



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

**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI OLAN  
HASTALARDA IBD-DİSK SKORU İLE YAŞAM  
KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
DR. ENİS KESİKBAŞ**

**DÜZCE-2023**



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

**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI OLAN  
HASTALARDA IBD-DİSK SKORU İLE YAŞAM  
KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ  
DR. ENİS KESİKBAŞ

TEZ DANIŞMANI  
DR. ÖĞR. ÜYESİ SALİH TOKMAK

DÜZCE-2023

## ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, manevi olarak da her zaman yanımda olan değerli hocam Dr. Öğr. Üye. Salih TOKMAK'a,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle emekleri geçen, insani ve ahlaki değerlerini örnek aldığım, değerli hocalarım Prof. Dr. Tansu SAV, Prof. Dr. Onur EŞBAH, Prof. Dr. Serkan Torun, Doç. Dr. Birgül ÖNEÇ, Doç. Dr. Türkay AKBAŞ, Dr. Öğr. Üye. Kürşad ÖNEÇ, Doç. Dr. Attila ÖNMEZ'e,

İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsatı ve şansını bulduğum sayın hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, beraber tutulan onca nöbetin ardından ailemden biri olarak gördüğüm, kendilerini çok özleyeceğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık dönemim ve tez hazırlanma sürecim boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen, her zaman yardımına koşan kıymetli arkadaşlarım Uzm.Dr.Gülşah Altun'a, Dr. Talha ERCAN ve Dr. Feyza BİRCAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Kliniğimiz, Gündüz Tedavi Ünitesi, Diyaliz Ünitesi ve Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Tüm hayatım boyunca desteğini ve sevgisini hep hissettiğim, eğitim ve öğretim hayatımın her anında desteğiyle yanımda olan canım aileme,

Her zaman yanımda olan, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen ve hayatımdaki güzelliklerin sebebi olan sevgili eşim Büşra KESİKBAŞ'a ve ikinci aileme,

Tüm içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Enis KESİKBAŞ

## ÖZET

**Giriş:** İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel ve immünolojik faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülen, idiopatik, alevlenme ve iyileşme dönemleriyle karakterize kronik inflamatuvar seyirli hastalıktır. Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) inflamatuvar barsak hastalıklarının iki yaygın formu olup İBH'nin yaklaşık %5-15'lik bir kısmını da klinik ve patolojik olarak tam ayırt edilemeyen Sınıflandırılmayan İBH vakaları oluşturmaktadır. Avrupa 'da yaklaşık olarak CH için insidans her 100.000 kişide 0,7-9,8, ÜK için insidans her 100.000 kişide 1.5-20.3 arasında değişmektedir. Hem ÜK hem de CH fiziksel, psikolojik, ailevi ve sosyal yaşamda bozulmaya sebep olabilen, hastaların yaşam kalitesini azaltan engelliğe neden olduğundan, hastanın tedavisinin yönetiminde hasta tarafından bildirilen sonuçlar (PRO) önem arz etmektedir. İBH'li hastalarda engelliği ölçmek için kendi kendine uygulanabilen bir görsel araç olan IBD-Disk (Inflammatory Bowel Disease) anketi geliştirilmiştir. Çalışmamızda ÜK ve CH grubunda tedavi öncesinde ve sonrasında IBD-Disk skorları ile tedavi öncesi ve sonrasındaki endoskopik ve patolojik skorları arasındaki korelasyonu değerlendirip, İBH'lerde IBD-Disk skore ile yaşam kalitesini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Temmuz 2021-Temmuz 2022 arasında kliniğimize peşi sıra başvuran, 18-80 yaş arası, İBH tanısı ile takip edilen veya yeni tanı almış hastalar dahil edildi. Aydınlatılmış onam formunu imzalayan hastaların klinik ve demografik özellikleri kaydedildi. Takip altında olanlarda aktivasyon durumunda tedavi değişikliği yapılmadan önce, yeni tanı alanlarda ise tedavi başlangıcı öncesi laboratuvar tetkikleri, endoskopik ve patolojik bulguları kaydedildi. Hastalara tedavi başlangıcı veya tedavi değişikliği öncesi bazal IBD-Disk anketi uygulandı. Ardından tedavinin ilk haftası, ilk ayı ve üçüncü ayında aynı şekilde anket soruları yöneltildi. Anket soruları ile aynı sıklıkta klinik aktivite skorları ve laboratuvar ölçümleri yinelenildi. Tedavi başlangıcı veya değişikliği sonrası 3.ayda hastaların endoskopik ve patolojik değerlendirmeleri yapıldı. Elde edilen anket sonuçları birbirleri ile ayrıca hastalığın klinik, endoskopik ve histopatolojik değişiklikleri ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Yaş ve cinsiyet açısından değerlendirildiğinde gruplar homojendir. ÜK grubunda 3.ay hemoglobin değerlerinin anlamlı olarak bazal hemoglobin değerlerinden yüksek olduğu saptanmıştır. ÜK grubunda bazalde ölçülen Nancy Histolojik İndeks (NHI) skoru ve Mayo Endoskopik Skoru (MES) 3.ayda ölçülen skorundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. CH grubunda 3.ay hemoglobin değerlerinin anlamlı olarak bazal hemoglobin değerlerinden yüksek olduğu, 3.ay ölçülen lökosit ve International Normalized Ratio (INR) değerlerinin bazalde ölçülen lökosit değerlerine göre anlamlı düşük olduğu saptanmıştır. CH grubunda bazalde ölçülen Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) skoru, 3.ayda ölçülen SES-CD skorundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. ÜK grubunda NHI'nın 0 ila 3.ay arasındaki değişimleri ile ÜK-MES skorlarının 0 ila 3.ay arasındaki değişimleri arasında pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır. CH grubunda NHI'nın 0 ila 3.ay arasındaki değişimleri ile SES-CD skorlarının 0 ila 3.aydaki değişimleri arasında pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır.

**Sonuç:** ÜK ve CH grubunda tedavi sonrasında bazal IBD-Disk genel ve tüm alt skorlarının, 3.ay ölçümlerine göre anlamlı derece daha yüksek olduğu saptanmıştır. ÜK ve CH grubunda endoskopik bulgular ile patolojik skorlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ancak IBD-Disk skorları ile endoskopik ve patolojik skorlar arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızın, bu konuda yapılacak çalışmalara ışık tutacağını umuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, IBD-Disk, Nancy histolojik indeksi

## ABSTRACT

**Introduction:** Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic inflammatory diseases characterized by idiopathic, exacerbation and recovery periods, which is thought to occur with the effect of environmental and immunological factors in individuals with genetic predisposition. Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are two common forms of inflammatory bowel diseases, and approximately 5-15% of IBD are clinically and pathologically indistinguishable IBD Unclassified cases. In Europe, the incidence for CD varies between 0.7-9.8 per 100,000 people and the incidence for UC varies between 1.5-20.3 per 100,000 people. Patient-reported outcomes (PRO) are important in the management of the patient's treatment, as both UC and CD cause disability, which can lead to deterioration in physical, psychological, familial and social life and reduce the quality of life of patients. A self-administered visual tool, the IBD-Disc (Inflammatory Bowel Disease) questionnaire, was developed to measure disability in patients with IBD. In our study, we aimed to evaluate the correlation between IBD-Disc scores before and after treatment and endoscopic and pathological scores before and after treatment in UC and CD groups, and to evaluate quality of life with IBD-Disc score in IBDs.

**Material and Method:** Patients aged between 18-80 years, followed up with the diagnosis of IBD or newly diagnosed, who applied to our clinic consecutively between July 2021 and July 2022 were included in the study. The clinical and demographic characteristics of the patients who signed the informed consent form were recorded. Laboratory tests, endoscopic and pathological findings were recorded before treatment change was made in the case of activation in those under follow-up and before treatment initiation in newly diagnosed patients. A baseline IBD-Disc questionnaire was administered to the patients before treatment initiation or treatment change. Then, survey questions were asked in the same way in the first week, first month and third month of the treatment. Clinical activity scores and laboratory measurements were repeated at the same frequency as the questionnaire questions. Endoscopic and pathological evaluations of the patients were performed at the 3rd month after the start or change of treatment. The obtained questionnaire

results were compared with each other and with the clinical, endoscopic and histopathological changes of the disease.

**Results:** The groups are homogeneous in terms of age and gender. In the UC group, 3rd month hemoglobin values were found to be significantly higher than the basal hemoglobin values. Nancy Histological Index (NHI) score and Mayo Endoscopic Score (MES) measured at baseline in the UC group were significantly higher than the score measured at 3 months. In the CD group, 3rd month hemoglobin values were found to be significantly higher than basal hemoglobin values and 3rd month leukocytes and International Normalized Ratio (INR) values were found to be significantly lower than basal leukocyte values. The Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) score measured at baseline in the CD group was found to be significantly higher than the SES-CD score measured at 3 months. A positive significant correlation was found between the changes in NHI between 0 and 3 months and the changes in UC-MES scores between 0 and 3 months in the UC group. A positive significant correlation was found between the changes in NHI between 0 and 3 months and the changes in SES-CD scores between 0 and 3 months in the CD group.

**Conclusion:** It was determined that the baseline IBD-Disc general and all sub-scores were significantly higher after the treatment in the UC and CD groups compared to the 3rd month measurements. A significant correlation was found between endoscopic findings and pathological scores in the UC and CD groups, but no significant positive correlation was found between IBD-Disc scores and endoscopic and pathological scores. We hope that our study will shed light on future studies on this subject.

**Keywords:** Ulcerative colitis, Crohn's disease, IBD-Disc, Nancy histological index

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
TABLolar .....	ix
KISALTMALAR .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalığı.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Etyoloji ve Patogenez .....	2
2.1.2.1. Çevresel Faktörler .....	3
2.1.2.2. Genetik Faktörler .....	4
2.1.2.3. Mikrobiyata .....	6
2.1.2.4. İmmünopatoloji .....	7
2.2. Ülseratif Kolit.....	8
2.2.1. Tanım .....	8
2.2.2. Klinik Belirti ve Bulgular .....	8
2.2.3. Tanı .....	9
2.2.3.1. Laboratuvar, Histopatolojik ve Endoskopik Bulgular .....	10
2.2.4. Sınıflamalar.....	11
2.2.5. Tedavi .....	12
2.2.5.1. Hafif-Orta Şiddetli Ülseratif Kolitte Tedavi .....	12
2.2.5.2. Orta-Ağır Şiddetli Ülseratif Kolitte Tedavi .....	13
2.2.5.3. Akut Şiddetli Hastalık Tedavisi .....	14
2.2.5.4. Cerrahi.....	15
2.2.6. Komplikasyonlar ve İzlem.....	15
2.2.7. Ekstraintestinal Manifestasyonlar .....	17
2.3. Crohn Hastalığı.....	17
2.3.1. Tanım .....	17
2.3.2. Klinik Belirti ve Bulgular .....	18
2.3.3. Tanı .....	19
2.3.3.1. Laboratuvar, Histopatolojik ve Endoskopik Bulgular .....	20

2.3.4. Sınıflamalar.....	21
2.3.5. Tedavi .....	23
2.3.5.1. Hafif-Orta Hastalık .....	23
2.3.5.2. Orta-Şiddetli Hastalık .....	23
2.3.5.3. Şiddetli/Fulminan Hastalık Tedavisi.....	24
2.3.5.4. Perianal Hastalık Tedavisi.....	24
2.3.5.5. Cerrahi.....	25
2.3.6. Komplikasyonlar ve İzlem.....	25
2.3.7. Ekstraintestinal Bulgular.....	26
2.4. Sınıflandırılmayan İbh .....	28
2.5. IBD-Disk Skoru.....	28
2.6. Nancy Histolojik İndeksi (Nhi) .....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
4. BULGULAR .....	32
5. TARTIŞMA .....	49
6. SONUÇLAR .....	55
7. KAYNAKLAR .....	56

## ŞEKİLLER

Şekil 1. IBD-Disk görsel skalası..... 29



## TABLULAR

<b>Tablo 1.</b> Ülseratif kolit Mayo klinik aktivite skorlama sistemi.....	11
<b>Tablo 2.</b> Crohn hastalığı Montreal Sınıflaması .....	19
<b>Tablo 3.</b> Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi .....	22
<b>Tablo 4.</b> Crohn hastalık endoskopik skor .....	23
<b>Tablo 5:</b> Demografik veriler.....	33
<b>Tablo 6.</b> ÜK ve CH Montreal evrelemesine göre hastaların dağılımı.....	33
<b>Tablo 7.</b> ÜK hasta grubunda, IBD-Disk skoru ile semptomların bazal, 1.ay ve 3.ay ölçümlerinin karşılaştırılması.....	36
<b>Tablo 8.</b> CH hasta grubunda, IBD-Disk skoru ile semptomların bazal, 1.ay ve 3.ay ölçümlerinin karşılaştırılması.....	38
<b>Tablo 9.</b> ÜK hastalarının bazal, 1.ay ve 3.ay laboratuvar verileri.....	39
<b>Tablo 10.</b> Crohn hastalarının bazal, 1.ay ve 3.ay laboratuvar verileri.....	41
<b>Tablo 11.</b> ÜK ve CH tanıli hastaların bazal ve 3.ay NHI skorları karşılaştırılması..	42
<b>Tablo 12.</b> ÜK grubu MES skoru ve CH grubu SES-CD skorlarının kendi içinde bazal ve 3. ay değerlerinin karşılaştırması. ....	42
<b>Tablo 13.</b> IBD-Disk skoru ve alt skorlarının 0 ila 3.ay arasındaki değişiminin, NHI ve ÜK-MES skorlarının 0 ila 3.ay arasındaki değişimleri ile korelasyonu. ....	44
<b>Tablo 14.</b> IBD-Disk skoru ve alt skorlarının 0 ila 3.ay arasındaki değişiminin, NHI ve SES-CD skorlarının 0 ila 3.aydaki değişimleri ile korelasyonu.....	45
<b>Tablo 15.</b> Lökosit, Hgb, trombosit, CRP, folik asit 0 ila 3.ay arasındaki değişimlerinin, NHI ve ÜK-MES skorlarının 0 ila 3.ay arasındaki değişimleri ile korelasyonu. ....	47
<b>Tablo 16.</b> Lökosit, Hgb, trombosit, CRP, B12 vitamini ve folik asit 0 ila 3.ay arasındaki değişimlerinin, NHI ve SES-CD skorlarının 0 ila 3.ay arasındaki değişimleri ile korelasyonu. ....	48

## **KISALTMALAR**

İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı

ÜK: Ülseratif Kolit

CH: Crohn hastalığı

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç

OKS: Oral kontraseptif

NOD2: Nucleotide-binding oligomerization domain containing-2

MDP: Muramil dipeptid

IBD: İnflamatuvar barsak hastalığı

CARD15: Caspase recruitment domains 15

SNP: Tek nükleotid polimorfizmleri

GWAS: Genom wide association studies

IL-23R: İnterlökin 23 reseptör geni

ATG16L1: Autophagy related 16 like 1

IRGM: Immunity related GTPase M protein

ULK1: Unc51 like kinase 1

Th17: T helper 17

JAK2: Janus kinaz 2

STAT3: Signal transducer and activator of transcription 3

IL12B: İnterlökin 12B geni

HLA-DRB1: İnsan lökosit antijeni DR beta 1

AIEC: Adherent invazive Escheriaca Coli

NK: Natural killer

TLR: Toll like reseptör

IFN $\gamma$ : İnterferon gama

CRP: C-reaktif protein

p-ANCA: Perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor

ASCA: Saccharomyces Cerevisiae Antikoru

TNF-  $\alpha$ : Tumor nekroz faktör alfa  
NSAID: Nonsteroid antiinflatuar ilaç  
Tbc: Tüberküloz  
PPD: Purified protein derived  
IGRA: Interferon gamma release assay  
MARIA: Magnetik rezonans aktivite indeksi  
MES: Mayo endoskopik skor  
SES-CD: Simple endoscopic score for Chron's disease  
EN: Eritema nodozum  
SİBH: Sınıflandırılmayan inflamatuvar barsak hastalığı  
IBD-DI: İnflamatuvar barsak hastalığı engellilik indeksi  
FDA: Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi  
PRO: Hasta tarafından bildiren sonuçlar  
NHI: Nancy histoloji indeksi  
ÇAG: Çeyrekler arası genişlik  
Hgb: Hemoglobin  
Htc: Hematokrit  
Neu: Nötrofil  
T.bil.: Total bilirubin  
D.bil.: Direkt bilirubin  
ALT: Alanin aminotranferaz  
AST: Aspartat aminotransferaz  
ALP: Alkalen fosfataz  
GGT: Gama glutamil transferaz  
INR: International normalized ratio

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel ve immünolojik faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülen, idiopatik, alevlenme ve iyileşme dönemleriyle karakterize kronik inflamatuvar seyirli hastalıktır. Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) inflamatuvar barsak hastalıklarının iki yaygın formu olup İBH'nin yaklaşık %5-15'lik bir kısmını da klinik ve patolojik olarak tam ayırt edilemeyen Sınıflandırılmayan İBH vakaları oluşturmaktadır (1).

İBH'de etyopatogenez net olmayıp, genetik yatkınlık, mikroflora, çevresel etkenler ve bağışık yanıt sorumlu tutulmaktadır. Sağlıklı bireylerde barsak mikroflorası, barsak epitel hücreleri ve barsak dokusundaki immün hücreler arasında bir denge bulunmaktadır. Genetik olarak duyarlı kişilerde bu immün denge, çevresel ve mikrobiyal faktörlerin etkisiyle değişmektedir ve böylece uzun dönemde İBH'nin meydana geldiği düşünülmektedir (2).

IBD Connect grubu, sedef hastalığının yükünü değerlendirmek için onaylanmış, hastanın kendisine uygulayabildiği bir araç olan PSO-disk ilkelerine dayanarak, Delphi konsensüs süreci çerçevesinde, İBH'li hastalarda engelliliği ölçmek için kendi kendine uygulanan bir görsel araç olan IBD-Disk skorunu geliştirmiştir (3–6). Eklem ağrısı, karın ağrısı, dışkılama düzeni, kişilerarası iletişim, eğitim ve iş, uyku, enerji, duygular, beden imajı ve cinsel işlevler dahil olmak üzere engelliliğin tüm boyutlarını değerlendirmek için on madde seçilmiştir (7–9).

