



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÜLSERATİF KOLİTTE ENDOSKOPIK REMİSYONUN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. ŞEYMA ŞENOC AK

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. MUKADDES TOZLU

2024-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÜLSERATİF KOLİTTE ENDOSKOPİK REMİSYONUN
PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. ŞEYMA ŞENOCAK

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. MUKADDES TOZLU

2024-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : İç Hastalıkları
Tez Sahibi : Dr. Şeyma Şenocak
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı : Ülseratif kolitte endoskopik remisyonun prognoz üzerine etkisi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay dayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez ../../202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

../../202..
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan E-71522473-050.01.04-216277 karar sayılı ve 31/01/2023 tarihli etik kurul onayı alınarak hazırlanmıştır.

Tarih:

.../.../...

Adı-Soyadı

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisini ve deneyimlerini her zaman cömertçe benimle paylaşan ve tez yazım sürecimde göstermiş olduğu hoşgörü, güler yüz ve sabırdan dolayı değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Mukaddes Tozlu'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana bilgi ve tecrübelerini aktaran tüm değerli hocalarıma,

İyi bir hekim olarak yetişmem için benden hiçbir fedakârlığı esirgemeyen sevgili annem Selma Yegenoğlu ve babam Tebliğ Yegenoğlu'na, biricik kardeşlerim Şeyda ve Esra Yegenoğlu'na ve mutluluk kaynağım eşim Uzm. Dr. İlyas Ethem Şenocak'a,

Birlikte uyum içinde çalıştığımız kliniğimizin değerli tüm uzman, asistan, personel ve hemşirelerine, teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Şeyma Şenocak

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tanım.....	4
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Etiyoloji.....	5
2.3.1. Genetik faktörler.....	5
2.3.2. Çevresel faktörler.....	6
2.3.3. İmmünolojik faktörler.....	6
2.3.4. Psikojenik faktörler.....	7
2.3.5. Mikrobiyota.....	8
2.4. Patoloji.....	8
2.5. Klinik.....	9
2.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	10
2.6.1. Laboratuvar.....	10
2.6.2. Radyolojik görüntüleme.....	12
2.6.2.1. Direkt grafi.....	12
2.6.2.2. Baryum kontrastlı grafi.....	12
2.6.2.3. Transabdominal ultrasonografi.....	12
2.6.2.4. Bilgisayarlı tomografi.....	13
2.6.2.5. Manyetik rezonans görüntüleme.....	13
2.6.3. Endoskopi.....	14
2.6.4. Histopatoloji.....	14

2.6.5. Ayırıcı Tanı.....	15
2.7. Hastalık Aktivitesinin Belirlenmesi.....	16
2.7.1. Klinik aktivitenin belirlenmesi.....	16
2.7.2. Endoskopik aktivitenin belirlenmesi.....	17
2.7.3. Histopatolojik aktivitenin belirlenmesi.....	18
2.8. Hastalık Seyri ve Prognoz.....	19
2.9. Tedavi.....	19
2.9.1. Medikal tedavi.....	19
2.9.1.1. Hafif ve orta şiddetli hastalık.....	20
2.9.1.2. Orta ve şiddetli hastalık.....	20
2.9.2. Cerrahi tedavi.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
4. BULGULAR.....	24
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	30
6. KAYNAKLAR.....	37
7. EKLER.....	54
EK-1: Etik kurul kararı.....	54
ÖZGEÇMİŞ.....	55

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

- 5-ASA: 5- aminosalisilik asit
ANCA: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
BT: Bilgisayarlı tomografi
CH: Crohn hastalığı
CMV: Cytomegalovirus
CRP: C reaktif protein
E. coli: Escherichia coli
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı
GWAS: Genom boyu ilişkilendirme analizleri
IL: İnterlökin
İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
İPAA: İleal poş ve anal anastomoz
KRK: Kolorektal kanser
MPO: Myeloperoksidaz
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
MSe: Mayo endoskopik subskoru
PSK: Primer sklerozan kolanjit
TNF- α : Tümör nekrozan faktör- α
USG: Ultrasonografi
ÜK: Ülseratif kolit

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Kaplan-Meier sağkalım eğrisi.....	29
--	----



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Montreal Sınıflaması	4
Tablo 2.2. Parsiyel Mayo Skorlaması.....	16
Tablo 2.3. Truelove Witts Sınıflaması.....	17
Tablo 2.4. Endoskopik Mayo Skorlaması.....	18
Tablo 4.1. Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	24
Tablo 4.2. Mayo endoskopik subskoruna göre başlangıç demografik bulgular.....	26
Tablo 4.3. Relaps ile ilişkili özellikler.....	28
Tablo 4.4. Klinik relaps ile ilişkili faktörler.....	28

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Ülseratif kolit (ÜK), rektumdan başlayıp tüm kolona yayılan, relaps ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. Ülseratif kolitte tedavi hedefi klinik ve endoskopik remisyonun sağlanmasıdır. Mayo endoskopik subskoru (MSe) 0 ve 1 remisyon olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmanın amacı klinik remisyonunda olan ÜK hastalarında yapılan kolonoskopik incelemelerde MSe 0 ve 1 olanlar arasındaki prognoz, klinik relaps ve relapssız süre açısından fark olup olmadığı belirlemektir.

YÖNTEM: Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde, Ocak 2009 ve Aralık 2023 arasında ÜK tanısı ile takip edilen, klinik remisyon döneminde kolonoskopik inceleme yapılan hastaların hastane sistemindeki tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Klinik remisyon aktivitesi, Parsiyel Mayo Skoru ile değerlendirildi. Endoskopik hastalık aktivitesi ise MSe kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya 157 hasta dahil edildi. Hastaların %42,1'i kadın ve ortalama yaşları $51,64 \pm 14,57$ 'dir. Hastaların %37,6'sı pankolit, %40,1'i sol taraf tutulumlu kolit, %22,3'ü proktit olarak tespit edildi. Endoskopik hastalık aktivitesi hastaların %46,8'inde (n=74) MSe 1, %53,1 'inde ise MSe 0 (n=83) saptandı. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, hastalık süresi, hastalık yaygınlığı, sigara ve alkol kullanımı, aile öyküsü, ekstraintestinal bulgular, kullanılan ilaç tedavisini içeren demografik özellikleri benzerdi. Klinik relaps hastaların %26,5 (n=42)'sinde izlendi. Relaps oranı MSe 1 olanlarda, MSe 0 olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla; %40,5 vs %14,4, $p=0,010$). Remisyon süresi MSe 1 olan hastalarda, MSe 0 olanlardan anlamlı olarak daha kısa bulundu (sırasıyla; $29,36 \pm 16,30$ ay vs $43,58 \pm 25,10$ ay, $p=0,036$). Yaş, cinsiyet, hastalık yaygınlığı, sigara içme durumu, başlangıçta kullanılan tedavi ve CRP değerlerinin relaps ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

SONUÇ: Çalışma sonuçları, MSe 0'ın MSe 1 ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda düşük relaps riski ile ve uzun remisyon süresi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlarla ÜK hastalarında tam mukozal iyileşmenin terapötik hedef olarak göz önünde tutulması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Klinik remisyon, Mayo skoru, ülseratif kolit.

ABSTRACT

The effect of endoscopic remission on the prognosis in ulcerative colitis

AIM: Ulcerative colitis is a chronic inflammatory disease characterized by remissions and relapses. The primary treatment goal is to achieve clinical and endoscopic remission. Mayo endoscopic subscore is used in the evaluation of endoscopic activity. This study aims to determine the impact of endoscopic remission (MSe 0 or 1) on prognosis, clinical relapse rates, and relapse-free time in patients with UC who are in clinical remission.

MATERIALS AND METHODS: Between January 2009 and December 2023, medical records of patients with UC who underwent colonoscopic examination during the clinical remission period at Sakarya Training and Research Hospital Gastroenterology Clinic were retrospectively reviewed. The partial Mayo score was used to evaluate clinical activity and MSe was used to assess endoscopic activity.

RESULTS: The study included 157 patients, 42.1% female and a mean age of 51.64 ± 14.57 years. Among patients, 37.6% had pancolitis, 40.1% had left-sided colitis, and 22.3% had proctitis. Endoscopic disease activity at the time of clinical remission was MSe 1 in 46.8% (n=74) and MSe0 in 53.1% (n=83). There were no significant differences in baseline demographic characteristics of patients such as age, gender, body mass index, disease duration, disease extent, smoking, alcohol use, family history, extraintestinal symptoms, and medication. Clinical relapse occurred in 26.5% (n=42) of the patients. The relapse rate was significantly higher in patients with MSe 1 than those with MSe 0 (40.5% vs 14.4%, $p=0.010$). The remission duration was significantly shorter in patients with MSe 1 compared to those with MSe 0 (29.36 ± 16.30 vs 43.58 ± 25.10 months, $p=0.036$). There was no significant relationship between relapse and age, gender, disease extent, smoking, baseline treatment and CRP levels.

CONCLUSION: The study indicates that patients with UC who are in clinical remission with MSe 0 have a lower risk of relapse and a longer remission duration than MSe 1. These findings suggest that achieving complete mucosal healing should be considered a therapeutic goal in UC.

Keywords: Clinical remission, Mayo score, ulcerative colitis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülseratif kolit, ilk olarak 1859'da Samuel Wilks tarafından tanımlanmış olan kronik inflamatuvar bir bağırsak hastalığıdır (İBH). (Dignass, Eliakim, ve ark., 2012) Hastalık rektumdan başlar ve genelde proksimale doğru tüm kolona ilerleme gösterir. (Ordás ve ark., 2012) Bağırsak duvarında superfisiyal inflamasyona sebep olur. (Yu ve Rodriguez, 2017) Her yaşta görülebilir; ancak 15-30 yaş aralığında pik yapmaktadır. (Fumery ve ark., 2018) Her iki cinsiyette de eşit sıklıkta izlenmektedir. (Bernstein, Wajda, ve ark., 2006) Genel insidans, yılda 100 000 kişi başına 1,2 ile 20,3 vaka olarak bildirilirken, prevalansı yılda 100 000 kişi başına 7,6 ile 245 vaka olarak bildirilmektedir. (Feuerstein ve Cheifetz, 2014)

Hastalığın patogenezi multifaktöriyeldir. Genetik faktörler, çevresel faktörler, immün disregülasyon, mikrobiyota bu patogeneizde rol almaktadır. (Kobayashi ve ark., 2020; Ungaro ve ark., 2017)

Ülseratif kolit remisyon ve relapslarla giden ömür boyu süren bir hastalıktır. Genellikle ishal, rektal kanama, karın ağrısı, halsizlik ile kendini gösterir. (Dignass, Lindsay ve ark., 2012; Levesque ve ark., 2015) Şiddetli hastalıkta kilo kaybı, ateş, taşikardi, bulantı ve kusma gibi sistemik semptomlar da görülebilir. (Magro ve ark., 2017)

Ülseratif kolit hastalarının izleminde kullanılabilen bazı belirteçler mevcuttur. Bunlar C reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi inflamatuvar belirteçler ve fekal belirteç olan kalprotektindir. (Yoon ve ark., 2014) Hafif-orta şiddetli hastalıkta CRP ve ESH normal bulunabilir, orta-şiddetli hastalıkta ise yüksek bulunabilir. Perinükleer dağılım gösteren bir nötrofil proteinine karşı gelişen otoantikor olan p-anti-nötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA), ÜK'de artmış olarak saptanabilir; ancak sensitivitesi düşüktür. Fekal kalprotektin ise dışkıda saptanabilen, bağırsakta artan nötrofil ile ilişkili bir proteindir. Düşük saptanması İBH'ı dışlamada yardımcıdır; fakat fekal kalprotektin bağırsakta inflamasyona yol açan çeşitli sebepleri ayırt etmede etkili bir yöntem değildir. (Kornbluth ve Sachar, 2010) Tanıda görüntüleme yöntemlerinin kullanımı sınırlıdır. Toksik megakolon gibi akut

durumlar için direkt grafi kullanilabilir. (Panés ve ark., 2013) Transabdominal ultrasonografi (USG) ile lümen içi ve dışı patolojiler saptanabilir. Kolay ulaşılabilir, ucuz, radyasyon maruziyeti olmayan bir yöntemdir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ÜK'de kullanılan diğer görüntüleme yöntemleridir. Bağırsak duvarında incelleme ve haustra kaybı gibi ÜK açısından anlamlı bulguları gösterebilmektedir. (Deepak ve Bruining, 2014) Hastalığın tanısı kolonoskopi ve bu yöntemle alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi ile konulmaktadır. (Ungaro ve ark., 2017)

Hastalık aktivitesi klinik, endoskopik ve histopatolojik skoruması sistemleri ile belirlenmektedir. Klinik hastalık aktivitesini belirlemede en sık kullanılan skoruması sistemi parsiyel Mayo skorumasıdır. Klinik remisyona, dışkılaması sıklığının normal aralıkta olması, rektal kanamanın olmaması olarak ifade edilmektedir. Endoskopik hastalık aktivitesini belirlemede en sık kullanılan skoruması sistemi ise endoskopik Mayo skorumasıdır. Güncel ECCO kılavuzlarında endoskopik remisyona $MSe \leq 1$ olarak tanımlarken, tam endoskopik remisyona ise $MSe = 0$ olarak belirtilmektedir. (Annese ve ark., 2013; Frøslie ve ark., 2007; Sandborn ve ark., 2009)

Ülseratif kolit ciddi morbidite sebebidir. (Bernstein ve ark., 2013). Persistan ve yaygın hastalık aktivitesi uzun dönemde kolorektal kanser (KRK) gelişme riskini artırır. (Van Assche ve ark., 2013)

Tedavideki temel amaç, steroidsiz rejimler ile remisyona sağlaması, hayat kalitesini arttırmak, hastanede yatışı ve cerrahi riskini azaltmak, hastaları kanser gelişiminden korumaktır. (Bressler ve ark., 2015) Tedavide 5-aminosalisilik asit, steroidler, immünsüpresifler kullanılmaktadır. 5-aminosalisilik asit hafif-orta şiddetli hastalıkta ana tedavi seçeneğidir. Hastalık alevlenmesi halinde topikal ve sistemik steroidler kullanilabilir. Orta-şiddetli hastalıklarda immünsüpresanlar ve biyolojik ilaçlar kullanilabilir. (Magro ve ark., 2012) Medikal tedaviye dirençli hastalarda ve malignite durumlarında kolektomiye ihtiyaç duyulabilmektedir. (Ungaro ve ark., 2017)

Bu çalışmada parsiyel Mayo skoru 0 veya 1 olan ÜK hastalarında klinik remisyona sürecinde yapılan kolonoskopik incelemelerde $MSe = 0$ ve 1 olanlar arasındaki

prognoz, klinik relaps ve relapssız süre açısından fark olup olmadığı ortaya konulmaya çalışılacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, immün sistemi etkileyen genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu oluşan bir hastalık grubudur. (Seyedian ve ark., 2019) Bu grup hastalıklar gastrointestinal sistemde kronik inflamasyon ile karakterizedir ve relaps ve remisyon atakları ile seyrederler. Klasik olarak Crohn hastalığı (CH) ve ÜK olarak ikiye ayrılır; ancak indetermine kolit olarak adlandırılan, mukozal inflamasyon özellikleri nedeniyle CH ve ÜK ayrımı yapılamayan üçüncü bir İBH subtipi de vardır. (Shapiro ve ark., 2016; Yu ve Rodriguez, 2017)

Ülseratif kolit, kolonik mukozanın kronik inflamatuvar hastalığıdır. Rektumdan başlar ve proksimale doğru tüm kolona ilerleme gösterebilir. (Ordás ve ark., 2012) Bağırsak duvarında superfisiyal inflamasyona sebep olur. (Yu ve Rodriguez, 2017) Hastalığın yaygınlığı, Montreral sınıflamaasına göre; proktit, sol taraf tutulumlu kolit ve ekstansif kolit olarak sınıflandırılır. (Magro ve ark., 2017) Montreal sınıflaması Tablo 2.1.'de belirtilmiştir. (Teixeira ve ark., 2015) Proktit veya sol taraf tutulumlu koliti olan bazı vakalarda çekal tutulumu (caecal patch) görülebilir. Aynı zamanda pankoliti olan bazı vakalarda da terminal ileumda inflamasyon (backwash ileit) görülebilir. (Ordás ve ark., 2012)

Tablo 2.1. Montreal Sınıflaması (Teixeira ve ark., 2015'ten kullanılmıştır.)

Montreal Sınıflaması	
E1- Ülseratif proktit	Hastalık rektum ile sınırlıdır.
E2- Sol taraf tutulumlu kolit	Rektum ve sol kolonu etkiler. (distalden splenik fleksuraya kadar)
E3- Pankolit (Ekstansif kolit)	Hastalık splenik fleksuranın proksimaline ilerlemiştir.

