ve 2'sinde (%28.6) LDH öyküsü mevcuttu.

Amebik kolit geçiren hastaların 1. derece akrabalarındaki kronik hastalık öyküleri açısından yapılan değerlendirmede; 2'sinde (%3.8) DM, 3'ünde (%5.8) kanser, 3'ünde (%5.8) ÜK, 1'inde (%1.9) KOAH, 2'sinde (%3.8) astım, 1'inde (%1.9) çölyak hastalığı ve 1'inde (%1.9) KBH öyküsü mevcuttu. CDİ geçiren hastaların ise 1. derece akrabalarının 1'inde (%14.3) ÜK öyküsü mevcuttu.

Amebik kolit geçiren sigara kullanım durumu bilinen 14 hastanın 5'i (%35.7) hiç kullanmamış, 7'si (%50.0) kullanıp bırakmış ve 2'si (%14.3) halen kullanıyor idi. CMV koliti geçiren hastaların 1'i (%100) halen kullanıyor idi. CDİ geçiren hastaların ise 1'i (%50.0) hiç kullanmamış, 1'i (%50.0) kullanıp bırakmış idi.

Amebik kolit geçiren alkol kullanım durumu bilinen 8 hastanın 6'sı (%75) hiç kullanmamış, 2'si (%25) sosyal içici iken, CDİ geçiren hastaların 1'i (%100) hiç kullanmamış olarak bulundu. CMV koliti geçiren hastaların ise alkol kullanım durumu bilinmiyordu. (Tablo 12).

Tablo 12. Tek Tip İnfeksiyon Geçiren Hastaların Demografik Özellikleri

	AK	CMV Koliti	CDİ
İBH tanı yaşı (yıl), ort (±SD)	37.15 ± 14.98	47.00 ± 17.10	33.57 ± 11.27
Hastalık yaşı (yıl), ort (±SD)	5.25 ± 7.11	5.33 ± 4.97	9.43 ± 8.18
İnfeksiyon tanı yaşı (yıl), ort (±SD)	43.50 ± 15.87	52.83 ± 16.09	43.29 ± 14.40
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	16 (30.8)	2 (33.3)	5 (71.4)
Erkek	36 (69.2)	4 (66.7)	2 (28.6)
Kan Grubu, n (%)			
A Grubu	4 (36.4)	3 (75)	0 (0)
B Grubu	1 (9.1)	1 (25)	1 (100)
0 Grubu	5 (45.5)	0 (0)	0 (0)
AB Grubu	1 (9.1)	0 (0)	0 (0)
Rh+	2 (18.2)	0 (0)	0 (0)
Rh-	9 (81.8)	4 (100)	1 (100)
Özgeçmiş, n (%)			
HT	8 (15.4)	2 (33.3)	1 (14.3)
DM	4 (7.7)	0 (0)	1 (14.3)
KAH	1 (1.9)	2 (33.3)	0 (0)

Graves	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Migren	0 (0)	0 (0)	0 (0)
KBH	0 (0)	0 (0)	0 (0)
KOAH	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
Astım	3 (5.8)	0 (0)	1 (14.3)
Hipotiroidi	2 (3.8)	0 (0)	1 (14.3)
KCS	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Psikiyatrik Hastalık	3 (5.8)	0 (0)	1 (14.3)
LDH	0 (0)	0 (0)	2 (28.6)
Kanser	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
Hiperlipidemi	2 (3.8)	1 (16.7)	0 (0)
SVO	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Epilepsi	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tüberküloz	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gut	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Apendektomi	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
Kronik Hepatit B	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alzheimer	0 (0)	0 (0)	0 (0)
FMF	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)
Romatoid Artrit	0 (0)	0 (0)	0 (0)
OİHA	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Osteoporoz	0 (0)	0 (0)	0 (0)
BPH	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HCV Enfeksiyonu	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
Soygeçmiş, n (%)			
Hipertansiyon	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DM	2 (3.8)	0 (0)	0 (0)
KAH	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kanser	3 (5.8)	0 (0)	0 (0)
ÜK	3 (5.8)	0 (0)	1 (14.3)
CH	0 (0)	0 (0)	0 (0)
KOAH	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)
Astım	2 (3.8)	0 (0)	0 (0)
Ankilozan Spondilit	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)
Çölyak Hastalığı	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)
KBH	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)
Sigara, n (%)			
Hiç Kullanmamış	5 (35.7)	0 (0.0)	1 (50)
Kullanıp Bırakmış	7 (50)	0 (0)	1 (50)
Halen Kullanıyor	2 (14.3)	1 (100)	0 (0)
Alkol, n (%)			
Hiç Kullanmamış	6 (75)	0 (0)	1 (100)
Sosyal İçici	2 (25)	0 (0)	0 (0)
Aktif Kullanıcı	0 (0)	0 (0)	0 (0)

n:olgu sayısı, ort: ortalama, SD: standart deviasyon

AK: Amebik Kolit, CMV: Sitomegalovirüs, CDİ: Clostridium Difficile Enfeksiyonu, İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KCS: Karaciğer Sirozu, LDH: Lomber Disk Hernisi, SVO: Serebrovasküler Olay, FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi, OİHA: Otoimmün Hemolitik Anemi, BPH: Benign Prostat Hiperplazisi, HCV: Hepatit C Virüsü, ÜK: Ülseratif Kolit, CH: Crohn Hastalığı

Bir kez amebik kolit geçiren hastaların İBH tanı yaşı ortalaması 38.47 ± 15.22 yıl olarak saptandı. Rekürren amebik kolit geçirenlerin ise İBH tanı yaşı ortalaması 34.19 ± 14.47 yıl olarak tespit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.475$).

Bir kez amebik kolit geçiren hastaların hastalık yaşı ortalaması 6.33 ± 7.99 yıl olarak saptandı. Rekürren amebik kolit geçirenlerin ise hastalık yaşı ortalaması 4.94 ± 3.86 yıl olarak tespit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.842$).

Bir kez amebik kolit geçiren hastaların enfeksiyon geçirdikleri dönemdeki yaş ortalaması 45.33 ± 15.58 yıl olarak saptandı. Rekürren amebik kolit geçirenlerin ise hastalık yaşı ortalaması 39.38 ± 16.23 yıl olarak tespit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.215$).

Bir kez amebik kolit geçiren hastaların %33.3'ü kadın, %66.7'si erkek ve rekürren amebik kolit geçirenlerin %25.0'i kadın, %75.0'i erkekti. Cinsiyet açısından bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.747$) (Tablo 13).

Birden fazla CMV koliti veya CDİ geçiren hasta olmadığından değerlendirme yapılamadı.

Tablo 13. Bir Kez ve Rekürren AK Geçiren Hastaların Demografik Özellikleri

	Bir kez AK	Rekürren AK	p
İBH tanı yaşı (yıl), ort ($\pm$ SD)	38.47 ± 15.22	34.19 ± 14.47	0.475
Hastalık yaşı (yıl), ort ($\pm$ SD)	6.33 ± 7.99	4.94 ± 3.86	0.842
Enfeksiyon tanı yaşı (yıl), ort ($\pm$ SD)	45.33 ± 15.58	39.38 ± 16.23	0.215
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	12 (33.3)	4 (25.0)	0.747
Erkek	24 (66.7)	12 (75.0)	

n: olgu sayısı, ort: ortalama, SD: standart deviasyon

AK: Amebik Kolit, İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı

Amebik kolit ve CMV koliti geçiren hastaların İBH tanı yaşı ortalaması 35.33 ± 13.19 yıl ve amebik kolit ve CDİ geçiren hastaların İBH tanı yaşı ortalaması 49.80 ± 21.32 yıl olarak saptandı. Amebik kolit ve CMV koliti geçiren hastaların hastalık

yaşı ortalaması 3.67 ± 3.56 ve amebik kolit ve CDİ geçiren hastaların hastalık yaşı ortalaması 4.60 ± 3.29 yıl olarak saptandı. İki grup arasında tanı yaşı ve hastalık yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Üç hastalığı birden geçiren hastanın ise tanı yaşı 28'di ve 3 enfeksiyonu da geçirdiği hastalık yaşı 12'ydi. Amebik kolit ve CMV koliti geçiren hastaların %33.3'ü kadın ve %66.7'si erkek, amebik kolit ve CDİ geçiren hastaların ise %20'si kadın ve %80'i erkekti. İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Amebik kolit ve CMV koliti geçiren hastaların 3 tanesinin kan grubu biliniyordu; 1 (%33.3)'i A Rh+ ve 2 (%66.7)'si O Rh+ idi.

4.2. Hastaların İBH Türüne Göre Dağılımı

Kontrol grubundaki hastaların %54.3'ü ÜK, %45.7'si CH tanıyken, enfeksiyon geçiren hastaların ise %91'i ÜK, %9'u CH tanıydı. Enfeksiyon geçiren hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, enfeksiyon görülme sıklığı ÜK tanılı hastalarda CH tanılı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla %91 ve %9, $p<0.001$) (Tablo 14).

Tablo 14. Kontrol Grubu ve Enfeksiyon Geçiren Hastaların İBH Türüne Göre Dağılımı

	Kontrol Grubu	İnfeksiyon Geçirenler	p
Ülseratif Kolit, n (%)	100 (54.3)	70 (91)	<0.001
Crohn Hastalığı, n (%)	84 (45.7)	7 (9)	
Toplam, n (%)	184 (100)	77 (100)	

n:olgu sayısı

Amebik kolit geçiren hastaların 48'i (%92.3) ÜK, 4'ü (%7.7) CH, CMV geçiren hastaların 5'i (83.3) ÜK, 1'i (%16.7) CH ve CDİ geçiren hastaların 6'sı (%85.7) ÜK ve 1'i (%14.3) CH tanıydı. En az bir kez ve yalnızca amebik kolit geçiren hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, amebik kolitin görülme sıklığı ÜK tanılı hastalarda CH tanılı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazlaydı (%92.3 ve %7.7, $p<0.001$). Rekürren amebik kolit geçiren 16 hasta ve kontrol grubu hastaları karşılaştırıldığında, amebik kolitin görülme sıklığı ÜK tanılı hastalarda CH tanılı hastalara göre istatistiksel olarak daha fazlaydı (%93.8 ve %6.3, $p=0.002$). CMV koliti veya CDİ geçirenler ve kontrol grubu arasında İBH türü açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Kontrol Grubu ve Tek Tip Enfeksiyon Geçiren Hastaların İBH Türüne Göre Dağılımı

	Kontrol Grubu	AK	CMV Koliti	CDİ
Ülseratif Kolit, n (%)	100 (54.3)*	48 (92.3)*	5 (83.3)	6 (85.7)
Crohn Hastalığı, n (%)	84 (45.7)	4 (7.7)	1 (16.7)	1 (14.3)
Toplam, n (%)	184 (100)	52 (100)	6 (100)	7 (100)

n:olgu sayısı

AK: Amebik Kolit, CMV: Sitomegalovirüs, CDİ: Clostridium Difficile Enfeksiyonu

**p<0.05*

Bir kez amebik kolit geçiren hastaların 33'ü (%91.7) ÜK, 3'ü (%8.3) CH tanıyken, rekürren amebik kolit geçiren hastaların 15'i (%93.8) ÜK ve 1'i (%6.3) CH tanıydı. Bu iki grup arasında İBH türü açısından istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmadı (p=1.000) (Tablo 16). Birden fazla CMV koliti veya CDİ geçiren hasta olmadığından değerlendirme yapılamadı.

Tablo 16. Bir Kez ve Rekürren AK Geçiren Hastaların İBH Türüne Göre Dağılımı

	Bir Kez AK	Rekürren AK	P
Ülseratif Kolit, n (%)	33 (91.7)	15 (93.8)	1.000
Crohn Hastalığı, n (%)	3 (8.3)	1 (6.3)	
Toplam, n (%)	36 (100)	16 (100)	

n:olgu sayısı

AK: Amebik Kolit

Amebik kolit ve CMV koliti geçiren hastaların 5'i (%83.3) ÜK, 1'i (%16.7) CH tanıyken, amebik kolit ve CDİ geçiren hastaların 5'i (%100) de ÜK tanıydı. Bu iki grup arasında İBH türü açısından istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmadı (p=1.000) (Tablo 17).

Tablo 17. AK+CMV Koliti ve AK+CDİ Geçiren Hastaların İBH Türüne Göre Dağılımı

	AK+CMV Koliti	AK+CDİ	P
Ülseratif Kolit, n (%)	5 (83.3)	5 (100)	1.000
Crohn Hastalığı, n (%)	1 (16.7)	0 (0)	
Toplam, n (%)	6 (100)	5 (100)	

n:olgu sayısı

AK: Amebik Kolit, CMV: Sitomegalovirüs, CDİ: Clostridium Difficile Enfeksiyonu

4.3. Hastaların Semptomlarının Dağılımı

Amebik kolit geçiren hastaların 3'ünde (%5.8) ateş, 15'inde (28.8) karın ağrısı, 31'inde (%59.6) hematokezya, 33'ünde (%63.5) ishal, 12'sinde (%23.1) mukuslu dışkılama, 10'unda (%19.2) kilo kaybı, 1'inde (%1.9) gıda intoleransı, 1'inde (%1.9) perianal ağrı, 1'inde (%1.9) gaita inkontinansı, 5'inde (%9.6) bulantı, 3'ünde (%5.8) kusma, 8'inde (%15.4) iştahsızlık ve 2'sinde (%3.8) halsizlik-yorgunluk görüldü. CMV koliti geçiren hastaların 1'inde (%16.7) karın ağrısı, 6'sında (%100) hematokezya, 4'ünde (%66.7) ishal, 2'sinde (%33.3) mukuslu dışkılama, 1'inde (%16.7) kilo kaybı, 2'sinde (%33.3) bulantı, 1'inde (%16.7) kusma ve 1'inde (%16.7) iştahsızlık görüldü. CDİ geçiren hastaların 1'inde (%14.3) ateş, 4'ünde (%57.1) karın ağrısı, 3'ünde (%42.9) hematokezya, 4'ünde (%57.1) ishal, 2'sinde (%28.6) mukuslu dışkılama, 1'inde (%14.3) gaita inkontinansı, 2'sinde (%28.6) bulantı, 1'inde (%14.3) kusma ve 1'inde (%14.3) halsizlik-yorgunluk görüldü (Tablo 18).

Tablo 18. Tek Tip Enfeksiyon Geçiren Hastaların Enfeksiyon Dönemindeki Semptomlarının Dağılımı

	AK	CMV Koliti	CDİ
Ateş, n (%)	3 (5.8)	0 (0.0)	1 (14.3)
Karın Ağrısı, n (%)	15 (28.8)	1 (16.7)	4 (57.1)
Hematokezya, n (%)	31 (59.6)	6 (100)	3 (42.9)
İshal, n (%)	33 (63.5)	4 (66.7)	4 (57.1)
Mukuslu Dışkılama, n (%)	12 (23.1)	2 (33.3)	2 (28.6)
Kilo Kaybı, n (%)	10 (19.2)	1 (16.7)	0 (0.0)
Gıda İntoleransı, n (%)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Perianal Ağrı, n (%)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Perianal Akıntı, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gaita İnkontinansı, n (%)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (14.3)
Bulantı, n (%)	5 (9.6)	2 (33.3)	2 (28.6)
Kusma, n (%)	3 (5.8)	1 (16.7)	1 (14.3)
İştahsızlık, n (%)	8 (15.4)	1 (16.7)	0 (0.0)
Halsizlik-Yorgunluk, n (%)	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (14.3)

n: olgu sayısı

AK: Amebik Kolit, CMV: Sitomegalovirüs, CDİ: Clostridium Difficile Enfeksiyonu

Bir kez amebik kolit geçiren hastaların 20'sinde (%5.6) ateş, 12'sinde (%33.3) karın ağrısı, 22'sinde (%61.6) hematokezya, 24'ünde (%66.6) ishal, 9'unda (%25) mukuslu dışkılama, 8'inde (%22.2) kilo kaybı, 1'inde (%2.8) gıda intoleransı, 1'inde (%2.8) perianal ağrı, 1'inde (%2.8) gaita inkontinansı, 5'inde (%13.9) bulantı,

3'ünde (%8.3) kusma, 6'sında (%16.7) iştahsızlık ve 2'sinde (%5.6) halsizlik-yorgunluk görüldü. Rekürren amebik kolit geçiren hastaların 4'ünde (%25) karın ağrısı, 9'unda (%56.3) hematokezya, 11'inde (%68.8) ishal, 5'inde (%31.3) mukuslu dışkılama, 3'ünde (%18.8) kilo kaybı, 1'inde (%6.3) bulantı, 1'inde (%6.3) kusma ve 1'inde (%6.3) halsizlik-yorgunluk görüldü. Birden fazla CMV koliti veya CD enfeksiyonu geçiren hasta olmadığından değerlendirme yapılamadı (Tablo 19).

Tablo 19. Bir Kez ve Rekürren AK Geçiren Hastaların Enfeksiyon Dönemindeki Semptomlarının Dağılımı

	Bir Kez AK	Rekürren AK
Ateş, n (%)	20 (5.6)	0 (0.0)
Karın Ağrısı, n (%)	12 (33.3)	4 (25)
Hematokezya, n (%)	22 (61.6)	9 (56.3)
İshal, n (%)	24 (66.6)	11 (68.8)
Mukuslu Dışkılama, n (%)	9 (25)	5 (31.3)
Kilo Kaybı, n (%)	8 (22.2)	3 (18.8)
Gıda İntoleransı, n (%)	1 (2.8)	0 (0.0)
Perianal Ağrı, n (%)	1 (2.8)	0 (0.0)
Perianal Akıntı, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gaita İnkontinansı, n (%)	1 (2.8)	0 (0.0)
Bulantı, n (%)	5 (13.9)	1 (6.3)
Kusma, n (%)	3 (8.3)	1 (6.3)
İştahsızlık, n (%)	6 (16.7)	0 (0.0)
Halsizlik-Yorgunluk, n (%)	2 (5.6)	1 (6.3)

n:olgu sayısı

AK: Amebik Kolit

4.4. Hastaların Kullandıkları İlaçlara Göre Dağılımı

Hastalığının herhangi bir döneminde kontrol grubu hastalarının %98.9'u 5-ASA, %56.5'i kortikosteroid, %62.5'i azatiyoprin, %0.5'i 6-merkaptopürin, %10.9'si adalimumab, %12.5'i infliximab, %2.7'si certolizumab, %2.7'si vedolizumab ve %27.2'si İBH ile ilişkili antibiyotik kullandı. Enfeksiyon geçiren hastaların ise %75.3'ü 5-ASA, %13'ü kortikosteroid, %20.8'i azatiyoprin, %5.2'si adalimumab, %3.9'u infliximab, %1.3'ü certolizumab ve %1.3'ü vedolizumab ve %3.9'u İBH ile ilişkili antibiyotik kullandı (Tablo 20).

Tablo 20. Kontrol Grubundaki Hastaların Takibi Boyunca ve İnfeksiyon Geçiren Hastaların İnfeksiyon Geçirdikleri Dönemde Kullandıkları İlaçlara Göre Dağılımı

	Kontrol Grubu	İnfeksiyon Geçirenler
5-ASA, n (%)	182 (98.9)	58 (75.3)
Kortikosteroid, n (%)	104 (56.5)	10 (13)
Azatiyoprin, n (%)	115 (62.5)	16 (20.8)
6-Merkaptopürin, n (%)	1 (0.5)	0 (0.0)
Adalimumab, n (%)	20 (10.9)	4 (5.2)
İnfliximab, n (%)	23 (12.5)	3 (3.9)
Certolizumab, n (%)	5 (2.7)	1 (1.3)
Vedolizumab, n (%)	5 (2.7)	1 (1.3)
Antibiyotik, n (%)	50 (27.2)	3 (3.9)

n: olgu sayısı

5-ASA: 5-amino salisilik asit

İnfeksiyon döneminde amebik kolit geçiren hastaların %75'i 5-ASA, %13.5'i kortikosteroid, %21.2'si azatiyoprin, %5.8'i adalimumab, %1.9'u certolizumab, %1.9'u vedolizumab ve %3.8'i İBH ile ilişkili antibiyotik kullandı. İnfeksiyon döneminde CMV koliti geçiren hastaların %66.7'si 5-ASA ve %33.3'ü azatiyoprin kullandı. İnfeksiyon döneminde CDİ geçiren hastaların %85.7'si 5-ASA, %14.3'ü kortikosteroid, %28.6'sı azatiyoprin ve %14.3'ü İBH ile ilişkili antibiyotik kullandı. İnfeksiyon geçiren hastalar arasında yapılan istatistiksel analizde ilaç kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 21).

Tablo 21. Kontrol Grubundaki Hastaların Takibi Boyunca ve Tek Tip İnfeksiyon Geçiren Hastaların İnfeksiyon Geçirdikleri Dönemde Kullandıkları İlaçlara Göre Dağılımı

	Kontrol Grubu	AK	CMV Koliti	CDİ
5-ASA, n (%)	182 (98.9)	39 (75)	4 (66.7)	6 (85.7)
Kortikosteroid, n (%)	104 (56.5)	7 (13.5)	0 (0)	1 (14.3)
Azatiyoprin, n (%)	115 (62.5)	11 (21.2)	2 (33.3)	2 (28.6)
6-Merkaptopürin, n (%)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Adalimumab, n (%)	20 (10.9)	3 (5.8)	0 (0)	0 (0)
İnfliximab, n (%)	23 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Certolizumab, n (%)	5 (2.7)	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)
Vedolizumab, n (%)	5 (2.7)	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)
Antibiyotik, n (%)	50 (27.2)	2 (3.8)	0 (0)	1 (14.3)

n: olgu sayısı

AK: Amebik Kolit, CMV: Sitomegalovirüs, CDİ: Clostridium Difficile İnfeksiyonu, 5-ASA: 5-amino salisilik asit

Bir kez amebik kolit geçiren hastaların %69'u 5-ASA, %13.8'i kortikosteroid, %13.8'i azatiyoprin, %8.3'ü adalimumab ve %2.7'si certolizumab kullandı. Enfeksiyon döneminde rekürren amebik kolit geçiren hastaların %88'i 5-ASA, %12.5'i kortikosteroid, %37.5'i azatiyoprin, %16.6'sı vedolizumab ve %12.5'i İBH ile ilişkili antibiyotik kullandı. Her iki grup arasında yapılan istatistiksel analizde ilaç kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı. Birden fazla CMV koliti veya CDİ geçiren hasta olmadığından değerlendirme yapılamadı (Tablo 22).

Tablo 22. Bir Kez ve Rekürren AK Geçiren Hastaların Kullandıkları İlaçlara Göre Dağılımı

	Bir Kez AK	Rekürren AK
5-ASA, n (%)	25 (69)	14 (88)
Kortikosteroid, n (%)	5 (13.8)	2 (12.5)
Azatiyoprin, n (%)	5 (13.8)	6 (37.5)
6-Merkaptopürin, n (%)	0 (0)	0 (0)
Adalimumab, n (%)	3 (8.3)	0 (0)
İnfliximab, n (%)	0 (0)	0 (0)
Certolizumab, n (%)	1 (2.7)	0 (0)
Vedolizumab, n (%)	0 (0)	1 (16.6)
Antibiyotik, n (%)	0 (0)	2 (12.5)

n: olgu sayısı

AK: Amebik Kolit, 5-ASA: 5- amino salisilik asit

Amebik kolit ve CMV koliti geçiren hastaların %83.3'ü 5-ASA, %16.7'si kortikosteroid, %16.7'si azatiyoprin, %16.7'si adalimumab ve %16.7'si infliximab kullandı. Enfeksiyon döneminde amebik kolit ve CDİ geçiren hastaların %60'ı 5-ASA, %40'ı kortikosteroid, %20'si azatiyoprin kullandı. Üç enfeksiyonu birden geçiren hasta ise 5-ASA kullandı. Birden fazla enfeksiyon geçiren hastalar arasında yapılan istatistiksel analizde ilaç kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 23).

Tablo 23. Birden Fazla ve Farklı İnfeksiyon Geçiren Hastaların İnfeksiyon Geçirdikleri Dönemde Kullandıkları İlaçlara Göre Dağılımı

	AK+CMV Koliti	AK+CDİ	AK+CMV Koliti+CDİ
5-ASA, n (%)	5 (83.3)	3 (60)	1 (%100)
Kortikosteroid, n (%)	1 (16.7)	2 (40)	0 (0)
Azatiyoprin, n (%)	1 (16.7)	1 (20)	0 (0)
6-Merkaptopürin, n (%)	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)
Adalimumab, n (%)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)
İnfliximab, n (%)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)
Certolizumab, n (%)	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)
Vedolizumab, n (%)	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)

n:olgu sayısı

AK: Amebik Kolit, CMV: Sitomegalovirüs, CDİ: Clostridium Difficile İnfeksiyonu, 5-ASA: 5-amino salisilik asit

4.5. CH Olan Hastaların Lokalizyon ve Fenotiplerinin Dağılımı

CH tanılı kontrol grubu hastalarının 43'ü (%51.2) ince bağırsak, 29'u (%34.5) ileokolonik ve 12'si (%14.3) kolon tutulumlu, infeksiyon geçiren hastaların 4'ü (%66.7) ileokolonik ve 2'si (%33.3) kolon tutulumlu olarak saptandı. Kontrol grubu hastalarının 41'i (%48.8) inflamatuvar, 17'si (%20.2) striktürel ve 26'sı (%31) fistülizan, infeksiyon geçiren hastaların 5'i (%83.3) inflamatuvar ve 1'i (%16.7) fistülizan fenotipli olarak saptandı. Gruplar arasında veri azlığından dolayı istatistiksel değerlendirme yapılamadı (Tablo 24).

