T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

DR. SİNEM CENGİZ
UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

DR. SİNEM CENGİZ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. GÖKSEL BENGİ

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ ii
KISALTMALAR DİZİNİ iii
TEŞEKKÜR iv
ÖZET v
SUMMARY vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 4
2.1 İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları 4
2.1.1. Epidemiyoloji 4
2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez 6
2.1.3. Patoloji 8
2.1.4. Klinik 10
2.1.4.1 Ülseratif Kolit Kliniği 10
2.1.4.2 Crohn Hastalığının Kliniği 13
2.1.7. İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Tanı 16
2.1.8 İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Tedavi 18
2.1.8.1 Medikal Tedaviler 18
2.1.8.2 Cerrahi Tedaviler 29
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 30
3.1. Araştırmanın Tipi 30
3.2. Etik Kurul Onayı 30
3.3 Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı 30
3.4 Araştırmanın Evreni, Örneklemi ve Çalışma Grupları 30
3.5 Veri Toplama Araçları ve Çalışma Materyali 30
3.6 Değişkenlerin Sınıflandırılması 30
3.7 İstatistiksel Analiz 32
4. BULGULAR 33
4.1 İnflamatuar Bağırsak Hastalığı Tanılı Hastaların Demografik ve Epidemiyolojik Özellikleri 33
4.2 İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarının Risk Faktörleri 35
4.3 İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Manifestasyonlar 36
4.4 İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Manifestasyonu Etkileyen Faktörler 37
4.5 İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Tedavi 39
4.6 Biyolojik Ajan Kullanımını Etkileyen Faktörler 40
4.7 Crohn Hastalığının Gidişatını Etkileyen Faktörler 42
5. TARTIŞMA 45
6. SONUÇLAR 55
7. KAYNAKLAR 56

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 Ülseratif Kolitin Dağılımı

Tablo 2.2 Mayo Skorlaması

Tablo 2.3 ÜK'nin klinik, laboratuvar, endoskopik, histolojik özellikleri

Tablo 2.4 Crohn Hastalığının sınıflandırılması - Montreal Klasifikasyonu

Tablo 2.5 Harvey-Bradshaw İndeksi

Tablo 2.6 Crohn Hastalığının klinik, laboratuvar, endoskopik, histolojik özellikleri

Tablo 4.1 İnflamatuar Bağırsak Hastalığı Tanılı Hastaların Demografik ve Epidemiyolojik Özellikleri

Tablo 4.2 İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarının Risk Faktörleri

Tablo 4.3 İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Tutulumlar

Tablo 4.4 İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Tutulumu Etkileyen Faktörler

Tablo 4.5 İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Tedavi

Tablo 4.6 Biyolojik Ajan Kullanımını Etkileyen Faktörler

Tablo 4.7 Crohn Hastalığının Gidişatını Etkileyen Faktörler

KISALTMALAR DİZİNİ

AS	Ankilozan Spondilit
ASCA	Saccharomyces cerevisiae antikoru
AZA	Azatiyoprin
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CH	Crohn Hastalığı
CRP	C Reaktif Protein
DM	Diabetes Mellitus
ECCO	Europian Crohn's and Colitis Organization
EİM	Ekstraintestinal manifestasyon
Hb	Hemoglobin
HLA-B27	İnsan lökosit antijen B27
HT	Hipertansiyon
Htc	Hematokrit
IL	İnterlökin
İBH	İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
İV	İntravenöz
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LCFA	Uzun zincirli yağ asitleri
MAdCAM-1	Mukozal vasküler addressin hücre adezyon molekülü
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTX	Metotreksat
NSAİİ	Non-steroid antiinflamatuar ilaç
p-ANCA	Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor
PUFA	Poliansatüre yağ asitleri
SCFA	Kısa zincirli yağ asitleri
SpA	Spondiloartritler
Th17	T helper 17
TNF	Tümör Nekroz Faktör
ÜK	Ülseratif Kolit
5-ASA	5-Aminosalisilik Asit (5 ASA)
6-MP	6-Merkaptopürin
%	Yüzde

TEŞEKKÜR

Akademik anlamda ve yaşamın her alanında örnek aldığım tez danışmanım Doç. Dr. Göksel Bengi hocama tez çalışmam boyunca gösterdiği destek için en içten saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Başta Gastroenteroloji Bilim Dalı başkanımız, değerli hocamız Prof. Dr. Hale Akpınar olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca sağladıkları katkılar için bütün hocalarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Birlikte çalıştığım tüm asistan hekim arkadaşlarıma, asistanlık sürecim boyunca her türlü soruma ve sorunuma koşan, mesleki eğitim sürecimde bilgisini ve deneyimini benimle paylaşan, bugünlere gelmemde en büyük payı olan insanlardan biri olan dostum Dr. Burcu Çoban'a, mesleki başarısı ve akıl hocalığıyla önümü açan, bakış açımı genişleten dostum Dr. Merve Özkan'a, tez çalışması sürecimde desteklerini esirgemeyen dostum Dr. Yazgülü Cansu Özkan'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Hayatımın her anında bana en büyük desteği vermiş olan anneme, babama ve ablama sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr. Sinem Cengiz
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı 35340 İnciraltı/İZMİR

ÖZET

Giriş: İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları, son yıllarda ülkemizde ve dünyada görülme sıklığında artış olan, önemli gastrointestinal sistem hastalıklarıdır. Türkiye'de uzun zamandır İBH ile ilgili epidemiyolojik ve demografik bir çalışma yapılmamıştır. Amaçlarımız; tek merkez olarak yoğun hasta havuzumuzdan ülke profili çıkarabilmek, hastalıkla ilgili risk faktörlerini değerlendirerek bu faktörlerin yıllar içerisinde değişkenlik gösterip göstermediğine bakmak, ekstraintestinal manifestasyonların hangi hastalarda daha sık görüldüğünü inceleyerek risk faktörlerini belirlemek, kendi hastalarımızda biyolojik ajan kullanımını öngördürecek faktör olup olmadığına bakmak, takip ve tedavi seçimlerini değerlendirerek tedavi modifikasyonu açısından literatüre fayda sağlamak, hastalığın olumsuz gidişatını etkileyen faktörleri belirleyerek hastalığa bağlı komplikasyonları azaltmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif, kesitsel bir kohort çalışmasıdır. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda İBH polikliniğine başvurmuş olan Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı tanıları ile takip edilen tüm 18 yaş üstü, verilerine erişilebilen 756 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik ve klinik verileri, ekstraintestinal tutulumları, hastalığın tutulum yeri, hastalık gidişatı, almakta olduğu tedaviler retrospektif olarak kaydedilmiş, Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı başlıkları altında, elde edilen veriler karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda ÜK tanılı 369 hasta, CH tanılı 387 hasta bulunmaktadır. ÜK tanılı hastaların %49,9'u erkek, %50,1'i kadın hastalardan oluşurken, CH tanılı hastaların %55,8'i erkek, 44,2'si kadın hastalardan oluşmaktadır. Hastaların ortalama yaşı ÜK'li hastalarda 49,8±15,8 iken, CH'li hastalarda 49,5±14,8'dir. Sigara kullanımının ve tanıdan önce apendektomi öyküsünün CH'li hastalarda ÜK'li hastalardan daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Otoimmün/Romatolojik hastalıklar ve EİM, CH'li hastalarda ÜK'li hastalardan

daha fazla görülmüştür (p<0,001). EİM'si olan hastaların ortalama hastalık süresinin EİM'si olmayan hastalardan daha fazla olduğu görülmüştür (p<0,001). İBH ile ilişkili komplikasyonlara bağlı operasyon öyküsü, EİM'si olan hastalarda, EİM'si olmayan hastalardan daha fazla görülmüştür (p<0,001). Biyolojik ajan kullanımı CH'li hastalarda ÜK'li hastalardan daha fazladır (p<0,001). Biyolojik ajan kullanan hastaların ortalama yaşı ve tanı yaşı, biyolojik ajan kullanmayan hastalardan daha gençtir (p<0,001). Biyolojik ajan kullanan hastalarda sigara kullanımı öyküsü, biyolojik ajan kullanmayan hastalardan daha fazladır (p=0,02). Biyolojik ajan kullanan hastalarda EİM ve hastalığa bağlı operasyon öyküsü, biyolojik ajan kullanmayan hastalardan daha fazladır (p<0,001). Fistülizan/striktüran CH'li hastaların ortalama tanı yaşı non fistülizan/non striktüran hastalara göre daha genç, hastalık süresi daha uzundur (p<0,001). Fistülizan/striktüran CH'li hastaların %50,9'u ileokolonik, %38,6'sı ileal, %19,5'i kolonik tutulumludur.

Sonuç: Çalışmamızda İBH gelişiminde risk faktörü olarak bulunan bulgular; sigara kullanımı ve tanıdan önce apendektomi öyküsünün varlığıdır. EİM gelişiminde önemli rolü olan risk faktörleri; CH tanılı olmak, ortalama hastalık süresinin uzunluğu, Otoimmün/Romatolojik hastalıkların varlığı, İBH ile ilişkili komplikasyonlara bağlı operasyon öyküsünün bulunmasıdır. Biyolojik ajan kullanımında önemli rolü olan risk faktörleri; CH tanılı olmak, hastaların ortalama yaşı ve ortalama tanı yaşının genç olması, EİM ve Otoimmün/Romatolojik hastalıkların varlığı, İBH ile ilişkili komplikasyonlara bağlı operasyon öyküsünün bulunması, sigara kullanım öyküsünün bulunmasıdır. CH'nin gidişatında, fistülizan/striktüran hastalık gelişiminde önemli rolü olan risk faktörleri; hastaların ortalama tanı yaşının genç, ortalama hastalık süresinin ise daha uzun olması, ileokolonik tutulumlu olmasıdır.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı, Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı, Epidemiyoloji, Risk Faktörleri, Biyolojik Ajanlar, Ekstraintestinal Manifestasyon

EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Dr. Sinem Cengiz

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Department of Gastroenterology 35340 İnciraltı/İZMİR

SUMMARY

Introduction: Inflammatory Bowel Diseases are important gastrointestinal system diseases, which have an increased incidence in our country and in the world in recent years. There has been none epidemiological and demographic study on IBD in Turkey for a long time. Our aims are; To be able to draw a country profile from our intensive patient pool as a single center, to evaluate the risk factors related to the disease and to see if these factors have changed over the years, to determine the risk factors by examining which patients have extraintestinal manifestations more frequently, to determine whether there is a factor that will predict the use of biological agents in our own patients, follow-up and treatment, to benefit the literature in terms of treatment modification by evaluating the treatment choices and to reduce the complications related to the disease by determining the factors affecting the negative trends of the disease.

Materials and Methods: Our study is a retrospective, cross-sectional cohort study. All 756 patients over the age of 18, whose data can be accessed, who were followed up with the diagnoses of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease, who applied to the IBD outpatient clinic of Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Gastroenterology were included. Demographic and clinical data of the patients, extraintestinal involvement, location of the disease, disease course, treatments were recorded retrospectively, and the data obtained under the titles of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease were compared.

Results: In our study, there were 369 patients with a diagnosis of UC and 387 patients with a diagnosis of CD. 49.9% of the patients with UC were male and 50.1% were female, 55.8% of the patients with CD were male and 44.2% were female. The mean age of the patients was 49.8±15.8 in patients with UC and 49.5±14.8 in patients with CD. It was observed that smoking and the history of appendectomy before diagnosis were higher in patients with CD

than in patients with UC ($p<0.001$). Autoimmune/rheumatologic diseases and extraintestinal manifestations were more common in patients with CD than patients with UC ($p<0.001$). It was observed that the mean disease duration of patients with EIM was longer than patients without EIM ($p<0.001$). The history of surgery due to complications related to IBD was more common in patients with EIM than in patients without EIM ($p<0.001$). The use of biologic agents is higher in patients with CD than in patients with UC ($p<0.001$). The mean age and age of diagnosis of patients using biologic agents were younger than patients not using biologic agents ($p<0.001$). The history of smoking was higher in patients using biologic agents than in patients not using biologic agents ($p=0.02$). Patients using biologic agents had more EIM and history of surgery related to the disease than patients who did not use biologic agents ($p<0.001$). The mean age at diagnosis of patients with fistulizing/stricturing CD is younger and the disease duration is longer than non-fistulizing/non-stricturing patients ($p<0.001$). 50.9% of patients with fistulizing/stricturing CD have ileocolonic, 38.6% ileal, 19.5% colonic involvement.

Conclusion: Findings found in our study as a risk factor for the development of IBD; smoking and the presence of a history of appendectomy before diagnosis. Risk factors that have an important role in the development of EIM; Being diagnosed with CD, length of mean disease duration, presence of autoimmune/rheumatological diseases, and history of operation due to complications associated with IBD. Risk factors that have an important role in the use of biological agents; Being diagnosed with CD, the mean age and mean age of the patients being young, presence of EIM and autoimmune/rheumatological diseases, having history of operation due to complications related to IBD, and a history of smoking. Risk factors that play an important role in the course of CD and in the development of fistulizing/stricturing disease are; the mean age at diagnosis of patients to be younger and the mean disease duration to be longer, to have ileocolonic involvement.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, Epidemiology, Risk Factors, Biological Agents, Extraintestinal Manifestation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları, dünyanın birçok yerinde bireyleri etkileyen, çok çeşitli klinik bulguları olan hastalıklardır. Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı ve İndetermine Kolit hastalıklarını içerir (1). İnflamatuar bağırsak hastalıklarının belirgin özelliği; nüks ve remisyonlarla karakterize, kronik sistemik inflamatuar bir hastalık olmasıdır (2).

Son birkaç dekatta İBH tanısı alan hastaların görülme sıklığında global bir yükseliş mevcuttur (3). Dünya genelinde İBH'den etkilenen bireylerin sayısı 1990'da 3,7 milyonken, 2017'de 6,8 milyona yükselmiştir (4). İBH insidans ve prevalansı, etnik yapılar, sosyoekonomik durumlar, yaş ve cinsiyet ile farklılıklar gösterir. ÜK insidansı Kuzey Avrupa'da her 100.000 kişide 11.4, Güney Avrupa'da her 100.000 kişide 8'dir. CH insidansı Kuzey Avrupa'da her 100.000 kişide 6.3, Güney Avrupa'da her 100.000 kişide 3.6'dır. Benzer trendler Amerika ve Kanada'da da görülmektedir. Ülkemizde Buran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İBH insidansı ÜK için her 100.000 kişide 2.6 ve CH için 100.000 kişide 1.4 olarak bildirilmiştir (5).

Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit en sık geç adölesan ve erken erişkin çağda tanı alır; ancak hastalar her yaşta tanı alabilir (6). Hem Ülseratif Kolit hem de Crohn Hastalığı, 50 ile 70 yaş arasındaki bireylerde meydana gelen ikinci, daha küçük bir pik ile bimodal bir yaş dağılımına sahiptir (7,8).

İBH ile ilişkilendirilen bazı çevresel risk faktörleri şöyledir: sigara içme, hijyen hipotezi, mikroorganizmalar, apendektomi, ilaçlar, beslenme ve stres (9). Sigara, ÜK ve CH'de farklı etkileri olan, İBH için önemli bir çevresel faktördür. Hiç sigara içmemek ve eskiden sigara içmek ÜK riskini artırırken, sigara içmek CH'nin seyrini şiddetlendirir (10). Oral kontraseptifler ve NSAİİ'ler hastalığın alevlenmesine neden olma potansiyeline sahip olduğu düşünülen, sıklıkla kullanılan ilaçlardandır (11–13). Apendektominin ÜK ve CH gelişiminde risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, apendektomili bireylerde ÜK ve CH gelişme riskinin ve insidansının, apendektomili olmayan bireylere göre daha fazla olduğu görülmüştür (14). İBH gelişiminde bir diğer önemli risk faktörü aile öyküsüdür. Gelişmiş ülkelerde İBH'nin ailesel prevalansına ilişkin yapılan epidemiyolojik çalışmalar, aile öyküsüyle İBH arasında güçlü ve anlamlı bir ilişki olduğunu saptamıştır. Aile öyküsü pozitif olan ailelerde İBH prevalansı %5,5 ile %22,5 arasında değişmektedir (15).

İBH'li hastalarda ekstraintestinal manifestasyonlar, %6 ila %47 arasında değişen sıklıkta görülmektedir (16). CH'li hastaların %43'ünde ve ÜK'li hastaların %31'inde EİM tespit

edilmiştir (17). EİM'lerin gelişme olasılığı, hastalık süresi ile ve hali hazırda bir EİM'si olan hastalarda artar. EİM'ler, CH'de ÜK'den daha yaygındır. Çoğu EİM hastalık aktivitesi ile paralel olarak seyreder (18). Ekstraintestinal manifestasyonlar; inflamatuar artropatiler, primer sklerozan kolanjit, eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, üveit, osteoporoz gibi hastalıklardan oluşur (19). İnflamatuar artropatiler İBH'li hastaların %40'ında, cilt bulguları İBH'li hastaların %15'inde, oküler bulgular İBH'li hastaların %2-5'inde, primer sklerozan kolanjit İBH'li hastaların %2-7,5'inde bulunmaktadır (16). Nefrolitiyazis, obstrüktif üropati ve üriner sistemin fistülizasyonu, İBH'li hastaların %6-23'ünde meydana gelen, nispeten yaygın EİM'lerdir (20). Düşük kemik mineral dansitesi ve osteoporoz, İBH'li hastaların %20-50'sinde görülmektedir (18).

CH'nin seyri sırasında hastaların yaklaşık üçte ikisinde komplikasyonlar görülür. CH ile ilişkili ana komplikasyonlar arasında; inflamatuar veya fibrotik darlıkların gelişimi, intraabdominal veya perianal fistüller ve abselerin gelişimi yer alır. Hastalığın seyri boyunca davranış değişikliği ve fistül/striktür komplikasyonların gelişmesi çok yaygındır. Ne yazık ki, immünmodülatörlerin veya biyolojik ajanların yaygın kullanımı hastalığın doğal seyrini değiştirmemiştir. CH'li hastaların çoğunda, komplikasyonların gelişmesi nedeniyle uzun vadede ameliyat gerekir. Bu nedenle, bağırsak komplikasyonlarına ilerleme riski daha yüksek olan hastaları tahmin etmek ve erken mukozal iyileşme sağlayarak doğal seyri değiştirme potansiyeline sahip biyolojik ajanlar ve immünmodülatörler ile erken agresif kombinasyon tedavisine başlamak çok önemlidir. Perianal hastalık varlığı ve sigara kullanımı, CH'de bağırsak komplikasyonlarının gelişimi için risk faktörüdür. Sigarayı bırakmak, hastalığın seyrini değiştirmek için büyük önem taşımaktadır (21).

İBH'nin tedavisindeki en önemli ilerleme, anti-TNF ajanların kullanıma girmesi ve ardından bunu diğer biyolojik tedavilerin takip etmesiyle gerçekleşmiştir. Önceden konvansiyonel tedaviler olan 5-aminosalisilatlar ve kortikosteroidler ile tedaviye yanıtsız hastalar için kullanılan immünsüpresif ve biyolojik tedaviler, günümüzde, İBH'nin doğal seyrini değiştirmek için daha erken dönemlerde kullanılmaya başlanmıştır (22). En sık kullanılan Anti-TNF ajanlar: İnfliksimab, Adalimumab, Sertolizumab Pegol iken; Anti-integrin ajan Vedolizumab, IL-12 ve IL-23 inhibitörü Ustekinumab'tır. Bu ilaçlar klinik, biyokimyasal ve endoskopik remisyon sağlamayı, dolayısıyla sistemik steroid, hastaneye yatış ve ameliyat ihtiyacını azaltmayı amaçlar (23). Biyolojik ajanları kullanma kararı, hastalığın tutulum yerine, davranışına ve prognostik özelliklerine göre verilir. Standart tedaviye yanıtsız orta

şiddetli hastalıkta ve indüksiyon tedavisi olarak şiddetli hastalıkta tercih edilirler. Kötü prognozla ilişkili faktörleri olanlarda hastalık ağır seyretmekte olup erken dönemde biyolojik ilaçların kullanılması önerilir. Kötü prognoz ile ilişkili özellikler arasında; genç yaş (40 yaş altı), CH'de yaygın ince bağırsak tutulumu, ÜK'de yaygın tutulum, ikiden fazla sayıda steroid tedavisi ile indüksiyon ihtiyacı, perianal hastalık, hastaneye yatırılmış olmak, immünmodülator ilaç kullanmış olmak, tanıdan sonraki 5 yıl içinde cerrahi tedavi almış olmak sayılmaktadır (24).

Bu retrospektif çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri İnflamatuar Bağırsak Hastalığı (Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı) tanılı hastalarda demografik verileri, risk faktörlerini, ekstraintestinal tutulumları, hastalık gidişatını, biyolojik ajan kullanımını öngördürecek faktörlerin analizini değerlendirdik. Türkiye'de uzun zamandır İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları ile ilgili epidemiyolojik ve demografik bir çalışma yapılmamıştır. Dolayısıyla güncel Türkiye verilerini bilmemekle birlikte, amaçlarımız tek merkez olarak yoğun hasta havuzumuzdan ülke profili çıkarabilmek, hastalıkla ilgili risk faktörlerini değerlendirerek bu faktörlerin yıllar içerisinde değişkenlik gösterip göstermediğine bakmak, ekstraintestinal manifestasyonların hangi hastalarda daha sık görüldüğünü inceleyerek risk faktörlerini belirlemek, kendi hastalarımızda biyolojik ajan kullanımını öngördürecek faktör olup olmadığına bakmak, takip ve tedavi seçimlerini değerlendirerek tedavi modifikasyonu açısından literatüre fayda sağlamak, hastalığın olumsuz gidişatını etkileyen faktörleri belirleyerek hastalığa bağlı komplikasyonları azaltmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları

İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları, dünyanın birçok yerinde bireyleri etkileyen, çok çeşitli klinik bulguları olan hastalıklardır. İnflamatuar bağırsak hastalığı genel terimi altına giren Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı ve her ikisinin arasında yer alan İndetermine Kolitin ortak özelliği, karın ağrısı, ishal ve kanlı dışkılama semptomlarını içermesidir (25).

İnflamatuar bağırsak hastalıklarının ayırt edici özelliği, bağırsak mukozasının kronik, kontrolsüz iltihabı ile seyretmesidir. Tanı, mimari bozulmanın (örneğin, transmural veya yüzeysel yamalı granülomatöz infiltrasyon) ve/veya akut inflamatuar hücrelerin varlığına dayanır (26).

ÜK'ye kolon mukozasının ve submukozanın sürekli iltihaplanması neden olurken, CH'de iltihaplanma tam kalınlıkta, atlamalıdır ve ağızdan anüse kadar tüm sindirim sistemini etkileyebilir. İBH'lere genellikle ekstraintestinal belirtiler eşlik eder. Bunlar hemen hemen her sistemi etkileyebilir, bu nedenle İBH'li hastalarda artan morbiditeye katkıda bulunurlar (27).