2.2. Epidemiyoloji

Ülseratif kolit her yaşta gelişebilir, ancak en sık yaşamın ikinci ve üçüncü dekadında teşhis edilir. (Feuerstein ve ark., 2019) Çalışmalar cinsiyetler arasında belirgin bir farklılık olmadığını gösterirken (Bernstein ve ark., 2006), bazı çalışmalarda

erkeklerin kadınlara göre daha çok yatkınlığı olduğu gösterilmiştir. (Loftus ve Sandborn, 2002) Dünya genelinde ÜK, CH'den daha sık görülmektedir. Asya'da görülme sıklığı artmasına rağmen, her iki hastalık da sanayileşmiş dünyada, özellikle Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha yaygındır. Genel insidans, yılda 100 000 kişi başına 1,2 ile 20,3 vaka olarak bildirilirken, prevalansı yılda 100 000 kişi başına 7,6 ile 245 vaka olarak bildirilmektedir. (Feuerstein ve Cheifetz, 2014)

2.3. Etiyoloji

Ülseratif kolitin etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir; fakat ÜK gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin etkisi olduğu düşünülmektedir. (Ananthakrishnan, 2015) Ülseratif kolit gelişiminde bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler, mukozal immün sistem disregülasyonu gibi faktörler rol oynamaktadır. Ülseratif kolit gelişim sıklığını artıran bir dizi çevresel ve genetik faktör tanımlanmıştır. (Ng ve ark., 2013)

2.3.1. Genetik faktörler

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları için aile öyküsü, en önemli bağımsız risk faktörüdür. (Orholm ve ark., 1991) Özellikle birinci derece akrabalarda risk yüksektir. Ülseratif kolit tanılı hastaların %5,7-15,5'i ÜK tanılı birinci derece akrabaya sahiptir. (Birkenfeld ve ark., 2009; Monsén ve ark., 1987) Monozigot ikizlerde ise ÜK konkordans oranı %6-13'tür. (Orholm ve ark., 2000) GWAS (Genom Boyu İlişkilendirme Analizleri) çalışmaları, poligenetik hastalıkların etiyolojisinin aydınlatılmasında önemli role sahiptir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının etiyolojisinde birçok gen tanımlanmıştır. Bu konuda üzerinde en çok çalışılan gen HLA-DRB1'dir. (M. S. Silverberg ve ark., 2005) Ülseratif kolit, HLA-DRB1*0103 geni ile ilişkilendirilmiş olup ayrıca DR2 ve DR9'un da ÜK yatkınlığında rolü olduğu gösterilmiştir. (M. S. Silverberg ve ark., 2005; Sarlos ve ark., 2014) HLA-DRB1*0103 aleli özellikle ekstansif ve şiddetli hastalık ile ilişkili bulunmuştur. HLA-DRB1*04 aleli ise ÜK'de koruyucu özellik göstermektedir. (Ahmad ve ark., 2003) Bunun dışında bariyer bütünlüğünün bozulması ve bağırsak duvarı geçirgenliğinin artması ile alakalı ECM1, CDH1, HNF4 α ve LAMB1 genleri suçlanmıştır. (Sarlos ve ark., 2014)

2.3.2. Çevresel faktörler

Sigara, kahve ve alkol tüketiminin İBH ile ilişkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. (Kaser ve ark, 2010) Birçok gözlemsel çalışma CH ile sigara arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösterirken, yayınlanmış kanıtlar ÜK patogenezinde sigaranın koruyucu bir rolü olduğunu göstermektedir. (Mahid ve ark., 2006) Bununla birlikte sigara içip bırakmış olmanın ÜK riskini arttırdığı öne sürülmektedir. (Mahid ve ark., 2006) Tütün dumanının karmaşık bileşeni nedeniyle, sigaranın İBH patogenezindeki yeri tam olarak aydınlatılamamıştır. (Parkes ve ark., 2014) İnflamatuvar bağırsak hastalığı gelişiminde alkol tüketiminin rolü hala tartışmalıdır. Kahve tüketimi ile ÜK arasında ters bir ilişki eğilimi vardır, yine de bu sonuçlar literatürde tutarsızdır. (Ng ve ark., 2015)

Diyetin rolü birçok çalışmada değerlendirilmiştir; ancak spesifik bir diyet, artmış ÜK riski ile ilişkilendirilememiştir. (Geerling ve ark., 2000) Buna karşılık liften zengin beslenmenin ÜK gelişimi ile ters ilişkisi olduğu gösterilmiştir. (Ananthakrishnan ve ark., 2013)

Yirmi yaşından önce yapılan apendektominin ÜK’de koruyucu özellik taşıdığı öne sürülmüştür. 212 953 kişilik hasta grubunda yapılan bir kohort çalışmasında, 50 yaşından önce apendektomi geçirenlerde ÜK insidansı daha düşük saptanmıştır. (Andersson ve ark., 2001)

Birçok ilaç İBH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Antibiyotiklerin, özellikle yenidoğanlarda ve çocuklarda, bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek yıllar sonra bile İBH’ye yatkınlık yaptığı düşünülmektedir. (Shaw ve ark., 2010) Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, oral kontraseptifler, hormon replasman tedavilerinin İBH’de artmış risk ile ilişkilidir. (Ananthakrishnan, 2015)

2.3.3. İmmünolojik faktörler

Bağırsak mukoza yüzeyi; konakçı ile mikroorganizmalar ve diyet antijeni dahil olmak üzere çeşitli lümen içerikleri arasında önemli bir değişim alanıdır, mukoza ile ksenobiyotik faktörler arasındaki dengeyi korumak için immünolojik bir bariyer

oluşturur ve mukozal bağışıklık sisteminin birinci basamak savunmasıdır. (Hu ve ark., 2018)

Bağırsak bariyer dengesindeki bozulma, antijen-spesifik efektörlerin çoğalmasını uyarak innate ve adaptif immün sistemi aktive eder ve bu da mikroorganizmalara karşı anormal immün yanıtı neden olur. Ülseratif kolit, immün homeostazın bozulması sonucu oluşan uzun süreli ve kronik bağırsak inflamasyonu ile karakterizedir. (Brennan ve Garrett, 2016)

İnflamatuvar bağırsak hastalığında inflamatuvar yanıt, T hücrelerinden salınan inflamatuvar sitokinlerin üretiminde artış ile karakterizedir. Ülseratif kolitte IL-5 ve IL-13 üretimindeki artışın inflamasyonun oluşumunda ve sürdürülmesinde önemli bir rolü olduğu bildirilmiştir. (Th2 aracılı inflamasyon) (Moss ve ark., 2013)

Ülseratif kolitte epitelde ve lamina propriadaki T hücresi anormallikleri sonucu antikor üreten hücreler aktive olur. Mukozada ANCA gibi otoantikorlar oluşur. Bu antikorların, antikora bağımlı hücre aracılı toksisite aracılığıyla kolon mukozasına hasar verdiği düşünülmektedir. Perinükleer dağılım gösteren bir nötrofil proteinine karşı gelişen otoantikor olan pANCA, hastalığa karşı oluşan immünolojik yanıtı göstermektedir. (Cohavy ve ark., 2000) Ülseratif kolit hastalarında nötrofillerin aktivasyonu sonucu granülositlerden salınan myeloperoksidaz (MPO) enzimi miktarı, sağlıklı kişilere göre çok daha yüksek bulunmuştur. Dışkıda MPO seviyesinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. (Masoodi ve ark., 2011)

2.3.4. Psikojenik faktörler

Kronik psikolojik stres, İBH'nin gelişim ve nüksünü tetikleyen bir faktördür. Yapılan çalışmalar ayrıca İBH olan bireylerde sağlıklı bireylere oranla daha sık anksiyete bozukluğu ve depresyon belirtileri gözlemlendiğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte psikolojik stres ve İBH arasındaki bağlantının mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. (Ge ve ark., 2022)

2.3.5. Mikrobiyota

Mikrobiyota olarak bilinen ve bağırsaklarımızda yaşayan mikrobiyal topluluk ve genomlar, sağlığın korunması için esansiyel olan fonksiyonları düzenler. (Salazar ve ark., 2020) Ülseratif kolitin, bağırsak mikrobiyotası ile mukozal bağışıklık arasındaki dengesizlikten kaynaklandığına inanılmaktadır. (Shen ve ark., 2018) Ülseratif kolit hastalarında, intestinal mikrobiyal popülasyon ve intestinal bakterilerin fonksiyonel çeşitliliği ve stabilitesi, *Firmicutes* bakterilerinin azalması ve *Bacteroidetes* bakterileri ile fakültatif anaerobların artması ile bozulur. (Hansen ve ark., 2010) Çoklu enterik enfeksiyonlar İBH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. (Porter ve ark., 2008) Özellikle *Salmonella* ve *Campylobacter*, İBH gelişiminde en sık tetikleyici olarak gösterilmiştir. (Gradel ve ark., 2009)

2.4. Patoloji

Ülseratif kolit, kolonik mukoza ile sınırlı diffüz inflamasyon ile karakterizedir. Rezeke edilen numunelerde ülserasyonlu veya ülserasyonsuz eritem, ödem ve diffüz mukozal granülarite gözlenir. Bu mukozal değişiklikler, rektumdan başlayıp kesintisiz bir şekilde proksimal kolona kadar değişken uzunlukta görülebilir. (Satsangi ve ark., 2006) Bağırsak duvarı normal kalınlığını korur. Bu da transmural inflamasyon, “fat wrapping”, striktür ve fistül yokluğunu yansıtır. Uzun süreli ve ciddi vakalarda, “arnavut kaldırımı görünümü” ve distal kolonun hafif ve diffüz daralması görülebilir. Mukozal polipler de yine uzun süreli vakalarda gözlenebilir. (DeRoche ve ark., 2014)

Tedavi edilmemiş ÜK’de, genellikle kronik aktif kolitin histolojik paterni gözlenir. Bu da kronik mukozal hasarın özelliklerinin eşlik ettiği aktif inflamasyonun varlığını ifade eder. Aktivite, kript epitelinin infiltre eden nötrofiller (kriptit), kript lümenleri içindeki nötrofil koleksiyonları (kript apseleri) veya ülserasyonlu veya ülserasyonsuz yüzey epitelinin infiltrasyonu şeklinde olabilen nötrofil aracılı epitel hasarının varlığı olarak tanımlanır. Kroniklik, kolondaki kript mimari distorsiyonu (kriptlerin kısalması ve kriptlerin dallanması), bazal lenfoplazmasitoz veya paneth hücre metaplazisi ile tanımlanır. Mikroskopik olarak, kronik aktif kolitin bu değişiklikleri diffüz ve uniformdur. (R. B. Gupta ve ark., 2007)

2.5. Klinik

Ülseratif kolitte semptomlar mukozal tutulumun ciddiyetini yansıtır ve genellikle hastalık tutulumuna göre değişir. Aktif ÜK hastalarının %90'ında rektal kanama görülmektedir. Ayrıca rektal urgency, tenesmus, nokturnal defekasyon, krampli karın ağrısı, mukopürülan dışkılama da aktif hastalık süresince görülebilir. (Magro ve ark., 2017)

Proktiti olan hastalar rektal kanama, tenesmus, urgency yanında bazen şiddetli kabızlık ile başvurabilirler. (Magro ve ark., 2017) Distal tutulumu olan hastalar ise daha çok kanlı ve/veya mukuslu dışkılama ile başvururlar. (Ungaro ve ark., 2017)

Şiddetli hastalıkta kilo kaybı, ateş, taşikardi, bulantı ve kusma gibi sistemik semptomlar da görülebilir. (Magro ve ark., 2017)

Ülseratif kolit kolon ile sınırlı bir hastalık olmasına rağmen hastaların üçte birinde ekstraintestinal tutulum görülebilmektedir. Birçok organda ekstraintestinal tutulum olabilir; ancak en sık cilt, eklem, göz ve karaciğerde tutulum olur. (Danese ve Fiocchi, 2011) En sık ekstraintestinal manifestasyon ise artropatidir. (Karreman ve ark., 2017) Artropatiler periferik ve aksiyal tip olabilir. Periferik artropati tip 1 daha büyük eklemleri, asimetrik olarak tutarken, tip 2 daha küçük eklemleri, simetrik olarak tutmaktadır. Aksiyal artropatiler, ankilozan spondilit ve sakroileiti içerir. (Vavricka et al., 2015) Ankilozan spondilit, İBH hastalarının %5 ile 10'unda görülebilir. Genç erişkinlerde sabah tutukluğu, istirahatle şiddetlenen bel ağrısı ve görüntülemelerde vertebra anormallikleri ile kendini gösterir. İlerleyici bir seyri vardır ve HLA-B27 ile ilişkilidir. Sakroileit, İBH hastalarının %25'inde görülebilir. (Bernstein et al., 2001) Artritler genellikle seronegatif ve non-erozivdir. (Vavricka ve ark., 2015) Eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum ÜK'ye en sık eşlik eden immünolojik cilt tutulumlarıdır. Eritema nodozum hastalık aktivasyonu ile ortaya çıkar; ancak piyoderma gangrenozum hastalıktan bağımsız olarak da ortaya çıkabilmektedir. (Vavricka ve ark., 2015) Aynı zamanda eritema nodozum hastalığının tedavisi ile gerilerken, piyoderma gangrenozum intralezyonel enjeksiyonlar gerektirebilir. (Alavi ve ark., 2017) Primer sklerozan kolanjit (PSK), intestinal inflamasyondan bağımsız olarak ortaya çıkar. Ülseratif kolit hastalarında prevalansı

%5'tir. (Lindor ve ark., 2015) Progresif bir hastalıktır. Siroza ilerleyebilir. Kolanjiosellüler karsinom ve KKK için bir risk faktörüdür. (Hirschfield ve ark., 2013) Hastalık gelişimini yavaşlatan medikal bir tedavi henüz yoktur. (Feuerstein ve ark., 2019)

Ekstraintestinal manifestasyonlardan özellikle aksiyal ve periferik artropati, episklerit, eritema nodozum vakaların %10-20'sine eşlik edebilir ve hastaların %10-30'unda bağırsak semptomlarından önce gelişebilir. (Levine & Burakoff, 2011; Magro ve ark., 2017)

2.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı

2.6.1. Laboratuvar

Ülseratif kolit tanısı; klinik semptom ve bulgular, endoskopik değerlendirme, histolojik parametreler ve diğer olası tanıların dışlanması ile konulmaktadır. (Kaenkumchorn ve Wahbeh, 2020) Hastalar kanlı ishal ile başvurduğunda kan ve gaita tetkikleri çalışılmalıdır. *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* (*E. Coli*), *Salmonella* ve *Shigella* enfeksiyonlarını dışlamaya yönelik dışkı tetkik edilmelidir. Eğer herhangi bir maruziyet öyküsü mevcut ise maruziyete yönelik de enfeksiyöz tetkikler yapılmalıdır. (Danese ve Fiocchi, 2011) Özellikle İBH kliniğini taklit eden amebiyazis dışkı incelemesi ve indirekt hemagglütinasyon testi gibi serolojik tetkikler ile dışlanmalıdır; çünkü İBH alevlenmelerinde kullanılan kortikosteroid, amebiyaziste toksik megakolon gibi ciddi ve ölümcül komplikasyonlara neden olabilir. (Petridou et al. 2017)

α -1 antitripsin ve gaitada gizli kan gibi bazı belirteçler mukozal bariyerin bozulmasını yansıtan fekal belirteçlerdir. (Foell ve ark., 2009) Kalprotektin, polimorfonükleer lökositlerden sekrete edilen bir proteindir. (Sands, 2015) Bu protein çinko için bakterilerle yarışır ve böylece antibakteriyel özellik gösterir. (Khaki-Khatibi ve ark., 2020) Nötrofillerin baskın olduğu bir inflamatuvar süreçte plazma, eklem sıvısı, tükürük, idrar ve dışkıda yüksek kalprotektin seviyeleri ölçülebilir. Bağırsaklarda inflamatuvar bir durum söz konusu olduğunda mukozada nötrofillerin birikmesi lümene kalprotektin salınımına yol açar. (Caviglia ve ark.,

2018) Dışkıda kalprotektinin varlığı, barsak lümenine nötrofillerin göçü olarak yorumlanabilir. (McMahon ve Chhabra, 2018) Fekal kalprotektinin düşük saptanması İBH için yüksek negatif prediktif değere sahiptir. (Sands, 2015) Fekal kalprotektin seviyesi düşük olan hastalarda İBH görülme riski %1'den az olduğundan İBH tanısını dışlamada yardımcı bir testtir. (Menees ve ark., 2015) Aktif İBH'de artış gösterir. (Foell ve ark., 2009)

Fekal laktoferrin, nötrofillerin içinde bulunan demir bağlayıcı bir proteindir. Nötrofiller tarafından salınan laktoferrin miktarının, gastrointestinal yoldaki inflamasyonun ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (Abraham, 2018)