Çalışmamızda ÜK ve CH grubunda tedavi öncesinde ve sonrasında IBD-Disk skorları ile tedavi öncesi ve sonrasındaki endoskopik ve patolojik skorları arasındaki korelasyonu değerlendirip, İBH'lerde IBD-Disk skore ile yaşam kalitesini değerlendirmeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalığı**

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel ve immünolojik faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülen, idiopatik, alevlenme ve iyileşme dönemleriyle karakterize kronik inflamatuvar seyirli hastalıktır. Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) inflamatuvar barsak hastalıklarının iki yaygın formu olup İBH'nin yaklaşık %5-15'lik bir kısmını da klinik ve patolojik olarak tam ayırt edilemeyen Sınıflandırılmayan İBH vakaları oluşturmaktadır (1).

#### **2.1.1. Epidemiyoloji**

İBH insidans ve prevalansı coğrafi bölgelere göre büyük oranda farklılık göstermektedir. En yüksek insidans ve prevalans oranları Kuzey Avrupa, İngiltere ve ABD'den bildirilmektedir (10,11). Son 20 yılda Doğu Asya'da ÜK ve CH insidans ve prevalansı batı ülkeleri ile karşılaştırıldığında halen düşük olmakla birlikte hızla artmaktadır (12). Avrupa 'da yaklaşık olarak CH için insidans her 100.000 kişide 0,7-9,8, ÜK için insidans her 100.000 kişide 1.5-20.3 arasında değişmektedir (13).

Ülkemizde, 2009 yılında İBH ile ilgili yapılan çok merkezli çalışmada, ÜK için insidans 100.000'de 4.4, CH için de 100.000'de 2.2 olarak bulunmuştur (14).

İBH başlangıç yaşı değişkenlik göstermekle birlikte, CH için pik 20-30 yaş, ÜK için ise 30- 40 yaş arasındadır (13,15). Bazı çalışmalarda, ÜK için 60-70 yaş aralığındaki grupta ikinci bir pik bildirilmiştir (16,17).

Genel olarak İBH, kadın ve erkekleri benzer şekilde etkilese de, bu zamana kadar yürütülen çalışmalarda ÜK daha çok erkeklerde; CH ise daha çok kadınlarda gözlenmiştir (2,18).

#### **2.1.2. Etyoloji ve Patogenez**

İBH'de etyopatogenez net olmayıp, genetik yatkınlık, mikroflora, çevresel etkenler ve bağışık yanıt sorumlu tutulmaktadır. Sağlıklı bireylerde barsak mikroflorası, barsak epitel hücreleri ve barsak dokusundaki immün hücreler arasında bir denge

bulunmaktadır. Genetik olarak duyarlı kişilerde bu immün denge, çevresel ve mikrobiyal faktörlerin etkisiyle değişmektedir ve böylece uzun dönemde İBH'nin meydana geldiği düşünülmektedir (2).

### **2.1.2.1. Çevresel Faktörler**

İBH'nin insidans ve prevalansı gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre; kentsel alanlarda da kırsal kesimlere göre daha yüksektir. Bunun nedenleri arasında diyet ve stres faktörünün rol oynadığı düşünülmektedir. Karbonhidrat içeriği zengin diyet, kırmızı et tüketimi ve düşük lif alımı ile karakterize batı tipi diyet ile birlikte hazır gıda zincirlerinin tanıtımı ve genişletilmesi, paketlenmiş gıda, alüminyum folyo kullanımı artışının da İBH gelişiminde katkısı olduğu gösterilmiştir (19,20). Diyetle beraber meyve ve turpgillerden yüksek miktarda lif alımı, daha fazla omega-3 ve daha az omega-6 içeren beslenme tarzının CH riskinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (21,22).

D vitamini immün sistemin önde gelen düzenleyicilerinden olup, eksikliğinin İBH patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (23). Leslie ve ark. (24) yaptığı çalışmada, İBH olan bireylerin D vitamini düzeylerinin düşük olduğuna dikkat çekmiştir ve D vitamini eksikliğinin İBH riskinin artırmasına katkıda bulunduğunu gösterilmiştir.

Sınırlı epidemiyolojik veriler ve klinik deneyimler stresin İBH semptomlarını kötüleştirebileceğini göstermiştir. Bu konuda duyarlı CD4 hücrelerinin rolü olduğu düşünülmüş olsa da bu gözlemin immünolojik temeli net değildir (25). Obezite de ÜK ve CH gelişiminde rol oynayan etkenler arasındadır (26).

İBH için en iyi tanımlanmış risk faktörlerinden biri olan sigara, CH'de daha şiddetli bir klinik tabloya neden olur ama ÜK için bir risk faktörü değildir hatta hastalık için koruyucu bir faktör olabilir. Sigarayı bırakma ÜK seyrini etkileyebilir. Hastalık aktivasyonunda ve hastaneye yatma oranlarında artışa yol açabilir (27).

Appendektomi, CH ve ÜK'da farklı etkilere neden olmaktadır. Bu alanda yapılan çalışmaların genelinde appendektomi, ÜK oluşumunu azaltırken, CH riskinde artış ile birlikte dir. Appendektominin ÜK ve CH üzerindeki farklı etkilerini açıklayacak mekanizma bilinmemektedir (28). Appendiks, B lenfosit gelişiminin olduğu,

gastrointestinal lenfoid dokudan zengin bir bölgedir. Bu nedenle appendektomi uygulanan bireylerde antikor oluşumu engelleniyor olabilir ve bu da antijenlere karşı cevabı azaltarak inflamasyonu azaltıyor olabilir. Çocukluk çağındaki apendektominin ÜK'den koruyuculuğu üzerine farklı mekanizmalar gündeme getirilmiş fakat en mantıklı hipotezin “yapısal immünite hipotezi” denilen, değişmiş immün cevaba bağlı olduğu düşünülmüştür (29).

Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), oral kontraseptifler (OKS) ve diğer pek çok ilacın İBH'ye etkileri kısmen bilinmekle birlikte, akne tedavisinde sık kullanılan bir ilaç olan isoretinoinin İBH'ye neden olabileceğiyle ilgili çalışma sonucu dikkat çekicidir (30). OKS kullanımında İBH riskinin 2,5 kata kadar arttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi, anlamlı ilişki görülmeyen çalışmalar da mevcuttur (31). NSAİİ'ler İBH'li olguların hastalık aktivitelerini artırmakta olup, Crohn hastalığı riskinin 5 kat arttırdığı, inaktif ülseratif proktokolitli hastalarda ise hastalık alevlenmesine sebep olduğu gözlenmiştir (13). Antibiyotik maruziyeti artmış CH riski ile ilişkiliyken, ÜK ile ilişkisi saptanamamıştır (32). Özellikle erken çocukluk döneminde barsak mikroflorasının değişimine yol açacak antibiyotik maruziyetinin İBH riskinde artmaya neden olduğu yakın zamanda yürütülen bir çalışmada gösterilmesine rağmen Asya'da yapılan geniş çaplı bir çalışmada ise antibiyotik kullanımının ÜK ve CH için koruyucu faktör olduğu ortaya koyulmuştur (33,34).

#### **2.1.2.2. Genetik Faktörler**

İBH zemininde güçlü bir genetik altyapı olduğu iyi bilinmekle beraber, hastaların yalnızca %12'ye varan bir kısmında aile öyküsü vardır (35,36). Aile ve ikiz çalışmaları İBH'nin kalıtsallık derecesinin hastalık fenotipine bağlı olduğunu göstermiştir. Hastalığın genetik hikayesinde, ÜK'ya kıyasla CH'de etkisi daha fazladır (37). İBH hastalarının birinci derece akrabalarında İBH riski artmış olup bu risk CH olan hastaların akrabalarında, ÜK olan hastaların akrabalarına göre daha yüksektir. CH vakalarının birinci derece akrabalarında insidans oranı 7.77 olup, ÜK vakalarının birinci derece akrabalarında insidans oranı 4.08'dir (36). Ayrıca, uyum oranı ÜK için monozigotik ikizlerde %10-15 iken CD'de %30-35'e ulaşır (38,39).

İBH modern genetik araştırmalarının çağı olan 2001 yılında, CH için ilk duyarlılık gösteren geni olan NOD2'nin (nucleotide-binding oligomerization domain containing

2) keşfiyle başlamıştır (40). NOD2 geni, hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilerde peptidoglikan yapısında bulunan muramil dipeptidi (MDP) tanıyan bir hücre içi reseptör olarak tanımlanan bir proteini kodlar (41). MDP stimülasyonu, bakteriyel replikasyonu ve antijen sunumunu kontrol eden otofajiyi indükler ve hem doğal hem de adaptif immün yanıtları düzenler (42–44). NOD2, T hücre yanıtının düzenlenmesi gibi MDP'den bağımsız farklı yollara katılır (45).

IBD1, İBH ile ilişkili olduğu gösterilen genlerden ilki olup, 16. kromozomda yer alan ve bu genin kodladığı sitozolik patern tanıma reseptörü; NOD2 (CARD15), özellikle CH ile çok yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir. CH'da %42'ye varan oranlarda pozitif saptanmaktadır ve erken hastalık gelişimini tahmin edebileceği düşünülmüştür. CH'de ileal tutulum görülmesinin, hastalığın erken yaşta başlamasının ve fibrostenotik ince bağırsak hastalığının görülmesinin, NOD2 mutasyonlarıyla ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (46,47). NOD2 (IBD1)/CARD 15 intestinal epitelyum hücrelerinde (özellikle Paneth hücrelerinde) ve mononükleer hücrelerde eksprese edilmekte olup lümenal bakterilere karşı doğal bağışık cevapta önemli bir rol üstlenmektedir (48,49).

Genetik test ve analiz teknolojilerindeki ilerlemeler, tek nükleotid polimorfizmlerini (SNP'ler) açıklayan birden fazla genom düzeyinde ilişkilendirme çalışmasının (GWAS-genome-wide association studies) oluşturulmasına fayda sağlamıştır (50). Bakterilerin otofajik temizlenmesi ile ilgili IL-23R, ATG16L1, IRGM, ULK1 gibi çok sayıda gen GWAS ile tanımlanmıştır (51–54). IL23R geni, Th17 hücrelerinin yapımında görev alan bir peptit olan proinflamatuvar sitokin interlökin (IL) -23 için reseptörün bir alt birimini kodladığı ortaya koyulmuştur. İBH patogenezinde; Th17 ve IL-23 yolu, duyarlılık gen lokusları IL23R ,IL12B , JAK2 ve STAT3'ün hem ÜK hem de CH'de gösterilmiş olup aktif bir rol üstlenmektedir (55).

Genetik analiz sonuçlarına göre, İBH'deki immün cevaba otofajinin yadsınamaz bir katkısı olduğunu görülmüştür. Otofajide ATG16L1 ve IRGM isimli iki ilişkili gen raporlanmıştır (56–58). Otofaji, hücre içi homeostazda yer alıp sitozolik içeriklerin ve organellerin bozulmasına ve geri dönüşümüne yardımcı olur. Ayrıca enfeksiyonlara karşı direnç gösterilmesi ve hücre içi mikrobiyal ajanların uzaklaştırılmasına yardımcı olur (59). NOD1 (CARD 4) hastalıkla ilgili başka bir

gendir; hastalık fenotipi ile ilişkili olduğu düşünölmekte olup intestinal ve kolon epitelyumunda eksprese edilir ve NOD2 benzeri bir gendir (60).

HLA grupları ile ilişkili bölgesel farklılıklar gözlenmektedir. En çok araştırılan bölge 6. kromozom üzerindeki MHC kompleksidir. İBH'ye hassas olduğu ve fenotip ile ilgili olduğu görölmüştür. İzole kolonik CH olan hastalarda anlamlı bir kalıtsal CH duyarlılık lokusu (NOD2, IBD5, NOD1, IL23R, ATG16L1) ilişkisi yokken, HLA-DRB1\*0103 allel ile çok yakın ilişkilidir (61).

### **2.1.2.3. Mikrobiyata**

Son yıllarda İBH patogeneğinde barsak mikrobiotasının aktif rol üstlendiği gösterilmiştir (62). Sağlıklı bireylerde bağırsak mikrobiotasının, patojen koruması, beslenme, metabolizma ve bağışıklık ile ilgili olarak konakçıya bir takım faydalar sağladığı bilinmektedir. Bağırsak mikrobiyotası insanlarla birlikte gelişir ve insan sağlığını korumak için insan konakçısı ile mikrobiyota arasında çeşitli simbiyotik etkileşimler gereklidir. Bağırsak mikrobiotasının bileşiminde ve işlevinde istenmeyen bir değişiklik, konakçı-mikrobiyota etkileşimini ve konakçı bağışıklık sistemini değiştiren disbiyoz olarak bilinir. Disbiozise neden olarak stres, uzun süreli antibiyotiklerin kullanımı, kötü beslenme, alkol ve sigara gibi birden fazla etkenin rol oynadığı düşünölmektedir (63).

Bağırsak mikrobiotasının disbiyozunun, İBH, irritabl bağırsak sendromu, alerji, astım, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık gibi hastalıklar ile ilişkili olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Yapılan birçok çalışma İBH'deki mikrobiyota bileşiminin sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında değiştiğini bildirmiştir (64–68). Adherent-invasive-Escheriaca Coli (AİEC) suşu epitele yerleşip makrofajlar içinde kalarak CH oluşmasında etkili bir faktördür. Bazı mikrobiyal ajanların hastalığa karşı koruma sağlayabildiği düşünölmekte olup özellikle Firmicutes filumuna ait bütirat sentezleyen bir bakteri olan *Faecalibacterium prausnitzii*, İBH'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha az sıklıkta görölmektedir (69,70). Bununla birlikte, insanlarda disbiyoz ve İBH arasında direkt bir neden sonuç ilişkisi bulunamamıştır. Daha önce bahsedildiği gibi, genetik yatkınlık İBH'nin başlangıcında anahtar rol oynar. Ancak etkilenen popölasyondaki hızlı artış, çevresel bir faktör olan diyetin ve

bundan etkilenen bağırsak mikrobiyotasının İBH patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir (71).

#### **2.1.2.4. İmmünopatoloji**

İBH ile ilgili uzun süredir yapılan araştırmalarda mukozal immünite ve özellikle T hücre cevabı çalışmaları hastalığın patogenezinin aydınlatılmasına katkı sağlamıştır. Eldeki kanıtlar; İBH'li hastalarda, doğal ve adaptif immünite yollarının disfonksiyonlarının anormal barsak inflamatuvar yanıtına neden olabileceğini göstermiştir (50). Esansiyel besinlerin emilimi sırasında, insan barsağı toksik olmayan gıda antijenlerini enfektif ya da toksik ajanlardan ayırt etmek durumundadır. Bu sebeple barsakta, hem doğal hem de edinsel immün sistem ve aktif bir bariyer mevcuttur (72,73).

Doğal bağışıklık cevabı, patojenlere karşı ilk savunma hattımızı oluşturmaktadır. Spesifik olmamakla beraber vücudun uyarılara genellikle dakikalar veya saatler içinde hızlı bir şekilde yanıt vermesine olanak sağlar. Doğal immünitede; epitel hücreleri, nötrofiller, dendritik hücreler, monositler, makrofajlar ve doğal öldürücü hücreler (natural killer-NK) dâhil olmak üzere birçok farklı hücre tipi bulunmaktadır (74). Bu bağışıklık tipinde, antijenlere cevap sitoplazmadaki NOD-like reseptörler ve hücre yüzeyinde bulunan Toll-like Reseptörler (TLR) tarafından, antijenin tanınmasıyla başlar (75). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, doğal bağışıklığa aracılık eden hücrelerin davranışının ve hem TLR'lerin hem de NOD proteinlerinin ekspresyonunun ve fonksiyonunun İBH'li bireylerde ciddi manada değiştiği gösterilmiştir (76).

Doğal immün cevabın tersine, adaptif immünite oldukça spesifikdir, yanıt vermesi genellikle birkaç gün sürer ve T hücrelerinin tipine ve sayısına bağlıdır. T helper-1 hücreleri, IL-12 tarafından indüklenip yüksek miktarda IFN- $\gamma$  üretir. T helper-2 hücreleri IL-4, IL-5 ve IL-13 salgılar. Th1 immün yanıtının CH'de barsak inflamasyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Crohn hastalarından alınan mukozal T hücrelerinin, ÜK hastalarından veya kontrollerden alınan T hücrelerinden daha yüksek miktarlarda IL-2 ve IFN- $\gamma$  ürettiği gösterilmiştir (77). ÜK'de atipik NK hücrelerinin, kontrol gruplarından veya CH vakalarından alınan T hücrelerinden daha yüksek miktarlarda Th2 sitokin ve IL-13 salgıladığı da gösterilmiştir. Bu nedenle,

CH'nin bir Th1 immün yanıtı ile karakterize olduğu düşünülürken, ÜK'nin Th2 aracılı bir hastalık olduğu düşünülmüştür (78).

IL-23, adaptif ve doğal bağışıklıkta çok önemli bir sitokindir ve enfektif ajanlara karşı erken yanıtta kilit bir konumda olduğu gösterilmiştir. IL23R polimorfizmleri hem CH hem de ÜK ile ilişkili olduğundan, IL-23'ün kronik barsak inflamasyonunda paylaşılan ortak bir molekül olabileceği tahmin edilmektedir (79).

## **2.2. Ülseratif Kolit**

### **2.2.1.Tanım**

ÜK, remisyon ve relapslarla karakterize, kolon mukozasında ve submukozal dokuda inflamasyon görülen, hastaların %95'inde rektal tutulum ile başlayan ve lezyonların proksimale doğru ilerlediği kronik bir inflamatuvar barsak hastalığıdır. Barsak tutulumu devamlılık göstermektedir. Submukozal dokunun alt katmanlarında fulminan tipi dışında tutulum görülmez (80,81).

### **2.2.2. Klinik Belirti ve Bulgular**

ÜK'da hastalar özellikle kanlı mukuslu diyare ile başvurmaktadır. Hastaların %95'inde bu klinik gözlenmektedir. Hastalar ishallerini “az miktarda olan, gece gündüz devam eden ve sürekli tam boşalamama hissi” şeklinde belirtmektedirler. ÜK'de barsak tutulum bölgesine göre gaita şeklinde farklılıklar izlenmektedir. Sadece rektum tutulumunda kan dışkının yüzeyine bulaşırken, daha proksimalde tutulum olduğunda kan dışkıyla karışık olarak görülmektedir. Postprandiyal dışkılama sık görülmektedir. Tenezmle birlikte inkontinans da olabilir. ÜK'de karın ağrısı, ateş, kilo kaybı ve halsizlik gibi semptomlar görülebilir. Yaşlı hastalarda rektal spazma bağlı olarak ishal yerine kabızlık da görülebilmektedir. Bununla beraber bazı hastalarda kan kaybından kaynaklanan demir eksikliğine bağlı anemi, kronik hastalık anemisi veya otoimmün hemolitik anemiye sekonder dispne ve taşikardi gelişebilir. Sistemik semptomların varlığı ve şiddeti intestinal hastalığın klinik şiddetiyle doğru orantılıdır (82–84).