Tablo 24. Kontrol Grubu ve İnfeksiyon Geçiren CH Tanılı Hastaların Lokalizasyon ve Fenotipleri

	Kontrol Grubu	İnfeksiyon Geçirenler
Lokalizasyon, n (%)		
İnce Bağırsak	43 (51.2)	0 (0)
İleokolonik	29 (34.5)	4 (66,7)
Kolon	12 (14.3)	2 (33,3)
İzole Üst GİS	0 (0)	0 (0)
Tipi, n (%)		
İnflamatuvar	41 (48.8)	5 (83,3)
Striktürel	17 (20.2)	0 (0)
Fistülizan	26 (31)	1 (16,7)
Toplam, n (%)	84 (100)	1 (100)

n:olgu sayısı

GİS: Gastrointestinal Sistem

Amebik kolit geçiren hastaların 3'ü (%75.0) ileokolonik ve 1'i (%25) kolon tutulumlu, CMV koliti geçiren hastaların 1'i (%100) ileokolonik tutulumlu, CDİ geçiren hastaların 1'i (%100) kolon tutulumlu olarak saptandı. Amebik kolit geçiren hastaların 3'ü (%75) inflamatuvar, 1'i (%25) fistülizan, CMV koliti geçiren hastaların 1'i (%100) inflamatuvar, CDİ geçiren hastaların 1'i (%100) inflamatuvar fenotipli olarak saptandı. Gruplar arasında veri azlığından dolayı istatistiksel değerlendirme yapılamadı (Tablo 25).

Tablo 25. Kontrol Grubu ve Tek Tip Enfeksiyon Geçiren CH Tanılı Hastaların Lokalizasyon ve Fenotipleri

	Kontrol Grubu	AK	CMV Koliti	CDİ
Lokalizasyon, n (%)				
İnce Bağırsak	43 (51.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
İleokolonik	29 (34.5)	3 (75)	1 (100)	0 (0)
Kolon	12 (14.3)	1 (25)	0 (0)	1 (100)
İzole Üst GİS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tipi, n (%)				
İnflamatuvar	41 (48.8)	3 (75)	1 (100)	1 (100)
Striktürel	17 (20.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fistülizan	26 (31)	1 (25)	0 (0)	0 (0)
Toplam, n (%)	84 (100)	4 (100)	1 (100)	1 (100)

n: olgu sayısı

AK: Amebik Kolit, CMV: Sitomegalovirüs, CDİ: Clostridium Difficile Enfeksiyonu, GİS: Gastrointestinal Sistem

CH tanılı bir kez amebik kolit geçiren hastaların 2'si (%66.7) ileokolonik ve 1'i (%33.3) kolon tutulumlu, rekürren amebik kolit geçiren hastaların ise 1'i (%100) ileokolonik tutulumlu olarak saptandı. Bir kez amebik kolit geçiren hastaların 2'si (%66.7) inflamatuvar ve 1'i (%33.3) fistülizan, rekürren amebik kolit geçiren hastaların ise 1'i (%100) inflamatuvar fenotipli olarak saptandı. Bu iki grup arasında yapılan istatistiksel analizde lokalizasyon ve fenotip açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=1.000$) (Tablo 26). Birden fazla CMV koliti veya CDİ geçiren hasta olmadığından değerlendirme yapılamadı.

Tablo 26. Bir Kez ve Rekürren AK Geçiren CH Tanılı Hastaların Lokalizasyon ve Fenotipleri

	Bir Kez AK	Rekürren AK	P
Lokalizasyon, n (%)			
İnce Bağırsak	0 (0.0)	0 (0)	1.000
İleokolonik	2 (66.7)	1 (100)	
Kolon	1 (33.3)	0 (0)	
İzole Üst GİS	0 (0)	0 (0)	
Tipi, n (%)			
İnflamatuvar	2 (66.7)	1 (100)	1.000
Striktürel	0 (0)	0 (0)	
Fistülizan	1 (33.3)	0 (0)	
Toplam	3 (100)	1 (100)	

n: olgu sayısı

AK: Amebik Kolit. GİS: Gastrointestinal Sistem

4.6. ÜK'li Hastaların Tutulum Yerlerine Göre Dağılımı

ÜK tanılı kontrol grubu hastalarının kolonoskopi bulgularının 52'si (%52) proktit/proktosigmoidit, 15'i (%15) sol kolon tutulumlu, 18'i (%18) yaygın hastalık, 15'i (%15) pankolit, infeksiyon geçiren hastaların kolonoskopi bulgularının 28'i (%40) proktit/proktosigmoidit, 15'i (%21.4) sol kolon tutulumlu, 15'i (%21.4) yaygın hastalık, 12'si (%17.2) pankolit olarak saptandı. Gruplar arasında yapılan istatistiksel analizde ÜK tutulum yeri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 27).

Tablo 27. Kontrol Grubu ve İnfeksiyon Geçiren ÜK Tanılı Hastaların Tutulum Yerleri

	Kontrol Grubu	İnfeksiyon Geçirenler	P
Proktit/Proktosigmoidit, n (%)	52 (52.0)	28 (40.0)	0.123
Sol Kolon Tutulumlu, n (%)	15 (15.0)	15 (21.4)	0.537
Yaygın Hastalık, n (%)	18 (18.0)	15 (21.4)	0.924
Pankolit, n (%)	15 (15.0)	12 (17.2)	0.899
Toplam, n (%)	100 (100)	70 (100)	

n: olgu sayısı

ÜK tanılı amebik kolit hastalarının kolonoskopi bulgularının 20'si (%41.7) proktit/proktosigmoidit, 9'u (%18.7) sol kolon tutulumlu, 11'i (%22.9) yaygın hastalık, 8'i (%16.7) pankolit, CMV koliti hastalarının kolonoskopi bulgularının 2'si (%40) proktit/proktosigmoidit, 2'si (%40) yaygın hastalık, 1'i (%20) pankolit, CDİ hastalarının kolonoskopi bulgularının 3'ü (%50) proktit/proktosigmoidit, 1'i (%16.7)

sol kolon tutulumlu, 1'i (%16.7) yaygın hastalık, 1'i (%16.7) pankolit olarak saptandı. Gruplar arasında yapılan istatistiksel analizde ÜK tutulum yeri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 28).

Tablo 28. Kontrol Grubu ve Tek Tip Enfeksiyon Geçiren ÜK Tanılı Hastaların Tutulum Yerleri

	Kontrol Grubu	AK	CMV Koliti	CDİ
Proktit/Proktosigmoidit, n (%)	52 (52)	20 (41.7)	2 (40)	3 (50)
	$p_1: 0.347, p_2: 0.672, p_3: 0.205, p_4: 1.000, p_5: 0.383, p_6: 0.545$			
Sol Kolon Tutulumlu, n (%)	15 (15)	9 (18.7)	0 (0)	1 (16.7)
	$p_1: 0.793, p_2: 1.000, p_3: 1.000, p_4: 1.000, p_5: 1.000, p_6: 1.000$			
Yaygın Hastalık, n (%)	18 (18)	11 (22.9)	2 (40)	1 (16.7)
	$p_1: 0.680, p_2: 1.000, p_3: 1.000, p_4: 1.000, p_5: 1.000, p_6: 1.000$			
Pankolit, n (%)	15 (15)	8 (16.7)	1 (20)	1 (16.7)
	$p_1: 0.680, p_2: 1.000, p_3: 1.000, p_4: 1.000, p_5: 1.000, p_6: 1.000$			
Toplam, n (%)	100 (100)	48 (100)	5 (100)	6 (100)

n: olgu sayısı

AK: Amebik Kolit, CMV: Sitomegalovirüs, CDİ: Clostridium Difficile Enfeksiyonu

p₁: Kontrol grubu ve AK geçiren hastaların istatistiksel analizindeki anlamlılık değeri

p₂: Kontrol grubu ve CMV koliti geçiren hastaların istatistiksel analizindeki anlamlılık değeri

p₃: Kontrol grubu ve CDİ geçiren hastaların istatistiksel analizindeki anlamlılık değeri

p₄: AK ve CMV koliti geçiren hastaların istatistiksel analizindeki anlamlılık değeri

p₅: AK ve CDİ geçiren hastaların istatistiksel analizindeki anlamlılık değeri

p₆: CMV koliti ve CDİ geçiren hastaların istatistiksel analizindeki anlamlılık değeri

ÜK tanılı bir kez amebik kolit geçiren hastaların 14'ü (%42.5) proktit/proktosigmoidit, 7'si (%21.2) sol kolon tutulumlu, 7'si (%21.2) yaygın hastalık, 5'i (%15.1) pankolit, rekürren amebik kolit geçiren hastaların ise 8'i (%53.3) proktit/proktosigmoidit, 1'i (%6.7) sol kolon tutulumlu, 3'ü (%20) yaygın hastalık, 3'ü (%20) pankolit lokalizasyonundaydı. Bu iki grup arasında yapılan istatistiksel analizde ÜK tutulum yeri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 29). Birden fazla CMV koliti veya CDİ geçiren hasta olmadığından değerlendirme yapılamadı.

Tablo 29. Bir Kez ve Rekürren AK Geçiren ÜK Tanılı Hastaların Tutulum Yerleri

	Bir Kez AK	Rekürren AK	P
Proktit/Proktosigmoidit, n (%)	14 (42.5)	8 (53.3)	0.367
Sol Kolon Tutulumlu, n (%)	7 (21.2)	1 (6.7)	0.406
Yaygın Hastalık, n (%)	7 (21.2)	3 (20)	1.000
Pankolit, n (%)	5 (15.1)	3 (20)	0.692
Toplam, n (%)	33 (100)	15 (100)	

n: olgu sayısı

AK: Amebik Kolit

Amebik kolit ve CMV koliti geçiren ÜK tanılı hastaların 1'i (%20) proktit/proktosigmoidit, 2'si (%40) sol kolon tutulumlu, 1'i (%20) yaygın hastalık, 1'i (%20) pankolit, amebik kolit ve CDİ geçiren ÜK tanılı hastaların 3'ü (%60) proktit/proktosigmoidit ve 2'si (%40) sol kolon tutulumluydu. Bu iki grup arasında yapılan istatistiksel analizde tutulum yeri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 30).

Tablo 30. AK+CMV Koliti ve AK+CDİ Geçiren ÜK Tanılı Hastaların Tutulum Yerleri

	AK+CMV Koliti	AK+CDİ	P
Proktit/Proktosigmoidit, n (%)	1 (20)	3 (60)	1.000
Sol Kolon Tutulumlu, n (%)	2 (40)	2 (40)	1.000
Yaygın Hastalık, n (%)	1 (20)	0 (0)	1.000
Pankolit, n (%)	1 (20)	0 (0)	1.000
Toplam, n (%)	5 (100)	5 (100)	

n: olgu sayısı

AK: Amebik Kolit, CMV: Sitomegalovirüs, CDİ: Clostridium Difficile İnfeksiyonu

4.7. Hastaların Cerrahi Durumları, Görüntüleme Bulguları ve Ekstraintestinal Manifestasyonlar

Kontrol grubu hastalarının 25'i (%13.6), amebik kolit geçiren hastalardan 2'si (%3.8), CMV koliti geçiren hastalardan 1'i (%16.7) İBH ile ilgili cerrahi geçirdi. CDİ geçiren hastalar ise İBH ile ilgili cerrahi geçirmedi.

Kontrol grubu hastalarının görüntülemelerinde 24'ünde (%13) fistül, 11'inde (%6) abse ve 9'unda (%4.9) darlık izlendi. Amebik kolit geçiren hastaları görüntülemelerinde 1'inde (%1.9) fistül ve 1'inde (%1.9) abse görüldü. CMV koliti ve CDİ geçiren hastalarda görüntüleme bulgusu saptanmadı.

Kontrol grubu hastalarının 3'ünde (%1.6) oral aft, 7'sinde (%3.8) enteropatik artrit, 6'sında (%3) ankilozan spondilit, 3'ünde (%1.6) PSK, 2'sinde (%1.1) akciğer tutulumu saptandı. Amebik kolit geçiren 1 (%1.9) hastada oral aft, 1 (%1.9) hastada ankilozan spondilit, CDİ geçiren 1 (%14.3) hastada ankilozan spondilit saptandı. CMV koliti geçiren hastalarda ekstraintestinal manifestasyon tespit edilmedi.

4.8. Hastaların Klinik Remisyon, Endoskopik Remisyon, Semptomatik Alevlenme ve Relaps Durumu

Kontrol grubu hastalarının 147'si (%79.9) klinik remisyonunda iken, 25'i (%13.6) klinik remisyonunda değildi. 12 (%6.5) hastanın ise klinik remisyon durumu bilinmiyordu. İnfeksiyon geçiren hastaların infeksiyon öncesi dönemde 22'si (%28.6) klinik remisyonunda iken, 25'i (%32.5) klinik remisyonunda değildi. 30 (%39) hastanın ise klinik remisyon durumu bilinmiyordu. Kontrol grubu ile infeksiyon geçiren hastalar arasında klinik remisyon açısından yapılan karşılaştırmada, infeksiyon geçiren hastaların kontrol grubuna göre remisyonunda olmama oranının istatistiksel olarak daha fazla olduğu tespit edildi (sırasıyla %13.6 ve %32.5, $p<0.001$).

Kontrol grubu hastalarının 48'i (%26.1) endoskopik remisyonunda iken, 104'ü (%56.5) endoskopik remisyonunda değildi. 32 (%17.4) hastanın ise endoskopik remisyon durumu bilinmiyordu. İnfeksiyon geçiren hastaların infeksiyon öncesi dönemde 6'sı (%7.8) endoskopik remisyonunda iken, 43'ü (%55.8) endoskopik remisyonunda değildi. 28 (%36.4) hastanın ise endoskopik remisyon durumu bilinmiyordu. Kontrol grubu ile infeksiyon geçiren hastalar arasında endoskopik remisyon açısından yapılan karşılaştırmada, infeksiyon geçiren hastaların kontrol grubuna göre remisyonunda olmama oranının istatistiksel olarak daha az olduğu tespit edildi (sırasıyla %56.5 ve %55.8, $p=0.008$). Fakat infeksiyon geçiren hastaların infeksiyon öncesi dönemde endoskopik remisyon durumu bilinmeyen hastaların oranlarının yüksek olması nedeniyle bu sonucun yanıltıcı olabileceği düşünüldü.

Kontrol grubu hastalarının 88'inde (%47.8) semptomatik alevlenme izlenirken, 82'sinde (%44.6) semptomatik alevlenme görülmedi. 14 (%7.6) hastada ise semptomatik alevlenme durumu bilinmiyordu. İnfeksiyon geçiren hastaların

60'ında (%77.9) semptomatik alevlenme izlenirken, 17'sinde (%22.1) semptomatik alevlenme görülmedi. Kontrol grubu ile infeksiyon geçiren hastalar arasında semptomatik alevlenme açısından yapılan karşılaştırmada, infeksiyon geçiren hastalarda kontrol grubuna göre semptomatik alevlenmenin istatistiksel olarak daha fazla olduğu gözlemlendi (sırasıyla %47.8 ve %77.9, $p<0.001$).

Kontrol grubunda hastaların 43'ünde (%26.4) relaps izlenirken, 103'ünde (%63.2) relaps görülmedi. 17 (%10.4) hastanın ise relaps durumu bilinmiyordu. İnfeksiyon geçiren hastaların 22'sinde (%64.7) relaps izlenirken. 4'ünde (%11.8) relaps görülmedi. 8 (%23.5) hastanın ise relaps durumu bilinmiyordu. İnfeksiyon geçiren hastalar ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada, infeksiyon geçiren hastalarda kontrol grubuna göre relapsın istatistiksel olarak daha fazla olduğu izlendi (sırasıyla %26.4 ve %64.7, $p<0.001$) (Tablo 31).

Tablo 31. Kontrol Grubu ve İnfeksiyon Geçiren Hastaların Klinik Remisyon, Endoskopik Remisyon, Semptomatik Alevlenme ve Relaps Durumu

	Kontrol Grubu	İnfeksiyon Geçirenler	P
Klinik remisyon, n (%)			
Evet	147 (79.9)	22 (28.6)	* <0.001
Hayır	25 (13.6)	25 (32.5)	
Bilinmiyor	12 (6.5)	30 (39.0)	
Endoskopik remisyon, n (%)			
Evet	48 (26.1)	6 (7.8)	*0.008
Hayır	104 (56.5)	43 (55.8)	
Bilinmiyor	32 (17.4)	28 (36.4)	
Semptomatik alevlenme, n (%)			
Evet	88 (47.8)	60 (77.9)	* <0.001
Hayır	82 (44.6)	17 (22.1)	
Bilinmiyor	14 (7.6)	0 (0)	
Relaps, n (%)			
Evet	43 (26.4)	22 (64.7)	* <0.001
Hayır	103 (63.2)	4 (11.8)	
Bilinmiyor	17 (10.4)	8 (23.5)	

N: olgu sayısı

*İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Amebik kolit geçiren hastaların infeksiyon öncesi dönemde 16'sı (%30.8) klinik remisyonunda iken, 17'si (%32.7) klinik remisyonunda değildi. 19 (%36.5) hastanın ise klinik remisyon durumu bilinmiyordu. CMV koliti geçiren hastaların 1'i (%16.7) klinik remisyonunda iken, 1'i (%16.7) klinik remisyonunda değildi. 4 (%66.7)

hastanın ise klinik remisyon durumu bilinmiyordu. CDİ geçiren hastaların 2'si (%28.6) klinik remisyonda iken, 3'ü (%42.9) klinik remisyonda değildi. 2 (%28.6) hastanın ise klinik remisyon durumu bilinmiyordu. Amebik kolit geçiren hastalar ile kontrol grubu arasında klinik remisyon açısından yapılan karşılaştırmada, amebik kolit geçiren hastaların kontrol grubuna göre klinik remisyonda olmama oranının istatistiksel olarak daha fazla olduğu izlendi (sırasıyla %13.6 ve %32.7, $p<0.001$). Bu dört grup arasında yapılan diğer karşılaştırmalarda klinik remisyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Amebik kolit geçiren hastaların enfeksiyon öncesi dönemde 4'ü (%7.7) endoskopik remisyonda iken, 27'si (%51.9) endoskopik remisyonda değildi. 21 (%40.4) hastanın ise endoskopik remisyon durumu bilinmiyordu. CMV koliti geçiren hastaların 2'si (%33.3) endoskopik remisyonda iken, 1'i (%16.7) endoskopik remisyonda değildi. 3 (%50) hastanın ise endoskopik remisyon durumu bilinmiyordu. CDİ geçiren hastaların 4'ü (%57.1) endoskopik remisyonda iken, 1'i (%14.3) endoskopik remisyonda değildi. 2 (%28.6) hastanın ise endoskopik remisyon durumu bilinmiyordu. Kontrol grubu ile amebik kolit geçiren hastalar arasında endoskopik remisyon açısından yapılan karşılaştırmada, amebik kolit geçiren hastaların kontrol grubuna göre endoskopik remisyonda olmama oranının istatistiksel olarak daha az olduğu izlendi (sırasıyla %56.5 ve %51.9, $p=0.000$). Bu iki grup haricinde diğer gruplar arasında veri azlığından dolayı endoskopik remisyonda olmama durumu açısından istatistiksel olarak analiz yapılamadı.

Amebik kolit geçiren hastaların 41'inde (%78.8) semptomatik alevlenme izlenirken, 11'inde (%21.2) semptomatik alevlenme görülmedi. CMV koliti geçiren hastaların 4'ünde (%66.7) semptomatik alevlenme gözlenirken, 2'sinde (%33.3) semptomatik alevlenme görülmedi. CDİ geçiren hastaların 5'inde (%71.4) semptomatik alevlenme izlenirken, 1'inde (%14.3) semptomatik alevlenme görülmedi, 1'inin (%14.3) ise semptomatik alevlenme durumu bilinmiyordu. Kontrol grubu ile amebik kolit geçiren hastalar arasında semptomatik alevlenme açısından yapılan karşılaştırmada, amebik kolit geçiren hastaların kontrol grubuna göre semptomatik alevlenmesinin istatistiksel olarak daha fazla olduğu gözlemlendi (sırasıyla %47.8 ve %78.8, $p<0.001$). Bu dört grup arasında yapılan diğer karşılaştırmalarda

semptomatik alevlenme olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Amebik kolit geçiren hastaların 13'ünde (%61.9) relaps mevcutken, 4'ünde (%19) relaps görülmedi. 4'ünün (%19) ise relaps durumu bilinmiyordu. CMV koliti geçiren hastaların 2'sinde (%100) relaps vardı. CDİ geçiren hastaların 3'ünde (%75) relaps mevcutken, 1'inin (%25) relaps durumu bilinmiyordu. Kontrol grubu ile amebik kolit arasında yapılan karşılaştırmada, amebik kolit geçiren hastalarda kontrol grubu hastalarına göre relapsın istatistiksel olarak daha fazla olduğu bulundu (sırasıyla %26.4 ve %61.9, $p=0.001$). Bu dört grup arasında yapılan diğer karşılaştırmalarda relaps olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 32).

Tablo 32. Kontrol Grubu ve Tek Tip İnfeksiyon Geçiren Hastaların Klinik Remisyon, Endoskopik Remisyon, Semptomatik Alevlenme ve Relaps Durumu

	Kontrol Grubu	AK	CMV Koliti	CDİ
Klinik Remisyon, n (%)				
Evet	147 (79.9)	16 (30.8)	1 (16.7)	2 (28.6)
Hayır	25 (13.6)*	17 (32.7)*	1 (16.7)	3 (42.9)
Bilinmiyor	12 (6.5)	19 (36.5)	4 (66.7)	2 (28.6)
Endoskopik Remisyon, n (%)				
Evet	48 (26.1)	4 (7.7)	2 (33.3)	4 (57.1)
Hayır	104 (56.5)*	27 (51.9)*	1 (16.7)	1 (14.3)
Bilinmiyor	32 (17.4)	21 (40.4)	3 (50)	2 (28.6)
Semptomatik Alevlenme, n (%)				
Evet	88 (47.8)*	41 (78.8)*	4 (66.7)	5 (71.4)
Hayır	82 (44.6)	11 (21.2)	2 (33.3)	1 (14.3)
Bilinmiyor	14 (7.6)	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)
Relaps, n (%)				
Evet	43 (26.4)**	13 (61.9)**	2 (100)	3 (75)
Hayır	103 (63.2)	4 (19)	0 (0)	0 (0)
Bilinmiyor	17 (10.4)	4 (19)	0 (0)	1 (25)

n: olgu sayısı

AK: Amebik Kolit, CMV: Sitomegalovirüs, CDİ: Clostridium Difficile İnfeksiyonu

** $p<0.001$. ** $p<0.05$ (Gruplar arası istatistiksel analiz detayları metinde verilmiştir.)*

Bir kez amebik kolit geçiren hastaların infeksiyon öncesi dönemde 9'u (%25) klinik remisyonunda iken, 14'ü (%38.9) klinik remisyonunda değildi. 13 (%36.1) hastanın ise klinik remisyon durumu bilinmiyordu. Rekürren amebik kolit geçiren hastaların

3'ü (%18.8) klinik remisyonda iken, 7'si (%43.8) klinik remisyonda değildi. 6 (%37.5) hastanın ise klinik remisyon durumu bilinmiyordu.

Bir kez amebik kolit geçiren hastaların infeksiyon öncesi dönemde 2'si (%5.6) endoskopik remisyonda iken, 20'si (%55.6) endoskopik remisyonda değildi. 14 (%38.9) hastanın ise endoskopik remisyon durumu bilinmiyordu. Rekürren amebik kolit geçiren hastaların 2'si (%12.5) endoskopik remisyonda iken, 7'si (%43.8) endoskopik remisyonda değildi. 7 (%43.8) hastanın ise endoskopik remisyon durumu bilinmiyordu.

Bir kez amebik kolit geçiren hastaların 27'sinde (%75) semptomatik alevlenme mevcutken, 9'unda (%25) semptomatik alevlenme görülmedi. Rekürren amebik kolit geçiren hastaların ise 14'ünde (%87.5) semptomatik alevlenme mevcutken, 2'sinde (%12.5) semptomatik alevlenme izlenmedi.

Bir kez amebik kolit geçiren hastaların 10'unda (%66.7) relaps izlenirken, 1'inde (%6.7) relaps görülmedi. 4 (%26.7) hastanın ise relaps durumu bilinmiyor. Rekürren amebik kolit geçiren hastaların ise 3'ünde (%50) relaps vardı.

Bu iki grup arasında klinik remisyon, semptomatik alevlenme ve relaps durumu açısından yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı bulgu saptanmadı. Veri azlığından dolayı endoskopik remisyon ile ilgili istatistiksel analiz yapılamadı (Tablo 33).

Birden fazla CMV koliti veya CDİ geçiren hasta olmadığından değerlendirme yapılamadı.