2.1.1. Epidemiyoloji

İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları, çevresel risk faktörlerine maruz kalan, genetik olarak duyarlı bireylerde gastrointestinal sistemin kronik inflamasyonu ile karakterize edilir (28,29).

İBH prevalansı, coğrafi bölgelere göre değişiklikler göstermekle birlikte küresel olarak artmaktadır. Dünya genelinde İBH'den etkilenen bireylerin sayısı 1990'da 3.7 milyonken, 2017'de 6.8 milyona yükselmiştir (4).

İBH'nin epidemiyolojisinde tüm dünyada, hem coğrafi bölgeler içinde hem coğrafi bölgeler arasında hatırı sayılır derecede çeşitlilikler gözlenmiştir. İBH'nin ulusların sanayileşmesiyle ilişkili olduğu düşünülmekte olup, en sık insidans ve prevalans Kuzey Amerika ve Avrupa'da görülmektedir (30,31).

Kuzey bölgelerde Güney enlemlerine kıyasla hem Crohn hastalığı hem de Ülseratif Kolit insidans oranlarının daha yüksek olduğu görünmektedir. Avrupa'da en yüksek oran İskandinav ülkelerindeyken, en düşük oran Akdeniz Bölgesi ülkelerindedir (32). Bu eğilim, daha az güneş ışığı ve D vitamini maruziyetinin İBH risk faktörlerinden biri olması ile ilgili olabilir (33,34).

ÜK insidansı Kuzey Avrupa'da her 100.000 kişide 11.4, Güney Avrupa'da her 100.000 kişide 8'dir. CH insidansı Kuzey Avrupa'da her 100.000 kişide 6.3, Güney Avrupa'da her 100.000 kişide 3.6'dır. Benzer trendler Amerika ve Kanada'da da görülmektedir. Ülkemizde Buran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İBH insidansı ÜK için her 100.000 kişide 2.6 ve CH için 100.000 kişide 1.4 olarak bildirilmiştir (5).

Son çalışmalar, Asya'da İBH artışı olduğunu göstermektedir. Kore'de CH insidansı 100.000'de 0'dan 1.3'e, ÜK insidansı 100.000'de 0.3'ten 3.1'e yükselmiştir. İBH 30 yıl önce Asya kıtasında nerdeyse hiç bulunmazken, artık görülmeye başlaması, çevresel değişiklikler, yaşam tarzı ve diyet değişiklikleri, endüstriyel kirlilik, aşılama, antibiyotiklerin artmış kullanımı ve soğutucu gibi ev ekipmanlarının gelişmesiyle ilgili olabileceği düşünülmektedir (35).

Irksal ve etnik alt gruplara göre dağılımlar, Kafkasyalı ve Askenaz Yahudi kökenli insanlarda diğer kökenlerden gelen bireylere göre daha yüksek İBH oranlarının meydana geldiğini göstermektedir (36,37). İnflamatuar bağırsak hastalıklarının etnik ve ırksal gruplar arasındaki dağılımı dinamikliğini korumaktadır. Geçtiğimiz yıllarda, inflamatuar bağırsak hastalıklarının etnik veya ırksal azınlık gruplarında beyazlara kıyasla daha az sıklıkla meydana geldiği düşünülüyordu. Afrika kökenli Amerikalılarda ve gelişmiş ülkelere göç eden ikinci nesil Güney Asyalılarda artan bir insidansla bu boşluk kapanmaktadır (36,38).

Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit en sık geç adölesan ve erken erişkin çağda tanı alır; ancak hastalar her yaşta tanı alabilir (36). Hem Ülseratif Kolit hem de Crohn Hastalığı, 50 ile 70 yaş arasındaki bireylerde meydana gelen ikinci, daha küçük bir pik ile bimodal bir yaş dağılımına sahiptir (7,8).

Ülseratif Kolit erkeklerde biraz daha fazla görülürken, Crohn Hastalığı kadınlarda daha sık görülmektedir. (Kadın-erkek oranı: ÜK:1:1, Crohn:1.8:1) Her iki hastalık da daha yüksek düzeyli sosyoekonomik gruplarda ortaya çıkmaya meyillidir (7,36).

2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez

Hastalığın patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. İBH'nin ana belirleyicileri genetik yatkınlık, bağırsak florası, yaşam tarzı ve bağışıklık sistemidir (27). İBH'de ekstraintestinal tutulumların patogenezi belirsizdir; ancak genetik faktörlerin ve bağışıklık sisteminin rol oynadığı düşünülmektedir. Gastrointestinal mukoza tarafından tetiklenen immün yanıt, ortak epitoplar nedeniyle ekstraintestinal alanları etkileyebilir. Böylece, transloke bakteriler, bakteriyel veya eklem ve cilt epitopları arasında ayrım yapamayan adaptif bir bağışıklık tepkisini tetikleyecektir (39).

Sağlıklı insanlarda, potansiyel bir patojene tepki olarak bağırsak iltihaplanır, ardından patojen bağırsaktan yok edildiğinde tolerans durumuna geri döner. Bununla birlikte, inflamatuar bağırsak hastalığı olan bireylerde inflamasyon down-regüle edilemediği için mukozal bağışıklık sistemi kronik olarak aktif kalır ve bağırsak kronik olarak iltihaplı kalır (40).

Yapılan çalışmalarda, genetik duyarlılığın önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Örneğin, CH'deki ekstraintestinal tutulumlar HLA-A2, HLA-DP1 ve HLA-DQW5 paternlerini sunan hastalarda daha sık görülür. ÜK'de ekstraintestinal tutulumlar HLA-DR103 haplotipi olan hastalarda daha sık bulunur. ÜK'de Primer Sklerozan Kolanjit (PSK) olasılığının artması, özellikle HLA-B8/D33.2 ile ilişkilendirilmiştir (41).

İBH'nin akrabalığı bulunan hastalarda görülme sıklığında artış mevcuttur. Bu iki hastalık (ÜK ve CH) aynı aile içinde görülebilmektedir (42). Birinci derece akrabalarda hastalık prevalansında genel popülasyona göre yaklaşık 10±15 kat artış olduğu görülmüştür (43,44).

CH tanılı hastaların %15'inin İBH tanısı bulunmakta olup ikizlerle yapılan çalışmalar göstermiştir ki monozigot ikizlerde %50 konkordans varken dizigot ikizlerde <%10 konkordans bulunmaktadır (45).

IL-23 yolağında fonksiyon gören genlerin, NK2, NKX2-3, SMAD3, STAT3, ZMIZ1 ve c-REL'i içeren transkripsiyon faktörlerinin ÜK ve CH ile belirgin ilişkili olduğu görülmüştür. CH-predominant bağlantılar NOD2 ve otofajiyi düzenleyen genleri içerir. ÜK'de predominant bağlantı sinyali 6p21 kromozomunda, HLA sınıf 2 genlerinin yanındadır. ÜK-predominant lokusu epitelyal savunma fonksiyonunun düzenlenmesinde de görev alır. IL-23 yolağının fonksiyonunda görev alan genler, aynı zamanda Psöriazis ve Ankilozan Spondilit gibi kronik inflamatuar hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir. İBH ve Çölyak Hastalığı arasında 14 kadar duyarlılık lokusu paylaşılır ve bu da patofizyolojide önemli bir örtüşme olduğunu gösterir (46).

Diğer kronik inflamatuar hastalıklarda olduğu gibi, İBH'de de çevresel faktörlerin önemli bir rol oynadığına dair birçok kanıt mevcuttur (11,47,48). Kentsel bir çevrede yaşamak, İBH için doğrulanmış bir risk faktörüdür. İBH'ye sebep olan veya İBH'yi etkileyen çevresel faktörlerin araştırılması önemlidir; çünkü genetik faktörlerin aksine bu faktörler değiştirilebilir veya en azından modüle edilebilir. Çevresel olarak tetiklenen hastalık ataklarının önlenmesi, İBH hastaları için en uygunu olacaktır (49).

Muhtemelen en çok araştırılmış olan çevresel faktör sigaradır. Sigara, ÜK ve CH'de farklı etkileri olan, İBH için önemli bir çevresel faktördür. Hiç sigara içmemek ve eskiden sigara içmek ÜK riskini artırırken, sigara içmek CH'nin seyrini şiddetlendirir (10).

Diyet ve yiyeceklerdeki katkı maddeleri, inflamatuar bağırsak hastalıklarının klinik prezentasyonu veya inflamatuar atak riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (50,51). Diyet mikrobiyata bileşimi aracılığıyla hastalığın etkilerine aracılık edebilir (49).

Oral kontraseptifler ve NSAİİ'ler hastalığın alevlenmesine neden olma potansiyeline sahip olduğu düşünülen, sıklıkla kullanılan ilaçlardandır (11–13).

Titanyum dioksit veya emülgatörler, intestinal bağırsak fonksiyonunu bozarak, normalde mukozal mukus tabakası tarafından korunan intestinal epitelyal hücreler ile bakterilerin etkileşim kurmasına izin vermeleri nedeniyle hastalığın seyrine katkıda bulunabilirler (50,52).

Kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar), patojenik bakterilere direnç için uygun koşullar yaratır ve koliti önler, böylece bağırsak homeostazının korunmasına katkıda bulunur. İBH ve Psöriatik artritli hastalarda daha düşük SCFA seviyeleri bulunmuştur. Uzun zincirli yağ asitleri (LCFA'lar) İBH ile karşıt bir ilişkiye sahiptir. Ekonomik gelişmeyle birlikte, İBH'nin morbiditesi, yeme alışkanlıklarına (uzun zincirli çoklu doymamış omega-6/omega-3 yağ asitleri (PUFA'lar) ve bol miktarda doymuş yağ) bağlı olarak önemli bir artış göstermiştir. Epidemiyolojik ilişkinin ötesinde, LCFA'lar hem büyük lezyon hem de histopatolojik değişiklik üzerinde, bağırsak hasarını modüle etmede rol oynar (53).

Apendektominin ÜK ve CH gelişiminde risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, apendektomili bireylerde ÜK ve CH gelişme riskinin ve insidansının, apendektomili olmayan bireylere göre daha fazla olduğu görülmüştür (14).

2.1.3. Patoloji

Crohn Hastalığı, gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü içeren transmural inflamasyon ile karakterize edilirken, Ülseratif Kolit, tipik olarak rektum ve kolonun diğer kısımlarının mukozal inflamasyonu ile karakterize edilir (54).

ÜK kolonik mukoza ile sınırlı, yaygın (bitişik ve simetrik) inflamasyon ile karakterizedir. Genel olarak, rezeke edilen numune, ülserasyonlu veya ülserasyonsuz yaygın mukozal granülerite, ödem ve eritem gösterecektir. Bu mukozal değişiklikler, rektum ve proksimal kolonun değişken uzunlukta tutulumunu içerir (55). Ülseratif kolitte isimlendirme kolonun tutulum lokalizasyonuna göre yapılmaktadır. Rektuma sınırlı tutuluma proktit, orta sigmoid kolonun dahil olduğu tutuluma distal kolit veya proktosigmoidit, splenik fleksuraya kadar olan kolonun tutulumuna sol taraflı ülseratif kolit, transvers kolon dahil tutuluma genişletilmiş sol kolit, tüm kolonun tutulumuna ise pankolit denilmektedir. Pankolitte hastaların yaklaşık %10-20'sinde backwash ileit olarak adlandırılan terminal ileumun 1-2 cm'lik kısmının tutulumu görülebilmektedir (56).

Bağırsak duvarı, transmural inflamasyon olmadan normal kalınlığını korur ve yağ sargısı, darlık veya fistül traktı bulunmaz. Uzun süredir devam eden ve ağır vakalarda, distal kolonda "arnavut kaldırımı" görüntüsü ve hafif diffüz daralma olabilir. Uzun süreli hastalıkta, sesil, saplı veya filiform konfigürasyonda mukoza polipleri de görülebilir (55).

Ülseratif Kolit genellikle kronik mukozal hasarın özelliklerinin eşlik ettiği, aktif inflamasyon varlığına işaret eden kronik aktif kolitin histolojik paternini sergiler. Aktivite nötrofil aracılı epitelyal hasar varlığıyla tanımlanır. Nötrofilin kript epitelini infiltre etmesiyle kriptit, kript lümeninin nötrofiller ile kaplanması ile kript abseleri, diffüz eritem, ödem ve birçok inflamatuar polip, rektum, sol kolon, transvers kolon ve hepatik fleksürde görülmektedir. Sağ kolon ve terminal ileum normaldir veya yüzey epiteli mukozal ülseri eşlik ederek veya ülser olmaksızın infiltre olabilir. Kroniklik kriptlerin mimari bozukluğu, bazal lenfoplazmasitozis veya paneth hücresi metaplazisi ile tanımlanır. Mimari bozukluk, kriptlerin kısalması ve dallanması ile prezente olur. Normal mukozada kriptler düzenli yerleşir, muskularis mukozaya dikey olarak dizilir ve kript temelleri muskularis mukozanın üst sınırıyla bağlantılıdır. Bazal lenfoplazmasitozis, kript temelleri ve muskularis mukoza arasında lenfoplazmositik infiltratın varlığına işaret eder. Paneth hücreleri sağ kolonun normal komponentiyken, sol kolondaki varlıkları kronik kript epitelyal hasarına bağlı olan metastatik sürecin göstergesidir. Nadiren pilorik bez metaplazisi de ÜK'de görülebilir. Mikroskopik

olarak, kronik aktif kolitin bu değişiklikleri diffüz ve uniform dağılımlıdır: tutulumu olan kolondan alınan her biyopsi örneği benzer şekilde hasar ve inflamasyonu göstermektedir (55). Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar sindirim kanalının herhangi bir kısmını transmural ve segmental olarak tutan kronik granülomatöz ve inflamatuar bir hastalıktır. CH'deki inflamasyon fibrozis veya fistül formasyonunu tetikleyebilir. En sık terminal ileum(%40) tutulur. Hastaların %5'inde üst gastrointestinal sistem, %25'inde kolon ve %30'unda ince bağırsak ve kolon birlikte tutulmuştur (57). Granülom hastalığın tipik bulgusudur. Granülomlar daha çok submukozal yerleşimli olmakla beraber muskularis propria ve serozada, lenf bezlerinde ve mezenterde de bulunabilen nonkazeifiye lenfoid yapılardır. Nonkazeifiye granülomlar CH'nin en önemli histolojik belirtisidir (58). Nonkazeifiye granülomlar, Crohn'lu hastaların %15-36'sında görülmüştür. Granülomlar submukoza, muskularis propria veya serozada bulunabilir. Ülserler ve aftöz erozyonlardan alınan biyopsiler, yüksek bir granülom tespit oranı sağlayabilir (59). Granülomlar CH için patognomonik değildir ve tüberküloz, bakteriyel ve mantar enfeksiyonları, diversiyon koliti, sarkoidoz (60) ve yabancı cisim reaksiyonunda (primer bağırsak ameliyatı geçiren hastaların sütur hattında) görülebilir. Granülomlar bozulmuş kript veya kript abselerinin yanında olduğunda, genelde psödogranülomlardır ve bu CH lehine bir bulgu değildir. Kronik mukozal inflamasyon içeren ince bağırsak veya kalın bağırsak biyopsi örneklerinde pilorik bez metaplazisi varlığı CH yönünde destekleyici olabilir (61).

2.1.4. Klinik

Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı, dünyanın birçok yerinde bireyleri etkilemektedir. Çeşitli klinik prezentasyonları ve bulguları olan heterojen bozukluklar olarak uzun süredir kabul edilmektedir. İnflamatuar bağırsak hastalığı genel terimi altına giren bu bozukluklar hem ortak hem de benzersiz özelliklere sahip bir dizi hastalığı temsil eder (25).

Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının ilk şikayeti genellikle kronik ishaldir. Kronik ishale kanlı, mukuslu dışkılama da eşlik edebilir. Hastalığın türüne, anatomik lokalizasyonuna, yaygınlığına, biyolojik davranışına ve ekstraintestinal tutulum bulgularının varlığına göre klinik tablo ve semptomlar değişkenlik gösterir (62,63).

2.1.4.1 Ülseratif Kolit Kliniği

Ülseratif kolit (ÜK), kolonun devamlılık gösteren mukozal inflamasyonuna neden olan, rektumu ve kolonun diğer bölümlerini etkileyen, relaps ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuar bir hastalıktır (25). Klinik prezentasyonu kronik ishal, karın ağrısı ve kanlı dışkılamadır. Yakınmalar genellikle yavaş başlangıçlıdır, aralıklarla ortaya çıkar ve şiddeti zamanla artış gösterir. Ancak ilk atak fulminan kanlı diyare şeklinde de olabilir. İnflamatuar artropatiler ve Primer Sklerozan Kolanjit, ÜK'nin en sık görülen ve klinik önem arz eden ekstraintestinal tutulumlarıdır. Diğer ekstraintestinal tutulumlar cildi (eritema nodosum, pyoderma gangrenosum), gözleri (episklerit, üveit) ve kemikleri (osteoporozis) içerir (19).

Ortaya çıkabilecek toksik megakolon, perforasyon ve septisemi gibi komplikasyonların gelişmesi farklı klinik ve bulgular oluşturur. Bağırsak dışı tutulum bulguları ÜK'den yıllar önce ortaya çıkabilir ve bazen kliniğe ilk başvuru nedeni olabilir. Ülkemizde bildirilen çalışmalarda bağırsak dışı tutulum ÜK'de %15, CH'de ise %31 oranında rapor edilmiştir (64). Montreal Klasifikasyonu, hastanın dağılımını göstermektedir. (Tablo 2.1)

Tablo 2.1: Ülseratif Kolitin Dağılımı – Montreal Klasifikasyonu (25)

	Terim	Dağılım	Tanım
Kapsam	E1	Proktit	Rektumla sınırlı tutulum (inflamasyonun proksimal uzanımı, rectosigmoid bileşkenin distalindedir)
	E2	Sol taraflı	Tutulum splenik fleksuranın distaliyle sınırlı (distal kolitin analogu)
	E3	Genişletilmiş	Tutulum splenik fleksuranın proksimaline uzanır, pankolit dahildir
Şiddet	S0		Klinik remisyon
	S1		Hafif ÜK
	S2		Ilımlı ÜK
	S3		Şiddetli ÜK

Klinik hastalık aktivitesi remisyon, hafif, orta ve şiddetli olarak gruplandırılmıştır. (Tablo 2.2) Mayo skoru <2 ise remisyon, 2-4 ise hafif hastalık, >4 ise orta/ılımlı hastalık, >7 ise şiddetli hastalık olarak kabul edilir.

Tablo 2.2 Mayo Skorlaması

Dışkı Sıklığı	0= Normal 1=1-2 dışkılama/gün (normalden fazla) 2=3-4 dışkılama/gün (normalden fazla) 3=>4 dışkılama/gün (normalden fazla)
Rektal Kanama	0= Yok 1= Dışkılamanın yarısından azında görülebilir kan 2= Dışkılamanın yarısında ve yarısından fazlasında görülebilir kan 3= Tek başına kanama olması
Endoskopideki mukozal görünüm	0= Normal veya inaktif hastalık 1= Hafif hastalık (eritem, vasküler paternin azalması, hafif aşınma) 2= Orta/ılımlı hastalık (işaretli eritem, vasküler paternin yokluğu, aşınma, erozyon) 3= Şiddetli hastalık (spontane kanama, ülserasyon)
Doktorun hastalık aktivite yorumu	0= Normal 1= Hafif 2= Orta/ılımlı 3= Şiddetli

ÜK tanısı tıbbi öykü ve klinik değerlendirmeye dayanır ve ardından laboratuvar, radyolojik, endoskopik, histolojik ve serolojik bulgularla doğrulanır. Eşlik eden en önemli bulgular Tablo 2.3'te listelenmiştir.

Tablo 2.3: ÜK'nin klinik, laboratuvar, endoskopik, histolojik özellikleri (19)

	Özellikler
Klinik	Diyare Kanlı dışkılama Karın ağrısı İntestinal enfeksiyonun dışlanması
Laboratuvar	Demir eksikliği anemisi Trombositoz Hipoalbuminemi Antikorlar (ASCA, ANCA) pozitifliği CRP Fekal kalprotektin yüksekliği
Endoskopi	Rektumdan başlayıp kolon proksimaline doğru seyreden, mukozanın diffüz, devamlı bir tutulumu Vasküler paternin kaybı Haustraların kaybı Mukozal erozyonlar ve mukozanın kırılganlığı Mukozanın eritematöz, ödematöz olması Psödopolip varlığı Mukopürülan eksüda
Histoloji	Lamina Propria'da mononükleer inflamasyonun artışı Müsin kaybı Goblet hücresi kaybı Kript distorsiyonu, dallanması ve atrofisi Kript abseleri

Semptomlar ve bulgular hastalığın lokalizasyonu, yaygınlığı ve hastalık aktivitesine bağlıdır. Remisyondaki ÜK'li hastalarda ya hiç klinik belirti olmaz ya da diyare ve karın ağrısı gibi irritabl kolon belirtileri olabilir (65). Ülseratif proktitli hastalarda sistemik semptom sık görülmez, en sık yakınmaları hematokezya, mukuslu dışkılama, anal kanalda duyarlılık ve tenezmdir. Kan dışkı ile karışmış ya da dışkı yüzeyine sıvanmış taze kan şeklindedir. Karın ağrısı nadir görülür. Hastalık rektumun proksimaline ilerledikçe ve aktivitesi şiddetlendikçe semptomlar da şiddetlenir (66). Bu bulgulara ishal ve karın ağrısı gibi sistemik semptomlar eklenebilir. İshal genellikle gece ya da yemeklerden sonra olur. %30 hastada ise kabızlık vardır(67). Kolonun tamamı veya tamamına yakını tutulanlarda ateş, halsizlik, kilo kaybı, eklem ağrısı gibi sistemik bulgular da görülebilir. Fulminan kolite günde 10 ve daha fazla dışkılama, karın ağrısı, distansiyon, yüksek ateş, hipotansiyon gibi semptomlar eşlik eder (66).

ÜK, aralıklı epizotlar veya şiddetli ataklar halinde (hastaların yaklaşık %15'inde) kilo kaybı, ateş, taşikardi, bulantı ve kusma gibi sistemik semptomlarla prezente olabilir (1).

Tromboembolizm ÜK'li hastalarda genel popülasyona göre daha sık görülmektedir; ancak genellikle aktif hastalık ve pankolit ile ilişkilendirilmiştir (68).

ÜK tanılı hastalarda kolorektal kanser riskinin arttığı bilinmektedir. Tanıdan 10 yıl sonra risk %2, 20 yıl sonra %8, 30 yıl sonra %18 artmaktadır. Risk faktörleri; hastalığın süresi, primer sklerozan kolanjit varlığı, ailede kolorektal kanser öyküsü, genç yaşta tanı almaktır (69).

