



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

2000-2009 TARİHLERİ ARASINDA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALINA BAŞVURAN
ÜLSERATİF KOLİT TANILI HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mahmut Serbülent İBANOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Bursa- 2010



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

2000-2009 TARİHLERİ ARASINDA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALINA BAŞVURAN
ÜLSERATİF KOLİT TANILI HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mahmut Serbülent İBANOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Selim Giray NAK

Bursa- 2010

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	18
Bulgular.....	20
Tartışma ve Sonuç.....	30
Kaynaklar.....	38
Teşekkür.....	43
Özgeçmiş.....	44

ÖZET

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından 2000-2009 yılları arasında takip edilen 105 ülseratif kolitli hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların klinik bulguları, klinik şiddeti, hastalığın yaygınlığı, hastalık seyri sırasında ortaya çıkankomplikasyonlar, uygulanan medikal tedavi ve hastalığın seyri hakkında bilgiler değerlendirilerek analiz edildi.

Ülseratif kolitli vakalarımızın epidemiyolojik verileri incelendiğinde hastaların 63'ünün (%60) erkek, 42'sinin (%40) bayan olduğu saptandı. Erkek bayan oranı ise 1.5/1 idi. Hastaların 27 (%29,7) sinde sigara kullanım öyküsü mevcut iken, hastaların hiçbirisinde oral kontraseptif kullanımı ve birinci derece yakınlarında ülseratif kolit öyküsü saptanmamıştı. Hastaların 30'u (%33) lise, 23'ü (%25,3) üniversite eğitimi almışken 4'ü (%4,4) okur yazar değildi. Hastaların büyük çoğunluğu 89 (%84,8)'u evli iken 12 hasta (%11,4) bekar idi. Ülseratif kolitli hastalarımızda en sık gözlenen şikayetlerin; karın ağrısı 86 olguda (%92,5), kanlı diare 90 olguda (%77), mukuslu dışkılama 59 olguda (%62) olduğu gözlemlendi. Hastaların 35'inde (%38) ateş, 22'sinde (%24,7) kilo kaybı, 5'inde (%5,4) kabızlık mevcuttu. Yapılan diğer çalışmalarda ülseratif kolitin klinik bulguların görülme sıklığı da benzer oranlarda tespit edilmiştir.

Hastalığın klinik şiddeti "Truelove-Witts" kriterlerine göre; 37 hasta (%36,6) hafif şiddetli, 36 hasta (%35,6) orta şiddetli, 28 hasta (%27,7) ağır şiddetli ülseratif kolit olarak değerlendirildi. Hastalığın yaygınlığı yapılan kolonoskobik işlemde tutulan kolon bölgesine göre sınıflandırıldı. Distal kolit 37 hastada (%36,3), sol kolit 17 hastada (%16,7), yaygın kolit 19 hastada (%18,9), pankolit 29 hastada (%28,4) gözlemlendi. Hastalarımızın tümüne ASA preparatı uygulanmışken, 45 hastaya (%44,1) steroid, 35 hastaya (%33,7) 5-ASA ,azatiopürin ve steroid kombine tedavisi uygulanmıştı. 3 hastaya (%2,9) ise siklosporin tedavisi uygulanmıştı. Ülseratif kolitli

hastalarımızda en sık gözlenen komplikasyonların 5 olguda (%4,9) perforasyon ve 4 olguda (%3,9) karsinom olduğu gözlemlenmiştir.

Hepatosteatoz, cilt ve eklem bulguları en sık gözlenen ekstraintestinal tutulumlar olarak saptandı. Hastalarımızda hastalığın seyrinin 71 olguda (%69,2) kronik intermittant hastalık, 13 olguda (%12,4) kronik devamlı hastalık, 5 olguda (%4,8) akut fulminant hastalık olarak tespit edildi. 6 hastanın (%5,7) sadece tek atak geçirdiği ve 1 hastanın ülseratif kolit ile ilişkili perforasyon komplikasyonu ile öldüğü 2 hastanın ise ülseratif kolitle ilişkili olmayan nedenlerle öldüğü saptandı.

Anahtar kelimeler: Ülseratif kolit. Klinik seyir. Klinik bulgular.

SUMMARY

A RETROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS WITH DIAGNOSIS OF ULCERATIVE COLITIS IN MEDICAL FACULTY OF ULUDAĞ UNIVERSITY OF GASTROENTEROLOGY DEPARTMENT BETWEEN 2000-2009

In our study, 105 ulcerative colitis patients followed by Gastroenterology Department of Uludağ University Medical Faculty during 2000- 2009 years researched with retrospective method. Clinical symptoms and severities of patients, prevalence of disease, complications occurred during disease, applied convenient medical treatments and informations about process of disease are considered and analyzed. When epidemiologic datum of our cases with ulcerative colitis are examined it was determined that; 63 patients (63%) male, 42 patients (40%) female. Male/Female ratio was 1,5/1. 27 patients (29.7%) were smoker, none of the patients had used oral contraceptive pills and had not any first degree relations with ulcerative colitis. 30 patients (33%) were highschool, 23 patients (23.3%) were university educated and 4 (4.4%) of the patients were non literated. Majority of patients 89 (84.8%) were married, 12 (11.4%) patients were single status. The most common complainings in our patients with ulcerative colitis were; stomach ache in 86 cases (92.5%), diarrhea with hematochezia in 90 cases (77%), defecation including mucus in 59 cases (62%) had been observed. 35 of the patients (38%) had had fever, 22 of patients (24.7%) had loss of weight, 5 of patients (5.4%) had constipation existed. In other researches it had determined that prevalences of clinical symptoms of ulcerative colitis were similar. Clinical severity of disease evaluated according to "Truelove-Witts" criteria; 37 patients had (35.6%) low severity, 36 patients (35.6%) medium severity, 28 patients (27.7%) high severity ulcerative colitis. Extent of disease classified according to the zones of colon retained in colonoscopic operation. Distal colit in 37 patients (36.3%), left colit in 17 patients (16.7%), extensive colit in 19 patients (18.9%), pancolit in 29 patients (28.4%) had observed. 5-ASA had applied in all patients, steroid applied in 45 patients (44.1%), 5- ASA, azatiopurine and steroid combination treatment had applied

in 35 patients (33.7%). As for 3 patients (2.9%) cyclosporine treatment had applied. The most common complications observed in our patients with ulcerative colitis; in 5 cases (4.9%) perforation and in 4 cases (3.9%) carcinoma. Hepatosteatorrhea, skin and joint symptoms had determined as the most common extraintestinal manifestations. Process of disease in our patients had determined as; in 71 cases (69.2%) chronic intermittent disease, in 13 cases (12.4%) chronic continuous disease, in 5 cases (4.8%) acute fulminant disease. 6 patients (5.7%) had only one attack and 1 patient died because of perforation complication associated with ulcerative colitis, as for 2 patients died because of other reasons not associated with ulcerative colitis.

Keywords: Ulcerative colitis. Clinical course. Clinical findings.

GİRİŞ

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

Crohn hastalığı, ağızdan anüse kadar tüm sindirim kanalını segmenter tarzda ve transmural olarak tutar. Hastalar en sık karın ağrısı, diyare ve kilo kaybından şikayet ederler. Sıklıkla görülen komplikasyonlar, cerrahi müdahale gerektirebilen intestinal darlık ve fistül gelişimidir. Ekstraintestinal tutulumlar sıklıkla görülür. Hastalığın etyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır ve medikal tedavi hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmasında etkilidir ancak küratif değildir (1).

Ülseratif kolit ise rektumdan itibaren proksimale doğru değişik uzunluklarda, arada sağlam kısım bırakmaksızın kolon mukozasını tutar. Klinik belirtiler sıklıkla rektal kanama, diyare ve karın ağrısıdır. Komplikasyonlar arasında toksik megakolon, darlıklar, kolorektal displazi ve kanser sayılabilir. Medikal tedavi hastalık aktivitesini kontrol altına almada etkilidir. Cerrahi tedavi küratiftir (2).

Hastaların yaklaşık %10 unda kolit için ÜK veya Chron hastalığı ayırımını yapmak mümkün olmaz. Bu hastalarda indetermine kolit olduğu düşünülür. Hastalar zamanla ÜK veya Crohn hastalıkları özellikleri açısından daha belirgin hale gelir (3, 4).

Epidemiyoloji

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının insidans ve prevalansı coğrafi bölgelere, etnik gruplara ve ırklara göre büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Ülseratif kolitte ve Crohn hastalığının insidansı 5–15/100 000 iken prevalansları ise ülseratif kolitte 21–268/100 000, Chron hastalığında 9–

199/100 000 olarak tespit edilmiştir. Yahudilerde insidans diğer ırklara göre daha fazladır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı her yaşta görülebileceği gibi hayatın ikinci ve üçüncü dekadında birinci pikini, altıncı ve sekizinci dekadında ikinci pikini yapar. Kadın erkek oranı Crohn Hastalığında 1.2/1, Ülseratif Kolitide ise 1/1'dir. İBH insidansı kentsel alanlarda, kırsal alanlara göre daha fazladır. Sosyoekonomik koşulların iyi olduğu toplumlarda insidansta hafif bir artış mevcuttur (1, 2).

Etyoloji ve Patogenez

İnflamatuvar barsak hastalıkları, genetik olarak duyarlı kişilerde tetikleyici faktörlerle gelişen inflamasyonun barsak duvarında meydana getirdiği hasar sonucu gelişir (1).

Genetik faktörler

İBH' nın genetik faktörlerle ilişkisini destekleyen kanıtlara örnekler:

- İnsidans beyaz ırk ve musevilerde fazladır (5).
- Her monozigot ikizde hastalığın görülme oranı; CH' da %67 iken ÜK hastalarında %13-20'dir (1). Çift yumurta ikizlerinde hastalığın görülme oranı ise %2 olarak saptanmıştır (6).
- Ailevi yatkınlık; inflamatuvar barsak hastalığında gösterilmiş en büyük risk faktörü pozitif aile hikayesi bulunmasıdır (6). Hastaların yaklaşık %15'de birinci derece akrabalarında inflamatuvar barsak hastalığı vardır (7).
- Birçok genin İBH ile ilişkili olduğu saptanmıştır. HLA-DR1-DQB1 ve DRB3*0301 allelinin Crohn hastalığında, HLA-DR2'nin ise Ülseratif kolitide ekspresyonu artmıştır. *nucleotide-binding oligomerization domain 2-caspase-recruitment domain 15* (NOD2/CARD15) geninin ise CH ile ilgili olduğu gösterilmiştir (8).

Çevresel Faktörler: Çevresel faktörlerin başında sigara kullanımı gelmektedir. ÜK sigara içmeyen ve sigarayı bırakmış insanlarda, sigara içenlere göre 2-6 kat daha fazla sıklıkta gözlenmektedir (9, 10). CH ise ülseratif kolitin tersine sigara içenlerde daha fazla cerrahi gereksinim ve daha fazla relaps riski mevcuttur (1).

Besin allerjisi, özellikle sütün ÜK için potansiyel etyoloji olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Sütsüz diyetle remisyona girmiş hastaların, süt verildiğinde nüksettiği gözlenmiştir (11). Oral kontraseptif kullanımının hem ÜK hem de CH gelişim riskini arttırdığı düşünülmektedir. Rafine şeker, margarin ve non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı da risk faktörleri arasında sayılmaktadır (1). Apendektominin ÜK için koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (12).

İnfeksiyon Ajanları

Hastalığın nedeni olarak başlangıçta chlamidyalar, listeria monositogenez, mycobacterium paratuberkülozis, reovirüsler, paramiksovirüsler olmak üzere çeşitli mikroorganizmalar suçlanmıştır ancak hiçbir bakteriyel, viral veya fungal mikroorganizmanın inflamatuvar bağırsak hastalığına yol açtığı kanıtlanamamıştır (13).

İnflamasyon

Sağlıklı bağırsak mukozasında, besin maddeleri ve mikrobiyal ajanların uyarısıyla sürekli bir “zayıf fizyolojik inflamasyon” meydana gelmektedir. Bu inflamasyon CD4+ T hücrelerinden salınan TGF β 1, IL-10 ve T helper hücreleri ile bastırılarak belli bir düzeyde tutulmakta ve sonuçta bağırsakların zarar görmesi engellenmektedir. Buna “immün tolerans” denmektedir. İBH olan hastalarda bu inflamatuvar cevap abartılı olmaktadır. Tetikleyici ajanın barsak duvarına nüfuz edip burada antijen sunan hücreler aracılığı ile T lenfositlere sunulması ile inflamasyon başlar bununla birlikte makrofaj ve T lenfositler aktive olur.