Tablo 33. Bir Kez ve Rekürren AK Geçiren Hastaların Klinik Remisyon, Endoskopik Remisyon, Semptomatik Alevlenme ve Relaps Durumu

	Bir Kez AK	Rekürren AK	P
Klinik Remisyon, n (%)			
Evet	9 (25)	3 (18.8)	0.653
Hayır	14 (38.9)	7 (43.8)	
Bilinmiyor	13 (36.1)	6 (37.5)	
Endoskopik Remisyon, n (%)			
Evet	2 (5.6)	2 (12.5)	0.468
Hayır	20 (55.6)	7 (43.8)	
Bilinmiyor	14 (38.9)	7 (43.8)	
Semptomatik Alevlenme, n (%)			
Evet	27 (75)	14 (87.5)	0.076
Hayır	9 (25)	2 (12.5)	
Relaps, n (%)			
Evet	10 (66.7)	3 (50)	0.076
Hayır	1 (6.7)	3 (50)	
Bilinmiyor	4 (26.7)	0 (0)	

n: olgu sayısı

AK: Amebik Kolit

Amebik kolit ve CMV koliti geçiren hastaların 2'si (%33.3) klinik remisyon ve 5'i (%83.3) endoskopik remisyonunda değildi. Hastaların 5'inde (%83.3) semptomatik alevlenme, 3'ünde (%75) ise relaps gözlemlendi. Amebik kolit ve CDİ geçiren hastaların 3'ü (%60) klinik remisyon ve 5'i (%100) endoskopik remisyonunda değildi. Hastaların 3'ünde (%60) semptomatik alevlenme, 1'inde (%33.3) ise relaps gözlemlendi. Bu iki grup arasında klinik remisyon, semptomatik alevlenme ve relaps durumu açısından yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı bulgu saptanmadı. Veri azlığından dolayı endoskopik remisyon ile ilgili istatistiksel analiz yapılamadı (Tablo 34).

Tablo 34. AK+CMV Koliti ve AK+CDİ Geçiren Hastaların Klinik Remisyon, Endoskopik Remisyon, Semptomatik Alevlenme ve Relaps Durumu

	AK+CMV Koliti	AK+CDİ	P
Klinik Remisyon, n (%)			
Evet	0 (0)	2 (40)	0.455
Hayır	2 (33.3)	3 (60)	
Bilinmiyor	4 (66.7)	0 (0)	
Endoskopik Remisyon, n (%)			
Evet	0 (0)	0 (0)	0.545
Hayır	5 (83.3)	5 (100)	
Bilinmiyor	1 (16.7)	0 (0)	
Semptomatik Alevlenme, n (%)			
Evet	5 (83.3)	3 (60)	0.545
Hayır	1 (16.7)	2 (40)	
Relaps, n (%)			
Evet	3 (75)	1 (33.3)	0.182
Hayır	0 (0)	0 (0)	
Bilinmiyor	1 (25)	2 (66.7)	

n: olgu sayısı

AK: Amebik Kolit, CMV: Sitomegalovirüs, CDİ: Clostridium Difficile İnfeksiyonu

4.9. Hastaların Steroid Refrakterliği, Konvansiyonel Tedaviye Yanıtsızlığı, Konvansiyonel Tedaviye İntoleransı ve Biyolojik Ajan Başlama Sebebi

Kontrol grubu hastalarının 15'inde (%8.2) steroid refrakterliği, 38'inde (%20.7) konvansiyonel tedaviye yanıtsızlık, 2'sinde (%1.1) konvansiyonel tedaviye intolerans mevcutken, infeksiyon geçiren hastaların 4'ünde (%5.2) steroid refrakterliği, 9'unda (%11.7) konvansiyonel tedaviye yanıtsızlık ve 1'inde (%1.3) konvansiyonel tedaviye intolerans görüldü.

Kontrol grubu hastalarının biyolojik ajan başlama sebeplerinin 9'u (%17) fistülizan hastalık, 6'sı (%11.3) ekstraintestinal manifestasyon, 22'si (%41.5) konvansiyonel tedaviye yanıtsızlık, 1'i (%1.9) konvansiyonel tedaviye intolerans iken, 15'i (%28.3) ise bilinmiyordu. İnfeksiyon geçiren hastaların biyolojik ajan başlama sebeplerinin 8'i (%100) de konvansiyonel tedaviye yanıtsızlıktı.

Bu iki grup arasında yapılan istatistiksel analizde steroid refrakterliği, konvansiyonel tedaviye yanıtsızlık ve konvansiyonel tedaviye intolerans açısından

anlamlı fark saptanmadı. Veri azlığından dolayı biyolojik ajan başlama sebebi ile ilgili istatistiksel analiz yapılamadı (Tablo 35).

Tablo 35. Kontrol Grubu ve İnfeksiyon Geçiren Hastaların Steroid Refrakterliği, Konvansiyonel Tedaviye Yanıtsızlığı, Konvansiyonel Tedaviye İntoleransı ve Biyolojik Ajan Başlama Sebebi

	Kontrol Grubu	İnfeksiyon Geçirenler	P
Steroid Refrakterliği, n (%)			
Evet	15 (8.2)	4 (5.2)	0.416
Hayır	169 (91.8)	73 (94.8)	
Konvansiyonel Tedaviye Yanıtsızlık, n (%)			
Evet	38 (20.7)	9 (11.7)	0.093
Hayır	146 (79.3)	68 (88.3)	
Konvansiyonel Tedaviye İntolerans, n (%)			
Evet	2 (1.1)	1 (1.3)	1.000
Hayır	182 (98.9)	76 (98.7)	
Biyolojik Ajan Başlama Sebebi, n (%)			
Fistülizan Hastalık	9 (17)	0 (0)	
Ekstraintestinal Manifestasyon	6 (11.3)	0 (0)	
Konvansiyonel Tedaviye Yanıtsızlık	22 (41.5)	8 (100)	
Konvansiyonel Tedaviye İntolerans	1 (1.9)	0 (0)	
Bilinmiyor	15 (28.3)	0 (0)	

n:olgu sayısı

Amebik kolit geçiren hastaların 3'ünde (%5.8) steroid refrakterliği, 6'sında (%11.5) konvansiyonel tedaviye yanıtsızlık, 1'inde (%1.9) konvansiyonel tedaviye intolerans görüldü. CMV koliti geçiren hastalarda steroid refrakterliği, konvansiyonel tedaviye yanıtsızlık, konvansiyonel tedaviye intolerans görülmedi. CDİ geçiren hastaların 1'inde (%14.3) konvansiyonel tedaviye yanıtsızlık görülürken, steroid refrakterliği ve konvansiyonel tedaviye intolerans izlenmedi.

Amebik kolit geçiren hastaların biyolojik ajan başlama sebeplerinin %100'ü konvansiyonel tedaviye yanıtsızlıktı. CMV koliti ve CDİ geçiren hastalarda ise biyolojik ajan alan yoktu.

Gruplar arasında yapılan istatistiksel analizde steroid refrakterliği, konvansiyonel tedaviye yanıtsızlık ve konvansiyonel tedaviye intolerans açısından anlamlı fark saptanmadı. CMV koliti ve CDİ geçiren hastalar arasında steroid

refrakterliği ve konvansiyonel tedaviye intolerans açısından veri azlığından dolayı istatistiksel analiz yapılamadı. Tüm gruplar arasında veri azlığından dolayı biyolojik ajan başlama sebebi ile ilgili istatistiksel analiz yapılamadı (Tablo 36).

Tablo 36. Kontrol Grubu ve Tek Tip İnfeksiyon Geçiren Hastaların Steroid Refrakterliği, Konvansiyonel Tedaviye Yanıtsızlığı, Konvansiyonel Tedaviye İntoleransı ve Biyolojik Ajan Başlama Sebebi

	Kontrol Grubu	AK	CMV Koli	CDİ
Steroid Refrakterliği, n (%)				
Evet	15 (8.2)	3 (5.8)	0 (0.0)	0 (0)
Hayır	169 (91.8)	49 (94.2)	6 (100)	7 (100)
$p_1: 0.770, p_2: 1.000, p_3: 0.205, p_4: 1.000, p_5: 1.000$				
Konvansiyonel Tedaviye Yanıtsızlık, n (%)				
Evet	38 (20.7)	6 (11.5)	0 (0)	1 (14.3)
Hayır	146 (79.3)	46 (88.5)	6 (100)	6 (85.7)
$p_1: 0.136, p_2: 0.602, p_3: 1.000, p_4: 1.000, p_5: 0.555, p_6: 1.000$				
Konvansiyonel Tedaviye İntolerans, n (%)				
Evet	2 (1.1)	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)
Hayır	182 (98.9)	51 (98.1)	6 (100)	7 (100)
$p_1: 0.528, p_2: 1.000, p_3: 1.000, p_4: 1.000, p_5: 1.000$				
Biyolojik Ajan Başlama Sebebi, n (%)				
Fistülizan Hastalık	9 (17.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ekstraintestinal Manifestasyon	6 (11.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Konvansiyonel Tedaviye Yanıtsızlık	22 (41.5)	6 (100)	0 (0)	0 (0)
Konvansiyonel Tedaviye İntolerans	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bilinmiyor	15 (28.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

n: olgu sayısı

AK: Amebik Koli, CMV: Sitomegalovirüs, CDİ: Clostridium Difficile İnfeksiyonu

p₁: Kontrol grubu ve AK geçiren hastaların istatistiksel analizindeki anlamlılık değeri

p₂: Kontrol grubu ve CMV koliti geçiren hastaların istatistiksel analizindeki anlamlılık değeri

p₃: Kontrol grubu ve CDİ geçiren hastaların istatistiksel analizindeki anlamlılık değeri

p₄: AK ve CMV geçiren hastaların istatistiksel analizindeki anlamlılık değeri

p₅: AK ve CDİ geçiren hastaların istatistiksel analizindeki anlamlılık değeri

p₆: CMV koliti ve CDİ geçiren hastaların istatistiksel analizindeki anlamlılık değeri

Veri azlığı nedeniyle steroid refrakterliği ve konvansiyonel tedaviye intolerans ile ilgili p₆ analizi yapılamadı.

Bir kez amebik kolit geçiren hastaların 3'ünde (%8.3) steroid refrakterliği, 6'sında (%16.7) konvansiyonel tedaviye yanıtsızlık, 1'inde (%2.8) konvansiyonel tedaviye intolerans görüldü. Rekürren amebik kolit geçiren hastaların 2'sinde (%12.5) konvansiyonel tedaviye yanıtsızlık görüldü, steroid refrakterliği, konvansiyonel tedaviye intolerans görülmedi.

Bir kez amebik kolit ve rekürren amebik kolit geçiren hastaların biyolojik ajan başlama sebeplerinin %100'ü konvansiyonel tedaviye yanıtızsızlıktı.

Bu iki grup arasında steroid refrakterliği, konvansiyonel tedaviye yanıtızsızlık ve konvansiyonel tedaviye intolerans açısından yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı bulgu saptanmadı. Veri azlığından dolayı biyolojik ajan başlama sebebi ile ilgili istatistiksel analiz yapılamadı (Tablo 37).

Birden fazla CMV koliti veya CDİ geçiren hasta olmadığından değerlendirme yapılamadı.

Tablo 37. Bir Kez ve Rekürren AK Geçiren Hastaların Steroid Refrakterliği, Konvansiyonel Tedaviye Yanıtızsızlığı, Konvansiyonel Tedaviye İntoleransı ve Biyolojik Ajan Başlama Sebebi

	Bir Kez AK	Rekürren AK	P
Steroid Refrakterliği, n (%)			
Evet	3 (8.3)	0 (0)	0.544
Hayır	33 (91.7)	16 (100)	
Konvansiyonel Tedaviye Yanıtızsızlık, n (%)			
Evet	6 (16.7)	2 (12.5)	0.160
Hayır	30 (83.3)	14 (87.5)	
Konvansiyonel Tedaviye İntolerans, n (%)			
Evet	1 (2.8)	0 (0)	1.000
Hayır	35 (97.2)	16 (100)	
Biyolojik Ajan Başlama Sebebi, n (%)			
Fistülizan Hastalık	0 (0)	0 (0)	
Ekstraintestinal Manifestasyon	0 (0)	0 (0)	
Konvansiyonel Tedaviye Yanıtızsızlık	4 (100)	2 (100)	
Konvansiyonel Tedaviye İntolerans	0 (0)	0 (0)	
Bilinmiyor	0 (0)	0 (0)	

n: olgu sayısı

AK: Amebik Kolit

Amebik kolit ve CMV koliti geçiren hastaların 1'inde (%16.7) steroid refrakterliği, 2'sinde (%33.3) konvansiyonel tedaviye yanıtızsızlık görülürken, konvansiyonel tedaviye intolerans izlenmedi. Amebik kolit ve CDİ geçiren

hastalarda ise steroid refrakterliği, konvansiyonel tedaviye yanıtsızlık, konvansiyonel tedaviye intolerans görölmedi.

Biyolojik tedaviye başlanan amebik kolit ve CMV koliti geçiren hastaların başlama sebepleri 2'sinde (%100) de konvansiyonel tedaviye yanıtsızlıktı. Amebik kolit ve CDİ geçiren hastalarda ise biyolojik ajan tedavisi alan yoktu.

Bu iki grup arasında klinik steroid refrakterliği ve konvansiyonel tedaviye yanıtsızlık açısından yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı bulgu saptanmadı (Tablo 38).

Tablo 38. AK+CMV Koliti ve AK+CDİ Geçiren Hastaların Steroid Refrakterliği, Konvansiyonel Tedaviye Yanıtsızlığı, Konvansiyonel Tedaviye İntoleransı ve Biyolojik Ajan Başlama Sebebi

	AK+CMV Koliti	AK+CDİ	P
Steroid Refrakterliği, n (%)			
Evet	1 (16.7)	0 (0)	1.000
Hayır	5 (83.3)	5 (100)	
Konvansiyonel Tedaviye Yanıtsızlık, n (%)			
Evet	2 (33.3)	0 (0)	0.455
Hayır	4 (66.7)	5 (100)	
Konvansiyonel Tedaviye İntolerans, n (%)			
Evet	0 (0)	0 (0)	
Hayır	6 (100)	5 (100)	
Biyolojik Ajan Başlama Sebebi, n (%)			
Fistülizan Hastalık	0 (0)	0 (0)	
Ekstraintestinal Manifestasyon	0 (0)	0 (0)	
Konvansiyonel Tedaviye Yanıtsızlık	2 (100)	0 (0)	
Konvansiyonel Tedaviye İntolerans	0 (0)	0 (0)	
Bilinmiyor	0 (0)	0 (0)	

n, olgu sayısı

AK: Amebik Kolit, CMV: Sitomegalovirüs, CDİ: Clostridium Difficile İnfeksiyonu

4.10. Hastaların Labaratuvar Bulguları

Ortalama Hb düzeyi, infeksiyon geçiren tüm hastalarda 12.6 ± 1.8 g/dl, amebik kolit geçiren hastalarda 12.7 ± 1.9 g/dl, CMV koliti geçiren hastalarda 10.8 ± 1.4 g/dl ve CDİ geçiren hastalarda 13.4 ± 0.9 g/dl idi. CMV koliti geçirenlerde, amebik kolit ve CDİ geçiren hastalara göre ortalama Hb düzeyi anlamlı düzeyde düşüktü (sırasıyla 10.8 ± 1.4 g/dl ve 12.7 ± 1.9 g/dl, $p=0.011$; 10.8 ± 1.4 g/dl ve 13.4

± 0.9 g/dl, $p=0.008$). Amebik kolit geçirenlerle CDİ geçiren hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla 12.7 ± 1.9 g/dl ve 13.4 ± 0.9 g/dl, $p=0.411$).

Ortalama lökosit sayısı, infeksiyon geçiren tüm hastalarda 8006 ± 2909 μ l, amebik kolit geçiren hastalarda 8287 ± 2893 μ l, CMV koliti geçiren hastalarda 6190 ± 3958 μ l ve CDİ geçiren hastalarda 8047 ± 3055 μ l idi. Amebik kolit geçiren hastaların CMV koliti geçiren hastalara göre ortalama lökosit sayısı anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla 8287 ± 2893 μ l ve 6190 ± 3958 μ l, $p=0.034$). Amebik kolit ile CDİ geçiren ve CMV koliti ile CDİ geçiren hastalar arasında ise anlamlı derecede fark saptanmadı (sırasıyla 8287 ± 2893 μ l ve 8047 ± 3055 μ l, $p=0.596$; 6190 ± 3958 μ l ve 8047 ± 3055 μ l, $p=0.063$).

Ortalama nötrofil sayısı, infeksiyon geçiren tüm hastalarda 5245 ± 2533 μ l, amebik kolit geçiren hastalarda 5490 ± 2491 μ l, CMV koliti geçiren hastalarda 4127 ± 3531 μ l ve CDİ geçiren hastalarda 5120 ± 2628 μ l idi. Amebik kolit geçiren hastalarda CMV koliti geçirenlere göre ortalama nötrofil sayısı anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla 5490 ± 2491 μ l ve 4127 ± 3531 μ l, $p=0.043$). Amebik kolit ile CDİ geçiren ve CMV koliti ile CDİ geçiren hastalar arasında ise anlamlı derecede fark saptanmadı (sırasıyla 5490 ± 2491 μ l ve 5120 ± 2628 μ l, $p=0.391$; 4127 ± 3531 μ l ve 5120 ± 2628 μ l, $p=0.116$).

Ortalama lenfosit sayısı, infeksiyon geçiren tüm hastalarda 1948 ± 1207 μ l, amebik kolit geçiren hastalarda 2052 ± 1372 μ l, CMV koliti geçiren hastalarda 1288 ± 419 μ l ve CDİ geçiren hastalarda 2093 ± 628 μ l idi. CMV koliti geçiren hastalarda amebik kolit geçiren hastalara göre ortalama lenfosit sayısı anlamlı derecede daha düşüktü (sırasıyla 1288 ± 419 μ l ve 2052 ± 1372 μ l, $p=0.025$). Amebik kolit ile CDİ geçiren ve CMV koliti ile CDİ geçiren hastalar arasında ise anlamlı derecede fark saptanmadı (sırasıyla 2052 ± 1372 μ l ve 2093 ± 628 μ l, $p=0.350$; 1288 ± 419 μ l ve 2093 ± 628 μ l, $p=0.063$).

Ortalama trombosit sayısı, infeksiyon geçiren tüm hastalarda 309352 ± 109892 μ l, amebik kolit geçiren hastalarda 307604 ± 96314 μ l, CMV koliti geçiren hastalarda 294167 ± 218255 μ l ve CDİ geçiren hastalarda 251000 ± 36056 μ l idi.

Gruplar arasında yapılan analizde ortalama trombosit sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Ortalama ESH, infeksiyon geçiren tüm hastalarda 31 ± 21 mm/saat, amebik kolit geçiren hastalarda 29 ± 21 mm/saat, CMV koliti geçiren hastalarda 56 ± 24 mm/saat ve CDİ geçiren hastalarda 14 ± 5 mm/saat idi. CMV koliti geçirenlerde, amebik kolit ve CDİ geçiren hastalara göre ortalama ESH anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla 56 ± 24 mm/saat ve 29 ± 21 mm/saat, $p=0.04$; 56 ± 24 mm/saat ve 14 ± 5 mm/saat, $p=0.006$). Amebik kolit geçirenlerle CDİ geçiren hastalar arasında ise anlamlı fark saptanmadı (29 ± 21 mm/saat ve 14 ± 5 mm/saat, $p=0.118$).

Ortalama CRP düzeyi, infeksiyon geçiren tüm hastalarda 3.396 ± 4.951 mg/dl, amebik kolit geçiren hastalarda 1.42 ± 3.55 mg/dl, CMV koliti geçiren hastalarda 10.79 ± 10.02 mg/dl ve CDİ geçiren hastalarda 1.85 ± 3.12 mg/dl idi. CMV koliti geçirenlerde, amebik kolit ve CDİ geçiren hastalara göre ortalama CRP düzeyi anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla 10.79 ± 10.02 mg/dl ve 1.42 ± 3.55 mg/dl, $p=0.008$; 10.79 ± 10.02 mg/dl ve 1.85 ± 3.12 mg/dl, $p=0.022$). Amebik kolit geçirenlerle CDİ geçiren hastalar arasında ise anlamlı fark saptanmadı (1.42 ± 3.55 mg/dl ve 1.85 ± 3.12 mg/dl, $p=0.408$).

Ortalama kreatinin düzeyi, infeksiyon geçiren tüm hastalarda 0.73 ± 0.16 mg/dl, amebik kolit geçiren hastalarda 0.75 ± 0.15 mg/dl, CMV koliti geçiren hastalarda 0.64 ± 0.16 mg/dl ve CDİ geçiren hastalarda 0.75 ± 0.20 mg/dl idi. Gruplar arasında yapılan analizde ortalama kreatinin düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Ortalama ALT düzeyi, infeksiyon geçiren tüm hastalarda 19.2 ± 20 U/L, amebik kolit geçiren hastalarda 18.8 ± 15.7 U/L, CMV koliti geçiren hastalarda 17 ± 17 U/L ve CDİ geçiren hastalarda 24 ± 31 U/L idi. Gruplar arasında yapılan analizde ortalama ALT düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Ortalama GGT düzeyi, infeksiyon geçiren tüm hastalarda 25 ± 16 U/L, amebik kolit geçiren hastalarda 25 ± 16 U/L, CMV koliti geçiren hastalarda 26 ± 15

U/L ve CDİ geçiren hastalarda 25 ± 19 U/L idi. Gruplar arasında yapılan analizde ortalama GGT düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Ortalama nötrofil/lenfosit oranı, infeksiyon geçiren tüm hastalarda 3.32 ± 2.71 , amebik kolit geçiren hastalarda 3.26 ± 2.27 , CMV koliti geçiren hastalarda 3.1 ± 1.81 ve CDİ geçiren hastalarda 2.56 ± 1.17 idi. Gruplar arasında yapılan analizde ortalama nötrofil/lenfosit oranı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 39).

Tablo 39. İnfeksiyon Geçiren Hastaların Laboratuvar Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	İnfeksiyon Geçirenler	AK	CMV Koliti	CDİ
Hb (g/dl), ort ($\pm$ SD)	12.6 ± 1.8	$12.7 \pm 1.9^*$	$10.8 \pm 1.4^*$	$13.4 \pm 0.9^*$
Lökosit (μ l), ort ($\pm$ SD)	8006 ± 2909	$8287 \pm 2893^*$	$6190 \pm 3958^*$	8047 ± 3055
Nötrofil (μ l), ort ($\pm$ SD)	5245 ± 2533	$5490 \pm 2491^*$	$4127 \pm 3531^*$	5120 ± 2628
Lenfosit (μ l), ort ($\pm$ SD)	1948 ± 1207	$2052 \pm 1372^*$	$1288 \pm 419^*$	2093 ± 628
Trombosit (μ l), ort ($\pm$ SD)	309352 ± 109892	307604 ± 96314	294167 ± 218255	251000 ± 36056
ESH (mm/saat), ort ($\pm$ SD)	31 ± 21	$29 \pm 21^*$	$56 \pm 24^*$	$14 \pm 5^*$
CRP (mg/dl), ort ($\pm$ SD)	3.396 ± 4.951	$1.42 \pm 3.55^*$	$10.79 \pm 10.02^*$	$1.85 \pm 3.12^*$
Kreatinin (mg/dl), ort ($\pm$ SD)	0.73 ± 0.16	0.75 ± 0.15	0.64 ± 0.16	0.75 ± 0.20
ALT (U/L), ort ($\pm$ SD)	19.2 ± 20	18.8 ± 15.7	17 ± 17	24 ± 31
GGT (U/L), ort ($\pm$ SD)	25 ± 16	25 ± 16	26 ± 15	25 ± 19
Nötrofil/Lenfosit, ort ($\pm$ SD)	3.32 ± 2.71	3.26 ± 2.27	3.1 ± 1.81	2.56 ± 1.17

AK: Amebik Kolit, CMV: Sitomegalovirüs, CDİ: Clostridium Difficile İnfeksiyonu, Hb: Hemoglobin, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, ALT: Alanin Aminotransferaz, GGT: Gama-Glutamil-Transferaz

* $p<0.05$ (Gruplar arası istatistiksel analiz detayları metinde verilmiştir.)

İnfeksiyon geçiren tüm hastaların 31'inde (%43.7) anemi, 9'unda (%12.7) lökositoz, 7'sinde (%9.9) lökopeni, 35'inde (%49.3) nötrofili, 4'ünde (%5.6) nötropeni, 6'sında (%8.5) lenfositoz, 17'sinde (%23.9) lenfopeni, 10'unda (%14.1) trombositoz, 1'inde (%1.4) trombositopeni, 35'inde (%62.5) ESH yüksekliği,

45'inde (%65.2) CRP yüksekliği, 4'ünde (%5.8) kreatinin yüksekliği, 6'sında (%8.7) ALT yüksekliği, 5'inde (%9.1) GGT yüksekliği saptandı. Tedavi sonrası anemisi olan 19 hastanın 4'ü (%21.1), lökositozu olan 6 hastanın 1'i (%16.7), lökopenisi olan 3 hastanın 2'si (%66.7), nötrofilisi olan 23 hastanın 8'i (%34.8), nötropenisi olan 2 hastanın 1'i (%50), lenfositozu olan 5 hastanın 2'si (%40), lenfopenisi olan 11 hastanın 8'i (%72.7), trombositozu olan 7 hastanın 3'ü (%42.9), trombositopenisi olan 1 hastanın hepsi, ESH yüksekliği olan 15 hastanın 3'ü (%20), CRP yüksekliği olan 28 hastanın 8'i (%28.6), kreatinin yüksekliği olan 1 hastanın hepsi, ALT yüksekliği olan 3 hastanın 1'i (%33.3) ve GGT yüksekliği olan 2 hastanın 1'inin (%50) değerleri düzeldi.