2.1.4.2 Crohn Hastalığının Kliniği

Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar sindirim kanalının herhangi bir kısmını transmural ve segmental olarak tutan kronik granülomatöz ve inflamatuar bir hastalıktır. Tutulum yerine göre ileal, kolonik, ileokolonik olarak sınıflandırılır. En sık terminal ileum tutulur. Ağız, dil, özofagus, mide ve duedonum gibi proksimal gastrointestinal sistem bölümleri ise nadiren tutulur (57). Hastalık tutulum şekline göre ise inflamatuar, fistülizan ve fibrostenozan olarak sınıflandırılır. Crohn Hastalığının en yaygın semptomu kronik ishaldir. Abdominal ağrı sıklıkla sağ alt kadrana lokalizedir ve genellikle yemek sonrası şiddeti artar. Halsizlik, kilo kaybı, anemi, rekürren fistüller, ekstraintestinal tutulumlar (artrit, üveit, cilt lezyonları gibi) hastalığın diğer semptomlarındandır. Bazı hastaların ateş, kilo kaybı veya genç hastalarda büyüme geriliği gibi konstitüsyonel semptomları da görülebilir (70). Kilo kaybı, CH'de ÜK'ye kıyasla daha belirgindir ve gıda alımının azalmasına ve kusmaya bağlı olabilir (71). Ciddi terminal ileum tutulumu veya rezeksiyonunda safra tuzu depolarının boşalması nedeniyle yağ malabsorbsiyonu gelişebilir. Bu durumda ciddi malnutrisyon, pıhtılaşma anormallikleri, osteomalazi ve hipokalsemi gelişir.

Kalabalık popülasyon temelli kohort çalışmaları göstermiştir ki CH'li hastaların %56-81'inde tanı anında inflamatuar hastalık davranışı mevcutken, %5-25'inde striktüran veya penetran hastalık davranışı mevcuttur (6).

Montreal klasifikasyonu ile hastalık yaşı, tutulum yeri, hastalık davranışı sınıflandırılır. (Tablo 2.4)

Tablo 2.4: Crohn Hastalığının sınıflandırılması - Montreal Klasifikasyonu (25)

Tanı Yaşı	A1: ≤16 A2: 17-40 A3:>40
Lokasyon	L1: Terminal İleum L2: Kolonik L3: İleokolonik L4: Üst GİS
Davranış	B1: Non striktüran, non penetran B2: Striktüran B3: Penetran

Klinik hastalık aktivitesi remisyon, hafif, orta ve şiddetli olarak gruplandırılmıştır. (Tablo 2.5) Harvey-Bradshaw indeksi <5 ise remisyon, 5-7 hafif, 8-16 ılımlı, >17 şiddetli olarak değerlendirilir.

Tablo 2.5 Harvey-Bradshaw İndeksi

Genel iyilik hali	0=Çok iyi 1=Hafif etkilenmiş 2=Kötü 3=Çok kötü 4=Berbat
Karın ağrısı	0=Yok 1=Hafif 2=Orta 3=Şiddetli
Abdominal kitle	0=Yok 1=Şüpheli 2=Kesin 3=Belirgin
Komplikasyonların her biri için 1 puan	Artralji, üveit, eritema nodosum, aftöz ülser, pyoderma gangrenosum, anal fissür, yeni fistül, abse

Crohn Hastalığının tanısı tıbbi öykü ve klinik değerlendirmeye dayanır ve ardından laboratuvar, radyolojik, endoskopik, histolojik ve serolojik bulgularla doğrulanır. En önemli tanı kriterleri Tablo 2.6'da listelenmiştir.

Tablo 2.6: Crohn Hastalığının klinik, laboratuvar, endoskopik, histolojik özellikleri

	Özellikler
Klinik	Diyare Kanlı dışkılama Karın ağrısı İntestinal enfeksiyonun dışlanması İnkontinans, noktürnal diyare
Laboratuvar	Demir eksikliği anemisi Trombositoz Hipoalbuminemi CRP Fekal lactoferrin yüksekliği Fekal kalprotektin yüksekliği
Endoskopi	İleokolonoskopi (ayrılmış rektum, ileal inflamasyon, atlamalı lezyonlar, kaldırım taşı manzarası, fissürler ve longitudinal ülserler, striktürler, fistüller)
Histoloji	Fokal kript düzensizliği ile inflamatuar hücre infiltratı (lenfositler, plazma hücreleri) Bağımsız granülomlar

Fistülizan tip hastalıkta fistüller en sık bağırsak ile mesane (enterovezikal), cilt (enterokutanöz), bağırsak (enteroenterik) ve vajina (enterovajinal) arasındadır. Fistül tiplerine göre farklı klinik özellikler görülür. Örneğin enteroenterik fistüller asemptomatiktir ya da palpable kitle oluşturabilir. Enterovezikal fistüller idrarla gaita gelmesi, pnömotüri ve sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ile seyreder. Fistülize olmayan sinüs traktlarında abseler meydana gelebilir. Bu durumda ateş, karın ağrısı ve karında hassasiyet gibi bulgular görülür (72). CH'de yaklaşık 1/3 oranında görülen ve %10 hastanın ilk başvuru yakınması olan perianal fistüller perianal ağrı, anal bölgede akıntı, perirektal abse ve fistülle kendini belli eder (73).

Progresif hastalık için risk faktörü olarak görülen özellikler; genç yaşta tanı almak (74), başlangıçta bağırsağın geniş tutulumu, ileal/ileokolonik genişleme, perianal/şiddetli rektal hastalık ve hastaların penetran veya stenotik hastalık fenotipinde olmasıdır (75). Visseral adipozite artmış penetran hastalık riski için bir marker olabilir (76).

CH'li hastaların %80'i bir noktada hospitalizasyon gereksinimi duymaktadır; ancak tanıdan sonraki yıllarda yıllık hastaneye yatış oranı düşmektedir. CH'deki 10 yıllık major abdominal

cerrahi riski %40-55'tir; ancak son yıllardaki çalışmalar 10 yıllık riskin %30'a gerilemiş olabileceğini göstermektedir. CH'de 5 yıllık semptomatik postoperatif rekürrens oranı yaklaşık %50'dir. Genel nüfusla kıyaslandığında CH'de mortalite hafif olarak artmıştır. Hastaların ölüm sebepleri gastrointestinal hastalık, gastrointestinal kanser, akciğer hastalığı ve akciğer kanseridir. Kolonik tutulumu olan hastalarda kolorektal kanser riski artmıştır. Risk faktörleri; hastalığın süresi, kolonik tutulum varlığı, primer sklerozan kolanjit varlığı, ailede kolorektal kanser öyküsü, kolonik inflamasyonun şiddetidir (70).

2.1.7. İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Tanı

Crohn hastalığının tanısı klinik prezentasyon ve gastrointestinal traktın fokal, asimetrik ve transmural granülomatoz inflamasyonunun endoskopik, radyolojik, histolojik ve patolojik bulguları ile konulur (66,77).

Ülseratif kolit tanısı, hemen hemen her zaman rektumda başlayan sürekli kolonik inflamasyonun tipik semptomları ve endoskopik, radyolojik, histolojik ve patolojik kanıtlar doğrultusunda konulur (78).

Laboratuvar testleri, iki hastalığın da şiddetinin ve komplikasyonlarının değerlendirilmesi için tamamlayıcıdır.

İnflamatuar bağırsak hastalıklarının önde gelen semptomu ishaldir. Dikkatlice alınmış bir öykü etiyoloji hakkında önemli ipuçları verir. Akut başlangıç, hastanın yakınlarında benzer şikayetlerin olması, şüpheli bir bölgeye seyahat, kontamine yiyecek-içecekler, antibiyotik kullanımı, hastanede yatış, ateş gibi bulgular öncelikle enfeksiyöz kolit düşündürür (79).

Hastalar bütüncül bir fizik muayene ile değerlendirilmelidir. Çoğu Crohn hastası, Ülseratif Kolit hastalarının aksine düşük kiloludur. Birçok hasta, halsizlik ve güçsüzlükten yakınır. Artmış kalp hızı ve soluk oral mukoza anemi göstergesidir. Anormal bağırsak sesleri, abdominal hassasiyet ve ağrının varlığı sık fizik muayene bulgularındandır. Sağ alt kadrandaki ağrı, ileal tutulumlu CH'de, sol alt kadran ağrısı sigmoid kolon inflamasyonu olan ÜK'de görülür. Anal bölgenin muayenesinde CH'de perianal fistül, fissür veya abse görülebilir. Cildin ve oral mukozanın muayenesi güncel veya geçmişteki mukokutanöz lezyonlara ait kanıtlar sunabilir (80). Artrit, eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, üveit gibi ekstraintestinal bulguların varlığı İBH'yi düşündürmelidir.

İBH tanısı için spesifik laboratuvar testi yoktur. Lökosit ve trombosit yüksekliği, CRP gibi akut faz reaktanlarının yükselmesi aktif intestinal inflamasyonun varlığını destekler. CH'de

ileokolonik inflamasyon, ince bağırsak tutulumuna göre laboratuvar bulgularıyla daha sık ilişkilendirilmiştir. Uzun süreli inflamasyona maruz kalan hastalar genellikle anemiktir. Bu nedenle Hb ve Htc faydalı parametrelerdir. Mikrositer anemide, demir ve transferrin seviyeleri ve transferrin satürasyonu demir replasman ihtiyacını gösterir. Karaciğer fonksiyon testleri, kolestatik parametrelerle birlikte düzenli olarak görülmelidir. Düşük serum proteini ve albümin, protein kaybı veya malabsorbsiyon olduğunu gösterir. Vitamin veya nadir elementlerin düşüklüğü farklı komplikasyonlara neden olabilir (örneğin: azalmış ileal emilime bağlı B12 eksikliği nedeniyle makrositer anemi veya çinko kaybına bağlı orofasyal egzema ve artropati). Tümör belirteçlerinin görülmesine gerek yoktur. Trombosit sayısına önem verilmelidir; hastaların %1-6'sında tromboembolik komplikasyonlar görülebilir. Dolaşımdaki immün kompleksler ve anti-kardiyolipin antikorlarının varlığına bağlı hiperkoagülasyon da görülebilir (80).

Patojenik bakteri, virüs, parazitler, C. Difficile toksininin dışkı örneğinde incelenmesi, İBH'ın enfeksiyöz kolitten ayırıcı tanısı için önem taşır. Dışkı örneklemesi, hastalığın her relapsında, immunsupresif tedavi başlamadan önce enfeksiyöz koliti dışlamak için yapılmalıdır (80).

Hastalığın ilk semptomlarını gözlemledikten sonra, kesin tanıyı koymak için endoskopi yapılmalıdır.

ÜK'de endoskopik bulgular anal girişten başlar ve distalden proksimale doğru ilerlerken azalan bir inflamasyon mevcuttur. Kesintisiz ve çepeçevre tutulum, tutulmuş alanlarda sağlam mukoza görülmemesi ve atlama alanları olmaması ÜK tanısını destekler. Ödem, eritem, damarsal yapının kaybı, mukozal granülarite, frajil ülserler, psödopolipler ve haustrasyon kaybı ÜK'nin endoskopik bulgularıdır (81). CH'de kaldırım taşı manzarası, aftöz ülserasyonlar, atlamalı tutulum tanıya özgül olan ve ÜK'den ayrımına yardımcı bulgulardır. Rektum tutulumu olmadan kolonun diğer bölgelerinde lezyon olması veya izole terminal ileum tutulumu CH tanısını destekler. CH'de endoskopik inceleme ile fistüller ve darlıklar da değerlendirilir. Kapsül endoskopi tüm ince barsak mukozasının doğrudan görülmesine izin verdiğinden CH'de kullanılır. Ancak ince bağırsak striktürü olan hastalarda kapsül endoskopi kullanılamaz (82).

Fekal kalprotektin değerinin 50 µg/g üzerinde olması aktif hastalık açısından anlamlı kabul edilir. Fekal kalprotektin seviyesinin inflamasyon ile iyi bir korelasyonu vardır, relaps gelişimini öngörür; ancak özgül değildir ve mikroskobik kolit, aktif çölyak, alerjik kolit, enfeksiyöz kolit, NSAİİ kullanımında da artabilir (83).

Abdominal grafi gereksinimi akut batın gibi acil endikasyonlarla sınırlıdır. Akut abdominal ağrıyla gelen hastalarda direkt grafi hâlâ en hızlı tanı prosedürüdür. Perforasyon varlığında intraperitoneal hava varlığını veya ileusta hava sıvı seviyesini gösterebilir. Abdomen BT, direkt grafiyle neredeyse aynı sensitivite ve spesifiteye sahip olmakla birlikte maliyeti daha yüksektir. Son zamanlarda MRG de İBH tanısında popülerleşmiştir. MRG, Crohn hastalığında inflamatuar ve fibrostenotik lezyonları ayırabilir. Non iyonize radyasyon kullanımı hamilelikte ve üreme çağında güvenle kullanılmasını sağlar. Crohn hastalığında MRG enteroklizis, stenozları tespit eder. Transabdominal USG hızla gelişmekte olan bir diğer görüntüleme yöntemidir (80). Endorektal MRG, endoanal USG ve perineal USG, perianal tutulumu olan Crohn hastalarında perianal fistül varlığını gösterir (84).

2.1.8 İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Tedavi

Hastalığın tedavi hedefleri, semptomları azaltmak, hastanın sağlığını iyileştirmek, hastalık semptomlarını tamamen ortadan kaldırmak veya hastalığı onarılmış seviyede tutmak ve cerrahi tedaviden kaçınmaktır (85).

Hastanın klinik semptomlarını dikkatlice inceleyerek ve çeşitli testler yaparak hastalığın şiddeti ve hastalığın tutulum alanları belirlenebilir. Vücudun hangi tedavi türüne nasıl yanıt verdiğini değerlendirmek önemlidir (86).

2.1.8.1 Medikal Tedaviler

Kortikosteroidler, aminosalisilik asit, antibiyotikler, destekleyici ilaçlar ve immünsüpresif ajanlar İBH tedavisinde kullanılan ilaçlardır (87).

Tedavinin amaçları hem remisyonu başlatmak hem de remisyonun devamını sağlamaktır. Sık tercih edilen geleneksel bir yaklaşım olarak, indüksiyonun sağlanması için yeterli zaman olduğu düşünülen ve hastanın yaşamını kısıtlayan semptomların olmadığı durumlarda en az toksik ama yine de görece potent tedavilerden, daha potent ve aynı zamanda daha toksik olabilecek tedaviye çıkılacak şekilde yukarı basamaklandırılmış “step-up” tedavisi kullanılmaktadır. Bununla birlikte hastanın yaşamını kısıtlayan şiddetli hastalık aktivitesinde hem indüksiyon hem de remisyonun devamında geçerli potent tedavilerle yani anti-TNF’ler ile “top-down” yaklaşım uygun olabilir. Agresif bir tedavi yöntemi olan top-down stratejisinde, hastalığın erken döneminde bir anti-TNF ile Azatiyoprin kombinasyonu, kötü prognozu veya hastalığın hızla ilerleyeceğini düşündüren klinik özellikleri olan hastalarda ilk

tedavi olarak başlanmaktadır. Ek olarak bağırsağın yapısal bütünlüğünü bozan inflamatuar darlıklar veya fistül varlığı durumunda ayrıca şiddetli veya kompleks perianal fistül varlığında da ilk seçenek olarak anti-TNF tedavisi verilmelidir. Günümüzdeki yaklaşım ise kötü prognoz kriterlerinin olmadığı durumlarda, istenen yanıtın beklenen zaman süresinde görülmediği durumlarda, tedavi stratejisinin erkenden değiştirildiği "hızlandırılmış step-up" yaklaşımıdır (24).

2.1.8.1.a Aminosalisilik Asit (5-ASA)

Bu ilaçlar, hafif ve orta İBH'li hastalarda en sık kullanılan ilaçlardır. Hafif ile orta dereceli koliti olan hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (88,89).

5-ASA'nın, bir dizi farklı, ancak birbirini dışlamayan anti-inflamatuar etki mekanizması yoluyla kolonik mukoza üzerinde doğrudan bir etki yarattığına inanılmaktadır (90). 5-ASA, peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör-y'ye (PPAR-γ) sentetik bir agonist görevi görür (91). Bu reseptörün ÜK'de görülen inflamasyonda rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca prostaglandin sentezini (siklooksijenazın inhibisyonu yoluyla), kemotaktik lökotrien sentezini (lipoksijenazın inhibisyonu yoluyla) (92), interlökin-1 (IL-1) sentezi (93), tümör nekroz faktörü (TNF) alfa (94) ve IL-1(95) ile nükleer faktör kappa B (NF-κB) aktivasyonu ve oksidatif stres tarafından indüklenen apoptozu inhibe ettiği gösterilmiştir (96).

5-ASA'nın minimal sistemik absorbsiyon ve maksimal topikal uygulamayı hedefleyen birçok çeşitli yeni preparatları bulunmaktadır. Rektal jeller, köpükler ve enemalar maksimum topikal etkiyi oluşturma yöntemlerindendir. Topikal mesalamin aktif proktosigmoidit ve sol taraflı kolitte etkilidir. Fakat hastaların rektal uygulamayı tolere edebilme oranı, retansiyon, sızıntı ve hastanın konforsuzluğu nedeniyle düşüktür. Bu nedenle, hafif ile orta dereceli distal koliti olan hastalarda klinik iyileşme sağlamada topikal mesalaminin tek başına oral aminosalisilatlara üstünlüğünü gösteren kanıtlara rağmen, terapötik plan genellikle hasta tercihlerine göre oluşturulur. Hastaların genellikle oral tedaviyi rektal uygulamaya tercih ettikleri görülmüştür (97).

Formüle edilmemiş formundaki oral 5-ASA, ince bağırsakta hızla emilir ve kolonu tedavi etmek için minimum bir ilaç konsantrasyonu bırakır. 5-ASA'nın inflamasyon bölgesine maksimal iletimini sağlamayı amaçlayan çeşitli formülasyonlar geliştirilmiştir.

Sülfasalazin, olsalazin ve balsalazid, 5-ASA'nın (aktif kısım) taşıyıcı kısma bir azo bağı ile bağlandığı azo-bağlı ön ilaçlardır. Bağ, kolonik bakteriyel azoredüktaz tarafından parçalanır ve iki bileşen parçasının salınmasıyla sonuçlanır (97). Sülfasalazin bileşiğindeki sülfapiridin

taşıyıcı olup, esas etkili ve aktif kısmı 5-ASA'dır. Sülfapiridin, sulfasalazinin yan etkilerinin büyük kısmından sorumludur. Sülfasalazin alanların %25-30'unda doza bağlı (bulantı, kusma, iştahsızlık, folat malabsorbsiyonu, baş ağrısı, saç dökülmesi) veya aşırı duyarlığa bağlı (raş, hemolitik anemi, agranülositoz, toksik hepatit, pankreatit, fibrozan alveolit, oligo-azospermi) yan etkiler görülebilir (98). Bu yan etkiler yeni aminosalisilat preparatlarında (mesalazin, olsalazin, balsalazid) daha nadir görülür.

5-ASA'nın etkisini direkt olarak kolonik mukozaya göstermesi nedeniyle en etkili kullanım yolu rektal uygulamalardır. Bu yöntem ilacın rektum, sigmoid ve sol kolite ulaşmasını sağlar. 5-ASA'nın kullanımı en basit yöntemi olan oral preparatları, ilacın ince bağırsaktan emilmesi ve kalın bağırsağa ulaştığı zamanda yeterli konsantrasyonda kalamaması nedeniyle etkili görülmemektedir (99).

Klinisyenler tarafından yaygın olarak kullanılan rejim, hafif ile orta aktif ÜK için 2,4 gr/gün dozun verilmesi ve eğer hastalar düşük doza yanıt vermiyorsa maksimum 4,8 gr/gün'e kadar bir artış uygulanması şeklindedir (100,101).

2.1.8.1.b. Kortikosteroidler

Hidrokortizon ve prednizolonun glukokortikoid özellikleri İBH tedavisinin temel dayanağıdır. Tercih edilen steroid prednizolondur; oral, rektal veya acil durumlarda parenteral uygulanabilir. Kortikosteroidler tek başına veya uygun mesalamin formülasyonuyla kombine şekilde kullanılabilir. Prednizolon dozu günde 40 mg/günün üzerinde olduğunda ilacın yan etki sıklığı artış göstermektedir. Azatiyoprinin steroid-sparing özelliği göz önünde bulundurulduğunda, düşük doz steroidle birlikte kullanılması düşünülebilir (102). İBH tanılı hastalarda steroid yanıtı üç genel sınıfa ayrılır: steroid yanıtlı, steroid bağımlı ve steroid yanıtsız. Steroid yanıtlı hastalar klinik olarak genellikle bir-iki haftada düzelir ve steroid dozu azaltıldığında veya kesildiğinde remisyonu sürdürür. Steroid bağımlı hastalar da glukokortikoidlere yanıtlıdır; ancak doz düşürüldüğünde semptomlar nüks eder (103). Steroide yanıtsız olan hastalar, yüksek doz steroid tedavisine bile yanıtsızdır. Hastaların yaklaşık %40'ı steroide yanıtlı, %30-40'ı kısmi yanıtlı veya steroid bağımlı, %15-20'si ise steroide yanıtsızdır. Steroidler bazen steroid bağımlı hastaların semptomlarını kontrol altına alabilmek için uzun süre kullanılabilir. Ancak, steroidlere yanıtın bozulması immunsupresif ilaçlar ve infliksimabı içeren alternatif tedavilerin göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir. Steroidler İBH'de remisyonu sürdürmede etkili değildir (102). İlacın önemli

yan etkileri de göz önünde bulundurularak, İBH'de steroidlerin süresini ve kümülatif dozunu sınırlamayı vurgulamaktadır.