Her iki hastalıkta da CD4+ T hücreleri mukozada artış gösterir. CD4+ T hücrelerinin sekrete ettikleri sitokinler hem mukozada hem de periferik kanda artar. CD4+ T hücrelerinin Th1 ve Th2 olmak üzere 2 major tipi vardır. Th1 hücreler, interferon gamma ve TNF, IL-12 oluştururken, Th2 hücreler IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 oluştururlar. Th1 tipi sitokin profili CH' da , Th2 tipi sitokin profilide ÜK' de bulunur. Bu sitokinlerin bazıları makrofaj ve B lenfositleri aktive ederken, bazıları da indirekt olarak diğer lenfosit, lökosit ve mononükleer hücrelerin inflamasyonlu bölgeye toplanmasını sağlarlar. CD4+ T hücreleri inflamasyonun baskılanmasında rol oynayan IL-10, TGF β gibi

inhibitör sitokinleri de salgırlar. Normalde salmonella, şigella gibi patojenler, çeşitli alerjik besin maddeleri, kullanılan non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar intestinal mukozada hasar oluşturup inflamasyon sürecini başlatabilir, ancak bu hasar ve inflamasyon sağlıklı kişilerde baskılanabilir (14). İnflamatuvar bağısak hastalığı olan olgularda hem mukozal inflamasyon süreçlerinde aşırıya kaçma hem de bu inflamasyonu durdurmaya yönelik mekanizmalarda defekt mevcuttur (1).

Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit hastalığında, kolon mukozasının ve submukozasının yüzeyel bölümünde inflamasyon bulunurken müsküler ve seroza kısmı fulminant hastalık dışında tutulmaz. Hastalık %95 olguda rektumdan başlar, proksimale doğru yayılım gösterir. Lezyonun başladığı ve bittiği yer arasında sağlam mukoza alanı bulunmaz yani tutulum devamlıdır (15). Ülseratif kolitte hedef organ kolondur. Sadece rektum tutulursa "**ülseratif proktit** veya **hemorajik proktit**" diye de isimlendirilir. Sadece rektum ve sigmoid kolon tutulursa "**distal tutulumlu ülseratif kolit**", splenik fleksuraya kadar olan bölge (rektum, sigmoid ve inen kolon) tutulursa "**sol kolon tutulumlu ülseratif kolit**", rektumdan hepatik fleksuranın proksimaline veya tüm kolon tutulumu mevcut ise "**pankolit**" transvers kolon da tutulursa (rektum, sigmoid, inen kolon ve transvers) "**yaygın tutulumlu ülseratif kolit**" olarak adlandırılır. Literatürdeki vakaların yaklaşık olarak %40-50'sinde distal tutulum, %40'ında sol kolon tutulumu ve %20'sinde pankolit görülür. Pankolitli hastaların az bir kısmında "backwash ileitis" tarzında terminal ileumda inflamasyon görülebilir (16).

Klinik Bulgular

Ülseratif kolitte klinik belirtiler hastalığın şiddeti ve yaygınlık derecesi ile orantılıdır. Kanlı mukuslu diyare, diyare ve karın ağrısı en sık rastlanan semptomlardır. Ülseratif kolitin tipik semptomu kanlı mukuslu ishaldir ve hastaların %90-95'inde görülür (15). *Diyare*, genellikle az miktarda ve sayı olarak fazladır. Hastanın diyare tanımı değişken olabilir. Bu nedenle hastaya

günlük dışkılama sayısı, gün içinde zamanı, yemeklerle ilişkisi, devamlılığı ve gece uykudan uyandırıp uyandırmadığı sorulmalıdır. *Kanama*, bir çok hastada görülmektedir. Ülseratif kolitte mukozal ülserasyon sonucu mukozal kan kaybı olmaktadır. Diyareik gaita her zaman kanlı olmamasına rağmen, eğer gaitada hiç kan görülmemişse ülseratif kolit tanısı şüphe ile karşılanmalıdır. Ülseratif kolit sadece rektumu tutmuş ise kan dışkının sadece yüzeyindedir, ancak inflamasyon daha proksimale yayılmışsa kan dışkıyla karışık olacaktır. *Tenesmus*, rektum tutulumlu hastalarda sıklıkla tanımlanmaktadır. Hastalar tarafından defekasyon isteğinin olup defekasyonla rahatlayamama şeklinde tanımlanabilir. "*Urgency*" en rahatsız edici semptom olup bazen gaita inkontinansına yol açabilir. Hastanın günlük aktivitelerini sınırlandırabilir. Ağrı, sol alt kadrana lokalize olabilir veya anal ağrı, sızı şeklinde tanımlanabilir. Şiddetli olgularda, sistemik hastalık belirtileri ortaya çıkar. Ateş, gece terlemesi, halsizlik ve artraljiye sık rastlanır. Ateş, taşikardi, bulantı, kusma, abdominal distansiyon tespit edilirse toksik megakolon akla gelmelidir. Remisyondaki ülseratif kolitli hastalarda ya hiç klinik belirti yoktur yada kansız, mukuslu veya mukussuz diyare ve karın ağrısı gibi iritabl kolon belirtileri bulunabilir (17, 18).

Ekstraintestinal Bulgular

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında ekstraintestinal bulgularının patogenezi iyi anlaşılmamıştır. Muhtemelen immünolojik mekanizmalar sık rastlanan bağırsak dışı bulguların çoğundan sorumludur. IBH gelişiminin altında yatan primer immünolojik düzensizlik nedeni ile bu hastalarda otoimmün hastalık riski artmıştır (19).

Kas-iskelet sistemi

• Periferik artrit:

Periferik eklemler tutulur, tutulan eklem şiş ve ağrılıdır. Seronegatif artrit olup deformite gözlenmez. Artrit en sık diz, topuk, el-ayakbileği eklemlerinde, mono veya poliartiküler şeklinde olup gezici özelliktedir. Artritin şiddeti hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir (20).

- **Ankilozan spondilit:**

Ankilozan spondilit ülseratif kolit ve Crohn hastalığında yaklaşık olarak %2-6 arasında gelişir. Ankilozan spondilit gelişim riski, genel popülasyona göre 20–30 kat daha fazladır. HLA-B27 antijeni ile ilişkilidir. Primer ankilozan spondilit erkeklerde daha sık olduğu halde (Erkek/kadın: 8–9/1), inflamatuvar bağırsak hastalığında spondilit kadınlarda (%40) daha sıktır. Periferik artritler farklı olarak, eklemlerde kronik hasar oluşur. Spondilitin ilk semptomları genellikle bağırsak hastalığının semptomlarından sonra ortaya çıkabileceği gibi, inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısından yıllar önce de olabilir (21).

- **Sakroileit**

İnflamatuvar bağırsak hastalığında %3,7 oranında görülmektedir. Progresyonu yavaş seyirli olup, hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir. HLA-B27 ile ilişkisi yoktur (21).

- **Osteoporoz – Osteomalazi**

Osteoporoz ve osteomalazinin gelişiminde malabsorpsiyon, uzun süreli steroid tedavisi, immobilizasyon, sigara içilmesi ile kemik mineral kaybı artması rol oynamaktadır (21).

Cilt bulguları

- **Pyoderma gangrenozum**

Papül, püstül veya nodül olarak başlar. Nekrotizan ülseratif lezyon halini alır. Bir veya birden fazla olabilirler. ÜK' de daha sık gözlenir. Hastalığın aktivitesi ile ilişkili olmayıp, yıllar önce de gelişebilir. Tedavisi bazen çok güç olabilir. Skar bırakarak iyileşir, kolektomiden sonra da devam edebilir (22).

- **Eritema nodozum**

Daha çok bacağın ön yüzünde gözlenen, ağrılı, eritemli, çapları 1-5 cm arasında değişen nodüllerdir. Hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir. Skar bırakmadan iyileşirler (23). Ayrıca lökositoklastik vaskülit ve Sweet sendromu gibi deri tutulumları da gözlenebilir (24).

Göz Bulguları

Göz bulguları, eklem ve deri bulguları ile inflamatuvar bağırsak hastalığında en sık görülen ekstraintestinal bulgulardandır. Crohn hastalığında %7.35 ülseratif kolitte %5,8 oranında saptanır. En sık episklerit, iridosiklit, üveit

şeklinde görülür. Tedavide lokal kortikosteroidler kullanılır. Üveit hasta remisyonda iken veya kolon rezeksiyonundan sonra da görülebilir, tedavisinde sistemik kortikosteroid gerekebilir (25).

Hepatobilier Bulgular

- **Primer Sklerozan Kolanjit**

Özellikle ülseratif kolit ile primer sklerozan kolanjit arasında sıkı bir ilişki vardır. Primer sklerozan kolanjitli hastaların %70'inde ülseratif kolit vardır, bunların %90'ında da pankolit saptanır. Hastalığın ortaya çıkışı inflamatuvar bağırsak hastalığının aktivitesi, şiddeti ve seyrinden tamamen bağımsızdır. Ülseratif kolit olduğu bilinen hastada, sürekli saptanan alkalen fosfataz yüksekliği primer sklerozan kolanjit açısından uyarıcı olmalıdır.

- **Diğer Hepatobilier Bulgular**

Hepatosteatoz (ülseratif kolitte %6,3, Crohn hastalığında %4; kolektomiden sonra %45 ve %40), safra taşı (Crohn hastalığında %13-34, ülseratif kolitte normal popülasyonda olduğu gibi %5), perikolanjit, kronik aktif hepatit, siroz (%1-5), kolanjiokarsinom (%0,5) görülebilir. Ayrıca Crohn hastalığında amiloid, granülom, karaciğer absesi ve ülseratif kolitte primer bilier siroz olan olgular bildirilmiştir (26).

Renal bulgular

- **Nefrolitiazis**

CH'da görülür. Ürik asit ve oksalat taşları sıktır. İnce bağırsak tutulumunda veya rezeksiyonunda yağ malabsorbsiyonu oluşur ve lümende serbest yağ asitleri kalsiyumu bağlar. Yağ asitleri ile bağlanan kalsiyum, oksalat ile bağlanamaz ve oksalat emilir. Oksalat taşları oluşur (27). Diğer nadir renal komplikasyonlar arasında; membranöz nefropati, glomerülofritler ve renal amiloidoz görülebilir (1).

Hematolojik bulgular

- **Tromboza eğilim**

İBH'lı hastalarda genellikle venöz tromboemboliye eğilim vardır, nadiren arteryel emboli de görülebilir. Tromboembolik olaylar; derin ven trombozu, pulmoner emboli, serebrovasküler atak şeklinde görülebilir (28).

- **Anemi**

Anemi sebepleri arasında gastrointestinal sistemden kronik kan kaybı, folik asit ve vitamin B12 eksikliği, kullanılan ilaçların kemik iliğini baskılaması sonucu veya otoimmün hemolitik anemi gelmektedir (2).

Tanı

Hastalığın tanısı, tek bir tanı yöntemi ile konulmaz. Tanı klinik bulguların, endoskopik görünümün ve histolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi ve diğer kolit yapabilecek sebeplerin dışlanması ile konur.

Laboratuvar Bulguları: Tanıya yönlendirmede ve aktivite değerlendirilmesinde anlamlıdır. Dışkıının direkt mikroskopik incelenmesinde eritrosit ve lökositler saptanırken enfeksiyöz nedenlerin dışlanması tanı açısından önemlidir. Hastalığın şiddetine, yaygınlığına ve komplikasyonların varlığına göre çeşitli düzeylerde anemi, lökositoz ve trombositoz saptanabilir. Hastalarda gözlenen anemi, kronik kan kaybına bağlı demir eksikliği, kronik hastalık anemisi veya tedavide kullanılan ilaçlara bağlı kemik iliği süpresyonuna bağlı olarak gelişebilir. Ataklar esnasında hipokalemi, metabolik alkaloz ve kreatinin artışı saptanabilir. Hipoalbuminemi hem aktif hastalık, hem de remisyon sırasında saptanabilir. Ciddi hastalık durumlarında aspartat aminotransferaz ve alkalın fosfataz sıklıkla yükselebilir, remisyona girince normale döner. C-reaktif proteini, eritrosit sedimentasyon oranı de aktif hastalık durumunda yükselir ama sensitivitesi düşüktür. Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA), %50-85 pozitif tespit edilebilir.