ÜK, inflamasyonun kolon mukozasında tuttuğu alana göre üçe ayrılır. Bunlar; sadece rektumun (distal 12 cm'lik kısım) tutulması olarak tariflenen proktit; inflamasyonun splenik fleksuraya kadar devamlılık göstermesi olarak tariflenen sol kolon tutulumu; transvers kolonu da içine alacak şekilde geniş tutulum olarak tariflenen ekstensif kolit ve tüm kolonun tutulumu olarak tariflenen pankolit olarak isimlendirilmiştir (82).

Fizik muayene hafif hastalıkta genellikle normal olmakla birlikte; anemiye bağlı semptomlar, batında hassasiyet ve rektal tuşede kan görülebilir. ÜK'de ishale bağlı irritasyonla meydana gelen anal fissur ve skin tag izlenebilir fakat anal veya perianal fistül CH'de daha fazla görülmektedir. Abdominal distansiyon ve perküsyonda timpanik ses kolonik dilatasyonu gösterebilir ve bu olgularda hemen radyolojik görüntüleme istenmelidir (80). Belirgin karın distansiyonu ve rebound hassasiyeti durumunda toksik megakolon gelişimi kanıtı olabileceği için, bu hastaların daha yakın takibi çok önemlidir (85).

### **2.2.3. Tanı**

ÜK her yaş grubunda görülse de sıklıkla 20-40 yaşları arasında tanı konulmaktadır (86). Tanıda klinik bulgular, laboratuvar, endoskopik bulgular, histopatolojik değerlendirme ve alternatif tanıların dışlanması gereklidir (87). Semptomların baş göstermesiyle tanı konulmasına kadar geçen zaman CH ile karşılaştırıldığında daha kısadır (88). ÜK şüphesi olan hastalarda, en önemli laboratuvar çalışmaları, yumurta ve parazitler için dışkı muayeneleri, dışkı kültürü ve diğer kronik ishal nedenlerini ortadan kaldırmaya yardımcı olmak için Clostridium difficile toksini testidir (89).

Klinik hikâye, daha önce ÜK tanısı almamış hastalarda kronik diyarenin çeşitli etiyolojilerini ayırt etmek için kullanılabilir. Örneğin, yakın zamanda antibiyotik kullanımı psödomembranöz enterokolite neden olabilir; yakın zamanda seyahat enfeksiyöz koliti düşündürebilir ve bağırsak hareketleriyle hafifleyen karın ağrısı İBH'yi gösterebilir (89,90). Fizik muayene gastrointestinal, dermatolojik ve oküler sistemleri içermelidir (91).

### 2.2.3.1. Laboratuvar, Histopatolojik ve Endoskopik Bulgular

Başlangıçta bütün hastalardan hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, inflamatuvar markerlar istenmelidir. Muhtemel bağırsak enfeksiyonlarını dışlamak için gaita değerlendirmeleri: gaita kültürü, gaita mikroskopisi ve Clostridium difficile tetkiki mutlaka çalışılmalıdır (80).

Demir eksikliği anemisi, ciddi hastalık durumunda lökositoz, sola kayma ve tromboz görülür. Akut faz reaktanlarında ve eritrosit sedimentasyon hızı ağır vakalarda yükselir. C-reaktif protein (CRP) artar. Protein kaybı gözleendiğinden hipoalbuminemi görülür. Ciddi vakalarda potasyum düşüklüğü gözlenir (82). Serolojik tetkiklerden pANCA (+)/ ASCA (-) olan olgular ÜK, pANCA (-)/ASCA (+) olan vakalar ise CH'de izlenmektedir. Serolojik testler inflamatuvar barsak hastalığını kesin tanısı koymak için yeterlidir değildir (92).

Fekal kalprotektin ölçümü, gastrointestinal inflamasyonu göstermede faydalı bir belirteçtir. Tanısı konulmamış, semptomatik hastalarda inflamatuvar bağırsak hastalığını dışlamada yüksek bir negatif prediktif değere ve hastalığın teşhisi için yüksek duyarlılığa sahiptir (93).

ÜK'nin en erken endoskopi bulguları vasküler konjesyona sekonder eritem ve ödemdir. Daha sonra submukozal damar ağında bulanıklaşma, kayıp, kronik olgularda distorsiyon saptanır, frajilite artar. İnflamasyonun şiddetine göre, spontan ya da endoskopun teması ile mukozal kanamalar oluşabilir. İnflamatuvar aktivite çoğaldıkça derin ülserler görülebilir (94,95).

Endoskopi ile değerlendirmede normal görünen alanlar da dâhil olmak üzere altı farklı bölgeden terminal ileum, asendan kolon, transvers kolon, desendan kolon, sigmoid kolon ve rektumdan en az iki biyopsi alınmalıdır (96). Yapılan biyopsinin histopatolojik incelemesinde, yaygın kript atrofisi ve distorsiyonu, villöz yüzey bozukluğu, lamina propriada artmış lenfositler ve plazma hücreleri (bazal plazmositoz), müsün azlığı veya yokluğu ve paneth hücre metaplazisi ülseratif koliti destekleyen bulgular sayılabilir (97).

Ayakta direk batın grafisinde (ADBG) kolon dışındaki barsak alanlarında hava görülmemektedir. Şiddetli kolit durumunda ADBG hava dolu barsakta haustrasyonun

olup olmadığını ya da yaygın dilatasyonu (toksik megakolon ekartasyonu) gösterebilir. ADBG toksik megakolon teşhisi için ilk yapılacak radyolojik tetkiktir (98,99). BT ve MR'da bağırsak duvar kalınlaşması, haustra kaybını gösterebilir teşhis yöntemi olarak uygulanabilecek kadar duyarlı ve spesifik değildir (100).

#### 2.2.4.Sınıflamalar

ÜK'nin ciddiyeti ve yaygınlığını saptamak, mümkün olan en iyi tedaviyi seçmek ve uzun dönem sonuçlarını tahmin edebilmek adına çok kıymetlidir. Bu nedenle oluşturulan bazı klinik ve endoskopik aktivite indeksleri mevcuttur. ÜK için yaygın kullanılan skorlardan bir tanesi Mayo Klinik Aktivite skorlama sistemidir (101).

**Tablo 1.** Ülseratif kolit Mayo klinik aktivite skorlama sistemi (101,102)

<i>Mayo skoru</i>	0	1	2	3
<b><i>Dışkılama miktarı</i></b>	<b>Normal</b>	<b>Normalden 1-2 fazla</b>	<b>Normalden 3-4 fazla</b>	<b>Normalden 5 veya daha fazla</b>
<b><i>Rektal kanama</i></b>	<b>Yok</b>	<b>Defekasyonun yarısından azının kanlı olması</b>	<b>Çoğunlukla dışkıda belirgin kan olması</b>	<b>Gaita olmadan kan gelmesi</b>
<b><i>Endoskopi bulguları</i></b>	<b>Normal veya inaktif kolit</b>	<b>Hafif kolit (az frajil, eritem, damarlanma azalmış)</b>	<b>Orta kolit(frajil, belirgin eritem, vaskülarite yok olmuş, erozyonlar izlenmekte)</b>	<b>Ağır kolit (ülserler izlenmekte, spontan kanamalar)</b>
<b><i>Hekimin objektif değerlendirmesi</i></b>	<b>Normal</b>	<b>Hafif kolit</b>	<b>Orta kolit</b>	<b>Ağır kolit</b>

- *Mayo skoru; 4 farklı parametrenin skorlarının toplamıdır (en yüksek skor:12)*
- *Klinik yanıt; mayo skorunun  $\geq 3$  puan düşmesi ve kanlı dışkılama skorunun 1 puan düşmesiyle beraber mayo skorunda %30 azalma olması veya kanlı dışkılama skorunun 0 veya 1 olmasıdır.*
- *Klinik remisyon: mayo skorunun  $\leq 2$  olması ve herhangi alt skorun  $>1$  olmamasıdır.*
- *Hastalık aktivitesi: hafif: 3-5, orta: 6-10, ağır: 11-12*

Endoskopik olarak barsakların iyileşmesinin saptanması, daha yüksek remisyon oranları ve azalan kolektomi riski ile ilgili olduğundan, hastalığın ağırlığını değerlendirmede endoskopi çok önemlidir. Mayo endoskopik alt skoru, bu amaçla kullanılan skorlama sistemlerinden biridir (102).

### **2.2.5. Tedavi**

Tıbbi yönetimin en önemli amacı, engelliliği, kolektomiye ve kolorektal kanseri önlemeye yönelik uzun vadeli hedeflerle hastalığın remisyonunu sağlamak ve sürdürmektir. Remisyon hedefleri, rektal kanamanın kesilmesi ve bağırsak alışkanlıklarında iyileşme olarak tanımlanan klinik semptomların azalmasını ve sıklıkla sıfır veya bir endoskopik Mayo skoru olarak tanımlanan endoskopik iyileşmeyi içermektedir (103,104). Hastanın semptomları ve doktor değerlendirmesi, endoskopik aktivite ile korelasyon göstermeyebilir (105).

Endoskopik iyileşmenin uzun süreli klinik remisyonu büyük ölçüde arttırdığı, kolektomi riskini azalttığı ve kortikosteroid kullanımını sınırladığı gösterildiğinden, kolonoskopi ile mukozal ve histolojik inflamasyonu direkt olarak değerlendirmek önemlidir (101).

#### **2.2.5.1. Hafif-Orta Şiddetli Ülseratif Kolitte Tedavi**

Hafif-orta dereceli ÜK'de remisyon indüksiyonu için mesalaminler birinci basamak tedavide kullanılmaktadır. Oral, suppozituar veya sıvı lavman dâhil olmak üzere farklı mesalamin formülasyonları vardır. Hafif-orta dereceli ÜK tedavisi için mesalamin formülasyonları arasından seçim, esas olarak hastalığın yaygınlığına bağlıdır (106).

Proktit ile ilgili olarak rektumu kapsayan tedavisinde günde 1 g mesalamin suppozituar kullanılmaktadır. Sol taraflı ÜK'de, uygun kullanımla splenik fleksuraya ulaşacak olan topikal mesalamin 4 g/gün lavman formülasyonu ve oral mesalamin 2–3 g/gün kullanılmaktadır. Yaygın hafif-orta dereceli ÜK'de, günde 2–3 g oral mesalamin ve günde 4 g lavman veya 1 g/gün suppozituar formülasyonunda topikal mesalamin ile yönetilir (103,107). Belirgin artritik semptomları olan hastalarda, sülfasalazin mesalamine kabul edilebilir bir alternatiftir, ancak baş ağrısı, bulantı, ishal ve döküntü gibi yan etkiler nedeniyle sıklıkla tolere edilememektedir (108).

Mesalamine yanıt vermeyen hafif-orta dereceli ÜK'li hastalar için ikinci basamak tedaviler kortikosteroidlerdir (109–111). Sistemik kortikosteroidler, yani prednizon veya metilprednizolon, remisyon indüklemek için bir seçenektir. Prednizon günde 40

mg ile başlanır ve 1-2 hafta içinde klinik yanıt beklenmelidir. İki hafta sonra doz haftada 5-10 mg azaltılmalıdır (112). Rektal steroidler; supozituar ve sıvı veya köpük lavman formülasyonlarında mevcuttur ve plasebo ile karşılaştırıldığında 0.73 rölatif risk ile remisyon indüksiyonunda etkilidirler (113,114).

Herhangi bir formülasyondaki kortikosteroidler, en çok sistemik kortikosteroidlerle etkisi belirgin olanlar, bunlar arasında duygudurum bozukluğu, hiperglisemi, kilo alımı, akne, uykusuzluk, avasküler nekroz ve cilt atrofisini içeren tedavinin yan etkileri nedeniyle remisyonun sürdürülmesi için endike değildir (108). Mesalamin tedavisi ile remisyona ulaşan hastalar aynı ilaca devam etmelidir (103). Steroidler, yan etkiler ve uzun süreli yarar eksikliği nedeniyle remisyonun sürdürülmesi için uygun değildir (115).

#### **2.2.5.2. Orta-Ağır Şiddetli Ülseratif Kolitte Tedavi**

Orta şiddetli ÜK olanlarda indüksiyon tedavisinde oral kortikosteroidler veya daha ciddi ÜK'de intravenöz (İV) kortikosteroidler kullanılmalıdır. Remisyonu sürdürmek için, tiopurinler, anti TNF'ler, anti-integrinler, Janus kinaz inhibitörünü de içine alan bir kaç ilaç sınıfı vardır. Tiyopurin hariç diğer ilaçlar hem remisyon indüksiyon hem idamesinde etkilidirler (80).

Orta-şiddetli ÜK'nin remisyonunun indüklenmesi ve sürdürülmesi için onaylanmış biyolojik ajanlar arasında infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab ve ustekinumab ile küçük moleküllü Janus kinaz (JAK) inhibitörü tofacitinib yer almaktadır(116–120).

Infliximab, adalimumab ve golimumab, bağırsak yolu inflamasyonuna aracılık eden ve aktif ÜK'li hastalarda artan inflamatuvar bir sitokin olan tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa'yı hedef alan monoklonal antikordur (121). Infliximab intravenöz, adalimumab ve golimumab ise subkutan olarak uygulanmaktadır. Kortikosteroidsiz remisyon sağlamada, infliximab ve azatiopürin kombinasyonu, tek başına infliximab veya azatiopürin monoterapisinden üstündür (122).

Vedolizumab, dolaşımdaki B ve T lenfositlerinde eksprese edilen  $\alpha 4\beta 7$  hücre yüzeyi glikoproteinini tanıyan ve seçici olarak bağırsak lenfosit kaçağını bloke eden hümanize bir monoklonal antikordur (123). Orta-şiddetli ÜK'li hastalarda biyolojik

ajanlarla yapılan çalışmada, vedolizumab klinik remisyon ve endoskopik iyileşme açısından adalimumabdan üstün bulunmuştur (124).

Vedolizumab, bağırsak seçiciliği göz önüne alındığında, anti-TNF inhibitörlerine kıyasla daha olumlu bir yan etki profiline sahiptir ve belirgin ciddi enfeksiyon veya malignite riskinin artmasına neden olmaz (125).

İnterlökin-12 ve interlökin-23'ün p40 alt birimine yönelik bir monoklonal antikor olan ustekinumab, orta-şiddetli ÜK için onaylanmıştır. İndüksiyon dozu tek seferlik intravenöz olarak uygulansa da, sonraki idame dozları subkutan olarak uygulanmaktadır(119). Vedolizumab'a benzer şekilde ustekinumab, anti-TNF ajanlarına kıyasla daha olumlu bir yan etki profiline sahiptir (126).

Tofacitinib, interlökin sinyalini modüle eden, proinflamatuvar sitokinlerin aşağı yönlü etkilerini bloke eden ve TNF inhibitörlerinden fayda görmeyen veya tolere edemeyen orta-şiddetli ÜK'li hastalar için bir JAK inhibitörüdür. Tofacitinib, hızlı etki başlangıcı olan oral bir ilaçtır; indüksiyon dozuna klinik yanıt tipik olarak üç gün içinde ortaya çıkmaktadır (127). Tofacitinib, ÜK, tromboembolik olaylar ve yüksek lipid profilleri olan hastalarda artan herpes zoster virüs reaktivasyonu riski ile ilişkilidir (128).

### **2.2.5.3. Akut Şiddetli Hastalık Tedavisi**

Şiddetli ÜK; gün içinde  $\geq 6$  kanlı ishal görülmekle beraber; takip eden parametrelerden (nabız $>90$  atım/dk, ateş  $>37.8^{\circ}\text{C}$ , hemoglobin $<10.5$  g/dL veya ESH $> 30$  mm/h) en az birinin olması olarak tanımlanmaktadır. Bu durumda hastaneye yatış endikasyonu vardır (87). Hastaneye yatırılan şiddetli ÜK'lı hastalarda tromboemboli riski olup, profilaktik olarak heparin uygulanmalıdır. Bu hastalarda antikolinergik, antidiyareik ilaçlar, NSAID ve opiyatların toksik megakolonu arttırma riski nedeniyle kesilmesi gerekmektedir. Yüksek ateş, periferik yaymada nötrofil hakimiyetinde lökositozu olan, peritoneal irritasyon bulguları ve megakolonu olan hastalarda intravenöz antibiyotik (ör: siprofloksasin günde eşit aralıklarla 2\*400 mg ve metronidazol 3\*500 mg gibi) uygulanabilir (89,129). Hastaların ortalama %65'inde iv kortikosteroid tedavisine cevap alınmaktadır (130). Birkaç gün içerisinde iv kortikosteroid tedavisine cevap alınamayan hastalarda

siklosporin veya infliksimab uygulanabilir. Bu iki ilaç da akut şiddetli ülseratif kolitte benzer aktivite göstermektedir (131). Burada sayılan tedavilerin hiçbirine cevap alnamayan hastalarda kolektomi uygulanmalıdır. Ameliyat endikasyonu konulan hastalarda geç kalınması durumlarında ameliyat sonrasındaki komplikasyonlar ve birinci haftanın bitiminde ölümlerde hatırı sayılır miktarda artma gözlenir (132).

#### **2.2.5.4. Cerrahi**

Uygulanan tüm tedavilere rağmen, hastaların ortalama %15'lik bir kısmında operasyon endikasyonu saptanmaktadır (82). Hastada toksik megakolon olması, perforasyon gelişmesi, kontrol altına alınamayan kanama olması, medikal tedaviye cevap vermeyen hasta (veya kortikosteroid bağımlılığı), kolorektal karsinom veya endoskopik olarak çıkarılamayan displastik lezyonun bulunması, hastaya operasyon endikasyonu konulmasında en önemli faktörlerdir (133).

Kolon veya rektum kanseri, yüksek dereceli displazi, inflamasyonun tabanında veya çevresinde displazi ile ilişkili adenom gelişen ülseratif kolitli hastalarda proktokolektomi önerilmektedir (134,135).

Striktür gelişiminde de cerrahi tedavi uygulanmalıdır (136). Açık abdominal kolektomi, ÜK'li hastalarda en sık görülen acil prosedürdür. Bu prosedür hızlı bir şekilde uygulanabilmekte olup anestezi altında geçirilen süre en aza indirilir. Hasta için mortalite ve morbidite riski, total proktokolektominin (TPC) yarısı kadardır (137). 70 yaş altında olan hastalarda en yaygın uygulanan cerrahi prosedür: end ileostomi veya ileal poş-anal anastomozlu (IPAA) total proktokolektomidir (133).