İnflamatuvar bağırsak hastalığının yoğun bağırsak inflamasyonuna serum ve kanda tespit edilebilen akut faz cevabı eşlik eder. (Vermeire ve ark., 2006) Birçok akut faz cevabını stimüle eden proinflamatuvar sitokinlerin de serum seviyesinde artış izlenebilir. (Cioffi ve ark., 2015) Kanın hücresel komponentleri de inflamasyonu gösterebilir. Tam kan sayımında lökosit ve trombosit artışı izlenebilir. (Cioffi ve ark., 2015) Eritrosit sedimentasyon hızı inflamasyonun indirekt göstergesidir. Bunu akut faz proteinlerinin artışına bağlı plazma viskozitesinin artışına yol açarak yapar. Eritrosit sedimentasyon hızı hematokrit düzeyinden, yaşlanma, hamilelik gibi fizyolojik olaylardan ve başka hastalıklardan da etkilendiği için İBH'deki doğruluğu ve özgüllüğü azalmıştır. (Mendoza ve Abreu, 2009) İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında çok az kan ve serum inflamasyon belirteçleri valide edilmiştir ve klinikte daha azı rutin kullanımdadır. En yaygın kullanılanlar CRP ve ESH'dir. C reaktif proteinin yarı ömrü yaklaşık 19 saattir ve bu CRP'yi diğer akut faz reaktanlarından daha duyarlı bir akut faz inflamasyon göstergesi haline getirir. (Mendoza ve Abreu, 2009) Tipik akut faz yanıtında, hepatositler başta IL-6, TNF- α ve IL-1 β olmak üzere proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak CRP üretir. (Mendoza ve Abreu, 2009; Peyrin-Biroulet ve ark., 2012) Akut şiddetli ÜK hastalarında yüksek CRP düzeyi kolektomi olasılığının daha yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir. (Travis ve ark., 1996) Endoskopik incelemede belirgin ÜK aktivitesi olan %25 hastada CRP düzeyi normal eşiğin üzerinde tespit edilmemiştir. (Vermeire ve ark., 2004) İnflamatuvar belirteçler hastalık alevlenmesinde normal saptanabilir, bu sebeple tanı

konulması ve tanının dışlanması yeterli prediktif değere sahip değildir. (Vermeire ve ark., 2006)

2.6.2. Radyolojik Görüntüleme

2.6.2.1. Direkt grafi

Direkt karın grafileri, yaygın olarak kullanılan ve akut durumlarda fayda sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Perforasyon ve toksik megakolonun değerlendirilmesinde önemli bir yeri vardır. (Autenrieth ve Baumgart, 2012)

2.6.2.2. Baryum kontrastlı grafi

Baryum kontrastlı grafi, tek veya çift kontrastlı bir çalışma olarak yapılabilen retrograd bir kolon değerlendirmesidir. Aktif inflamasyonun değerlendirilmesinde ve hastalığın yaygınlığının belirlenmesinde kullanımı mevcuttur; ancak endoskopinin yaygınlaşması ile kullanımı sınırlanmıştır. Baryum kontrastlı grafi, endoskopinin geçişine izin vermeyen kolonik striktürler hakkında bilgi verebilmektedir. (Deepak ve Bruining, 2014) Baryum kontrastlı grafi ile mukozal düzensizlikler, ülserler, erozyonlar tespit edilebilmektedir. (Loose ve Williams, 1974)

2.6.2.3. Transabdominal ultrasonografi

Transabdominal ultrasonografi, bağırsakları incelemenin hızlı, verimli ve ucuz bir yoludur. (Deepak ve Bruining, 2014; Nylund ve ark., 2010) Nonspesifik olmasına rağmen, bağırsak hastalığının saptanmasında hassastır ve İBH'nin yerini ve yaygınlığını tespit etmede kullanılabilir. Kolayca tekrarlanabilir ve radyasyon maruziyeti olmadığı için İBH'de takiplerde de kullanılabilir. Lümen içi ve dışı patolojileri saptayabildiği için, özellikle CH'de stenoz, fistül, apse gibi komplikasyonları araştırmak için kullanılabilen değerli bir araçtır. (Allgayer ve ark., 2011; Nylund ve ark., 2010) Transabdominal USG ve renkli veya renksiz doppler USG ile bağırsak duvar kalınlığını ölçülerek hastalık aktivitesi ve yayılımı değerlendirilebilir. Bu konuda ana sınırlandırma her hastada rektumun değerlendirilemiyor olmasıdır. TRUST&UC çalışması göstermiştir ki; transabdominal USG hastalığın monitörize edilmesinde ve kısa süreli tedavi

cevabının değerlendirilmesinde uygun bir yöntemdir. (Maaser ve ark., 2020) İnflamasyonun mukozaya ile sınırlı olduğu ÜK hastalarında ultrasonografik bulgular; mukozaya ve submukozayı içeren bağırsak duvar kalınlaşması (>4 mm), bağırsak duvar tabakasında değişiklikler (ÜK transmural olmadığı için tabaka genellikle korunur; ancak şiddetli ÜK vakalarında bozulma olabilir), artmış vaskülarite, haustra kaybıdır. (Maconi ve ark., 2018)

2.6.2.4. Bilgisayarlı tomografi

İnflamatuvar bağırsak hastalığında BT kullanımı yaygınlaşmaktadır. Abdominal ve pelvik BT, BT enterografi, BT kolonografi dahil olmak üzere çeşitli teknikler kullanılabilir. BT enterografi intravenöz ve oral kontrast madde kullanılarak yapılan görüntülemedir. Bu iki kontrast madde kullanımı ile bağırsak inflamasyonu ve lezyonlarının daha iyi görüntülenmesi amaçlanmaktadır. BT kolonografide kolon hazırlığı ve rektal tüp yoluyla hava verilerek kolon distansiyonunun sağlanması gerekmektedir. BT kolonografi ince bağırsaklardan ziyade kolonun değerlendirilmesi için tasarlanmıştır. (Deepak ve Bruining, 2014) Perforasyon gibi İBH'nin komplikasyonlarını dışlamak için genellikle BT tercih edilir. Bilgisayarlı tomografi ve BT enterografi, hem ÜK hem CH'de hastalık aktivitesi, yayılımı, komplikasyonları ve ekstraintestinal manifestasyonları değerlendirmek için kullanılabilir. (Deepak ve Bruining, 2014) Aktif ÜK'nin radyolojik bulgusu kolon duvar kalınlaşmasıdır. (Philpotts ve ark., 1994) Ülseratif kolitin BT bulguları arasında; mural kalınlaşma, homojen olmayan duvar dansitesi, ince bağırsak duvarında kalınlaşma olmaması, perirektal ve perisakral yağ artışı ve adenopati görülebilir. (Scotiniotis ve ark., 1999)

2.6.2.5. Manyetik rezonans görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme ÜK hastaları için kullanılabilen invaziv olmayan görüntüleme yöntemidir. Abdominal ve pelvik MRG, MR enterografi, MR kolonografi, MR enterokolonografi kullanılabilen yöntemlerdendir. (Fletcher ve ark., 2011) Manyetik rezonans görüntülemesinde, bağırsak duvarında kalınlaşma, mural ödem, ülserasyon, haustra kaybı, tıkanmış vasa rekta (tarak belirtisi), perikolonik lenfadenopati izlenebilir. (Rimola ve ark., 2009) Manyetik rezonans görüntülemenin

üstün yumuşak doku kontrastı, anal sfinkter anatomisinin ayrıntılı değerlendirilmesine olanak sağlar. Perianal fistüllerin internal ve eksternal sfinkterin yanı sıra levator ani kası ile ilişkisini belirlemek önemlidir. (Halligan & Buchanan, 2003) Ayrıca MRG perianal apselerin saptanmasında da hassastır. (Gee & Harisinghani, 2011)

2.6.3. Endoskopi

Endoskopi, İBH'nin tanı, yönetim ve tedavisinde temel bir rol oynar. Endoskopi, diğer etiyolojileri dışlamak, tanı koymak, CH ile ÜK arasında ayrım yapmak, hastalık aktivitesini ve tedaviye yanıtı izlemek, komplikasyonları değerlendirmek ve tedavi etmek için gereklidir. Endoskopik teknolojiler ilerledikçe, endoskopik USG, kapsül endoskopi ve balon enteroskopi gibi araçlar İBH'de endoskopinin rolünü genişletmiştir. Ayrıca, kromoendoskopi İBH'de displazinin saptanabilirliğini artırmıştır. (Spiceland ve Lodhia, 2018)

İnflamatuvar bağırsak hastalığından şüphelenildiğinde rektum ve ileum dahil altı farklı bölgeden ikişer biyopsi alınması önerilmektedir. (Mowat ve ark., 2011) Ülseratif kolitin klasik endoskopik bulguları; ödem, vaskülarite kaybı, eritem, mukozal granülarite, frajilite, erozyon ve ülserler ve psödopoliplerdir. Bu bulgular tipik olarak rektumdan başlar ve proksimale doğru uzanım gösterir. (Waye, 1977) Tedavi altındaki ÜK hastalarında rektum korunmuş olabilir ve yamalı tutulum izlenebilir. (Bernstein ve ark., 1995) Ek olarak, hastaların %4,8'inde çekal patch olarak bilinen, hastalık aktivitesi ve klinik seyir ile herhangi bir korelasyonu olmayan periapendiks tutulumu olabilir. (Bakman ve ark., 2011) İzole terminal ileum tutulumu CH'yi düşündürse de ÜK'nin ekstansif kolit tutulumunda "backwash ileit" görülebilir. (Haskell ve ark., 2005)

2.6.4. Histopatoloji

Endoskopik biyopsilerin veya rezeksiyon örneklerinin histolojik incelemesi, İBH şüphesi olan bir hastanın tanısall çalışmasında çok önemli bir unsurdur. (Langner ve ark., 2014) Ülseratif kolitin histopatolojik bulguları; kript mimarisinde bozulma, kript abseleri, lamina propria hücresel infiltrasyon (plazma hücreleri, lenfositler,

eozinofiller), kriptlerde kısalma, müsinde azalma, lenfoid agregatlar, erozyonlar ve ülserlerdir. (Ordás ve ark., 2012)

2.6.5. Ayırıcı tanı

Ülseratif kolitin ayırıcı tanısına kronik, intermittan ishal yapan CH, iskemik kolit, enfeksiyöz kolit, irritabl bağırsak sendromu, psödomembranöz kolit gibi durumlar girebilmektedir. Enfeksiyöz ishaller ani başlangıçlıdır, karın ağrısı sıklıkla eşlik eder ve gaita örneğinde patojen saptanabilir. (Langan ve ark., 2007) Patojenlerden özellikle *Salmonella*, *Shigella*, *E. Coli*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, *Yersinia*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Entamoeba histolytica* ve *Cytomegalovirus* (CMV) ÜK benzeri kolite yol açabilirler. (Matsuoka ve ark., 2018) *Cytomegalovirüs*, immünsüpresif kişilerde ÜK benzeri tablo oluşturabilir. Histopatolojik incelemede inklüzyon cisimlerinin görülmesi CMV koliti açısından anlamlıdır. (Azer ve Limaem, 2022) Psödomembranöz enterokolitte ise son dönemlerdeki antibiyotik kullanım öyküsü önemlidir. Bu hastalarda *Clostridium difficile* akla gelmeli ve toksin A-B çalışılmalıdır. İskemik kolit ise genellikle yaşlılarda görülmektedir. Hastalarda sıklıkla vasküler bir patoloji vardır. Başlangıcı ağrılı ve anidir. (Langan ve ark., 2007) Ülseratif kolit ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken diğer tanılar ise vaskülit, radyasyon koliti, ilaç ilişkili kolit, kolonun primer adenokarsinomu veya metastatik tümörü, lenfoma, Graft versus host hastalığı, divertikül ilişkili kolittir. (Matsuoka ve ark., 2018)

Ülseratif kolit ile CH ayırıcı tanısını yapmak önemlidir. Ülseratif kolit rektumdan başlayıp, proksimale doğru ilerler, tutulum devamlıdır, en çok rektum etkilenir. Crohn hastalığında ise tüm gastrointestinal sistem tutulabilir, tutulum atlamalıdır ve en çok terminal ileum etkilenir. Ülseratif kolitte kalın bağırsak tipi ishal görülür. Kanama sıklıkla eşlik eder. Karın ağrısı ve kilo kaybı nadiren eşlik eder. Sistemik bulgular daha çok şiddetli hastalıkta izlenir. Crohn hastalığında ise ince bağırsak tipi ishal sıktır. Kanama nadiren görülür; ancak karın ağrısı ve kilo kaybı sıklıkla eşlik eder. Sistemik bulgular görülebilir. (Flynn ve Eisenstein, 2019) Endoskopik incelemede ÜK’de mikroülserler, psöopolipler izlenirken; CH’de ise aftöz ülserler, ‘‘kaldırım taşı manzarası’’, striktür, fistül, perianal apse sıklıkla izlenmektedir. Histopatolojik incelemede ÜK’de kript distorsiyonu, kriptit, müsin azalması, paneth

hücre metaplazisi, bazal plazmositom görülürken, CH’de ise transmural değişiklikler, fibrozis ve granülomlar görülmektedir. (Sairenji ve ark., 2017) Ülseratif kolitte serolojik olarak p-ANCA pozitifliği mevcuttur. Crohn hastalığında ise ASCA pozitifliği görülür. (Head ve Jurenka, 2003)

2.7. Hastalık Aktivitesinin Belirlenmesi

2.7.1. Klinik aktivitenin belirlenmesi

Hastalık aktivitesinin belirlenmesi, hastalığın gidişatını ve tedavi yanıtını değerlendirmede önem arz etmektedir. (Ananthakrishnan ve ark., 2020) Klinik aktivitenin değerlendirilmesi için bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanı klinik Mayo skoru veya parsiyel Mayo skoru olarak adlandırılan skorlama sistemidir. Orijinal Mayo skorlama sisteminde bulunan endoskopik değerlendirme bu skorlamada bulunmamaktadır. (Schroeder ve ark., 1987) Parsiyel Mayo Skorlaması Tablo 2.2.’de belirtilmiştir. (Lewis ve ark., 2008) Lewis ve arkadaşları yaptığı çalışmalarda orijinal Mayo skorlama sistemi ile parsiyel Mayo skorlama sisteminin iyi korele olduğunu göstermiştir. (Lewis ve ark., 2008)

Tablo 2.2. Parsiyel Mayo Skorlaması (Lewis ve ark., 2008’den kullanılmıştır.)

Parsiyel Mayo Skorlaması		
Günlük dışkılama sıklığı	Normal	0 puan
	Normalden 1-2 fazla	1 puan
	Normalden 3-4 fazla	2 puan
	Normalden 5 veya daha fazla	3 puan
Rektal kanama	Kanama yok	0 puan
	Dışkılamaların yarısından azında kanama görülmesi	1 puan
	Dışkılamaların yarısı veya daha fazlasında kanama görülmesi	2 puan
	Sadece kanama görülmesi	3 puan

Tablo 2.2. Parsiyel Mayo Skorlaması (devamı)

Hekimin klinik değerlendirmesi	Normal	0 puan
	Hafif	1 puan
	Orta	2 puan
	Şiddetli	3 puan

Parsiyel Mayo skrolama sisteminde, 0-2 arası inaktif hastalık, 3-4 hafif hastalık aktivitesi, 5-6 orta hastalık aktivitesi, 7-9 arası şiddetli hastalık aktivitesi olarak değerlendirilir. (Schroeder ve ark., 1987)

Klinik aktivitenin değerlendirilmesinde Truelove Wits sınıflaması da kullanılmaktadır. (Franklin, 2019) Bu sınıflamada hastalık hafif, orta ve şiddetli aktivite olarak sınıflandırılmaktadır. (Sehgal ve Koltun, 2010) Truelove Wits sınıflaması Tablo 2.3.'te gösterilmektedir. (Tripathi ve Feuerstein, 2019)

Tablo 2.3. Truelove Wits Sınıflaması (Tripathi ve Feuerstein, 2019'dan alınmıştır)

Truelove Wits Sınıflaması			
Parametre	Hafif	Orta	Şiddetli
Günlük dışkılama sayısı	<4	4-6	≥6
Dışkıda kan	Az miktar kan	Hafif ve şiddetli arası	Görünür kan
Ateş (37.8 °C'den yüksek ateş)	Yok	Yok	Var
Nabız (90 atım/dk'dan fazla)	Yok	Yok	Var
Hemoglobin	>11.5 g/dL	>10.5 g/dL	<10.5 g/dL
ESH veya CRP	≤30 mm/h Normal	≤30 mm/h ≤30 mg/L	>30 mm/h >30 mg/L

2.7.2. Endoskopik aktivitenin belirlenmesi

Endoskopik aktivite indeksleri, endoskopi esnasında elde edilen verilere göre hastalığın aktivitesini ölçmeye yarayan indekslerdir. Sıklıkla kullanılan endoskopik indeksler; Baron skorlaması, Rachmilewitz indeksi, Ülseratif kolit endoskopik şiddet

indeksi, Mayo endoskopik skorlaması, Ülseratif kolit kolonoskopik şiddet indeksi, Powell-Tuck skorlaması bunlardan bazılarıdır. (Mohammed ve ark., 2018) En sık kullanılan endoskopik skorlama sistemi Mayo endoskopik skorlama sistemidir. (Rutgeerts ve ark., 2005) Endoskopik Mayo skorlaması Tablo 2.4.'te gösterilmektedir. (Dave ve Loftus, 2012)

Tablo 2.4. Endoskopik Mayo Skorlaması (Dave ve Loftus, 2012'den kullanılmıştır.)