Başlangıç prednizolon dozları 40-60 mg/gün şeklindedir. Daha yüksek dozlar nadiren daha etkindir (104). Glukokortikoid dozu haftalar ile aylar içinde azaltılır. Yavaş doz düşürmeyle bile, steroid tedavi süresini minimum düzeye indirmeye çalışılmalıdır. İntravenöz tedavi genellikle semptomların hızlı iyileşmesini ve maksimal faydalanmayı sağlar, 8-10 gün arası uygulanır. Hastanın semptomları düzelmeye başladığında prednizon dozu, günde 15-20 mg dozuna ulaşana kadar her hafta 5-10 mg düşürülür. Bu doz ilaç kesilene kadar her hafta 2.5-5 mg düşürülür. Amaç hastalığın remisyonunu sürdürürken, hastaların kortikosteroidlerden kısa bir süre içinde kurtulmasını sağlamaktır. 5-ASA preparatları ile ardışık kullanım faydalı olabilir. Alternatif olarak, uzun süreli steroid tedavisi refrakter CH'de kullanılabilir. Bu durumda günlük 20-25 mg steroid kullanılması gerekmektedir (105). Sistemik kortikosteroidlerin geniş bir yan etki profili mevcuttur. Akut yan etkiler akne ve ruh hali değişikliğidir. Düşük doz sistemik kortikosteroid alan veya kortikosteroid tedavisi yakın zamanda düşürülmüş veya kesilmiş olan hastalarda araya giren enfeksiyona bağlı adrenal yetmezlik tablosu tetiklenebilir. Steroid kaynaklı hiperglisemiye bağlı erken katarakt gibi görme bozuklukları olabilir. Uzun süreli, yüksek dozda kortikosteroid kullanan hastalarda aseptik eklem nekrozu, osteonekroz görülebilir. Bu kompikasyonun görülme sıklığı %4.3'tür (106). Budesonid, sentetik steroidin enteral salınımlı formudur ve ileoçekal CH'de kullanılmaktadır (107). Karaciğerden ilk geçiş metabolizmasına bağlı görülen sistemik yan etkileri minimum düzeyde tutarken, inflame bağırsağın spesifik kısmına yeterli tedaviyi sağladığı düşünülmektedir. Topikal tedaviler (enemalar ve suppozituarlar) ayrıca sol kolona sınırlı kolitte de etkilidir. Budesonidin topikal etkisi hidrokortizondan 200 kat fazla iken oral sistemik biyoyararlanımı yalnızca %10'dur. Budesonidin CH'nin hafif ile orta şiddetli akut alevlenmelerinde, günde 9 mg dozunda 10-12 hafta süre ile kullanılması uygundur; ancak ilacın remisyonu sürdürmedeki rolü tam olarak belirlenmemiştir (108).

Steroid dirençli veya steroid bağımlı hastalarda tedavi başarısızlığının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır; ancak fibrozis veya striktür, abse gibi komplikasyonları olan, antiinflamatuar tedavilere tek başına yanıt vermeyen hastaları içerebilir. Bu durumlarda steroidlerin kullanımı kontrolsüz sepsise, araya giren CMV ve C. Difficile enfeksiyonlarına sebep olabilir.

Steroid tedavisinin başarısızlığı MDR (multi drug resistance) geninin up-regülasyonuna veya kortikosteroid bağlayıcı globulinin değişken düzeylerine bağlı olabilir (109).

Kortikosteroid enemalar ÜK tanılı, proktosigmoiditli hastalarda fayda sağlayabilir. Köpük preparatları retansiyonu önleyerek sıvı preparatlardan daha etkili olabilir. Köpük ve sıvı enemalar 5-ASA'dan daha az etkili ve daha pahalıdır. Bazı sistemik yan etkiler, adrenal baskılanma ve diğer kortikosteroide bağlı yan etkiler nedeniyle uzun süreli kullanımları nadirdir (102).

2.1.8.1.c İmmünsüpresif Ajanlar

Kanser kemoterapisi için geliştirilen bazı ilaçlar veya organ transplantlarında kullanılan immünsüpresif ajanlar İBH tedavisinde kullanılabilmektedir. İmmünsüpresif ilaçlar, inatçı hastalık veya kompleks, inoperabl perianal hastalıkta paha biçilmez olabilir. İmmunsupresif ajanların bazı yan etkileri olmasına rağmen uzun süreli kortikosteroid tedavisinden daha güvenilirdir ve daha iyi tolere edilirler. Fakat bu ajanlar cerrahi adayı olan veya periyodik kontrollere gelmeyi reddeden hastalar için uygun değildir. İmmünsüpresif tedaviye başlamadan önce hastaya yan etkiler ve diğer tedavi seçenekleriyle ilgili bilgi verilmelidir. Bu aşamada, fistülün kapanması veya hastanın kortikosteroid kullanımının azaltılması gibi tanımlanabilir bir hedef belirlemek en iyisidir ve bu hedefe ulaşmak için en az üç aylık bir zaman çerçevesi belirlenmelidir (110).

Azatiyoprin ve 6-Merkaptopürin

Azatiyoprin ve merkaptopürin İBH tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçların tam etkisi üç aydan önce ortaya çıkmayabilir. İnatçı perianal CH'li hastaların %50-70'inde fayda sağladığı gösterilmiştir. ÜK tedavisindeki etkinliği hakkında yeterli bilgi yoktur; ancak bu hastalarda da faydalı olduğu görülmüştür. Sitotoksik tiyopürin deriveleri olan merkaptopürin (6-MP) ve azatiyoprin, şiddetli İBH'li hastalarda veya steroide dirençli veya steroid bağımlı hastalarda kullanılır (111).

Bu tiyopürin antimetabolitleri pürin biyosentezini bozar ve hücre proliferasyonunu inhibe eder. Her ikisi de ön ilaçlardır; azatiyoprin merkaptopürine dönüştürülür, daha sonra, varsayılan aktif kısım olan 6-tioguanin nükleotidlerine metabolize edilir. Bu ilaçlar genellikle uygun doz düzenlemeleriyle kendi aralarında değiştirilebilirler. Azatiyoprin 2-2.5 mg/kg, 6-MP 1,5 mh/kg dozuyla verilir. Yan etki endişesi nedeniyle bu ilaçlar başlangıçta cerrahi

seçeneği olmayan CH'lilerde kullanıldı. Günümüzde CH ve ÜK'de eşit derecede etkin olduğu düşünülmektedir. Etkili bir şekilde iki hastalıkta da remisyon sağlarlar. İmmünsüpresif tedaviye başlama kararı kâr-zarar oranına göre verilir. Azatiyoprin ve 6-MP'nin başlangıç dozu 50 mg/gündür. Terapötik faydası merkaptopürinde 50-100 mg/gün dozunda, azatiyoprinde 75-150 mg/gün dozunda görülmeye başlar. Ilımlı lökopeni ilacın etkili olduğunu destekler ve hastaya fayda sağladığının göstergesidir. Tedavinin başlangıç fazında olan, aktif hastalığı olan hastaların 2 haftada bir ve idame tedavi alanlarda 3 ayda bir tam kan sayımına bakılması gereklidir (112). Pürin metabolitlerinin kemik iliği süpresyonu, lökopeni, anemi, trombositopeni, fırsatçı enfeksiyonlar, hepatit gibi doz bağımlı yan etkileri mevcuttur. Lökosit sayısı 3000/mm3 altı, trombosit sayısı 50000/mm3 altına düşerse ilaç kesilir. Pankreatit, ateş, rash, halsizlik, bulantı, diyare ise görülebilen diğer yan etkileridir (113). İlaca bağlı pankreatit hastaların %3-5'inde görülmekte olup genellikle tedavinin ilk 6 haftasında görülür (114). Pankreatit, tedaviye devam etmenin kontrendike olduğu bir durumdur. Geniş, retrospektif bir çalışmada azatiyoprin kullanımıyla lösemi veya lenfoma gelişimi arasında belirgin bir ilişki görülmemiştir (115,116).

Metotreksat

Metotreksat, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder, böylece DNA sentezini engeller ve hücre ölümüne sebep olur. İlk başlarda kanser tedavisinde kullanılmıştır, sonraları romatoid artrit ve psöriazis gibi otoimmün hastalıklarda faydalı olduğu görülmüştür. Metotreksatın antiinflamatuar etkileri, dihidrofolat redüktaz enziminin inhibisyonuna ek olarak başka mekanizmalara bağlı olabilir. Şiddetli İBH'li hastaların %70'inde faydalı olduğu görülmüştür (117). Metotreksat tedavisine verilen yanıt, 6-MP'den daha hızlıdır. MTX, intramusküler enjeksiyon ile haftada bir 15-25 mg dozunda uygulanır. MTX tedavisi ile birlikte 1 mg/gün folik asit verilmelidir. Yan etkileri nadir görülür ve lökopeni, hipersensitif interstisyel pnömoni, hepatik fibrozisi içerir. Hepatik fibrozis uzun süreli tedavide görülen en şiddetli potansiyel yan etkisidir. Devamlı alkol kullanımı veya morbid obezitesi olan hastalarda daha sık görülür ve bu hastalarda MTX kullanılmamalıdır. Hasta oral tedavi alana kadar temel bir göğüs radyografisi görülmesi, iki haftada bir ve sonrasında her bir ile üç ayda bir hastanın tam kan sayımı, karaciğer fonksiyonu ve böbrek fonksiyonunun izlenmesi gereklidir. MTX tedavisi başlanmadan önce hastaya olası tedavi riskleri anlatılmalıdır. Tedavi öncesi karaciğer biyopsisi anormal karaciğer fonksiyon testleri olan ve hepatotoksisite riski fazla olan

hastalarda gerekli olabilir. Takipte görülen karaciğer fonksiyon testleri toksisitenin iyi bir belirleyicisi değildir. Azatiyoprin ve 6-MP gibi, MTX genellikle steroid dirençli veya steroid bağımlı hastalarda tercih edilir (111,118).

MTX'e bağlı hepatik fibrozis, İBH'li hastalarda psöriazisli hastalardan daha nadir görülmektedir (102).

Kalsinörin İnhibitörleri

Kalsinörin inhibitörü olan siklosporin, organ transplantasyonunda kullanılan potent bir immünsüpresif ilaçtır. Bu ilaç aynı zamanda İBH'li hastalarda da kullanılabilmektedir. Steroid tedavisine yanıt vermeyen şiddetli ÜK'li hastalarda fayda sağladığı görülmüştür. Böyle hastalarda İV siklosporin tedavisi hastalığın hızlı bir şekilde kontrol altına alınmasında yüksek derecede etkilidir ve hastanın cerrahiye gitmesini önler. Ancak bir yıldan sonra hastaların %70-80'inde cerrahi ihtiyacı gelişebilmektedir. Bu nedenle, birçok hastada siklosporinin rolü, riskli bir acil operasyonu daha az acil bir prosedüre dönüştürmektir (119). Siklosporin, İBH'nin spesifik semptomlarına etkilidir; ancak yan etki profilinin yüksek olması, ilk sıra tedavide düşünülmesine engel teşkil eder. Şiddetli hastalığı olan hastaların %50-80'i genellikle İV siklosporin (2-4 mg/kg/gün) tedavisine bir hafta içinde yanıt verir. Oral siklosporin İBH'li hastaların tedavisinde daha az etkilidir; çünkü intestinal emilimi sınırlıdır. Siklosporin CH'nin fistülizan komplikasyonlarında kullanılabilir. Genellikle spesifik problemlerin tedavisinde kısa süreyle, uzun süreli tedaviye köprü olarak tercih edilir (120).

İlacın en sık görülen yan etkileri böbrek yetmezliği ve hipertansiyondur. İBH tedavisinde kullanılabilen diğer immunmodülatör ilaçlar Takrolimus ve Mikofenolat Mofetil'dir. Takrolimus siklosporinle benzerdir; ancak oral formu daha iyi emilir. MMF, azatiyoprin veya 6-MP'yi tolere edemeyen fistülizan CH'lilerde kullanılabilir (121).

2.1.8.1.d Biyolojik Ajanlar (Monoklonal Antikorlar)

Biyolojik yanıtı modifiye edici ajanlar inflamasyon yanıtına müdahale eder. İnflamatuar bağırsak hastalıklarının ve diğer hastalıkların tedavisinde kullanılan bu ilaçlar TNF-alfa olarak bilinen inflamatuar immün faktörü hedefler. İnsanlaştırılmış monoklonal antikorlar, yeni ve İBH hastalarında başarılı sonuçlar verme potansiyeli olan ilaçlardır (102).

İnfliksimab

İlk ürün infliksimabtır, inatçı CH'de ve ÜK'de kullanılır. TNF-alfanın fonksiyonel aktivitesini engeller. Tedavi takibinde, kolon biyopsilerinin histolojik değerlendirmeleri, tespit edilebilir TNF-alfanın önemli şekilde azaldığı görülmüştür. Tedavi aynı zamanda CRP'nin de azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. İnfliksimab kimerik bir immünoglobulindir (%25 fare, %75 insan). TNF-alfaya bağlanır ve nötralize eder (102). Birçok pro ve antiinflamatuar sitokinin İBH'deki inflame bağırsakta görülmesine rağmen TNF-alfanın hedeflenmesi akıllıcadır. Çünkü TNF-alfa, CH'nın karakteristik yanıtı olan T helper 1 immün yanıtını düzenleyen temel sitokinlerden biridir. İnfliksimab, orta ve şiddetli CH'li hastaların yaklaşık üçte ikisinde akut alevlenmeleri azaltır ve CH ile ilişkili enterokutan fistüllerin kapanmasını kolaylaştırır (122). CH'deki uzun süreli etki mekanizması gelişmektedir; ama ortaya çıkan kanıtlar, remisyonun sürdürülmesindeki etkinliğini (123) ve fistüllerin rekürrensini önlediğini (124) desteklemektedir. Infliximab, TNF-alfayı hedef almak için özel olarak tasarlanmış olsa da, daha karmaşık eylemlere de sahip olabilir. Infliximab, membrana bağlı TNF-alfaya bağlanır ve antikora bağlı veya hücre aracılı sitotoksisite ile bu hücrelerin parçalanmasına neden olabilir. Bu sayede infliksimab, subepitelyal inflamatuar hücrelerin spesifik sayılarını azaltabilir. Bu etkiler, terminal plazma yarı ömrü 8-10 gün arasında olan infliksimabın uzamış klinik etkilerini açıklayabilir. Biyolojik yanıtı modifiye edici ajan olarak infliksimab kullanımı, birkaç önemli hususu gündeme getirmektedir. İnfliksimab infüzyonundan sonra hem akut (ateş, titreme, ürtiker ve hatta anafilaksi) hem de subakut (serum hastalığına benzer) reaksiyonlar gelişebilir. Hastaların %9'unda anti-çift sarmallı DNA antikorları gelişir, ancak lupus benzeri bir sendrom nadiren ortaya çıkar. İnfliksimaba karşı gelişen antikorlar ilacın klinik etkinliğini azaltır. Bu antikorların gelişmesini azaltmak için klinik stratejiler (glukokortikoidlerle veya diğer immunsupresifllerle tedavi gibi) geliştirilmelidir (125). Antikor direncinin üstesinden gelmek için geliştirilen diğer stratejiler infüzyon arasındaki süreyi kısaltmak veya infliksimab dozunu arttırmaktır. İnfliksimab tedavisinde özel bir endişe kaynağı, solunum yolu enfeksiyonlarının artmasıdır; bu durum tüberküloz veya diğer granülomatöz enfeksiyonların sonraki yayılma ile potansiyel olarak yeniden aktifleşmesidir. İnfliksimab tedavisi adaylarının saflaştırılmış protein türevleri ile latent tüberküloz açısından test edilmesi ve pozitif çıkan hastaların profilaktik olarak izoniazid ile tedavi edilmesi önerilir. Ancak bazı hastlaarda yanlış negatif deri testiyle anerji görülmesi nedeniyle bazı uzmanlar CH'li hastalarda aktif veya latent pulmoner hastalığı araştırmak için düzenli aralıklarla göğüs

grafisi görmeyi tercih eder. İnfliksimab şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda (New York Kalp Derneği sınıf 3 ve 4) kontrendikedir ve sınıf 1 ve 2 hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. İmmunsupresif ilaçlarla birlikte kullanımında Non-Hodgkin Lenfoma riskini arttırdığına dair şüpheler mevcuttur (102,126). 0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg, ardından her 8 haftada bir 5 mg/kg uygulanır; yanıt veren ancak daha sonra yanıtını kaybeden hastalarda doz her 8 haftada bir 10 mg/kg'a yükseltilebilir.

Adalimumab

Adalimumab infliksimaba benzer şekilde anti-TNF ajanıdır, TNF-alfayı bloke ederek inflamasyonu azaltır. İnfliksimabtan farklı olarak tamamen insanlaştırılmış anti-TNF antikorudur, fare proteini içermez. Subkutan veya intravenöz olarak uygulanır. İnfliksimab ile etkinlik, güvenlik ve remisyonun sürdürülebilirliği açısından kıyaslanabilir. Ayrıca anal fistülü olan CH'li hastalarda iyileşmeyi sağlayabilir. İnfliksimabı tolere edemeyen hastalarda etkili olduğu ve iyi tolere edildiği görülmüştür. En sık görülen yan etkileri enjeksiyon bölgesindeki cilt reaksiyonlarıdır (kaşıntı, kızarıklık, şişlik gibi). Diğer yaygın yan etkileri üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit ve bulantıdır. Nadiren lenfoma ve sinir sistemi inflamasyonuna sebep olabildiği rapor edilmiştir. Sinir sistemi inflamasyonunun semptomları uyuşukluk ve karıncalanma, görme bozuklukları ve bacaklarda güçsüzlüktür. Adalimumab alan bazı hastalarda nadiren sistemik lupusu taklit eden semptomlar gelişebilir; bu semptomlar arasında deri döküntüsü, artrit, göğüs ağrısı veya nefes darlığı bulunur.

Bu lupus benzeri semptomlar, ilaç tedavisinin kesilmesinden sonra düzelir. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, adalimumab, 56 hafta boyunca orta-şiddetli CH'li hastalarda klinik remisyonun sürdürülmesinde plasebodan daha etkiliydi. Bu çalışmada, adalimumab, klinik remisyonun sürdürüldüğünü, yaşam kalitesinde iyileşmeler olduğunu ve CH için uzun süreli tedavi sırasında hastaneye yatışta azalma olduğunu ve herhangi bir yeni güvenlik endişesi tanımlanmadığını göstermiştir (127). 160 mg (1 veya 2 günde verilir), ardından 2 hafta sonra 80 mg (15. gün) subkutan olarak uygulanır.

Sertolizumab

Sertolizumab pegol, TNF-alfaya karşı yönlendirilmiş bir monoklonal antikordur. Daha kesin olarak, insanlaştırılmış bir TNF'yi inhibe eden monoklonal antikorun bir PE (polietilen) gilatlı Fab' fragmanıdır; bu PE gilasyonu, ilacın yarı ömrünü 14 güne kadar artırır. İyi tasarlanmış

Faz III klinik çalışmalarda, sertolizumab pegol, indüksiyon tedavisinin altıncı ve 26. haftalarında plaseboya kıyasla önemli ölçüde daha yüksek yanıt oranları ile ilişkilendirilmiştir. Altı haftalık indüksiyona yanıt veren hastalarda, aylık subkutan enjeksiyon olarak uygulanan sertolizumab pegol, ÇH tedavisine yanıt ve remisyonun sürdürülmesinde etkili olmuştur. Refrakter CH'de sertolizumab pegol çalışmalarından elde edilen bulgular halen devam etmektedir (128). 0,2,4. haftalarda 400 mg yükleme, sonrasında 4 haftada bir 400 mg idame subkutan olarak uygulanır.

Vedolizumab

Vedolizumab, ÜK ve CH tedavisi için kullanılan bir monoklonal antikordur. Spesifik olarak integrini hedefleyen vedolizumab, α4 β7 integrin ile MAdCAM-1 arasındaki etkileşimi bloke ederek gastrointestinal inflamasyonu seçici olarak inhibe eder.

Enfeksiyon veya malignite açısından daha yüksek risk altında olan hastalarda (yaşlı hastalar, malignite öyküsü olanlar veya yakın zamanda ciddi enfeksiyon öyküsü olanlar) tercih edilen ilaçlardır. Bağırsak selektiftir ve ciddi enfeksiyon veya malignite riskinde artışla ilişkilendirilmemiştir (129). Çoğu hasta, ilk vedolizumab dozundan sonraki altı hafta içinde semptomatik iyileşmeye sahip olmaktadır. Vedolizumab, orta-şiddetli aktif İBH'li hastalarda remisyon indüksiyonunda etkilidir.

Birinci basamak biyolojik tedavi için monoterapi olarak kullanılabilir, ancak ikinci veya üçüncü basamak ajan olarak kullanılıyorsa ve/veya hastanın monoklonal ajanlara karşı anti-ilaç antikorları öyküsü varsa, vedolizumab bir immünmodülatör ile kombinasyon halinde kullanılabilir. Ancak vedolizumab, düşük immünojenisite oranları nedeniyle, monoterapi ajanı olarak daha sık tercih edilir (130). 0, 2 ve 6 haftalarda 300 mg ve daha sonra her 8 haftada bir İV olarak uygulanır. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, artralji ve nazofarenjittir.

Ustekinumab

Preklinik çalışmalar, Crohn hastalığının patofizyolojisinde IL-12 ve IL-23'ü ilişkilendirmiştir (131). İnsanlarda, IL-12 p35 ve IL-12/23 p40 alt birimlerinin aşırı ekspresyonunu gösteren çalışmalar, IL-12/23 p40 alt birimlerinin aşırı ekspresyonunu gösteren çalışmalar, IL-12/23 p40 alt birimi ve IL-23 reseptörü (131) ve genom çapında ilişkilendirme çalışmalarının tümü, Crohn hastalığının patogenezini IL-12/23 inflamasyon yolu ile ilişkilendirmiştir. Ustekinumab, tamamen insan IgG1κ monoklonal antikorudur, T hücreleri, doğal öldürücü

hücreler ve antijen sunan hücreler üzerindeki bu iki sitokinin reseptörlerini inhibe ederek interlökin-12 ve interlökin-23'ün biyolojik aktivitesini ortak p40 alt birimleri aracılığıyla bloke eder (132).

Hastaların üçte biri, TNF-alfa inhibitörü tedavisine yanıt vermez (birincil yanıtsızlık); diğer üçte biri geçici bir yanıta sahiptir (128,133–135) ve dozun artırılmasını veya başka bir tedaviye geçilmesini gerektirir (ikincil yanıtsızlık). Birincil yanıtsız hastaların başka bir TNF antagonistinden yarar görmesi olası değildir. İkinci bir TNF antagonistine geçen ikincil yanıtsızlığı olan hastaların yanıt alma olasılığı, TNF antagonisti almayan hastalara göre daha düşüktür. Bunlar zor klinik sorunları temsil eder (136). Ustekinumab, biyolojik ajana yanıt vermeyen veya en az birinde başarısızlıkla sonuçlanan veya ilaca karşı antikor gelişen hastalarda, immünmodülatör olarak tercih edilebilir. İndüksiyon dozu İV olarak hastanın kilosuna göre (6 mg/kg) hesaplanarak verilir, idame dozuna indüksiyondan 8 hafta sonra başlanır, 8 haftada bir subkutan olarak 90 mg dozunda uygulanır.

Ustekinumaba bağlı en sık görülen yan etkiler solunum yolu enfeksiyonu ve nazofarenjittir.

Diğer Biyolojik ajanlar ve Gelecekteki Tedavi Seçenekleri

Risankizumab IL-23'ün p19 subünitesine yönelik, insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur (137).

Natalizumab, alfa-4 integrine yönelik insanlaştırılmış monoklonal antikordur. Lökositlerin inflamasyon bölgesine gitmesini engeller (138).