#### **2.2.6. Komplikasyonlar ve İzlem**

ÜK tedavisinde uygulanan ilaçlara bağlı olarak komplikasyon riski artmıştır. Masif kanama, toksik megakolon, perforasyon, darlık, displazi ve adenokarsinom görülebilmekte olup bunlar hastalığın lokal komplikasyonlarından (138,139).

ÜK'de perforasyon sıklıkla toksik megakolonlu hastada oluşursa da, nadir olarak toksik megakolon olmadan da ortaya çıkabilir. Perforasyon genellikle ilk ÜK atağında ve sol kolonda oluşur (140).

Striktür veya ileus, genellikle CH'da izlenen komplikasyonlar olup, ÜK hastaların aşağı yukarı %10'unda bulunabilir. Striktürler daha çok rektosigmoid bölgede izlenmektedir. ÜK'deki striktürler, aksi ispat edilene dek malign olarak düşünülmelidir (141). Masif kanama nadir görülmektedir ve hemoraji kontrol altına alınamazsa ivedilikle kolektomi yapılmalıdır (142).

Displazi ve erken maligniteyi saptayabilmek için düzenli kolonoskopi bakışı uygulanmalıdır. Kolorektal kanser sıklığı; 20 yılda %5 ila %10, 30-35 yıllık hastalıkta ise %12 ila %30 arasında olduğu kaydedilmiştir (138,139). Ülseratif kolitli hastalarda kolitin derecesi ve hastalığın üzerinden geçen zaman, kolorektal kanser için en önde gelen iki risk faktörüdür. Kolorektal kanser riski ile ilişkili başka faktörler arasında endoskopik ve histolojik inflamasyon şiddeti, aile öyküsü olması, psödopolip ve primer sklerozan kolanjit (PSK) bulunmaktadır (143). Adenokarsinom, ÜK'nin geç dönem komplikasyonu olup, yaygın koliti olan hastalarda 8-10 yıl sonra, sol kolon koliti olanlarda 12-15 yıldan sonra 1-2 yılda bir kolonoskopik değerlendirme yapılarak biyopsilerle takip altına alınmalıdır (144,145).

ÜK hastalarında malign melanom riskinde düşük de olsa artış olduğu görülmüştür (146). Bunun dışında tedavide tiopurin alınması da melanom dışı deri kanseri riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (147). İBH'de servikal displazi ve kanser riski arasında bağlantı hala yeterince kesin değildir. İmmüsupresan ilaç alan hastalarda servikal displazi ve kanser sıklığı, genel popülasyona kıyasla immüsupresan ilaç alanlarda daha yüksek bulunmuştur (148,149).

Kılavuzlara göre, bütün immüsupresif tedavi alan hastalara inaktif aşılardan yapılmalıdır (150). Anti TNF ilaç alması planlanan hastalarda tuberküloz (Tbc) açısından, tedaviye başlamadan önce PPD veya IGRA (Interferon Gamma Release Assay) testi uygulanmalıdır. Latent tuberküloz düşünülen veya klinik veya radyolojik olarak ciddi kuşku uyandıran hastalarda Anti-TNF öncesi izoniazid başlanmalıdır. Benzer durumda anti TNF alacak hastalar tedavi öncesi hepatit B için tetkik edilmeli ve bağışıklığı bulunmayanlara aşı yapılmalıdır. Hastalarda 3 ay ve daha fazla kortikosteroid alımı varsa, malnutrisyon veya risk faktörü mevcutsa (menopoz sonrası, aile hikâyesi, sigara) osteoporoz yönünden değerlendirilmelidir (151).

Tiopurinler ve anti TNF ajanların uzun zaman kullanımında EBV enfeksiyonu görülme sıklığı artmakta olup, EBV ile koenfeksiyon, Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfomalar ve lenfoepitelyoma benzeri kolanjiokarsinom dâhil olmak üzere gastrointestinal sistemde lenfoproliferatif hastalıkların oluşma riski bu hastalarda fazladır. Bu sebeple, uzun zamanlı immünomodülatör kullanımı olan İBH hastalarda primer intestinal lenfoproliferatif hastalıklar yönünden hassas olunmalıdır (152).

### **2.2.7. Ekstraintestinal Manifestasyonlar**

Ülseratif kolitte kolon tutulumu izlenmesine karşın, kabaca her üç hastadan birinde ekstraintestinal tutulum görülebilmektedir (153). Ülseratif kolitte birden fazla ekstraintestinal tutulum var olup sıklıkla görülenler eklem, deri, oküler ve hepatik tutulumdur (139,154).

Primer sklerozan kolanjit genellikle ülseratif kolit ile beraber görülmekte olup, en önde gelen hepatobiliyer tutulum şekli olarak kabul edilmektedir (155).

## **2.3. Crohn Hastalığı**

### **2.3.1. Tanım**

Crohn hastalığı; ağızdan anüse kadar bütün gastrointestinal kanalı etkileyebilen, semptomların düzelmesi ve tekrarlaması ile seyir gösteren, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (156). Kalıtsal eğilim, çevresel nedenler ve barsak mikroflorası arasındaki etkileşim nedeniyle ortaya çıkan olağan dışı mukozal immün yanıt ve epitelyal bariyer işlevinin hasarlanmasıyla meydana geldiği düşünülmektedir (80). CH'de gastrointestinal sistemin bütün kısımları etkilenebilmekle beraber, hastaların yaklaşık yarısında terminal ileum ve kolon tutulumu, %30'unda yalnızca ince barsak tutulumu ve %20'sinde sadece kolon tutulumu görülmektedir (157). Treitz ligamentinin proksimalinde tutulum seyrek izlenmektedir. Fakat üst gastrointestinal tutulumu olan hastaların genelinde beraberinde ince barsak veya kolon tutulumu gözlenmektedir (158).

CH' de gastrointestinal sistemde fokal asimetrik transmural tutulum gözlenmekte olup, gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabileceğinden semptomlar ÜK'e göre çok farklı ve çeşitli olabilir. Bu bulgular inflamasyonun genişliği,

loklizasyonu ve ciddiyetine göre farklılık arzedebilir. Sıklıkla bu hastalıkta atlamalı tutulum izlendiğine dair yaygın görüşe karşın, barsaktaki inflamasyon ve yayılma davranışı bütünüyle bireylere göre değişkenlik göstermektedir (156,159).

### **2.3.2. Klinik Belirti ve Bulgular**

Yorgunluk, karın ağrısı, kanlı veya kansız uzun süreli diyare, kilo kaybı ve ateş CH'deki önde gelen şikâyetlerdir. CH'da, hastalığa bağlı inflamatuvar süreçte veya penetran hastalıkta gelişen abse sebebiyle ateş görülebilmekte beraber ateş genellikle ağır seyretmez (160). İleokolonik tutulumda beslenmeden sonra artan sağ alt kadranda ağrısı, fizik muayenede sağ alt kadranda palpabl kitle tespit edilebilir. Yaygın ince barsak tutulumunda; diffüz karın ağrısı, iştahsızlık, diyare ve kilo kaybı görülebilir. Üst gastrointestinal tutulumda; erken doyma, emezis, kusma, epigastrik ağrı ve disfaji bulunabilir. Genç yaşlarda CH teşhisi konulan hastalarda genellikle üst gastrointestinal sistem tutulumu izlenmektedir. Kolon tutulumunda; hemorajik veya mukuslu diyare, karın sol alt kadranda spazm tarzında ağrıya sebep olarak ülseratif kolite benzer semptom bulunabilir. Tenezm, crohn hastalığında rektum genellikle korunduğundan nispeten az rastlanılan şikâyetlerdir (161).

Fistüllerin lokalizasyonuna göre hastanın şikâyetleri farklılık arzedeilmektedir; enteroenterik fistül durumunda diyare, enteroveziküler veya enteroüretal fistülde üriner sistem enfeksiyonu, enterovajinal fistülde vajinadan gaita çıkışı, enterokütan fistül durumunda mide veya barsak pasajının deri yüzeyine kaçışı görülebilmektedir (162). Perianal apse hastaların %80 kadarında görülmekte olup sıklıkla perianal fistül gelişimine yol açar (163).

CH'de fizik muayenede patoloji saptanmayabilir veya batın hassasiyeti, palpe edilebilen abdominal kitle, skin tag, sinüs traktı gibi özel bulgular muayenede fark edilebilir (164). Anal lokalizasyonda ağrı/ hassasiyet ve pürülan akıntı durumunda abse düşünülmelidir (80).

Hastalığın davranışı yönünden inflamatuvar, striktüran ve fistülizan olarak üç farklı tipe ayrılmıştır. Hastaların bir kısmındaysa aynı zamanda miks tipte de görülebilir (165,166). İnflamatuvar tipinde, striktür veya fistülizasyonun izlenmediği

gastrointestinal sistemde inflamasyon görülmektedir. Bu inflamasyon progrese olursa fibrozisle lümeni obstrükte edebilir ve bu hastalar striktürizan tip olarak değerlendirilir. Fibrostenotik değişiklikler durumunda yalnızca cerrahi bu kliniği tersine çevirebilir. Transmural inflamasyonun progresyonu ile sinus veya fistül oluşabilir, bu durum penetran (fistülizan) hastalık olarak ifade edilmektedir. Bu sayılan alt tiplere ilaveten perianal tutulum da oluşabilir (157).

Hastalık sınıflandırmasında tanı yaşı, CH'nin tutulum yeri ve hastalığın davranışı (fenotipi) ile ilgili faktörleri barındıran Montreal Sınıflandırması kullanılır (167).

**Tablo 2.** Crohn hastalığı Montreal Sınıflaması (157).

A (Tanı Yaşı)	A1 ( $\leq 16$ ) A2 (17-40) A3 ( $>40$ )
L (Tutulum lokalizasyonu)	<b>L1 (İleal)</b> <b>L2 (Kolonik)</b> <b>L3 (İleokolonik)</b> <b>L4 (İzole üst gastrointestinal sistem tutulumu)</b>
B (Hastalık Davranışı)	<b>B1 (İnflamatuvar)</b> <b>B2 (Striktürizan)</b> <b>B3 (Penetran)</b> <b>Bp (Perianal hastalık olması)</b>

### 2.3.3. Tanı

CH tanısı, klinik bulgular, radyolojik görüntüleme, endoskopik ve histopatolojik incelemeler sonucunda konulmaktadır. Bu tetkikler yapılırken endoskopi ve kolonoskopi ile ulaşabildiği alanlar rahatça değerlendirilirken; duodenum 3. ve 4. kısım ve jejunumun proksimalindeki değerlendirme, enteroskoplara yapılabilmektedir (168,169).

Bazı durumlarda örneğin ishal şikâyetiyle gelen bütün hastalar infektif durumlar ve özellikle Çölyak yönünden incelenmesi gerekmekte olup, appendisit, Tbc, lenfoma, Behçet hastalığı, ÜK, CH'ye benzer bir klinik gösterebileceğinden, CH maskelenebilir (167).

### 2.3.3.1. Laboratuvar, Histopatolojik ve Endoskopik Bulgular

Semptomların belirgin olduğu hastaların hemogramında lökositoz, anemi ve trombositoz saptanabilmekte olup ayrıca akut faz reaktanı olması nedeniyle de trombositoz oluşabilir. Diyare tarifleyen hastalar da büyük boyutlarda elektrolit anormalliği saptanabilir. Hipoalbuminemi, hastalık boyutunu ve malnutrisyonu değerlendirmede iyi bir göstergedir (170,171).

CRP, hastalık aktivite takibinde kullanılan biyobelirteç olmasına karşın endoskopik bulgularla birebir ilişki göstermemektedir ve hastaların yaklaşık %30'unda plazma seviyelerinde artma görülmemektedir (172). CH'de hastaların yaklaşık %60 -70'lik bir bölümünde plazmada antimikrobial antikorlar saptanabilmekte olup bunlardan en sık görülenen anti-saccharomyces cerevisiae Ig A antikorudur (173). Bu antikorların hastalık teşhisinde hassasiyet ve duyarlılığı oldukça zayıftır. Anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA), CH'de %60-70, ÜK'de %10-15, p-ANCA ise CH'de %10-15, ÜK'de %60-70 oranında bulunmuştur (174).

CH tanısında endoskopik görüntüleme altın standart olup endoskopide arada normal barsak mukozasının olduğu aralıklı lezyon alanlarını içeren, eritem, frajibilitate, erozyon ve ülserler gibi farklı kronik inflamasyon, fokal kript düzensizliği (kript distorsiyonu), non-kazeifiye granülomlar ve düzensiz villöz yapı görülmesi (terminal ileumda), crohn hastalığını akla getirmelidir (168).

Crohn hastalarında ince bağırsak tutulumunu veya hastalık aktivitesini değerlendirmede, ameliyat sonrasında ince barsakta crohn hastalığı nüksünü değerlendirmede kapsül endoskopisi kullanılabilmele beraber; mevcut kılavuzlar, ileokolonoskopi ve radyolojik görüntülemelerinde hastalığa dair bulgu olmamasına rağmen yüksek CH şüphesi olan hastalarda ince barsak kapsül endoskopisini önermektedir (175,176).

Crohn hastalığında, submukozada lenfoid hiperplaziye sekonder aftoid ülserler gelişmekte olup ilk önce ortaya çıkan radyografi bulgusudur (177). BT, barsak duvarını, çevre yumuşak dokuyu ve komşu organları aynı anda görüntülenmesini sağlayan hızlı ve etkin bir görüntüleme yöntemi olup CH'de duvar kalınlığının ÜK hastalarına göre barsak duvar kalınlığının fazla olduğu gösterilmiştir (178).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI); iyonlaştırıcı radyasyon içermez ve düzeylerde inflamasyonlu alanlar görülmektedir (167). CH ilgili gastrointestinal segmenti tam kat olarak etkiler, bu nedenle lezyonlar daha derine penetre olarak izlenir. Hastalığın klinik davranışı ile ilgili olarak fistül ağızları, striktürler görülebilmekle beraber aftöz ülserler en önce ortaya çıkan, hastalığın karakteristik lezyonudur. Aftöz ülserler bütün gastrointestinal sistemde yaygın olarak izlenebilir. Ülserler arasındaki mukoza normal, ödemli, eritemli ve polipoid olabilir. Bu şekildeki görünüm kaldırım taşı olarak ifade edilmektedir (179). CH'de, muskularis propria'yı aşan ülserler olması hastalığın şiddetini anlamada önemli bulgulardan biridir (162).

Endoskopik biyopsi örneklerinin veya cerrahi ile alınan örneklerin histopatolojik incelenmesi, CH tanısını doğrulamak ve benzer klinik gösteren hastalıkların ekartasyonunda altın standarttır. İncelenen biyopsi materyallerinde fokal (yamalı)

invaziv olmamakla beraber iyi bir yumuşak doku çözünürlüğüne sahiptir. MR'de, CH'li hastaların tüm karın boşluğunu gözlemlemek; hastalık aktivitesini, mezenterik kan damarlarını ve lenf nodlarını ayrıca hastalıkla ilgili komplikasyonları değerlendirmek için kullanılabilmesinin yanında mukozanın ve bağırsak duvarının daha derin katmanlarının iyileşmesinin değerlendirilebilmesi özellikle ilgi çekmektedir (180). Bu nedenle MR; CH tanısında ve hastalığın uzun dönem takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Manyetik rezonans aktivite indeksi (MaRIA) şu anda CH için en yaygın kullanılan ve üzerinde çalışılan MRG skorlama sistemidir (181–183).

#### **2.3.4. Sınıflamalar**

Crohn hastalığında, semptomların ağırlığını belirlemek için genellikle CHAI (Chron Hastalığı Aktivite İndeksi) uygulanmakla beraber bu indekste endoskopik ve radyolojik açıdan değerlendirme bulunmamaktadır. Bu indeks semptomlar ve inflamasyon arasında net bir fark ortaya koyamadığından ve girift olduğundan klinik pratikte uygulanması zordur ancak bu indeks yerine birçok farklı indeks uygulanmış olmasına rağmen, CHAI bu indeksler arasında en üstün olanıdır (162,184).

CHAI skoru<150 olan Crohn hastaları inaktif olarak ifade edilmiştir. CHAI'ye göre aktif hastalık şu şekilde gruplara ayrılmıştır: CHAI 150-220 arasında hafif, CHAI 221-450 arasında orta, CHAI >450 ağır aktiviteli (184,185).

**Tablo 3.** Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (185)

Klinik ve laboratuvar parametreleri	Çarpan katsayı
<b>Bir hafta süresince her bir gün cıvık veya yumuşak dışkılama miktarı</b>	<b>*2</b>
<b>Bir hafta süresince her bir gün abdominal ağrı şiddeti (0:hafif 1:orta 2:şiddetli 3:çok şiddetli)</b>	<b>*5</b>
<b>Bir hafta süresince her bir gün genel iyilik hali(0:iyi,4:çok kötü)</b>	<b>*7</b>
Komplikasyon bulunması	<b>*20</b>
<b>Diyare sebebiyle antidiyaretik ilaç alımı</b>	<b>*30</b>
<b>Batında kitle olması (0:yok,2:şüpheli,5:kesin)</b>	<b>*10</b>
Hematokrit (erkek<%47, kadın<%42)	<b>*6</b>
Hastanın vücut ağırlığındaki değişim	<b>*1</b>

Crohn hastalığında, endoskopik aktiviteyi belirlemek için kullanılan skorlara sistemlerinden en yaygın olarak tercih edilen Simple Endoscopic Score-CD (SES-CD)'dir (186).

**Tablo 4.** Crohn hastalık endoskopik skor (SES-CD).

Değişkenler	0	1	2	3
Ülser varlığı ve büyüklüğü	<b>Yok</b>	Aftöz Ülser (<0.5cm)	Büyük ülser (0.5-2cm)	Çok büyük ülser (>2cm)
Ülsere yüzeyin genişliği	<b>Yok</b>	<%10	%10-30	>%30
Etkilenen yüzeyin genişliği	<b>Yok</b>	<%50	%50-75	>%75
Darlığın olması ve tipi	<b>Yok</b>	<b>Tek, geçilebilir</b>	<b>Multiple, geçilebilir</b>	<b>Geçilemiyor</b>
<b>İnaktif hastalık: 0-3; Hafif Aktivite: 4-10; Orta Aktivite: 11-19; Şiddetli Aktivite: &gt;20</b>				

### 2.3.5. Tedavi

CH hastalığında tedavi hastalığın anatomik lokalizasyonuna, klinik prezentasyona ve hastalık şiddetine göre değişir. Hastanın 30 yaşından önce tanı alması, yaygın tutulum olması, perianal hastalık, derin ülserler, ameliyat geçmişi, striktür/penetran hastalık şiddetli hastalık için risk faktörleridir (187).