Endoskopik İşlem: Tanı, ayırıcı tanı, tutulum yeri saptanması açısından önemlidir. Aktif hastalıkta perforasyon riski nedeniyle kolonoskopinin dikkatli yapılması gerekmektedir. Genellikle sigmoidoskopi ile birlikte yapılan biyopsi tanı koymada yardımcı olur. Kolonoskobik incelemede ilk bulgu mukozanın normal vasküler paterninin kaybolmasıdır. Mukoza ödemli ve eritemli görünür. Mukozada granülarite gelişir. Endoskobun teması ile mukozaya kolayca kanayabilir (friabilite). Daha ciddi hastalıkta yüzeysel küçük ülserasyonlar gözlenir. İntestinal lümeninde gelişen inflamasyon sonucu kan ve eksüda bulunur, haustral yapı silinir. Uzun süreli ÜK hastalarında küçük, yumuşak ve silindirik şekilli mukozal katlantılar “psödopolipler”

gelişebilir. İnflamatuar polip olarak da adlandırılan bu polipler remisyon döneminde de gözlenir ve tedavi ile gerilemez, malignite potansiyeli bulunmaz. Bu endoskopik anormallikler rektumdan başlayarak proksimale doğru arada sağlam bölge gözlenmeksizin devam eder (2).

Radyolojik İncelemeler: Düz karın grafisi, hastalığın iki önemli komplikasyonu olan toksik megakolon ve perforasyon tanısında yardımcı olur. Toksik megakolonda kolon çapı 6 cm'den fazla ölçülür, perforasyon oluştuğunda ise ayakta çekilen batın grafisinde diyafragma altında serbest hava görülür (29). Çift kontrastlı baryumlu grafi ile mukozal değişiklikler gösterilebilir ama endoskopun yaygın kullanımı ile daha az kullanılmaktadır. Baryumlu incelemede hastalığın erken döneminde oluşan ödem, artmış sekresyon, granülarite sonucu kolon cidarının tam olarak belirginleşmediği gözlenir. Kolon mukozasındaki düzensiz görünüm yüzeysel erozyonlara, küçük ülserasyonlara ve psödopoliplere bağlı oluşur, lümen içi dolum defektleri de psödopoliplere bağlı oluşur. Tekrarlayan inflamasyonlar sonucu gelişen fibrozis sonucu kolonda longitudinal retraksiyon oluşmasına, haustra yapısının bozulması ile “kurşun boru görünümüne” neden olur. Oluşan fibrozise bağlı konsantrik darlıklar gözlenebilir. Oluşan darlıklardan yıllar sonrasında kanser gelişimi gözlenebilir, kanser gelişimi daha çok eksantrik darlıklardan oluşur (30).

Hastalık Aktivitesinin Belirlenmesi

Prognoz ve tedavi açısından önemlidir. En sık kullanılan Truelove-Witt aktivite indeksidir (Tablo-1). Ayrıca “Ülseratif Kolit Hastalığı Aktivite İndeksi” de kullanılmaktadır (31). Bu indekste dışkılama sıklığı, rektal kanama, sigmoidoskopik bulgular ve hekimin fizik muayene bulgularının skorlanıp skorların toplamına göre hesaplanır (32). Ayrıca endoskopik ve histolojik skalalar da mevcuttur (33, 34).

Tablo-1: Truelove-Witt aktivite indeksi.

	Hafif	Orta	Ciddi
Barsak hareketleri	Günde 4 den az	Günde 4-6	Günde 6 dan fazla
Kanlı dışkılama	4-6/gün	Gün de 6-10	Günde10 dan fazla
Ateş	Yok	37.5	37.5<
Taşikardi	Yok	90/dk. dan fazla	90/ dk. dan fazla
Anemi	Hafif	7.5 mg	<7.5
Sedimentasyon oranı	30	30 mm saatten az	30 mm saatten fazla
Endoskopik görünüm	Eritem,vasküler patern de azalma, ince granülarite	Belirgin eritem, vasküler sınırlarda azalma, dokunmakla kanama, ülserasyon yok	Spontan kanama, ülserasyonlar

Ayırıcı Tanı

Benzer klinik bulgulara yol açabilecek hastalıklar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

- İnfeksiyöz kolitler
 - Bakteriyel ajanlar; campylobacter, salmonella, shigella, yersinia, E.coli O157H7:
 - Amebik kolit
 - Viral ajanlar; reovirüsler, paramiksovirüsler
 - Antibiyotiğe bağlı kolit (C.difficile toksinine bağlı kolit)
- Non infeksiyöz kolitler
 - Chron koliti
 - İskemik kolit
 - Radyasyon koliti
 - Eosinofilik kolit
 - Mikroskobik kolit: kollejenöz kolit, lenfositik kolit
 - İlaçlara bağlı kolit
 - NSAİİ bağlı kolit
 - Kemoterapotik ajanlara bağlı kolit (metotreksat, isoretinon)

Altın tuzları tedavisi

Penisilamin

Divertiküler hastalıklar

Soliter rektal ülser

Diversiyon koliti

Akut graft versus host hastalığı

Behçet hastalığı

Polipozis sendromu (35, 36).

Tedavi

Ülseratif kolit tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar; antiinflamatuvarlar, immünsüpresifler,immünomodülatörler, antibiyotikler, nutrisyonel ve destekleyici ajanlardır.

Sulfasalazine ve Meselamin: Sulfasalazin, sulfapiridine azo bağıyla bağlanmış 5-aminosalisilik asitten (5-ASA) oluşmuştur. Bu bileşikteki sulfapiridin taşıyıcı olup, esas etkili ve aktif olan kısmı 5-ASA'dır (37). 5-ASA'nın muhtemel etki mekanizmaları arasında; "natural killer" hücrelerinin, antikor sentezinin, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarının ve nötrofil fonksiyonlarının inhibisyonu ile serbest oksijen radikallerinin temizlenmesi yer alır. 5-ASA ağız yoluyla alındığında , molekülün tamamı üst sindirim kanalından emilir ve kana geçer. Ancak inflamatuvar bağırsak hastalığında 5-ASA etkisini sindirim kanalındaki inflamasyonlu bölgeye ulaşıp diffüze olarak gösterir, yani topikal etkilidir. Sulfasalazin ağız yoluyla alındığında çekuma ulaşıncı bakterilerin azoredüktaz enzimi aracılığıyla sulfasalazin ve 5-ASA arasındaki azo bağına parçalanır ve aktif bileşik 5-ASA açığa çıkar. Sulfapiridin hızla emilip karaciğerde metabolize edilir ve idrarla atılır. 5-ASA'nın %25 kadarı kolondan emilir, geri kalanı dışkı ile değişmeden atılır (38). Sulfasalazindeki taşıyıcı inaktif molekül olan sulfapiridin, sulfasalazin kullanan hastalarda ortaya çıkan yan etkilerin büyük kısmından sorumludur. Sulfasalazin kullanan hastaların %25-30'unda doza bağlı olarak; bulantı, kusma, iştahsızlık, folat malabsorpsiyonu, baş ağrısı, saç dökülmesi veya aşırı duyarlığa bağlı olarak; ciltte döküntü, hemolitik anemi, agranülositoz, toksik hepatit, pankreatit, fibrozan alveolit, oligo-azospermi gibi yan etkiler

görülebilmektedir. Hastaların %15'inde bu yan etkiler sulfasalazinin kesilmesini gerektirecek kadar önemli olabilir (39). Meselamin sadece 5-ASA molekülü içerir. Ağız yolundan alınan 5-ASA molekülü jejunumdan emildiğinden kolona ulaşamaz. Bu nedenle 5-ASA, pH'ya duyarlı membranla kaplanarak veya etilsellüloz kaplı granül ile kolona ulaşması sağlanır ve istenen etkiyi gösterir. Lavman ve supozituar formu da vardır. Olsalazin ise iki molekül meselamin'in azo bağı ile bağlanmasından oluşur (40). Meselamin, sulfasalazin'e kıyasla daha az yan etkiye sahiptir (41). Ülseratif kolitte hem remisyonu sağlamada, hem de remisyonun idamesinde sulfasalazin ve 5-ASA bileşikleri eşdeğer dozlarda eşdeğer etkinliğe sahiptir, ancak sulfasalazin çok daha ucuzdur. Ucuz olması nedeni ile ülseratif kolitte ilk kullanılacak oral aminosalisilat bileşiği, sulfasalazin olabilir. Genç erkeklerde ve sulfasalazin intoleransında 5-ASA verilir. Kolon tutulumlu CH'da sulfasalazin etkilidir (42).

Kortikosteroidler: İBH'da akut tedavide yeri varken, nükse engel olamadığından etkileri, idame tedavide kullanılmazlar. Ciddi yan etkileri nedeniyle uzun süre kullanımları sakıncalıdır. Orta ve şiddetli olgularda 40-60 mg/gün prednizolon veya eşdeğeri kullanılır. Klinik cevap alındıkça doz kademeli olarak azaltılmalıdır. Oral 5-ASA ve topikal kortikosteroid kombinasyonuna yanıt alınamadığı takdirde oral kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır. Bu durumda tedaviye 40-60 mg prednizolon veya eş değeri kortikosteroid eklenir. 4 haftalık tedavi sonrasında hasta yeniden değerlendirilir, düzelme varsa kortikosteroid dozu her hafta 5 mg/gün azaltılarak ilaç kesilir ve idame tedavisine geçilir. İdame tedavisinde kortikosteroidler kullanılmamalıdır, bu hastalarda idame tedavisi oral veya topikal 5-ASA ile yapılır, idame tedavisine en az iki yıl devam edilmesi önerilmektedir. Oral kortikosteroid tedavisine yanıtızsızlık veya kortikosteroid kesildikten sonra reaktivasyon durumunda immünsüpresif yada immün modülatör tedavi düşünülmelidir. Ağır aktiviteli olguların tedavisinde hasta hastaneye yatırılarak oral 40-60 mg. Prednizolon veya eşdeğeri kortikosteroidlerle başlanır. Bu tedaviye genellikle 7-14 gün içinde yanıt alınır. Klinik yanıt alındıktan sonra kortikosteroid kademeli olarak dozu azaltılır. Oral

kortikosteroid tedavisine yanıt alınamayan hastalarda parenteral kortikosteroid (40-60 mg prednizolon veya eşdeğeri) tedavisine geçilir. Daha yüksek dozlarda verilen kortikosteroidin ek yarar sağlamadığı daha düşük dozlarda verildiğinde ise etkili olmadığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Kortikosteroid dozu azaltıldığında reaktivasyon durumunda kortikosteroide bağımlılık düşünülmelidir ve hastalarda immünosupresif veya immünomodülatör ilaçlarla tedaviye geçilmelidir (43). Sol kolon tutulumu olan aktif ÜK'de likit formda topikal glukokortikoidler etkilidir. Bu amaçla hidrokortizon lavmanı, kortizon asetat köpük ve suppozituarı kullanılır (44).

İmmünosüpresif İlaçlar: Azothiopürin ve 6-merkaptopürin gibi immünsüpresif ilaçlar İBH tedavisinde etkilidir. Sağlanan remisyonun idamesi, postoperatif Crohn hastalığı nüksünün engellenmesi için de azatioprin ve 6-merkaptopürin kullanılmaktadır. Hastalığı remisyona sokmak için kullanılmazlar. Kortikosteroide bağımlı veya steroide rezistan olgularda kullanılmalıdır. Azatioprin ve 6-merkaptopürinin etkisinin başlaması için birkaç ayın (ortalama 3 ay) geçmesi gerekir. Azatioprin ve 6-Merkaptopürinin primer endikasyonları; yılda iki veya daha fazla nüks olması, steroid bağımlılığı, kronik aktif hastalık, ve fistüllü Crohn hastalığıdır. Azothiopürin 2 - 2.5 mg/kg gün ve 6-merkaptopürin 1-1,5 mg/kg dozda kullanılır (45). Akut pankreatit, alerjik reaksiyon, lökopeni ve hepatit gibi yan etkileri vardır.

Siklosporin, steroide dirençli ÜK'de etkilidir. Fistüllü Crohn vakalarında da kısmen başarılı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (46, 47). Ayrıca metotrexat CH tedavisinde yararlı bulunmuştur (48). Takrolimus ve mikofenolat diğer ajanlardır. Takrolimus, fistüllü CH'da ve steroide yanıtız ÜK'de etkili olduğu gösterilmiştir. Mikofenolat'ın CH'daki etkisi net değilken, ÜK' de steroide yanıtız hastalarda faydalıdır (49-51).