Amebik kolit geçiren hastalarda infeksiyon döneminde bakılan tetkiklerin 19'unda (%39.6) anemi, 7'sinde (%14.6) lökositoz, 3'ünde (%6.3) lökopeni, 27'sinde (%56.3) nötrofili, 3'ünde (%6.3) nötropeni, 5'inde (%10.4) lenfositoz, 9'unda (%18.8) lenfopeni, 6'sında (%12.5) trombositoz, 1'inde (%2.1) trombositopeni, 22'sinde (%61.1) ESH yüksekliği, 28'inde (%60.9) CRP yüksekliği, 2'sinde (%10.8) kreatinin yüksekliği, 3'ünde (%6.5) ALT yüksekliği ve 4'ünde (%4.3) GGT yüksekliği saptandı. Tedavi sonrası anemisi olan 10 hastanın 1'i (%10), lökositozu olan 4 hastanın 1'i (%25), lökopenisi olan 1 hastanın hepsi, nötrofilisi olan 18 hastanın 7'si (%38.9), lenfositozu olan 4 hastanın 1'i (%25), lenfopenisi olan 7 hastanın 4'ü (%57.1), trombositozu olan 4 hastanın 1'i (%25), trombositopenisi olan 1 hastanın hepsi, CRP yüksekliği olan 16 hastanın 5'i (%31.3), kreatinin yüksekliği olan 1 hastanın hepsi ve GGT yüksekliği olan 2 hastanın 1'inin (%50) değerleri düzeldi.

CMV koliti geçiren hastalarda infeksiyon döneminde bakılan tetkiklerin 6'sında (%100) anemi, 1'inde (%16.7) lökositoz, 3'ünde (%50) lökopeni, 1'inde (%16.7) nötrofili, 1'inde (%16.7) nötropeni, 4'ünde (%66.7) lenfopeni, 1'inde (%16.7) trombositoz, 5'inde (%100) ESH yüksekliği, 6'sında (%100) CRP yüksekliği ve 1'inde (%16.7) ALT yüksekliği saptandı. Hastalarda lenfositoz, trombositopeni, kreatinin yüksekliği ve GGT yüksekliği saptanmadı. Tedavi sonrası anemisi olan 5 hastanın 3'ü (%60), lökopenisi olan 2 hastanın 1'i (%50), lenfopenisi olan 3 hastanın 3'ü (%100), ESH yüksekliği olan 3 hastanın 2'si (%66.7), CRP

yüksekliği olan 5 hastanın 2'si (%40) ve ALT yüksekliği olan 1 hastanın hepsinin değerleri düzeldi.

CDİ geçiren hastalarda infeksiyon döneminde bakılan tetkiklerin 1'inde (%14.3) lökositoz, 2'sinde (%28.6) nötrofili, 1'inde (%14.3) lenfopeni, 1'inde (%16.7) ESH yüksekliği, 2'sinde (%28.6) CRP yüksekliği, 1'inde (%16.7) kreatinin yüksekliği, 1'inde (%14.3) ALT yüksekliği ve 1'inde (%16.7) GGT yüksekliği saptandı. Hastalarda anemi, lökopeni, nötropeni, lenfositoz, trombositoz ve trombositopeni saptanmadı. Tedavi sonrası lenfopenisi olan 2 hastanın 2'si (%100), ESH yüksekliği olan 1 hastanın ESH değeri ve CRP yüksekliği olan 1 hastanın hepsinin CRP değerleri düzeldi.

CMV koliti geçiren hastalarda, amebik kolit ve CDİ geçiren hastalara göre anemi anlamlı düzeyde daha sık saptandı (sırasıyla %100 ve %39.6, $p=0.007$; %100 ve %0, $p=0.001$). CMV koliti geçiren hastalarda, amebik kolit geçiren hastalara göre lökopeni anlamlı düzeyde daha sık saptandı (sırasıyla %50 ve %6.3, $p=0.014$). CMV koliti geçiren hastalarda, amebik kolit geçiren hastalara göre lenfopeni anlamlı düzeyde daha sık saptandı (sırasıyla %66.7 ve %18.8, $p=0.014$). CMV koliti geçiren hastalarda, CDİ geçiren hastalara göre ESH yüksekliği anlamlı düzeyde daha sık saptandı (sırasıyla %100 ve %16.7, $p=0.015$). CMV koliti geçiren hastalarda, CDİ geçiren hastalara göre CRP yüksekliği anlamlı düzeyde daha sık saptandı (sırasıyla %100 ve %28.6, $p=0.021$). Diğer bulgular açısından yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 40).

Tablo 40. İnfeksiyon Geçiren Hastaların Laboratuvar Bulgularının Klinik Yansımasının Değerlendirilmesi

	İnfeksiyon Geçirenler	AK	CMV Koliti	CDİ
Anemi, n (%)	31 (43.7)	19 (39.6)*	6 (100)*	0 (0)*
Lökositoz, n (%)	9 (12.7)	7 (14.6)	1 (16.7)	1 (14.3)
Lökopeni, n (%)	7 (9.9)	3 (6.3)*	3 (50)*	0 (0)
Nötrofili, n (%)	35 (49.3)	27 (56.3)	1 (16.7)	2 (28.6)
Nötropeni, n (%)	4 (5.6)	3 (6.3)	1 (16.7)	0 (0)
Lenfositoz, n (%)	6 (8.5)	5 (10.4)	0 (0)	0 (0)
Lenfopeni, n (%)	17 (23.9)	9 (18.8)*	4 (66.7)*	1 (14.3)
Trombositoz, n (%)	10 (14.1)	6 (12.5)	1 (16.7)	0 (0)
Trombositopeni, n (%)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)
ESH yüksekliği, n (%)	35 (62.5)	22 (61.1)	5 (100)*	1 (16.7)*
CRP yüksekliği, n (%)	45 (65.2)	28 (60.9)	6 (100)*	2 (28.6)*
Kreatinin yüksekliği, n (%)	4 (5.8)	2 (10.8)	0 (0)	1 (16.7)
ALT yüksekliği, n (%)	6 (8.7)	3 (6.5)	1 (16.7)	1 (14.3)
GGT yüksekliği, n (%)	5 (9.1)	4 (4.3)	0 (0)	1 (16.7)

n: olgu sayısı

AK: Amebik Kolit, CMV: Sitomegalovirüs, CDİ: Clostridium Difficile İnfeksiyonu, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, ALT: Alanin Aminotransferaz, GGT: Gama-Glutamil-Transferaz

**p<0.05(Gruplar arası istatistiksel analiz detayları metinde verilmiştir.)*

Tedavi öncesi FK düzeyleri amebik kolit geçiren hastaların 3'ünde (%25) <50 mg/kg, 4'ünde (%33.3) 50-100 mg/kg arası, 5'inde (%41.7) >100 mg/kg idi. CMV koliti geçiren hastaların 1'inde (%20) <50 mg/kg, 2'sinde (%40) 50-100 mg/kg arası, 2'sinde (%40) >100 mg/kg idi. CDİ geçiren hastaların 3'ünde (%50) 50-100 mg/kg arası ve 3'ünde (%50) >100 mg/kg olarak saptandı (Tablo 41). Tedavi sonrası FK sonucu olan az hasta olduğundan değerlendirme yapılamadı.

Tablo 41. İnfeksiyon Geçiren Hastaların Fekal Kalprotektin Sonuçları

	AK	CMV Koliti	CDİ
Tedavi Öncesi (mg/kg), n (%)			
<50	3 (25)	1 (20)	0 (0.0)
50-100 arası	4 (33.3)	2 (40)	3 (50)
>100	5 (41.7)	2 (40)	3 (50)
Toplam	12 (100)	5 (100)	6 (100)

n: olgu sayısı

AK: Amebik Kolit, CMV: Sitomegalovirüs, CDİ: Clostridium Difficile İnfeksiyonu

Amebik kolit geçiren hastaların 52'sinde (%100) E. histolytica kisti pozitif. Tedavi sonrası 27'si (%51.9) negatifleşirken, 4'ü (%7.7) hala pozitif, 21'inin (%40.4) ise kontrolü yoktu. Pozitif olan 4 hastanın birinde (%25) tedaviye yanıt alınamazken, ikisinde (%50) ise kısmi yanıt alındı. Birinin (%25) ise tedavi yanıtı tam bilinmiyordu. Kisti negatifleşenlerin 19'unda (%70.4) tam yanıt, 4'ünden (%14.8) kısmi yanıt alınırken, 1'inden (%3.7) yanıt alınamadı. 3'ünün (%11.1) ise tedavi yanıtı bilinmiyordu. E. histolytica trofozoiti hastaların 16'sında (%30.8) pozitif. Tedavi sonrası 12'si (%75) negatifleşirken, 4'ünün (%25) kontrolü yoktu. Trofozoiti negatifleşenlerin 6'sında (%50) tam yanıt, 1'inde (%8.3) kısmi yanıt alınırken, 1'inden (%8.3) yanıt alınamadı ve 4'ünün (%33.4) tedavi yanıtı bilinmiyordu.

CMV koliti döneminde 2 (%33.3) hastanın anti CMV IgM ve anti CMV IgG'si pozitif. Bunlardan 1 hastanın tedavi sonucu biliniyordu ve testlerin ikisi de pozitif. Klinik olarak ise bu hastalardan tam yanıt alınmıştı. Kanda CMV PCR ise 3 (%50) hastada pozitif, tedavi sonrası 2 (%66.7) hastanın negatifleşti ve 1 (%33.3) hastanın sonucu ise bilinmiyordu. Kanda CMV PCR pozitif olan hastaların 2'sinde (%66.7) tedaviye tam yanıt alındı. Enfeksiyon döneminde dokudaki CMV PCR sonucu 5 (%83.3) hastanın pozitif. 1 hastanın ise bilinmiyordu. Gaitada CMV PCR pozitif olan 3 (%50) hastanın 2'sinin (%66.7) tedavi sonrası sonucu negatifleşti, 1 hastanın ise bilinmiyordu. İmmünohistokimyasal boyamada ise 1 hastanın boyaması pozitif, 3'ünün ise negatif. CMV koliti geçiren 6 hastanın 4'ünden (%66.7) tedaviye tam yanıt alındı. 2'sinin (%33.3) ise yanıtı bilinmiyordu.

CDİ döneminde 3 (%42.9) hastanın C. difficile toksin A'sı, tüm hastaların (%100) da C. difficile toksin B'si pozitif. Toksin A pozitifliği olan 1 (%33.3) hastanın tedavi sonrası sonucu negatifleşti, diğer 2 (%66.7) hastanın kontrol verileri eksikti. Toksin B pozitifliği olan 2 (%28.6) hastanın tedavi sonrası sonucu negatifleşti, diğerlerinin ise kontrol verileri eksikti.

4.11. Enfeksiyon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Tedavi Yanıtları

Amebik kolit geçiren metronidazolle tedavi edilen 43 hastanın 18'inde (%41.9) tam yanıt 6'sında (%13.9) da kısmi yanıt alındı, 2'sinde (%4.7) ise tedaviye

yanıt alınmadı. 17'sinin (%39.5) ise tedaviye yanıtı bilinmiyordu. Amebik kolit geçiren hastaların siprofloksasinle tedavi edilen 1 hastada ve tetrasiklinle tedavi edilen 1 hastada ise tam yanıt alındı. Seftriaksonla tedavi edilen 1 hastada ise tedaviye yanıt alınmadı. Tedaviye tam yanıt alınanların ortalama tedavi süresi 11.1 ± 3.6 gün olarak bulundu. Tedavi süresi ile yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.586$).

Rekürren amebik kolit geçiren hastaların metronidazolle tedavi edilen 11 (%68.8) hastanın 6'sında (%54.5) tam yanıt, 4'ünde (%36.4) de kısmi yanıt alındı. 1'inin (%9.1) de tedaviye yanıtı bilinmiyordu. Tedaviye tam yanıt alınanların ortalama tedavi süresi 10 ± 5 gün olarak bulundu. Tedavi süresi ile yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.537$).

CMV koliti geçiren ve gansiklovir kullanılan 2 (%100) hastada, valgansiklovir ile tedavi edilen 2 (%100) hastada ve valasiklovir (%100) ile tedavi edilen 1 hastada tam yanıt alındı. Tedaviye tam yanıt alınanların ortalama tedavi süresi 26 ± 5 gün olarak bulundu. Veri azlığından dolayı tedavi süresi ile yanıtı arasında istatistiksel analiz yapılamadı.

CDİ geçiren 5 (%71.4) hasta metronidazolle tedavi edildi. Metronidazolle tedavi edilen 2 (%40) hastada tam yanıt alındı. 3 (%60) hastanın tedavi yanıtı bilinmiyordu. Tedaviye tam yanıt alınanların ortalama tedavi süresi 12 ± 3 gün olarak bulundu. Veri azlığından dolayı tedavi süresi ile yanıtı arasında istatistiksel analiz yapılamadı.

4.12. Hastalara Ait Ek Bulgular

Çalışmamızda 12 yıllık takibi boyunca 3 enfeksiyonu da birden geçiren 1 hasta vardı. İlk enfeksiyonu 39 yaşındayken geçirmiş. 3 kez amebik kolit, 2 kez CMV koliti ve 1 kez CDİ geçirmişti. 2008 yılında 30 yaşındayken ÜK tanısı almıştı. Pankolit tutulumu olan erkek hastaydı. Hasta klinik ve endoskopik remisyonda değildi. Steroide bağımlı şiddetli koliti mevcuttu. Amebik kolit ve CDİ tedavisi alırken, CMV koliti de geçirmişti. Bu hastanın 5-ASA kullanımı mevcuttu.

Çalışmamızda doku biyopsisinde CMV PCR pozitif olan 4 hastada klinik olarak CMV koliti düşünülmemiş ve tedavi verilmemişti. Bu hastalara hastalık alevlenmesi düşünülerek İBH tedavisi verilmiş ve semptomları düzelmişti. 1 hasta adalimumab kullanırken yan etki olarak psöriyazis gelişmiş ve tedavisi kesilmişti. 5 hasta steroid bağımlısıydı ve 2 hasta ise tüm tedavilere rağmen semptomları geçmeyince operasyon için yönlendirilmişti.



5. TARTIŞMA

İBH, GİS'in kronik inflamasyonu ile karakterize bir hastalığı olup, CH ve ÜK olmak üzere iki tipe ayrılmaktadır (1). CH, GİS'in en sık terminal ileum olmakla birlikte ağızdan anüse kadar her bölümünü etkileyebilen, atlamalı tutulum gösteren transmural granülomatöz kronik inflamasyondur (152). ÜK ise genellikle rektumu tutan, kolonun mukozal tabakasıyla sınırlı, kesintisiz tutulum gösteren tekrarlayan inflamasyon epizodları ile karakterizedir (266). İBH'li olgularda gerek mukozal bariyerin bozulması gerekse immünsüpresif kullanımı nedeniyle infeksiyöz kolit riski artmıştır. Özellikle medikal tedavi altında ortaya çıkan semptomatik alevlenme ile başvuran hastalarda öncelikli olarak infeksiyöz nedenler (amebik kolit, CDİ, CMV koliti,...) dışlanmalıdır (9).

Hastalık aktivasyonu ile başvuran İBH'li hastalarla yapılan çalışmalarda literatürde birçok enterik infeksiyon prevalansı bildirilmiştir (267–269). Türkiye'de Üstün ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, toplam 160 olgunun 14'ünde (%8.75), ÜK olan 130 hastanın 13'ünde (%10) ve CH olan 30 hastanın 1'inde (%3.3) amebiasis saptanmıştır (253). İstanbul'da Bayramiçli ve arkadaşlarının Nisan 1994 ve Temmuz 1995 yılları arasında yaptığı başka bir çalışmada, İBH ile takip edilen hastaların %69'unda *E. histolytica* pozitifliği tespit edilmiştir (270). Antalya'da Süleymanlar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, İBH ile takip edilen hastaların %54'ünde *E. histolytica* kistleri ve trofozoitleri gözlenmiştir (271). Polonya'da Prokopowicz ve arkadaşları ÜK'li 103 hastanın 5'inde (%4.85) amebiasis olgusu tespit etmiştir (272). Özın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, amebiasis prevalansı %31.5 olarak bulunmuştur (273). Babic ve arkadaşlarının çalışmasında da, toplam 119 vakanın 19'unda (%16), ÜK'li 84 hastanın 12'sinde (%14.3) ve CH olan 35 hastanın 7'sinde (%20) amebiasis gözlenmiştir (254). Yamamoto-Furusho ve arkadaşlarının ÜK'de intestinal protozoa infeksiyonlarını araştırdıkları bir çalışmada, hastaların %5'inde amebiasis tespit edilmiştir (274). Bizim çalışmamızda ise amebiasis tüm İBH'li olgularda 261 hastanın 52'sinde (%20), ÜK'li 171 hastanın 48'inde (%28.2) ve CH'lı 91 hastanın 4'ünde (%4.4) saptandı ve diğer çalışmalarda

olduğu gibi amebiasis CH'a göre ÜK'te daha sık görüldü. Prevalansın farklılık göstermesi bazı çalışmalarda çevresel faktörler (yüksek sıcaklık, nem), kötü hijyen, seyahat öyküsü, antiparaziter ilaçların aşırı kullanımı sonucu düşük bağışıklık direnci ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bazı çalışmalarda ise amebiasisin henüz bir halk sağlığı sorunu olarak tanınmaması ve amebiasis insidansının yüksek olmasına bağlanmıştır (253,254,274). Bulgularımız literatürdeki verilerle benzer niteliktedir.

Leveque ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, İBH alevlenmesi ile başvuran 53 hastadan yapılan kolon biyosilerinin 7'sinde (%10.4) CMV saptanmıştır ve bu hastaların %57.1'i CH ve %42.9'u ÜK tanılıydı (275). Prospektif bir çalışmada, konvansiyonel tedavilere dirençli İBH'li 17 hastanın 8'inde (%47), refrakter olmayan İBH'li 23 hastanın 5'inde (%21.7) ve ilaç almayan kontrol grubundaki 40 hastanın 2'sinde (%5) yüksek CMV DNA düzeyi tespit edilmiştir (276). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında, ÜK hastalarında CMV prevalansı immünohistokimyasal yöntem kullanılarak %10 (122 hastanın 12'si) olarak bildirilmiştir (277). Fukuchi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, ÜK hastalarında CMV prevalansı % 29.4 olarak bulunmuştur (278). Kishore ve arkadaşlarının İBH ile takip edilen hastalarla ilgili yaptıkları çalışmada, hastaların %15.9'unda CMV koliti saptanmıştır ve bu hastaların %90'ı ÜK tanılıydı (279). Wethkamp ve arkadaşlarının çalışmasında, İBH ile takip edilen hastaların %27'sinde, ÜK'li hastaların %33'ünde ve CH olguların %10'unda CMV tespit edilmiştir (280). Kang ve arkadaşlarının çalışmasında, İBH tanılı CMV enterokoliti geçiren hastaların %80'i ÜK ve %20'si CH olarak bulunmuştur (281). Bizim çalışmamızda ise, CMV koliti İBH ile takip edilen 261 hastanın 6'sında (%2.3), ÜK'li 171 hastanın 5'inde (%2.9) ve CH'li 91 hastanın 1'inde (%1.1) saptanmıştır. Diğer çalışmalarda olduğu gibi CMV koliti CH'a göre ÜK'de daha sık görülmektedir. CMV'nin kesin prevalansı hakkındaki veriler azdır. CMV enfeksiyonu prevalansındaki farklılıkların farklı laboratuvarlar tarafından farklı tanı tekniklerinin kullanılması nedeniyle olduğu düşünülmüştür (282). Bizim çalışmamızda CMV koliti prevalansı literatüre göre daha az bulunmuştur. Bu duruma çalışmamızın retrospektif oluşundan dolayı veri eksikliği olmasının neden olduğunu düşünmekteyiz.

Maharshak ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, İBH ile takip edilen hastalarda CDİ prevalansı %7.31 oranında bulunmuştur ve bu hastaların %60.7'si CH ve %39.3'ü ÜK tanılıydı (283). Mylonaki ve arkadaşlarının çalışmasında ise, İBH hastalarında CDİ prevalansı %5.5 olarak saptanmıştır (269). Kuzey Amerika'da, İBH hastalarında CDİ 2004 yılında % 1.8 ve 2005 yılında % 4.6 olarak bulunmuştur (250). Kanada ve ABD'de, CH nedeniyle başvuruların %0.9-2.2'sinde ve ÜK nedeniyle başvuruların %1.8-5.7'sinde CDİ saptanmıştır (284,285). Bazı çalışmalarda CDİ, ÜK'li hastalarda CH hastalarına göre daha yaygın olduğu bildirilmiştir (285). Micic ve arkadaşlarının İBH'de CDİ risk faktörlerini incelediği çalışmada, CDİ İBH hastalarının %8.42'sinde, ÜK'li hastaların %11.32'sinde ve CH hastaların %7.3'ünde saptanmıştır (286). Regnault ve arkadaşlarının İBH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda, CDİ araştırdığı çalışmada ise, İBH'li hastaların %7'sinde CDİ gözlenmiştir ve bu hastaların da %58.8'i CH, %41.2'si ÜK tanılıydı (287). Bizim çalışmamızda ise CDİ tüm İBH'li 261 hastanın 7'sinde (%2.7), ÜK'li 171 hastanın 6'sında (%3.5) ve CH'lı 91 hastanın 1'inde (%0.5) saptandı. Diğer birçok çalışmada olduğu gibi CMV koliti CH'a göre ÜK'te daha sık görüldü. Bizim çalışmamızda CDİ prevalansı literatüre göre daha az bulundu. Bu duruma çalışmamızın retrospektif oluşundan dolayı veri eksikliği olmasının neden olduğunu düşünmekteyiz.

CH kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmekteyken, ÜK'te ise hafif bir erkek baskınlığı mevcuttur (138). Yapılan birçok çalışmada infeksiyon geçiren hastalarda cinsiyet ile amebik kolit, CMV koliti ve CDİ açısından farklılık izlenmemektedir. Babic ve arkadaşlarının çalışmasında, İBH ve amebiazisli kadın ve erkek hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (254). Benzer şekilde Delvincourt ve arkadaşlarının çalışmasında da, cinsiyetin amebiazis için risk faktörü olmadığı izlenmiştir (288). Bizim çalışmamızda da amebiazisli hastaların %30.8'i kadın, %69.2'si erkek, kontrol grubunun ise %42.4'ü kadın, %57.6'sı erkekti. Karşılaştırmada istatistiksel olarak cinsiyetin amebiazis geçirmede etkili olmadığını saptadık. Bulgularımız literatürdeki verilerle uyumludur. Meng-Tzu Weng ve arkadaşlarının çalışmasında, İBH ve CMV koliti geçiren kadın ve erkek hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (289). Kang ve arkadaşlarının çalışmasında, İBH tanılı CMV koliti geçiren hastaların %52'si

erkekti (281). Leveque ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, İBH alevlenmesi ile başvuran ve CMV koliti tanısı alan hastaların %71.4'ü erkekti (275). Kishore ve arkadaşlarının İBH'li hastalar ile ilgili yaptıkları çalışmada ise, CMV koliti geçiren hastaların %80'i kadındı (279). Zagorowicz ve arkadaşlarının ÜK tanılı hastalarda yaptığı çalışmada, CMV koliti tanısı alan hastaların %66.7'si erkekti ve CMV negatif grupla karşılaştırıldığında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı (290). Grossberg ve arkadaşlarının ÜK'li hastalarda CMV enfeksiyonunu araştırdığı bir çalışmada, CMV koliti geçiren hastaların %62.07'si erkekti (291). Bizim çalışmamızda da CMV koliti geçiren hastaların %33.3'ü kadın, %66.7'si erkekti. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu ve bulgularımız literatürle uyumluydu. Issa ve arkadaşlarının çalışmasında, CDİ geçirenlerin 25'i kadın ve 21'i erkekti. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında cinsiyetin enfeksiyon geçirmeye etkisinin bulunmadığı görülmüştür (250). Maharshak ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, İBH hastalarında CDİ geçirenlerin %53.5'i kadındı (283). Ananthakrishnan ve arkadaşlarının çalışmasında, CDİ geçiren ve ÜK'li hastaların %69'u kadındı ve kontrol grubuyla cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (292). Moens ve arkadaşlarının İBH'de CDİ'yi araştırdıkları çalışmalarında, hastaların %48'i erkekti (293). Viazis ve arkadaşlarının Yunanistan'da hastanede yatan İBH hastalarında CDİ'yi inceleyen çalışmada, CDİ geçiren hastaların %53.3'ü kadındı (294). Anderson ve arkadaşlarının çalışmasında, CDİ geçirenlerin %51.5'i kadındı (295). Solanky ve arkadaşlarının çalışmasında ise, CDİ geçirenlerin %55'i kadındı (296). Chen ve arkadaşlarının hastanede yatan İBH hastalarını inceledikleri çalışmada, CH olan 13 hastanın 10'u erkekti, ÜK'i olan 19 hastanın 13'ü erkekti ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında cinsiyetin enfeksiyon geçirmeye etki etmediği görülmüştür (297). Bizim çalışmamızda da CDİ geçirenlerin %71.4'ü kadın, %28.6'sı erkekti. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu ve bulgularımız literatürle uyumluydu.