Tofacitinib, JAK1 ve JAK3 için daha yüksek inhibitör aktiviteye sahip bir pan-JAK inhibitörüdür. Anti-TNF ajan bazlı tedaviye yanıt vermeyen veya intoleransı olan orta ve şiddetli İBH tanılı hastaların tedavisi için FDA'dan onay almıştır. Upadacitinib ve filgotinib JAK1 selektiftir, CH ve ÜK tedavisinde faz-3 çalışmasında olan ilaçlardır (139).

2.1.8.1.e Antibiyotikler

Antibiyotikler, aktif İBH tedavisi için diğer ilaçlarla birlikte ek bir tedavi, CH'nin spesifik bir komplikasyonu için bir tedavi veya postoperatif CH'de hastalık nüksü için profilaksi olarak kullanılabilir. Metronidazol, siprofloksasin ve klaritromisin en sık kullanılan antibiyotiklerdir (140). Kolonik tutulumlu CH'de ileal tutulumlu CH'de olduğundan daha faydalıdırlar. Antibiyotik tedavisinden fayda görebilecek spesifik CH ile ilgili komplikasyonlar arasında intraabdominal abseler ve inflamatuar kitleler, perianal hastalıklar (fistüller ve perirektal

abseler dahil), kısmi ince bağırsak tıkanıklığına bağlı ince bağırsakta aşırı bakteri üremesi, Clostridium Difficile gibi organizmalarla sekonder enfeksiyonlar ve postoperatif komplikasyonlar yer alır.

Antibiyotikler genellikle hafif-orta dereceli CH'li hastalarda remisyon sağlamak için kullanılır. Ayrıca fistüllerin, aşırı bakteri üremesinin, karın abselerinin ve anüs ve genital bölge çevresindeki enfeksiyonların tedavisinde de önemlidir. Antibiyotikleri durdurmak nüksetmeye neden olur; sonuç olarak, yan etki riski taşıyan uzun süreli tedavi gereklidir.

CH'de remisyon indüksiyonunda kullanılan standart antibiyotikler siprofloksasin ve metronidazoldür (102).

Metranidazolün uzun süreli kullanımında bulantı, ağızda metalik tat, karın ağrısı, alkol ile disülfram benzeri etki, periferik nöropati görülebilir. Siprofloksasine bağlı yan etkiler ise baş ağrısı, bulantı, ishal, deri döküntüsü ve aritmidir (141).

2.1.8.2 Cerrahi Tedaviler

Toksik megakolon, perforasyon, aşırı kanama ve fulminan kolit vakalarında (72-84 saat içinde maksimum tedaviye yanıt alınmazsa) acil cerrahi endikedir. Elektif cerrahi, hastalık tıbbi tedaviye dirençli olduğunda, kanser proflaksisi, displazi veya kanser varlığında veya ekstraintestinal komplikasyonlarda endikedir. Total kolektomi, ÜK'yi tamamen ortadan kaldırabilir. Tersine, CH için cerrahi prosedürler yan etkileri azaltmaya, semptomları hafifletmeye ve malignitenin büyümesini durdurmaya fayda sağlar. Ancak hastalığın kesin tedavisi yoktur. Tıbbi tedaviye yanıtsız striktür, perianal hastalık, fistüller, obstrüksiyonlar, abseler, saptanmış displazi veya kanserler cerrahi endikasyonlardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız retrospektif, kesitsel bir kohort çalışmasıdır.

3.2. Etik Kurul Onayı

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'nun 24.08.2022 tarihli 2022/27-07 no'lu kararı ile onay alınmıştır.

3.3 Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları polikliniğine başvurmuş olan, Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı tanıları ile takip edilen tüm 18 yaş üstü verilerine erişilebilen tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiş, veriler retrospektif olarak incelenmiştir.

3.4 Araştırmanın Evreni, Örneklemi ve Çalışma Grupları

Çalışmamıza DEÜTF İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı İBH Polikliniğinde Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı tanıları ile takip edilen, verilerine ulaşılabilen 18 yaş üstü tüm hastalar (756 hasta) dahil edilmiştir. Hastalara İBH tanısı klinik, endoskopik, radyolojik ve histopatolojik inceleme bulgularının tümünün değerlendirilmesiyle European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) Kılavuzu'na göre konulmuştur. Çalışmadan dışlama kriterleri olarak; 18 yaşından küçük olmak, gerekli demografik, klinik, endoskopik ve radyolojik görüntüleme bilgilerinin hastane kayıtlarında olmaması belirlenmiştir.

3.5 Veri Toplama Araçları ve Çalışma Materyali

Verilere DEÜTF Hastanesi elektronik dosya sistemi kayıtları (Probel HBYS) ve Arşiv ve Tıbbi İstatistik Bölümündeki arşiv materyalleri taranarak ulaşılmıştır. Veriler, Kişisel Verileri Koruma Kanunu gözetilerek hazırlanmış ve hasta bilgileri anonimleştirilmiştir.

3.6 Değişkenlerin Sınıflandırılması

18 yaş ve üzerinde olan Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı tanılı, verilerine ulaşılabilen tüm hastaların yaşı, tanı yaşı, cinsiyeti, doğum yeri, vücut kitle indeksi, hastalıkla ilişkili olabilecek ilaçlar, komorbiditeleri, sigara kullanım öyküsü, aile öyküsü, operasyon öyküsü,

ekstraintestinal tutulumları, hastalığın tutulum yeri, hastalık gidişatı, almakta olduğu tedaviler retrospektif olarak kaydedilmiştir.

Hastaların doğum yerleri; Marmara Bölgesi, Ege Bölgesi, Akdeniz Bölgesi, İç Anadolu Bölgesi, Doğu Anadolu Bölgesi, Karadeniz Bölgesi ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi olarak gruplandırılmıştır.

Hastaların tanı aldıkları tarih, klinik ve radyolojik, endoskopik ve histolopatolojik bulgularının değerlendirilerek tedavi başlandığı tarih olarak alınmıştır. Hastaların güncel yaşı ve tanı aldığındaki yaşı kaydedilmiştir. Hastalık süresi, iki değer arasındaki fark bulunarak hesaplanmıştır.

Hastaların komorbiditeleri kaydedilirken; diyabet, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı ve malignitenin eşlik edip etmediği kaydedilmiştir. Maligniteler gastrointestinal sistem kaynaklı olan ve olmayan olarak sınıflandırılmıştır. Biyolojik ajan kullanımı olan hastalarda malignite öyküsünün üzerinden en az 5 yıl geçmesi gerektiğinden, bu hastaların geçmiş malignite öyküleri kaydedilmiştir.

Hastaların ekstraintestinal tutulumları kaydedilirken; eklem tutulumu, cilt tutulumu, göz tutulumu, vasküler tutulum, nefrolitiyazis ve osteoporoz olup olmadığı kaydedilmiştir.

Risk faktörleri olarak incelenen ilişkili olabilecek ilaçların (NSAİİ, OKS, Mikofenolat Mofetil, Rituksimab), hastaların İBH tanısı almadan önce kullanılıp kullanılmadığı sorgulanmıştır. Bir diğer risk faktörü olan apendektomi, İBH tanısı almadan önceki dönem için sorgulanmıştır.

Hastaların romatolojik/otoimmün hastalıkları, İBH ile en sık ilişkilendirilmiş hastalıklar olan Ankilozan Spondilit, Çölyak Hastalığı, Sistemik Lupus Eritematozus, Psöriazis, Multiple Sklerozis, Primer Sklerozan Kolanjit olarak gruplandırılmıştır. Hashimato tiroiditi, Romatoid Artrit, FMF gibi diğer otoimmün hastalıkları olan hastalar “Diğer” olarak belirtilmiştir.

Hastalar vücut kitle indekslerine göre; zayıf, normal, kilolu, obez, morbid obez olarak sınıflandırılmıştır. Aile öyküsü birinci derece yakını ve ikinci derece yakını olarak sınıflandırılmıştır.

Hastalar sigara kullanımlarına göre; kullanmıyor, 5 paket yılından az, 5-10 yıl arası, 10-15 yıl arası, 15-20 yıl arası, 20 paket yılından az olarak gruplandırılmıştır.

Hastalığın tutulum yeri Crohn Hastalığı için Montreal Sınıflandırılması kullanılmıştır: İleal, kolonik, ileokolonik, üst GİS olarak sınıflandırılmıştır. Hastalığın tutulum yeri Ülseratif Kolit

için: distal kolit, sol kolit, genişletilmiş sol kolit, pankolit, backwash ileit olarak sınıflandırılmıştır. Crohn Hastalığı için hastalığın gidişatı; non striktüran ve non fistülizan, striktüran, fistülizan, striktüran ve fistülizan, perianal hastalık varlığı olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların operasyon öyküsü; komplikasyonlara bağlı batın içi operasyon, fistüle seton uygulaması, komplikasyonlara bağlı batın içi operasyon ve fistüle seton uygulaması olarak gruplandırılmıştır.

Hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar; 5-ASA, Sülfasalazin, Budesonid, Sistemik steroid, Azatiyoprin, Metotreksat, İnfliksimab, Adalimumab, Sertolizumab, Vedolizumab, Ustekinumab olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların en son poliklinik başvurularında kullanmakta olduğu ilaçlar kaydedilmiştir. Hastalar, biyolojik ajan (İnfliksimab, Adalimumab, Sertolizumab, Vedolizumab, Ustekinumab) kullanan ve kullanmayanlar olarak iki ayrı grupta incelenmiştir.

Çalışmamızda, ÜK ve CH'li hastaların epidemiyolojik özellikleri, ekstraintestinal manifestasyonu olan İBH'li hastaların, fistülizan ve striktüran CH'li hastaların, biyolojik ajan tedavisi kullanan hastaların özellikleri incelenmiş, İBH gelişiminde etkili olan risk faktörleri, EİM gelişmesinde etkili olabilecek risk faktörleri, CH'nin gidişatında etkili olabilecek risk faktörleri, biyolojik ajan kullanımını öngördürecek faktörler analiz edilmiştir.

3.7 İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS yazılımı v 22.0 (IBM, NY, ABD) ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin yapılmasından sonra, sürekli verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov normallik testleri kullanıldı. Gruplar arasında hastaların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, normal dağılan değişkenlerin karşılaştırılmasın da ise Student-T testi kullanıldı. Bu analizlerin sonuçları ortalama ± standart sapma, ortanca ve minimum maximum değerler olarak sunuldu. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Chi-square ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sonuçlar sayı ve yüzde (%) olarak verildi. Tüm istatistik testlerde p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 İnflamatuar Bağırsak Hastalığı Tanılı Hastaların Demografik ve Epidemiyolojik Özellikleri

Çalışmamızda ÜK tanılı 369 hasta, CH tanılı 387 hasta bulunmaktadır. ÜK tanılı hastaların %49,9'u erkek, %50,1'i kadın hastalardan oluşurken, CH tanılı hastaların %55,8'i erkek, 44,2'si kadın hastalardan oluşmaktadır.

Hastaların ortalama yaşı ÜK'li hastalarda 49,8±15,8 iken, CH'li hastalarda 49,5±14,8'dir. Hastaların ortalama hastalık süresi ÜK tanılı hastalarda 11,4±7,5 iken, CH tanılı hastalarda 10,2±6,5 olarak hesaplanmış olup her iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür (p=0,028).

Her iki hasta grubunda da hastaların doğum yerinin çoğunlukla Ege Bölgesi olduğu görülmüş olup, ardından her iki grupta da sırasıyla İç Anadolu Bölgesi, Doğu Anadolu Bölgesi, Güneydoğu Anadolu Bölgesi, Marmara Bölgesi, Akdeniz Bölgesi ve Karadeniz Bölgesi gelmektedir.

KOAH, ÜK tanılı hastalarda CH tanılı hastalara göre anlamlı olarak daha fazla görülmektedir. Otoimmün/Romatolojik hastalıklar, CH tanılı hastalarda ÜK tanılı hastalara göre anlamlı olarak daha fazla görülmektedir (p<0,001). Otoimmün/romatolojik hastalıkların dağılımının her iki hastalık grubunda farklı olduğu görülmüştür (p=0,016).

ÜK ve CH tanılı hastaların ortalama yaşları, ortalama tanı yaşları, tanı aldıkları yaş gruplarında, DM, HT, KAH, Kronik Karaciğer Hastalığı, KBH, malignite komorbiditelerinin bulunma yüzdelerinde her iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1 İnflamatuar Bağırsak Hastalığı Tanılı Hastaların Demografik ve Epidemiyolojik Özellikleri

	Ülseratif kolit n=369 (%48,2)	**Crohn Hastalığı n=387 (%51,2)**	**P değeri**
Yaş (Ortalama ± SS) (yıl)	49,8±15,8	49,5±14,8	0,752
Tanı yaşı (Ortalama ± SS) (yıl)	38,4±14,3	39,2±14,8	0,465
Tanı yaşı grup n(%) (yıl)			0,866
18-30 yaş	114 (54,0)	108 (53,2)	
50-70 yaş	97 (46,0)	95 (46,8)	
Hastalık süresi (Ortalama ± SS) (yıl)	11,4±7,5	10,2±6,5	**0,028**
Cinsiyet n(%)			0,101
Erkek	184 (49,9)	216 (55,8)	
Kadın	185 (50,1)	171 (44,2)	
Doğum Yeri n(%)			0,984
Marmara Bölgesi	24 (6,5)	22 (5,7)	
Ege Bölgesi	206 (55,8)	226 (58,4)	
Akdeniz Bölgesi	20 (5,4)	18 (4,7)	
İç Anadolu Bölgesi	41 (11,1)	41 (10,6)	
Doğu Anadolu Bölgesi	40 (10,8)	38 (9,8)	
Karadeniz Bölgesi	13 (3,5)	16 (4,1)	
Güneydoğu Anadolu Bölgesi	25 (6,8)	25 (6,5)	
Yurt dışı	0 (0,0)	1 (0,3)	
Eşlik Eden Hastalıklar:			
DM n(%)	44 (11,9)	45 (11,6)	0,821
Hipertansiyon n(%)	86 (23,3)	85 (22,0)	0,659
KAH n(%)	17 (4,6)	19 (4,9)	0,845
KOAH n(%)	13 (3,5)	5 (1,3)	**0,044**
Kronik Karaciğer Hastalığı n(%)	0 (0,0)	2 (0,5)	0,500
KBH n(%)	30 (8,1)	33 (8,5)	0,843
Malignite n(%)	20 (5,4)	22 (5,7)	0,874
GİS	4 (20,0)	5 (22,7)	
Diğer	16 (80,0)	17 (77,3)	
Otoimmün/Romatolojik hastalıklar n(%)	66 (17,9)	115 (29,7)	**<0,001** **0,016**
Ankilozan Spondilit	12 (18,2)	39 (33,9)	
Çölyak Hastalığı	1 (1,5)	3 (2,6)	
Sistemik Lupus Eritematozis	0 (0,0)	4 (3,5)	
Psöriazis	5 (7,6)	9 (7,8)	

MS	3 (4,5)	0 (0,0)	
Primer Sklerozan Kolanjit	5 (7,6)	3 (2,6)	
Diğer	40 (41,2)	57 (49,6)	

4.2 İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarının Risk Faktörleri

İBH tanılı hastaların %30,5'inin sigara öyküsünün olduğu görülmüştür. ÜK tanılı 87 hastaların %41,4'ünün, CH tanılı hastaların %53,1'inin sigara kullanım öyküsü bulunmakta olup, CH tanılı hastalarda sigara içiminin daha fazla olduğu dikkati çekmiştir (p=0,011).

İBH tanılı hastaların %4,3'ünün tanı anından önce apendektomi olduğu görülmüştür. ÜK'li hastaların %1,9'inin, CH'li 26 %6,7'sinin tanı anından önce apendektomi olduğu görülmekte olup her iki hastalık grubu arasında anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,001).

VKİ'nin dağılımında, aile öyküsü ve aile öyküsünün dağılımında, hastalıkla ilişkili olabilecek ilaç kullanımı ve ilaç kullanımının dağılımında, her iki hastalık grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. (Tablo 4.2)

Tablo 4.2 İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarının Risk Faktörleri

	Ülseratif kolit n=369 (%48,2)	**Crohn Hastalığı n=387 (%51,2)**	**P değeri**
Sigara kullanım öyküsü n(%)	87 (41,4)	144 (53,1)	**0,011**
Sigara kullanımının dağılımı n(%)			0,221
0-5 paket yılı	18 (20,7)	31 (21,5)	
5-10 paket yılı	5 (5,7)	17 (11,8)	
10-15 paket yılı	9 (10,3)	12 (8,3)	
15-20 paket yılı	5 (5,7)	17 (11,8)	
>20 paket yılı	50 (57,5)	67 (46,5)	
VKİ n(%)			0,481
Zayıf	6 (2,9)	9 (4,0)	
Normal	95 (46,6)	103 (46,0)	
Kilolu	63 (30,9)	72 (32,1)	
Obez	39 (19,1)	35 (15,6)	
Morbid Obez	1 (0,5)	5 (2,2)	
Apendektomi n(%)	7 (1,9)	26 (6,7)	**<0,001**
Aile öyküsü n(%)			0,406
Yok	362 (98,1)	380 (98,2)	
1.derece yakını	7 (1,9)	5 (1,3)	

2.derece yakını	0 (0,0)	2 (0,5)	
İlişkili olabilecek ilaç n(%)	6 (1,6)	10 (2,6)	0,360
OKS	-	-	
NSAİİ	4 (66,7)	9 (90,0)	
Mikofenolat mofetil	2 (33,3)	0 (0,0)	
Rituksimab	0 (0,0)	1 (10,0)	

4.3 İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Manifestasyonlar

İnflamatuar bağırsak hastalığı tanılı hastaların %33,4'ünde EİM görülmüştür. CH tanılı hastaların %40,6'sında, ÜK tanılı hastaların %26'sında EİM görülmüş olup, CH tanılı hastalarda ÜK tanılı hastalara göre daha sık EİM görülmesi dikkat çekmiştir (p<0,001).

Eklem bulguları ve cilt bulguları, CH tanılı hastalarda ÜK tanılı hastalara göre daha sık görülürken; göz bulguları, vasküler bulgular, böbrek taşının görülme sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Eklem bulgularının dağılımı her iki grupta benzer şekildedir. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3 İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Manifestasyonlar

	Ülseratif kolit n=369 (%48,2)	**Crohn Hastalığı n=387 (%51,2)**	**P değeri**
Ekstraintestinal Manifestasyon n(%)			**<0,001**
Yok	273 (74,0)	230 (59,4)	
Var	96 (26,0)	157 (40,6)	
Cilt bulguları n(%)	7 (1,9)	17 (4,4)	**0,050**
Göz bulguları n(%)	14 (3,8)	17 (4,4)	0,678
Vasküler (tromboembolizm) n(%)	9 (2,3)	5 (1,4)	0,322
Böbrek Taşı n(%)	29 (7,9)	39 (10,1)	0,287
Osteoporoz n(%)	16 (4,3)	29 (7,5)	0,067
Eklem bulguları n(%)	48 (13,0)	102 (26,4)	**<0,001**
Eklem bulgularının dağılımı			0,416
Aksiyel	6 (12,5)	24 (23,5)	
Periferik	24 (50,0)	42 (41,2)	
Aksiyel ve Periferik	15 (31,3)	32 (31,4)	
Entezit	3 (6,3)	3 (2,9)	
Daktilit	0 (0,0)	1 (1,0)	

4.4 İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Manifestasyonu Etkileyen Faktörler

Ekstraintestinal manifestasyonu olan hastaların çoğunluğu %62,1 ile CH tanılı hastalardan oluşurken, ekstraintestinal manifestasyonu olmayan hastaların çoğunluğu %54,3 ile ÜK tanılı hastalardan oluşmakta olup iki grubun hastalık dağılımında anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$).

Ekstraintestinal manifestasyonu olan hastaların 188'inde (%75,2) bir tane, 62'sinde (%24,8) birden fazla EİM olduğu görülmüştür.

Ekstraintestinal manifestasyonu olan hastaların ortama yaşının, tanı yaşının ve ortalama hastalık süresinin ekstraintestinal tutulumu olmayan hastalardan daha fazla olduğu görülmüştür.

Otoimmün/romatolojik hastalıklar, ekstraintestinal manifestasyonu olan hastalarda ekstraintestinal manifestasyonu olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla görülmektedir ($p<0,001$).

İBH ile ilişkili komplikasyonlara bağlı operasyon öyküsü, ekstraintestinal manifestasyonu olan hastalarda, ekstraintestinal manifestasyonu olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla görülmüştür ($p<0,001$).

Malignite öyküsü, HT, İBH ile ilişkili olabilecek ilaç kullanımı, EİM olan hastalarda, EİM olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla görülmüştür.

Hastaların cinsiyet dağılımında, ÜK ve CH tutulum yerlerinin dağılımında, DM, KAH, KOAH, Kronik karaciğer hastalığı, KBH komorbiditelerinin bulunma yüzdelerinde, sigara kullanımında ve sigara kullanım süresinde (paket yılı), VKİ'nin dağılımında, apendektomi öyküsünde, aile öyküsü ve aile öyküsünün dağılımında, operasyonların dağılımında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4 İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Tutulumu Etkileyen Faktörler

	Ekstraintestinal tutulum var N=253 (%33,5)	**Ekstraintestinal tutulum yok N=503 (66,5)**	**P değeri**
İBH Tanı n(%)			**<0,001**
Ülseratif kolit	96 (37,9)	273 (54,3)	
Crohn hastalığı	157 (62,1)	230 (45,7)	
EİM sayısı			
Bir	188 (%75,2)		
Birden fazla	62 (%24,8)		
Yaş (Ortalama ± SS) (yıl)	52,6±13,9	48,1±15,8	**<0,001**
Tanı yaşı (Ortalama ± SS) (yıl)	40,3±14,2	38,1±14,7	**0,047**
Hastalık süresi (Ortalama ± SS) (yıl)	12,3±7,6	10,0±6,6	**<0,001**
Cinsiyet n(%)			0,171
Erkek	125 (49,4)	275 (54,7)	
Kadın	128 (50,6)	228 (45,3)	
ÜK Tutulumu			0,301
Proktit	12 (12,6)	32 (11,7)	
Distal kolit	19 (20,0)	82 (30,0)	
Sol kolit	26 (27,4)	72 (26,4)	
Genişletilmiş sol kolit	8 (8,4)	17 (6,2)	
Pankolit	25 (26,3)	63 (23,1)	
Backwash ileit	5 (5,3)	5 (1,8)	
CH Tutulumu			0,394
İleal	54 (34,0)	95 (40,2)	
Kolonik	35 (22,0)	55 (23,3)	
İleokolonik	70 (44,0)	86 (36,4)	
Üst GİS	0 (0)	0 (0)	
Hipertansiyon n(%)	74 (29,2)	97 (19,3)	**0,002**
KAH n(%)	15 (5,9)	21 (4,2)	0,285
KOAH n(%)	8 (3,2)	10 (2,0)	0,318
Kronik Karaciğer Hastalığı n(%)	1 (0,4)	1 (0,2)	1,000
KBH n(%)	28 (11,1)	35 (7,0)	0,054
Otoimmün/Romatolojik hastalık n(%)	155 (61,3)	26 (5,2)	**<0,001**
Malignite n(%)	20 (7,9)	22 (4,4)	**0,045**
Sigara kullanım öyküsü n(%)	82 (48,8)	149 (47,6)	0,801
VKİ n(%)			0,368
Zayıf	6 (3,8)	9 (3,3)	

Normal	70 (44,3)	128 (47,4)	
Kilolu	46 (29,1)	89 (33,0)	
Obez	32 (20,3)	42 (15,6)	
Morbid Obez	4 (2,5)	2 (0,7)	
Apendektomi n(%)	15 (5,9)	18 (3,6)	0,136
Aile öyküsü n(%)			0,884
Yok	248 (98,0)	494 (98,2)	
1.derece yakını	4 (1,6)	8 (1,6)	
2.derece yakını	1 (0,4)	1 (0,2)	
İlaç kullanımı n(%)	11 (4,3)	5 (1,0)	**0,003**
Operasyon n(%)	54 (21,3)	53 (10,5)	**<0,001**
Operasyonların dağılımı n(%)			0,406
Komplikasyonlara bağlı batın içi operasyon	38 (70,3)	39 (73,6)	
Fistüle seton uygulaması	9 (16,7)	11 (20,8)	
Komplikasyonlara bağlı batın içi operasyon ve fistüle seton uygulaması	7 (13,0)	3 (5,6)	

4.5 İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Tedavi

5-ASA kullanımının ÜK tanılı hastalarda, CH tanılı hastalara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür (p<0,001).