#### 2.3.5.1. Hafif-Orta Hastalık

Hafif ve orta dereceli Crohn hastalığının tedavisinde ilk önce kullanılması gereken ilaçlar budesonid ve sistemik kortikosteroidlerdir. İleal veya ileoçekal alanda sınırlı kalmış hastalık durumunda budesonid tedavisi tercih edilmelidir. Budesonidin etkinliği, prednizondan daha geride olmasına karşın, sistemik yan etkileri azaltmak adına lokal aktivasyon gösteren bir glukokortikosteroid olan budesonid tedavide seçilmelidir. Bundan başka barsağın tutulum alanlarında sistemik steroidler (prednizolon) uygulanmalıdır. Tedaviden fayda görmeyen hastalarda, biyolojik ajanların başlanması önerilmektedir (168).

#### 2.3.5.2. Orta-Şiddetli Hastalık

Orta ve şiddetli aktif CH hastalarında başlangıç tedavisi oral kortikosteroidlerdir. Tedavi semptomlar ortadan kalkıncaya ve hastalar kilo almaya başlayana kadar devam edilmelidir. Enfeksiyon ve apse oluştuğunda antibiyotik başlanmalı ayrıca

apseye drenaj düşünölmelidir. Steroidlerle 2 ile 4 ay remisyon sağlanmaktadır. Steroid tedavisi alan 3 hastadan birinde steroid bağımlılığı ortaya çıkabilir.

Geleneksel tedaviyle yanıt alınamayan orta-şiddetli CH'de remisyon indüksiyon ve idamesinde TNF inhibitörlerinin kullanılması önerilmekte olup bu ilaçlar arasında adalimumab, infliximab ve certolizumab pegol bulunmaktadır (188,189). Anti-TNF ajanlar, hastalığın ilk 2 yılı içerisinde (erken dönem) başlandığında daha iyi etki göstermektedir (190). Geleneksel tedaviden yeterli fayda görmeyen orta-şiddetli Crohn hastalarında remisyon sağlamak için tedavide infliksimab ile tiopurin kombinasyonu önerilmektedir. Geleneksel tedaviye ve/veya anti-TNF tedavisine yetersiz yanıt veren orta-şiddetli Crohn hastalarında remisyon indüksiyon ve idamesi için vedolizumab veya ustekinumab önerilmektedir (189).

#### **2.3.5.3. Şiddetli/Fulminan Hastalık Tedavisi**

Şiddetli ile fulminan CH'nin akut tedavisinde, prednizon ve oral aminosalisilat ilaçlar ve topikal mesalamin ile maksimum oral tedavi tercih edilen rejimdir (191). Alternatif olarak, hasta bu rejimden fayda görmediyse infliksimab 5 mg/kg kullanılabilir (192).

Oral steroid, AZA ve /veya anti-TNF ajan tedavisine karşın şikâyetleri sürmekte olan; yüksek ateş, kusma, abse, subileus/ileus bulguları ve kaşeksisi olan hastaların hastanede tedavi alması gerekmektedir. İV kortikosteroidlerin şiddetli veya fulminan hastalık için etkili olduğu, 40-60 mg / gün dozlarında şiddetli hastalığın akut tedavisinde kullanımı önerilmektedir. Şiddetli aktif / fulminan hastalığı olan CH'de iv kortikosteroidlerden tam fayda görmeyen ve daha önce biyolojik ajan alımı olmamış hastalarda tedaviye anti-TNF ajanların başlanması önerilmektedir. Tüm bu tedavilere rağmen yanıt alınamayan hastalara cerrahi önerilmektedir (187,189).

#### **2.3.5.4. Perianal Hastalık Tedavisi**

Perianal fistül insidansı, kolon tutulumu olan Crohn hastalarında daha fazla görölmüş olup, kompleks veya dirençli perianal fistüllerde Anti-TNF ajanların uygulanmasının medikal tedavide en etkili olduğu ispatlanmıştır (193). Klinik pratikte, biyolojik ajanlar genellikle immünosupresanlar, antibiyotikler ve cerrahi tedavi ile birlikte

kullanılmakta olup perianal sepsisin tedavisi ve kontrolü için antibiyotik tedavisi elzemdir (189,194).

### **2.3.5.5. Cerrahi**

Crohn hastalığında cerrahi, küratif değil genellikle konservatif yaklaşımdır. Sıklıkla komplikasyonlara sekonder olarak yapıldığından, cerrahi tedavi endikasyonları hastalığın komplikasyonları ile sınırlıdır. Bunlar arasında obstruksiyon, abse, fistül, toksik dilatasyon, serbest perforasyon, ürolojik komplikasyonlar, kanama, kanser, perianal hastalık sayılabilir (195).

Hastaların neredeyse yarısında, hastalık cerrahi sonrası 5 yıl içerisinde tekrarlamakta ve %40'a yakın hastada 10 yıl içerisinde ikinci bir cerrahi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır (157,196).

### **2.3.6. Komplikasyonlar ve İzlem**

CH'de serbest intrabdominal perforasyon nadir görülmekle beraber, hastaların bir bölümünde apse ve fistüle yol açan, transmural penetrasyon gelişebilir. Bu sebeple etkilenen barsak serozası genellikle yakın dokulara penetre olur. Crohnda apse görülme sıklığı %20 olup, intraabdominal absenin görülme oranı ekstraabdominale göre daha çoktur. İntraabdominal apse, mezenter içinde veya barsak ansları arasında olabilirken, ekstraabdominal apseler, retroperitonda ve karın duvarında izlenebilirler. İleumun fibrostenotik striktürlerine sekonder olan obstruktif semptomlar gelişmekle beraber hastalığın yeni başladığı dönemdeki akut inflamasyon ve ödeme, apsenin kitle etkisine bağlı kompresyona veya adhezyon oluşumuna bağlı da ortaya çıkabilir. Hastalarda semptomlar yemeklerden bir iki saat sonra görülen karın ağrısı, gurultu ve farklı boyutlarda abdominal şişkinlik şikayetleri şeklinde izlenebilmekle beraber daha ciddi barsak obstruksiyonlarında, şiddetli ağrı, distansiyon ve kusma gelişebilir. Striktürler, baryumlu grafide daralmış segment ve segmentin proksimalinde dilatasyon olarak saptanabilir (197). Perianal fistül, perianal tutulumun kronik evresi olup Crohn hastalığına spesifik tedavi başlanmadan önce abse drenajı kesinlikle sağlanmalıdır (198).

Birçok cerrahi geçmişi veya ekstensif ince barsak tutulum olan hastalarda kısa barsak sendromu oluşabilir, bu durum seyrek görülmeyle beraber tedavisi mümkün olmayan ciddi bir komplikasyondur (199). Hastalığa spesifik komplikasyonlardan başka, Crohn hastalarında intestinal ve ekstraintestinal malignitelerin gelişme oluşma olasılığı da yüksek bulunmuştur. Barsak malignitelerinden; kolorektal kanser, ince barsak adenokarsinomu, intestinal lenfoma, anal kanser, barsak dışı malignitelerden; lenfoma, melanom ve melanom dışı deri kanserleri, servikal displazi ve serviks kanseri görülme olasılığı genel popülasyona göre artmıştır (156).

### **2.3.7. Ekstraintestinal Bulgular**

Crohn hastalarının yarıya yakınında ekstraintestinal bulgular görülebilmekle beraber, kas iskelet sistemi, oküler, deri gibi birçok sistemi etkileyebilir (153). Bu ekstraintestinal bulgulardan bir kısmı hastalık aktivitesi ile ilişkili olup hastalık semptomları ortaya çıkmadan da hastalarda görülebilir (162).

Eklem şikâyetleri CH'da en sık görülen ekstraintestinal bulgulardır. Şikâyetlerin boyutu artraljiden, ağrılı eklem şişliği ile birlikte olan akut artrite kadar farklılık gösterebilir. Artrit, altta yatan bağırsak hastalığının aktivitesiyle ve HLA B27 pozitifliği ile ilişkilidir. Toplam alınan steroid dozu, hipogonadizm, kalsiyum ve D vitamini emilim bozukluğu, düşük vücut kitle indeksi ve hastalık aktivitesi gibi birçok faktöre bağlı olarak, inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda osteoporoz riski de artmıştır (200,201).

İBH ile hafif semptomatik oral aftöz lezyonlar sıkça beraber görülür. Barsak inflamasyonunun derecesiyle bu lezyonların varlığı doğru orantı göstermektedir. Eritema nodozum (EN), İBH olan hastalarda en sık görülen deri tutulumudur. EN ekstremitelerin ekstensör yüzlerinde morumsu 1-3 cm çapında ağrılı, inflamatuvar ovoid nodüller olup hastalığın intestinal inflamasyon şiddetiyle bu nodüllerin semptomatik oluşu yakın ilişki içindedir (202,203).

İBH'de görülen göz patolojileri İBH'nin kendisi ile ilişkili olabileceği gibi, uygulanan tedavilerin yan etkilerine sekonder ortaya çıkabilir. Göz bulguları en sık konjunktivit ve blefarit şeklinde olup diğer bulgular; iritis, episklerit, sklerit, üveit,

myozit-proptosis, keratopati, katarakt, koroidit, optik nörit, iskemik optik nöropati, retinal vasküler hastalık, maküler ödem, seröz retinal ayrılmayı kapsamaktadır (204,205). Episklerit, sıklıkla barsak hastalığının şiddeti ile ilişkilidir. Fotofobi ve bulanık görme şikayetine neden olup tedavide lokal steroidlerden fayda görmektedir. İritis ve uveitis genellikle HLA-B27 pozitifliğiyle beraber görülmekte olup bu iki durum barsak hastalığının şiddetinden etkilenmez (206).

CH'de görülen küçük safra yollarını içine alan safra yolları inflamasyonu, hepatit, siroz, safra yolları karsinomu, non-alkolik hepatosteatoz, hepatik abse, kolelitiazis hepatobiliyer tutulumlarındandır (207). Daha önce sayılan tablolara ek olarak portal ven trombozu, primer biliyer siroz, lenfoma ve amiloidozis şeklinde tutulum da bulunabilir (208).

CH'de üriner sistem tutulumu ise oksalat taşları şeklinde ortaya çıkar. Hiperkalsiüri, uzun dönem hareket kısıtlılığında veya steroid kullanımına bağlı gelişebilir. Amiloidozis, CH'de daha fazla görülmektedir. Tübülointerstisyel nefrit ve glomerülonefrit şeklinde nefrolojik tutulumu da olabilir. Üriner sistemde inflamatuvar kitlenin kompresyonuna veya oluşan fistüle sekonder obstrüksiyon ve enfeksiyon görülebilir (209).

Kemik hastalıkları CH'de daha sık görülmekte olup kalça ve dizde sebat eden ağrı varlığında femur başı aseptik nekrozu akla getirilmelidir. Bu durum kortikosteroid kullanımı ile ilişkilendirilmiş bir tablodur (210,211).

İBH'de inflamasyon varlığı, hastanın immobilizasyonu, kortikosteroid kullanımı, sigara kullanımı, santral kateterizasyon, kontraseptif kullanımı, vitamin B ve folat eksikliğinin görülmesi, venöz ve arteriyel tromboembolizm riskinde artış ile ilişkilidir. İBH varlığı konjenital tromboembolizm riskinden daha fazla risk taşımaktadır (211,212).

İBH'nin pulmoner komplikasyonları seyrek görülmekle beraber parankimal akciğer hasarı, solunum yolu enflamasyonu, serozit, tromboembolik olayları kapsamaktadır (213).

#### **2.4. Sınıflandırılmayan İbh**

Endoskopik, radyolojik, histopatolojik incelemeler, laboratuvar tetkikleri, hasta ve aile hikâyesi ile detaylı değerlendirmelere rağmen %10-15 hasta net olarak sınıflandırılmamaktadır ve bu durum sınıflandırılmayan İBH (SİBH) olarak ifade edilmektedir(214).

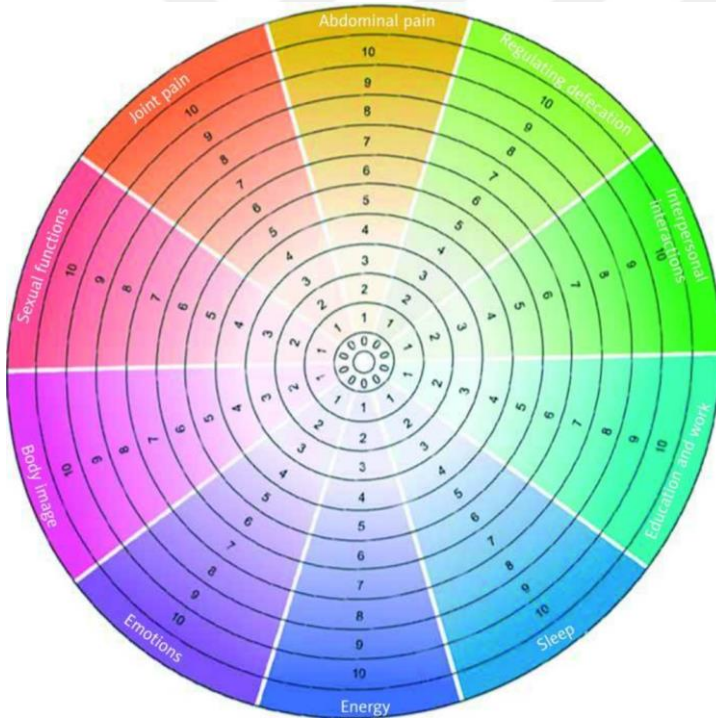
SİBH prevalansı 22/100.000 olduğu varsayılmakla beraber kadın hastalarda ve beyaz ırkta görülme insidansı daha yüksektir (215). ÜK ile kıyaslandığında; daha erken bir başlangıç yaşına sahip olduğu görülmüştür ayrıca hastalık daha yaygın ve ciddi bir klinik sergilemektedir. Kadın ve erkeklerde benzer oranda görülmektedir ve immünosupresif ilaç ihtiyacının daha fazla olduğu görülmüştür. ÜK'ye oranla hastaların kolorektal kanser, kolektomi operasyonu geçirme riski daha yüksektir. Buna ek olarak ailede İBH hikâyesi, hem ÜK hem de CH'ye oranla SİBH'de daha sık görülmüştür. Ekstraintestinal tutulum sıklığında, ÜK ve CH ile kıyaslandığında anlamlı farklılık görülmemiştir. SİBH'ye ait spesifik tedaviyle ilgili yeterli kanıt olmadığından, klinik hastalık ciddiyeti, endoskopi ve histolojik bulgular birlikte değerlendirilmeli, ÜK hastalarına benzer şekilde tedavi uygulanmalıdır (216–218).

#### **2.5. IBD-Disk Skoru**

İBH, fiziksel, psikolojik, ailevi ve sosyal yaşamda bozulmaya sebep olabilmekle beraber, hastaların yaşam kalitesini düşüren, hastanın kendi kendine uygulayabileceği anketler genellikle engelliliğin değerlendirilmesi için çok kısıtlayıcıdır (219–223). IBD Engellilik İndeksi (IBD-DI), bu zamana kadar, İBH ile ilgili engelliliği değerlendirmek için kullanılan onay almış tek araçtır (8,9). IBD-DI çok bilgilendirici bir anket olmasına rağmen, eğitilmiş bir hemşirenin yardımıyla doldurulması gereken, zaman alıcı bir ankettir. IBD Connect grubu, sedef hastalığının yükünü değerlendirmek için onaylanmış, hastanın kendisine uygulayabildiği bir araç olan PSO-disk ilkelerine dayanarak, Delphi konsensüs süreci çerçevesinde, İBH'li hastalarda engelliliği ölçmek için kendi kendine uygulanan bir görsel araç olan IBD-Disk skorunu geliştirmiştir (3–6). Eklem ağrısı, karın ağrısı, dışkılama düzeni, kişilerarası iletişim, eğitim ve iş, uyku, enerji, duygular, beden imajı ve cinsel işlevler dahil olmak üzere engelliliğin tüm boyutlarını değerlendirmek için on madde seçilmiştir (7–9). IBD Disk, bilgisayar uygulaması veya mobil

uygulama olarak da kullanılabilmeyle birlikte, hastalar 10 kategoriyle ilgili soruların her biri için, 0'dan 10'a kadar bir ölçekte puan vermelidir, bu puanlamada 0 "kesinlikle katılmıyorum" ve 10 "kesinlikle katılıyorum" anlamına gelmektedir (3). IBD Disk, başlangıç analizinde 447 hastayı içeren çok merkezli bir Fransız çalışması olan VALIDate Study'de yakın zamanda doğrulanmıştır (224). IBD Disk, bilgisayar uygulaması veya mobil uygulama olarak da kullanılabilir.

Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA), klinik ilaç çalışmalarında PRO (Patient Reported Outcome) takiplerini zorunlu tutmakla beraber günümüzde hasta tarafından bildirilen sonuçların yaşam kalitesinin değerlendirilmesinin önemli bir ölçüsü olduğuna inanılmaktadır. Bu bilgilere dayanarak, bu çalışmadaki amacımız İBH hastalarında yaşam kalitesini İBD-Disk Skoru ile değerlendirmektir.



**Şekil 1. IBD-Disk görsel skalası.**

## 2.6. Nancy Histolojik İndeksi (Nhi)

ÜK, rektumda başlayan ve proksimal olarak uzanan sürekli kolonik mukozal inflamasyon olarak kendini gösterir (225,226). Biriken kanıtlar, histolojik

iyileşmenin ÜK'de daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir (227–229).