İmmunomodülatörler: Akut ağır ülseratif kolitte tek başına siklosporin tedavisi parenteral kortikosteroid kadar etkilidir. Yedi günlük parenteral siklosporin (2-4 mg/kg/gün) tedavisine 6 aylık oral (5 mg/kg/gün) tedaviyle devam edilmelidir. siklosporin tedavisine yanıt alınan hastalarda idame tedavisi için azatiopürin (2 mg/kg) başlanmalıdır. 7 gün içinde siklosporine cevap alınamayan olgularda cerrahi düşünülmelidir. Konvansiyonel tedavilere

yanıt alınamayan şiddetli ülseratif kolit olgularında infliksimab ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir. infliksimab 0, 2, 6. haftalarda parenteral yolla 5 mg/kg dozunda başlanır, yanıt alınan olgularda 8 hafta aralıklarla parenteral 5 mg/kg dozunda idame tedavisi uygulanabilir. Anti-tümör nekroz faktör alfa (İnfliximab) fistüllü Crohn hastalığında ve tedaviye dirençli aktif hastalık durumunda hastalık aktivitesinde azalmaya yol açtığı klinik deneylerle kanıtlanmıştır. Diğer tedavi seçeneklerine yanıtız CH'da infliximab'ın yararlı olduğu gösterilmiştir (52). CDP571, potansiyel olarak infliksimab dan daha az immünojenik yapıda olan, parenteral olarak kullanılan monoklonal anti-TNF blokörüdür. Bu ilacın etkilerine iyi tahammül edilmiş olsa da etkinliğindeki sınırlılık nedeni ile üretimine devam edilmemiştir. Adezyon moleküllerinin seçici olarak engellenmesi. Lökositlerin bağırsağa doğru hareketleri ve bağıışıklık hücrelerinin adezyon molekülleri tarafından iltihabın devam etmekte olduğu bölgede toplanmasını sağlanması intestinal iltihabın esas basamağını oluşturmaktadır (53). ICAM-1 integrinleri hedef alan ilaçlar geliştirilmiş olup bunlar klinik çalışmalarda incelenmişlerdir. Natalizumab %95'i insan antikoru özelliği gösteren a-4alt ünitesine karşı oluşturulmuş bir IgG4 monoklonal antikoru olup lökositlerin endotele adezyonunu özgün bir şekilde hem VCAM-1, hemde MAdCAM-1/alfa4 beta7 yollarından inhibe eder. MLN-02(LDP-02) IgG1 antikoru olup lökositlerdeki alfa4 beta 7 integrinlerini hedef alarak MAdCAM-1 ile etkileşimi durdurur. Anti-ICAM-1, alicoforsen bir antisense oligodeoksi nükleotid olup insan ICAM-1 sentezinin azalmasına neden olur (54).

MAPK (Mitogen Activated Protein Kinaz) inhibitörleri: MAPK inhibitörleri P38 proteini, JNK, TNF- alfa üretimine neden olan nükleer faktör-kappaB aktiveştiren ERK ve diğer öncü inflamatuvar sinyal moleküllerini de içeren bir sinyal uyum sağlama proteini ailesidir. RDP58 ; bu molekül p38 proteini ve JNK'yı bloke eden bir peptid olup etkinliği araştırılmaktadır (55).

T hücresi proliferasyonu inhibitörleri: sitokin büyüme faktörü olan IL-2' nin kortikosteroidlerin etkileini ortadan kaldırabilme gücü mevcuttur, bu sitokin aktivite T hücreleri tarafından üretilir ve IL-2 reseptörüne bağlanarak hücre yaşamlarında uzamaya ve hücrelerin çoğalmalarına neden olur.

Basiliximab, daclizumab, visilizumab T hücresi proliferasyonunu inhibe eden ajanlardır (56).

İnterferonlar; immünmodülatör etkileri olan sitokinler olup yapılmış ilk kontrolsüz çalışmada şiddetli kronik aktif kolitli hastaların %82 sinde on beş günde tam klinik ve endoskopik remisyon görülmüş olup tedaviden altı ay sonra klinik ve endoskopik remisyon devam etmiştir (57).

Konvansiyonel tedavilere refrakter kalan ülseratif kolit vakalarında kolektomi gibi morbiditeyi arttıran hem de hastalığın kendisinin ve cerrahisinin mortalite riski altında kalan hastalarda etkin biyolojik tedavi yöntemleri araştırılmış ve geliştirilmeye çalışılmaktadır. Geliştirilmekte olan yeni biyolojik ajanların hangi hasta grubunda etkili, güvenli, maliyeti etkin olabileceği gibi araştırılmaktadır.

Antibiyotikler: Metronidazol ve siprofloksasin mevcut tedaviye tek veya kombine olarak eklendiğinde aktif Crohn hastalığının remisyona girmesini kolaylaştırırlar (52). Fistüllü veya intraabdominal abseli Crohn hastalarında da başarıyla kullanılır (58). Antibiyotiklerin ÜK tedavisinde rolü sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda aktif hastalık tedavisinde ve remisyon devamının sağlanmasında yararı gösterilememiştir (59, 60)

Doğal Seyir ve Prognoz

Sıklıkla ÜK kronik intermittant gidişlidir, belirgin uzun süreli sessiz periyodlar arasına giren haftalar veya aylar sürebilen akut ataklar olabilir.

Ülseratif kolit tanısı konulan az sayıda hastada, rekürensleri olmayan tek bir akut kolit atağı gözlenir. Ülseratif kolit kronik hastalık olduğundan bu hastalarda tanının yanlış konmuş olabileceği düşünülmelidir.

Az fakat önemli sayıdaki hastalar inatçı semptomlarla giden kronik devamlı hastalıktan yakınırırlar ve tam remisyon göstermezler. Bu olgular kronik intermittan seyir gösteren olgular olarak adlandırılırlar. Remisyonun sağlanabilmesi için steroidlerle sürekli tedavi gerektiren hastalar da bu gruba dahildir. Akut ÜK'deki ilaç çalışmalarında, plasebo remisyon oranları ortalama %10'dur ve plasebo düzelleme oranları ortalama %30'dur (61).

İlk ÜK atağından sonra relaps riski ilk atak sırasındaki hasta yaşı ile ilişkilidir (62). Yaşlı hastalar gençlere göre daha uzun süreli relapsız

periyotlar geçirirler. Elli yaş altındaki hastalarda, ilk ataktan sonraki ortalama relaps zamanı 2 ile 3 yıldır. Tanı sırasında ilk atağın şiddeti veya kolon tutulumunun yaygınlığı rekürenslerin sıklığını etkilemez; ancak ilk gelişteki hastalık şiddeti ve yaygınlığı takip edecek kolektomi olasılığını ve zamanı etkiler (62). İlk gelişte ciddi hastalığı olanlarda, kolektomi oranı ilk ataktan sonraki ikinci yılda %50'ye ulaşır. Pankoliti olan hastalarda, kolektomi olasılığı 5 yıldan sonra %50'ye ulaşır. Tersine, hafif hastalığı olan veya sadece proktiti hastaların %10'dan az kısmına 10 yıl sonra kolektomi uygulanmıştır. Relaps riski açısından, ÜK'li hastaların kümülatif rezeksiyon oranı yaşları ile ters orantılıdır. En yaşlı gruptakiler, relapstan en az etkilenecek ve rezeksiyona en az gidecek olanlardır.

Ülseratif kolitte relapsların oluşmasında öne sürülen potansiyel tetikleyici olaylar şunlardır:

- ÜK idame tedavisine hastanın uyumsuzluk göstermesi
- Sık NSAİİ kullanımı
- Ülseratif kolit ile ilişkili olmayan sorunlar için kullanılan antibiyotikler (örneğin; sinüzit, pnömoni ...)
- Araya giren kolon enfeksiyonları(örneğin; şigella, salmonella, C. difficile)
- Sigarayı bırakma

Antibiyotiklerin ve araya giren enfeksiyonların kolon florasını değiştirerek, mukozal immün sistem ile lümendeki antijenler arasındaki ilişkiyi değiştirerek relapsları indüklediği düşünülmektedir. Enterik enfeksiyonları olan ÜK'li hastalarda, hastanın sadece enterik enfeksiyonu mu olduğu, yoksa enterik enfeksiyonla birlikte ÜK alevlenmesi mi olduğunu saptamak önemlidir.

Hastalığın başlangıcında proktiti olan hastaların klinik seyri, başlangıçta daha yaygın tutulumu olan hastalara göre daha iyi seyirlidir. Distal tutulumu olan hastalar lokal tedaviye cevap verirler bu nedenle sistemik tedavinin yan etkilerin korunurlar. Ancak proktiti olan hastalarda zamanla hastalığın yayılma olasılığı vardır; bu oran 25 yıl içinde %50 ve kolektomi olasılığı yaklaşık olarak %12'dir. Sol kolon tutulumu olanlarda

pankolite ilerleme olasılığı %9 ve kolektomi olasılığı %23'tür. Bunun tersine pankolitli vakalarda kolektomi olasılığı %40'tır (63).

Ülseratif kolitli hastalardaki mortalite zamanla belirgin olarak azalmıştır ve bugün beklenen hayat süresi genel nüfusla benzerdir. Hastalığın hastanın yaşam kalitesi üzerine yaşam boyu belirgin bir etkisi vardır. Hastaların çoğunda ilk atağın tedavisinden sonra %90 kadar üretken bir hayata devam ederler (64). Birçok hasta hastalığın seyri, kullanılan ilaçların yan etkileri, ileride gerçekleşebilecek cerrahi müdahale olasılığı veya osteomi ile ilgili sosyal sorunlar nedeni ile kaygı taşıyabilirler bu da sosyal yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Bundan dolayı hekimin hastayı hastalığın doğal seyri hakkında bilgilendirmesi ile hastanın çeşitli kaygıları azalacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 2000-2009 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından ülseratif kolit tanısı ile takip edilen ülseratif kolitli hastaların dosyalarının, 3 Şubat 2009 tarihinde 2009-2/29 karar no'lu etik kurul onayı alındıktan sonra, şubat 2009 ile haziran 2009 tarihleri arasında retrospektif olarak incelenmesi ile ve hastalarla yüz yüze ve telefon görüşmeleri yapılarak hazırlandı.

Ülseratif kolit tanısı olan hastalar Gastroenteroloji poliklinik defterinin ve hastane bilgi işlem merkezinde ülseratif kolit ICD kodlarının taranması sonucunda elde edildi, bu yöntemle 105 adet ülseratif kolit tanısı ile poliklinik takibinde olan hasta tespit edildi.

Toplam 105 hastadan yaklaşık olarak 94 hastaya hastane kayıtlarında bulunan telefon numaralarından ulaşılarak, 73 hasta polikliniğe çağrılarak yüz yüze görüşme yapıldı. Görüşme esnasında hastaya arşiv kayıtlarında eksik olan bilgiler ve hastalığın seyri ile ilgili sorular sorularak bilgiler tamamlandı. 21 hastanın ise şehir dışında olması ve polikliniğe gelememesi nedeni ile telefon görüşmesi ile bilgileri tamamlandı. 10 hasta ile muhtemelen telefon numaralarındaki değişiklik nedeni ile bağlantı kurulamadı.

Hastalığın tanısı aşağıdaki dört kriterden üçünün bulunması ile konuldu;

- 1- Ülseratif kolit ile uyumlu klinik bulguların bulunması, (kanlı mukuslu diare, karın ağrısı, tenesmus vb.)
- 2- Kolonoskobik işlem sırasında makroskopik olarak kolon mukozasının kesintisiz ve devamlı şekilde inflamasyonun görülmesi,
- 3- İnflamasyonlu kolon mukozasından yapılan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinin ülseratif kolit ile uyumlu olması,
- 4- Biyopsi örneklerinde chron hastalığı bulgularının olmaması ve diğer kolit nedenlerinin dışlanmış olması.

Hastalığın yaygınlığı, hastalığın prezentasyonu sırasında yapılan kolonoskopik tetkik ile tutulum bölgesine göre sınıflandırılmıştır.

- Distal kolit; inflamasyon rektumdan 10-20 cm distaline kadar ulaşan bölgede ise,
- Sol taraf koliti; inflamasyon rektumdan splenik fleksura distaline kadar sınırlı ise,
- Yaygın kolit; splenik fleksura proksimaline kadar tutulum mevcut ise,
- Pankolit; rektumdan hepatic fleksuranın proksimaline veya tüm kolon tutulumu mevcut ise.