5-ASA kullanan ÜK tanılı hastalar çoğunlukla oral ve lokal tedavi kullanırken, CH tanılı hastalar daha çok oral tedavi kullanmakta olup iki grup arasında anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,001).

Biyolojik ajan kullanımı olan ÜK tanılı hasta sayısı 58 (%17,7) iken, CH tanılı hasta sayısı 175 (%45,2) olup, CH tanılı hastalardaki anlamlı yükseklik dikkat çekmektedir (p<0,001).

Budesonid, Azatiyoprin, Metotreksat, İnfliksimab, Adalimumab, Sertolizumab, Vedolizumab kullanımı CH tanılı hastalarda ÜK tanılı hastalara göre daha yüksek oranda olup, Sulfasalazin, sistemik kortikosteroid, Ustekinumab kullanımı açısından her iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5 İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Tedavi

	Ülseratif kolit n=369 (%48,2)	**Crohn Hastalığı n=387 (%51,2)**	**P değeri**
5 ASA kullanımı n(%)	313 (84,8)	178 (46,0)	**<0,001**
5 ASA kullanım şekli n(%)			**<0,001**
Oral	142 (45,6)	166 (93,3)	
Lokal	21 (6,7)	2 (1,1)	
Oral+lokal	150 (47,9)	10 (5,6)	
Sulfasalazin n(%)	14 (3,8)	25 (6,5)	0,098
Budesonid n(%)	1 (0,3)	16 (4,1)	**<0,001**
Sistemik Kortikosteroid n(%)	18 (4,9)	10 (2,6)	0,095
Azatiyoprin n(%)	64 (17,3)	146 (37,7)	**<0,001**
Metotreksat n(%)	2 (0,5)	10 (2,6)	**0,025**
Biyolojik ajan kullanımı n(%)	58 (15,7)	175 (45,2)	**<0,001**
İnfliksimab n(%)	24 (6,5)	76 (19,6)	**<0,001**
Sertolizumab n(%)	0 (0,0)	8 (2,1)	**0,008**
Adalimumab n(%)	22 (6,0)	59 (15,2)	**<0,001**
Vedolizumab n(%)	6 (1,6)	22 (5,7)	**0,003**
Ustekinumab n(%)	6 (1,6)	13 (3,4)	0,128

4.6 Biyolojik Ajan Kullanımını Etkileyen Faktörler

İBH'li hastaların 233'ü (%30,8) biyolojik ajan kullanırken, 523'ü (%69,2) biyolojik ajan kullanmamaktadır.

Biyolojik ajan kullanan hastaların ortalama yaşı 46,8±13,8, ortalama tanı yaşı 36,1±13,8 olarak; biyolojik ajan kullanmayan hastaların ortalama yaşı 50,9±15,8, ortalama tanı yaşı 40,1±14,8 olarak hesaplanmış olup her iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$).

ÜK'li hastaların %15,7'si, CH'li hastaların %45,2'si biyolojik ajan kullanmakta olup CH'li hastalarda biyolojik ajan kullanımının anlamlı olarak daha fazla görülmesi dikkat çekmektedir ($p<0,001$).

EİM, biyolojik ajan kullanan hastaların %42,9'unda, biyolojik ajan kullanmayan hastaların %29,3'ünde görülürken; Otoimmün/Romatolojik hastalıklar, biyolojik ajan kullanan hastaların %33,5'inde, biyolojik ajan kullanmayan hastaların %19,7'sinde bulunmakta olup, bu hastalık ve bulguların biyolojik ajan kullanan hastalarda anlamlı olarak daha fazla görülmesi dikkat çekmektedir ($p<0,001$).

Eklem ve cilt bulgularının, İBH ile ilişkili komplikasyonlara bağlı operasyon öyküsünün, sigara kullanımının, biyolojik ajan kullanan hastalarda biyolojik ajan kullanmayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür**.**

KOAH, KBH ve malignite öyküsü, biyolojik ajan kullanmayan hastalarda biyolojik ajan kullanan hastalara göre anlamlı olarak daha sık görülmüştür.

Hastaların hastalık süresinde, cinsiyet dağılımlarında, DM, HT, KAH, Kronik karaciğer hastalığı komorbiditelerinin bulunma yüzdelerinde, VKİ'nin dağılımında, apendektomi öyküsünde, aile öyküsünün dağılımında, hastalıkla ilişkili olabilecek ilaç kullanımında, göz bulguları, vasküler bulgular, böbrek taşı, osteoporoz bulgularının görülme sıklığında her iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6 Biyolojik Ajan Kullanımını Etkileyen Faktörler

	Biyolojik Ajan Kullanan N=233 (%30,8)	**Biyolojik Ajan Kullanmayan N=523 (%69,2)**	**P değeri**
Yaş (Ortalama ± SS) (yıl)	46,8±13,8	50,9±15,8	**<0,001**
Tanı yaşı (Ortalama ± SS) (yıl)	36,1±13,8	40,1±14,8	**<0,001**
Hastalık süresi (Ortalama ± SS) (yıl)	10,7±7,1	10,8±7,0	0,888
Cinsiyet n(%)			0,125
Erkek	133 (57,1)	267 (51,1)	
Kadın	100 (42,9)	256 (48,9)	
İBH tanı n(%)			**<0,001**
Ülseratif kolit	58 (24,9)	311 (59,5)	
Crohn hastalığı	175 (75,1)	212 (40,5)	
DM n(%)	25 (10,7)	64 (12,2)	0,667
HT n(%)	44 (18,9)	127 (24,3)	0,101
KAH n(%)	8 (3,4)	28 (5,4)	0,252
KOAH n(%)	1 (0,4)	17 (3,3)	**0,018**
Kronik Karaciğer Hastalığı n(%)	0 (0,0)	2 (0,4)	0,573
KBH n(%)	11 (4,7)	52 (9,9)	**0,016**
Otoimmün/Romatolojik hastalık n(%)	78 (33,5)	103 (19,7)	**<0,001**
Malignite öyküsü n(%)	5 (2,1)	37 (7,1)	**0,006**
Sigara kullanım öyküsü n(%)	99 (54,4)	132 (44,1)	**0,029**
VKİ n(%)			0,095
Zayıf	8 (5,7)	7 (2,4)	

Normal	68 (48,6)	130 (45,1)	
Kilolu	38 (27,1)	97 (33,7)	
Obez	22 (15,7)	52 (18,1)	
Morbid Obez	4 (2,9)	2 (0,7)	
Apendektomi n(%)	14 (6,0)	19 (3,6)	0,140
Aile öyküsü n(%)			0,899
Yok	229 (98,3)	513 (98,1)	
1.derece yakını	3 (1,3)	9 (1,7)	
2.derece yakını	1 (0,0)	1 (0,2)	
İlaç kullanımı n(%)	5 (2,1)	11 (2,1)	1,000
Ekstraintestinal tutulum n(%)			**<0,001**
Yok	133 (57,1)	370 (70,7)	
Var	100 (42,9)	153 (29,3)	
Cilt bulguları n(%)	12 (5,2)	12 (2,3)	**0,039**
Göz bulguları n(%)	11 (4,7)	20 (3,8)	0,566
Eklem bulguları n(%)	71 (30,5)	79 (15,1)	**<0,001**
Vasküler bulgular (tromboembolizm) n(%)	5 (2,1)	9 (1,7)	0,771
Böbrek Taşı n(%)	16 (6,9)	29 (5,5)	0,478
Osteoporoz n(%)	27 (11,6)	41 (7,8)	0,096
Operasyon n(%)	61 (26,2)	46 (8,8)	**<0,001**

4.7 Crohn Hastalığının Gidişatını Etkileyen Faktörler

CH tanılı hastaların %39,2'si fistülizan/striktüran CH'li iken, %60,8'i non fistülizan, son striktüran CH'lidir.

Fistülizan/striktüran CH'li hastaların ortalama tanı yaşı 36,3±13,4, ortalama hastalık süresi 11,6±6,3 iken; non fistülizan, non striktüran CH'li hastaların ortalama yaşı 50,6±15,8, ortalama hastalık süresi 9,4±6,5 olarak hesaplanmış olup, fistülizan/striktüran hastalarda tanı yaşının daha genç, hastalık süresinin anlamlı olarak daha uzun olması dikkat çekmektedir ($p<0,001$).

Fistülizan/striktüran CH'li hastalarda en sık ileokolonik tutulum görülürken, non fistülizan, non striktüran CH'li hastalarda en sık ileal tutulum görülmekte olup CH'nin tutulum yerlerinin dağılımında her iki grup arasında anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$).

DM, non fistülizan, non striktüran CH'li hastalarda, fistülizan/striktüran CH'li hastalara göre anlamlı olarak daha sık görülmüştür ($p=0,024$).

Hastaların ortalama yaşında, cinsiyet dağılımında, HT, KAH, KOAH, Kronik karaciğer hastalığı, KBH, otoimmün/romatolojik hastalıklar, malignite komorbiditelerinin bulunma yüzdelerinde, sigara kullanımında, VKİ'nin dağılımında, apendektomi öyküsünde, aile öyküsü ve aile öyküsünün dağılımında, İBH ile ilişkili olabilecek ilaç kullanımında, ekstraintestinal tutulumda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. (Tablo 4.7)

Tablo 4.7 Crohn Hastalığının Gidişatını Etkileyen Faktörler

	Fistülizan/Striktüran N=154 (%39,2)	Non fistülizan, Non striktüran N=239 (%60,8))	P değeri
Crohn gidişatı n(%)			
Striktüran	47 (30,5)		
Fistülizan	39 (25,3)		
Perianal hastalık varlığı	55 (35,7)		
Fistülizan ve striktüran	13 (8,4)		
CH tutulumu			**<0,001**
İleal	44 (38,6)	102 (43,0)	
Kolonik	30 (19,5)	58 (24,5)	
İlekolonik	80 (51,9)	75 (31,6)	
Üst GİS	0 (0,0)	0 (0,0)	
Yaş (Ortalama ± SS) (yıl)	47,9±13,3	50,6±15,8	0,069
Tanı yaşı (Ortalama ± SS) (yıl)	36,3±13,4	41,2±15,4	**<0,001**
Hastalık süresi (Ortalama ± SS) (yıl)	11,6±6,3	9,4±6,5	**<0,001**
Cinsiyet n(%)			0,067
Erkek	95 (61,7)	125 (52,3)	
Kadın	59 (38,3)	114 (47,7)	
DM n(%)	11 (7,1)	35 (14,6)	**0,024**
Hipertansiyon n(%)	30 (19,5)	55 (23,0)	0,406
KAH n(%)	7 (4,5)	12 (5,0)	0,830
KOAH n(%)	2 (1,3)	3 (1,3)	1,000
Kronik Karaciğer Hastalığı n(%)	0 (0,0)	2 (0,8)	0,522
KBH n(%)	15 (9,7)	19 (7,9)	0,538
Otoimmün/Romatolojik hastalık n(%)	40 (26,0)	76 (31,8)	0,216
Malignite n(%)	11 (7,1)	11 (4,6)	0,285
Sigara kullanım öyküsü n(%)	64 (59,3)	82 (49,1)	0,099

VKİ n(%)			0,573
Zayıf	5 (5,7)	4 (2,9)	
Normal	44 (50,0)	60 (43,2)	
Kilolu	24 (27,3)	50 (36,0)	
Obez	13 (14,8)	22 (15,8)	
Morbid Obez	2 (2,3)	3 (2,2)	
Apendektomi n(%)	14 (9,1)	12 (5,0)	0,113
Aile öyküsü n(%)			0,471
Yok	153 (99,4)	233 (97,5)	
1.derece yakını	1 (0,6)	4 (1,7)	
2.derece yakını	0 (0,0)	2 (0,8)	
İlaç kullanımı n(%)	1 (0,6)	9 (3,8)	0,096
Ekstraintestinal tutulum n(%)			0,847
Yok	93 (60,4)	142 (59,4)	
Var	61 (39,6)	97 (40,6)	

5. TARTIŞMA

İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarının ülkemizde ve dünyada görülme sıklığında son yıllarda önemli artış mevcut olup, İBH prevalansı sanılanın aksine daha yüksektir. Batı ülkelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, dünyanın kuzey kesiminde İBH insidans oranlarının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Ancak son zamanlarda güney ülkelerinde, Asya'da ve batı ülkelerine göç edenlerde insidans artışları kaydedilmiştir. Bunun, diyetteki değişiklikler, sigara içme ve güneş ışığına, kirlilik ve endüstriyel kimyasallara maruz kalmadaki farklılıklar gibi yaşam tarzının "batılılaşmasının" bir sonucu olduğu varsayılmaktadır (36). Türkiye'de uzun zamandır İBH ile ilgili epidemiyolojik ve demografik bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda, gelişen dünya dinamikleri içerisinde İBH gelişimi ile ilgili epidemiyolojik risk faktörlerinde değişiklik olup olmadığının, İBH'de ekstraintestinal manifestasyonları etkileyen, Crohn Hastalığının gidişatını etkileleyen, İBH'de biyolojik ajan kullanımını etkileyen faktörlerin analizlerini yapmayı hedefledik. Bu analizler sonucunda ortaya çıkan önemli sonuçlarımız bu şekildedir:

Çalışmamızda, hastaların ortalama yaşı ÜK'li hastalarda 49,8±15,8 iken, CH'li hastalarda 49,5±14,8'dir. ÜK tanılı hastaların %49,9'u erkek, %50,1'i kadın hastalardan oluşurken, CH tanılı hastaların %55,8'i erkek, %44,2'si kadın hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmamızda İBH gelişiminde risk faktörü olarak bulunan bulgular; sigara kullanımı ve tanıdan önce apendektomi öyküsünün varlığıdır. Sigara kullanım öyküsünün ve tanıdan önce apendektomi öyküsünün CH tanılı hastalarda ÜK tanılı hastalardan daha fazla olduğu görülmüştür.

EİM gelişiminde önemli rolü olan risk faktörleri; CH tanılı olmak, ortalama hastalık süresinin uzunluğu, otoimmün/romatolojik hastalıkların varlığı, İBH ile ilişkili komplikasyonlara bağlı operasyon öyküsünün bulunmasıdır.

CH'nin gidişatında, fistülizan/striktüran hastalık gelişiminde önemli rolü olan risk faktörleri; hastaların ortalama tanı yaşının genç, ortalama hastalık süresinin ise daha uzun olması, hastalığın ileokolonik tutulumlu olmasıdır.

Biyolojik ajan kullanımında önemli rolü olan risk faktörleri; CH tanılı olmak, hastaların ortalama yaşı ve ortalama tanı yaşının genç olması, EİM ve Otoimmün/Romatolojik hastalıkların varlığı, İBH ile ilişkili komplikasyonlara bağlı operasyon öyküsünün bulunması, sigara kullanım öyküsünün bulunmasıdır.

Öte yandan literatürdeki birçok çalışmada, İBH hastaları ile ilgili veriler daha çok hastane kaynaklarından toplanmıştır ve bizim çalışmamızda da bu durum söz konusudur. Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalar, hastalığın gerçek boyutunu ve spektrumunu daha doğru bir şekilde yansıtabilse de, Türkiye'deki sağlık hizmetlerinin kayıt tutma sistemi bu tür çalışmalar için yeterli değildir. Birinci basamak sağlık hizmetleri kayıtlarına dayalı çalışmalar, belirli bir hastalık veya komplikasyonları için hastaneye yatış veya komplikasyonları rutin olarak ortaya çıkmadığından, ikinci ve üçüncü basamak merkezlerde önemli sayıda vakanın gözden kaçırılabileceğini göstermektedir.

Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit en sık geç adölesan ve erken erişkin çağda tanı alır; ancak hastalar her yaşta tanı alabilir (36). Hem Ülseratif Kolit hem de Crohn Hastalığı, 50 ile 70 yaş arasındaki bireylerde meydana gelen ikinci, daha küçük bir pik ile bimodal bir yaş dağılımına sahiptir (7,8). Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde, ÜK'li hastaların %54'ü 18-30 yaş, %46'sı 50-70 yaş aralığında tanı alırken, CH'li hastaların %54,2'si 18-30 yaş, %46,8'si 50-70 yaş aralığında tanı almış olduğu görülmüştür.

Dünya geneline bakıldığında Ülseratif Kolit erkeklerde biraz daha fazla görülürken, Crohn Hastalığı kadınlarda daha sık görülmektedir (Kadın-erkek oranı: ÜK:1:1, CH:1.8:1) (7,36). Asya toplumunda yapılan çalışmalarda ise hem ÜK, hem CH erkeklerde daha sık görülmüştür (Kadın-erkek oranı: ÜK:0,7:1, CH: 0,4:1)(142,143). Ayrıca Tozun ve arkadaşlarının 2009 yılında ülkemizde yaptığı 661'i ÜK, 216'sı CH tanılı hastalardan oluşan 12 merkezli epidemiyolojik çalışmada, hem ÜK hem CH'li hastalarda erkek baskınlığı (1.3:1) olduğu görülmüştür (64). Bizim çalışmamızda Kadın-erkek oranı ÜK'li hastalarda 1:1 iken CH'li hastalarda 1:1.26 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda, İBH'nin cinsiyet dağılımının coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösterdiğini düşündük.

İBH gelişiminde etkili olan, muhtemelen en çok araştırılmış olan çevresel risk faktörü sigaradır. Hiç sigara içmemek ve eskiden sigara içmek ÜK riskini artırırken, sigara içmek CH'nin seyrini şiddetlendirir (10). Burisch J. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yakın tarihli ÜK hastalarıyla karşılaştırıldığında, CH'li hastalarda tanı anında ve yaşam boyunca sigara içenlerin sıklığının önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır (144). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde CH tanılı hastalarda ÜK tanılı hastalardan daha fazla sigara kullanım öyküsü bulunmaktadır.

KOAH'lı hastalarda İBH gelişme riskinde artış bulunmaktadır. Bu artışa, sigaranın proinflamatuar ve TNF-alfa, IL-6, IL-13 gibi inflamatuar sitokinlerin salınımını arttırarak Th17 seviyesinin artışı ile immün yanıtın ve nötrofil kemotaksisinin başlamasına sebep olduğu düşünülmektedir. Gonzalo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, KOAH'lı hastalarda hem ÜK, hem CH gelişme riskinin arttığı, KOAH'lı hastalarda CH gelişme riskinin, ÜK'ye göre daha fazla olduğu bulunmuştur (risk oranı CH/ÜK: 5.26/3.57). Ayrıca bu çalışmada, hem aktif hem eski sigara içiciliğin CH riskini arttırırken, aktif sigara içiciliğinin ÜK'de koruyucu etkisi olduğu görülmüştür. Buna bağlı olarak, KOAH'lı hastalarda ÜK gelişme riskinin CH'ye göre daha az olduğu düşünülmüştür (145). Bizim çalışmamızda ise KOAH, ÜK'li hastalarda CH'li hastalardan daha sık görülmüştür. Çalışmamızda sigara kullanan hastaları aktif içici ve eski içici olarak ayıramamış olmamız çalışmamızın kısıtlı yanlarından biridir. KOAH ve İBH arasındaki ilişkiyle ilgili bulunan kanıtlar orta düzeydedir ve bu ilişkiyi açıklayacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Apendektominin ÜK ve CH gelişiminde risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Muhtemel sebepleri, bağırsak mikrobiyatasında dengesizliğe neden olarak bağırsak iltihabına yol açması ve ameliyatın neden olduğu pariyetal gediğin, epitel yırtılmasına ve proinflamatuar hücreler tarafından bol miktarda sitokin salgılanmasına neden olmasıdır (146). Yapılan çalışmalarda, apendektomili bireylerde ÜK ve CH gelişme riskinin ve insidansının, apendektomili olmayan bireylere göre daha fazla olduğu görülmüştür (14). Canisius ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, apendektomili bireylerde CH gelişme insidansının ÜK gelişme insidansına göre daha fazla olduğu görülmüştür. Hatta bu çalışmada, apendektominin ÜK gelişme riskini azalttığı bulunmuştur (147). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde CH'li hastalarda tanıdan önce apendektomi öyküsü ÜK'li hastalardan daha fazladır ($p<0,001$). Ancak apendektomiyle ilgili dünya genelinde yapılmış çalışmalarda çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, bulgumuz çok merkezli çalışmalarla desteklenmelidir.