Endoskopik Mayo Skorlaması		
Skor	Hastalık Aktivitesi	Endoskopik Özellik
0	Normal veya inaktif	Özellik yok
1	Hafif aktivite	Eritem, azalmış vasküler patern, hafif frajilite
2	Orta aktivite	Belirgin eritem, belirgin vaskülerite kaybı ve frajilite, erozyonlar
3	Şiddetli aktivite	Spontan kanama, ülserler

2.7.3. Histopatolojik aktivitenin belirlenmesi

Mukozal iyileşme, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve tedavi planlanmasında büyük öneme sahiptir. (Riley ve ark., 1991) Histopatolojik olarak hastalık aktivitesinin belirlenmesine yönelik birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir. Orijinal Geboes skorlaması en sık kullanılan skorlama sistemidir; ancak skorlamanın karmaşık yapısı nedeniyle kullanımı sınırlandırılmıştır. Bu sebeple basitleştirilmiş Geboes skorlaması geliştirilmiştir. (Geboes ve ark., 2000) İnflamasyon derecesi, bazal plazma hücresi artışı, lamina propriada eozinofil artışı, lamina propriada nötrofil artışı, epitelde nötrofil varlığı, epitel hasarı varlığına göre grade 0'dan 4'e kadar skorlama yapılmaktadır. (Jauregui-Amezaga ve ark., 2016)

Bir diğer histopatolojik aktivite sınıflaması da Nancy indeksidir. Grade 0'dan, grade 4'e kadar 5 kategoride sınıflama yapılmaktadır. Grade 0, histolojik aktivitenin olmaması, grade 4 ise şiddetli histolojik aktivite olması ile ilişkilendirilmiştir. (Marchal-Bressenot ve ark., 2017)

2.8. Hastalık Seyri ve Prognoz

Ülseratif kolitin kısa ve uzun dönem seyrinin temel belirleyicileri; kolon inflamasyonunun longitudinal uzanımı ve klinik prezentasyondaki şiddet derecesidir. (Selby, 1997) Yeni tanı almış hastaların %40'ında hastalık rektum ile sınırlıdır. Hastaların %30-40'ında da sol hemikolon tutulumu izlenir. Tüm kolon tutulumu %20-30 hastada görülür ve bu hastalarda kolektomi ve kolon kanseri riski daha yüksektir, dolayısı ile prognozu daha kötüdür. (Ekbom ve ark., 1990; Farmer ve ark., 1993) Tanı anında proktiti olan hastaların %5'inde, sol taraf tutulumu olanların %20'sinde 5 yıl içinde yaygın hastalık görülebilmektedir. (Farmer ve ark., 1993) Dai ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde ÜK tanılı hastaların 1, 5 ve 10 yıllık kolektomi oranları sırasıyla %3, %5 ve %10 olduğu gösterilmiştir. (Dai ve ark., 2023) Beş yıl içinde kolektomi geçirme riski proktiti olan hastalarında %2-9 iken, bu risk ekstansif kolit hastalarında %30-44 arasında değişmektedir. (M. S. Silverberg ve ark., 2005) 30 yıllık takipte kolorektal kanser gelişme riski proktiti olan hastalarında %0-12 iken, ekstansif kolit hastalarında %4-47 arasında değişmektedir. (M. S. Silverberg ve ark., 2005)

Hastalarda kortikosteroid ihtiyacı gelişmesi de kötü prognoz lehinedir. Yapılan bir kohort çalışmasında, yeni tanı alan hastaların üçte birinde kortikosteroid ihtiyacı izlenmiş ve bu hastaların yarısında uzun süreli kortikosteroid ihtiyacı ve kolektomiye gidiş görülmüştür. (Faubion ve ark., 2001)

Ekstansif kolit ile prezente olması, 40 yaşından önce tanı alınması, PSK tanısının eşlik etmesi, klinik remisyonda iken endoskopik aktivitenin sürmesi ve yüksek p-ANCA seviyesi kötü prognozu işaret eder. (Choi ve ark., 2015; Reinisch ve ark., 2015)

2.9. Tedavi

2.9.1. Medikal tedavi

Medikal tedavinin temel amacı, remisyonu sağlamak ve korumak, kolektomiye gidişin, KRK gelişiminin, morbiditenin önüne geçmektir. Remisyonadaki hedef, bağırsak hareketlerinin normale dönmesi, rektal kanamanın kesilmesi, endoskopik

olarak da Mayo skorunun 0-1 olmasıdır. (Bressler ve ark., 2015) Hasta semptomları ve hekimin değerlendirmesi ÜK'nin endoskopik aktivitesi ile korele olmayabilir. (Jharap ve ark., 2015) Bu sebeple hastaların kolonoskopi ile alınan biyopsilerle histopatolojik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. (Shah ve ark., 2016) Ülseratif kolit için tedavi seçimi genellikle hastalığın tutulum paternine ve klinik aktivitesinin derecesine dayanır. (Kucharzik ve ark., 2020)

2.9.1.1. Hafif ve orta şiddetli hastalık

Hafif ve orta şiddetli hastalıkta birinci basamak tedavi oral, suppozituar, lavman formları olan 5-aminosalisilik asittir (5-ASA). (Feagan ve ark., 2013) Sulfasalazin, 5-ASA'ya metabolize olmaktadır ve 5-ASA ile benzer etkinliğe sahiptir; ancak tolerasyonu daha düşüktür. (Bressler ve ark., 2015) Proktiti olan hastalar başlangıç olarak 5-ASA suppozituarları ile tedavi edilmelidirler; çünkü böylece inflamasyon bölgesi direkt hedef alınabilir ve oral forma göre daha etkili olurlar. (Dignass ve ark., 2012) Sol taraf tutulumlu kolitte, splenik fleksuraya ulaşmak için suppozituarlar yerine lavman tercih edilmelidir. Sol taraf tutulumlu kolit ve ekstansif kolitte remisyon indüksiyonu için oral 5-ASA'nın topikal 5-ASA ile kombine edilmesi önerilmektedir. (Bressler ve ark., 2015; Dignass ve ark., 2012) Günde 2 gram veya daha fazla 5-ASA kullanımı, düşük dozlara oranla remisyonu sağlama ve sürdürmede daha etkilidir. (Lie ve ark., 2014). Tek doz veya bölünmüş dozlar ile kullanım arasında etkinlik açısından fark yoktur. (Feagan ve Macdonald, 2012) Hastalarda 5-ASA ile remisyon sağlanamadığında kortikosteroid tedavisi eklenebilir; ancak kortikosteroidlerin yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımı uygun değildir. (Bressler ve ark., 2015)

2.9.1.2. Orta ve şiddetli hastalık

Orta ve şiddetli hastalıkta tiyopürinler, biyolojik ajanlar veya bunların kombinasyonu kullanılmaktadır. Tiyopürinler (azotiyopürin veya 6-merkaptopürin) steroid bağımlı olan orta ve şiddetli hastalarda remisyonu sürdürmek için kullanılabilir. İnfliksımab, adalimumab ve golimumab gibi anti-TNF- α ilaçları, orta ve şiddetli hastalıklarda remisyon indüksiyonu ve idame tedavide etkilidir. (Järnerot ve ark., 2005; Sandborn ve ark., 2014) Azotiyopürin monoterapisi, infliksımab ile kombine tedaviye göre

klirik remisyonu ve endoskopik iyileşmeyi sağlamada daha az etkilidir. (Panaccione ve ark., 2014) Anti-adezyon molekülleri de tedavide kullanılan biyolojik ajanlardır. Vedolizumab, bağırsakta $\alpha 4\beta 7$ integrini bloke ederek etki eder. Standart ilaçlara dirençli, orta ve şiddetli hastalıklarda kullanılabilmektedir. (Colombel ve ark., 2017) Ustekinumab ise ÜK'de kullanılabilen, IL-12 ve IL-23'ün p40 subunitine bağlanan insan IgG1k monoklonal antikorudur. (Fiorino ve ark., 2020)

2.9.2. Cerrahi tedavi

Cerrahi için mutlak endikasyonlar; kontrol altına alınamayan kanama, perforasyon, kolorektal karsinom, endoskopik çıkarmaya uygun olmayan displastik lezyonlardır. Cerrahi ayrıca refrakter akut şiddetli hastalıkta ve medikal tedaviye refrakter hastalıkta da endikedir. (Kornbluth ve Sachar, 2010) Ülseratif kolitte en sık uygulanan cerrahi yöntem ileal poş ve anal anastomoz (İPAA) ile total proktokolektomidir. (Øresland ve ark., 2015)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde, Ocak 2009 ve Aralık 2023 tarihleri arasında ÜK tanısı ile takip edilen ve klinik remisyon döneminde kolonoskopik incelemeleri yapılan hastaların hastane sistemindeki tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Tıbbi kayıtlar incelenerek şu demografik ve klinik veriler toplandı: demografik bilgiler, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol alışkanlıkları, ÜK tanı tarihi, ailede İBH öyküsü, tanı anındaki hastalığın yaygınlığı ve şiddeti, bağırsak dışı belirtiler, klinik remisyonda Parsiyel Mayo Skoru ve MSe, laboratuvar bulguları, ilaç kullanımı, daha önce anti-TNF veya tiopürinlere maruz kalma ve ilaç stratejileri.

Klinik, endoskopik, radyolojik ve histolojik değerlendirmelere dayalı olarak daha önceden ÜK tanısı konularak takibe alınan, klinik remisyon döneminde kolonoskopik inceleme yapılan ve klinik remisyondan sonra en az 1 yıl takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. 18 yaş altı, gebeler, bağırsak rezeksiyon öyküsü olan, optimal olmayan bağırsak hazırlığı veya çekum entübasyonu olmaması nedeniyle kolonoskopi değerlendirmesi tamamlanmamış olan, kortikosteroid tedavisi altında olan, klinik remisyonu veya takibi olmayan ve klinik remisyonda olmasına rağmen endoskopik remisyonu olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Klinik remisyon aktivitesi; dışkılama sayısı, rektal kanama ve hekimin genel değerlendirmesini kapsayan Parsiyel Mayo Skoru ile değerlendirildi. Parsiyel Mayo Skoru 0 ve 9 arasında değişmekte olup daha yüksek skorlar daha şiddetli hastalığı ifade etmektedir. Klinik remisyon, Parsiyel Mayo Skoru ≤ 1 ve son 3 ayda herhangi bir kortikosteroid kullanılmadan ilaçlarda değişiklik olmaması olarak tanımlandı.

Klinik relaps ise şu kriterlerden herhangi biri olarak tanımlandı. (1) Parsiyel Mayo Skoru ≥ 2 ; (2) klinik semptomlarda, endoskopik bulgulara veya serolojik parametrelerde kötüleşme ile ilişkili ilaç değişikliği; (3) hastalık aktivitesi ile ilişkili yatış ve/veya cerrahi.

Endoskopik hastalık aktivitesi ise MSe kullanılarak değerlendirildi. Aktif mukozal lezyon, MSe ≥ 2 olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz, IBM SPSS versiyon 26 kullanılarak yapıldı. Sürekli ve kategorik değişkenler için Student t-testi ve ki kare testi uygun şekilde yapıldı. Klinik remisyon süresi için bir Kaplan–Meier eğrisi oluşturuldu ve iki grubu karşılaştırmak için bir log-rank testi kullanıldı. Klinik remisyon süresini etkileyen faktörleri değerlendirmek için Cox proportional-hazards regresyon modeli kullanıldı. Tanı ile klinik remisyon arasındaki süre, medyan değere göre iki kategorik değişken ayrılarak değerlendirildi. p değeri 0,05'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastalar çalışma sonuna veya relapsa kadar takip edildi. Relapssız dönem değerlendirildi. Relaps ile ilişkili prediktif faktörler ve klinik ve endoskopik remisyon döneminden relapsa kadar geçen süre değerlendirildi.

Ülseratif kolit tanısıyla takip edilen ve parsiyel Mayo skoruna göre klinik remisyonunda olan ve klinik remisyon döneminde kolonoskopi yapılarak endoskopik bulgularında MSe 0 veya 1 olarak tespit edilen hastalar arasında takip sürecinde relaps gelişip gelişmediği, relaps süresi ve prognoz farkı olup olmadığı incelendi.

Endoskopik mukozal değerlendirme, hastaların takip sürecinde endoskopik remisyonu değerlendirmek için yapıldı. Endoskopik aktivite MSe kullanılarak değerlendirildi.

Bağırsak hazırlığı sodyum dihidrojen fosfat içeren lavman ve polietilen glikol içerikli solüsyonlar ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Ocak 2009 ve Aralık 2023 arasında ÜK tanısıyla takip edilen ve klinik remisyonda döneminde kolonoskopi yapılan 172 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Takip edilen hastaların 5 tanesinin klinik remisyonda iken ilaç uyumsuzluğu nedeniyle relaps olması; 10 tanesinin ise steroid ile remisyonda olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Toplamda 157 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %42,1'i kadındı. Hastaların ortalama yaşı $51,64 \pm 14,57$ idi. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi $26,51 \pm 4,56$ kg/m² idi. Hastaların ortalama tanı yaşı $39,43 \pm 13,31$ iken; hastaların ortalama hastalık süresi $149,89 \pm 86,52$ aydı. Hastaların %60,5'i daha önce sigara içmemiş, %29,9'u sigara içip bırakmış, %9,5'i ise hala sigara içmekteydi. Alkol kullanan hastalar ise tüm hastaların %13,3'ü idi. Ailede İBH olanların oranı %14,1 iken ekstraintestinal bulgusu olan hastalar %20,4 idi. Montreal sınıflamasına göre hastalık yaygınlığı, %37,6 pankolit, %40,1 sol taraf tutulumlu kolit, %22,3 proktit şeklindeydi. Hastaların büyük bir kısmı (%65,6, n=103) 5-ASA ile tedavi olurken, %15,3'ü 5-ASA + azotiyopürin ile, %4,5'i 5-ASA + azatiopürin + anti-TNF ile, %9,5'i topikal mesalazin ile, %1,9'u azotiyopürin monoterapisi ile, %3,2'si anti-TNF ile tedavi olmaktadır. Hastaların ortalama takip süresi 48,6 ay (range:1-169) idi. Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri

Cinsiyet (%)	
Kadın	42,1
Yaş (yıl)	
(ortalama $\pm$ SS)	$51,64 \pm 14,57$
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	
(ortalama $\pm$ SS)	$26,51 \pm 4,56$
Tanı yaşı (yıl)	
(ortalama $\pm$ SS)	$39,43 \pm 13,31$
Sigara durumu (%)	
Sigara içmemiş	60,5
Sigarayı bırakmış	29,9
Sigara içiyor	9,5

Tablo 4.1. Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri (devam)

Ailede İBH öyküsü (%)	14,1
Ekstraintestinal bulgular (%)	20,4
Hastalık yaygınlığı (%)	
Pankolit	37,6
Sol taraf tutulumlu kolit	40,1
Proktit	22,3
Klinik remisyon döneminde kullanılan ilaç tedavisi (%)	
5-ASA	65,6
5-ASA + azatiopürin	15,3
5-ASA + azatiopürin + anti-TNF	4,5
Topikal mesalazin	9,5
Azatiopürin monoterapi	1,9
Anti-TNF	3,2
Endoskopik bulgular (%)	
MSe 0	53,1
MSe 1	46,8

Hastaların %46,8'i MSe 1 grubunda (n=74), %53,1 'i ise MSe 0 grubunda (n=83) idi. Mayo endoskopik subskoru 1 grubu olan hastaların %62,1 (n=46)'i kadın, MSe 0 grubu olanların %54,2 (n=45)'si kadındı. Mayo endoskopik subskoru 1 olan hastaların yaş ortalaması 53,28±14,05, MSe 0 grubunda olanların ise 50,18±14,95 idi. Mayo endoskopik subskoru 1 grubunda olanların ortalama vücut kitle indeksi 26,49±3,60 kg/m², MSe 0 grubunda olanların ise 26,52±5,30 kg/m² idi. Tanı yaşı ortalaması MSe 1 grubunda 40,84±13,49, MSe 0 grubunda 38,18±13,10 idi. Hastalık süresi MSe 1 grubunda ortalama 154,22±92,24 ay iken, MSe 0 grubunda 146,02±81,44 ay idi. Klinik remisyonda iken yapılan tetkiklerinde beyaz küre sayısı MSe 1 grubunda ortalama 7,40±2,19 K/uL iken, MSe 0 grubunda 6,77±1,77 K/uL; CRP ortancası MSe 1 grubunda 3,3 (0,10-36,00) mg/L, MSe 0 grubunda 3,3 (0,10-30,20) mg/L; ESH ortancası MSe 1 grubunda 13,00 (3,0-66,0) mm/saat iken, MSe 0 grubunda 12,00 (3,0-69) mm/saat; albumin düzeyleri ortancası MSe 1 grubunda 43,20 (30,9-52,0) g/L iken, MSe 0 grubunda 42,9 (26,0-49,0) g/L idi. MSe 1 ve 0 grubu olan hastaların sigara kullanımı ve alkol kullanımı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (sırasıyla p=0,530 ve p=0,067). MSe 1 grubu olan hastaların %13,5 (n=10)'inde, MSe 0 grubu olanların %14,4 (n=12)'sinde ailede İBH öyküsü bulunmaktaydı. Ekstraintestinal bulgular MSe 1 grubu olanlarda