Hastalığın şiddeti ise Truelove-Witts kriterlerine göre hafif, orta, ağır şiddetli olarak sınıflandırıldı.

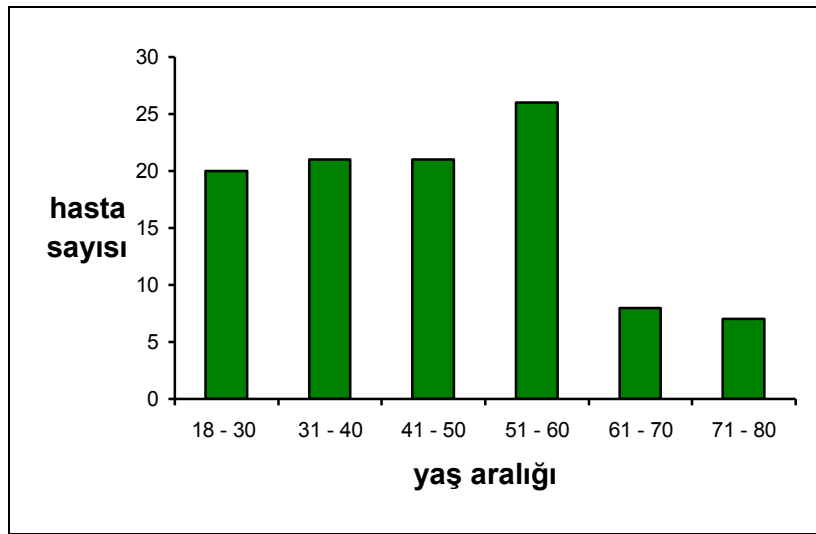
Hastalığın demografik özellikleri, (cinsiyet, aile öyküsü, sigara kullanımı, oral kontraseptif kullanımı, eğitim durumu, medeni durumu) klinik bulguları, ekstraintestinal bulguları, hastalık süresince gelişen komplikasyonlar, hastaya uygulanan tedavi, hastaya uygulanan elektif ve acil cerrahi, hastalığın seyri (kronik intermittant, kronik devamlı hastalık, akut fulminat hastalık, sadece tek atak, takipsiz kalan hastalar, ölüm gerçekleşen hastalar olarak sınıflandırıldı) ile ilgili bilgiler toplandı.

BULGULAR

Çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğinde 2000-2009 yılları arasında takip edilen toplam 105 ülseratif kolit tanılı hasta retrospektif olarak değerlendirilmesi ile aşağıdaki veriler elde edildi.

Epidemiyolojik Özellikler

Hastaların epidemiyolojik özellikleri incelendiğinde (Tablo-2) 63'ü erkek (%60), 42 bayan (%40) idi. Erkeklerin yaş ortalaması 45.7 iken kadınların yaş ortalaması 49.7 olarak tespit edildi. Olgularımızın yaş gruplarına göre dağılımı şekil-1 de grafik olarak gösterilmiştir. Tüm hastaların 27'sinin (%29.7) sigara kullandığı, 64 hastanın ise (%70.3) hiç sigara kullanmadığı tespit edildi, bayanların hiçbirinde oral kontraseptif kullanım öyküsü yokken, hastaların hepsinin birinci derece yakınlarında ülseratif kolit öyküsü saptanmadı. Hastaların 89 (%84.8) evli iken 12'si (%11.4) bekarı, 4 hasta (%4.4) okur yazar değilken, 34 hasta (%37.4) ilkokul, 30 hasta (%33) lise, 23 hasta (%25.3) yüksekokul eğitimi almıştı.



Şekil-1: Yaş aralıklarına göre ülseratif kolitli olguların sayısı.

Tablo-2: Ülseratif kolitli hastaların epidemiyolojik özellikleri.

Epidemiyolojik özellikler	Hastasayısı	Yüzde değer (%)
Erkek	63	60
Bayan	42	40
Sigara		
Kullanan	27	29.7
Kullanmayan	64	70.3
Oral kontraseptif		
Kullanan	0	0
Kullanmayan	83	100
Aile öyküsü		
Aile öyküsü bulunan	0	0
Aile öyküsü bulunmayan	96	100
Eğitim durumu		
Okur yazar olmayan	4	4.4
İlkokul	34	37.4
Lise	30	33
Yüksekokul	23	25.3
Medeni Hali		
Evli	89	84.8
Bekar	12	11.4

Prezantasyon Anındaki Klinik Bulgular

İncelediğimiz ülseratif kolit olgularının şikayetlerinin başlama süresinden ve tanı aldığı süreden itibaren geçen süre ortalama 5.16 ± 4.32 yıl idi. Ülseratif kolitli hastaların prezantasyon anındaki klinik bulgularını (Tablo-3) sorguladığımızda; diyarenin 90 hastada (%98), karın ağrısının 86 hastada (%92.5), mukuslu dışkılamamanın 59 hastada (%63.5), kanlı dışkılamamanın 46 hastada (%52.5), tenesmusun 38 hastada (%40), ateşin 35 hastada (%38), rektal kanamanın 24 hastada (%26), kilo kaybının 22 hastada (%24) ve kabızlığın 5 hastada (%5.4) olduğu tespit edildi.

Tablo-3: Ülseratif kolitli hastaların ilk prezentasyonları anındaki klinik bulguları.

Ü.K'li Olgularda Klinik Bulgular	Hasta Sayısı	Yüzde Değer (%)
Diare sayısı		
1- 5 /Gün	42	45.7
5- 10 /Gün	38	41.3
10>/Gün	10	10.9
Diyaresi Olmayan	2	2.2
Kanlı Dışkılama		
1- 5 /Gün	5	4.7
6-10 /Gün	28	26.7
10>/Gün	13	12,3
Kanlı Dışkılama Olmayan	45	47.5
Rektal Kanama		
Olan	24	26.1
Olmayan	68	73.9
Mukuslu Dışkılama		
1-5 /Gün	37	39.8
6-10 /Gün	20	21.5
10>/Gün	2	2.2
Mukuslu Dışkılması Olmayan	34	36.6
Karın Ağrısı		
Mevcut	86	92.5
Mevcut Olmayan	7	7.5
Ateş		
Mevcut	35	38.5
Mevcut Olmayan	56	100
Kabızlık		
Olan	5	5.4
Olmayan	88	94.6
Kilo Kaybı		
Olan	22	24.7
Olmayan	67	75.3
Tenesmus		
Olan	38	40
Olmayan	63	60

Klinik Şiddet

Hastaların klinik şiddeti; “True-love Witts” kriterlerine göre değerlendirildiğinde; 37 hastanın (%36.6) hafif, 36 hastanın (%35.6) orta, 28 hastanın (%27.7) ağır şiddette olduğu saptandı (Tablo-4).

Tablo- 4: Ülseratif kolitli hastaların klinik şiddeti

Klinik Şiddet	Hasta Sayısı	Yüzde Değer(%)
Hafif	37	36.6
Orta	36	35.6
Şiddetli	28	27.7
Toplam	105	100

Hastalığın Yaygınlığı

Hastalığın yaygınlığı kolonoskopi bulgulara dayanılarak değerlendirildiğinde; 37 (%36.3) hasta distal kolit, 17 (%16.7) hasta sol kolit, 19 (%18.6) hasta yaygın kolit, 29 (%28.4) hasta pankolit olarak saptandı (Tablo-5).

Tablo-5: Ülseratif kolitli hastaların intestinal tutulumun yaygınlığı.

İntestinal Tutulum	Hasta Sayısı	Yüzde Değer (%)
Distal kolit	37	36.3
Sol kolit	17	16.7
Yaygın kolit	19	18.6
Pankolit	29	28.4

Ekstraintestinal Tutulum Bulguları

Hastaların **ekstraintestinal tutulumları** ise şu şekilde tespit edildi. 7 hastada osteoporoz, 5 hastada sakroileit, 5 hastada hepatosteatoz, 5 hastada periferik artrit gözlenirken, 4 hastada tromboembolik olay, 3 hastada perianal lezyon, 2 hastada ankilozan spondilit, birer hastada eritama

nodozum, kolelithiazis, sklerozan kolanjit, konjoktivit, üveit, vitamin eksikliği, perianal fistül gözlemlenmiştir (Tablo-6, Tablo-7).

Tablo-6: Ülseratif kolitli hastaların ekstraintestinal tutulum oranları.

Ü.K'li Hastalarda Ekstraintestinal Tutulumlar	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi (%)
Olan	23	22
Olmayan	82	78

Tablo-7: Ülseratif kolitli hastalarda gelişen ekstraintestinal tutulumlar.

Ü.K'li Hastalarda Ekstraintestinal Tutulumlar	Hasta Sayısı
Osteoporoz	7
Sakroileit	5
Hepatosteatoz	5
Periferik Artrit	5
Tromboemboli	4
Perianal Lezyon	3
Ankilozan Spondilit	2
Eritama Nodozum	1
Kolelithiazis	1
Sklerozan Kolanjit	1
Konjoktivit	1
Üveit	1
Vitamin Eksikliği	1
Perianal Fistül	1

Komplikasyonlar

Ülseratif kolitli hastalarımızın **komplikasyonları** incelendiğinde; Perforasyon 5 hastada, karsinom gelişimi 4 hastada, masif hemoraji, toksik megakolon, akut dilatasyon, striktür, abse, malabsorpsiyon ise birer hastada görülmüştür (Tablo-8, Tablo-9).

Tablo-8: Ülseratif kolitli hastalarda komplikasyon gelişme oranı.

Ülseratif Kolitli Hastalarda Gelişen Komplikasyonlar	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi (%)
Olan	13	12
Olmayan	92	88

Tablo-9: Ülseratif kolitli hastalarda gelişen komplikasyonlar.

Ülseratif Kolitli Hastalarda Gelişen Komplikasyonlar	Hasta Sayısı
Perforasyon	5
Karsinom	4
Masif Hemoraji	1
Toksik Megakolon	1
Akut Dilatasyon	1
Striktür	1
Abse	1
Malabsorpsiyon	1

Hastalarımızın beşinde perforasyon geliştiği saptandı. Perforasyon bir hastada toksik megakolon sonrası gelişmişti. Ülseratif kolitin seyrinde perforasyon genelde ilk atak sırasında gözlenirken perforasyon gelişen beş hastanın ikisinde perforasyon ilk atak sonrası gözlenmiş. Toplam beş hastanın ikisinde perforasyon kolonoskopi işlemi sonrası gelişmiş olup perforasyon yerinin sigmoid kolon olduğu gözlemlenmiş, hastalara acil şartlarda kolektomi uygulanmış. Şiddetli pankoliti olan bir hastada ise perforasyon üçüncü atak sırasında gelişmiş. Perforasyon gelişen beş hastaya kolektomi uygulanmış ve hastaların tümü halen sağlıklı olarak yaşamlarını sürdürmektedirler.

Akut dilatasyon; sadece bir hastada tespit edilmiş. Akut dilatasyon orta şiddette sol koliti olan hastada ikinci atak sırasında tanıdan bir yıl sonra gelişmiş, uygulanan medikal tedavi ile kliniği düzelen hastada perforasyon görülmemiş, hasta halen yaşamını sürdürmektedir.

Displazi: Ülseratif kolitli hastalarımızın takipleri sırasında toplam dört hastada kolonda grade 3 displastik değişiklikler saptanması nedeniyle kolektomi uygulanmış. Displazi gelişen hastaların üçünde pankolit birinde distal kolit tespit edildi. Üç hastada hastalık ağır şiddetli iken bir hastada orta şiddette saptandı. Hastalarda displazi gelişimi ülseratif kolit tanısı konduktan sonraki 4. 6. 8. ve 12. yıllarda tespit edildi. Hastalara displazi gelişmesi nedeni ile kolektomi uygulanmıştı. Displazi gelişimi nedeni ile uygulanan kolektomiden sonra günümüze kadar geçen süre; bir vakada 4 yıl, iki vakada 3 yıl, bir vakada ise 2 yıl olup hastalar halen poliklinik kontrolleri ile takip edilmektedirler.

Bir hastada da Primer sklerozan kolanjit tespit edildikten 3 yıl sonra kolanjiyosellüler karsinom tespit edilip hepatektomi uygulanmış. Displazi gelişen 4, kolanjiyosellüler karsinom gelişen bir hasta, uygulanan cerrahi sonrası halen poliklinik kontrolleri ile takip edilmektedirler.