İBH, ikinci ve dördüncü dekatta pik yapmaktadır, ancak her yaşta ortaya çıkabilir. Bazı çalışmalar, 50-80 yaş arasında ikinci bir pik olduğunu göstermektedir (2,3,136,137). İBH'de enfeksiyon geçiren hastaların ise enfeksiyon başladığı dönemdeki yaşları ve hastalık süreleri çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Bizim

çalışmamızda kontrol grubundaki hastaların İBH tanı yaşı ortalaması 36.64 ± 14.91 yıl ve infeksiyon geçiren hastaların ise İBH tanı yaşı ortalaması 38.16 ± 15.33 yıl olarak saptandı. Amebik kolit geçiren hastaların İBH tanı yaşı ortalaması 37.15 ± 14.98 yıl, CMV koliti geçiren hastaların İBH tanı yaşı ortalaması 47.00 ± 17.10 yıl, CDİ geçiren hastaların tanı yaşı ortalaması 33.57 ± 11.27 yıl olarak saptandı. Özın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, E. histolytica antijeni pozitif olan ÜK hastalarının ortalama hastalık süresi 107.5 ± 90 ay, infeksiyon başlangıç yaşları ortalaması 46.3 ± 14.9 yıl olarak bulunmuştur (273). Soylu ve arkadaşlarının çalışmasında da, ÜK'li hastalar yüksek sosyoekonomik ve düşük sosyoekonomik bölgelerde yaşayanlar olarak iki gruba ayrılmış ve ortalama hastalık süreleri sırasıyla 4.1 ± 3.4 yıl ve 3.8 ± 2.9 yıl, infeksiyon başlangıç yaşları ortalamaları sırasıyla 41.3 ± 13.3 yıl ve 36.0 ± 9.6 yıl olarak tespit edilmiştir (298). Bizim çalışmamızda ise amebik kolit geçiren hastaların ortalama hastalık yaşı 5.25 ± 7.11 yıl, infeksiyon geçirdikleri dönemdeki yaş ortalaması 43.50 ± 15.87 idi. Bulgularımız literatür ile uyumludur. McCurdy ve arkadaşlarının çalışmasında, İBH tanılı ve CMV koliti geçiren hastaların ortalama hastalık süresi 6.6 ± 8.5 yıl olarak tespit edilmiştir (299). Oh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ÜK tanılı CMV koliti geçiren hastaların ortalama hastalık süresi 5.0 ± 5.7 yıl, infeksiyon başlangıç yaşları ortalaması 53.6 ± 13.3 yıl olarak bulunmuştur (300). Levin ve arkadaşlarının çalışmasında, ÜK tanılı hastalar alevlenme sırasında değerlendirilmiş ve ortalama hastalık süresi 46 ± 60 ay, infeksiyon başlangıç yaşları ortalaması 41 ± 19 yıl olarak tespit edilmiştir (301). Al-Zafiri ve arkadaşlarının çalışmasında, CMV koliti geçiren İBH tanılı hastaların infeksiyon geçirdikleri dönemdeki yaş ortalaması 57.9 yıl olarak saptanmıştır (302). Kang ve arkadaşlarının çalışmasında, İBH tanılı CMV koliti geçiren hastaların infeksiyon geçirdikleri dönemdeki yaş ortalaması 56.3 ± 12.4 yıl olarak izlenmiştir (281). Grossberg ve arkadaşlarının ÜK'li hastalarda CMV infeksiyonunu araştırdığı bir çalışmada, CMV koliti geçiren hastaların infeksiyon geçirdikleri dönemdeki yaş ortalaması 53.45 ± 3.26 olarak gözlenmiştir (291). Bizim çalışmamızda ise İBH tanılı ve CMV koliti geçiren hastaların ortalama hastalık süresi 5.33 ± 4.97 yıl, infeksiyon geçirdikleri dönemdeki yaş ortalaması 52.83 ± 16.09 yıl idi. Bulgularımız literatür ile uyumludur. Ramos-Martinez ve arkadaşlarının çalışmasında, İBH tanılı hastalarda CDİ geçiren hastaların ortalama hastalık süresi 55 ± 114 ay, infeksiyon geçirdikleri

dönemdeki yaş ortalaması 35.8 ± 6.8 yıl olarak tespit edilmiştir (303). Issa ve arkadaşlarının çalışmasında, İBH tanılı CDİ geçiren hastaların ortalama hastalık süresi 7.5 ± 8.0 yıl, infeksiyon geçirdikleri dönemdeki yaş ortalaması 38.8 ± 14.6 yıl olarak bulunmuştur (250). Solanky ve arkadaşlarının çalışmasında ise, ortalama hastalık süresi 11.5 ± 12.3 yıl olarak gözlenmiştir (296). Vitikainen ve arkadaşlarının çalışmasında, İBH tanılı CDİ geçiren hastaların infeksiyon geçirdikleri dönemdeki yaş ortalaması 46.1 ± 21.0 olarak izlenmiştir (304). Viazis ve arkadaşlarının Yunanistan'da hastanede yatan İBH hastalarında CDİ inceleyen çalışmasında, CDİ geçiren hastaların infeksiyon geçirdikleri dönemdeki yaş ortalaması 46 ± 24 yıl olarak tespit edilmiştir (294). Anderson ve arkadaşlarının çalışmasında, CDİ geçiren hastaların infeksiyon geçirdikleri dönemdeki yaş ortalaması 44.3 ± 14.8 yıl olarak gözlenmiştir (295). Chen ve arkadaşlarının hastanede yatan İBH hastalarını inceledikleri çalışmada, CDİ geçirenlerin infeksiyon geçirdikleri dönemdeki yaş ortalaması CH olan hastalarda 33.38 ± 10.78 ve ÜK olan hastalarda 42.26 ± 15.66 olarak bulunmuştur (297). Bizim çalışmamızda ise İBH tanılı ve CDİ geçiren hastaların ortalama hastalık süresi 9.43 ± 8.18 yıl, CDİ geçiren hastaların infeksiyon geçirdikleri dönemdeki yaş ortalaması 43.29 ± 14.40 yıl idi. Bulgularımız literatürdeki verilerle benzer niteliktedir.

Patent2 çalışmasında ülkemizdeki HT prevalansının %31.8 olduğu bildirilmiştir (305). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda %18.5, amebik kolit geçiren hastalarda %15.4, CMV koliti geçiren hastalarda %33.3 ve CDİ geçiren hastalarda ise %13.4 oranında saptanmıştı. HT prevalansı, CMV koliti geçiren hastalar dışındaki hastalarda genel popülasyona göre daha az tespit edildi. Mevcut verilere göre İBH tanılı infeksiyon geçiren hastalarda HT sıklığının artmadığı görülmüştür. Bu durum, HT'nin sıklıkla ileri yaşta izlenen bir hastalık olması ve İBH tanı yaşının düşük olmasıyla açıklanabilir. 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında ülkemizdeki DM prevalansının %13.7 olduğu bildirilmiştir (306). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda DM prevalansı %6, amebik kolitli hastalarda %7.7 ve CDİ geçiren hastalarda %14.3 olarak bulundu. CMV koliti geçirenler hastalarda ise DM saptanmadı. Çin'de Xu ve arkadaşlarının çalışmasında, CDİ olan hastaların %8.8'inde DM saptanmıştır (307). Çalışmamızda kontrol grubunda ve infeksiyon geçiren hastalarda DM prevalansını farklı oranlarda bulduk. Daha sağlıklı

bir çıkarımda bulunabilmek için geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. 2013 yılında yapılan Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı çalışmasında, doktor tarafından tanı konulmuş KAH sıklığı erkeklerde %3.8 ve kadınlarda %2.3 olduğu bildirilmiştir (308). Onat ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Türk toplumundaki erişkin popülasyonda KAH prevalansı erkeklerde %4.1 ve kadınlarda %3.5 olduğu bildirilmiştir (309). Bizim çalışmamızda ise KAH sıklığı kontrol grubunda %5.4, amebik kolit geçirenlerde %1.9 ve CMV koliti geçirenlerde %33.3 oranında saptandı. Kontrol grubu verilerimiz normal popülasyon verileriyle benzer niteliktedir. CMV koliti geçiren hastalarda ise kontrol grubuna göre ve amebik kolit geçirenlere göre KAH sıklığı artmış olarak tespit ettik. Fakat verilerin az olması bu sonucu etkilemiş olabilir. Türkiye'deki erişkin popülasyonunda astım görülme sıklığı TÜSAD verilerine göre %7-10 olarak saptanmıştır (310). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda astım prevalansı %4.3, amebik kolit geçiren hastalarda %5.8 olup genel popülasyona göre daha az tespit edilmiştir. CDİ geçiren hastalarda ise astım oranı %14.3 olup, fazla oranda gözlenmiştir. Bu durumun hasta sayısının azlığına bağlı olduğu düşünülmektedir. Daha iyi sonuçlar için yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Türkiye Ruh Sağlığı Profili raporunda ruhsal bozukluk görülme sıklığı %17.2 olarak belirtilmiştir (311). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda ruhsal bozukluk görülme sıklığı %6, amebik kolit geçirenlerde %5.8, ve CDİ geçiren hastalarda %14.3 olup normal popülasyona göre az oranda saptanmıştır. Toplumu oluşturan bireylerin %80'i yaşamlarının herhangi bir döneminde bel ağrısından yakınmaktadır. Bel ağrısının en sık nedenlerinden birisi lomber disk hernisidir (312). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda LDH görülme sıklığı %1.6 ve CDİ geçiren hastalarda %28.6 oranında saptandı. Amebik kolit geçirenlerde ise LDH görülmemiştir. CDİ geçiren hastalarda kontrol grubuna ve amebik kolit geçirenlere göre LDH sıklığının daha fazla olduğunu tespit ettik. Fakat bunun hasta sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Özdemir ve arkadaşlarının yürüttükleri çalışmada FMF hastalık prevalansı %0.3 olarak bulunmuştur (313). Özen ve arkadaşlarının yaptıkları prevalans çalışmasında ise daha önceden FMF tanısı alan hasta prevalansı 2.3/10.000, muhtemel FMF tanısı olan hastalarla beraber bu prevalans 9.3/10.000 olarak bildirilmiştir (314). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda FMF

görülmemekle birlikte, amebik kolit geçiren hastalarda ise %1.9 oranında görüldü. Çalışmamızda FMF sıklığını amebik kolit geçirenlerde normal popülasyona göre daha fazla tespit ettiğimizi söyleyebiliriz, ancak hasta sayısı azlığı da göz önünde bulundurulunca daha sağlıklı bir çıkarımda bulunabilmek için geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Çalışma kapsamında özgeçmiş verisi olarak değerlendirmeye alınan graves hastalığı, migren, KBH, KOAH, hipotiroidi, KCS, kanser, hiperlipidemi, SVO, epilepsi, tüberküloz, gut, apendektomi, kronik hepatit B, alzheimer, romatoid artrit, OİHA, osteoporoz, BPH, HCV enfeksiyonu olgu sayıları az olduğu için değerlendirme yapılamadı.

Sigara içmek CH için bir risk faktörü olmasına rağmen, ÜK için değildir. Sigara, CH'den kaynaklanan komplikasyon riskini (örn. striktürler, fistül) ve cerrahi ihtiyacını artırır. ÜK'de ise sigara içiminin bir risk faktörü olmadığı ve ÜK gelişme riskini azaltabileceği düşünülmektedir (3). Enfeksiyon geçiren hastaların sigara kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda amebik kolit geçirenlerde sigara kullanım durumu bilinen hastaların 5'i (%35.7) hiç kullanmamış, 7'si (%50) kullanıp bırakmış ve 2'si (%14.3) halen kullanıyor olarak bulundu. Amebik kolit geçiren hastalarda sigara kullanımı ile ilgili literatürde veri bulunamadı. Oh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ÜK tanılı CMV koliti geçiren hastaların 20'si (%62.5) hiç sigara kullanmamış, 10'u (%31.3) kullanıp bırakmış, 2'si (%6.3) halen kullanıyor olarak bulunmuştur. Bu çalışmada sigara kullanımının CMV koliti geçirmede etkili olmadığı gözlenmiştir (300). Lee ve arkadaşlarının akut şiddetli ÜK'de CMV kolitinin risk faktörlerini araştırdıkları çalışmada, CMV koliti tanısı alan hastaların 28'i (%56) hiç sigara içmemiş, 17'si (%34) kullanıp bırakmış, 5'i (%10) halen kullanıyor olarak tespit edilmiştir ve sigara kullanımının CMV koliti geçirmede etkili olmadığı görülmüştür (315). Bizim çalışmamızda CMV koliti geçirenlerde 1'i (%100) halen kullanıyor olarak bulundu. Çalışmanın retrospektif olması ve veri azlığı nedeniyle uygun değerlendirme yapılamadı. Solanky ve arkadaşlarının çalışmasında, CDİ geçirenlerin 75'i (%55) hiç sigara içmemiş, 50'si (%36) kullanıp bırakmış, 12'si (%9) halen kullanıyor olarak tespit edilmiştir (296). Maharshak ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, İBH hastalarında CDİ geçiren hastaların 8'i (%28,6) halen sigara kullanıyor olup, çalışmada sigara kullanımının enfeksiyona etki etmediği izlenmiştir (283). Regnault ve arkadaşlarının

İBH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda CDİ araştırdığı çalışmada, CDİ geçirenlerin 11'i (%32.3) halen sigara kullanıyor olarak tespit edilmiştir ve bu çalışmada sigara kullanımının enfeksiyona katkıda bulunmadığı görülmüştür (287). Bizim çalışmamızda CDİ geçirenlerde ise 1'i (%50) hiç sigara kullanmamış, 1'i (%50) kullanıp bırakmış olarak bulundu. Çalışmanın retrospektif olması ve veri azlığına bağlı bu şekilde olduğu düşünülmektedir.

Amebik kolit hastalarının %12-80'inde karın ağrısı, %94-100'ünde ishal ve %94-100'ünde kanlı dışkılama izlenebilmektedir. Diyare olmaksızın yaşamı tehdit eden alt GIS kanama ile görülen akut fulminan nekrotizan amebik kolit ise nadiren oluşabilmektedir. Ayrıca hastaların %50'sinde kilo kaybı ve %38'inde ateş de görülebilmektedir (316). Bizim çalışmamızda amebik kolit geçiren hastaların %5.8'inde ateş, %28.8'inde karın ağrısı, %59.6'sında hematokezya, %63.5'inde ishal, %23.1'inde mukuslu dışkılama, %19.2'sinde kilo kaybı görüldü. Bulgularımız literatüre benzer niteliktedir. CMV kolitte ishal, ateş, karın ağrısı ve kanlı dışkılama gibi semptomlar görülebilmektedir (317). Kaufman ve arkadaşlarının medikal veya cerrahi ile tedavi edilen İBH'li hastalarla yaptığı çalışmada, CMV enfeksiyonu varlığında %27-35'inde ateş, %16-18'inde bulantı ve kusma, %53'ünde ishal, %25-29'unda kilo kaybı, %37-77'sinde karın ağrısı, %34-65'inde kanlı dışkılama görülmüştür (318). Kang ve arkadaşlarının çalışmasında ise, İBH tanılı CMV koliti geçiren hastaların %68'inde ishal, %64'ünde karın ağrısı, %84'ünde hematokezya, %12'sinde ateş ve %32'sinde kilo kaybı görülmüştür (281). Shieh ve arkadaşlarının çalışmasında, CMV koliti ile başvuru semptomları %77,8 karın ağrısı, %100 kanlı dışkılama, %77,8 ishal olarak izlenmiştir (319). Bizim çalışmamızda CMV koliti geçiren hastaların %16.7'sinde karın ağrısı, %100'ünde hematokezya, %66.7'sinde ishal, %33.3'ünde mukuslu dışkılama, %16.7'sinde kilo kaybı, %33.3'ünde bulantı, %16.7'sinde kusma ve %16.7'sinde iştahsızlık görüldü. Bulgularımız literatüre benzer niteliktedir. CDİ'de ishal, karın ağrısı, abdominal hassasiyet, kanlı dışkılama, mukuslu dışkılama, ateş, halsizlik ve iştahsızlık görülebilmektedir (320). Çin'de Xu ve arkadaşlarının çalışmasında, CDİ olan hastaların %20.6'sında ateş, %47.1'inde karın ağrısı, %79.4'ünde kanama, %85.3'ünde ishal görülmüştür (307). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında ise, CDİ geçiren ÜK'li hastaların %77.7'sinde kanlı dışkılama, %66.6'sında ishal, %55.5'inde karın ağrısı ve %11'inde ateş izlenmiştir

(321). Chen ve arkadaşlarının hastanede yatan İBH hastalarını inceledikleri çalışmada, CDİ geçiren CH olan hastalarda %84.6 karın ağrısı, %23.1 ateş ve ÜK hastalarında %84.2 karın ağrısı ve %31.6 ateş görülmüş olup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (297). Bizim çalışmamızda CDİ geçiren hastaların %14.3'ünde ateş, %57.1'inde karın ağrısı, %42.9'unda hematokezya, %57.1'inde ishal, %28.6'sında mukuslu dışkılama görüldü. Bulgularımız literatüre benzer niteliktedir.

İBH'li hastalarda immünsüpresif kullanımı nedeniyle infeksiyöz kolit riskinin arttığı bilinmektedir (16). Bizim çalışmamızda infeksiyon döneminde amebik kolit geçiren hastaların %75'i 5-ASA, %13.5'i kortikosteroid, %21.2'si azatiyoprin, %5.8'i adalimumab, %1.9'u certolizumab, %1.9'u vedolizumab ve %3.8'i İBH ile ilişkili antibiyotik kullanıyordu. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında, CMV koliti olan ÜK hastalarının %58'i 5-ASA, %33'ü kortikosteroid, %8'i immünmodülatör kullanmıştır (277). Leveque ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, İBH alevlenmesi ile başvuran hastaların %42.9'u 5-ASA, %28.6'sı kortikosteroid, %57.1'i azatiyoprin kullanmıştır (275). Levin ve arkadaşlarının ÜK tanılı hastaların alevlenme sırasında değerlendirildiği çalışmada ise, hastaların %46'sı 5-ASA, %86'sı kortikosteroid, %54'ü de azatiyoprin ve/veya TNF- α antagonist tedavisi almış ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kortikosteroid kullanımı CMV pozitif hastalarda daha fazla olduğu tespit edilmiştir (301). Bizim çalışmamızda infeksiyon döneminde CMV koliti geçiren hastaların %66.7'si 5-ASA ve %33.3'ü azatiyoprin kullanıyordu. Çalışmamızda CMV koliti geçiren hastaların sayısının azlığından dolayı kullandıkları ilaçlar açısından değerlendirme yapılamadı. Regnault ve arkadaşlarının İBH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan ve CDİ olan hastalarda yaptığı çalışmada, hastaların %23.5'i kortikosteroid, %23.5'i immünmodülatör, %26.5'i TNF- α antagonisti kullanıyor olup, kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada ilaç kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (287). Issa ve arkadaşlarının çalışmasında, İBH tanılı CDİ geçiren hastaların %74'ü immünmodülatör, %28'i biyolojik ajan kullanıyor olup, immünmodülatör kullanımının infeksiyon geçirmeyle ilgisi olduğu tespit edilmiştir (250). Maharshak ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, İBH hastalarında CDİ geçirenlerin %50'si 5-ASA, %50'si kortikosteroid, %28.6'sı immünmodülatör ve %17.9'u biyolojik ajan kullanıyormuş

ve kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada kortikosteroid ve immünmodülatör kullanımının infeksiyon geçirenlerde istatistiksel olarak daha fazla olduğu bulunmuştur (283). Çin’de Xu ve arkadaşlarının çalışmasında, CDİ olan hastaların %85.3’ü 5-ASA, %73.5’i kortikosteroid ve %14.7’si immünsüpresif tedavi ve %2.9’u infliximab kullanıyormuş ve kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada kortikosteroid kullanımının infeksiyon geçirenlerde istatistiksel olarak daha fazla olduğu görülmüştür (307). Bizim çalışmamızda infeksiyon döneminde CDİ geçiren hastaların %85.7’si 5-ASA, %14.3’ü kortikosteroid ve %28.6’sı azatiyoprin kullanıyordu. Çalışmamızda CDİ geçiren hastaların sayısının azlığından dolayı kullandıkları ilaçlar açısından değerlendirme yapılamadı.

Çalışmalarda İBH’de infeksiyon varlığında hastalık tutulum yerleri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Soylu ve arkadaşlarının ÜK’de amebik kolit ile ilgili yaptığı çalışmada, hastaların %23.1’inde proktit, %32.7’sinde distal kolit, %63.2’sinde sol kolon ve %35.5’inde pankolit tutulumu saptanmıştır (298). Bijedic ve arkadaşlarının çalışmasında da, amebik kolitli hastalarda yaygın tutulumlu kolitin daha sık olduğu gösterilmiştir (322). Bizim çalışmamızda da ÜK’li amebik kolit hastaların %41.7’sinde proktit/proktosigmoidit, %18.7’sinde sol kolon, %22.9’unda yaygın hastalık, %16.7’sinde pankolit tutulumu olduğu gözlemlendi. Gruplar arasında yapılan istatistiksel analizde ÜK tutulum yeri açısından anlamlı fark saptanmadı. Literatürde daha çok sol kolon tutulumu görülmekle birlikte bizim ÜK hastalarımızda daha çok proktit/proktosigmoidit tutulumu mevcuttu. Weng ve arkadaşlarının çalışmasında, CMV koliti geçiren hastaların %100’ünde sol kolon tutulumu gözlenmiştir (289). Chen ve arkadaşlarının hastanede yatan İBH hastalarını inceledikleri çalışmada, 19 ÜK’li hastanın 4’ünde sol kolon tutulumu ve 15’inde yaygın tutulum olduğu tespit edilmiştir ve tutulumun infeksiyon geçirme ile ilişkisi bulunmadığı gösterilmiştir (297). Oh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ÜK tanılı CMV koliti geçiren hastaların %69.4’ünde sol kolon tutulumu bulunmuştur (300). Bontà ve arkadaşlarının çalışmasında da, 12 hastanın 7’sinde pankolit, 4’ünde sol kolon tutulumu ve 1 tanesinde pankolit olduğu görülmüştür (323). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında, CMV koliti olan ÜK hastalarının %8’inde distal kolit, %58’inde sol kolon tutulumu ve %33’ünde pankolit olduğu tespit edilmiştir (277). Örmeci ve arkadaşlarının çalışmasında ise, %95.3 oranında pankolit görülmüştür

(324). Vega ve arkadaşlarının çalışmasında, ÜK'li CMV koliti tanısı alan hastaların %57.2'sinde pankolit ve %42.8'inde sol kolon tutulumu izlenmiştir (325). Zagorowicz ve arkadaşlarının ÜK tanılı hastalarda yaptığı çalışmada, CMV koliti tanısı alan hastaların %38.7'sinde sol kolon tutulumu ve %61.3'ünde yaygın hastalık gözlenmiş ve kontrol grupla karşılaştırıldığında tutulum yeri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (290). Lee ve arkadaşlarının akut şiddetli ÜK'de CMV kolitinin risk faktörlerini araştırdıkları çalışmada, CMV koliti tanısı alan hastaların %18'inde proktit, %30'unda sol kolon tutulumu ve %44'ünde yaygın tutulumu tespit edilmiş ve tutulum yeri açısından CMV koliti ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (315). Bizim çalışmamızda da ÜK'li CMV koliti hastalarının %40'ında proktit, %40'ında yaygın hastalık ve %20'sinde pankolit mevcuttu. Literatürde daha çok sol kolon tutulumu görülmekle birlikte bizim ÜK hastalarımızda daha çok yaygın hastalık mevcuttu. Maharshak ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, İBH hastalarında CDİ geçiren ÜK'li hastaların %9.1'inde sol kolon tutulumu ve %90.9'unda pankolit gözlenmiş ve kontrol hastalarla karşılaştırıldığında CDİ geçiren hastalarda pankolit oranının yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (283). Viazis ve arkadaşlarının hastanede yatan İBH hastalarında CDİ prevalansını inceleyen çalışmada, ÜK'li 18 hastanın 2'sinde proktit, 3'ünde sol kolon tutulumu ve 13'ünde yaygın hastalık gözlenmiştir (294). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, CDİ geçiren ÜK'li hastaların %20'sinde proktit, %34'ünde sol kolon tutulumu ve %46'sında yaygın hastalık tespit edilmiştir (326). Gupta ve arkadaşlarının çalışmasında ise, CDİ geçiren hastaların %6'sında proktit, %22'sinde sol kolon tutulumu ve %67'sinde yaygın hastalık bulunmuştur (327). Çin'de Xu ve arkadaşlarının çalışmasında CDİ geçiren hastaların %2.9'unda proktit, %23.5'inde sol kolon tutulumu ve %73.5'inde yaygın hastalık tespit edilmiş ve kontrol hastalarla karşılaştırıldığında tutulum yeri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (307). Anderson ve arkadaşlarının çalışmasında CDİ geçiren hastaların %9.5'inde proktit, %19.1'inde sol kolon tutulumu ve %81'inde yaygın hastalık gözlenmiştir (295). Bizim çalışmamızda ise %50'sinde proktit, %16.7'sinde sol kolon tutulumu, %16.7'sinde yaygın hastalık ve %16.7'sinde pankolit mevcuttu. Literatürde hastalarda daha çok yaygın hastalıkta CDİ görülmekle birlikte bizim çalışmamızda proktit oranı daha yüksekti. Bizim çalışmamızın retrospektif olması ve

veri eksikliğinden dolayı tutulum yeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmadığı düşünülmektedir. Bu verilerin klinik önemi için daha geniş çaplı prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir. Herhangi bir enfeksiyonu geçiren CH tanılı hasta sayısı az olduğu için hastalığın lokalizasyonu ve tipi ile ilgili değerlendirme yapılamadı.