%16,2 (n=12), MSe 0 grubu olanlarda %24,1 (n=20) idi. Tanı anında hastalığın yaygınlığı açısından MSe 1 ve 0 grubu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p=0,792). Hastaların bu klinik ve demografik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı, hastalar homojen olarak dağıldı. Mayo endoskopik subskoruna göre hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.2.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.2. Mayo endoskopik subskoruna göre başlangıç demografik bulgular

	MSe 1(n:74)	MSe 0 (n:83)	p
Cinsiyet			
Kadın (%)	62,1	54,2	0,314
Yaş (yıl) (ortalama±SS)	53,28±14,05	50,18±14,95	0,184
Vücut kitle indeksi (kg/m2) (ortalama±SS)	26,49±3,60	26,52±5,30	0,970
Hastalık süresi (ay) (ortalama±SS)	154,22±92,24	146,02±81,44	0,555
Sigara (%)			
İçiyor	6,75	12,0	0,530
İçmemiş	62,2	59,0	
Bırakmış	31,1	29,9	
Alkol (%)			
Var	8,1	18,1	0,067
Yok	91,9	81,9	
Ailede İBH öyküsü (%)			
Var	13,5	14,4	0,638
Yok	86,5	75,9	
Ekstraintestinal bulgular (%)			
Var	16,2	24,1	0,221
Yok	83,8	75,9	
Tanı anında hastalık yaygınlığı (%)			
Proktit	22,9	21,6	0,792
Sol taraf tutulumlu	39,1	40,9	
Yaygın	37,8	37,3	
Klinik remisyon döneminde kullanılan ilaç tedavisi (%)			
5-ASA	67,5	63,8	0,743
5-ASA + azotiyopürin	17,5	13,2	
5-ASA + azotiyopürin + Anti-TNF	4,1	4,8	
Topikal mesalazin	8,1	10,8	
Azotiyopürin monoterapi	1,3	2,4	
Anti-TNF	1,3	4,8	

Tablo 4.2. Mayo endoskopik subskoruna göre başlangıç demografik bulgular (devam)

Başlangıç laboratuvar bulguları			
WBC (K/uL) (ortalama±SS)	7,40±2,19	6,77±1,77	0,050
CRP (mg/L) (ortanca±SS)	3,3 (0,10-36,00)	3,3 (0,10-30,20)	0,898
ESH (mm/saat) (ortanca±SS)	13,00 (3,0-66,0)	12,00 (3,0-69)	0,316
Albumin (g/L) (ortanca±SS)	43,20 (30,9-52,0)	42,9 (26,0-49,0)	0,096

Çalışmaya dahil edildiklerinde hastalarda en sık kullanılan tedavi 5-ASA idi. Mayo endoskopik subskoru 1 grubundaki hastaların 50'si (%67,5), MSe 0 grubunda olanların 53'ü (%63,8) 5-ASA kullanmaktaydı. Hastaların daha önce azotiyopürin ve anti-TNF alma durumları karşılaştırıldığında MSE 1 ve 0 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; p=0,496, p=0,171).

Takipte 157 hastanın %26,5 (n=42)'inde klinik relaps gelişti. Mayo endoskopik subskoru 1 grubunda olanların %40,5 (n=30)'inde, MSe 0 grubunda olanların %14,4 (n=12)'ünde relaps görüldü. Klinik relaps oranında MSe 1 ve MSe 0 grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0,010). MSe 1 grubunda olan hastaların ortalama remisyon süresi 29,36±16,30 ay iken, MSe 0 grubunda olanlarda ise 43,58±25,1 aydı. Remisyon süreleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p= 0,036). Ayrıca yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, başlangıçta kullanılan tedavi, CRP değerlerinin relaps ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmadı. Hastalık yaygınlığının da relaps üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmadı. Relaps olan hastaların %42,8'inde pankolit, %39,1'inde sol taraf tutulumlu kolit, %19,1'inde proktit izlendi. Relaps olan hastaların %73,8'inde tedavi dozu artırıldı, %23,8'inde üst basamak tedaviye geçildi. Üst basamak tedaviye geçilen 10 hastanın 2'sine anti-TNF, 6'sına oral steroid, 2'sine yatırılarak intravenöz steroid başlandı. Hastaların relaps ile ilişkili özellikleri Tablo 4.3'te gösterilmektedir.

Tablo 4.3. Relaps ile ilişkili özellikler

	MSe 1(n:74)	MSe 0 (n:83)	p
Relaps durumu (%)			
Var	40,54	14,46	0,010
Yok	59,46	58,54	
Remisyon süresi (ay)	29,36±16,30	43,58±25,1	0,001
Tedavi dozu (%)			
Aynı doz ya da doz azaltma	59,45	86,74	0,001
Doz artırma	32,43	8,43	0,001
Üst basamak tedavi	8,11	4,81	0,005

Yapılan multivariate analizlerde artmış klinik relaps riski ile ilişkili olan tek değişken MSe 1 olarak bulunmuştur (p=0,001). Tablo 4.4.'te klinik relaps ile ilişkili faktörler gösterilmektedir.

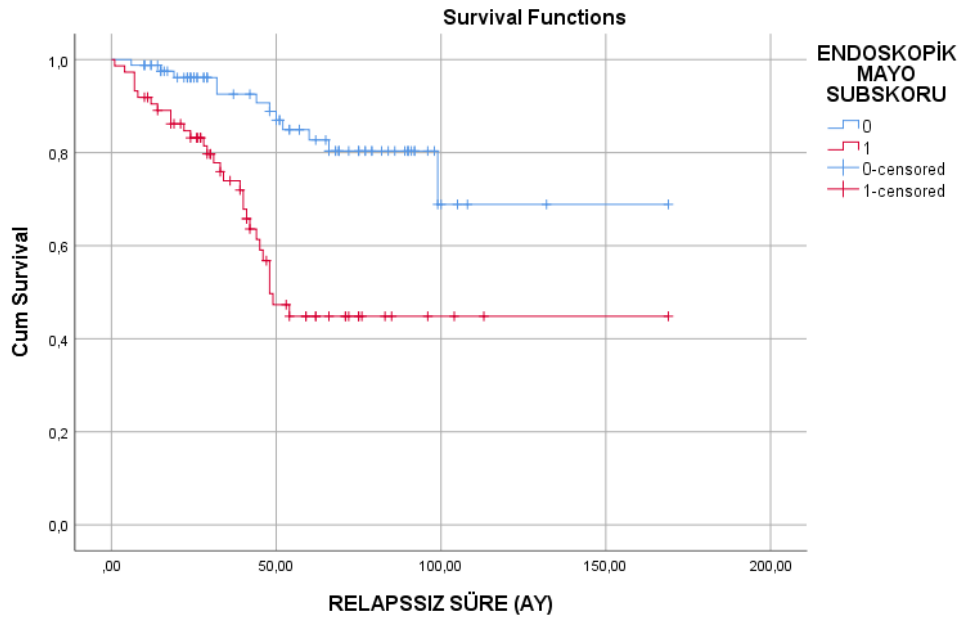
Tablo 4.4. Klinik relaps ile ilişkili faktörler

	Relaps durumu		Univariate analiz	Multivariate analiz	
Değişkenler	Yok(n=115)	Var(n=42)	p	Odds ratio (%95 Confidence interval)	p
Yaş (yıl) (ortalama±SS)	51,27	52,64	0,605		
Cinsiyet					
Kadın	49	17	0,812		
Erkek	66	25			
Vücut kitle indeksi (kg/m2)	26,78	25,78	0,225		
Sigara					
İçiyor	72	23			
İçmemiş	13	2	0,173		
Bırakmış	30	17			
Alkol					
Var	98	38	0,395		
Yok	17	4			
Hastalık süresi (ay) (ortalama±SS)	144,93	163,42	0,237		

Tablo 4.4. Klinik relaps ile ilişkili faktörler (devam)

MSe						
MSe 1	44	30		4,0	0,001	
MSe 0	71	12		(1,8-8,6)		
Tanı anında hastalık yaygınlığı						
Proktit	27	8	0,372			
Sol taraf tutulumlu	47	16				
Yaygın	41	18				

Şekil 4.1’de Kaplan-Meier sağkalım eğrisi, MSe 0 ve 1 grubu olan hastaların relapssız kümülatif sağkalımını göstermektedir. Yapılan log rank analizinde de MSe 0 ve 1 grupları arasında relapssız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir (remisyon süreleri sırasıyla; $43,58 \pm 25,1$ ay vs $29,36 \pm 16,30$, $p=0,001$).



Şekil 4.1. Kaplan-Meier sağkalım eğrisi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Ülseratif kolit, distalden başlayarak ve tüm kolonu içerecek şekilde proksimale kadar ilerleyebilen, mukozal inflamasyon ile karakterize, relaps ve remisyonlarla seyreden inflamatuvar bir bağırsak hastalığıdır. (Segal ve ark., 2021) Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da çevresel faktörler, immün sistem, bağırsak mikrobiyotası ve genetik yatkınlık arasındaki etkileşimler suçlanmaktadır. (Kobayashi ve ark., 2020)

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarından olan ÜK; önemli morbidite, mortalite ve yaşam kalitesinde bozulmaya sebep olan maliyeti yüksek bir hastalıktır. (Cohen ve ark., 2010; Danese ve ark., 2004; Kappelman ve ark., 2008) Jess ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında, ÜK hastalarının ÜK'ye bağlı ölüm oranı %17 olarak bildirilmiştir. Hasta alt gruplarında en sık ölüm nedenleri ise KRK (%37) ve cerrahi veya post-operatif komplikasyonlardır (%44). Diğer nedenler ise toksik megakolon, intestinal perforasyon, intestinal enfarktüs, anemiye sekonder miyokardiyal enfarktüs ve PSK'ye bağlı son dönem karaciğer hastalığı gibi primer olarak şiddetli hastalığa bağlı nedenlerdir. (Jess ve ark., 2013) Ülseratif kolit, yaşam boyu tekrarlayan ve tedavi gerektiren kronik bir hastalıktır. (Subramanian & Triadafilopoulos, 2016)

2015 yılında, İBH'de terapötik hedeflerin belirlenmesi için "İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Terapötik Hedeflerin Belirlenmesi (STRIDE)" komitesi toplanmıştır, bu komite kararları Aralık 2020'de SPIRIT konsensusunda güncellenmiştir. Bu konsensusta, ÜK tedavi hedefleri; hastanın yaşam kalitesinin artırılması, operasyon, kalıcı stoma ve displazi veya kanser gelişiminden korunmanın yanı sıra klinik ve endoskopik olarak da remisyonun sağlanması olarak belirlenmiştir. (Le Berre & Peyrin-Biroulet, 2021; Peyrin-Biroulet ve ark., 2015) Klinik remisyon, dışkılama sayısının normale dönmesi (≤ 3 /gün) ve rektal kanamanın kesilmesini kapsamaktadır. (Peyrin-Biroulet ve ark., 2015) Mayo endoskopik subskoru, ÜK'de endoskopik hastalık aktivitesini değerlendirmek için en sık kullanılan skrolama sistemidir. (Kim ve ark., 2016) Biyolojik tedavi öncesi dönemde yapılan IBSEN Grubu çalışmasında, mukozal iyileşme, kolektomi riskinin azalması ile anlamlı şekilde ilişkili

bulunmuştur. (Frøslie ve ark., 2007) Ülseratif kolitin indüksiyon ve idame tedavisinde infliksimabın etkinliğinin değerlendirildiği ACT 1 ve ACT 2 çalışmalarının kombine analizinde, infliksimab tedavisinin 8. haftasında MSe ≤ 1 olan hastaların klinik relaps oranı, 30 ve 54. haftada kortikosteroid ihtiyacı, kolektomiye gidiş oranı anlamlı olarak daha az bulunmuştur. (Colombel ve ark., 2011) Yapılan diğer çalışmalar, mukozal iyileşmenin daha düşük klinik relaps (Ardizzone ve ark., 2011; Meucci ve ark., 2012), hastaneye yatış (Ardizzone ve ark., 2011), immünosupresan kullanımı (Annese ve ark., 2013; Ardizzone ve ark., 2011) ve kolektomi (Ardizzone ve ark., 2011; Cacheux ve ark., 2008; Carbonnel ve ark., 2000) riskleriyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca ÜK hastalarının uzun dönem takiplerde, kolonik mukoza iyileşmesi varlığında daha düşük KRK ve displazi gelişim riskine sahip oldukları gösterilmiştir. (M. D. Rutter ve ark., 2004) Bu risk normal popülasyon ile benzer orandadır. (M. Rutter ve ark., 2004) Zahn ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, endoskopik inflamatuvar aktivite ile hastaların yaşam kalitesi arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. (Zahn ve ark., 2006)

Ülseratif kolit mukoza ile sınırlı bir hastalık olduğu için mukozal iyileşme önemli bir terapötik hedeftir. Mukozal iyileşme; relapsları azaltarak (Lee, 2020), kolektomi oranlarını azaltarak (Kaltenbach, 2014) ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirerek (Kozarek ve ark., 2014) ÜK'nin daha iyi prognozu ile ilişkilendirilmektedir.

Endoskopik Mayo subskoru 0 ve 1 olan hastaların remisyon ve relaps süreleri arasında bir farklılık olup olmadığı bilinmemektedir. Çoğu klinik çalışmada MSe 0 ve 1 mukozal iyileşme olarak değerlendirilmektedir (D'Haens ve ark., 2007; Hirschfield ve ark., 2013; Laharie ve ark., 2013); ancak ÜK hastalarında mukozal iyileşme tanımı hala tartışmalıdır. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar mukozal iyileşmenin MSe 0 hastalar ile sınırlandırılmasını önermektedir. (Boal ve ark., 2016; Yokoyama ve ark., 2013)

2017 yılında Ponte ve arkadaşlarının klinik remisyonadaki 82 ÜK hastası ile yaptığı retrospektif analizde; hastaların %33,3'ü yaygın kolit, %36,7'si sol taraf tutulumlu kolit ve %30'u proktit iken; MSe 0 olan hastalar %53,3, MSe 1 olanlar ise %46,7

olarak saptanmıştır. Toplamda hastaların %31,7'sinde rekürrens meydana gelmiş ve bu oran MSe 0 olan hastalarda %18,8, MSe 1 olanlarda ise %46,4 olarak saptanmıştır. Yapılan tek değişkenli analizde, MSe 1, daha sık ve daha erken rekürrens ile ilişkilendirilmiştir. (Ponte ve ark., 2017)

ACT 1 ve 2 çalışmalarının alt grup analizinde, 1 yıl takip sonrası kortikosteroidsiz remisyon açısından MSe 0 olan hastalar ile MSe 1 olan hastalar arasında anlamlı bir fark elde edilmiştir. MSe 0 olan hastaların %73'ünde remisyon elde edilirken, MSe 1 olan hastaların sadece %47'sinde remisyon sağlanmıştır. (Colombel ve ark., 2011)

Kim ve arkadaşlarının klinik remisyonda olan ÜK hastalarında mukozal iyileşmenin klinik nüks üzerindeki etkisini belirlemeye yönelik yaptığı çalışmada 215 ÜK hastası ortalama 80 ay takip edilmiş ve mukozal iyileşme olan (MSe 0) ve olmayan (MSe 1 ve 2) iki grup arasında klinik relaps oranı açısından belirgin farklılıklar ortaya konulmuştur (sırasıyla; %19,5 vs %36,3; $p=0.006$). Bu çalışma ile klinik remisyondaki MSe 0 olan hastaların, MSe 1 veya 2 olan gruba göre iki kat daha uzun klinik remisyon süresi olduğunu gösterilmiştir. Mukozal iyileşme olan ve olmayan grup arasında CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla; $9,6 \text{ mg/dl} \pm 21,2$ vs $19,9 \text{ mg/dl} \pm 47,8$, $p=0,080$). (Kim ve ark., 2016)