Tedavi

Cerrahi Tedavi

Hastalardan 10'una (%9.5) medikal tedaviye direnç nedeni ile 4'üne (%3.9) displazi nedeni ile **cerrahi müdahalede** bulunulmuştu. 8 hastaya (%7.7) perforasyon, masif hemoraji, toksik megakolon nedenleri ile acil cerrahi uygulanmıştı (Tablo-10).

Tablo-10: Ülseratif kolitli hastalarda uygulanan cerrahi endikasyonlar.

Cerrahi Endikasyonlar	Hasta Sayısı	Yüzde Değer (%)
Medikal Tedaviye Direnç		
Olan	10	9.5
Olmayan	91	79.8
Displazi Riski		
Olan	4	3.9
Olmayan	99	94.3

Acil cerrahi; Toplam sekiz hasta acil nedenler ile operasyona alınmış, beş hasta perforasyon, bir hasta masif hemoraji, bir hasta toksik megakolon, bir hasta medikal tedaviye direnç nedeni ile acil cerrahi tedavi uygulanmış (Tablo-11, Tablo-12). Hastalar halen poliklinik kontrolleri ile takip edilmektedirler.

Tablo-11: Acil cerrahi uygulanan Ülseratif kolitli hastaların oranı.

Acil Cerrahi	Hasta Sayısı	Yüzde Değer (%)
Olan	8	7.7
Olmayan	96	92.3

Tablo-12: Ülseratif kolitli hastalarda acil cerrahi uygulanma nedenleri.

Acil Cerrahi Nedenleri	Hasta Sayısı
Perforasyon	5
Masif Hemoraji	1
Toksik Megakolon	1
Medikal Tedaviye Direnç	1

Medikal Tedavi

Hastalara uygulanan **medikal tedavi** ise şu şekildedir. Tüm hastalarda aminosalisilik asid meselamin kullanılırken, tek başına 5-ASA 47 (%45.6) hastada, 45 (%44) hastada steroid, 49 (%47.6) hastada azatiyopürin, 3 (%2.9) hastada siklosporin kullanılmıştır. Kombinasyon tedavisi olarak ASA + Azatiyopürin 49 (%47.6) hastada; ASA+Azatiyopürin+Steroid 35 (%33.7) hastada, ASA+Azatiyopürin+Steroid+Siklosporin 3 (%2.9) hastada kullanılmıştır (Tablo-13).

Tablo-13: Ülseratif kolitli hastalara uygulanan medikal tedavi şekilleri.

Tedavi Şekli	Hasta Sayısı	Yüzde Değer (%)
5-ASA	103	100
Tek başına ASA	47	45.6
Steroid		
Kullanan	45	44.1
Kullanmayan	57	55.9
Azatiyopürin ile idame tedavisi		
Kullanan	49	47.6
Kullanmayan	54	52.4
Siklosporin		
Kullanan	3	2.9
Kullanmayan	101	97.1
Asa+Azatiyopürin	49	47.6
Asa+Azatiyopürin+Steroid	35	33.7
Asa+Azatiyopürin+Steroid+Siklosporin	3	2,9

Klinik Seyir

Ülseratif kolitin seyri sırasında 71 (%69) hastada kronik intermittant seyir, 13 (%12.4) hastada kronik devamlı, 5 (%4.8) hastada akut fulminant gidiş gözlenirken, 6 (%5.7) hastada sadece tek atak tespit edilmiş, 6 (%5.7) hasta ise takipsiz olarak değerlendirilmiştir. 105 hastanın 3'ünde (%2.9) ölüm tespit edilmiştir. Bir hasta ülseratif kolit hastalığının ilk atağı sırasında eks olurken diğer iki hasta ülseratif kolitten bağımsız nedenler ile ani gelişen kardiyak sorunlar nedeni ile eks olmuştur. Altı hastanın son iki yıldır takiplerine gelmediği tespit edildi, üç hastanın başka şehir merkezinde olması nedeni ile takiplerine bulunduğu ilde devam ettiği öğrenildi, üç hastaya ise ulaşılamadı. Bu özellikler tablo Tablo-14'te özetlendi.

Tablo-14: Ülseratif kolitli hastaların klinik seyri.

Klinik Seyir	Hasta Sayısı	Yüzde Değer(%)
Kronik İntermittant	71	69.2
Kronik Devamlı	13	12.4
Akut Fulminant	5	4.8
Sadece Tek Atak	6	5.7
Takipsiz	6	5.7
Ülseratif Kolit İlişkili Ölüm	1	0.9

TARTIŞMA VE SONUÇ

Ülseratif kolitli hastalarımızın **epidemiolojik özelliklerini** incelediğimizde; hastaların 63'ünün (%60) erkek, 42'sinin (%40) kadın, erkek kadın oranının ise 1.5/1 olduğunu saptadık. Hastaların 27'sinde (%29) sigara kullanım öyküsü mevcut iken, hastaların hiçbirisinin birinci derece akrabalarında ülseratif kolit öyküsü gözlemedik, hastaların 30'u (%33) lise, 23'ü (%25.3) üniversite eğitimi almışken, 4 hasta (%4.4) okur yazar değildi. Olguların büyük çoğunluğunu oluşturan 89 hastanın (%84.8) evli, bekâr hastaların ise sadece 12 kişi (%11.4) olduğunu tespit ettik. Ülseratif kolitli olgularımızda erkeklerin yaş ortalaması 45.7 iken bayanların yaş ortalaması 49,7 tespit edildi. Henriksen ve ark. (65) Norveçte 454 ülseratif kolitli hastayı kapsayan çalışmasında; erkek bayan oranı 1.07/1 ortalama yaş ise 37 tespit edilmiştir. Wang ve ark. (66) Çin'de 3100 Ülseratif kolitli hasta üzerinde yaptığı çalışmada erkek kadın oranı 1.34/1 iken, hastalık en sık 40- 49 yaş aralığında görülmüş, bimodal yaş dağılımı tespit edilmemiş. Jiang ve ark.'nın (67) Çin'de 10218 ülseratif kolitli hastayı kapsayan çalışmasında, erkek kadın oranı 1.09 iken ortalama yaş 40.7 imiş, hastaların %1.48'inde ailesinde ülseratif kolit hikayesi mevcutmuş. Bizim çalışmamızla literatürdeki hastaların epidemiolojik özelliklerini karşılaştırdığımızda olgularımızda diğer çalışmalara göre hastalık erkeklerde daha fazla görülmekteydi. Hastalarımızın aile öyküleri incelendiğinde hiçbir hastamızın birinci derecede yakınında ülseratif kolit tespit etmedik. Buna karşın Jiang ve ark. (67) 10218 hastayı inceledikleri çalışmalarında ülseratif kolitte aile öyküsünü %1.48 olarak bulmuşlardı. Çalışmamızda ülseratif kolitli hastaların %58'i lise ve yükseköğretim mezunu olduğunu saptadık. Bu rakam %30 olan ülkemiz ortalamalarına göre ülseratif kolitli olguların daha yüksek eğitim düzeyine sahip olduğunu göstermektedir. Hastaların büyük çoğunluğu (%88) evli olduğunu saptadık.

Ülseratif kolitte **linik belirtiler** hastalığın şiddeti ve yaygınlık derecesi ile orantılı olup; kanlı mukuslu diyare ve karın ağrısı en sık rastlanan

semptomlardır. Ülseratif kolitin tipik semptomu kanlı mukuslu ishaldir ve hastaların %90-95'inde görülür (15). Hastalarımızda ülseratif kolitin klinik bulguları arasında; en sık olarak karın ağrısı %92.5, kanlı diare %77, mukuslu dışkılama %62 oranında olduğunu gözledik. Daha az sıklıkla saptadığımız klinik bulguların ise, hastaların %38'inde ateş, %24.7'sinde kilo kaybı, %5.4'ünde kabızlık olduğu tespit ettik. Hastalığın klinik bulguların görülme sıklığı yapılan diğer çalışmalarda da benzer oranlarda tespit edilmiştir. Skrzydlo ve ark. (68) Polonyada 452 ülseratif kolitli hastada yaptığı çalışmada; ülseratif kolitin klinik bulguların görülme sıklığını; kanlı diyare %93, karın ağrısı %83, kilo kaybı %6, ateş %26 olarak tespit etmişler. Wang ve ark. (66) Çin'de 3100 Ü.K'li hastada yaptığı çalışmada gözlenen klinik bulgular arasında; karın ağrısı %67.3, kanlı diyare %48, kilo kaybı %35.6, kabızlık %15.9, ateş %23.5 olarak bulunmuş. Jiang ve ark. (67) Çin Wuhan şehrinde ülseratif kolitli hastada yaptığı çalışmada en sık diyare (%80.2), karın ağrısı (%72), kanlı mukuslu diyare (%62.5) gözlemlenmiş. Hastaların %41'inde tenezm, %36'sında abdominal distansiyon, %27.5'inde kilo kaybı, %25'inde anemi, %11.3'ünde ateş, %4.6'sında konstipasyon tespit edilmiş. Sonuç olarak çalışmamızda ve yapılan diğer çalışmalarda ülseratif kolitin en sık görülen klinik bulguları arasında; karın ağrısı, kanlı mukuslu dışkılama, en az görülen semptomlar arasında kabızlık tespit edilmiştir.

Çalışmamızda **hastalığın klinik şiddeti** Truelove-Witts kriterlerine göre sınıflandırıldı; olgularımızın 37'sinin (%36.6) hafif şiddetli, 36'sının (%35.6) orta şiddetli, 28'sinin (%27.7) ağır şiddetli ülseratif kolit olguları olduğunu saptadık. Skrzydlo ve ark. (68) Polonyada 452 ülseratif kolitli hastada yaptıkları çalışmada; hafif şiddetteki olguların %36.3, orta şiddetteki olguların %42.8, ciddi şiddetteki olguların %20.8 oranında olduğunu tespit etmişlerdi. Wang ve ark. (66) 3100 ÜK hastası içeren çalışmasında; hafif şiddetteki olguların %35.4, orta şiddetteki olguların %42.9, ciddi şiddetteki olguların %21.7 oranında olduğunu bildirmişti. Henriksen ve ark. (65) ise Norveçte 454 ülseratif kolitli hastayı kapsayan çalışmasında; hafif şiddetteki olguların %36.3, orta şiddetteki olguların %52.4, ciddi şiddetteki olguların %13.4 oranında olduğunu saptamışlardı. Çalışmamız bu çalışmalarla

karşılaştırıldığında hafif şiddetli olgular aynı oranda iken (yaklaşık olarak %35-37), orta şiddetteki olguların diğer çalışmalara göre %7-10 oranında daha az, ciddi şiddetteki olgularımızın ise yaklaşık %7-10 oranında daha fazla olduğunu gözlemledik.