İBH gelişiminde bir diğer önemli risk faktörü aile öyküsüdür. Gelişmiş ülkelerde İBH'nin ailesel prevalansına ilişkin yapılan epidemiyolojik çalışmalar, aile öyküsüyle İBH arasında güçlü ve anlamlı bir ilişki olduğunu saptamıştır. Aile öyküsü pozitif olan ailelerde İBH prevalansı %5,5 ile %22,5 arasında değişmektedir. Batı ülkelerinde aile öyküsü İBH'li hastaların %10-20'sinde görülürken, Asya'da yapılan çalışmada İBH'li hastaların %5,6'sında görülmüştür (15). Probert ve arkadaşlarının Avrupa'da yaptığı, 1254 hastanın dahil edildiği çalışmada, ÜK'li hastaların birinci derece akrabalarında ÜK gelişme riskinin yaklaşık 15 kat

arttığı, CH'li hastaların birinci derece akrabalarında CH gelişme riskinin 17-35 kat arttığı ve akrabaların artmış ÜK riski altında oldukları görülmüştür (148). Tozun ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı epidemiyolojik çalışmada pozitif aile öyküsü, CH'li hastalarda %8,3, ÜK'li hastalarda %4,4 oranında görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise aile öyküsü, ÜK'li hastaların %1,9'unda, CH'li hastaların %1,8'inde görülmüştür. Çalışmamızda aile öyküsünün Batı ülkelerinde görüldüğü kadar sık olmamasının, İBH'nin toplumumuzda mevcut olduğu sürenin batı ülkelerine kıyasla daha kısa olması ile ilgili olduğunu düşündük. Hastalığın ülkemizdeki insidansı ve prevalansı arttıkça aile öyküsünün artması ve daha anlamlı sonuçların çıkması beklenmektedir.

Bazı çalışmalar, oral kontraseptif kullanımı ile İBH'nin, özellikle de CH'nin gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, kanıt yüzdeleri düşüktür ve sonuçlar, oral kontraseptif kullanımının bir başlatıcı olarak değil, destekleyici olarak algılanması gerektiğini göstermektedir (149). Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda OKS kullanım öyküsüne rastlanmamıştır. Bu durumun, hasta bilgilerini hastane kayıtlarından elde etmemiz nedeniyle çalışmamızda eksik verilerin bulunmasından kaynaklı olabileceğini düşündük.

İBH'li hastalarda otoimmün hastalıkların gelişme riskinde artış bildirilmiştir. Çalışmamızda, İBH'li hastaların %23,9'unda Otoimmün/Romatolojik hastalık olduğu görülmüştür. Rikart ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, İBH'li hastalar kontrol grubuyla karşılaştırılmış, İBH'li hastalarda EİM'ler ve/veya otoimmün hastalıkların gelişme riskinin daha fazla olmasının, hem ÜK'nin hem CH'nin otoimmün temelli sistemik hastalıklar olduğu hipotezini desteklediği düşünülmüştür (150). Son dönemde İBH ve diğer otoimmün hastalıklardaki artışın sebebinin, çevresel değişikliklere uyum sağlama girişimiyle indüklenen, vücudun alışık olmadığı, anormal bir bağışıklık tepkisi olduğu düşünülmektedir (151). Wilson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, CH'li hastalarda, ÜK'li hastalara göre otoimmün hastalık görülme insidansının daha fazla olduğu bulunmuştur (152). (İnsidans oranı CH/ÜK: 10.64/9.0) Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak Otoimmün/Romatolojik hastalıklar, CH tanılı hastalarda (%29,7) ÜK tanılı hastalardan (%17,9) anlamlı olarak daha sık görülmüştür ($p<0,001$). Literatürde, İBH ve EİM ilişkisini inceleyen çalışmalarda EİM ve otoimmün/romatolojik hastalıkların aynı başlık altında değerlendirildiği görülmüştür. Çalışmamızda otoimmün/romatolojik hastalıklar, EİM olan hastalarda, EİM olmayan hastalara göre daha sık görülmüştür ($p<0,001$). Bu hastalıklar birbirleriyle iç içe geçen durumlar olduğu için, ekstraintestinal

tutulum olan hastalara otoimmüin/romatolojik hastalıkların sıklıkla eşlik etmesi beklenen bir bulgudur.

İBH'li hastalarda ekstraintestinal manifestasyonlar, %6 ila %47 arasında değişen sıklıkta görülmektedir (16). Çalışmamızda, literatüre benzer şekilde İnflamatuar Bağırsak Hastalığı tanılı hastaların %33,4'ünde EİM görülmüştür. Vavricka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CH'li hastaların %43'ünde ve ÜK'li hastaların %31'inde ekstraintestinal tutulum tespit edilmiştir (17). Çalışmamızda, literatüre benzer şekilde CH'li hastaların %40,6'sında, ÜK'li hastaların %26,0'sında EİM olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

Hastalık süresi uzadıkça EİM gelişme riskinin arttığı bilinmektedir. Harbord ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastalık süresinin uzunluğu ile EİM gelişimi arasında ilişki olduğu, hastalık süresi arttıkça EİM gelişme riskinin arttığı görülmüştür (18). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde EİM olan hastalarda, hastalık süresinin daha uzun olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

İBH'de hastalığın tutulum yerinin EİM ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve bu konuyla ilgili araştırmalar yapılmaktadır. Vavricka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ÜK ve CH'li hastalarda, hastalığın lokalizasyonu ile EİM gelişme riski arasında ilişki saptanmamıştır (17). Bandyopadhyay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CH'li hastalarda ileokolonik tutulumlu, ÜK'li hastalarda genişletilmiş sol kolit tutulumlu hastalarda EİM'nin daha sık görüldüğü bulunmuştur. Çalışmada hastalık tutulumunun genişliği, EİM gelişimi için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (153). Bizim çalışmamızda EİM'si olan CH'li hastaların çoğunluğu 70 hasta (%44) ile ileokolonik tutulumlu, ÜK'li hastaların çoğunluğu 26 hasta (%27,4) ile sol kolit tutulumlu hastalardan oluşmaktadır. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak EİM'si olan ve olmayan hastalar hastalığın tutulum yeri açısından kıyaslanmış olup her iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Eklem bulguları, İBH'li hastalarda en sık görülen EİM'dir. Vavricka ve arkadaşlarının İsviçre'de yaptığı kohort çalışmasında eklem bulguları, CH'li hastaların %33'ünde, ÜK'li hastaların %21'inde görülmüştür, (17). Çalışmamızda eklem bulguları, literatüre benzer şekilde CH'li hastalarda (%26,4) ÜK'li hastalardan (%13,0) daha sık görülmüştür ($p<0,001$). Aynı kohort çalışmasında cilt bulguları, CH'li hastaların %10'unda, ÜK'li hastaların %6'sında görülmüştür (17). Çalışmamızda cilt bulguları, CH'li hastalarda (%4,4) ÜK'li hastalardan (%1,9) daha sık görülmüştür ($p=0,05$).

Ayrıca çalışmamızda HT, ekstraintestinal tutulum olan hastaların %29,2'sinde, ekstraintestinal tutulum olmayan hastaların %19,3'ünde görülmüştür ($p<0,02$). Fakat literatürde yalnızca HT gibi sistemik hastalıkların, İBH'li hastalarda EİM gelişmesiyle birebir ilişkisi bulunduğuna dair çalışma bulunmadı. EİM'lerin daha nadir olarak kalp ve vasküler sistemi etkileyebildiği bilinmektedir (16). HT'nin EİM'si olan hastalarda daha sık görülmesinin buna bağlı olabileceğini düşündük.

Otoimmün hastalıklarda malignite görülme riskinin arttığı bilinmektedir. Etiyolojide, otoimmün patogenezin ve tedavide kullanılan biyolojik ajanların rolü olduğu düşünülmektedir (154). EİM'si olan hastalara otoimmün hastalıklar sıklıkla eşlik etmektedir. Ayrıca biyolojik ajanların EİM'si olan hastalarda daha sık kullanıldığı bilinmektedir. Çalışmamızda EİM'si olan hastalarda malignitenin, EİM'si olmayan hastalara göre anlamlı olarak sık görülmesinin bu durumlara bağlı olabileceğini düşündük.

Literatürde, İBH'ye bağlı komplikasyonlar nedeniyle operasyon öyküsü ile EİM gelişme ilişkisini araştıran sınırlı çalışma vardır. Vavricka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, İBH'a bağlı komplikasyonlar nedeniyle opere olan hastalarda EİM gelişme riskinin arttığına dair ilişki saptanmamıştır (17). Bizim çalışmamızda ise İBH ile ilişkili komplikasyonlara bağlı operasyon öyküsü, ekstraintestinal tutulum olan hastalarda, ekstraintestinal tutulum olmayan hastalara göre daha fazladır ($p<0,001$). Operasyon gerektirecek kliniği olan İBH'li hastalarda artan inflamatuar belirteçlerin, EİM ile ilgili olabileceğini düşündük.

Seronegatif spondiloartritli hastalarda NSAİİ'lerin sıklıkla kullanıldığı bilinmektedir. İBH gelişimiyle ilişkili olabilecek ilaçlar, çalışmamızdaki hastaların %4,2'sinde kullanmış olup bu hastaların %81'inin NSAİİ kullanım öyküsü vardır. Çalışmamızda EİM'si olan hastalarda, İBH gelişimiyle ilgili ilaç kullanımının EİM'si olmayan hastalardan daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,003$). Bu sonucun spondiloartritli hastalarda NSAİİ kullanımına bağlı İBH gelişmesinden kaynaklandığını düşündük.

ÜK tedavisinde oral ve lokal 5-ASA tedavisinin birlikte kullanılmasının tedavi etkinliğini arttırdığı bilinmektedir (155). Çalışmamızda 5-ASA kullanımının ÜK tanılı hastalarda (%84,8) çok yaygın olduğu, literatüre uygun şekilde, en sık oral ve lokal tedavi uygulandığı görülmüştür.

Günümüzde 5-ASA'nın CH tedavisindeki önemi azalmıştır. Yapılan çalışmalar, bu ilaçların remisyon indüksiyonunda da relapsların önlenmesinde de plaseboya göre anlamlı etkinliğinin olmadığını göstermiştir (156). Çalışmamızda CH'li hastaların %46'sının 5-ASA tedavisi

aldığı görülmüştür. Pratikte bu ilacın hâlâ tercih ediliyor olmasında hastaların ilaç alışkanlığının etkisi olduğu düşünülmüştür.

Biyolojik ajan kullanımı olan CH tanılı hastalar, ÜK'li hastalardan daha fazladır (p<0,001). Budesonid, Azatiyoprin, Metotreksat, İnfliksimab, Adalimumab, Sertolizumab, Vedolizumab kullanan hastalarda CH'li hasta sayısı ÜK'li hastalardan daha fazladır. Bu sonuçların, CH kliniğinin ÜK'ye göre daha agresif seyretmesinden kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Literatürde iki hastalık grubunun kullandığı ilaçlara dair bir karşılaştırma bulunmamaktadır. Çalışmamızın kısıtlılığı; hastaların yalnızca son kullanmakta oldukları tedavilerin dökümente edilmesidir. Bundan dolayı bulgularımız anlamlı gözükse de hastaların ilaç kullanım geçmişlerine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda biyolojik ajan kullanan hastaların ortalama yaşı 46,8±13,8 olarak, biyolojik ajan kullanmayan hastaların ortalama yaşı 50,9±15,8 olarak hesaplanmıştır (p<0,001). Erken yaşta başlayan İBH'lerin kliniğinin inatçı seyrettiği, prognozunun kötü olduğu bilinmektedir (157). Youn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 40 yaş altında tanı alan ÜK ve CH'li hastalarda biyolojik ajan kullanımının, 40 yaş üstünde tanı alan hastalardan daha fazla olduğu görülmüştür (158). Çalışmamızda biyolojik ajan kullanan hastaların ortalama tanı yaşı 36,1±13,8 olarak, biyolojik ajan kullanmayan hastaların ortalama tanı yaşı 40,1±14,8 olarak hesaplanmıştır (p<0,001). Biyolojik ajan tedavisi, standart tedaviye yanıt vermeyen, kliniği inatçı seyreden hastalarda tercih edilmektedir ve bu doğrultuda çalışmamızda saptanan bulgular literatürle uyumludur.

TNF-alfa'nın KOAH patogenezinde rolü olduğu bilinmektedir. TNF-alfa, kronik bronşit gelişimine ve KOAH'lı hastalarda kilo kaybına neden olmaktadır. Bu nedenle TNF-alfa inhibisyonu yapan ilaçların KOAH'a faydalı etkileri olabileceği düşünülmüştür. Ancak KOAH'lı hastalarda TNF-alfa inhibitör kullanımına bağlı malignite gelişebileceğine dair kuşkular vardır. Rennard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, İnfliksimab ile tedavi edilen 157 hastanın 9'unda malignite geliştiği, 77 plasebo ile tedavi edilen hastalarda ise 1 kişide malignite geliştiği bulunmuştur (159). Bizim çalışmamızda KOAH, biyolojik ajan kullanan hastaların %0,4'inde, biyolojik ajan kullanmayan hastaların %3,3'ünde bulunmaktadır (p=0,018). KOAH komorbiditesinin varlığının biyolojik ajan tedavisi kararını etkilediğini düşündük. Ancak, KOAH'lı hastalarda İnfliksimab tedavisinin malignite riski üzerindeki etkisinin daha fazla çalışma ile açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

Biyolojik ajanların böbrek fonksiyonlarına etkisi olup olmadığı araştırılmaktadır. Literatürde glomerulonefrit gelişiminde de tedavisinde de etkili olduğuna dair farklı görüşler mevcuttur. Thonhofer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, biyolojik ajanların proteinüriyi azalttığı bulunmuştur (160,161). Ancak literatürdeki çalışmalarda Romatoid Artrit, Psöriazis gibi diğer bağ doku hastalıklarında biyolojik ajan kullanımının nefrotoksik etkisi araştırılmış olup İBH ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda biyolojik ajan kullanmayan hastaların %9,9'unda KBH görülürken, biyolojik ajan kullanan hastaların %4,7'sinde KBH görülmüştür. Biyolojik ajanların anti-inflamatuar etkiyle proteinüriyi azaltmasına bağlı olarak KBH'nin biyolojik ajan kullananlarda daha az görülebileceğini düşündük.

Malignite teşhisi konan hastalarda veya malignite şüphesiyle tetkik edilen hastalarda biyolojik ajan tedavisine başlanmaması gerektiği bilinmektedir. Daha önce malignite öyküsü olan hastalarda, malignite sonrası biyolojik tedaviye başlamak için güvenli aralık net değildir; ancak 5-10 yıl arasındadır ve malignite tipine bağlı olarak değişmektedir (162). Çalışmamızda biyolojik ajan kullanmayan hastalarda malignite öyküsü, biyolojik ajan kullanan hastalardan anlamlı olarak daha fazla görülmüştür (p=0,006). Aktif malignitesi olan hastalarda biyolojik ajan tedavisi tercih edilmediği için bu sonuç beklenen bir bulgudur.

Sigara kullanımının CH'nin prognozunu olumsuz etkilediği bilinmektedir (163). Jacques ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sigara içen CH'li hastalarda biyolojik ajan tedavisi gereksiniminin, sigara içmeyen CH'li hastalardan daha fazla olduğu bulunmuştur (164). Çalışmamızda, biyolojik ajan kullanan hastaların, biyolojik ajan kullanmayan hastalardan daha fazla sigara içtiği görülmüştür (p=0,029). Çalışmamızda biyolojik ajan kullanan hastaların çoğunluğunun (%75,1) CH'li hastalardan oluşması doğrultusunda, sigara kullanım öyküsünün standart tedaviye yanıtsız olup biyolojik ajan tedavisine geçilen hastalarda daha sık görülmesi literatür ile uyumlu bir bulgudur.

Biyolojik ajanlar, İBH tedavisinde olan etkinliğinin yanı sıra, ekstraintestinal manifestasyonu olan İnflamatuar Bağırsak Hastalığı tanılı hastalarda (165), romatolojik hastalıklarda eklem bulgularını kontrol etmek için 20 yıldan uzun süredir kullanılan en etkili ilaç sınıfıdır. En yaygın olarak kullanılan anti-TNF ajanları olan infiliksimab ve adalimumabtır (166). Algaba ve arkadaşlarının yaptığı, 31.077 hastanın dahil edildiği çalışmada, biyolojik ajan kullanan İBH'li hastalarda ekstraintestinal manifestasyonların biyolojik ajan kullanmayan hastalardan daha sık görüldüğü bulunmuştur (167). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde EİM, biyolojik ajan kullanan hastaların %42,9'unda, biyolojik ajan kullanmayan hastaların

%29,3'ünde; otoimmün/romatolojik hastalıklar, biyolojik ajan kullanan hastaların %33,5'inde, biyolojik ajan kullanmayan hastaların %19,7'sinde görülmüştür. İBH kliniğini kontrol altına almak için immünsüpresif veya biyolojik ilaçlara ihtiyaç duyan, yani daha agresif hastalık davranışı olan hastalarda EİM gelişme riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir (167). Bu bilgi doğrultusunda çalışmamızda, biyolojik ajan tedavisi alan hastalarda EİM'nin biyolojik ajan kullanmayan hastalara göre daha sık görüldüğünü düşündük. Ancak biyolojik ajan kullanan hastaların %57,1'inde EİM görülmemesi ilginç bir sonuçtur. Bu hastalarda erken biyolojik ajan tedavisi seçimiyle olası EİM gelişimini baskılamış olabileceğimizi düşündük.

İBH ile ilişkili komplikasyonlara bağlı operasyonlar, fistülizan/striktüran CH'de ve inatçı seyreden ÜK ve CH'de sık görülür (168). Bu hastalarda biyolojik ajan tedavisi sıklıkla tercih edilmektedir. Diğer yandan Szamosi ve arkadaşlarının çalışmasında, uzun vadeli hastalık fenotipini ve hastanın cerrahi ihtiyacını belirlemede erken agresif tıbbi stratejinin önemi vurgulanmış, erken biyolojik tedavinin cerrahi operasyon riskini azalttığı ortaya konulmuştur (169). Çalışmamızda operasyon öyküsü, biyolojik ajan kullanan hastaların %26,2'sinde, biyolojik ajan kullanmayan hastaların %8,8'inde görülmüştür ($p<0,001$). Stratejik tedavi planlamasının daha etkili yapılmasıyla birlikte, gelecekte biyolojik ajan kullanan hastalarda cerrahi operasyon oranının azalacağı düşünülmektedir.

Genç yaşta tanı almak ve hastalık süresinin uzunluğu, CH'nin prognozunu olumsuz etkilemektedir (21). Cosnes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, genç yaşta tanı alan CH'li hastalarda fistülizan komplikasyonların görülme sıklığı daha fazladır (170). Çalışmamızda fistülizan/striktüran CH'li hastaların ortalama tanı yaşı non fistülizan, non striktüran CH'li hastalara göre daha genç; ortalama hastalık süresi non fistülizan, non striktüran CH'li hastalardan daha uzundur. Erken yaşta tanı alan hastalarda fistülizan/striktüran komplikasyonların gelişebileceğinin göz önünde bulundurulması, hastalığın agresif seyretmesi bekleneceği için hastaların izleminde biyolojik ajan tedavisi açısından değerlendirilmesi gerektiğini düşündük.

Hastalığın tutulum yerinin fistülizan/striktüran CH gelişiminde risk faktörü olduğu bilinmektedir. Kelvin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kolonik tutulumu olan bir hastaya göre, izole ileal tutulumu olan hastada fistülizan/striktüran hastalık gelişme riskinin 7 kat, ileokolonik tutulumlu hastada 5 kat arttığı bulunmuştur (171). David ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ileokolonik tutulumlu CH'li hastalarda fistül gelişme riskinin en fazla olduğu

bulunmuştur (73). Florian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ileal ve ileokolonik tutulumlu CH'li hastalarda stenoz gelişme riskinin, kolonik tutulumlu hastalara göre daha fazla olduğu bulunmuştur (172). Çalışmamızda fistülizan/striktüran CH'li hastaların %50,9'u ileokolonik, %38,6'sı ileal, %19,5'i kolonik tutulumludur. İleal CH'li hastalar ve ileokolonik CH'li hastaların, fistül/striktür gelişme riski açısından birbiriyle kıyaslandığı çalışmalarda ortaya birbirinden farklı sonuçlar çıkmıştır.

Sigara kullanımı ile CH'nin davranış biçimi arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmaktadır. Kelvin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sigara kullanımı ile CH'nin davranış biçimi arasında (fistülizan/striktüran veya non fistülizan, non striktüran olmasında) bir ilişki saptanmamıştır (171). Çalışmamızda da bulgularımız benzer şekildedir.

Bu çalışmanın kısıtlıkları; retrospektif ve tek merkezli bir çalışma olması, hasta bilgilerinin hastane kayıtlarından toplanması nedeniyle eksik verilerin bulunması, pandemi nedeniyle kontrollerine düzenli gelmeyen hastaların yetersiz takibidir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda İBH gelişimiyle ilgili risk faktörleri; sigara kullanımı ve tanıdan önce apendektomi öyküsünün varlığı olarak bulunmuştur. Sigara kullanım öyküsü ve tanıdan önce apendektomi öyküsü, CH tanılı hastalarda ÜK tanılı hastalardan daha fazladır.

EİM gelişiminde önemli rolü olan risk faktörleri; CH tanılı olmak, ortalama hastalık süresinin uzunluğu, otoimmün/romatolojik hastalıkların varlığı, İBH ile ilişkili komplikasyonlara bağlı operasyon öyküsünün bulunmasıdır.

CH'nin gidişatında, fistülizan/striktüran hastalık gelişiminde önemli rolü olan risk faktörleri; hastaların ortalama tanı yaşının genç, ortalama hastalık süresinin ise daha uzun olması, hastalığın ileokolonik tutulumlu olmasıdır.

Biyolojik ajan kullanımında önemli rolü olan risk faktörleri; CH tanılı olmak, hastaların ortalama yaşı ve ortalama tanı yaşının genç olması, EİM ve Otoimmün/Romatolojik hastalıkların varlığı, İBH ile ilişkili komplikasyonlara bağlı operasyon öyküsünün bulunması, sigara kullanım öyküsünün bulunmasıdır.

Tespit ettiğimiz sonuçlarla, biyolojik ajan tedavisini öngöreceğimiz hasta gruplarını belirlememizi sağlayan bir algoritma geliştirmeyi planladık. CH'li hastalarda hastalığın olumsuz gidişatını etkileyen faktörleri belirlemek, hastaları biyolojik ajan tedavisi açısından daha erken değerlendirmeyi sağlayacak, böylelikle olası cerrahi komplikasyonlardan kaçınılmış olacaktır. Bulgularımızın desteklenmesi için büyük hasta gruplu, çok merkezli ve prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. Lancet. 2007;369(9573):1627–40.
2. Hanauer SB. Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities [Internet]. Available from: https://academic.oup.com/ibdjournal/article/12/suppl_1/S3/4676576
3. Willett W, Rockström J, Loken B. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet 2018; 390: 2769–78—In the table in this Article, for. Lancet. 2019;393:447–92.
4. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(1):17–30.
5. Buran T. İnflamatuar Barsak hastalığında epidemiyoloji, prevalans ve insidans. Turkiye Klin J Gastroenterohepatol Top. 2017;10(1):15–7.
6. Peyrin-Biroulet L, Loftus Jr E V, Colombel J-F, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. Off J Am Coll Gastroenterol ACG. 2010;105(2):289–97.
7. Gastrointestinal Unit Medical Services MGH, Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am. 1999;28(2):255–81.
8. Vargas C, Jaramillo C, Pérez I. Cutaneous manifestations of intestinal inflammatory diseases. Rev Colomb Gastroenterol. 2006;21(4):286–99.
9. Sairenji T, Collins KL, Evans D V. An update on inflammatory bowel disease. Prim Care Clin Off Pract. 2017;44(4):673–92.
10. Karban A, Eliakim R. Effect of smoking on inflammatory bowel disease: Is it disease or organ specific? World J Gastroenterol WJG. 2007;13(15):2150.
11. Rogler G, Zeitz J, Biedermann L. The search for causative environmental factors in inflammatory bowel disease. Dig Dis. 2016;34(Suppl. 1):48–55.