Boal ve arkadaşlarının 2016 yılında 138 ÜK hastası ile yaptıkları tek merkezli retrospektif çalışmada kortikosteroidsiz remisyonda olan MSe 0 ve MSe 1 hastalarının klinik sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %78,3'ü 5-ASA tedavisi alırken, %21,7'si immünsüpresan veya immünmodülatör tedavi almaktaydı; bunların da %7,2'si azatiopürin monoterapisi alırken, %12,3'ü azatiopürin ve 5-ASA, %2,2'si azatiopürin ve anti-TNF ajanı olan infliksimab almaktaydı. Hastaların %46,4'ünde hastalık rektuma sınırlıyken, %27,5'inde sol taraf tutulumlu kolit, %26,1'inde pankolit izlenmekteydi. 12 aylık takipte hastaların %20,3'ünde klinik relaps izlenmiş ve klinik relaps süresi 5,6 ay olarak bulunmuştur. Relaps olan hastaların %21,4'üne oral kortikosteroid başlanmış, %17,9'una azatiopürin eklenmiş, %10,7'sine hospitalize edilerek sistemik kortikosteroid başlanmış, sadece hastaların birine anti-TNF ilaç başlanmıştır. Yapılan analizlerde

özellikle sol taraf tutulumlu veya ekstansif kolit olan MSe 1 hastalarında MSe 0 ile karşılaştırıldığında daha çok relaps izlenmiştir (sırasıyla; %29,7 vs %11,1, $p=0,049$). (Boal ve ark., 2016)

Barreiro-de ve arkadaşları tarafından yürütülen prospektif kohort çalışmasında 187 ÜK hastasında mukozal iyileşme derecesinin relaps riski ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışmada hastalar 12 ay boyunca takip edilmiş ve 6. ay ve 12. ayda vizitler yapılmıştır. Montreal sınıflamasına göre hastaların %28'i E1, %42'si E2 ve %30'u E3 grubundaydı. 126 hasta MSe 0 iken 61 hasta MSe 1 idi. Hastalardan MSe 0 olanların %76,2'sinde, MSe 1 olanların ise %77,1'inde olmak üzere en sık kullanılan tedavi 5-ASA idi. 6 aylık takipte hastaların %19,2'sinde relaps gözlenmiştir. Relaps MSe 1 olan hastalarda, MSe 0 olanlara göre daha sık gözlenmiştir (sırasıyla; %36,1 vs %11,1, $p<0,01$). 12 aylık takibin sonunda ise hastaların %26,2'sinde relaps izlenmiştir ($p<0,01$). MSe 1 olan hastalarda relaps oranı %41 iken, MSe 0 olanlarda %19,3 olarak saptanmıştır. Tedavi artışı gerektiren hastalar arasında çoğunda 5-ASA dozu artırılmış ve kortikosteroidlere de sıklıkla ihtiyaç duyulmuştur. Endoskopik Mayo subskoru 1 olan hastalar için immünosupresan ve biyolojik ilaçlara olan ihtiyaç da dahil olmak üzere tedavi artışı, MSe 0 olanlara göre daha sık yapılmıştır. Tek değişkenli analizde takibin ilk 6 ayında MSe 1 ve E2 hastalık derecesi klinik relaps ile ilişkilendirilmiştir. Çok değişkenli analizde, ÜK relapsı ile bağımsız olarak ilişkili tek faktör, MSe 1 olarak saptanmıştır. (Barreiro-de ve ark., 2016)

2022 yılında MSe 0 olan hastaların MSe 1 olan hastalara göre avantajlarının araştırıldığı, Viscido ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir sistemik derleme ve meta-analiz çalışması yayınlanmıştır. Bu meta-analizde, klinik relaps üzerine olan 15 çalışma ve bu çalışmalardaki MSe 0 ve 1 olan 1617 hasta incelenmiştir. Meta-analizin sonucunda MSe 0 olan hastalarda, MSe 1 ile karşılaştırıldığında daha düşük klinik relaps oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Klinik relaps oranı MSe 0 olan hastalarda MSe 1'e göre %67 daha düşük bulunmuştur. (Viscido ve ark., 2022)

Bizim çalışmamızda, klinik ve endoskopik olarak remisyonunda olan ÜK hastalarının %26,5'inde relaps görülmüştür. Çalışmamızda, MSe 1 olan ÜK hastalarının, MSe 0

olanlara oranla daha yüksek relaps oranına sahip olduğu gösterilmiştir (sırasıyla; %40,5 vs %14,4, $p=0,010$). Mayo endoskopik subskoru 1 olan hastaların remisyon süresi, MSe 0 olanlardan daha kısa bulunmuştur (sırasıyla; $29,36\pm16,30$ ay vs $43,58\pm25,10$ ay, $p= 0,036$). Bu nedenle MSe 0 ve 1 hasta grupları, ÜK hastalığının klinik seyri açısından farklılık göstermektedir ve ÜK hastalarında mukozal iyileşme olarak her iki skorun da dikkate alınması tekrar gözden geçirilebilir. Güncel ECCO kılavuzlarında da endoskopik remisyon $MSe\leq1$ olarak tanımlarken, tam endoskopik remisyon ise MSe 0 olarak belirtilmektedir. (Annese ve ark., 2013)

Diğer çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da univariate analizlerde, MSe 1 istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde relaps riski ile ilişkili tek etken olarak bulunmuştur ($p=0,010$). Endoskopik remisyon $MSe\leq1$ olarak tanımlanmasına rağmen güncel kanıtlar optimal hedefin MSe 0 ile sınırlandırılması gerektiğini göstermektedir. (D'Haens ve ark., 2007) Daha önce yapılmış olan bazı çalışmalar MSe 1 ve 0 arasında relaps açısından fark olmadığını raporlamışlardır. Yokoyama ve arkadaşları, MSe 0'dan 3'e kadar olan 38 hastayı 5 yıl boyunca takip etmişlerdir. Endoskopik Mayo subskoru 0 olanlardan hiçbirinde bu süre içinde relaps olmadığını; MSe 1 olanların ise %7'sinde, MSe 2 olanların %30'unda ve MSe 3 olanların %50'sinde relaps olduğunu ortaya koymuşlardır. ($p < 0.001$) Mukozal iyileşmeyi MSe 0'ın temsil ettiği; ancak düşük hasta sayısı ve relaps oranlarının kesin bir sonuca varmayı zorlaştırdığı sonucuna varmışlardır. (Yokoyama ve ark., 2013) Meucci ve arkadaşları meselazin ile tedavi edilen ÜK tanılı hastaların dahil edildiği prospektif bir çalışma yapmıştır. Endoskopik Mayo subskoru 0 ve 1 olan 56 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada, relaps riski iki grup arasında benzer bulunmuştur. (Meucci ve ark., 2012) Bunun tam tersine diğer çalışmalar MSe 1'in istatistiksel olarak anlamlı klinik relaps oranları ile ilişkili olduğunu ortaya koymuş ve bu sebeple de endoskopik remisyonun MSe 0 olarak kabul edilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir. (Barreiro-de ve ark., 2016; Boal ve ark., 2016)

Histolojik iyileşme ÜK tedavisinde hedef olması gerektiği son zamanlarda sıkça tartışılan bir konu olmuştur. Bizim çalışmamızda histolojik değerlendirme yapılmamıştır; ancak Guardiola ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MSe 0 olan

hastaların %7'sinde histolojik aktivite izlenirken, MSe 1 olanların %52'sinde histolojik aktivite izlenmiştir (p=0,001). (Guardiola ve ark., 2014) Lemmens ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise MSe 0 olan hastaların tüm biyopsileri normal histolojiye sahip olarak raporlanmıştır. (Lemmens ve ark., 2013) Yine de histolojik iyileşmeyi ÜK'de bitiş noktası olarak değerlendirmek hala tartışmalıdır; çünkü kolayca uygulanabilir ve valide edilmiş histolojik indekslere ihtiyaç vardır, çok az çalışmada ilaçların histolojik aktiviteye etkisi irdelenmiştir, hastalık progresyonu, hastanede yatış, cerrahi gibi uzun dönem verileri hala yetersizdir. (D'Haens ve ark., 2007; Levesque ve ark., 2015; Peyrin-Biroulet ve ark., 2014)

Ülseratif kolit hastalarında serum veya dışkı belirteçlerinin prognostik kullanımı, maliyetli ve invaziv endoskopik prosedürlerine olan ihtiyacı azaltmak için potansiyel bir teknik olarak düşünülmektedir; ancak son çalışmalar hem CRP hem de ESR için tutarsız sonuçlar göstermektedir. (Lok ve ark., 2008; Yoon ve ark., 2014) Çalışmamızda inflamatuvar belirteçler, endoskopik aktivite ile ilişkili değildi; ancak çalışmamızda analizimiz kortikosteroidsiz remisyonda olan hastalar ile sınırlıydı. Serum belirteçleri ile ÜK endoskopik aktivitesi arasındaki korelasyonun CH'den göre daha az olmasının nedeni CH'nin transmural bir hastalık olması ve böylece pro-inflamatuvar mediyatörlerin daha yüksek konsantrasyonlarına yol açması ile açıklanabilir. (Solem ve ark., 2005)

Çalışmamız, MSe kullanan tek merkezli retrospektif bir çalışmaydı ve nispeten kısa bir takip süresine sahipti. Retrospektif karakterde olduğundan dolayı klinik ve endoskopik remisyon skorları hastaların dosyaları incelenerek elde edilmiştir. Bu da bizim çalışmamız için bir kısıtlama teşkil etmektedir. Bununla birlikte çalışmamız gerçek yaşam deneyimini temsil etmektedir ve bu nedenle rutin klinik uygulama ile daha ilişkili olabilir. Çalışmaya dahil edilen hastaların kolonoskopik incelemesi dört gastroenterolog tarafından yapılmıştır. Parsiyel Mayo skoru gözlemciler arası değişkenliğe sahip bir skollama sistemi olduğundan özellikle retrospektif çalışmalarda kısıtlılık oluşturmaktadır; ancak tüm gastroenterologlar önemli İBH deneyimine sahiptir. (>5 yıllık deneyim) Ek olarak tüm kolonoskopik incelemeler gözlemciler arası değişkenliği en aza indirmek için iki deneyimli gastroenterolog

tarafından yeniden kontrol edildi. Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için daha iyi tasarlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Özetle; klinik ve endoskopik remisyonunda olan ÜK hastalarının relaps oranı %26,5 (n=42)'tir. Çalışmamızda MSe 1 olan hastalarda relaps oranı, MSe 0'dan 2,8 kat daha fazla bulunmuştur. Çalışmanın sonuçlarına göre; kolonoskopik bulgular ÜK hastalarının klinik seyrini öngörmeye yardımcı olmaktadır. Sonuçlar ayrıca MSe 0'ın anlamlı oranda düşük relaps riski ile ve güçlü bir şekilde mukozal iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlarla ÜK hastalarında tam mukozal iyileşmenin terapötik hedef olarak göz önünde tutulması gerektiği düşünülmektedir.



6. KAYNAKLAR

Abraham, B. P. (2018). Fecal Lactoferrin Testing. *Gastroenterology & Hepatology*, 14(12). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30804718/>

Ahmad, T., Armuzzi, A., Neville, M., Bunce, M., Ling, K. L., Welsh, K. I., Marshall, S. E., & Jewell, D. P. (2003). The contribution of human leucocyte antigen complex genes to disease phenotype in ulcerative colitis. *Tissue Antigens*, 62(6). <https://doi.org/10.1046/j.1399-0039.2003.00129.x>

Alavi, A., French, L. E., Davis, Brassard, A., & Kirsner, R. S. (2017). Pyoderma Gangrenosum: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*, 18(3). <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0251-7>

Allgayer, H., Braden, B., & Dietrich, C. F. (2011). Transabdominal ultrasound in inflammatory bowel disease. Conventional and recently developed techniques--update. *Medical Ultrasonography*, 13(4). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22132403/>

Ananthakrishnan, A. N. (2015). Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 12(4). <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.34>

Ananthakrishnan, A. N., Kaplan, G. G., & Ng, S. C. (2020). Changing Global Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases: Sustaining Health Care Delivery Into the 21st Century. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 18(6). <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.028>

Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Konijeti, G. G., Higuchi, L. M., de Silva, P., Korzenik, J. R., Fuchs, C. S., Willett, W. C., Richter, J. M., & Chan, A. T. (2013). A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 145(5). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.07.050>

Andersson, R. E., Olaison, G., Tysk, C., & Ekbom, A. (2001). Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine*, 344(11). <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441104>

Annese, V., Daperno, M., Rutter, Amiot, A., Bossuyt, P., East, J., Ferrante, M., Götz, M., Katsanos, K. H., Kießlich, R., Ordás, I., Repici, A., Rosa, B., Sebastian, S., Kucharzik, T., & Eliakim, R. (2013). European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & Colitis*, 7(12). <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.09.016>

Ardizzone, S., Cassinotti, A., Duca, P., Mazzali, C., Penati, C., Manes, G., Marmo, R., Massari, A., Molteni, P., Maconi, G., & Porro, G. B. (2011). Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed

ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 9(6).

Autenrieth, D. M., & Baumgart, D. C. (2012). Toxic megacolon. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(3). <https://doi.org/10.1002/ibd.21847>

Azer, S. A., & Limaïem, F. (2022). Cytomegalovirus Colitis. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.

Bakman, Y., Katz, J., & Shepela, C. (2011). Clinical Significance of Isolated Peri-Appendiceal Lesions in Patients With Left Sided Ulcerative Colitis. *Gastroenterology Research and Practice*, 4(2). <https://doi.org/10.4021/gr302w>

Barreiro-de, A. M., Vallejo, N., de la Iglesia, D., Uribarri, L., Bastón, I., Ferreiro-Iglesias, R., Lorenzo, A., & Domínguez-Muñoz, J. E. (2016). Evaluation of the Risk of Relapse in Ulcerative Colitis According to the Degree of Mucosal Healing (Mayo 0 vs 1): A Longitudinal Cohort Study. *Journal of Crohn's & Colitis*, 10(1). <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv158>

Bernstein, C. N., Blanchard, J. F., Rawsthorne, P., & Yu, N. (2001). The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *The American Journal of Gastroenterology*, 96(4). <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x>

Bernstein, C. N., Ng, S. C., Lakatos, P. L., Moum, B., & Loftus, E. V. (2013). A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(9). <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318281f3bb>

Bernstein, C. N., Rawsthorne, P., Cheang, M., & Blanchard, J. F. (2006). A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *The American Journal of Gastroenterology*, 101(5). <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00381.x>

Bernstein, C. N., Shanahan, F., Anton, P. A., & Weinstein, W. M. (1995). Patchiness of mucosal inflammation in treated ulcerative colitis: a prospective study. *Gastrointestinal Endoscopy*, 42(3). [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(95\)70097-8](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(95)70097-8)

Bernstein, C. N., Wajda, A., Svenson, L. W., MacKenzie, A., Koehoorn, M., Jackson, M., Fedorak, R., Israel, D., & Blanchard, J. F. (2006). The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *The American Journal of Gastroenterology*, 101(7). <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00603.x>

Birkenfeld, S., Zvidi, I., Hazazi, R., & Niv, Y. (2009). The prevalence of ulcerative colitis in Israel: a twenty-year survey. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 43(8). <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31818b3a02>

Boal, C. P., de Castro F, D., Rosa, B., Moreira, M. J., & Cotter, J. (2016). Mucosal Healing in Ulcerative Colitis--When Zero is Better. *Journal of Crohn's & Colitis*, 10(1). <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv180>

Brennan, C. A., & Garrett, W. S. (2016). Gut Microbiota, Inflammation, and Colorectal Cancer. *Annual Review of Microbiology*, 70. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-102215-095513>

Bressler, B., Marshall, J. K., Bernstein, C. N., Bitton, A., Jones, J., Leontiadis, G. I., Panaccione, R., Steinhart, A. H., Tse, F., & Feagan, B. (2015). Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*, 148(5). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.001>

Cacheux, W., Seksik, P., Lemann, M., Marteau, P., Nion-Larmurier, I., Afchain, P., Daniel, F., Beaugerie, L., & Cosnes, J. (2008). Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 103(3). <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01653.x>

Carbonnel, F., Gargouri, D., L emann, M., Beaugerie, L., Cattan, S., Cosnes, J., & Gendre, J. P. (2000). Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 14(3). <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00705.x>

Caviglia, G. P., Ribaldone, D. G., Rosso, C., Saracco, G. M., Astegiano, M., & Pellicano, R. (2018). Fecal calprotectin: beyond intestinal organic diseases. *Panminerva Medica*, 60(1). <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03405-5>

Choi, C. H., Rutter, Askari, A., Lee, G. H., Warusavitarne, J., Moorghen, M., Thomas-Gibson, S., Saunders, B. P., Graham, T. A., & Hart, A. L. (2015). Forty-Year Analysis of Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis: An Updated Overview. *The American Journal of Gastroenterology*, 110(7). <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.65>

Cioffi, M., Rosa, A. D., Serao, R., Picone, I., & Vietri, M. T. (2015). Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 6(1). <https://doi.org/10.4291/wjgp.v6.i1.13>

Cohavy, O., Bruckner, D., Gordon, L. K., Misra, R., Wei, B., Eggena, M. E., Targan, S. R., & Braun, J. (2000). Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope. *Infection and Immunity*, 68(3). <https://doi.org/10.1128/IAI.68.3.1542-1548.2000>

Cohen, R. D., Yu, A. P., Wu, E. Q., Xie, J., Mulani, P. M., & Chao, J. (2010). Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 31(7). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04234.x>

Colombel, J. F., Rutgeerts, P., Reinisch, W., Esser, D., Wang, Y., Lang, Y., Marano, C. W., Strauss, R., Oddens, B. J., Feagan, B. G., Hanauer, S. B., Lichtenstein, G. R., Present, D., Sands, B. E., & Sandborn, W. J. (2011). Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 141(4). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.054>

Colombel, J. F., Sands, B. E., Rutgeerts, P., Sandborn, W., Danese, S., D'Haens, G., Panaccione, R., Loftus, E. V., Sankoh, S., Fox, I., Parikh, A., Milch, C., Abhyankar, B., & Feagan, B. G. (2017). The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*, 66(5). <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311079>

Dai, N., Haidar, O., Askari, A., & Segal, J. P. (2023). Colectomy rates in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 55(1). <https://doi.org/10.1016/j.dld.2022.08.039>

Danese, S., & Fiocchi, C. (2011). Ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine*, 365(18). <https://doi.org/10.1056/NEJMra1102942>

Danese, S., Sans, M., & Fiocchi, C. (2004). Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmunity Reviews*, 3(5). <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2004.03.002>

Dave, M., & Loftus, E. V., Jr. (2012). Mucosal healing in inflammatory bowel disease-a true paradigm of success? *Gastroenterology & Hepatology*, 8(1), 29–38.