Nancy indeksi, beş hastalık aktivitesini tanımlayan üç histolojik öğeden oluşur: önemli histolojik hastalık yokluğu (derece 0), akut inflamatuvar infiltrat olmayan kronik inflamatuvar infiltrat (derece 1), hafif aktif hastalık (derece 2), orta derecede aktif hastalık (3. derece) ve şiddetli aktif hastalık (4. derece). NHI, ÜK'de hastalığın histolojik aktivitesini değerlendirmek için üretilmiş, onaylanmış bir indekstir (230).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Temmuz 2021-Temmuz 2022 arasında kliniğimize peşi sıra başvuran, 18-80 yaş arası, İBH tanısı ile takip edilen veya yeni tanı almış hastalar dahil edildi. Aydınlatılmış onam formunu imzalayan hastaların klinik ve demografik özellikleri kaydedildi. Takip altında olanlarda aktivasyon durumunda tedavi değişikliği yapılmadan önce, yeni tanı alanlarda ise tedavi başlangıcı öncesi laboratuvar tetkikleri, endoskopik ve patolojik bulguları kaydedildi. Hastalara tedavi başlangıcı veya tedavi değişikliği öncesi bazal IBD-Disk anketi uygulandı. Ardından tedavinin ilk haftası, ilk ayı ve üçüncü ayında aynı şekilde anket soruları yöneltildi. Anket soruları ile aynı sıklıkta klinik aktivite skorları ve laboratuvar ölçümleri yinelendi. Tedavi başlangıcı veya değişikliği sonrası 3.ayda hastaların endoskopik ve patolojik değerlendirmeleri yapıldı. Elde edilen anket sonuçları birbirleri ile ayrıca hastalığın klinik, endoskopik ve histopatolojik değişiklikleri ile karşılaştırıldı. Kooperasyonu ve oryantasyonu yetersiz hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Klinik semptomlardaki değişiklikler için, CH tanısı olanlarda CHAI skoru, ÜK tanısı olanlarda Mayo Score (MS) kullanıldı. Endoskopik değişiklikler için CH tanısı olanlarda SES-CD skoru, ÜK tanısı olanlarda Mayo Endoscopy Score (MES) kullanıldı. Histopatolojik değerlendirmeler için Nancy histoloji indeksi (NHI) skoru kullanıldı.

#### **İstatistiksel Analiz**

Çalışmadaki verilerin türüne ve uygulanan analize göre uygun tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. Sürekli nicel değişkenlerin normallik varsayımı Shapiro Wilk testiyle kontrol edildi. Farklı periyotlarda ölçülen değişkenlerin zamana göre değişimleri Repeated Measures ANOVA (post-hoc Bonferroni testi), Friedman testi (post hoc Dunn testi) ve Wilcoxon t testi ile incelendi. Oranlar arası karşılaştırmalar için Binomial test kullanıldı. Nicel değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analiziyle belirlendi. İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 22 programı kullanıldı,  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 20 (% 48.7) ÜK ve 21 (% 51.3) CH olmak üzere toplam 41 hasta dahil edildi. ÜK hastalarının 12'si (% 60) erkek, 8'i (% 40) kadın; CH hastalarının 10'u (% 47.6) erkek, 11'i (% 52.4) kadın vakalardan oluşmaktaydı.

ÜK grubunda sigara içen 8 (%44.4) hasta, CH grubunda sigara içen 7 (%35) hasta mevcuttu. ÜK tanılı hastaların 2'sinde (%10), CH hastalarının 7'sinde (%33.3) eşlik eden komorbid hastalık mevcuttu. ÜK grubunda 3 (%20) hastada, CH grubunda 2 (%28.6) hastada ekstraintestinal bulgular mevcuttu.

ÜK grubunda ortalama yaş  $40.1 \pm 11.8$ , CH grubunda ortalama yaş  $42.3 \pm 11.5$  olarak saptandı. Vücut kitle endeksi (BMI) ÜK grubunda ortalama  $26.3 \pm 4.0$ , CH grubunda ise  $27.1 \pm 6.2$  olarak saptandı. ÜK grubunda ortalama hastalık süresi  $6 \pm 5$  yıl, CH grubunda ortalama hastalık süresi ise  $4.4 \pm 4.1$  yıl olarak saptandı.

ÜK grubunda ekstraintestinal bulgular komorbid hastalıklar dışında diğer özellikler açısından, istatistikî düzeyde anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) ve ekstraintestinal bulguları, komorbid hastalıkları olanların oranları olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha düşüktü. CH grubunda ise biyolojik ajan alımı dışında diğer özellikler açısından anlamlı düzeyde fark yoktu ( $p > 0.05$ ) ve biyolojik ajan alanların oranları diğerlerine göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. Hastaların demografik verileri Tablo 5'te verildi.

**Tablo 5:** Demografik veriler.

		Tanı				p
		Ülseratif kolit <sup>&amp;</sup>		Crohn <sup>#</sup>		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	erkek	12	60.0	10	47.6	0.503 <sup>&amp;</sup> 0.999 <sup>#</sup>
	kadın	8	40.0	11	52.4	
Sigara	var	8	44.4	7	35.0	0.815 <sup>&amp;</sup> 0.263 <sup>#</sup>
	yok	10	55.6	13	65.0	
Ekstraintestinal bulgu	var	3	20.0	2	28.6	0.035 <sup>&amp;</sup> 0.453 <sup>#</sup>
	yok	12	80.0	5	71.4	
Komorbidite	var	2	10.0	7	33.3	<0.001 <sup>&amp;</sup> 0.189 <sup>#</sup>
	yok	18	90.0	14	66.7	
Biyolojik ajan	var	14	70.0	21	100.0	0.115 <sup>&amp;</sup> <0.001 <sup>#</sup>
	yok	6	30.0	0	0.0	
Yaş*		40.1±11.8		42.3±11.5		-
BMI*		26.3±4.0		27.1±6.2		-
Hastalık süresi, yıl*		6±5		4.4±4.1		-

\*Ortalama±Standart Sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi

ÜK evrelemesine göre hastaların 7'si (%35) pankolit, 7'si (%35) ekstansif kolit, 6 hasta (%30) sol taraflı kolit evresinde olup proktit evresinde hasta bulunmamaktaydı. CH Montreal evrelemesi hastaların tanı yaşına göre 7 hasta (%33.3) A3, 14 hasta (%66.7) A2 evresinde olup A1 evresinde hasta bulunmamaktaydı. CH Montreal evrelemesi tutulum lokalizasyonuna göre 6 hasta (%30) L3, 4 hasta (%20) L2, 10 hasta (%50) L1 evresinde olup L4 evresinde hasta bulunmamaktaydı. CH Montreal evrelemesi hastalık davranışına göre evrelendiğinde ise 9 hasta (%45) B2, 11 hasta (%55) B1 evresinde olup B3 evresinde hasta bulunmamaktaydı. Hastaların klinik semptom skorlarına göre özellikleri Tablo 6'da verildi.

**Tablo 6.** ÜK ve CH Montreal evrelemesine göre hastaların dağılımı.

		n	%
ÜK evre	Proktit	0	0.0
	Sol taraflı kolit	6	30.0
	Ekstan sif kolit	7	35.0
	Pankolit	7	35.0
CD Tanı yaşı	A1	0	0.0
	A2	14	66.7
	A3	7	33.3
CD Tutulum yeri	L1	10	50.0
	L2	4	20.0
	L3	6	30.0
	L4	0	0.0
CD Hastalık davranışı	B1	11	55.0
	B2	9	45.0
	B3	0	0.0

ÜK: Ülseratif kolit CD: Chron hastalığı (Crohn Disease)

ÜK grubunda IBD-Disk toplam skoru ve tüm alt skorların, üç farklı periyotta ölçülen değerlerinin anlamlı düzeyde farklı olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). ÜK grubunda IBD-Disk karın ağrısı, IBD-Disk sosyal ilişki, IBD-Disk vücut algısı, IBD-Disk eklem ağrısı bazal değerleri, 3. ayda ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksek iken (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.004$ ,  $p=0.008$ ), bazal değer ile 1.ay ( $p=0.119$   $p=0.066$   $p=0.144$   $p=0.144$ ), 1.ay ile 3.ay ölçümleri ( $p=0.342$   $p=0.207$   $p=0.618$   $p=0.912$ ) arasında anlamlı düzeyde fark yoktu.

IBD-Disk dışkı kontrolü, IBD-Disk eğitim ve çalışma, IBD-Disk uyku, IBD-Disk enerji, IBD-Disk duygu durum, IBD-Disk toplam skor bazal değerleri, 1. ( $p=0.003$

p=0.006 p=0.004 p=0.022 p=0.013 p=0.004) ve 3. ayda (p<0.001 p<0.001 p<0.001 p<0.001 p<0.001 p<0.001 p<0.001) ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksek iken, 1. ay ile (p=0.707, p=0.707, p=0.999) 3. aydaki (p=0.399, p=0.707, p=0.207) ölçümleri arasında anlamlı düzeyde fark yoktu.

3. aydaki cinsellik için ise üç farklı periyottaki ölçümleri arasında fark saptansa da daha sonra uygulanan post hoc test sonucuna göre her bir ölçümün ikili karşılaştırmasında anlamlı bir fark saptanmadı (bazal ile 1.ay için p=0.999, bazal ile 3.ay için p=0.066, 1.ay ile 3.ay için p=0.399). ÜK grubunda IBD-Disk skoru ve alt gruplarının detaylı inceleme sonuçları Tablo 7’de verildi.



**Tablo 7.** ÜK hasta grubunda, IBD-Disk skoru ile semptomların bazal, 1.ay ve 3.ay ölçümlerinin karşılaştırılması.

			Ölçüm zamanı						p
			Bazal		1.ay		3.ay		
			Med yan	ÇAG	Med yan	ÇAG	Med yan	ÇAG	
Tamı	ÜK	IBD-Disk karın ağrısı	5	5.8	3	3.8	1	2.8	0.001
		IBD-Disk dışkı kontrolü	7	3.5	4.5	5	2	3.8	<0.001
		IBD-Disk sosyal ilişki	7	6.5	3.5	5.3	2	2.8	<0.001
		IBD-Disk eğitim ve çalışma	8	6.5	3.5	4	3	3.8	<0.001
		IBD-Disk uyku	8	5.8	3.5	4	2.5	3.5	<0.001
		IBD-Disk enerji	7	3.8	5	3.8	3	2	<0.001
		IBD-Disk duygu durum	7.5	4	3.5	2.8	3	4.3	<0.001
		IBD-Disk vücut algısı	4	4	3	4.5	2	2.5	0.001
		IBD-Disk cinsellik	5	6.8	5	4.8	3	3.8	0.035
		IBD-Disk eklem ağrısı	7	4.8	5	4	4	3	0.004
		IBD-Disk toplam skor	57.5	29.5	42	35.3	30	14.8	<0.001

ÜK: Ülseratif kolit, ÇAG: Çeyrekler arası genişlik, IBD: İnflamatuvar barsak hastalıkları

CH grubunda IBD-Disk toplam skor ve tüm alt boyutlarının üç farklı periyotta ölçülen değerlerinin anlamlı düzeyde farklı olduğu saptandı ( $p<0.05$ ).

Crohn grubunda IBD-Disk dışkı kontrolü, IBD-Disk sosyal ilişki, IBD-Disk uyku, IBD-Disk vücut algısı, IBD-Disk eklem ağrısı bazal değerleri, 3. ayda (sırasıyla  $p=0.005$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.004$ ,  $p=0.016$ ) ölçülen değerlerinden anlamlı

düzeyde daha yüksek iken, bazal değer ile 1.ay (sırasıyla  $p=0.269$ ,  $p=0.062$ ,  $p=0.076$ ,  $p=0.062$ ,  $p=0.316$ ), 1.ay ile 3.aydaki (sırasıyla  $p=0.428$ ,  $p=0.741$ ,  $p=0.569$ ,  $p=0.999$ ,  $p=0.741$ ) ölçümleri arasında anlamlı düzeyde fark yoktu.

IBD-Disk karın ağrısı, IBD-Disk eğitim ve çalışma, IBD-Disk enerji, IBD-Disk duygu durum, IBD-Disk toplam skoru bazal değerleri, 1.ay (sırasıyla  $p=0.006$ ,  $p=0.013$ ,  $p=0.033$ ,  $p=0.026$ ,  $p=0.006$ ) ve 3. ayda (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.005$ ,  $p<0.001$ ) ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksek iken, 1. ay ile 3. aydaki (sırasıyla  $p=0.428$   $p=0.428$   $p=0.495$   $p=0.999$   $p=0.269$ ) ölçümleri arasında anlamlı düzeyde fark yoktu.

IBD-Disk cinsellik için ise üç farklı periyottaki ölçümler arasında fark saptansa da daha sonra uygulanan post hoc test sonucuna göre her bir ölçümün ikili karşılaştırmasında anlamlı bir fark saptanmadı (bazal ile 1.ay için  $p=0.999$ , bazal ile 3.ay için  $p=0.050$ , 1.ay ile 3.ay için  $p=0.368$ ). CH grubunda IBD-Disk skoru ve alt gruplarının detaylı inceleme sonuçları Tablo 8'de verildi

**Tablo 8.** CH hasta grubunda, IBD-Disk skoru ile semptomların bazal, 1.ay ve 3.ay ölçümlerinin karşılaştırılması.

			Ölçüm zamanı						p
			Bazal		1.ay		3.ay		
			Med yan	ÇA G	Med yan	ÇAG	Med yan	ÇAG	
Tanı	Crohn	IBD-Disk karın ağrısı	8	5	5	4	3	3	<0.001
		IBD-Disk dışkı kontrolü	7	5.5	5	3	3	3	0.002
		IBD-Disk sosyal ilişki	8	8	4	6.5	2	5	<0.001
		IBD-Disk eğitim ve çalışma	8	4	5	3.5	3	6	<0.001
		IBD-Disk uyku	7	6.5	5	3.5	2	4.5	<0.001
		IBD-Disk enerji	8	2	6	3.5	4	4	<0.001
		IBD-Disk duygu durum	8	4	4	4.5	3	5	<0.001
		IBD-Disk vucut algısı	7	4	5	2.5	3	3	<0.001
		IBD-Disk cinsellik	4	5.5	5	4	3	3.5	0.020
		IBD-Disk eklem ağrısı	8	3	5	4	4	7	0.006
		IBD-Disk toplam skor	70	37.5	49	28	28	34	<0.001

ÇAG: Çeyrekler arası genişlik, IBD: İnflamatuvar barsak hastalıkları

ÜK grubunda, laboratuvar sonuçlarının üç farklı periyottaki değerleri kendi içlerinde karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde bir fark saptanmadı ( $p < 0.05$ , Tablo 9).

**Tablo 9.** ÜK hastalarının bazal, 1.ay ve 3.ay laboratuvar verileri.

	Ölçüm zamanı						p
	Bazal		1.ay		3.ay		
	Medyan	ÇAG	Medyan	ÇAG	Medyan	ÇAG	
Lökosit	8.3	4.1	7	6.9	7.4	5.6	0.050
Hgb*	12.9±1.8		13.3±2.0		13.4±1.7		0.300
Htc*	38.7±4.7		39.9±5.6		40±4.8		0.270
Trombosit	304	125	271.5	99.5	279	99.8	0.165
Neu	4.7	3.7	4	5.2	4	3.1	0.110
CRP	0.31	1.54	0.24	0.95	0.36	0.69	0.316
Üre	22	5.8	23.7	5.4	25.4	11.6	0.058
Kreatinin*	0.77±0.14		0.74±0.16		0.79±0.19		0.109
T.bil.	0.37	0.26	0.41	0.23	0.38	0.31	0.135
D.bil.	0.15	0.09	0.17	0.1	0.16	0.1	0.122
ALT	15.7	11.8	13.9	7.3	18.5	11.5	0.812
AST	14.7	5.7	14.9	10.2	16.8	8.3	0.815
ALP	82.5	28	81	29.8	81.5	29.8	0.397
GGT	19	17	23	17	18	17	0.945
INR	0.99	0.08	1	0.13	1.05	0.1	0.163
Sedim	13	27.5	8	27	10.5	18	0.368
Albumin	4.4	0.6	4.6	0.7	4.4	0.6	0.437
Demir	45.1	67.4	65.2	65.6	78.5	99.3	0.529
Ferritin	30.9	79.4	46.1	155.9	59.2	56.4	0.607
B12	340.5	211.6	329.8	204.4	344.7	179.9	-
Folik asit	5.5	1.7	4.9	3.5	5.5	3.5	-

\*Ortalama±Standart Sapma, ÇAG: Çeyrekler arası genişlik, Hgb: Hemoglobin, Htc: Hematocrit, Neu: Neutrofil, CRP: C- reaktif protein, T.bil.: Total bilirubin, D.bil.: Direkt bilirubin, ALT: Alanin aminoasit transaminaz, AST: Aspartat aminotransaminaz, ALP: Alkale fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, INR: International normalized ratio, B12: B12 vitamini

CH grubunda lökosit, Hgb, INR ve direkt bilirubin değerleri dışında diğer laboratuvar değerlerinin üç farklı periyotta ölçülen değerleri kendi içlerinde karşılaştırıldığında, anlamlı düzeyde bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Lökosit, Hgb, INR bazal değerleri, 3. ayda ( $p=0.041$   $p=0.017$   $p=0.046$ ) ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksek iken, bazal değer ile 1.ay (sırasıyla  $p=0.161$   $p=0.594$   $p=0.265$ ), 1.ay ile 3.aydaki (sırasıyla  $p=0.999$   $p=0.281$   $p=0.379$ ) ölçümleri arasında anlamlı düzeyde fark yoktur.

Direkt bilirubin için ise üç farklı periyottaki ölçümleri arasında fark saptansa da daha sonra uygulanan post hoc test sonucuna göre her bir ölçümün ikili karşılaştırmasında anlamlı bir fark saptanmadı (bazal ile 1.ay için  $p=0.999$ , bazal ile 3.ay için  $p=0.062$ , 1.ay ile 3.ay için  $p=0.192$ ). CH grubunun laboratuvar değerlerine dair detaylı incelemeler Tablo 10'da verildi.

**Tablo 10.** Crohn hastalarının bazal, 1.ay ve 3.ay laboratuvar verileri.

	Ölçüm zamanı						p
	Bazal		1.ay		3.ay		
	Medyan	ÇAG	Medyan	ÇAG	Medyan	ÇAG	
Lökosit	8.4	3.6	7.3	4.4	7	3.3	0.032
Hgb*	12.0±1.9		12.4±1.4		13±1.7		0.013
Htc*	36.9±5.1		38±4.1		39.1±5.1		0.056
Trombosit	299.0	156.7	276.0	146.0	277	92	0.129
Neu	4.9	2.6	4.5	3.6	4	2.1	0.208
CRP	0.70	1.42	0.43	1.99	0.42	2.93	0.910
Ure	21.4	6.4	22.4	7.5	23.8	6.6	0.184
Kreatinin*	0.73	0.17	0.78	0.16	0.75	0.20	0.311
T.bil.	0.31	0.34	0.28	0.34	0.41	0.48	0.495
D.bil.	0.14	0.10	0.15	0.12	0.18	0.14	0.043
ALT	13.3	12.2	15.5	17.6	14.1	14.3	0.791
AST	15.9	6.2	15	12.7	16.9	7.7	0.229
ALP	74	31.8	80	37	85	33	0.795
GGT	17	11.5	15	14.7	17	10.5	0.245
INR	1.02±0.16		0.99±0.10		0.97±0.09		0.012
Sedim	24	27.8	24	27.5	20	31	0.387
Albumin	4.4	0.6	4.5	0.6	4.4	0.7	0.115
Demir	46.3	54.4	47.2	47.3	57.7	40.6	0.368
Ferritin	44.8	86.2	40	90.2	43.1	70.1	0.882
B12	308.2	287.7	273.1	326.0	276.9	251.3	-
Folik asit	6	5.1	7.1	8.4	9.1	8	0.513

\*Ortalama±Standart Sapma, ÇAG: Çeyrekler arası genişlik, Hgb: Hemoglobin, Htc: Hematocrit, Neu:

Neutrofil, CRP: C- reaktif protein, T.bil.: Total bilirubin, D.bil.: Direkt bilirubin, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, ALP: Alkalem fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, INR: International normalized ratio, B12: B12 vitamini

ÜK grubunda ölçülen NHI bazal skor değeri, 3.ay ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha yüksek iken benzer bulgu CH grubunda gözlenmemiştir (sırasıyla p=0.002 ve p=0.582, Tablo 11).