İBH'da tetikleyici etmenler genetik ve immünolojik zeminde inflamasyona neden olmaktadır. Luminal mikrobiyal ajanlar da mukozal bariyeri bozup sistemik dolaşıma katılarak, intestinal inflamatuvar hücreleri aktif hale getirirler (149). CRP ve ESH, İBH'li hastalarda hastalık aktivitesini belirlemek için en rutin kullanılan inflamatuvar indekslerdir (328). Chen ve arkadaşlarının hastanede yatan İBH hastalarını inceledikleri çalışmada, CH olan hastaların %30.8'inde, ÜK'li hastaların %21.1'inde lökositoz bulunmuş ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (297). Özın ve arkadaşlarının ÜK'li hastalarda yaptığı çalışmada, amebik kolit varlığı ile CRP veya lökosit değerleri arasında bir korelasyon olmadığını göstermiştir (273). Okahara ve arkadaşlarının ÜK'li CMV kolitli hastalarda yaptığı çalışmasında, CMV DNA pozitif hastalarla negatif hastaların CRP, ESH ve lökosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bulmuşlardır (329). Levin ve arkadaşlarının ÜK tanılı CMV koliti geçiren hastaların alevlenme sırasında değerlendirildiği çalışmasında, CRP düzeyleri 9.3 ± 8.4 mg/dl olarak bulunmuş ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (301). Oh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ÜK tanılı CMV koliti geçiren hastaların CMV koliti geçirmeyenlere göre CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir (300). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında, CMV koliti olan ÜK hastalarının %58'inde lökosit değeri $>10.300/\text{mm}^3$ ve %50'sinde ESH >30 mm/sa olarak tespit edilmiştir (277). Carmo ve arkadaşlarının İBH hastalarında CMV koliti ile ilgili yaptığı çalışmada, aktif enfeksiyonlu hastaların %7.1'inde CRP yüksekliği gözlenmiştir. Bu çalışmada CMV enfeksiyonu, latent enfeksiyon olan ve enfekte olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (330). Zagorowicz ve arkadaşlarının ÜK tanılı hastalarda yaptığı çalışmada, CMV koliti tanısı alan hastalarda kontrol grupla karşılaştırıldığında CRP düzeylerinde anlamlı fark gözlenmemiştir (290). Lee ve arkadaşlarının akut şiddetli ÜK'de CMV kolitinin risk faktörlerini araştırdıkları

çalışmada, CMV koliti tanısı alan hastaların %38'inde lökosit değeri $>10.300/\text{mm}^3$ ve %70'inde ESH >30 mm/saat olarak saptanmıştır ve bu değerler kontrol hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (315). Xu ve arkadaşlarının çalışmasında, CDİ geçiren aktif ÜK ve CH hastalarda aktif olmayan hastalara göre CRP düzeyleri yüksek bulunmuştur (331). Micic ve arkadaşlarının İBH'de CDİ risk faktörlerini incelediği çalışmada ise, CDİ geçiren hastalar geçirmeyenlerle karşılaştırıldığında CRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (286). Anderson ve arkadaşlarının çalışmasında, CDİ geçiren hastaların %58.7'sinde CRP yüksekliği, %41.3'ünde ESH yüksekliği gözlenmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CDİ geçiren hastalardaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (295). Bizim çalışmamızda infeksiyon geçiren hastaların %12.7'sinde lökositoz, %9.9'unda lökopeni, %62.5'inde ESH yüksekliği, %65.2'sinde CRP yüksekliği; amebik kolit geçiren hastaların %14.6'sında lökositoz, %6.3'ünde lökopeni, %61.1'inde ESH yüksekliği, %60.9'unda CRP yüksekliği; CMV koliti geçiren hastaların %16.7'sinde lökositoz, %50'sinde lökopeni, %100'ünde ESH yüksekliği, %100'ünde CRP yüksekliği; CDİ geçiren hastaların %14.3'ünde lökositoz, %16.7'sinde ESH yüksekliği ve %28.6'sında CRP yüksekliği saptandı. Gruplar arasında yaptığımız karşılaştırmada ise, CMV koliti geçiren hastalarda amebik kolit geçiren hastalara göre lökopeni ve lenfopeni anlamlı düzeyde daha sık saptandı. CMV koliti geçiren hastalarda CDİ geçiren hastalara göre ESH ve CRP yüksekliği anlamlı düzeyde daha yüksekti. Çalışmamızda hasta sayısı az olduğundan daha doğru bir değerlendirme için daha çok sayıda hastayı içeren prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün anemi prevalansını belirleyen 1993–2005 yıllarını kapsayan verilerine göre tüm dünyada anemi sıklığı ortalama %24.8'dir. Türkiye'de anemi prevalansı, okul öncesi dönemdeki çocuklarda % 32.6, gebe kadınlarda % 40.2, gebe olmayan kadınlarda % 26.3 olarak belirtilmiştir (332). İBH'da anemi sıklığı ise %7-94 arasında değişen bir oranda görülmektedir. Bu hastalarda anemi malabsorbsiyon, malnütrisyon, inflamasyon, intestinal rezeksiyon ve ilaç etkilerine bağlı gelişmektedir (333). İBH hastalarında en fazla demir eksikliği anemisi, kronik hastalık anemisi, B12 eksikliği, tiopürinlere bağlı anemi ve diğer nadir nedenler görülmektedir. Çocuklarda ve aktif hastalığı olanlarda anemi daha sıktır (334).

Okahara ve arkadaşlarının ÜK'li CMV koliti olan hastalarda yaptığı çalışmasında, CMV DNA pozitif hastalarla negatif hastaların Hb değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (329). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında CMV koliti olan ÜK hastalarının %33'ünde Hb düzeyi <10.5 g/dl olarak tespit edilmiştir (277). Carmo ve arkadaşlarının İBH hastalarında CMV koliti ile ilgili yaptığı çalışmada, aktif enfeksiyonlu hastaların %8.5'inde anemi varlığı gözlenmiştir. Bu çalışmada CMV enfeksiyonu, latent enfeksiyon olan ve enfekte olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (330). Oh ve arkadaşlarının çalışmasında ise, CMV koliti pozitif olan hastalarda negatiflere göre daha düşük Hb seviyeleri gözlenmiştir (300). Zagorowicz ve arkadaşlarının ÜK tanılı hastalarda yaptığı çalışmada, CMV koliti tanısı alan hastalarda negatif gruba göre Hb değerleri anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir (290). Chen ve arkadaşlarının hastanede yatan İBH hastalarını inceledikleri çalışmada, CH olan hastaların %46.2'sinde, ÜK'li hastaların %68.4'ünde anemi saptanmış ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmemiştir (297). Xu ve arkadaşlarının çalışmasında, CDİ geçiren aktif ÜK ve CH hastalarda aktif olmayan hastalara göre Hb düzeylerinde anlamlı farklılık görülmemiştir (331). Micic ve arkadaşlarının İBH'de CDİ risk faktörlerini incelediği çalışmada, CDİ geçiren hastalarda geçirmeyenlerle karşılaştırıldığında Hb düzeylerinde anlamlı derecede düşüklük tespit edilmiştir (286). Bizim çalışmamızda enfeksiyon geçiren tüm hastaların %43.7'sinde anemi saptandı. Amebik kolit geçiren hastaların %39.6'sında ve CMV koliti geçirenlerin %100'ünde anemi mevcuttu. CDİ geçiren hastalarda ise anemi izlenmedi. Gruplar arasında yaptığımız karşılaştırmada ise, CMV koliti geçiren hastalarda, amebik kolit ve CDİ geçiren hastalara göre anemi anlamlı düzeyde daha sık saptandı. Çalışmamızda hasta sayısı az olduğundan daha doğru bir değerlendirme için daha çok sayıda hastayı içeren prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Reaktif trombositozun en çok bilinen nedenleri anemi, kan kaybı, infektif (viral, bakteriyel, mikobakteriyel, fungal) ve inflamatuvar nedenlerdir (malignite, romatolojik hastalıklar, ilaçlar, travma) (335). Trombositopenin en çok bilinen nedenleri ise primer immün trombositopeni, ilaç ilişkili immün trombositopeni, infeksiyöz (HIV, hepatit C, Epstein-Barr virüsü, sepsis) ve otoimmün nedenler (SLE, romatoid artrit) ve gebeliktir (336). Bizim çalışmamızda enfeksiyon geçiren tüm

hastaların %14.1'inde trombositoz, %1.4'ünde trombositopeni saptandı. Amebik kolit geçiren hastaların %12.5'inde trombositoz, %2.1'inde trombositopeni ve CMV koliti geçiren hastaların %16.7'sinde trombositoz saptandı. CDİ geçiren hastalarda ise trombosit değerleri normal sınırdıydı. Bizim çalışmamızda, hastalarımızın çoğunun trombosit sayısı ortalaması normal olup, gruplar arasında trombositoz veya trombositopeni sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

İBH'li olgularda alevlenme ile başvuran, remisyonda olmayan hastalarda mukozal bariyerin bozulması, immunsüpresif kullanımı nedeniyle infeksiyöz kolit riski arttığından öncelikli olarak infeksiyöz nedenler (amebik kolit, CDİ, CMV kolit vb.) dışlanmalıdır. Bizim çalışmamızda da amebik kolit geçiren hastaların infeksiyon öncesi dönemde %32.7'si klinik remisyon ve %51.9'u endoskopik remisyonda değildi. Hastaların %78.8'inde semptomatik alevlenme ve %61.9'unda relaps vardı. Amebik kolit geçiren hastalar ile kontrol grubu arasında klinik remisyon, endoskopik remisyon, semptomatik alevlenme ve relaps açısından yapılan karşılaştırmada, amebik kolit geçiren hastaların kontrol grubuna göre klinik remisyonda olmama, semptomatik alevlenme varlığı ve relapsın istatistiksel olarak daha fazla olduğu bulundu. CMV koliti veya CDİ geçiren hastalarda da oranlar amebik kolit geçirenlerinkine benzerdi ancak hasta sayısı az olduğu için değerlendirme yapılamadı. Hastaların steroid refrakterliği, konvansiyonel tedaviye yanıtınlığı, konvansiyonel tedaviye intoleransı ve biyolojik ajan başlama sebebi ile ilgili hasta sayısı az olduğu için değerlendirme yapılamadı.

Çalışmamızın çeşitli sınırlılıkları mevcuttu. Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Bazı olgular için olası veri kaybı, veri eksiklikleri nedeniyle; tüm hastaların özgeçmiş-soygeçmiş verileri, infeksiyon geçiren hastaların tedavi sonrası takipleri optimal değerlendirilemedi ve hasta sayısı azdı. İBH'de infeksiyon geçiren hastaların bölgemizdeki demografik özelliklerinin saptanması, tedavi ve takip sonuçlarının belirlenmesi, bu verilerin literatüre yardımcı olabilmesi ve güncel klinik uygulamaya etkisi açısından randomize ve daha çok sayıda hastayı içeren prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda 170'i (%65.1) ÜK ve 91'i (%34.9) CH olmak üzere toplam 261 hasta mevcuttu. Kontrol grubu 184 (%70.5) kişi, en az 1 kez ve sadece amebik kolit geçirenler 52 (%20) kişi, CMV koliti geçirenler 6 (%2.3) kişi, CDİ geçirenler 7 (%2.7) kişi idi.

2. İBH'de kontrol grubundaki hastaların tanı yaşı ortalaması 36.64 ± 14.91 yıl, infeksiyon geçiren hastaların ise tanı yaşı ortalaması 38.16 ± 15.33 yıl olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttu ($p=0.001$).

3. İBH'de kontrol grubundaki hastaların hastalık yaşı ortalaması 6.90 ± 5.34 yıl, infeksiyon geçiren hastaların ise hastalık yaşı ortalaması 6 ± 6.56 yıl olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttu ($p=0.001$).

4. İBH'de kontrol grubundaki hastaların 78'i (%42.4) kadın, 106'sı (%57.6) erkek ve infeksiyon geçiren hastaların 26'sı (%33.8) kadın, 51'i (%66.2) erkekti. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

5. İBH'de kontrol grubunda sigara kullanım durumu bilinen 48 hastanın 14'ü (%29.2) hiç kullanmamış, 21'i (%43.8) kullanıp bırakmış ve 13'ü (%27.1) halen kullanıyor idi. İnfeksiyon geçiren grupta sigara kullanım durumu bilinen 20 hastanın 8'i (%40) hiç kullanmamış, 9'u (%45) kullanıp bırakmış ve 3'ü (%15) halen kullanıyor idi. Sigara kullanımı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

6. Hastaların infeksiyon geçirdikleri dönemdeki amebik kolitli hastaların yaş ortalaması 43.50 ± 15.87 yıl, CMV koliti geçirenlerin yaş ortalaması 52.83 ± 16.09 yıl ve CDİ geçirenlerin yaş ortalaması 43.29 ± 14.40 yıl idi. Gruplar arasında yapılan istatistiksel analizde infeksiyon cinsi ile infeksiyon geçirdikleri dönemdeki yaş ortalaması arasında anlamlı bulgu saptanmadı.

7. Amebik kolit geçiren hastaların hastalık yaşı ortalaması 5.25 ± 7.11 yıl, CMV koliti geçiren hastaların hastalık yaşı ortalaması 5.33 ± 4.97 , CDİ geçiren hastaların hastalık yaşı ortalaması 9.43 ± 8.18 olarak saptandı. Gruplar arasında yapılan analizde hastalık yaşı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

8. Amebik kolitli hastaların kadın/erkek oranı: 1/2.3, CMV koliti geçirenlerin kadın/erkek oranı: 1/2 ve CDİ geçirenlerin kadın/erkek oranı: 2.5/1 idi. Gruplar arasında yapılan analizde cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

9. İBH'de kontrol grubundaki hastaların %54.3'ü ÜK, %45.7'si CH tanıyken, infeksiyon geçiren hastaların ise %91'i ÜK, %9'u CH tanıydı. İnfeksiyon geçiren hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, infeksiyon görülme sıklığı ÜK tanılı hastalarda CH tanılı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

10. Amebik kolit geçiren hastaların 48'i (%92.3) ÜK, 4'ü (%7.7) CH, CMV geçiren hastaların 5'i (83.3) ÜK, 1'i (%16.7) CH ve CDİ geçiren hastaların 6'sı (%85.7) ÜK ve 1'i (%14.3) CH tanıydı. En az bir kez ve yalnızca amebik kolit geçiren hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, amebik kolitin görülme sıklığı ÜK tanılı hastalarda CH tanılı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazlaydı ($p < 0.001$).

11. Amebik kolit, CMV koliti ve CDİ geçiren hastalarda sıklıkla karın ağrısı, hematokezya, ishal ve mukuslu dışkılama semptomları mevcuttu.

12. Hastalığının herhangi bir döneminde kontrol grubu hastalarının %98.9'u 5-ASA, %56.5'i kortikosteroid, %62.5'i azatiyoprin, %0.5'i 6-merkaptopürin, %10.9'si adalimumab, %12.5'i infliximab, %2.7'si certolizumab, %2.7'si vedolizumab ve %27.2'si İBH ile ilişkili antibiyotik kullandı. İnfeksiyon geçiren hastaların ise %75.3'ü 5-ASA, %13'ü kortikosteroid, %20.8'i azatiyoprin, %5.2'si adalimumab, %3.9'u infliximab, %1.3'ü certolizumab ve %1.3'ü vedolizumab ve %3.9'u İBH ile ilişkili antibiyotik kullandı.

13. CH tanılı kontrol grubu hastalarının 43'ü (%51.2) ince bağırsak, 29'u (%34.5) ileokolonik ve 12'si (%14.3) kolon tutulumlu, infeksiyon geçiren hastaların 4'ü (%66.7) ileokolonik ve 2'si (%33.3) kolon tutulumlu olarak saptandı. Kontrol grubu hastalarının 41'i (%48.8) inflamatuvar, 17'si (%20.2) striktürel ve 26'sı (%31) fistülizan, infeksiyon geçiren hastaların 5'i (%83.3) inflamatuvar ve 1'i (%16.7) fistülizan fenotipli olarak saptandı.

14. ÜK tanılı kontrol grubu hastalarının kolonoskopi bulgularının 52'si (%52) proktit/proktosigmoidit, 15'i (%15) sol kolon tutulumlu, 18'i (%18) yaygın hastalık, 15'i (%15) pankolit, infeksiyon geçiren hastaların kolonoskopi bulgularının 28'i (%40) proktit/proktosigmoidit, 15'i (%21.4) sol kolon tutulumlu, 15'i (%21.4) yaygın hastalık, 12'si (%17.2) pankolit olarak saptandı. Gruplar arasında yapılan istatistiksel analizde ÜK tutulum yeri açısından anlamlı fark saptanmadı.

15. CMV koliti geçiren hastalarda, amebik kolit geçiren hastalara göre lökopeni ve lenfopeni anlamlı düzeyde daha sık saptandı. CMV koliti geçiren hastalarda CDİ geçiren hastalara göre ESH ve CRP yüksekliği anlamlı düzeyde daha sık saptandı. CMV koliti geçiren hastalarda, anemi amebik kolit geçirenler ve CDİ geçiren hastalara göre anlamlı düzeyde daha sık saptandı.

16. Kontrol grubu ile infeksiyon geçiren hastalar arasında klinik remisyon açısından yapılan karşılaştırmada, infeksiyon geçiren hastaların kontrol grubuna göre remisyonda olmama oranının istatistiksel olarak daha fazla olduğu tespit edildi ($p<0.001$).

17. Kontrol grubu ile infeksiyon geçiren hastalar arasında semptomatik alevlenme açısından yapılan karşılaştırmada, infeksiyon geçiren hastalarda kontrol grubuna göre semptomatik alevlenmenin istatistiksel olarak daha fazla olduğu gözlemlendi ($p<0.001$).

18. Kontrol grubu ile infeksiyon geçiren hastalar arasında yapılan karşılaştırmada, infeksiyon geçiren hastalarda kontrol grubuna göre relapsın istatistiksel olarak daha fazla olduğu izlendi ($p<0.001$).

19. Kontrol grubu ile amebik kolit geçiren hastalar arasında klinik remisyon açısından yapılan karşılaştırmada, amebik kolit geçiren hastaların kontrol grubuna göre klinik remisyonda olmama oranının istatistiksel olarak daha fazla olduğu izlendi ($p<0.001$).

20. Kontrol grubu ile amebik kolit geçiren hastalar arasında semptomatik alevlenme açısından yapılan karşılaştırmada, amebik kolit geçiren hastaların kontrol grubuna göre semptomatik alevlenmesinin istatistiksel olarak daha fazla olduğu gözlemlendi ($p<0.001$).

21. Kontrol grubu ile amebik kolit arasında yapılan karşılaştırmada, amebik kolit geçiren hastalarda kontrol grubu hastalarına göre relapsın istatistiksel olarak daha fazla olduğu bulundu ($p=0.001$).

22. Kontrol grubu hastalarının 15'inde (%8.2) steroid refrakterliği, 38'inde (%20.7) konvansiyonel tedaviye yanıtızsızlık, 2'sinde (%1.1) konvansiyonel tedaviye intolerans mevcutken, infeksiyon geçiren hastaların 4'ünde (%5.2) steroid refrakterliği, 9'unda (%11.7) konvansiyonel tedaviye yanıtızsızlık ve 1'inde (%1.3) konvansiyonel tedaviye intolerans görüldü.

23. Kontrol grubu hastalarının biyolojik ajan başlama sebeplerinin 9'u (%17) fistülizan hastalık, 6'sı (%11.3) ekstraintestinal manifestasyon, 22'si (%41.5) konvansiyonel tedaviye yanıtızsızlık, 1'i (%1.9) konvansiyonel tedaviye intolerans iken, 15'i (%28.3) ise bilinmiyordu. İnfeksiyon geçiren hastaların biyolojik ajan başlama sebeplerinin 8'i (%100) de konvansiyonel tedaviye yanıtızsızlıktı.

7. KAYNAKLAR

1. Crowley E, Muise A. Inflammatory Bowel Disease: What Very Early Onset Disease Teaches Us. Vol. 47, *Gastroenterology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2018. p. 755–72.
2. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2013 Nov 1;7(10):827–51.
3. Peppercorn, MA.; Cheifetz A. Definitions , epidemiology , and risk factors for inflammatory bowel disease in adults. UpToDate ®. 2019;1:1–22.
4. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504–17.
5. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1).
6. Baumgart DC. Diagnostik und therapie von morbus Crohn und colitis ulcerosa. *Dtsch Arztebl*. 2009;106(8):123–33.
7. Huang C, Saubermann L, Çeviren Gürel F, Mıstık S. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı. In: *Cecil Essentials Of Medicine*. Nobel Tıp Kitabevi; 2008. p. 406–14.
8. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. In: *The Lancet*. Lancet; 2012. p. 1606–19.
9. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Vol. 68, *Gut*. NLM (Medline); 2019. p. s1–106.
10. William A Rowe. Inflammatory Bowel Disease: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. Medscape. 2017 [cited 2021 Feb 19]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/179037-overview>
11. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Gearry R, Goh KL, et al. World gastroenterology organisation global guidelines inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(10):813–8.
12. Malik TA. Inflammatory Bowel Disease. Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surg Clin North Am*. 2015;95(6):1105–22.

13. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. Vol. 12, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2015. p. 205–17.
14. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: Differences between Jews and non-Jews. *Gut*. 1993;34(4):517–24.
15. B Scott PD. Genetic factors in inflammatory bowel disease - UpToDate [Internet]. London. 2020 [cited 2021 Feb 20]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/genetic-factors-in-inflammatory-bowel-disease?search=Genetic factors in inflammatory bowel disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/genetic-factors-in-inflammatory-bowel-disease?search=Genetic+factors+in+inflammatory+bowel+disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
16. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, Van Gossum A, Gower-Rousseau C, B  lache J, et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology*. 2001;120(4):816–9.
17. Roth M-P, Petersen GM, McElree C, Vadheim CM, Panish JF, Rotter JI. Familial Empiric Risk Estimates of Inflammatory Bowel Disease in Ashkenazi Jews.
18. Mons  n U, Bernell O, Johansson C, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with crohn’s disease. *Scand J Gastroenterol*. 1991;26(3):302–6.
19. Fielding JF. The relative risk of inflammatory bowel disease among parents and siblings of crohn’s disease patients. *J Clin Gastroenterol*. 1986;8(6):655–7.
20. Satsangi J, Grootsholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut*. 1996;38(5):738–41.
21. Kuhnen A. Genetic and Environmental Considerations for Inflammatory Bowel Disease. Vol. 99, *Surgical Clinics of North America*. 2019. p. 1197–207.
22. Brant SR. Update on the heritability of inflammatory bowel disease: The importance of twin studies. Vol. 17, *Inflammatory Bowel Diseases*. *Inflamm Bowel Dis*; 2011. p. 1–5.
23. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrh  d B. Ulcerative colitis and Crohn’s disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut*. 1988;29(7):990–6.
24. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ, Bowel I. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: Results of a British twin study. *Br Med J*. 1996;312(7023):95–6.

25. Orholm M, Binder V, Sorensen TIA, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins: Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(10):1075–81.
26. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Järnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: A long- term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology.* 2003 Jul 1;124(7):1767–73.
27. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012 Nov 1;491(7422):119–24.
28. Nagalingam NA, Lynch S V. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. Vol. 18, *Inflammatory Bowel Diseases*. Lippincott Williams and Wilkins; 2012. p. 968–84.
29. Snapper S, Abraham C. Immune and microbial mechanisms in the pathogenesis of inflammatory bowel disease - UpToDate [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/immune-and-microbial-mechanisms-in-the-pathogenesis-of-inflammatory-bowel-disease?search=Immune and microbial mechanisms in the pathogenesis of inflammatory bowel disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type
30. Strober W, Fuss IJ. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1756-1767.e1.
31. Mayer L, Eisenhardt D, Salomon P, Bauer W, Plous R, Piccinini L. Expression of class II molecules on intestinal epithelial cells in humans: Differences between normal and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1991;100(1):3–12.
32. Selby WS, Janossy G, Mason DY, Jewell DP. Expression of HLA-DR antigens by colonic epithelium in inflammatory bowel disease. Vol. 53, *Clin. exp. Immunol.* 1983.
33. Bain CC, Scott CL, Uronen-Hansson H, Gudjonsson S, Jansson O, Grip O, et al. Resident and pro-inflammatory macrophages in the colon represent alternative context-dependent fates of the same Ly6C^{hi} monocyte precursors. *Mucosal Immunol.* 2013 May;6(3):498–510.
34. Reinecker HC, Steffen M, Witthoeft T, Pflueger I, Schreiber S, MacDermott RP, et al. Enhanced secretion of tumour necrosis factor- α , IL-6, and IL-1 β by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol.* 1993;94(1):174–81.
35. Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Kobayashi T, Sato T, et al. Unique CD14⁺ intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN- γ axis. *J Clin Invest.* 2008 Jun 2;118(6):2269–80.