Deepak, P., & Bruining, D. H. (2014). Radiographical evaluation of ulcerative colitis. *The Gastroenterology Report*, 2(3). <https://doi.org/10.1093/gastro/gou026>

D'Haens, G., Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Geboes, K., Hanauer, S. B., Irvine, E. J., Lémann, M., Marteau, P., Rutgeerts, P., Schölmerich, J., & Sutherland, L. R. (2007). A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 132(2). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.12.038>

DeRoche, T. C., Xiao, S.-Y., & Liu, X. (2014). Histological evaluation in ulcerative colitis. *The Gastroenterology Report*, 2(3), 178.

Díaz-Jiménez, D., Núñez, L. E., Beltrán, C. J., Candia, E., Suazo, C., Alvarez-Lobos, M., González, M. J., Hermoso, M. A., & Quera, R. (2011). Soluble ST2: a new and promising activity marker in ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 17(17). <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i17.2181>

Dignass, A., Eliakim, R., Magro, F., Maaser, C., Chowers, Y., Geboes, K., Mantzaris, G., Reinisch, W., Colombel, J. F., Vermeire, S., Travis, S., Lindsay, J. O., & Van Assche, G. (2012). Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & Colitis*, 6(10). <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003>

- Dignass, A., Lindsay, J. O., Sturm, A., Windsor, A., Colombel, J. F., Allez, M., D'Haens, G., D'Hoore, A., Mantzaris, G., Novacek, G., Oresland, T., Reinisch, W., Sans, M., Stange, E., Vermeire, S., Travis, S., & Van Assche, G. (2012). Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *Journal of Crohn's & Colitis*, 6(10). <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002>
- Ekbom, A., Helmick, C., Zack, M., & Adami, H. O. (1990). Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *The New England Journal of Medicine*, 323(18). <https://doi.org/10.1056/NEJM199011013231802>
- Farmer, R. G., Easley, K. A., & Rankin, G. B. (1993). Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Digestive Diseases and Sciences*, 38(6). <https://doi.org/10.1007/BF01295733>
- Faubion, W. A., Loftus, E. V., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., & Sandborn, W. J. (2001). The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*, 121(2). <https://doi.org/10.1053/gast.2001.26279>
- Feagan, B. G., Chande, N., & MacDonald, J. K. (2013). Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of Oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? evidence from cochrane reviews. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(9). <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182920108>
- Feagan, B. G., & Macdonald, J. K. (2012). Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000544.pub3>
- Feuerstein, J. D., & Cheifetz, A. S. (2014). Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clinic Proceedings*. Mayo Clinic, 89(11). <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.07.002>
- Feuerstein, J. D., Moss, A. C., & Farraye, F. A. (2019). Ulcerative Colitis. *Mayo Clinic Proceedings*. Mayo Clinic, 94(7). <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.018>
- Fiorino, G., Allocca, M., Correale, C., Roda, G., Furfaro, F., Loy, L., Zilli, A., Peyrin-Biroulet, L., & Danese, S. (2020). Positioning ustekinumab in moderate-to-severe ulcerative colitis: new kid on the block. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 20(4). <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1727437>
- Fletcher, J. G., Fidler, J. L., Bruining, D. H., & Huprich, J. E. (2011). New concepts in intestinal imaging for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 140(6). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.013>

Flynn, S., & Eisenstein, S. (2019). Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *The Surgical Clinics of North America*, 99(6). <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.001>

Foell, D., Wittkowski, H., & Roth, J. (2009). Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage. *Gut*, 58(6). <https://doi.org/10.1136/gut.2008.170019>

Franklin, H. (2019, April 10). New developments in ulcerative colitis: latest evidence on management, treatment, and maintenance. *Drugs in Context*. <https://www.drugsincontext.com/new-developments-in-ulcerative-colitis-latest-evidence-on-management-treatment-and-maintenance/>

Frøslie, K. F., Jahnsen, J., Moum, B. A., & Vatn, M. H. (2007). Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*, 133(2). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.051>

Fumery, M., Singh, S., Dulai, P. S., Gower-Rousseau, C., Peyrin-Biroulet, L., & Sandborn, W. J. (2018). Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 16(3). <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.016>

Geboes, K., Riddell, R., Ost, A., Jensfelt, B., Persson, T., & Löfberg, R. (2000). A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut*, 47(3). <https://doi.org/10.1136/gut.47.3.404>

Geerling, B. J., Dagnelie, P. C., Badart-Smook, A., Russel, M. G., Stockbrügger, R. W., & Brummer, R. J. (2000). Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 95(4). <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.01942.x>

Gee, M. S., & Harisinghani, M. G. (2011). MRI in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, 33(3), 527.

Ge, L., Liu, S., Li, S., Yang, J., Hu, G., Xu, C., & Song, W. (2022). Psychological stress in inflammatory bowel disease: Psychoneuroimmunological insights into bidirectional gut-brain communications. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1016578>

Gradel, K. O., Nielsen, H. L., Schønheyder, H. C., Ejlersen, T., Kristensen, B., & Nielsen, H. (2009). Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology*, 137(2). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.001>

Guardiola, J., Lobatón, T., Rodríguez-Alonso, L., Ruiz-Cerulla, A., Arjol, C., Loayza, C., Sanjuan, X., Sánchez, E., & Rodríguez-Moranta, F. (2014). Fecal level of calprotectin identifies histologic inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical and endoscopic remission. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The*

Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association, 12(11). <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.06.020>

Gupta, R. B., Harpaz, N., Itzkowitz, S., Hossain, S., Matula, S., Kornbluth, A., Bodian, C., & Ullman, T. (2007). Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology*, 133(4). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.08.001>

Halligan, S., & Buchanan, G. (2003). MR imaging of fistula-in-ano. *European Journal of Radiology*, 47(2). [https://doi.org/10.1016/s0720-048x\(03\)00162-1](https://doi.org/10.1016/s0720-048x(03)00162-1)

Hansen, J., Gulati, A., & Sartor, R. B. (2010). The role of mucosal immunity and host genetics in defining intestinal commensal bacteria. *Current Opinion in Gastroenterology*, 26(6). <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32833f1195>

Haskell, H., Andrews, C. W., Reddy, S. I., Dendrinis, K., Farraye, F. A., Stucchi, A. F., Becker, J. M., & Odze, R. D. (2005). Pathologic features and clinical significance of “backwash” ileitis in ulcerative colitis. *The American Journal of Surgical Pathology*, 29(11). <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000176435.19197.88>

Head, K. A., & Jurenka, J. S. (2003). Inflammatory bowel disease Part 1: ulcerative colitis--pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Alternative Medicine Review: A Journal of Clinical Therapeutic*, 8(3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12946238/>

Hirschfield, G. M., Karlsen, T. H., Lindor, K. D., & Adams, D. H. (2013). Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*, 382(9904). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60096-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60096-3)

Hu, Jia, L., & Edelblum, K. L. (2018). Policing the intestinal epithelial barrier: Innate immune functions of intraepithelial lymphocytes. *Current Pathobiology Reports*, 6(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29755893/>

Järnerot, G., Hertervig, E., Friis-Liby, I., Blomquist, L., Karlén, P., Grännö, C., Vilien, M., Ström, M., Danielsson, A., Verbaan, H., Hellström, P. M., Magnuson, A., & Curman, B. (2005). Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*, 128(7). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.03.003>

Jauregui-Amezaga, A., Geerits, A., Das, Y., Lemmens, B., Sagaert, X., Bessissow, T., Lobatón, T., Ferrante, M., Van Assche, G., Bisschops, R., Geboes, K., De Hertogh, G., & Vermeire, S. (2016). A Simplified Geboes Score for Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's & Colitis*, 11(3), 305–313.

Jess, T., Frisch, M., & Simonsen, J. (2013). Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 11(1). <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.09.026>

Jharap, B., Sandborn, W. J., Reinisch, W., D'Haens, G., Robinson, A. M., Wang, W., Huang, B., Lazar, A., Thakkar, R. B., & Colombel, J. F. (2015). Randomised clinical study: discrepancies between patient-reported outcomes and endoscopic appearance in moderate to severe ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 42(9). <https://doi.org/10.1111/apt.13387>

Kaenkumchorn, T., & Wahbeh, G. (2020). Ulcerative Colitis: Making the Diagnosis. *Gastroenterology Clinics of North America*, 49(4). <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.07.001>

Kaltenbach, T. (2014). Nonpolypoid Colorectal Neoplasms in Inflammatory Bowel Disease, *An Issue of Gastrointestinal Endoscopy Clinics*, Elsevier Health Sciences.

Kappelman, Rifas-Shiman, S. L., Porter, C. Q., Ollendorf, D. A., Sandler, R. S., Galanko, J. A., & Finkelstein, J. A. (2008). Direct health care costs of Crohn's disease and ulcerative colitis in US children and adults. *Gastroenterology*, 135(6). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.09.012>

Karreman, M. C., Luime, J. J., Hazes, J. M. W., & Aeam, W. (2017). The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Crohn's & Colitis*, 11(5). <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw199>

Kaser, A., Zeissig, S., & Blumberg, R. S. (2010). Inflammatory bowel disease. *Annual Review of Immunology*, 28. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101225>

Khaki-Khatibi, F., Qujeq, D., Kashifard, M., Moein, S., Maniati, M., & Vaghari-Tabari, M. (2020). Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 510. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.08.025>

Kim, J. H., Cheon, J. H., Park, Y., Lee, H. J., Park, S. J., Kim, T. I., & Kim, W. H. (2016). Effect of mucosal healing (Mayo 0) on clinical relapse in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 51(9). <https://doi.org/10.3109/00365521.2016.1150503>

Kobayashi, T., Siegmund, B., Le Berre, C., Wei, S. C., Ferrante, M., Shen, B., Bernstein, C. N., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L., & Hibi, T. (2020). Ulcerative colitis. *Nature Reviews. Disease Primers*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0205-x>

Kornbluth, A., & Sachar, D. B. (2010). Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *The American Journal of Gastroenterology*, 105(3). <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.727>

Kozarek, R., Chiorean, M., & Wallace, M. (2014). *Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease*. Springer.

Kucharzik, T., Koletzko, S., Kannengiesser, K., & Dignass, A. (2020). Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Deutsches Arzteblatt International*, 117(33-34). <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0564>

Laharie, D., Filippi, J., Roblin, X., Nancey, S., Chevaux, J. B., Hébuterne, X., Flourié, B., Capdepon, M., & Peyrin-Biroulet, L. (2013). Impact of mucosal healing on long-term outcomes in ulcerative colitis treated with infliximab: a multicenter experience. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 37(10). <https://doi.org/10.1111/apt.12289>

Langan, R. C., Gotsch, P. B., Krafczyk, M. A., & Skillinge, D. D. (2007). Ulcerative colitis: diagnosis and treatment. *American Family Physician*, 76(9). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18019875/>

Langner, C., Magro, F., Driessen, A., Ensari, A., Mantzaris, G. J., Villanacci, V., Becheanu, G., Borralho, N. P., Cathomas, G., Fries, W., Jouret-Mourin, A., Mescoli, C., de Petris, G., Rubio, C. A., Shepherd, N. A., Vieth, M., Eliakim, R., & Geboes, K. (2014). The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, 464(5). <https://doi.org/10.1007/s00428-014-1543-4>

Le Berre, C., & Peyrin-Biroulet, L. (2021). Selecting End Points for Disease-Modification Trials in Inflammatory Bowel Disease: the SPIRIT Consensus From the IOIBD. *Gastroenterology*, 160(5). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.065>

Lee, S. (2020). *Ulcerative Colitis, An Issue of Gastroenterology Clinics of North America*, E-Book: *Ulcerative Colitis, An Issue of Gastroenterology Clinics of North America*, E-Book. Elsevier Health Sciences.

Lemmens, B., Arijs, I., Van Assche, G., Sagaert, X., Geboes, K., Ferrante, M., Rutgeerts, P., Vermeire, S., & De Hertogh, G. (2013). Correlation between the endoscopic and histologic score in assessing the activity of ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(6). <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318280e75f>

Levesque, B. G., Sandborn, W. J., Ruel, J., Feagan, B. G., Sands, B. E., & Colombel, J. F. (2015). Converging goals of treatment of inflammatory bowel disease from clinical trials and practice. *Gastroenterology*, 148(1). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.003>

Levine, J. S., & Burakoff, R. (2011). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology*, 7(4), 235.

Lewis, J., Chuai, S., Nessel, L. C., Lichtenstein, G., Aberra, F., & Ellenberg, J. (2008). Use of the noninvasive components of the mayo score to assess clinical response in Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*. <https://doi.org/10.1002/ibd.20520>

- Lie, M. R., Kanis, S. L., Hansen, B. E., & van der Woude, C. J. (2014). Drug therapies for ulcerative proctitis: systematic review and meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 20(11). <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000141>
- Lindor, K. D., Kowdley, K. V., & Harrison, M. E. (2015). ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 110(5). <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.112>
- Loftus, E. V., & Sandborn, W. J. (2002). Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 31(1). [https://doi.org/10.1016/s0889-8553\(01\)00002-4](https://doi.org/10.1016/s0889-8553(01)00002-4)
- Lok, K. H., Ng, C. H., Hung, H. G., Li, K. F., Li, K. K., & Szeto, M. L. (2008). Correlation of serum biomarkers with clinical severity and mucosal inflammation in Chinese ulcerative colitis patients. *Journal of Digestive Diseases*, 9(4). <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2008.00350.x>
- Loose, H. W., & Williams, C. B. (1974). Barium enema versus colonoscopy. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 67(10). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4547846/>
- Maaser, C., Petersen, F., Helwig, U., Fischer, I., Roessler, A., Rath, S., Lang, D., & Kucharzik, T. (2020). Intestinal ultrasound for monitoring therapeutic response in patients with ulcerative colitis: results from the TRUST&UC study. *Gut*, 69(9), 1629–1636.
- Maconi, G., Nylund, K., Ripolles, T., Calabrese, E., Dirks, K., Dietrich, C. F., Hollerweger, A., Sporea, I., Saftoiu, A., Maaser, C., Hausken, T., Higginson, A. P., Nürnberg, D., Pallotta, N., Romanini, L., Serra, C., & Gilja, O. H. (2018). EFSUMB Recommendations and Clinical Guidelines for Intestinal Ultrasound (GIUS) in Inflammatory Bowel Diseases. *Ultraschall in Der Medizin*, 39(03), 304–317.
- Magro, F., Gionchetti, P., Eliakim, R., Ardizzone, S., Armuzzi, A., Barreiro-de, A. M., Burisch, J., Gecse, K. B., Hart, A. L., Hindryckx, P., Langner, C., Limdi, J. K., Pellino, G., Zagórowicz, E., Raine, T., Harbord, M., & Rieder, F. (2017). Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's & Colitis*, 11(6). <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>
- Magro, F., Rodrigues, A., Vieira, A. I., Portela, F., Cremers, I., Cotter, J., Correia, L., Duarte, M. A., Tavares, M. L., Lago, P., Ministro, P., Peixe, P., Lopes, S., & Garcia, E. B. (2012). Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(3). <https://doi.org/10.1002/ibd.21815>
- Mahid, S. S., Minor, K. S., Soto, R. E., Hornung, C. A., & Galandiuk, S. (2006). Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*. Mayo Clinic, 81(11). <https://doi.org/10.4065/81.11.1462>

Marchal-Bressenot, A., Salleron, J., Boulagnon-Rombi, C., Bastien, C., Cahn, V., Cadiot, G., Diebold, Danese, S., Reinisch, W., Schreiber, S., Travis, S., & Peyrin-Biroulet, L. (2017). Development and validation of the Nancy histological index for UC. *Gut*, 66(1). <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310187>

Masoodi, I., Tijjani, B. M., Wani, H., Hassan, N. S., Khan, A. B., & Hussain, S. (2011). Biomarkers in the management of ulcerative colitis: a brief review. *German Medical Science: GMS E-Journal*, 9. <https://doi.org/10.3205/000126>