Ülseratif kolitte **hastalığın yaygınlığı** tutulan kolon bölgesine göre sınıflandırıldığında vakaların yaklaşık olarak %40-50'sinde distal tutulum, %40'ında sol kolon tutulumu ve %20'sinde pankolit görülür. Pankolitli hastaların pek az bir kısmında "backwash ileitis" tarzında terminal ileumda inflamasyon görülebilir (16). Çalışmamızda hastalığın yaygınlığı yapılan kolonoskobik işlemde tutulan kolon bölgesine göre sınıflandırıldı. Distal kolit in 37 (%36.3) hastada, sol kolitin 17 (%16.7) hastada, yaygın kolitin 19 (%16.7) hastada, pankolitin 29 (%16.7) hastada bulunduğunu saptadık. Jiang ve ark. (67) 'nın Çin'de 10218 ülseratif kolitli hastayı kapsayan çalışmasında %70 hastada proctosigmoid tutulumu, %22.5 hastada sol kolit, %7.3 hastada pankolit tutulumu saptanmış. Wang ve ark. (66)Çin'de 3100 ÜK' li hastada; proktit %14.8, proktosigmoidit %26.4, sol kolit %25, yaygın kolit %6.3, pankolit %25.8 olarak tespit etmiş. Skrzydlo ve ark. (68) Polonya'da 452 ülseratif kolitli hasta içeren çalışmalarında; distal kolit %45.2, sol kolit %37, yaygın kolit %17.5 olarak tespit etmiş. Sonuç olarak bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda ülseratif kolitli olguların yarısından fazlasında (%50-70) distal kolon ve sol kolon tutulumu mevcut idi. Bu çalışmalarla karşılaştırıldığında, çoğu çalışmaya göre distal tutulumun daha az oranda olduğu pankolit vakalarının oranının daha fazla olduğunu saptadık

Tedavi şekli ülseratif kolit tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar; antiinflamatuvarlar, immünsüpresifler, immünmodülatörler, antibiyotikler, nutrisyonel ve destekleyici ajanlardır. Kliniğimizdeki hastaların medikal tedavilerinde kullanılan ilaçları incelediğimizde; Hastalarımızın tümüne 5-ASA preparatı uygulanmışken, 47 hastanın tek başına 5-ASA ile tedavi edildiği saptadık. 45 (%44.1) hastada 5-ASA tedavisine kortikosteroid eklendiğini, 35 (%33.7) hastaya 5-ASA, azatiopürin ve steroid kombine tedavisi uygulandığını, 3 (%2.9) hastaya ise siklosporin tedavisi eklendiğini saptadık. Skrzydlo ve ark. (68) Polonyada 231 ülseratif kolitli hasta ile yaptığı

çalışmalarında; oral 5-ASA ve sulfasalazine kullanımının %34 oranında, 5-ASA preparatlarının steroid ile kombine kullanımının %53 oranında olduğunu; 5-ASA, steroid ve immünsüpresif ilaç kullanımı oranını ise %11.69 olarak tespit etmişlerdi. Wang ve ark. (66) Çin'de 3100 ÜK'li hastada yaptığı çalışmada, %76.2 hastaya aminosalisilat, 1863 (%61.8) hastaya steroid tedavisi, 62 (%2) hastaya immünsüpresif tedavi uygulanırken 38 hastaya (%3.8) ise geleneksel Çin tedavisi uygulandığını saptamışlardı. Jiang ve ark. (67) yaptığı çalışmada; 313 (%81) hastaya 5-ASA, 166 (%43) hastaya steroid, 54 (%14) hastaya geleneksel Çin tedavisi uygulandığını, 12(%3) hastaya ise cerrahi tedavi uygulanmış olduğunu saptamışlardı. Literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda Polonya (%53) ve Çin'deki (%62-43) çalışmalara göre daha düşük oranda (%44) kortikosteroid kullandığımızı. Ancak idame tedavisinde daha fazla hastada azatioprim ile idame tedavisi (Bursa'da %47,6 ya karşın Polonya'da %11, Çinde %2) uyguladığımızı gözlemledik. Yine Polonya verileri ile karşılaştırdığımızda tek başına 5-ASA kullanımı ile kontrol altında tutulan hasta sayısının daha yüksek olduğunu belirledik (Bursa'da %45.6 iken Polonya'da %34).

Komplikasyonlar ve ekstraintestinal tutulumlar İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında ekstraintestinal bulgularının patogenezi iyi anlaşılmamıştır. Muhtemelen immünolojik mekanizmalar sık rastlanan bağırsak dışı bulguların çoğundan sorumludur. IBH gelişiminin altında yatan primer immünolojik düzensizlik nedeni ile bu hastalarda otoimmün hastalık riski artmıştır (19). Olgularımızın %12'sinde komplikasyon geliştiğini saptadık. Gelişen komplikasyonların, perforasyon 5 hastada (%4.9), displazi gelişimi 3 hastada (%3.9), kolanjiyosellüler karsinom gelişimi bir hastada, masif hemoraji, toksik megakolon, akut dilatasyon, malabsorpsiyon, striktür gelişiminin ise birer hastada olduğunu tespit ettik. Skrzydlo ve ark. (68) Polonyada 231 ülseratif kolitli hastayı kapsayan çalışmasında; en sık gözlenen komplikasyon olarak toksik megakolon 29 (%12.5) hastada, demir eksikliğine sebep olacak derecede kanama 142 hastada saptanmış. Kolonun serbest perforasyonu, toksik megakolon gelişimi günümüzde hastaların %2'sinden azında gelişmektedir. Şiddetli ülseratif kolitin seyri sırasında toksik

megakolon olmaksızın da gelişebilir, bu tip perforasyon daha ziyade başlangıç döneminde kolitin ilk atağı sırasında gelişir. Bizim olgularımızda da toksik megakolon gelişimi sadece 1 hasta da geliştiği gözlemlendi. Pankolonik ülseratif kolitli hastalarda 20. yıldan fazla süren ülseratif kolitli hastalarda kümülatif kanser insidans oranları %3,8 ile %16 arasında değişmektedir. Hastalığın 30. yılında ise kümülatif risk %30'dur. Sol tarafı tutan ülseratif kolitli hastalarda kolorektal kanser insidansında belirgin artış yoktur. Yapılan kontrollü çalışmalarda 20. yılda kolorektal kanser insidansı %3,8-%5 arasında değişmektedir. Hastalığın süresi ile kanser riski arasındaki ilişki incelendiğinde uzun devam eden ülseratif kolitli hastalarda kolon kanseri riski yaş uyumlu nüfusa göre anlamlı olarak yüksektir. Hastalığın süresi 8 yıldan kısa ise kolorektal kanser ile nadiren karşılaşılır. Şiddetli hastalarda kolektomi olma ihtimalinin daha fazla olması nedeni ile şiddetli aktiviteli hastalarda kolorektal kanser gelişme riski yapay olarak düşecektir (69). Multivarite analizler başlangıç yaşının kolorektal kanser için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Ülseratif kolitli hastalarda PSK insidansı yaklaşık olarak %5'tir. PSK li hastaların yalnız başına ülseratif koliti olan hastalara göre kolorektal kanser için yüksek risk altında olduklarını göstermektedir (70). Bizim olgularımızda displazi gelişiminin ülseratif kolitin daha erken yıllarında oluştuğunu tespit ettik. Hastalarımızda ilk tanı konulduktan 4, 6, 8 ve 12 yıl sonra displazi geliştiğini gözledik. Hiçbir hastamızda kolorektal kanser gelişimi saptamadık. Sadece primer sklerozan kolanjitli olan bir hastada kolanjiyosellüler karsinom geliştiğini gözledik. Olgularımızda perforasyon toplam beş hastanın ikisinde kolonoskopi işlemi sonrası gelişmiş olup perforasyon yerinin sigmoid kolon olduğunu gözlemledik. Bu hastalara acil şartlarda kolektomi uygulandı. Şiddetli pankolitli olan bir hastada ise perforasyon üçüncü atak sırasında gelişmişti. Perforasyon gelişen beş hastaya kolektomi uygulanmış ve hastaların tümü halen sağlıklı olarak yaşamlarını sürdürmektedirler. Olgularımızdan sadece bir tanesinin ilk atak sırasında eks olduğunu gözlemledik. Ülseratif ile ilişkili mortalite oranı %0,9 olarak geliştiğini gördük.

Çalışmamızda ülseratif kolitin en sık gözlenen komplikasyonları arasında perforasyon %4.9 ve displazi gelişim riskinin %3.9 olduğu gözlemlenmiştir.

Ekstraintestinal bulgular olgularımızın %23'ünde gözlenirken, en sık ekstraintestinal tutulumların eklem ve cilt tutulumu olduğunu saptadık. Sıklık sırasına göre: osteoporoz 7 olguda, sakroileit, hepatosteatoz, periferik artrit 5 olguda, tromboemboli 4 olguda, perianal lezyon 3 olguda, ankilozan spondilit 2 olguda, eritama nodozum, kolelithiazis, sklerozan kolanjit, konjoktivit, üveit, vitamin eksikliği, perianal fistül ise birer olguda gözlemlendi. Jiang ve ark. (67) Çin'de yaptığı çalışmada; 19 hastada (%4.9) ciddi GIS kanama, 4 (%1) hastada perforasyon, 1 (%0.26) hastada toksik megakolon, bir hastada (%0.26) kolorektal malignensi tespit edilmiş. Yine aynı çalışmada artrit 9 (%2.3) hastada, cilt lezyonu 6 (%1.5) hastada, konjoktivit 5 (%1.3) hastada gözlemlenmiş. Yufang Wang ve ark. (66) Çin'de 3100 ÜK'li hastayı içeren çalışmasında; 237 (%9.65) hastada ciddi kanama, 26 hastada intestinal perforasyon, 11 hastada (%0.4) intestinal karsinoma, 4 hastada (%0.01) toksik megakolon gözlemlenmiş. Ekstra intestinal tutulum olarak 221 (%7.1) hastada artralji, 60 hastada (%1.9) eritama nodozum, 53 hastada (%1.7) göz tutulumu, 16 (%0.5) hastada siroz, 6 (%0.2) hastada yağlı karaciğer, 3 hastada pyoderma gangrenozum gözlemlenmiş. Bizim olgularımızda ekstra intestinal tutulumları arasında cilt, eklem ve hepatosteatoz en fazla görünmekte idi.

Ülseratif kolitin ekstra intestinal tutulumu arasında en sık eklem tutulumu %26 (poliartralji%13, ekstremitte tutulumu%9, omurga tutulumu %4) ve cilt tutulumu %19 olarak (eritama nodozum%4, pyoderma gangrenozum %5, diğerleri %10 olmak üzere) oranında, göz bulguları %13 (üveit, episiklerit) oranında gözlenmektedir (70).

Hastalığın seyri: Sıklıkla ÜK kronik intermittant gidişlidir, belirgin uzun süreli sessiz periyodlar arasına giren haftalar veya aylar sürebilen akut ataklar olabilir. Ülseratif kolit tanısı konulan az sayıda hastada, rekürensleri olmayan tek bir akut kolit atağı gözlenir ülseratif kolit kronik hastalık olduğundan bu hastalarda tanının yanlış konmuş olabileceği düşünülmelidir.

Az fakat önemli sayıdaki hastalar inatçı semptomlarla giden kronik devamlı hastalıktan yakınrlar ve tam remisyon göstermezler. Hastalarımızda hastalığın seyri değerlendirildiğinde; kronik intermittant hastalığın 71 (%69.2) hastada, kronik devamlı hastalığın 13 (%12.4) hastada, akut fulminant hastalığın 5 (%4.8) hastada bulunduğunu tespit ettik. Sadece tek atak geçiren hastalarımızın 6 kişi (%5.7) olduğunu gözlemledik. Henriksen ve ark. (65) Norveçte 454 ülseratif kolitli hastayı kapsayan çalışmasında 5 yıllık prospektif olarak izlenmesi sonucunda yaptığı çalışmada hastalığın seyri ile; 248 (%59) hastada intestinal semptomlarda belirgin azalma, 127 (%31) hastada kronik relapslarla seyir, 36 (%9) hastada kronik devamlı hastalıklı seyir, 4 (%1) hastada hastalık ciddiyetinde artış gözlemlenmiş. Jiang ve ark. (67) Çin'de 10218 ülseratif kolitli hastayı kapsayan çalışmasında; kronik relapsing tip %52,6, kronik persistent tip %10.7, akut fulminant tip %1.9 ilk epizod %34.8 olarak tespit etmiş. Wang ve ark. (66) Çin'de 3100 Ülseratif kolitli çalışmasında hastalığın seyrini; kronik relapslarla seyreden tip 1282 (%46), kronik persistent seyirli tip 474 (%17), fulminant seyirli tip 67 (%2.4) olarak bildirmiş. Bu çalışmada 19 hastada (%0.6) ölüm tespit edilmiş. Ölüm sebepleri arasında 7 hastada masif hemoraji, 4 hastada septik şok, 3 hastada perforasyon, 2 hastada karsinoma, birer hastada siroz, serebral infarkt, hipertroidi krizi tespit edilmiş. Ülseratif koliti seyrinde en sık kronik intermittant seyir %64.4, akut fulminant seyir %8, kronik devamlı seyir %7.2, sadece tek atak gelişimi %18, ilk atakta kolektomi ve ilk atakta ölüm ise yaklaşık %2 olarak görülmektedir)

Ülseratif kolitli olgularımızda hastalığın seyri; kronik intermittant seyir %71 oranında, akut fulminant seyir %4.8 oranında tespit edilmiştir. Sadece tek atak geçiren hastalar %5.7, takipsiz kalan hasta sayısı %5.7 ve ülseratif kolit ilişkili ölüm 1 (%0.9) hastada gözlemlenmiştir.

Literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştığımızda kronik intermittan seyrin ülkemizde (%69.2) diğer ülkelere oranla (%64, %50, %46, %52) daha fazla olduğunu saptadık. Akut fulminan atakla seyreden olguların ise Avrupadaki diğer çalışmalara göre daha düşük oranda olduğunu (Bursa'da %4.8 Norveç %8, İskoçyada %6-19) buna karşın Çin'e göre daha fazla

olguda akut fulminan atak gözlendiğini saptadık. Kronik devamlı seyir gösteren olguların ise Avrupa ve Çin'de yapılan çalışmalarla benzer oranlarda olduğunu saptadık. (Bursada%13, İskoçyada %5-10, Çin'de %10-17).

Sonuç olarak; bizim çalışmamızla literatürdeki hastaların epidemiyolojik özelliklerini karşılaştırdığımızda, olgularımızda diğer çalışmalara göre hastalık erkeklerde daha fazla görülmekte idi, hastalarımızın aile öyküleri incelendiğinde hiçbir hastamızın birinci derecede yakınında ülseratif kolit tespit etmedik. Çalışmamızda ülseratif kolitli hastaların %58'i lise ve yüksekokul mezunu olduğunu saptadık. Bu rakam % 30 olan ülkemiz ortalamalarına göre ülseratif kolitli olguların daha yüksek eğitim düzeyine sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda hafif şiddetli olgular diğer çalışmalara aynı oranda iken (yaklaşık olarak %35-37), orta şiddetteki olguların diğer çalışmalara göre %7-10 oranında daha az, ciddi şiddetteki olgularımızın ise yaklaşık %7-10 oranında daha fazla olduğunu gözlemledik. Olgularımızda distal tutulumun daha az oranda olduğu pankolit vakalarının oranının daha fazla olduğunu saptadık. Olgularımıza uygulanan tedaviyi literatürdeki diğer çalışmalara karşılaştırdığımızda Polonya (%53) ve Çin'deki (%62-43) çalışmalara göre daha düşük oranda (%44) kortikosteroid kullandığımızı ancak idame tedavisinde daha fazla hastada azatiopürin ile idame tedavisi (Bursa'da %47,6'ya karşın Polonya'da %11, Çin'de %2) uyguladığımızı gözlemledik. Yine Polonya verileri ile karşılaştırdığımızda tek başına 5-ASA kullanımı ile kontrol altında tutulan hasta sayısının daha yüksek olduğunu belirledik (Bursa'da %45.6 iken Polonya'da % 34). Kronik intermittan seyrin ülkemizde (%69.2) diğer ülkelere oranla (%64, %50, %46, %52) daha fazla olduğunu saptadık. Akut fulminan atakla seyreden olguların ise avrupadaki diğer çalışmalara göre daha düşük oranda olduğunu (Bursa'da %4.8, Norveç'te %8, İskoçya'da % 6-19) buna karşın Çin'e göre daha fazla olguda akut fulminan atak gözlendiğini saptadık. Kronik devamlı seyir gösteren olguların ise avrupa ve Çin'de yapılan çalışmalarla benzer oranlarda olduğunu saptadık. (Bursa'da%13, İskoçya'da %5-10, Çin'de %10-17)

KAYNAKLAR

1. Sands BE. Crohn's disease. In: Feldman M (ed). Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 8th edition. Boston: Saunders; 2006. 2459-98.
2. Su C, Lichtenstein GR. Ulcerative colitis. In: Feldman M (ed). Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 8th edition. Changchun: Saunders; 2006. 2499-2548.
3. Naldini A, Carney DH, Bocci V. Thrombin enhances T-cell proliferative responses and cytokine production. *Cell Immun* 1993; 147:367-77.
4. Panes J, Esteve M, Cabre E, et al. Comparison of heparin and steroids in treatment of moderate and severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000;119:903-8.
5. Gilat T, Grossman A, Fireman Z, Rozen P. Inflammatory bowel disease in jews. In: McConnell R, Rozen R, Langman M, Gilat T (eds). *The genetics and epidemiology of inflammatory bowel disease*. New York: Karger; 1986.
6. Yang H, Shohat T, Rotter JI. The genetics of inflammatory bowel disease. In: Mac Dermott RP, Stenson WF (eds). *Inflammatory bowel disease*. New York: Elsevier; 1992.17.
7. Weterman IT, Pena AS. Familial incidence of Crohn's disease in the Netherlands and a review of the literature. *Gastroenterology* 1984;86:449-52.
8. Hugot JP, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411:599-603.
9. Jewell DP. Ulcerative Colitis. In: Feldman M, Fridman LS, Sleisenger MH (eds). *Gastrointestinal and liver disease*. 7th edition. Philadelphia: Saunders; 2002. 2039-69.
10. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB et al. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: Evidence for two clinical forms. *Gut* 1988;29:588-92.
11. Truelove SC: Ulcerative colitis provoked by milk. *BMJ* 1961; 5220:154.
12. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M et al. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;106:1251-3.
13. Podolsky D. Inflammatory bowel disease. *N Eng J Med* 2002;347:417-29.
14. Uzunismail H. İnflamatuvar Barsak Hastalığı İBH. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A (editörler). *Cerrahpaşa İç Hastalıkları*. İstanbul: Medical Yayıncılık; 2005. 819-27.
15. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S et al. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:987-91.
16. Kaymakoğlu S. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. Ökten A (editör). *Gastroenterohepatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. 189-211.

17. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Crohn's Disease. Gastrointestinal and Liver Disease. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2002. 2005-38.
18. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Ulcerative Colitis. Gastrointestinal and Liver Disease. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2002. 2039-67.
19. Snook JA, de Silva HJ, Jewell DP. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. QJM 1989;72:835-40.
20. Mc Ewen JC, Ling C, Kirsner JB. Arthritis accompanying ulcerative colitis. Am J Med 1962;33:923-5.
21. Russell AS. Arthritis, inflammatory bowel disease and histocompatibility antigens. Ann Int Med 1977;86:820-1.
22. Gelernt IM, Kreel I. Pyoderma gangrenosum in ulcerative colitis prevention of the gangrenous component Mt Sinai J-Med 1976;43:467-70.
23. Samitz MH. Skin complications of ulcerative colitis and Crohn's disease. Cutis 1973;16:533-6.
24. Zlatanovic J, Fleisher M, Sasson M et al. Crohn's disease and acute leukocytoclastic vasculitis of skin. Am J Gastroenterol 1996;91:2410-3.
25. Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB, et al. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 1997;32:604-10.
26. Chapman R. Hepatobiliary disease in inflammatory bowel disease. In: Chapman R, Friedman LS (eds). Inflammatory bowel disease 3rd edition. Colorado: Churchill Livingstone; 1999;637-44.
27. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Mc Carthy JT. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1998;93:504-14.
28. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW. Vascular complications of inflammatory bowel disease. Mayo Clin Prn 1986; 61:140-5.
29. Buckell NA, Williams GT, Bartram CI et al. Depth of ulceration in acute colitis: Correlation with outcome and clinical and radiologic features. Gastroenterology 1980;79:19-25.
30. Almer S, Bodemar G, Franzen L et al. Use of air enema radiography to assess depth of ulceration during acute attacks of ulcerative colitis. Lancet 1996;347:1731-5.
31. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: Final report on a therapeutic trial. BMJ 1955;2:1041-8.
32. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis: A randomized study. N Engl J Med 1987;317:1625-9.
33. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. BMJ 1964;5375:89-92.
34. Truelove SC, Richards WC: Biopsy studies in ulcerative colitis. BMJ 1956;4979:1315-36.
35. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. J Clin Pathol 2004;57: 1233-44.

36. Geboes K, De Hertogh G. Indeterminate colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:324-31.
37. Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977;2:892-5.
38. MacDermott RP. Progress in understanding the mechanisms of action of 5-aminosalicylic acid. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3343-5.
39. Giaffer MH, O'Brien CJ, Holdsworth CD: Clinical tolerance to three 5-aminosalicylic acid releasing preparations in patients with inflammatory bowel disease intolerant or allergic to sulphasalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:51-9.
40. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: A meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1993;118:540-9.
41. Sutherland LR, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD000543.
42. Misiewicz JJ, Lond MB. Controlled trial of sulphasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis. *Lancet*: 1965;2:185-9.
43. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:360-2.
44. Truelove SC. Treatment of ulcerative colitis with local hydrocortisone hemisuccinate sodium: A report on a controlled therapeutic trial. *BMJ* 1958;2:1072-7.
45. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LK. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease; a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;122:132-42.
46. Kornbluth A, Lichtiger S, Present D et al. Long-term results of oral cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis: A double-blind randomized multicenter trial. *Gastroenterology* 1994;106:714-9.
47. Feagan BG, McDonald JW, Rochon J et al: Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. *N Engl J Med* 1994;330:1846-51.
48. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995;332:292-7.
49. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: A randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;125:380-8.
50. Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR et al. Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:317-24.
51. Ford AC, Towler RJ, Moayyedi P et al. Mycophenolate mofetil in refractory inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1365-9.
52. Prantera C, Zaninoni F, Scribano ML et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled

- clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996;91:328-32.
53. Evans RC, Clark L, Health P, Stephens S, Marris JM. Treatment of ulcerative colitis with an engineered human anti-TNF alpha antibody CDP571. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:1031-5.
 54. Gordon FH, Hamilte MI, Donoghue S et al. Pilot study of treatment of active ulcerative colitis with natalizumab, a humanized monoclonal antibody to alpha-4 integrin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:699-705.
 55. Trovis S, Yap LM, Hawkey C et al. RDP58 is a novel and potentially effective oral therapy for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:713-9.
 56. Creed TJ, Norman MR, Probert CS et al. Basiliximab (anti CD-25) in combination with steroids may be effective new treatment for steroid resistant ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:65-75.
 57. Sümer N, Palabıyıköğlü M. Induction of remission by INF alpha in patients with chronic active ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:597-602.
 58. Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ, Frank MS. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: A follow-up study. *Gastroenterology* 1982;83:383-7.
 59. Mantzaris GJ, Archavlis E, Christoforidis P et al. A prospective, randomized, controlled trial of oral ciprofloxacin in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:454-6.
 60. Derkx B, Taminiou J, Radema S et al. Tumour necrosis factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet* 1993;342:173-4.
 61. Ilnyckij A, Shanahan F, Anton PA et al. Quantification of the placebo response in Ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;112:1854-8.
 62. Sinclair TS, Brunt PW, Mowat NAG. Nonspecific proctocolitis in Northeastern Scotland: a community study. *Gastroenterology* 1983;85:1-11.
 63. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M et al. Changes in extent of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:260-6.
 64. Hendriksen C, Kreiners S, Binder V. Long-term prognosis in ulcerative colitis-based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut* 1985;26:158-63.
 65. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I et al. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:543-50.
 66. Wang Y, Ouyang Q. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1450-5.
 67. Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China. *World J Gastroenterol* 2002;8:158-61.
 68. Skrzydło-Radomańska B, Radwan P, Radwan-Kwiatek K. Retrospective analysis of hospital admissions of patients with ulcerative colitis and crohn's disease from semi-rural and rural regions

in the department of gastroenterology in Lublin between 2000-2006.
Ann Agric Environ Med 2008;15:193–7.

69. Eaden JA, Mayberry JF. Colorectal cancer complicating ulcerative colitis: A review. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2710-9.
70. Shetty K, Rybicki I, Brezezinski A, Carey WD. The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1643-9.

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisası boyunca; klinik tecrübe ve bilgilerinden faydalandığım İç Hastalıkları ABD başkanı Prof.Dr. Őazi İmamoğlu eŐliđindeki saygıdeğer tüm hocalarıma, tez çalıŐmam boyunca gösterdiği destek, ilgi ve katkılarından dolayı hocam Prof. Dr. Selim Giray Nak'a, İç hastalıkları rotasyonundaki katkılarından dolayı değerli Kardiyoloji, Göđüs Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları, Biyokimya ABD hocalarıma, yine ihtisasım boyunca beraber çalıŐtıđım tüm uzman hekim ve asistan arkadaşlarıma, bu süreçte beraber çalıŐtıđım klinik, poliklinik hemŐire ve personel arkadaşlara, yaŐamımın her aŐamasında desteklerini asla esirgemeyen anne, baba ve kardeŐlerime teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1976 tarihinde Kilis'te dünyaya geldim. İlkokulu, ortaokul ve lise öğrenimimi Gaziantep'te tamamladım. Tıp eğitimime 1995 yılında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladım. Tıp eğitimimi 1995- 2001 yılları arasında tamamladıktan sonra tıp doktoru ünvanını aldım. Şanlıurfa'da 1,5 yıl görev yaptıktan sonra Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD'nda 2005 yılında araştırma görevlisi olarak göreve başladım.