36. Reimund JM, Wittersheim C, Dumont S, Muller CD, Kenney JS, Baumann R, et al. Increased production of tumour necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-6 by morphologically normal intestinal biopsies from patients with Crohn's disease. *Gut*. 1996;39(5):684–9.
37. Matsuura T, West GA, Youngman KR, Klein JS, Fiocchi C. Immune activation genes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1993;104(2):448–58.
38. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. Vol. 14, *Nature Reviews Immunology*. Nature Publishing Group; 2014. p. 329–42.
39. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*. 2012 Sep;107(9):1399–406.
40. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1462–71.
41. Johnson GJ, Cosnes J, Mansfield JC. Review article: Smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. Vol. 21, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. Aliment Pharmacol Ther; 2005. p. 921–31.
42. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: An intervention study. *Gastroenterology*. 2001;120(5):1093–9.
43. Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut*. 2003 Apr 1;52(4):552–7.
44. Cosnes Jacques. Crohn's disease phenotype, prognosis, and long-term complications: what to expect? - PubMed [Internet]. [cited 2021 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19198576/>
45. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugerie L, Gendre JP. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(1):41–8.
46. Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: Good, bad or ugly? *World J Gastroenterol*. 2007;13(46):6134.
47. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1988;23(9):1147–52.
48. Biedermann L, Brülisauer K, Zeitz J, Frei P, Scharl M, Vavricka SR, et al. Smoking cessation alters intestinal microbiota: Insights from quantitative

investigations on human fecal samples using FISH. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Dec 1;20(9):1496–501.

49. Persson PG, Hellers G, Ahlbom A. Use of oral moist snuff and inflammatory bowel disease. *Int J Epidemiol*. 1993;22(6):1101–3.
50. Wanner M, Martin BW, Autenrieth CS, Schaffner E, Meier F, Brombach C, et al. Associations between domains of physical activity, sitting time, and different measures of overweight and obesity. *Prev Med Reports*. 2016 Jun 1;3:177–84.
51. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, Liao X, Higuchi LM, Fuchs CS, et al. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: Prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ*. 2013;347.
52. Narula N, Fedorak RN. Exercise and inflammatory bowel disease. Vol. 22, *Canadian Journal of Gastroenterology*. Pulsus Group Inc.; 2008. p. 497–504.
53. Rozich JJ, Holmer A, Singh S. Effect of Lifestyle Factors on Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. Vol. 115, *American Journal of Gastroenterology*. Wolters Kluwer Health; 2020. p. 832–40.
54. Gatt K, Schembri J, Katsanos KH, Christodoulou D, Karmiris K, Kopylov U, et al. Inflammatory bowel disease [IBD] and physical activity: A study on the impact of diagnosis on the level of exercise amongst patients with IBD. *J Crohn's Colitis*. 2019 Jun 1;13(6):686–92.
55. Greenley RN, Naftaly JP, Walker RJ, Kappelman MD, Martin CF, Schneider KL. Sports Participation in Youth with Inflammatory Bowel Diseases: The Role of Disease Activity and Subjective Physical Health Symptoms. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Jan 18;24(2):247–53.
56. Chapman-Kiddell CA, Davies PSW, Gillen L, Radford-Smith GL. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. Vol. 16, *Inflammatory Bowel Diseases*. *Inflamm Bowel Dis*; 2010. p. 137–51.
57. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, De Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;145(5):970–7.
58. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):563–73.
59. Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, Ayokunle A, Abegunde T, Ali T. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review Evidence-Based Medicine. *World J Gastroenterol*. 2016;22(27):6296–317.

60. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: A multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Feb;11(2):154–63.
61. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, Russel MG, Stockbrugger RW, Brummer R-JM. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000 Apr;95(4):1008–13.
62. Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, Phillips E, Gregory W, Barton JR, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: A prospective cohort study. *Gut*. 2004 Oct;53(10):1479–84.
63. Amre DK, D’Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for crohn’s disease in children. *Am J Gastroenterol*. 2007 Sep;102(9):2016–25.
64. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, Ferri C, Cominelli F. Association between inflammatory bowel disease and Vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. Vol. 21, *Inflammatory Bowel Diseases*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 2708–17.
65. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of crohn’s disease. *Gastroenterology*. 2012;142(3):482–9.
66. Yoldaş H. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Güncel Diyet Yaklaşımları. *Güncel Gastroenteroloji Derg* 21/1. 2009;(18):73–7.
67. Mishkin S. Dairy sensitivity, lactose malabsorption, and elimination diets in inflammatory bowel disease. Vol. 65, *The American journal of clinical nutrition*. Am J Clin Nutr; 1997. p. 564–7.
68. Shah ND, Parian AM, Mullin GE, Limketkai BN. Oral Diets and Nutrition Support for Inflammatory Bowel Disease: What is the Evidence? Vol. 30, *Nutrition in Clinical Practice*. SAGE Publications Inc.; 2015. p. 462–73.
69. Altun R. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Diyet. *Güncel Gastroenteroloji Derg* 18/4. (12):440–3.
70. Chan SSM, Luben R, Olsen A, Tjonneland A, Kaaks R, Teucher B, et al. Body mass index and the risk for crohn’s disease and ulcerative colitis: Data from a european prospective cohort study (The IBD in EPIC Study). *Am J Gastroenterol*. 2013 Apr;108(4):575–82.
71. Mendall MA, Viran Gunasekera A, Joseph John B, Kumar D. Is obesity a risk factor for crohn’s disease? *Dig Dis Sci*. 2011 Mar;56(3):837–44.
72. Desreumaux P, Ernst O, Geboes K, Gambiez L, Berrebi D, Muller-Alouf H, et al. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn’s disease.

Gastroenterology. 1999;117(1):73–81.

73. Blain A, Cattan S, Beaugier L, Carbonnel F, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients - Clinical Nutrition [Internet]. [cited 2021 Feb 19]. Available from: [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(01\)90503-5/pdf](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(01)90503-5/pdf)
74. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, et al. Sleep Duration Affects Risk for Ulcerative Colitis: A Prospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Nov 1;12(11):1879–86.
75. Ali T, Madhoun MF, Orr WC, Rubin DT. Assessment of the relationship between quality of sleep and disease activity in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Oct;19(11):2440–3.
76. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. Vol. 8, *Nature Reviews Immunology*. Nat Rev Immunol; 2008. p. 458–66.
77. Elson CO, Cong Y, McCracken VJ, Dimmitt RA, Lorenz RG, Weaver CT. Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive, and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota. Vol. 206, *Immunological Reviews*. Immunol Rev; 2005. p. 260–76.
78. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious Gastroenteritis and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2008;135(3):781–6.
79. Gradel KO, Nielsen HL, Schønheyder HC, Ejlersen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased Short- and Long-Term Risk of Inflammatory Bowel Disease After Salmonella or Campylobacter Gastroenteritis. *Gastroenterology*. 2009;137(2):495–501.
80. Rodríguez LAG, Ruigómez A, Panés J. Acute Gastroenteritis Is Followed by an Increased Risk of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1588–94.
81. Carrière J, Darfeuille-Michaud A, Nguyen HTT. Infectious etiopathogenesis of Crohn's disease. Vol. 20, *World Journal of Gastroenterology*. WJG Press; 2014. p. 12102–17.
82. Adenis A, Colombel JF, Lecouffe P, Wallaert B, Hecquet B, Marchandise X, et al. Increased pulmonary and intestinal permeability in Crohn's disease. *Gut*. 1993;33(5):678–82.
83. Benjamin J, Makharia GK, Ahuja V, Kalaivani M, Joshi YK. Intestinal permeability and its association with the patient and disease characteristics in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2008 Mar 7;14(9):1399–405.
84. Jenkins RT, Jones DB, Goodacre RL, Collins SM, Coates G, Hunt RH, et al.

- Reversibility of Increased Intestinal Permeability to ⁵¹Cr- EDTA in Patients with Gastrointestinal Inflammatory Diseases. *Am J Gastroenterol*. 1987;82(11):1159–64.
85. Jenkins RT, Ramage JK, Jones DB, Collins SM, Goodacre RL, Hunt RH. Small bowel and colonic permeability to ⁵¹Cr-EDTA in patients with active inflammatory bowel disease. *Clin Investig Med*. 1988;11(2):151–5.
 86. Sanderson IR, Boulton P, Menzies I, Walker-Smith JA. Improvement of abnormal lactulose/rhamnose permeability in active Crohn's disease of the small bowel by an elemental diet. *Gut*. 1987;28(9):1073–6.
 87. Sokol H, Lay C, Seksik P, Tannock GW. Analysis of bacterial bowel communities of IBD patients: What has it revealed? Vol. 14, *Inflammatory Bowel Diseases*. *Inflamm Bowel Dis*; 2008. p. 858–67.
 88. Mondot S, Kang S, Furet JP, Aguirre De Carcer D, McSweeney C, Morrison M, et al. Highlighting new phylogenetic specificities of Crohn's disease microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jan;17(1):185–92.
 89. Frank DN, St. Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Aug 21;104(34):13780–5.
 90. Martinez-Medina M, Aldeguer X, Gonzalez-Huix F, Acero D, Garcia-Gil LJ. Abnormal microbiota composition in the ileocolonic mucosa of Crohn's disease patients as revealed by polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Dec;12(12):1136–45.
 91. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature*. 2008 May 29;453(7195):620–5.
 92. Mei L, Targan SR, Landers CJ, Dutridge D, Ippoliti A, Vasilias EA, et al. Familial Expression of Anti-Escherichia coli Outer Membrane Porin C in Relatives of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1078–85.
 93. Landers CJ, Cohavy O, Misra R, Yang H, Lin YC, Braun J, et al. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology*. 2002;123(3):689–99.
 94. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122(1):44–54.
 95. Liu Y, Van Kruiningen HJ, West AB, Cartun RW, Cortot A, Colombel JF. Immunocytochemical evidence of Listeria, Escherichia coli, and Streptococcus antigens in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1995;108(5):1396–404.

96. Fujita H, Eishi Y, Ishige I, Saitoh K, Takizawa T, Arima T, et al. Quantitative analysis of bacterial DNA from *Mycobacteria* spp., *Bacteroides vulgatus*, and *Escherichia coli* in tissue samples from patients with inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*. 2002;37(7):509–16.
97. Cartun RW, Van Kruiningen HJ, Pedersen CA, Berman MM. An immunocytochemical search for infectious agents in Crohn's disease. *Mod Pathol*. 1993;6(2):212–9.
98. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Oct 28;105(43):16731–6.
99. Van Kruiningen HJ, Poulin M, Garmendia AE, Desreumaux P, Colombel JF, De Hertogh G, et al. Search for evidence of recurring or persistent viruses in Crohn's disease. *APMIS*. 2007 Aug;115(8):962–8.
100. Khan RR, Lawson AD, Minnich LL, Martin K, Nasir A, Emmett MK, et al. Gastrointestinal norovirus infection associated with exacerbation of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Mar;48(3):328–33.
101. Gebhard RL, Greenberg HB, Singh N, Henry P, Sharp HL, Kaplan L, et al. Acute Viral Enteritis and Exacerbations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 1982;83(6):1207–9.
102. Riley PA. Bacteriophages in autoimmune disease and other inflammatory conditions. *Med Hypotheses*. 2004;62(4):493–8.
103. Lepage P, Colombet J, Marteau P, Sime-Ngando T, Doré J, Leclerc M. Dysbiosis in inflammatory bowel disease: A role for bacteriophages? Vol. 57, *Gut*. Gut; 2008. p. 424–5.
104. Standaert-Vitse A, Jouault T, Vandewalle P, Mille C, Seddik M, Sendid B, et al. *Candida albicans* Is an Immunogen for Anti-*Saccharomyces cerevisiae* Antibody Markers of Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1764–75.
105. Standaert-Vitse A, Sendid B, Joossens M, François N, Vandewalle-El Khoury P, Branche J, et al. *Candida albicans* colonization and ASCA in familial crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(7):1745–53.
106. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Dec;106(12):2133–42.
107. Ungaro R, Bernstein CN, Gearry R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, et al. Antibiotics associated with increased risk of New-Onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: A meta-analysis. Vol. 109, *American Journal of*

Gastroenterology. Nature Publishing Group; 2014. p. 1728–38.

108. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Feb;4(2):196–202.
109. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for crohn disease and ulcerative colitis. *Ann Intern Med*. 2012 Mar 6;156(5):350–9.
110. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2000 Aug;95(8):1949–54.
111. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: A randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Feb;4(2):203–11.
112. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective Cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2006 Feb;101(2):311–7.
113. Mahadevan U, Loftus E V., Tremaine WJ, Sandborn WJ. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2002 Apr;97(4):910–4.
114. Reniers DE, Howard JM. Isotretinoin-induced inflammatory bowel disease in an adolescent. *Ann Pharmacother*. 2001;35(10):1214–6.
115. Bankar RN, Dafe CO, Kohnke A, Babu PS. Ulcerative colitis probably associated with isotretinoin [9]. Vol. 25, *Indian Journal of Gastroenterology*. 2006. p. 171–2.
116. Alhusayen RO, Juurlink DN, Mamdani MM, Morrow RL, Shear NH, Dormuth CR. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *J Invest Dermatol*. 2013;133(4):907–12.
117. Barbieri JS. Isotretinoin and risk of inflammatory bowel disease: More data to support lack of meaningful risk. Vol. 84, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2021. p. 228–9.
118. Margolis DJ, Fanelli M, Hoffstad O, Lewis JD. Potential association between the oral tetracycline class of antimicrobials used to treat acne and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010 Dec;105(12):2610–6.
119. Cutolo M, Capellino S, Sulli A, Seriola B, Secchi ME, Villaggio B, et al. Estrogens and autoimmune diseases. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell Publishing Inc.; 2006. p. 538–47.

120. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008 Sep;103(9):2394–400.
121. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Manson JE, Feskanich D, Richter JM, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1199–206.
122. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003 Jan 1;124(1):40–6.
123. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008 Nov;103(11):2925–31.
124. Atuğ Ö, Tiftikçi A, Bozbaş A, Tahan G, Kızıldaş Ş, Hamzaoglu H, et al. Apendektominin ülseratif kolit gelişimine karşı koruyucu etkisi: Tek merkezli vaka kontrol çalışması. *Akad Gastroenteroloji Derg*. 2008;7(3):148–51.
125. Okazaki K, Onodera H, Watanabe N, Nakase H, Uose S, Matsushita M, et al. A patient with improvement of ulcerative colitis after appendectomy. *Gastroenterology*. 2000 Aug 1;119(2):502–6.
126. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and Protection against Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):808–14.
127. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1994;106(5):1251–3.
128. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, Fernández-Font JM, Boixeda De Miguel D, Fernández-Rodríguez CM. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: A Spanish casecontrol study. *Scand J Gastroenterol*. 2010 Dec;45(12):1464–71.
129. Li J, Nørgård B, Precht DH, Olsen J. Psychological stress and inflammatory bowel disease: A follow-up study in parents who lost a child in Denmark. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jun;99(6):1129–33.
130. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Pan A, Higuchi LM, de Silva P, Richter JM, et al. Association Between Depressive Symptoms and Incidence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Results From the Nurses' Health Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan;11(1):57–62.
131. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, Brazier F, Debeugny S, Marti R, et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jan;102(1):122–31.
132. Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, et al. Predicting relapse in Crohn's disease: A biopsychosocial model. *Gut*. 2008

Oct;57(10):1386–92.

133. Singh S, Graff LA, Bernstein CN. Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD. Vol. 104, *American Journal of Gastroenterology*. Am J Gastroenterol; 2009. p. 1298–313.
134. Davis MK. Breastfeeding and chronic disease in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48(1):125–41.
135. Koletzko S, Sherman P, Corey M, Griffiths A, Smith C. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. *Br Med J*. 1989;298(6688):1617–8.
136. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: A large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology*. 1991;100(2):350–8.
137. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: A population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jul;101(7):1559–68.
138. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus E V. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jun 1;15(6):857–63.
139. Loftus E V., Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: Incidence, prevalence, and survival. *Gut*. 2000;46(3):336–43.
140. Mayberry JF, Judd D, Smart H, Rhodes J, Calcraft B, Morris JS. Crohn's disease in jewish people-an epidemiological study in south-east wales. *Digestion*. 1986;35(4):237–40.
141. Karlinger K, Györke T, Makö E, Mester Á, Tarján Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol*. 2000;35(3):154–67.
142. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology*. 1991;100(1):143–9.
143. Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, Mendeloff AI. Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1984 Oct;29(10):913–20.
144. Roth MP, Petersen GM, McElree C, Feldman E, Rotter JJ. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1989;97(4):900–4.

145. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, Higuchi L, Richter JM, Fuchs CS, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut*. 2012 Dec;61(12):1686–92.
146. 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 Oct 1;164(7):615–23.
147. Blanchard JF, Bernstein CN, Wajda A, Rawsthorne P. Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Epidemiol*. 2001 Aug 15;154(4):328–35.
148. Eminler AT, Toka B, Uslan Mİ. İnflamatuvar Barsak Hastalığı Ve Barsak Mikrobiyotası. *J Biotechnol Strateg Heal Res*. 2017;1:81–5.
149. Kılıç ZMY, Uysal S, Nadir I. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Etyopatogenez. *Güncel Gastroenteroloji* 11/1. :34–9.
150. Kiliç ZMY, Tunç B, Ayaz S, Filik L, Aktaş S, Parlak E, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in inflammatory bowel diseases. *Turkish J Gastroenterol*. 2004;15(4):238–42.
151. Caradonna L, Amati L, Lella P, Jirillo E, Caccavo D. Phagocytosis, killing, lymphocyte-mediated antibacterial activity, serum autoantibodies, and plasma endotoxins in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2000 Jun;95(6):1495–502.
152. Mills SC, von Roon AC, Tekkis PP, Orchard TR. Crohn's disease. Vol. 2011, Clinical evidence. BMJ Publishing Group; 2011.
153. Ballester Ferré MP, Boscá-Watts MM, Mínguez Pérez M. Crohn's disease. Vol. 151, Medicina Clínica. Ediciones Doyma, S.L.; 2018. p. 26–33.
154. Peppercorn MA, Kane S V., Rutgeets P. Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults. *Uptodate*. 2015;1–53.
155. Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease - PubMed [Internet]. 2011 [cited 2021 Feb 20]. p. 1365–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22230271/>
156. Sands BE. From symptom to diagnosis: Clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1518–32.
157. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's Disease: A prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci*. 2012 Jun;57(6):1618–23.
158. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. Vol. 55, *Gut*. Gut; 2006. p. 749–53.

159. Ünal HÜ. Crohn hastalığında tedaviye güncel bakış. *Güncel Gastroenteroloji*. 2012;16(1):11–25.
160. Miguel Reguiro, Hashash J Al. Overview of the medical management of mild (low risk) Crohn disease in adults - UpToDate [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 6]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-medical-management-of-mild-low-risk-crohn-disease-in-adults?sectionName=ASSESSING_DISEASE_ACTIVITY,_SEVERITY,_AND_RISK&search=crohns+disease+adult&topicRef=4070&anchor=H11240437&source=see_link#H11240437
161. Hashash J Al, Regueiro M. Overview of medical management of high-risk, adult patients with moderate to severe Crohn disease - UpToDate [Internet]. 2018 [cited 2021 Mar 7]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-medical-management-of-high-risk-adult-patients-with-moderate-to-severe-crohn-disease?search=Certolizumab+pegol+for+treatment+of+Crohn+disease+in+adults&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default
162. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, Rubin DT, Ullman TA, Pedersen L, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: A population-based nationwide study. *Gut*. 2011 Jul;60(7):937–43.
163. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008 Sep;103(9):2272–80.
164. Peppercorn MA, Rutgeerts P, Travis AC. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults-UpToDate [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Feb 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-ulcerative-colitis-in-adults?search=,Clinical+manifestations,+diagnosis,+and+prognosis+of+ulcerative+colitis+in+adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type
165. Cohen R, Stein A. Management of moderate to severe ulcerative colitis in adults - UpToDate [Internet]. UpToDate ®. 2020 [cited 2021 Feb 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/management-of-moderate-to-severe-ulcerative-colitis-in-adults?search=Management+of+moderate+to+severe+ulcerative+colitis+in+adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
166. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A.

167. Konduk BT, Gülşen MT. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında İmmünsüpresif Tedaviye Ne Zaman Başlanır ? Güncel Gastroenteroloji 21/4. (6):317–27.
168. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in copenhagen county from 1962 to 1987. Scand J Gastroenterol. 1991;26(12):1247–56.
169. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 1987 Dec 24;317(26):1625–9.
170. D’Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2007;132(2):763–86.
171. Greenstein AJ, Sachar DB, Gibas A, Schrag D, Heimann T, Janowitz HD, et al. Outcome of toxic dilatation in ulcerative and crohn’s colitis. J Clin Gastroenterol. 1985;7(2):137–44.
172. Sheth S, Lamont T. Toxic megacolon - UpToDate [Internet]. <https://www.uptodate.com/contents/toxic-megacolon>. 2020 [cited 2021 Feb 26]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/toxic-megacolon?sectionName=CLINICAL MANIFESTATIONS&search=ulcerative colitis&topicRef=4067&anchor=H7&source=see_link#H7](https://www.uptodate.com/contents/toxic-megacolon?sectionName=CLINICAL_MANIFESTATIONS&search=ulcerative%20colitis&topicRef=4067&anchor=H7&source=see_link#H7)
173. Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJH, Tytgat GNJ, Weel J. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: A systematic review and evidence-based recommendations for future research. Vol. 10, Inflammatory Bowel Diseases. Inflamm Bowel Dis; 2004. p. 245–50.
174. Danovitch SH. Fulminant colitis and toxic megacolon. Gastroenterol Clin North Am. 1989;18(1):73–82.
175. Monsen U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic Diagnoses in Ulcerative Colitis: An Epidemiological Study. Am J Gastroenterol. 1990;85(6):711–6.
176. Peeters H, Vander Cruyssen B, Laukens D, Coucke P, Marichal D, Van Den Berghe M, et al. Radiological sacroiliitis, a hallmark of spondylitis, is linked with CARD15 gene polymorphisms in patients with Crohn’s disease. Ann Rheum Dis. 2004 Sep;63(9):1131–4.
177. Inman RD. Clinical manifestations and diagnosis of arthritis associated with inflammatory bowel disease and other gastrointestinal diseases - UpToDate. 2020;1–18.
178. Petrelli E, McKinley M, Troncale F. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. Vol. 27, Current Opinion in Ophthalmology. 1982. p. 356–60.

179. Peppercorn M, Cheifetz A. Dermatologic and ocular manifestations of inflammatory bowel disease. 2020;1–26.
180. Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(1):61–4.
181. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, Chosidow O, Seksik P, Beaugerie L, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: A cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Sep;87(5):281–93.
182. Karmiris K, Avgerinos A, Tavernaraki A, Zeglinas C, Karatzas P, Koukouratos T, et al. Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*. 2016 Apr 1;10(4):429–36.
183. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: Results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol*. 2003;9(10):2300–7.
184. Powell FC, Schroeter AL, Su WPD, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: A review of 86 patients. *Q J Med*. 1985;55(217):173–86.
185. Thornton JR, Teague RH, Slow-Beer TS, Read AE. Pyoderma gangrenosum and ulcerative colitis. *Gut*. 1980;21(3):247–8.
186. Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB, Vyberg M, Tage-Jensen U, Rasmussen SN. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(6):604–10.
187. Loftus E V., Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. PSC-IBD: A unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2005 Jan;54(1):91–6.
188. Boonstra K, Van Erpecum KJ, Van Nieuwkerk KMJ, Drenth JPH, Poen AC, Witteman BJM, et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Dec;18(12):2270–6.
189. Friedman G, Bitton A. Overview of hepatobiliary disorders in patients with inflammatory bowel disease - UpToDate [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 6]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hepatobiliary-disorders-in-patients-with-inflammatory-bowel-disease?search=crohns+disease+adult&topicRef=4070&source=see_link
190. Mendes FD, Levy C, Enders FB, Loftus E V., Angulo P, Lindor KD. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease.

Am J Gastroenterol. 2007 Feb;102(2):344–50.

191. Levesque BG, Cipriano LE, Chang SL, Lee KK, Owens DK, Garber AM. Cost Effectiveness of Alternative Imaging Strategies for the Diagnosis of Small-Bowel Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(3).
192. Obialo CI, Clayman R V., Matts JP, Fitch LL, Buchwald H, Gillis M, et al. Pathogenesis of nephrolithiasis post-partial ileal bypass surgery: Case-control study. Kidney Int. 1991;39(6):1249–54.
193. Peppercorn MA, Farrell RJ. Management of the hospitalized adult patient with severe ulcerative colitis. UpToDate. 2020;1–26.
194. Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. Vol. 3, Clinical Gastroenterology and Hepatology. Clin Gastroenterol Hepatol; 2005. p. 617–28.
195. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Vol. 53, Gut. Gut; 2004.
196. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest. 2008;133(6 SUPPL. 6):381S-453S.
197. Weinberger SE, Peppercorn MA. Pulmonary complications of inflammatory bowel disease - UpToDate [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 6]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-complications-of-inflammatory-bowel-disease?sectionName=PRIMARY RESPIRATORY INVOLVEMENT&search=crohns disease adult&topicRef=4070&anchor=H5621233&source=see_link#H5621233](https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-complications-of-inflammatory-bowel-disease?sectionName=PRIMARY%20RESPIRATORY%20INVOLVEMENT&search=crohns%20disease%20adult&topicRef=4070&anchor=H5621233&source=see_link#H5621233)
198. Roy MA. Endoscopic diagnosis of inflammatory bowel disease - UpToDate [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 6]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/endoscopic-diagnosis-of-inflammatory-bowel-disease?search=inflammatory bowel disease endoscopic&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/endoscopic-diagnosis-of-inflammatory-bowel-disease?search=inflammatory%20bowel%20disease%20endoscopic&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
199. Waye JD. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc. 1977;23(3):150–4.
200. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Gut. 1989;30(7):983.
201. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: The SES-CD. Gastrointest Endosc. 2004;60(4):505–12.