**Tablo 11.** ÜK ve CH tanılı hastaların bazal ve 3.ay NHI skorları karşılaştırılması.

			Ölçüm zamanı				p
			Bazal		3.ay		
			Medyan	ÇAG	Medyan	ÇAG	
Tanı	Ülseratif Kolit	NHI skoru	3	1	2	1.5	0.002
	Crohn	NHI skoru	3	2	3	2	0.582

NHI: Nancy histolojik indeks, ÇAG: Çeyrekler arası genişlik

Bazal ve 3. ayda ölçülen ÜK MES skoru ve CH SES-CD skoru değerleri arasında anlamlı düzeyde fark vardı ve son periyotta ölçülen skor değerleri anlamlı düzeyde daha düşüktü (p<0.05, Tablo 12).

**Tablo 12.** ÜK grubu MES skoru ve CH grubu SES-CD skorlarının kendi içinde bazal ve 3. ay değerlerinin karşılaştırması.

	Medyan	ÇAG	p
ÜK MES skoru (bazal)	2	1	<0.001
ÜK MES skoru (3.ay)	1	2	
CH SES-CD skoru (bazal)	10	7	0.003
CH SES-CD skoru (3.ay)	1.5	9	

Ses-cd: Simple endoscopic score for crohn's disease

ÜK grubunda NHI skorunun 0 ila 3.ay arasındaki değişimi ile IBD-Disk duyuğu durum, IBD-Disk vücut algısı, IBD-Disk eklem ağrısı alt skorlarının 0 ila 3. ay arasındaki değişim değerleri arasında negatif anlamlı düzeyde birer ilişki vardır (Tablo 13).

ÜK grubunda, ÜK MES skoru 0 ila 3.ay arasındaki değişimi ile IBD-Disk eklem ağrısı 0 ila 3.ay arasındaki değişim değerleri arasında negatif anlamlı düzeyde bir ilişki vardır (Tablo 13).

ÜK grubunda NHI skorunun 0 ila 3.ay arasındaki değişimi ile ÜK MES skoru 0 ila 3.ay arasındaki değişim değerleri arasında pozitif anlamlı düzeyde bir ilişki vardır. Ancak incelenen diğer tüm ilişkiler anlamlı bulunmamıştır (Tablo 13).



**Tablo 13.** IBD-Disk skoru ve alt skorlarının 0 ila 3.ay arasındaki değişiminin, NHI ve ÜK-MES skorlarının 0 ila 3.ay arasındaki değişimleri ile korelasyonu.

		NHI skoru	ÜK MES skoru
ÜK MES skoru	r	0.828	1
	p	<0.001	.
	n	16	20
IBD-Disk karın ağrısı	r	0.081	0.005
	p	0.767	0.983
	n	16	20
IBD-Disk dışkı kontrolü	r	0.155	-0.156
	p	0.567	0.511
	n	16	20
IBD-Disk sosyal ilişki	r	0.358	0.267
	p	0.173	0.256
	n	16	20
IBD-Disk eğitim ve çalışma	r	0.266	0.212
	p	0.320	0.371
	n	16	20
IBD-Disk uyku	r	-0.028	-0.012
	p	0.917	0.959
	n	16	20
IBD-Disk enerji	r	-0.22	0.008
	p	0.414	0.972
	n	16	20
IBD-Disk duygu durumu	r	-0.617	-0.377
	p	0.011	0.101
	n	16	20
IBD-Disk vücut algısı	r	-0.529	-0.390
	p	0.035	0.089
	n	16	20
IBD-Disk cinsellik	r	0.427	0.360
	p	0.099	0.119
	n	16	20
IBD-Disk eklem ağrısı	r	-0.688	-0.463
	p	0.003	0.040
	n	16	20
IBD-Disk toplam skor	r	-0.190	-0.163
	p	0.480	0.494
	n	16	20
ÜK			

IBD: İnflamatuvar barsak hastalıkları, MES: Mayo endoskopik skoru, NHI: Nancy histolojik indeksi, ÜK: Ülseratif kolit

CH grubunda NHI skorunun 0 ila 3.ay arasındaki değişim değerleri ile SES-CD skorunun 0 ila 3.ay arasındaki değişim değerleri arasında pozitif anlamlı düzeyde bir ilişki saptandı. Ancak incelenen diğer parametrelerde anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 14).



**Tablo 14.** IBD-Disk skoru ve alt skorlarının 0 ila 3.ay arasındaki değişiminin, NHI ve SES-CD skorlarının 0 ila 3.aydaki değişimleri ile korelasyonu.

		NHI skoru	SES-CD
SES-CD	r	0.666	1
	p	0.009	.
	n	14	20
IBD-Disk karın ağrısı	r	0.354	0.070
	p	0.215	0.769
	n	14	20
IBD-Disk dışkı kontrolü	r	0.121	-0.132
	p	0.680	0.579
	n	14	20
IBD-Disk sosyal ilişki	r	0.249	0.043
	p	0.390	0.856
	n	14	20
IBD-Disk eğitim ve çalışma	r	0.282	-0.020
	p	0.328	0.932
	n	14	20
IBD-Disk uyku	r	0.304	0.037
	p	0.291	0.877
	n	14	20
IBD-Disk enerji	r	-0.126	-0.284
	p	0.669	0.225
	n	14	20
IBD-Disk duygu durum	r	0.087	-0.042
	p	0.766	0.861
	n	14	20
IBD-Disk vücut algısı	r	0.005	-0.357
	p	0.988	0.123
	n	14	20
IBD-Disk cinsellik	r	0.309	-0.018
	p	0.283	0.940
	n	14	20
IBD-Disk eklem ağrısı	r	0.007	-0.373
	p	0.981	0.105
	n	14	20
IBD-Disk toplam skor	r	0.261	-0.091
	p	0.368	0.703
	n	14	20

IBD: İnflamatuvar barsak hastalıkları, SES-CD: Simple endoscopic score for crohn's disease, NHI: Nancy histolojik indeksi

ÜK grubunda NHI ve ÜK MES skorları 0 ila 3.ay arasındaki değişim değerleri ile incelenen lökosit, hgb, trombosit, CRP, folik asit değişim değerleri arasındaki ilişkiler anlamlı saptanmamıştır (Tablo 15).

**Tablo 15.** Lökosit, Hgb, trombosit, CRP, folik asit 0 ila 3.ay arasındaki değişimlerinin, NHI ve ÜK-MES skorlarının 0 ila 3.ay arasındaki değişimleri ile korelasyonu.

		NHI skoru	ÜK MES skoru
Lökosit	r	0.258	0.275
	p	0.335	0.240
	n	16	20
Hgb	r	-0.103	-0.048
	p	0.704	0.840
	n	16	20
Trombosit	r	0.398	0.300
	p	0.127	0.199
	n	16	20
CRP	r	0.214	0.097
	p	0.426	0.683
	n	16	20
Folik asit	r	0.414	0.282
	p	0.414	0.499
	n	6	8

Hgb: Hemoglobin, Crp: C- reaktif protein, NHI: Nancy histolojik indeksi, ÜK: Ülseratif kolit, MES: Mayo endoskopik skoru

CH grubunda NHI ve SES-CD skorları 0 ila 3.ay arasındaki değişim değerleri ile incelenen lökosit, hgb, trombosit, CRP, B12 vitamini, folik asit değişim değerleri arasındaki ilişkiler anlamlı saptanmamıştır (Tablo 16).

**Tablo 16.** Lökosit, Hgb, trombosit, CRP, B12 vitamini ve folik asit 0 ila 3.ay arasındaki değişimlerinin, NHI ve SES-CD skorlarının 0 ila 3.ay arasındaki değişimleri ile korelasyonu.

		NHI skoru	CH SES-CD skoru
Lökosit	r	0.255	0.017
	p	0.380	0.943
	n	14	20
Hgb	r	0.180	0.301
	p	0.538	0.198
	n	14	20
Trombosit	r	0.057	-0.166
	p	0.847	0.485
	n	14	20
CRP	r	-0.020	-0.269
	p	0.945	0.265
	n	14	19
B12	r	0.448	-0.193
	p	0.227	0.569
	n	9	11
Folik asit	r	0.469	0.034
	p	0.241	0.931
	n	8	9
a. tanı = crohn			

Hgb: Hemoglobin, Crp: C- reaktif protein, NHI: Nancy histoloji indeksi, CH: Crohn hastalığı, SES-CD: Simple endoscopic score for Crohn's disease, B12: B12 vitamini

## 5. TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, kronik, tekrarlayıcı bağırsak inflamasyonu ile karakterize olup insidansı sürekli artan, dünya çapında bir sağlık sorunudur (50). CH ile ilgili çoğu çalışmada, cinsiyet dağılımı açısından genellikle %50 ila %60 aralığında olan hafif bir kadın üstünlüğü var olup buna karşılık, ÜK ile ilgili birçok çalışmada erkek hasta sıklığı daha belirgin halde görülmüştür (18). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde CH grubunun %52.4'ünü kadın hastalar, ÜK grubunun %60'ını erkek hastalar oluşturmaktadır. Yapılan çoğu çalışmada, İBH'nin en yüksek insidansı yaşamın ikinci ila dördüncü dekadları arasında olduğu ve birkaç on yıl boyunca bu şekilde kaldığı gösterilmiştir. Bazı kohortlar, yaşamın altıncı ve yedinci dekatlarında daha küçük ikinci bir zirve ile bimodal bir insidans oranı olduğunu öne sürmüştür (13,231,232). Bizim çalışmamızda bu çalışmalarla uyumlu olarak ÜK tanılı hastalarda ortanca yaş  $40.1 \pm 11.8$ , CH tanılı hastalarda ortanca yaş  $42.3 \pm 11.5$  olarak saptanmıştır.

Avrupa'da yapılan bir çalışmada, aktif sigara içimi sürekli olarak artan CH riskiyle ilişkilendirilirken, ÜK'e karşı koruyucu bir etki sağladığı görülmüştür. CH'deki pozitif ilişki en güçlü olarak kadınlar arasında ve sigarayı bıraktıktan sonraki ilk yıllarda daha sıklıkla görülmüştür fakat bu etki yaşa bağlı olup geç yaşta CH tanı alan hastalarda görülmemiştir (233). Başka bir çalışmada ise, önceki sonuçların aksine, eskiden sigara kullanımının, ACCESS (Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study) kohortunda Avustralyalı ve Asyalı hastalarda artmış ÜK riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (234). Bizim çalışmamızda ise aktif sigara içimi ile ÜK ve CH ile anlamlı ilişki bulunamamış olup bu hastaların yanıltıcı cevaplar vermesinden veya hastaların daha önce sigara kullanımı olup olmadığını araştırmadığımızdan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

İBH, birçok ekstraintestinal manifestasyonlarla (EIM) ilişkili olup Avrupa'da yapılan araştırmalar, EIM sıklığında CH ve ÜK hastalarında sırasıyla %16-43 ve %7-31 arasında değişen oranlarda büyük farklılıklar göstermiştir (235,236). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmaya benzer şekilde ÜK tanılı hastalarda EIM %20, CH'de %28.6 saptanmıştır.

Geleneksel olarak kilo kaybı ve düşük vücut kitle indeksi (VKİ), genellikle İBH'de görülen özellikler olarak kabul edilmiştir (237,238). İBH hastalarının tanı öncesinde yetersiz beslendiği düşünüldüğünden, hastanın başvurusu sırasında veya hastalık sırasında hastanın aşırı kilolu olması, nadir görülen bir durum olarak bildirilmiştir (239). Bununla birlikte, son çalışmalar, hem yetişkin hem de pediatrik İBH hastalarında obezite prevalansının arttığını göstermiştir (240,241). Obez ve aşırı kilolu CH olan hastalarda yapılan çalışmalarda, CH'li hastaların fazla kilolu/obez olma olasılığının, zayıf kişilere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür (241). Yakın tarihli bir retrospektif çalışmada, obezitenin İBH'nin klinik seyrini olumsuz yönde etkilediğini ve hastalık ve tedavi yükünü arttırabileceği öne sürülmüştür (242). Çalışmamızda ÜK hastalarının VKİ: 26.3±4.0, CH olan hastaların VKİ: 27.1±6.2 saptanmış olup bu bulgu İBH'li olgularda yapılan son çalışmalarda obezite prevalansının artması ile uyumlu bulunmuştur.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, İBH tanısı konulduktan sonra hastalarda tüm komorbiditeler artış göstermiştir. Serebrovasküler hastalık, parapleji/hemipleji, diyabet ve demans için CH'de önemli ölçüde artmış oranda görülmüştür ancak ÜK'de bu hastalıkların hiçbirinde artış gözlenmemiştir. Diğer tüm komorbiditeler için artan risk oranı hem CH'de hem de ÜK'de belirgin saptanmıştır (243).

Büyük bir Fransız kohort çalışmasında ise, CH ve ÜK tanısı olan hastalarda serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ve iskemik kalp hastalığını içeren akut arteriyel olay riskinin artmış olduğu bulunmuştur (244). Çalışmamızda ise, literatüre benzer şekilde, CH tanısı olan hastalarda komorbiditeler hastalıklara sahip olanların oranı, ÜK tanısı olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.

İBH için, hem hastalık aktivitesini hem de engelliliği (ve/veya yaşam kalitesini) değerlendiren hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütleri, uzun vadeli sonuçları iyileştirmek ve bütünsel İBH bakımına değer katmak için önemlidir (245). IBD-Disk aracı, İBH'de engellilikle ilgili ana boyutları değerlendirmek için görsel ve basit bir araç ihtiyacını gidermek için IBD Engellilik İndeksinden (IBD-DI) türetilmiştir. Yakın zamanda Fransa'da çok merkezli bir kohortta, IBD-Disk iyi sonuçlarla doğrulanmıştır (224,246).

Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde, ÜK grubunda ölçülen bazal NHI skorları ve MES değerleri, 3.ayda ölçülen değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. ÜK grubunda IBD-Disk toplam skoru ve tüm alt skorlarının bazal ve 3. ayda ölçülen değerleri karşılaştırıldığında, IBD-Disk toplam ve alt skorlarının takiplerde azaldığı ve anlamlı düzeyde farklı olduğu saptandı. Ayrıca ÜK ve CH hasta grubunda IBD-Disk toplam skoru ve tüm alt skorlarının bazal ve 3. ayda ölçülen değerleri karşılaştırıldığında, tüm skorlarının takiplerde azaldığı ve anlamlı düzeyde farklı olduğu saptandı. Le Berre ve ark. (224) tarafından, IBD-Disk skorunun doğrulamasının yapıldığı ilk çalışmada, ÜK ve CH hasta grubu 3. ve 12. ayda değerlendirilmiştir. Her iki hasta grubu 3. ve 12. ay ortalama IBD-Disk skorları karşılaştırıldığında, her iki grupta da anlamlı olarak azalma saptanmıştır. CH grubunda kadın hastalarda, ÜK grubunda ise hastalık aktivasyonu ile anlamlı şekilde ilişkili yüksek IBD-Disk skorları saptanmıştır. Literatür ile çalışmamızın verileri uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda ÜK grubunda bazal ve 3.ay lökosit değerleri anlamlı olarak azalırken, Hgb değerleri anlamlı olarak artmıştır. CH grubunda ise bazal ve 3.ay lökosit, Hgb, INR, D.bilirubin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalırken; Hgb bazal ve 3. ay değerleri karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmıştır. Ülkemizde yapılan İBH'de nötrofil-lenfosit oranını değerlendiren bir çalışmada hem ÜK hem de CH grubunda inaktif hastalığa kıyasla aktif hastalıkta lökosit, CRP, sedimentasyon değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (247). Yakın zamanda İBH vakalarında serolojik biyobelirteçler ile hastalık aktivitesi arasındaki korelasyonu araştıran başka bir çalışmada ise CH grubunda lökosit değerleri inaktif hastalıkta aktif hastalığa göre anlamlı olarak daha düşükken; Hgb değerleri inaktif hastalıkta aktif hastalığa kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Aynı şekilde ÜK grubunda inaktif hastalıkta aktif hastalığa göre lökosit değerleri düşükken; Hgb değerleri daha yüksek bulunmuştur (248). Bizim çalışmamızın verileri literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda ÜK grubunda NHI skorunun 0 ila 3.ay arasındaki değişimi ile ÜK MES skoru 0 ila 3.ay arasındaki değişim değerleri arasında pozitif anlamlı düzeyde bir ilişki vardır. CH grubunda ise NHI skorunun 0 ila 3.ay arasındaki değişim

değerleri ile SES-CD skorunun 0 ila 3.ay arasındaki değişim değerleri arasında pozitif anlamlı düzeyde bir ilişki vardır. CH grubunda bazal ve 3. ayda ölçülen SES-CD skor değerleri arasında anlamlı düzeyde fark vardır ve son periyotta ölçülen skor değerleri anlamlı düzeyde daha düşüktür. Literatürde IBD-Disk ve histolojik skorlar arasındaki bağlantıyı inceleyen çalışmaların kısıtlı olduğu görülmüştür. Verstockt ve ark. (249) tarafından yapılan ÜK vakalarında hastalık aktivitesinin hasta tarafından bildirilen sonuçlarla ve engellilikle ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada NHI, MES ve İBD-Disk genel ve tüm alt skorları anlamlı düzeyde korelasyon göstermiştir. Yakın zamanlı başka bir çalışmada ise CH'de Harvey Bradshaw İndeks'ine (HBI) göre ve ÜK'de MES skoruna göre aktif hastalığın anlamlı olarak daha yüksek IBD-Disk skorları ile ilişkili olduğu saptandı (250). Literatürde CH'de SES-CD ile NHI skorunun ilişkisini araştıran çalışma bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda ÜK grubunda NHI ile MES skorunun anlamlı korelasyon göstermesi literatür ile uyumlu saptandı.