Matsuoka, K., Kobayashi, T., Ueno, F., Matsui, T., Hirai, F., Inoue, N., Kato, J., Kobayashi, K., Kobayashi, K., Koganei, K., Kunisaki, R., Motoya, S., Nagahori, M., Nakase, H., Omata, F., Saruta, M., Watanabe, T., Tanaka, T., Kanai, T., ... Shimosegawa, T. (2018). Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. In *Journal of Gastroenterology* (Vol. 53, Issue 3, pp. 305–353). <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1439-1>

McMahon, C. W., & Chhabra, R. (2018). The role of fecal calprotectin in investigating digestive disorders. In *Journal of Laboratory and Precision Medicine* (Vol. 3, pp. 19–19). <https://doi.org/10.21037/jlpm.2018.02.03>

Mendoza, J. L., & Abreu, M. T. (2009). Biological markers in inflammatory bowel disease: practical consideration for clinicians. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, 33 Suppl 3. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(09\)73151-3](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(09)73151-3)

Menees, S. B., Powell, C., Kurlander, J., Goel, A., & Chey, W. D. (2015). A Meta-Analysis of the Utility of C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, Fecal Calprotectin, and Fecal Lactoferrin to Exclude Inflammatory Bowel Disease in Adults With IBS. In *American Journal of Gastroenterology* (Vol. 110, Issue 3, pp. 444–454). <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.6>

Meucci, G., Fasoli, R., Saibeni, S., Valpiani, D., Gullotta, R., Colombo, E., D'Inca, R., Terpin, M., & Lombardi, G. (2012). Prognostic significance of endoscopic remission in patients with active ulcerative colitis treated with oral and topical mesalazine: a prospective, multicenter study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(6). <https://doi.org/10.1002/ibd.21838>

Mohammed, V. N., Samaan, M., Mosli, M. H., Parker, C. E., MacDonald, J. K., Nelson, S. A., Zou, G. Y., Feagan, B. G., Khanna, R., & Jairath, V. (2018). Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011450.pub2>

Monsén, U., Broström, O., Nordenvall, B., Sörstad, J., & Hellers, G. (1987). Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 22(2). <https://doi.org/10.3109/00365528708991882>

- Moss, A. C., Brinks, V., & Carpenter, J. F. (2013). Review article: immunogenicity of anti-TNF biologics in IBD - the role of patient, product and prescriber factors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 38(10). <https://doi.org/10.1111/apt.12507>
- Mowat, C., Cole, A., Windsor, A., Ahmad, T., Arnott, I., Driscoll, R., Mitton, S., Orchard, T., Rutter, M., Younge, L., Lees, C., Ho, G. T., Satsangi, J., & Bloom, S. (2011). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 60(5). <https://doi.org/10.1136/gut.2010.224154>
- Ng, S. C., Bernstein, C. N., Vatn, M. H., Lakatos, P. L., Loftus, E. V., Tysk, C., O'Morain, C., Moum, B., & Colombel, J. F. (2013). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*, 62(4). <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303661>
- Ng, S. C., Tang, W., Leong, R. W., Chen, M., Ko, Y., Studd, C., Niewiadomski, O., Bell, S., Kamm, M. A., de Silva, H. J., Kasturiratne, A., Senanayake, Y. U., Ooi, C. J., Ling, K. L., Ong, D., Goh, K. L., Hilmi, I., Ouyang, Q., Wang, Y. F., ... Sung, J. J. (2015). Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut*, 64(7). <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307410>
- Nylund, K., Hausken, T., & Gilja, O. H. (2010). Ultrasound and inflammatory bowel disease. *Ultrasound Quarterly*, 26(1). <https://doi.org/10.1097/RUQ.0b013e3181ce0929>
- Ordás, I., Eckmann, L., Talamini, M., Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Ulcerative colitis. *Lancet*, 380(9853). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60150-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60150-0)
- Øresland, T., Bemelman, W. A., Sampietro, G. M., Spinelli, A., Windsor, A., Ferrante, M., Marteau, P., Zmora, O., Kotze, P. G., Espin-Basany, E., Tiret, E., Sica, G., Panis, Y., Faerden, A. E., Biancone, L., Angriman, I., Serclova, Z., van Overstraeten A, de B., Gionchetti, P., ... D'Hoore, A. (2015). European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & Colitis*, 9(1). <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.08.012>
- Orholm, M., Binder, V., Sørensen, T. I., Rasmussen, L. P., & Kyvik, K. O. (2000). Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 35(10). <https://doi.org/10.1080/003655200451207>
- Orholm, M., Munkholm, P., Langholz, E., Nielsen, O. H., Sørensen, T. I., & Binder, V. (1991). Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *The New England Journal of Medicine*, 324(2). <https://doi.org/10.1056/NEJM199101103240203>
- Panaccione, R., Ghosh, S., Middleton, S., Márquez, J. R., Scott, B. B., Flint, L., van Hoogstraten, H. J., Chen, A. C., Zheng, H., Danese, S., & Rutgeerts, P. (2014). Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy

with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 146(2). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.052>

Panes, J., Bouhnik, Y., Reinisch, W., Stoker, J., Taylor, S. A., Baumgart, D. C., Danese, S., Halligan, S., Marincek, B., Matos, C., Peyrin-Biroulet, L., Rimola, J., Rogler, G., van Assche, G., Ardizzone, S., Ba-Ssalamah, A., Bali, M. A., Bellini, D., Biancone, L., ... Laghi, A. (2013). Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *Journal of Crohn's & Colitis*, 7(7). <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.02.020>

Parkes, G. C., Whelan, K., & Lindsay, J. O. (2014). Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *Journal of Crohn's & Colitis*, 8(8). <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.02.002>

Petridou, C., Al-Badri, A., Dua, A., Dryden, M., & Saeed, K. (2017). Learning points from a case of severe amoebic colitis. *Le Infezioni in Medicina: Rivista Periodica Di Eziologia, Epidemiologia, Diagnostica, Clinica E Terapia Delle Patologie Infettive*, 25(3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28956549/>

Peyrin-Biroulet, L., Bressenot, A., & Kampman, W. (2014). Histologic remission: the ultimate therapeutic goal in ulcerative colitis? *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 12(6). <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.07.022>

Peyrin-Biroulet, L., Gonzalez, F., Dubuquoy, L., Rousseaux, C., Dubuquoy, C., Decourcelle, C., Saudemont, A., Tachon, M., Béclin, E., Odou, M. F., Neut, C., Colombel, J. F., & Desreumaux, P. (2012). Mesenteric fat as a source of C reactive protein and as a target for bacterial translocation in Crohn's disease. *Gut*, 61(1). <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300370>

Peyrin-Biroulet, L., Sandborn, W., Sands, B. E., Reinisch, W., Bemelman, W., Bryant, R. V., D'Haens, G., Dotan, I., Dubinsky, M., Feagan, B., Fiorino, G., Garry, R., Krishnareddy, S., Lakatos, P. L., Loftus, E. V., Marteau, P., Munkholm, P., Murdoch, T. B., Ordás, I., ... Colombel, J. F. (2015). Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *The American Journal of Gastroenterology*, 110(9). <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.233>

Philpotts, L. E., Heiken, J. P., Westcott, M. A., & Gore, R. M. (1994). Colitis: use of CT findings in differential diagnosis. *Radiology*, 190(2). <https://doi.org/10.1148/radiology.190.2.8284397>

Ponte, A., Pinho, R., Fernandes, S., Rodrigues, A., Alberto, L., Silva, J. C., Silva, J., Rodrigues, J., Sousa, M., Silva, A. P., Proença, L., Freitas, T., Leite, S., & Carvalho, J. (2017). Impact of Histological and Endoscopic Remissions on Clinical Recurrence and Recurrence-free Time in Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 23(12). <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001275>

Porter, C. K., Tribble, D. R., Aliaga, P. A., Halvorson, H. A., & Riddle, M. S. (2008). Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 135(3). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.081>

Reinisch, W., Reinink, A. R., & Higgins, P. D. (2015). Factors associated with poor outcomes in adults with newly diagnosed ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 13(4). <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.03.037>

Riley, S. A., Mani, V., Goodman, M. J., Dutt, S., & Herd, M. E. (1991). Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut*, 32(2). <https://doi.org/10.1136/gut.32.2.174>

Rimola, J., Rodríguez, S., García-Bosch, O., Ricart, E., Pagès, M., Pellisé, M., Ayuso, C., & Panés, J. (2009). Role of 3.0-T MR colonography in the evaluation of inflammatory bowel disease. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 29(3). <https://doi.org/10.1148/rg.293085115>

Rutgeerts, P., Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Reinisch, W., Olson, A., Johanns, J., Travers, S., Rachmilewitz, D., Hanauer, S. B., Lichtenstein, G. R., de Villiers, W. J., Present, D., Sands, B. E., & Colombel, J. F. (2005). Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine*, 353(23). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050516>

Rutter, M. D., Saunders, B. P., Wilkinson, K. H., Rumbles, S., Schofield, G., Kamm, M. A., Williams, C. B., Price, A. B., Talbot, I. C., & Forbes, A. (2004). Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut*, 53(12), 1813–1816.

Rutter, M., Saunders, B., Wilkinson, K., Rumbles, S., Schofield, G., Kamm, M., Williams, C., Price, A., Talbot, I., & Forbes, A. (2004). Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 126(2). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.11.010>

Sairenji, T., Collins, K. L., & Evans, D. V. (2017). An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Primary Care*, 44(4). <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.07.010>

Salazar, N., González, S., Nogacka, A. M., Rios-Covián, D., Arboleya, S., Gueimonde, M., & Reyes-Gavilán, C. G. L. (2020). Microbiome: Effects of Ageing and Diet. *Current Issues in Molecular Biology*, 36. <https://doi.org/10.21775/cimb.036.033>

Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Marano, C., Zhang, H., Strauss, R., Johanns, J., Adedokun, O. J., Guzzo, C., Colombel, J. F., Reinisch, W., Gibson, P. R., Collins, J., Järnerot, G., Hibi, T., & Rutgeerts, P. (2014). Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 146(1). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.05.048>

Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., Feagan, B. G., Reinisch, W., Olson, A., Johanss, J., Lu, J., Horgan, K., Rachmilewitz, D., Hanauer, S. B., Lichtenstein, G. R., de Villiers, W. J., Present, D., Sands, B. E., & Colombel, J. F. (2009). Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology*, 137(4). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.061>

Sands, B. E. (2015). Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 149(5). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.003>

Sarlos, P., Kovesdi, E., Magyari, L., Banfai, Z., Szabo, A., Javorhazy, A., & Meleg, B. (2014). Genetic update on inflammatory factors in ulcerative colitis: Review of the current literature. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 5(3). <https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i3.304>

Satsangi, J., Silverberg, M. S., Vermeire, S., & Colombel, J. F. (2006). The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 55(6). <https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909>

Segal, J. P., LeBlanc, J.-F., & Hart, A. L. (2021). Ulcerative colitis: an update. *Clinical Medicine*, 21(2), 135.

Schroeder, K. W., Tremaine, W. J., & Ilstrup, D. M. (1987). Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *The New England Journal of Medicine*, 317(26). <https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172603>

Scotiniotis, I., Rubesin, S. E., & Ginsberg, G. G. (1999). Imaging modalities in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 28(2). [https://doi.org/10.1016/s0889-8553\(05\)70062-5](https://doi.org/10.1016/s0889-8553(05)70062-5)

Sehgal, R., & Koltun, W. A. (2010). Scoring systems in inflammatory bowel disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 4(4). <https://doi.org/10.1586/egh.10.40>

Selby, W. (1997). The natural history of ulcerative colitis. *Bailliere's Clinical Gastroenterology*, 11(1). [https://doi.org/10.1016/s0950-3528\(97\)90053-1](https://doi.org/10.1016/s0950-3528(97)90053-1)

Seyedian, S. S., Nokhostin, F., & Malamir, M. D. (2019). A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of Medicine and Life*, 12(2), 113.

Shah, S. C., Colombel, J. F., Sands, B. E., & Narula, N. (2016). Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 14(9). <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.01.015>

Shapiro, J. M., Subedi, S., & LeLeiko, N. S. (2016). Inflammatory Bowel Disease. *Pediatrics in Review / American Academy of Pediatrics*, 37(8). <https://doi.org/10.1542/pir.2015-0110>

Shaw, S. Y., Blanchard, J. F., & Bernstein, C. N. (2010). Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 105(12). <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.398>

Shen, Z. H., Zhu, C. X., Quan, Y. S., Yang, Z. Y., Wu, S., Luo, W. W., Tan, B., & Wang, X. Y. (2018). Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 24(1). <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i1.5>

Silverberg, M. S., Satsangi, J., Ahmad, T., Arnott, I. D., Bernstein, C. N., Brant, S. R., Caprilli, R., Colombel, J. F., Gasche, C., Geboes, K., Jewell, D. P., Karban, A., Loftus, E. V., Peña, A. S., Riddell, R. H., Sachar, D. B., Schreiber, S., Steinhart, A. H., Targan, S. R., ... Warren, B. F. (2005). 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. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien de Gastroenterologie*, 19 Suppl A. <https://doi.org/10.1155/2005/269076>

Solem, C. A., Loftus, E. V., Tremaine, W. J., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., & Sandborn, W. J. (2005). Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 11(8). <https://doi.org/10.1097/01.mib.0000173271.18319.53>

Spiceland, C. M., & Lodhia, N. (2018). Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 24(35). <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i35.4014>

Subramanian, C. R., & Triadafilopoulos, G. (2016). Care of inflammatory bowel disease patients in remission. *The Gastroenterology Report*, 4(4), 261.

Teixeira, F. V., Hosne, R. S., & Sobrado, C. W. (2015). Management of ulcerative colitis: a clinical update. *Journal of Coloproctology (Rio de Janeiro)*, 35(4), 230–237.

Travis, S. P., Farrant, J. M., Ricketts, C., Nolan, D. J., Mortensen, N. M., Kettlewell, M. G., & Jewell, D. P. (1996). Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*, 38(6). <https://doi.org/10.1136/gut.38.6.905>

Tripathi, K., & Feuerstein, J. D. (2019). New developments in ulcerative colitis: latest evidence on management, treatment, and maintenance. *Drugs in Context*, 8. <https://doi.org/10.7573/dic.212572>

Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P. B., Peyrin-Biroulet, L., & Colombel, J. F. (2017). Ulcerative colitis. *Lancet*, 389(10080). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2)

Van Assche, G., Dignass, A., Bokemeyer, B., Danese, S., Gionchetti, P., Moser, G., Beaugerie, L., Gomollón, F., Häuser, W., Herrlinger, K., Oldenburg, B., Panes, J.,

- Portela, F., Rogler, G., Stein, J., Tilg, H., Travis, S., & Lindsay, J. O. (2013). Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *Journal of Crohn's & Colitis*, 7(1). <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.005>
- Vavricka, S. R., Schoepfer, A., Scharl, M., Lakatos, P. L., Navarini, A., & Rogler, G. (2015). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(8). <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000392>
- Vermeire, S., Van Assche, G., & Rutgeerts, P. (2004). C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 10(5). <https://doi.org/10.1097/00054725-200409000-00026>
- Vermeire, S., Van Assche, G., & Rutgeerts, P. (2006). Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*, 55(3). <https://doi.org/10.1136/gut.2005.069476>
- Viscido, A., Valvano, M., Stefanelli, G., Capannolo, A., Castellini, C., Onori, E., Ciccone, A., Vernia, F., & Latella, G. (2022). Systematic review and meta-analysis: the advantage of endoscopic Mayo score 0 over 1 in patients with ulcerative colitis. *BMC Gastroenterology*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02157-5>
- Waye, J. D. (1977). The role of colonoscopy in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal Endoscopy*, 23(3). [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(77\)73622-3](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(77)73622-3)
- Yokoyama, K., Kobayashi, K., Mukae, M., Sada, M., & Koizumi, W. (2013). Clinical Study of the Relation between Mucosal Healing and Long-Term Outcomes in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology Research and Practice*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/192794>
- Yoon, J. Y., Park, S. J., Hong, S. P., Kim, T. I., Kim, W. H., & Cheon, J. H. (2014). Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Digestive Diseases and Sciences*, 59(4). <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2907-3>
- Yu, Y. R., & Rodriguez, J. R. (2017). Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Seminars in Pediatric Surgery*, 26(6). <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.10.003>
- Zahn, A., Hinz, U., Karner, M., Ehehalt, R., & Stremmel, W. (2006). Health-related quality of life correlates with clinical and endoscopic activity indexes but not with demographic features in patients with ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 12(11), 1058–1067.

7. EKLER

EK-1: Etik kurul kararı



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu



Sayı : E-71522473-050.01.04-216277
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru
Dosyası

31.01.2023

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mukaddes TOZLU

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 16.01.2023 tarih ve 38 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Ülseratif Kolitte Endoskopik Remisyonun Prognoz Üzerine Etkisi**" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ
Etik Kurulu Başkanı