202. Haskell H, Andrews CW, Ready SI, Dendrinos K, Farraye FA, Stucchi AF, et al. Pathologic features and clinical significance of “backwash” ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol*. 2005 Nov;29(11):1472–81.
203. Magro F, Sousa P, Ministro P. C-reactive protein in Crohn’s disease: How informative is it? Vol. 8, *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. Expert Reviews Ltd.; 2014. p. 393–408.
204. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. Vol. 10, *Inflammatory Bowel Diseases*. Inflamm Bowel Dis; 2004. p. 661–5.
205. Van Rheeën PF, Van De Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: Diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jul 24;341(7765):188.
206. Roozendaal C, Kallenberg CGM. Are anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) clinically useful in inflammatory bowel disease (IBD)? Vol. 116, *Clinical and Experimental Immunology*. Wiley-Blackwell; 1999. p. 206–13.
207. Ellerbroek PM, Oudkerk Pool M, Ridwan BU, Dolman KM, Von Blomberg BME, Von dem Borne AEGK, et al. Neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) in ulcerative colitis. *J Clin Pathol*. 1994;47(3):257–62.
208. Church PC, Turner D, Feldman BM, Walters TD, Greer ML, Amitai MM, et al. Systematic review with meta-analysis: Magnetic resonance enterography signs for the detection of inflammation and intestinal damage in Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jan 1;41(2):153–66.
209. Friedrich C, Fajfar A, Pawlik M, Hoffstetter P, Rennert J, Agha A, et al. Magnetic resonance enterography with and without biphasic contrast agent enema compared to conventional ileocolonoscopy in patients with Crohn’s disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Oct;18(10):1842–8.
210. Solem CA, Loftus E V., Fletcher JG, Baron TH, Gostout CJ, Petersen BT, et al. Small-bowel imaging in Crohn’s disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointest Endosc*. 2008 Aug;68(2):255–66.
211. Siddiki HA, Fidler JL, Fletcher JG, Burton SS, Huprich JE, Hough DM, et al. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn’s disease. *Am J Roentgenol*. 2009 Jul;193(1):113–21.
212. Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, Lefebvre P, Romano O, Auwerx J, et al. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *J Exp Med*. 2005 Apr 18;201(8):1205–15.
213. Grisham MB, Granger DN. 5-Aminosalicylic acid concentration in mucosal interstitium of cat small and large intestine. *Dig Dis Sci*. 1989 Apr;34(4):573–

8.

214. Ahnfelt-Rønne I, Nielsen OH, Christensen A, Langholz E, Binder V, Riis P. Clinical evidence supporting the radical scavenger mechanism of 5-aminosalicylic acid. *Gastroenterology*. 1990;98(5 Part 1):1162–9.
215. Craven PA, Pfanstiel J, Saito R, DeRubertis FR. Actions of sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid as reactive oxygen scavengers in the suppression of bile acid-induced increases in colonic epithelial cell loss and proliferative activity. *Gastroenterology*. 1987;92(6):1998–2008.
216. Cheifetz A, Garret C, Rutgeerts P, Robson K. Sulfasalazine and 5-aminosalicylates in the treatment of inflammatory bowel disease - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Mar 7]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/sulfasalazine-and-5-aminosalicylates-in-the-treatment-of-inflammatory-bowel-disease?sectionName=5-ASA-formulations&search=inflammatory bowel disease treatment&topicRef=4069&anchor=H194953227&source=see_link#H194953227](https://www.uptodate.com/contents/sulfasalazine-and-5-aminosalicylates-in-the-treatment-of-inflammatory-bowel-disease?sectionName=5-ASA-formulations&search=inflammatory%20bowel%20disease%20treatment&topicRef=4069&anchor=H194953227&source=see_link#H194953227)
217. Friedman S, Blumberg R, Çeviren Ünsal B. Harrison principles of internal medicine. Biberoğlu K, editor. İzmir, Nobel Tıp Kitabevi; 2013. 1886–99 p.
218. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: The treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. Vol. 15, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. Aliment Pharmacol Ther; 2001. p. 1699–708.
219. A-rahim AYI, Farrell RJ. Overview of dosing and monitoring of biologic agents and small molecules for treating ulcerative colitis in adults. 2019;1–17.
220. Üzerk M, Çetinkaya H. Ülseratif Kolitin Klasik Tedavisine Genel Bakış ve Anti-TNF Ajanların Rolü. *Güncel Gastroenteroloji* 13/1. 2009;1:41–7.
221. D’Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al. The London position statement of the World Congress of gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn’s and Colitis Organization: When to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response. Vol. 106, *American Journal of Gastroenterology*. Am J Gastroenterol; 2011. p. 199–212.
222. Hindryckx P, Novak G, Vande Casteele N, Laukens D, Parker C, Shackelton LM, et al. Review article: dose optimisation of infliximab for acute severe ulcerative colitis. Vol. 45, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 617–30.
223. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, Macintosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn’s disease: The CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323–

33.

224. Pugliese D, Felice C, Landi R, Papa A, Guidi L, Armuzzi A. Benefit–risk assessment of golimumab in the treatment of refractory ulcerative colitis. Vol. 8, Drug, Healthcare and Patient Safety. Dove Medical Press Ltd; 2016. p. 1–7.
225. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn’s Disease. *N Engl J Med*. 2012 Oct 18;367(16):1519–28.
226. Lichtenstein GR, Loftus E V., Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn’s Disease in Adults. Vol. 113, American Journal of Gastroenterology. Nature Publishing Group; 2018. p. 481–517.
227. Ransohoff RM. Natalizumab for Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2007 Jun 21;356(25):2622–9.
228. Kappos L, Bates D, Hartung HP, Havrdova E, Miller D, Polman CH, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. Vol. 6, *Lancet Neurology*. Lancet Neurol; 2007. p. 431–41.
229. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JWD, et al. Treatment of Active Crohn’s Disease With MLN0002, a Humanized Antibody to the $\alpha 4\beta 7$ Integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(12):1370–7.
230. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):699–710.
231. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn’s Disease. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):711–21.
232. Soler D, Chapman T, Yang LL, Wyant T, Egan R, Fedyk ER. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;330(3):864–75.
233. Uygun A. Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT) Fecal Microbiota Transplantation. *J Biotechnol Strateg Heal Res*. 2017;1:132–40.
234. Hakan D, Uygun A. Fekal Transplantasyon Nasıl ve Kime Uygulanmalı? *Güncel Gastroenteroloji*. 2014;18(4):444–7.
235. Bak SH, Choi HH, Lee J, Kim MH, Lee YH, Kim JS, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory Crohn’s disease. *Intest Res*. 2017;15(2):244–8.

236. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015 Jul 1;149(1):102-109.e6.
237. Phillip R Fleshner, MD, FACS. Operative management of Crohn disease of the small bowel, colon, and rectum - UpToDate. UpToDate. 2020;
238. Jones DW, Finlayson SRG. Trends in surgery for crohn's disease in the era of infliximab. *Ann Surg*. 2010 Aug;252(2):307–12.
239. Strong S, Steele SR, Boutros M, Bordineau L, Chun J, Stewart DB, et al. Clinical practice guideline for the surgical management of Crohn's disease. Vol. 58, *Diseases of the Colon and Rectum*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 1021–36.
240. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, Allen PB, Desmond P V. Postoperative recurrent luminal Crohn's disease: A systematic review. Vol. 18, *Inflammatory Bowel Diseases*. *Inflamm Bowel Dis*; 2012. p. 758–77.
241. Avidan B, Sakhnini E, Lahat A, Lang A, Koler M, Zmora O, et al. Risk factors regarding the need for a second operation in patients with crohn's disease. *Digestion*. 2005;72(4):248–53.
242. Fleshner PR. Surgical management of ulcerative colitis - UpToDate [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 8]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/surgical-management-of-ulcerative-colitis?search=ulcerative colit surgical treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/surgical-management-of-ulcerative-colitis?search=ulcerative%20colit%20surgical%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
243. Andersson P, Söderholm JD. Surgery in ulcerative colitis: Indication and timing. In: *Digestive Diseases*. *Dig Dis*; 2009. p. 335–40.
244. Römken TEH, Bulte GJ, Nissen LHC, Drenth JPH. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: A systematic review. Vol. 22, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2016. p. 1321–30.
245. Sager K, Alam S, Bond A, Chinnappan L, Probert CS. Review article: Cytomegalovirus and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Apr 1;41(8):725–33.
246. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, Takeuchi Y, Watanabe M. A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2013 May;48(5):595–600.
247. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and

- management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2014 Jun 1;8(6):443–68.
248. Masclee GMC, Penders J, Jonkers DMAE, Wolffs PFG, Pierik MJ. Is clostridium difficile associated with relapse of inflammatory bowel disease? Results from a retrospective and prospective cohort study in the Netherlands. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Sep;19(10):2125–31.
 249. Negrón ME, Barkema HW, Rioux K, De Buck J, Checkley S, Proulx MC, et al. Clostridium difficile infection worsens the prognosis of ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(7):373–80.
 250. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, et al. Impact of Clostridium difficile on Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Mar;5(3):345–51.
 251. Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, Maul J, Shapira Y, Bojic D, et al. Combination Immunomodulator and Antibiotic Treatment in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Clostridium difficile Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Sep;7(9):981–7.
 252. Owens RC. Clostridium difficile-associated disease: Changing epidemiology and implications for management. Vol. 67, *Drugs*. Drugs; 2007. p. 487–502.
 253. Ustun S, Dagci H, Aksoy U, Guruz Y, Ersoz G. Prevalence of amebiasis in inflammatory bowel disease in Turkey. *World J Gastroenterol*. 2003 Aug 15;9(8):1834–5.
 254. Babić E, Bevanda M, Mimica M, Karin M, Volarić M, Bogut A, et al. Prevalence of amebiasis in inflammatory bowel disease in University Clinical Hospital Mostar. *Springerplus*. 2016 Dec 1;5(1).
 255. Yakut M, Özden A. Amip , Amebiasis ve İlişkili Hastalıklar. 1993;81–97.
 256. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. Vol. 4, *Journal of Crohn's and Colitis*. Oxford Academic; 2010. p. 7–27.
 257. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122(2):512–30.
 258. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. Vol. 6, *Journal of Crohn's and Colitis*. *J Crohns Colitis*; 2012. p. 965–90.
 259. Mourad FH, Hashash JG, Kariyawasam VC, Leong RW. Ulcerative colitis and

- cytomegalovirus infection: From A to Z. Vol. 14, Journal of Crohn's and Colitis. Oxford University Press; 2020. p. 1162–71.
260. Azer SA, Limaïem F. Cytomegalovirus Colitis. StatPearls. StatPearls Publishing; 2021.
 261. Kukla M, Adrych K, Dobrowolska A, Mach T, Reguła J, Rydzewska G. Guidelines for Clostridium difficile infection in adults. Vol. 15, Przegląd Gastroenterologiczny. Termedia Publishing House Ltd.; 2020. p. 1–21.
 262. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections. Am J Gastroenterol. 2013 Apr;108(4):478–98.
 263. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Vol. 66, Clinical Infectious Diseases. Oxford University Press; 2018. p. e1–48.
 264. Taherian M, Samankan S, Cagir B. Amebic Colitis. StatPearls. StatPearls Publishing; 2021.
 265. Türk Hematoloji Derneği Eritrosit Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu, İstanbul. 2019;www.thd.org.tr.
 266. Demir N, Erzin YZ. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Klinik Belirtiler. Güncel Gastroenteroloji. 2014;18(4).
 267. Weber P, Koch M, Heizmann WR, Scheurlen M, Jenss H, Hartmann F. Microbic superinfection in relapse of inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol. 1992;14(4):302–8.
 268. Brown WJ, Hudson MJ, Patrick S, Matthews SCW, Hill MJ, Gent AE, et al. Search for enteric microbial pathogens in patients with ulcerative colitis. Digestion. 1992;53(3–4):121–8.
 269. Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, Johnson F, Rampton DS. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: Importance of microbiological examination of stool. Vol. 16, European Journal of Gastroenterology and Hepatology. Eur J Gastroenterol Hepatol; 2004. p. 775–8.
 270. Bayramiçli OU, Dalay R, Konuksal F, Kılıç G. Ulseratif kolitle amebiasisin birlikteliği. Turk J Gastroenterol 8. 1997;94–6.
 271. Süleymanlar I, Atılğan S, Ertugrul C, Isitan F. Ulseratif kolit ve intestinal amebiasis birlikteliği ve tedavide karşılaşılan sorunlar. Gastroenteroloji, Ek 1. 1997;822.

272. Prokopowicz D, Zagórski K, Kramarz P. [Amoebiasis--a problem in patients with ulcerative colitis] - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jul 6]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7941573/>
273. Ozin Y, Kilic MZY, Nadir I, Tayfur O, Ertas A, Ulker A, et al. Presence and diagnosis of amebic infestation in Turkish patients with active ulcerative colitis. *Eur J Intern Med.* 2009 Sep 1;20(5):545–7.
274. Yamamoto-Furusho JK, Torijano-Carrera E. Intestinal protozoa infections among patients with ulcerative colitis: Prevalence and impact on clinical disease course. *Digestion.* 2010;82(1):18–23.
275. Lévêque N, Brixi-Benmansour H, Reig T, Renois F, Talmud D, Brodard V, et al. Low frequency of cytomegalovirus infection during exacerbations of inflammatory bowel diseases. *J Med Virol.* 2010 Oct;82(10):1694–700.
276. Ciccocioppo R, Racca F, Paolucci S, Campanini G, Pozzi L, Betti E, et al. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in inflammatory bowel disease: Need for mucosal viral load measurement. *World J Gastroenterol.* 2015 Feb 14;21(6):1915.
277. Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, Debose R, Barr N, Laine L. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2010 Apr;55(4):1059–65.
278. Fukuchi T, Nakase H, Matsuura M, Yoshino T, Toyonaga T, Ohmori K, et al. Effect of intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in patients with ulcerative colitis positive for cytomegalovirus. *J Crohn's Colitis.* 2013 Nov 1;7(10):803–11.
279. Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, Krishnani N, Kumar S, Singh M, et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: Prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol.* 2004 Nov;53(11):1155–60.
280. Wethkamp N, Nordlohne EM, Meister V, Helwig U, Respondek M. Identification of clinically relevant cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Mod Pathol.* 2018 Mar 1;31(3):527–38.
281. Kang EA, Yoon H, Seo AY, Shin CM, Im JP, Park YS, et al. Characteristics of cytomegalovirus enterocolitis in patients with or without inflammatory bowel diseases. *Scand J Gastroenterol.* 2018 Apr 3;53(4):453–8.
282. Nahar S, Hokama A, Fujita J. Clinical significance of cytomegalovirus and other herpes virus infections in ulcerative colitis. *Polish Arch Intern Med.* 2019;129(9):620–6.
283. Maharshak N, Barzilay I, Zinger H, Hod K, Dotan I. Clostridium difficile infection in hospitalized patients with inflammatory bowel disease: Prevalence, risk factors, and prognosis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Feb

1;97(5).

284. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. Vol. 103, *American Journal of Gastroenterology*. Am J Gastroenterol; 2008. p. 1443–50.
285. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo DH, Stone CD. Incidence of *Clostridium difficile* Infection in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Mar;5(3):339–44.
286. Micic D, Yarur A, Gonsalves A, Rao VL, Broadaway S, Cohen R, et al. Risk Factors for *Clostridium difficile* Isolation in Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Study. *Dig Dis Sci*. 2018 Apr 1;63(4):1016–24.
287. Regnault H, Bourrier A, Lalande V, Nion-Larmurier I, Sokol H, Seksik P, et al. Prevalence and risk factors of *Clostridium difficile* infection in patients hospitalized for flare of inflammatory bowel disease: A retrospective assessment. *Dig Liver Dis*. 2014 Mar 14;46(12):1086–92.
288. Delvincourt M, Lopez A, Pillet S, Bourrier A, Seksik P, Cosnes J, et al. The impact of cytomegalovirus reactivation and its treatment on the course of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Apr;39(7):712–20.
289. Weng MT, Tung CC, Lee YS, Leong YL, Shieh MJ, Shun CT, et al. Cytomegalovirus colitis in hospitalized inflammatory bowel disease patients in Taiwan: A referral center study. *BMC Gastroenterol*. 2017 Feb 13;17(1).
290. Zagórowicz E, Bugajski M, Wieszczy P, Pietrzak A, Magdziak A, Mróz A. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis is related to severe inflammation and a high count of cytomegalovirus-positive cells in biopsy is a risk factor for colectomy. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(10):1205–11.
291. Grossberg LB, Ezaz G, Grunwald D, Cohen J, Falchuk KR, Feuerstein JD. A National Survey of the Prevalence and Impact of Cytomegalovirus Infection among Hospitalized Patients with Ulcerative Colitis. Vol. 52, *Journal of Clinical Gastroenterology*. J Clin Gastroenterol; 2018. p. 241–5.
292. Ananthakrishnan AN, Oxford EC, Nguyen DD, Sauk J, Yajnik V, Xavier RJ. Genetic risk factors for *Clostridium difficile* infection in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Sep;38(5):522–30.
293. Moens A, Verstockt B, Machiels K, Bossuyt P, Verdonck A, Lagrou K, et al. *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease: Epidemiology over two decades. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun 1;31(6):668–73.
294. Viazis N, Pontas C, Karmiris K, Dimas I, Fragaki M, Paspatis G, et al. Prevalence of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients in Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol*.

2019;31(7):773–6.

295. Anderson A, Click B, Ramos-Rivers C, Cheng D, Babichenko D, Koutroubakis IE, et al. Lasting Impact of *Clostridium difficile* Infection in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(12):2180–8.
296. Solanky D, Pardi DS, Loftus E V., Khanna S. Colon Surgery Risk With Corticosteroids Versus Immunomodulators or Biologics in Inflammatory Bowel Disease Patients With *Clostridium difficile* Infection. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Feb 21;25(3):610–9.
297. Chen XL, Deng J, Chen X, Wan SS, Wang Y, Cao Q. High incidence and morbidity of *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients with inflammatory bowel disease: A prospective observational cohort study. *J Dig Dis*. 2019;20(9):460–6.
298. Soylu A, Dolapcioglu C, Alis H, Dolay K, Yasar N, Boduroglu O, et al. Prevalence and importance of amebic infestation in patients with ulcerative colitis in two regions in Turkey. *Dig Dis Sci*. 2009 Jun;54(6):1292–6.
299. McCurdy JD, Jones A, Enders FT, Killian JM, Loftus E V., Smyrk TC, et al. A model for identifying cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jan 1;13(1):131–7.
300. Oh SJ, Lee CK, Kim YW, Jeong SJ, Park YM, Oh CH, et al. True cytomegalovirus colitis is a poor prognostic indicator in patients with ulcerative colitis flares: the 10-year experience of an academic referral inflammatory bowel disease center. *Scand J Gastroenterol*. 2019 Aug 3;54(8):976–83.
301. Levin A, Yaari S, Stoff R, Caplan O, Wolf DG, Israeli E. Diagnosis of Cytomegalovirus Infection during Exacerbation of Ulcerative Colitis. *Digestion*. 2017 Oct 1;96(3):142–8.
302. Al-Zafiri R, Gologan A, Galiatsatos P, Szilagyi A. Cytomegalovirus Complicating Inflammatory Bowel Disease: A 10-Year Experience in a Community-Based, University-Affiliated Hospital. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012;8(4):230.
303. Ramos-Martínez A, Ortiz-Balbuena J, Curto-García I, Asensio-Vegas Á, Martínez-Ruiz R, Muñoz-Rubio E, et al. Risk factors for *Clostridium difficile* diarrhea in patients with inflammatory bowel disease. *Rev esp enfeRm dig*. 2015;107(1):4–9.
304. Vitikainen K, Haapamäki J, Färkkilä M, Anttila V-J, Arkkila P. *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease: a case control study. <https://doi.org/10.1080/0036552120181492012>. 2018 Aug 3;53(8):947–51.
305. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici Ü, Karatan O, Turgan Ç, et al.

- Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens*. 2005;23(10):1817–23.
306. Satman İ, TURDEP-II çalışma grubu. Türkiye diyabet, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması (TURDEP-II) sonuçları. 2010;
307. Xu H, Tang H, Xu T, Xiao M, Li J, Tan B, et al. Retrospective analysis of *Clostridium difficile* infection in patients with ulcerative colitis in a tertiary hospital in China. *BMC Gastroenterol* 2019 191. 2019 Jan 7;19(1):1–8.
308. Ünal B, Ergöl G, Horasan Dinç G, Kalaça S, Sözmek K. Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması. 2013. 6–191 p.
309. Onat A, Şenocak MŞ, Şurdum-Avcı G, Örnek E. Prevalence of coronary heart disease in Turkish adults. *Int J Cardiol*. 1993;39(1):23–31.
310. Astım bülteni, Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) 2018.
311. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, Keçeci M, Şimşek Z. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. 1998. 77–95 p.
312. Amin RM, Andrade NS, Neuman BJ. Lumbar Disc Herniation. Vol. 10, Current Reviews in Musculoskeletal Medicine. *Curr Rev Musculoskelet Med*; 2017. p. 507–16.
313. Ozdemir AI, Sokmen C. Familial Mediterranean fever among the Turkish people - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jul 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5794010/>
314. Özen S, Karaaslan Y, Özdemir O, Saatçi U, Bakkaloğlu A, Koroğlu E, et al. Türkiye’de juvenil kronik artrit ve ailesel Akdeniz ateşi prevalansı: bir saha çalışması - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jul 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9858443/>
315. Lee HS, Park SH, Kim SH, Kim J, Choi J, Lee HJ, et al. Risk factors and clinical outcomes associated with cytomegalovirus colitis in patients with acute severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Mar 9;22(4):912–8.
316. Karin Leder PFW. Intestinal *Entamoeba histolytica* amebiasis - UpToDate. UpToDate. 2018 Jan 27;1–21.
317. Friel TJ. Epidemiology, clinical manifestations, and treatment of cytomegalovirus infection in immunocompetent adults - UpToDate. 25 Agosto. 2017;1–18.
318. Kaufman HS, Kahn AC, Iacobuzio-Donahue C, Talamini MA, Lillemoe KD, Hamilton SR. Cytomegaloviral enterocolitis: Clinical associations and outcome. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(1):24–30.

319. Shieh AC, Guler E, Tirumani SH, Dumot J, Ramaiya NH. Clinical, imaging, endoscopic findings, and management of patients with CMV colitis: a single-institute experience. *Emerg Radiol*. 2020 Jun 1;27(3):277–84.
320. Ananthakrishnan AN, Issa M, Binion DG. Clostridium Difficile and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009;38(4):711–28.
321. Wang T, Matukas L, Streutker CJ. Histologic Findings and Clinical Characteristics in Acutely Symptomatic Ulcerative Colitis Patients with Superimposed Clostridium difficile Infection. *Am J Clin Pathol*. 2013;140(6):831–7.
322. Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Bijedic N, Bjelogrić I, Djuran A. Intestinal amebiasis in a group of patients with ulcerative colitis: influence on clinical course of the disease. *Med Arh*. 2013;67(1):10–2.
323. Bontà J, Zeitz J, Frei P, Biedermann L, Sulz MC, Vavricka SR. Cytomegalovirus disease in inflammatory bowel disease : epidemiology and disease characteristics in a large single-centre experience. 2016;1329–34.
324. Ormeci AC, Akyuz F, Baran B, Soyer OM, Gokturk S, Onel M, et al. Steroid-refractory inflammatory bowel disease is a risk factor for CMV infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(5):858–65.
325. Vega R, Bertrán X, Menacho M, Domènech E, De Moreno Vega V, Hombrados M, et al. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):1053–6.
326. Zhang T, Lin QY, Fei JX, Zhang Y, Lin MY, Jiang SH, et al. Clostridium Difficile Infection Worsen Outcome of Hospitalized Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Sci Rep*. 2016 Jul 15;6.
327. Gupta A, Wash C, Wu Y, Sorrentino D, Nguyen VQ. Diagnostic Modality of Clostridioides difficile Infection Predicts Treatment Response and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2021;66(2):547–53.
328. Torun S, Tunc BD, Suvak B, Yildiz H, Tas A, Sayilir A, et al. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: A promising marker in predicting disease severity. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Oct;36(5):491–7.
329. Okahara K, Nagata N, Shimada T, Joya A, Hayashida T, Gatanaga H, et al. Colonic cytomegalovirus detection by mucosal PCR and antiviral therapy in ulcerative colitis. *PLoS One*. 2017 Sep 1;12(9).
330. Carmo AM do, Santos FM, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Frota CS, Gomes FU, et al. Cytomegalovirus Infection in Inflammatory Bowel Disease Is Not Associated with Worsening of Intestinal Inflammatory Activity. *PLoS One*. 2014 Nov 11;9(11).

331. Xu M, Cen M, Chen X, Chen H, Liu X, Cao Q. Correlation between Serological Biomarkers and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Biomed Res Int.* 2019;2019.
332. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, De Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009;12(4):444–54.
333. Akyüz F. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Anemi. :349–53.
334. Goodhand JR, Kamperidis N, Rao A, Laskaratos F, McDermott A, Wahed M, et al. Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Mar;18(3):513–9.
335. Tefferi A. Approach to the patient with thrombocytosis. *UpToDate.* 2020;1–30.
336. Arnold, K & Cuker A. Approach to the adult with unexplained thrombocytopenia. *UptoDate.* 2019;1–72.