12. Dam AN, Berg AM, Farraye FA. Environmental influences on the onset and clinical course of Crohn's disease—Part 1: An overview of external risk factors. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2013;9(11):711.
13. Halfvarson J, Jess T, Magnuson A, Montgomery SM, Orholm M, Tysk C, et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a co-twin control study of a Swedish-Danish twin population. Inflamm Bowel Dis. 2006;12(10):925–33.
14. Chung W-S, Chung S, Hsu C-Y, Lin C-L. Risk of Inflammatory Bowel Disease Following Appendectomy in Adulthood. Front Med. 2021;8:661752.
15. Wang YF, Zhang H, Ouyang Q. Clinical manifestations of inflammatory bowel disease: East and West differences. J Dig Dis. 2007;8(3):121–7.
16. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2015;21(8):1982–92.
17. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Vavricka BMP, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. Off J Am Coll Gastroenterol ACG. 2011;106(1):110–9.
18. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. J Crohn's Colitis. 2016;10(3):239–54.
19. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. Autoimmun Rev. 2014;13(4–5):463–6.
20. Banner MP. Genitourinary complications of inflammatory bowel disease. Radiol Clin North Am. 1987;25(1):199–209.
21. Kayar Y, Baran B, Ormeci AC, Akyuz F, Demir K, Besisik F, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn disease. Chin Med J (Engl). 2019;132(20):2423–9.
22. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. altering the natural history of Crohn's disease–evidence for and against current therapies. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25(1):3–12.

23. Barberio B, Savarino EV, Card T, Canova C, Baldisser F, Gubbiotti A, et al. Incidence comparison of adverse events in patients with inflammatory bowel disease receiving different biologic agents: retrospective long-term evaluation. Intest Res. 2022;20(1):114.
24. KONDUK BT, GÜLŞEN MT. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında İmmünsüpresif Tedaviye Ne Zaman Başlanır? Güncel gastroenteroloji. 2017;21(4):317–27.
25. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol. 2005;19(Suppl A):5A-36A.
26. Papadakis KA, Targan SR. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Annu Rev Med. 2000;51:289.
27. Zhao J, Lu Q, Liu Y, Shi Z, Hu L, Zeng Z, et al. Th17 cells in inflammatory bowel disease: cytokines, plasticity, and therapies. J Immunol Res. 2021;2021.
28. Lowe A-M, Roy P-O, B.-Poulin M, Michel P, Bitton A, St-Onge L, et al. Epidemiology of Crohn's disease in Quebec, Canada. Inflamm Bowel Dis. 2009;15(3):429–35.
29. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. Off J Am Coll Gastroenterol ACG. 2006;101(7):1559–68.
30. CALKINS BM, MENDELOFF AI. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Epidemiol Rev. 1986;8(1):60–91.
31. Russel MGVM, Stockbrügger RW. Epidemiology of inflammatory bowel disease: an update. Scand J Gastroenterol. 1996;31(5):417–27.
32. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut. 1996;39(5):690–7.
33. Lagishetty V, Misharin A V, Liu NQ, Lisse TS, Chun RF, Ouyang Y, et al. Vitamin D deficiency in mice impairs colonic antibacterial activity and predisposes to colitis. Endocrinology. 2010;151(6):2423–32.

34. Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. Am J Physiol Liver Physiol. 2008;294(1):G208–16.
35. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet. 2017 Dec 23;390(10114):2769–78.
36. Loftus E V, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin. 2002;31(1):1–20.
37. Roth M-P, Petersen GM, McElree C, Feldman E, Rotter JI. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 1989;97(4):900–4.
38. Carr I, Mayberry JF. The effects of migration on ulcerative colitis: a three-year prospective study among Europeans and first-and second-generation South Asians in Leicester (1991–1994). Am J Gastroenterol. 1999;94(10):2918–22.
39. Martinez-Fierro ML, Garza-Veloz I, Rocha-Pizaña MR, Cardenas-Vargas E, Cid-Baez MA, Trejo-Vazquez F, et al. Serum cytokine, chemokine, and growth factor profiles and their modulation in inflammatory bowel disease. Medicine (Baltimore). 2019;98(38).
40. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. Inflamm Bowel Dis. 2006;12(suppl_1):S3–9.
41. Day AS. Inflammatory bowel disease in children. Transl Pediatr. 2019;8(1):1.
42. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. Gut. 1988;29(7):990–6.
43. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TIA, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 1991;324(2):84–8.
44. Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, De Meyer AM, Vlietinck R, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. Gastroenterology. 1996;111(3):597–603.
45. Loddo I, Romano C. Inflammatory bowel disease: genetics, epigenetics, and pathogenesis. Front Immunol. 2015;6:551.

46. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2011;140(6):1704–12.
47. Ananthakrishnan AN. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: a review. Dig Dis Sci. 2015;60(2):290–8.
48. Cholapranee A, Ananthakrishnan AN. Environmental hygiene and risk of inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(9):2191–9.
49. Rogler G, Biedermann L, Scharl M. New insights into the pathophysiology of inflammatory bowel disease: microbiota, epigenetics and common signalling pathways. Swiss Med Wkly. 2018;148:w14599.
50. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. Nature. 2015;519(7541):92–6.
51. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut. 2014;63(5):776–84.
52. Ruiz PA, Morón B, Becker HM, Lang S, Atrott K, Spalinger MR, et al. Titanium dioxide nanoparticles exacerbate DSS-induced colitis: role of the NLRP3 inflammasome. Gut. 2017;66(7):1216–24.
53. Molodecky NA, Soon S, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012;142(1):46–54.
54. Yangyang RY, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. In: Seminars in pediatric surgery. Elsevier; 2017. p. 349–55.
55. DeRoche TC, Xiao S-Y, Liu X. Histological evaluation in ulcerative colitis. Gastroenterol Rep. 2014;2(3):178–92.
56. Burgucu BB. Tnf-α Inhibitörleri Ile Tedavi Edilen Inflamatuar Bağırsak Hastalarının Lipid Profillerindeki Etkilenmenin Araştırılması–Retrospektif Calışma. Bursa Uludag University (Turkey); 2017.

57. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern Jr F. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology. 1976;70(3):439–44.
58. WE S. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (Çeviri: Şeker G, Özmen MM). Goldman Lee, Ausiello D (Editörler) Cecil Textb Med 22th Ed Ankara Güneş Kitabevi. 2006;9.
59. Ramzan NN, Leighton JA, Heigh RI, Shapiro MS. Clinical significance of granuloma in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2002;8(3):168–73.
60. Pötzi R, Walgram M, Lochs H, Holzner H, Gangl A. Diagnostic significance of endoscopic biopsy in Crohn's disease. Endoscopy. 1989;21(02):60–2.
61. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. Gastroenterology. 2004;126(6):1518–32.
62. Uko V, Thangada S, Radhakrishnan K. Liver disorders in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Res Pract. 2012;2012.
63. Yildiz K. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile birlikte görülen karaciğer hastalıklarının belirlenmesinde, çocuklarda inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı sırasındaki alt ve GGT yüksekliğinin önemi.
64. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. J Clin Gastroenterol. 2009;43(1):51–7.
65. Hastalığı ÇHİB. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar, Ünal S (Editörler). İç Hast Ankara Güneş Kitabevi. 2005;1580–1.
66. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1997;9(4):353–9.
67. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. Gut. 1988;29(3):342–5.
68. Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M. Inflammation and Coagulation in Inflammatory Bowel Disease: The Clot Thickens: CME. Off J Am Coll Gastroenterol ACG. 2007;102(1):174–86.
69. Lakatos PL, Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies. World J Gastroenterol WJG. 2008;14(25):3937.

70. Lichtenstein GR, Loftus E V, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. Off J Am Coll Gastroenterol ACG. 2018;113(4):481–517.
71. Kornbluth AA, Salomon P, Sacks HS, Mitty R, Janowitz HD. Meta-analysis of the effectiveness of current drug therapy of ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol. 1993;16(3):215–8.
72. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Gastroenterology PPC of the AC of. Management of Crohn's disease in adults. Off J Am Coll Gastroenterol ACG. 2009;104(2):465–83.
73. Schwartz DA, Loftus Jr E V, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology. 2002;122(4):875–80.
74. Duricova D, Fumery M, Annese V, Lakatos PL, Peyrin-Biroulet L, Gower-Rousseau C. The natural history of Crohn's disease in children: a review of population-based studies. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29(2):125–34.
75. Torres J, Caprioli F, Katsanos KH, Lobatón T, Micic D, Zerôncio M, et al. Predicting outcomes to optimize disease management in inflammatory bowel diseases. J Crohn's Colitis. 2016;10(12):1385–94.
76. Van Der Sloot KWJ, Joshi AD, Bellavance DR, Gilpin KK, Stewart KO, Lochhead P, et al. Visceral adiposity, genetic susceptibility, and risk of complications among individuals with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2017;23(1):82–8.
77. Reinisch S, Schweiger K, Pablik E, Collet-Fenetrier B, Peyrin-Biroulet L, Alfaro I, et al. An index with improved diagnostic accuracy for the diagnosis of Crohn's disease derived from the Lennard-Jones criteria. Aliment Pharmacol Ther. 2016;44(6):601–11.
78. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med. 2014;160(10):704–11.
79. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis: histologic course during the 1st year after presentation. Scand J Gastroenterol. 1994;29(4):318–32.
80. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2007;133(5):1670–89.

81. Reif S, Klein I, Lubin F, Farbstein M, Hallak A, Gilat T. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. Gut. 1997;40(6):754–60.
82. Hogan WJ, Hensley GT, Geenen JE. Endoscopic evaluation of inflammatory bowel disease. Med Clin North Am. 1980;64(6):1083–102.
83. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2006;12(6):524–34.
84. Kucharzik T, Tielbeek J, Carter D, Taylor SA, Tolan D, Wilkens R, et al. ECCO-ESGAR topical review on optimizing reporting for cross-sectional imaging in inflammatory bowel disease. J Crohn's Colitis. 2022;16(4):523–43.
85. Ng SC, Kamm MA. Therapeutic strategies for the management of ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2009;15(6):935–50.
86. Wheeler JG, Slack NF, Duncan A, Whitehead PJ, Russell G, Harvey RF. The diagnosis of intra-abdominal abscesses in patients with severe Crohn's disease. QJM An Int J Med. 1992;82(2):159–67.
87. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. J Med Life. 2019;12(2):113.
88. Powell-Tuck J, Bown RL, Chambers TJ, Lennard-Jones JE. A controlled trial of alternate day prednisolone as a maintenance treatment for ulcerative colitis in remission. Digestion. 1981;22(5):263–70.
89. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE, Jones FA. Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis. Lancet. 1962;279(7239):1094–6.
90. Desreumaux P, Ghosh S. mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid–new evidence. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24:2–9.
91. Dubuquoy L, Rousseaux C, Thuru X, Peyrin-Biroulet L, Romano O, Chavatte P, et al. PPARγ as a new therapeutic target in inflammatory bowel diseases. Gut. 2006;55(9):1341–9.
92. Stenson WF, Lobos E. Sulfasalazine inhibits the synthesis of chemotactic lipids by neutrophils. J Clin Invest. 1982;69(2):494–7.
93. Mahida YR, Lamming CE, Gallagher A, Hawthorne AB, Hawkey CJ. 5-Aminosalicylic acid is a potent inhibitor of interleukin 1 beta production in organ culture of colonic biopsy specimens from patients with inflammatory bowel disease. Gut. 1991;32(1):50–4.

94. Kaiser GC, Yan F, Polk DB. Mesalamine blocks tumor necrosis factor growth inhibition and nuclear factor κB activation in mouse colonocytes. Gastroenterology. 1999;116(3):602–9.
95. Egan LJ, Mays DC, Huntoon CJ, Bell MP, Pike MG, Sandborn WJ, et al. Inhibition of interleukin-1-stimulated NF-κB RelA/p65 phosphorylation by mesalamine is accompanied by decreased transcriptional activity. J Biol Chem. 1999;274(37):26448–53.
96. Sandoval M, Liu X, Mannick EE, Clark DA, Miller MJ. Peroxynitrite-induced apoptosis in human intestinal epithelial cells is attenuated by mesalamine. Gastroenterology. 1997;113(5):1480–8.
97. Sonu I, Lin MV, Blonski W, Lichtenstein GR. Clinical pharmacology of 5-ASA compounds in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin. 2010;39(3):559–99.
98. Nielsen OH. Sulfasalazine intolerance: a retrospective survey of the reasons for discontinuing treatment with sulfasalazine in patients with chronic inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 1982;17(3):389–93.
99. Frieri G, Giacomelli R, Pimpo M, Palumbo G, Passacantando A, Pantaleoni G, et al. Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration inversely correlates with severity of colonic inflammation in patients with ulcerative colitis. Gut. 2000;47(3):410–4.
100. Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, Archambault A, Yacyshyn B, Yeh C, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared with 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: the ASCEND I trial. Can J Gastroenterol. 2007;21(12):827–34.
101. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, Katz S, Safdi M, Woogen S, et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. Off J Am Coll Gastroenterol ACG. 2005;100(11):2478–85.
102. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). Pharmacol Reports. 2011;63(3):629–42.
103. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. Gastroenterology. 2003;125(2):320–7.

104. Bello C, Goldstein F, Thornton JJ. Alternate-day prednisone treatment and treatment maintenance in Crohn's disease. Am J Gastroenterol (Springer Nature). 1991;86(4).
105. Faubion Jr WA, Loftus Jr E V, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology. 2001;121(2):255–60.
106. Vakil N, Sparberg M. Steroid-related osteonecrosis in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 1989;96(1):62–7.
107. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson A, Williams CN, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. N Engl J Med. 1994;331(13):836–41.
108. Hofer KN. Oral budesonide in the management of Crohn's disease. Ann Pharmacother. 2003;37(10):1457–64.
109. Farrell RJ, Murphy A, Long A, Donnelly S, Cherikuri A, O'Toole D, et al. High multidrug resistance (P-glycoprotein 170) expression in inflammatory bowel disease patients who fail medical therapy. Gastroenterology. 2000;118(2):279–88.
110. Janowitz HD, Croen EC, Sachar DB. The role of the fecal stream in Crohn's disease: an historical and analytic review. Inflamm Bowel Dis. 1998;4(1):29–39.
111. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease: a meta-analysis. Ann Intern Med. 1995;123(2):132–42.
112. Korelitz B, Hanauer S, Rutgeerts P, Present D, Peppercorn M. Post-operative prophylaxis with 6-MP, 5-ASA or placebo in Crohn's disease: a 2 year multicenter trial. Gastroenterology. 1998;(114):A1011.
113. De Boer NK, Van Bodegraven AA, Jharap B, De Graaf P, Mulder CJJ. Drug Insight: pharmacology and toxicity of thiopurine therapy in patients with IBD. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2007;4(12):686–94.
114. Haber CJ, Meltzer SJ, Present DH, Korelitz BI. Nature and course of pancreatitis caused by 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 1986;91(4):982–6.
115. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Dickson M, Balkwill Am. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. Lancet. 1994;343(8908):1249–52.

116. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. Gastroenterology. 2003;124(1):9–17.
117. Sharara AI. When to start immunomodulators in inflammatory bowel disease? Dig Dis. 2016;34(1–2):125–31.
118. Korelitz BI, Adler DJ, Mendelsohn RA, Sacknoff AL. Long-term experience with 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. Am J Gastroenterol (Springer Nature). 1993;88(8).
119. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med. 1994;330(26):1841–5.
120. Sandborn WJ. A critical review of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 1995;1(1):48–63.
121. Hanauer SB, Baert F. Medical therapy of inflammatory bowel disease. Med Clin North Am. 1994;78(6):1413–26.
122. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Van Hogezand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med. 1999;340(18):1398–405.
123. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. Gastroenterology. 2004;126(2):402–13.
124. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med. 2004;350(9):876–85.
125. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen Y-T, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology. 2003;124(4):917–24.
126. Greenstein AJ, Gennuso R, Sachar DB, Heimann T, Smith H, Janowitz HD, et al. Extraintestinal cancers in inflammatory bowel disease. Cancer. 1985;56(12):2914–21.
127. Panaccione R, COLOMBEL J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, D'haens GR, Robinson AM, et al. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31(12):1296–309.

128. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. N Engl J Med. 2007;357(3):228–38.
129. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JWD, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the α4β7 integrin. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(12):1370–7.
130. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013;369(8):711–21.
131. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. Science (80-). 2006;314(5804):1461–3.
132. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. In: MAbs. Taylor & Francis; 2011. p. 535–45.
133. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. N Engl J Med. 2007;357(3):239–50.
134. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti–tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I Trial. Gastroenterology. 2006;130(2):323–33.
135. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel J-F, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007;146(12):829–38.
136. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. N Engl J Med. 2012;367(16):1519–28.
137. Eken A, Singh AK, Oukka M. Interleukin 23 in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(3):587–95.

138. Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, Singh H, Falck-Ytter Y, Sultan S, et al. AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. Gastroenterology. 2021;160(7):2496–508.
139. Agrawal M, Kim ES, Colombel J-F. JAK inhibitors safety in ulcerative colitis: practical implications. J Crohn's Colitis. 2020;14(Supplement_2):S755–60.
140. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, Hanauer S, Krawitt E, Rankin G, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. Gut. 1991;32(9):1071–5.
141. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Miehsler W, Vogelsang H, Reinisch W. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18(11-12):1113–20.
142. Wang Y, Ouyang Q, Group A 2004 CIBDW. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22(9):1450–5.
143. Leong RWL, Lau JY, Sung JJY. The epidemiology and phenotype of Crohn's disease in the Chinese population. Inflamm Bowel Dis. 2004;10(5):646–51.
144. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East–West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. Gut. 2014;63(4):588–97.
145. Labarca G, Drake L, Horta G, Jantz MA, Mehta HJ, Fernandez-Bussy S, et al. Association between inflammatory bowel disease and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med. 2019;19(1):1–9.
146. Karlinger K, Györke T, Makö E, Mester Á, Tarján Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Eur J Radiol. 2000;35(3):154–67.
147. Fantodji C, Jantchou P, Parent M-E, Rousseau M-C. Appendectomy and risk for inflammatory bowel disease: effect of age and time post appendectomy–a cohort study. BMJ open Gastroenterol. 2022;9(1):e000925.
148. Probert CS, Jayanthi V, Hughes AO, Thompson JR, Wicks AC, Mayberry J. Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Crohn's disease: an epidemiological study among Europeans and south Asians in Leicestershire. Gut. 1993;34(11):1547–51.
149. Vessey M, Jewell D, Smith A, Yeates D, McPherson K. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. Br Med J (Clin Res Ed). 1986;292(6528):1101–3.

150. Ricart E, Panaccione R, Loftus Jr E V, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case–control study. Inflamm Bowel Dis. 2004;10(3):207–14.
151. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. Autoimmun Rev. 2004;3(5):394–400.
152. Claire Wilson J, Furlano RI, Jick SS, Meier CR. Inflammatory bowel disease and the risk of autoimmune diseases. J Crohn's Colitis. 2016 Feb 1;10(2):186–93.
153. Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay S, Ghosh P, De A, Bhattacharya A, Dhali GK, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: Prevalence and predictors in Indian patients. Indian J Gastroenterol. 2015;34(5):387–94.
154. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Arthritis Res Ther. 2015;17(1):1–10.
155. Römkens TEH, Kampschreur MT, Drenth JPH, van Oijen MGH, de Jong DJ. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(11):2190–8.
156. Arber N, Odes HS, Fireman Z, Lavie A, Broide E, Bujanover Y, et al. A controlled double blind multicenter study of the effectiveness of 5-aminosalicylic acid in patients with Crohn's disease in remission. J Clin Gastroenterol. 1995;20(3):203–6.
157. Truelove SC, Pena AS. Course and prognosis of Crohn's disease. Gut. 1976;17(3):192–201.
158. Choi YI, Kim YJ, Chung J-W, Kim KO, Kim H, Park RW, et al. Effect of age on the initiation of biologic agent therapy in patients with inflammatory bowel disease: Korean common data model cohort study. JMIR Med informatics. 2020;8(4):e15124.
159. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, Long W, Ramsdell J, Allison J, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(9):926–34.
160. Oikonomou KA, Kapsoritakis AN, Stefanidis I, Potamianos SP. Drug-induced nephrotoxicity in inflammatory bowel disease. Nephron Clin Pract. 2011;119(2):c89–96.

161. Thonhofer R, Soleiman A, Kriessmayr M, Thonhofer U, Wipfler E, Gaugg M, et al. Decrease of proteinuria in a patient with adult-onset Still's disease and glomerulonephritis after anti-TNFα therapy. Scand J Rheumatol. 2006;35(6):485–8.
162. Prieto-Peña D, Dasgupta B. Biologic agents and small-molecule inhibitors in systemic autoimmune conditions: an update. Pol Arch Intern Med. 2020;131:171–81.
163. Picco MF, Bayless TM. Tobacco consumption and disease duration are associated with fistulizing and stricturing behaviors in the first 8 years of Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 2003;98(2):363–8.
164. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. Gastroenterology. 1996;110(2):424–31.
165. R Vavricka S, Scharl M, Gubler M, Rogler G. Biologics for extraintestinal manifestations of IBD. Curr Drug Targets. 2014;15(11):1064–73.
166. Juillerat P, Manz M, Sauter B, Zeitz J, Vavricka SR. Therapies in inflammatory bowel disease patients with extraintestinal manifestations. Digestion. 2020;101(1):83–97.
167. Algaba A, Guerra I, Ricart E, Iglesias E, Mañosa M, Gisbert JP, et al. Extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: Study based on the ENEIDA registry. Dig Dis Sci. 2021;66(6):2014–23.
168. Hwang JM, Varma MG. Surgery for inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2008;14(17):2678–90.
169. Szamosi T, Banai J, Lakatos L, Czegledi Z, David G, Zsigmond F, et al. Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and nonsmokers with Crohn's disease, while smoking decreases the risk of colectomy in ulcerative colit. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22(7):872–9.
170. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2002;8(4):244–50.
171. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus Jr E V. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. Gastroenterology. 2010;139(4):1147–55.

172. Rieder F, Lawrance IC, Leite A, Sans M. Predictors of fibrostenotic Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2011;17(9):2000–7.