ÜK grubunda NHI skorunun 0 ila 3.ay arasındaki değişimi ile IBD-Disk duygu durum, IBD-Disk vücut algısı, IBD-Disk eklem ağrısı alt skorlarının 0 ila 3. Ay arasındaki değişim değerleri arasında negatif anlamlı düzeyde birer ilişki vardır. ÜK grubunda ile ÜK MES skoru 0 ila 3.ay arasındaki değişimi ile IBD-Disk eklem ağrısı 0 ila 3.ay arasındaki değişim değerleri arasında negatif anlamlı düzeyde bir ilişki vardır. CH grubunda SES-CD 0 ila 3.ay arasındaki değişim değerleri ile IBD-Disk 0 ila 3.ay arasındaki değişim değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. CH grubunda NHI 0 ila 3.ay arasındaki değişim değerleri ile IBD-Disk 0 ila 3.ay arasındaki değişim değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Yakın zamanda yapılan APOLLO çalışmasında histolojik remisyon gösteren ÜK'lerde histolojik remisyon göstermeyen hastalara göre IBD-Disk genel ve tüm alt skorlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (249). Yakın zamanda IBD-Disk'in Yunanca versiyonunun İBH'de engelliği değerlendirebilecek bir araç olabileceğini araştıran başka çalışmada ise ÜK ve CH grubunda tedavi sonrasında aktif hastalıktan inaktif hastalığa kavuşan hastalarda anlamlı olarak daha düşük IBD-Disk puanları saptanmıştır (251). Çalışmamızda ÜK grubunda, NHI skorunun 0 ila 3.ay arasındaki değişimi ile IBD-Disk duygu durum, IBD-Disk vücut algısı, IBD-Disk eklem ağrısı alt skorlarının 0 ila 3.ay arasındaki değişim değerleri arasında

negatif anlamlı düzeyde birer ilişki bulunması, ÜK MES skoru 0 ile 3.ay arasındaki değişimi ile IBD-Disk eklem ağrısı 0 ile 3.ay arasındaki değişim değerleri arasında negatif anlamlı düzeyde bir ilişki olması, CH grubunda 0 ile 3.ay SES-CD ve NHI skorları değişimi ile IBD-Disk genel ve tüm alt skorlarının 0 ile 3.aydaki değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmamasının IBD-Disk anketinin kendi kendine doldurulan bir anket olması nedeniyle subjektif olması, hastanın sosyal, psikolojik durumlardan etkilenmesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

ÜK grubunda NHI ve ÜK MES skorları 0 ile 3.ay arasındaki değişim değerleri ile incelenen lökosit, Hgb, trombosit, CRP, folik asit değişim değerleri arasındaki ilişkiler anlamlı saptanmamıştır. CH grubunda NHI ve SES-CD skorları 0 ile 3.ay arasındaki değişim değerleri ile incelenen lökosit, hgb, trombosit, CRP, B12 vitamini, folik asit değişim değerleri arasındaki ilişkiler anlamlı saptanmamıştır. Ülkemizde yapılan ÜK'de hastalık aktivitesi ile nötrofil lenfosit oranının ilişkisinin araştırıldığı retrospektif bir çalışmada lökosit, CRP, sedimentasyon değerlerinin aktif hastalıkta, inaktif hastalık ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (252). Çin'de yapılan başka bir CH'de hastalık tahmininde nötrofil-lenfosit oranının araştırıldığı çalışmada ise lökosit, CRP, sedimentasyon değerlerinin aktif hastalıkta, inaktif hastalık durumuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (253). Bizim çalışmamızda ise ÜK grubunda NHI ve ÜK MES skorları 0 ile 3.ay arasındaki değişim değerleri ile incelenen lökosit, Hgb, trombosit, CRP, folik asit değişim değerleri arasındaki ilişkiler anlamlı saptanmaması, CH grubunda NHI ve SES-CD skorları 0 ile 3.ay arasındaki değişim değerleri ile incelenen lökosit, Hgb, trombosit, CRP, B12 vitamini, folik asit değişim değerleri arasındaki ilişkiler anlamlı saptanmaması çalışmaya dâhil edilen hasta sayısının nisbeten az olması, hastaların tedavilerinde kullanılan steroid veya immünsupresif ajanların laboratuvar tetkiklerini değiştirebileceği ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Çalışmamıza Düzce Üniversite hastanesinde takip edilen veya üniversitemize yönlendirilen toplam 41 İBH hastası dahil edilmiş olup hasta sayısı nisbeten azdı. Bir başka kısıtlama ise üniversitemiz 3.basamak hastane olduğundan takip edilen hastalar genellikle orta ve ağır şiddetli İBH hastalarını içermektedir. Sonuç olarak çalışmamız hastalığı daha hafif şiddette hastalık tablosu olan bireyleri içeren farklı İBH kohortlarını temsil etmeyebilir.

Başka bir sınırlama ise, IBD-Disk skorunu etkileyebilecek ve bu çalışmada değerlendirilmemiş olan, komorbiditeler ve dış faktörler (kırsal yaşam, eğitim seviyesi, sedatif ilaç alımı, madde kullanımı, psikiyatrik hastalıklar, eğitim seviyesi, gelir durumu) dahil olmak üzere çok sayıda karıştırıcı faktöre dayanmaktadır. Bu ek faktörlerin IBD-Disk'e etkisini göstermek için yüksek hasta sayısı ile geniş çaplı araştırmalar gerekmektedir.



## 6. SONUÇLAR

ÜK grubunda NHI skorunun 0 ile 3.ay arasındaki değişimi ile IBD-Disk duygu durum, IBD-Disk vücut algısı, IBD-Disk eklem ağrısı alt skorlarının 0 ile 3. Ay arasındaki değişim değerleri arasında negatif anlamlı düzeyde birer ilişki saptandı. ÜK grubunda ile ÜK MES skoru 0 ile 3.ay arasındaki değişimi ile IBD-Disk eklem ağrısı 0 ile 3.ay arasındaki değişim değerleri arasında negatif anlamlı düzeyde bir ilişki saptandı. ÜK grubunda NHI skorunun 0 ile 3.ay arasındaki değişimi ile ÜK MES skoru 0 ile 3.ay arasındaki değişim değerleri arasında pozitif anlamlı düzeyde bir ilişki saptandı. CH grubunda NHI skorunun 0 ile 3.ay arasındaki değişim değerleri ile SES-CD skorunun 0 ile 3.ay arasındaki değişim değerleri arasında pozitif anlamlı düzeyde bir ilişki saptandı. IBD-Disk gibi kendi kendine uygulanan araçlar, yerel sosyo-kültürel hassasiyetlerden ve uygulamalardan etkilendiğinden, IBD-Diskin evrensel uygulaması için farklı popülasyonlarda doğrulama çalışmaları gereklidir. Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirdiğimizde İBD hasta grubunda IBD-Disk skorları ile hastaların endoskopik ve histolojik değerlendirmeleri arasındaki korelasyonu açıklayacak daha geniş örneklemlili, çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Venkateswaran N, Weismiller S, Clarke K. <p>Indeterminate Colitis &ndash; Update on Treatment Options</p>. J Inflamm Res [Internet]. 2021 Nov 30 [cited 2022 Sep 2];14:6383–95. Available from: <https://www.dovepress.com/indeterminate-colitis--update-on-treatment-options-peer-reviewed-fulltext-article-JIR>
2. Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, et al. Opposite evolution in incidence of Crohn’s disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). Gut [Internet]. 2004 Jun [cited 2022 Sep 2];53(6):843–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15138211/>
3. Ghosh S, Louis E, Beaugerie L, Bossuyt P, Bouguen G, Bourreille A, et al. Development of the IBD Disk: A Visual Self-administered Tool for Assessing Disability in Inflammatory Bowel Diseases. Inflamm Bowel Dis [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 Nov 8];23(3):333–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28146002/>
4. Cozzani E, Linder D, Burlando M, Gallo F, Sampogna F, Bruzzone M, et al. PSODisk is a reliable, intuitive instrument for the evaluation of psychological distress, which strongly correlates with DLQI: a preliminary study. Eur J Dermatol [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Nov 8];28(3):332–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29789272/>
5. Sampogna F, Linder D, Romano G v., Gualberti G, Merolla R, di Luzio Papparatti U. Results of the validation study of the Psodisk instrument, and determination of the cut-off scores for varying degrees of impairment. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2022 Nov 8];29(4):725–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25229692/>
6. Linder D, Sampogna F, Torreggiani A, Balato N, Bianchi L, Cassano N, et al. Psodisk, a new visual method for assessing the burden of psoriasis on patients. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2012 Sep [cited 2022 Nov 8];26(9):1163–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21819450/>
7. Peyrin-Biroulet L, Cieza A, Sandborn WJ, Kostanjsek N, Kamm MA, Hibi T, et al. Disability in inflammatory bowel diseases: developing ICF Core Sets for patients with inflammatory bowel diseases based on the International Classification of Functioning, Disability, and Health. Inflamm Bowel Dis [Internet]. 2010 Feb [cited 2022 Nov 8];16(1):15–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19610077/>

8. Peyrin-Biroulet L, Cieza A, Sandborn WJ, Coenen M, Chowers Y, Hibi T, et al. Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health. *Gut* [Internet]. 2012 Feb [cited 2022 Nov 8];61(2):241–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21646246/>
9. Gower-Rousseau C, Sarter H, Savoye G, Tavernier N, Fumery M, Sandborn WJ, et al. Validation of the Inflammatory Bowel Disease Disability Index in a population-based cohort. *Gut* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Nov 8];66(4):588–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26646934/>
10. Sandborn W. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North ...* [Internet]. 2002 Jan 1 [cited 2022 Sep 2]; Available from: [https://www.academia.edu/11567125/Epidemiology\\_of\\_inflammatory\\_bowel\\_disease](https://www.academia.edu/11567125/Epidemiology_of_inflammatory_bowel_disease)
11. Pinchbeck BR, Kirdeikis J, Thomson ABR. Inflammatory bowel disease in northern Alberta. An epidemiologic study. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 1988 [cited 2022 Sep 2];10(5):505–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3263409/>
12. Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis*. 2010;11(3):134–47.
13. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* [Internet]. 2004 [cited 2022 Sep 2];126(6):1504–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15168363/>
14. 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 Jan;43(1):51–7.
15. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr 4;12(4):205–17.
16. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjær M, et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jun;101(6):1274–82.
17. Moum B, Vatn MH, Ekbohm A, Aadland E, Fausa O, Lygren I, et al. Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four counties of southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. *The Inflammatory*

- Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1996 [cited 2022 Sep 2];31(4):362–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8726304/>
18. Loftus E V., Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2002 [cited 2022 Sep 2];31(1):1–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12122726/>
  19. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, De Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;145(5):970–7.
  20. Davis MK. Breastfeeding and chronic disease in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2001 [cited 2022 Sep 3];48(1):125–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11236720/>
  21. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn’s disease. *Gastroenterology*. 2012;142(3):482–9.
  22. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, Ferri C, Cominelli F. Association between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2015 Jul 25 [cited 2022 Sep 3];21(11):2708. Available from: </pmc/articles/PMC4615394/>
  23. Raftery T, A. O’Morain C, O’Sullivan M. Vitamin D: new roles and therapeutic potential in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Metab*. 2012 Oct 11;13(9):1294–302.
  24. Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2022 Sep 3];103(6):1451–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18422819/>
  25. Qiu BS, Vallance BA, Blennerhassett PA, Collins SM. The role of CD4+ lymphocytes in the susceptibility of mice to stress-induced reactivation of experimental colitis. *Nat Med*. 1999 Oct;5(10):1178–82.
  26. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology*. 2019 Sep 1;157(3):647-659.e4.

27. Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(8):855–62.
28. Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, Pandeya N, Watson M, Martin NG, et al. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2002 Dec;51(6):808–13.
29. Beaugerie L, Sokol H. Appendicitis, not appendectomy, is protective against ulcerative colitis, both in the general population and first-degree relatives of patients with IBD. *Gut*. 2010;16(2):356–7.
30. Reddy D, Siegel CA, Sands BE, Kane S. Possible association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jul;101(7):1569–73.
31. Ekblom A, Montgomery SM. Environmental risk factors (excluding tobacco and microorganisms): Critical analysis of old and new hypotheses. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004 Jun;18(3):497–508.
32. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014 Nov 13;109(11):1728–38.
33. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010 Dec;105(12):2687–92.
34. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2014 Mar 12 [cited 2022 Sep 3];15(3):382–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24629344/>
35. Liu JZ, Anderson CA. Genetic studies of Crohn's disease: Past, present and future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(3):373.
36. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Apr 16 [cited 2022 Sep 2];110(4):564–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25803400/>
37. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012 Nov 1;491(7422):119–24.

38. Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Jul;14(7):968–76.
39. Brant SR. Update on the heritability of inflammatory bowel disease: the importance of twin studies. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Sep 3];17(1):1–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20629102/>
40. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001 May 31;411(6837):603–6.
41. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutierrez O, Pons F, Crespo J, et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem*. 2003 Feb 21;278(8):5509–12.
42. Cooney R, Baker J, Brain O, Danis B, Pichulik T, Allan P, et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat Med*. 2010 Jan;16(1):90–7.
43. Travassos LH, Carneiro LAM, Ramjeet M, Hussey S, Kim YG, Magalhes JG, et al. Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry. *Nat Immunol*. 2010 Jan;11(1):55–62.
44. Shaw MH, Kamada N, Warner N, Kim YG, Nuñez G. The ever-expanding function of NOD2: autophagy, viral recognition, and T cell activation. *Trends Immunol*. 2011 Feb;32(2):73–9.
45. Sabbah A, Chang TH, Harnack R, Frohlich V, Tominaga K, Dube PH, et al. Activation of innate immune antiviral responses by Nod2. *Nat Immunol*. 2009;10(10):1073–80.
46. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJP, Mascheretti S, et al. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet*. 2002 May 11;359(9318):1661–5.
47. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJP, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2002 [cited 2022 Sep 8];122(4):867–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11910337/>
48. Hisamatsu T, Suzuki M, Reinecker HC, Nadeau WJ, McCormick BA, Podolsky DK. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 2003 Apr 1;124(4):993–1000.

49. Lala S, Ogura Y, Osborne C, Hor SY, Bromfield A, Davies S, et al. Crohn's disease and the NOD2 gene: A role for paneth cells. *Gastroenterology* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2022 Sep 8];125(1):47–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12851870/>
50. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Jan 7 [cited 2022 Sep 9];20(1):91–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24415861/>
51. 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*. 2006 Dec 1;314(5804):1461–3.
52. Franke A, McGovern DPB, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010;42(12):1118–25.
53. Henckaerts L, Cleynen I, Brinar M, John JM, Van Steen K, Rutgeerts P, et al. Genetic variation in the autophagy gene ULK1 and risk of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jun;17(6):1392–7.
54. Prescott NJ, Dominy KM, Kubo M, Lewis CM, Fisher SA, Redon R, et al. Independent and population-specific association of risk variants at the IRGM locus with Crohn's disease. *Hum Mol Genet*. 2010 Jan 27;19(9):1828–39.
55. Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*. 2009 Aug;58(8):1152–67.
56. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, et al. Genome-wide association study identifies five novel susceptibility loci for Crohn's disease and implicates a role for autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet*. 2007;39(5):596.
57. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, Till A, Teuber M, Huse K, et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet*. 2007 Feb;39(2):207–11.
58. McCarroll SA, Huett A, Kuballa P, Chilewski SD, Landry A, Goyette P, et al. Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease. *Nat Genet*. 2008;40(9):1107–12.
59. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011 Jun 16;474(7351):307–17.

60. KANTARÇEKEN B. İnflamatuar Barsak Hastalıklarında Etiyopatogenez. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology - Special Topics*. 2012;5(3):17–29.
61. Hancock L, Becky J, Geremia A, Cooney R, Cummings F, Pathan S, et al. Clinical and molecular characteristics of isolated colonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(12):1667–77.
62. Manichanh C, Borrueal N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Oct;9(10):599–608.
63. Nagao-Kitamoto H, Kitamoto S, Kuffa P, Kamada N. Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases. *Intest Res*. 2016;14(2):127–38.
64. Andoh A, Sakata S, Koizumi Y, Mitsuyama K, Fujiyama Y, Benno Y. Terminal restriction fragment length polymorphism analysis of the diversity of fecal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Aug;13(8):955–62.
65. Fujimoto T, Imaeda H, Takahashi K, Kasumi E, Bamba S, Fujiyama Y, et al. Decreased abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* in the gut microbiota of Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(4):613–9.
66. Nishino K, Nishida A, Inoue R, Kawada Y, Ohno M, Sakai S, et al. Analysis of endoscopic brush samples identified mucosa-associated dysbiosis in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018 Jan 1;53(1):95–106.
67. Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology*. 2017 Feb 1;152(2):327-339.e4.
68. Takahashi K, Nishida A, Fujimoto T, Fujii M, Shioya M, Imaeda H, et al. Reduced Abundance of Butyrate-Producing Bacteria Species in the Fecal Microbial Community in Crohn's Disease. *Digestion*. 2016 Jan 1;93(1):59–65.
69. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1489–99.
70. Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell* [Internet]. 2015 Jan 29 [cited 2022 Sep 9];160(3):447–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25619688/>
71. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical Journal of Gastroenterology* 2017 11:1. 2017 Dec 29;11(1):1–10.

72. Laukoetter MG, Nava P, Nusrat A. Role of the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008 Jan 21;14(3):401–7.
73. Eksteen B, Liaskou E, Adams DH. Lymphocyte homing and its role in the pathogenesis of IBD. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 Sep 12];14(9):1298–312. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18393377/>
74. Medzhitov R, Janeway C. Innate immunity. Mackay IR, Rosen FS, editors. *N Engl J Med*. 2000 Aug 3;343(5):338–44.
75. Abreu MT, Fukata M, Arditi M. TLR signaling in the gut in health and disease. *J Immunol*. 2005 Apr 15;174(8):4453–60.
76. Marks DJB, Harbord MWN, MacAllister R, Rahman FZ, Young J, Al-Lazikani B, et al. Defective acute inflammation in Crohn’s disease: a clinical investigation. *Lancet*. 2006 Feb 25;367(9511):668–78.
77. Interleukin-2- and interferon-gamma-secreting T cells in normal and diseased human intestinal mucosa - PubMed [Internet]. [cited 2022 Sep 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8436398/>
78. Di Sabatino A, Biancheri P, Rovedatti L, MacDonald TT, Corazza GR. New pathogenic paradigms in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Feb;18(2):368–71.
79. Takatori H, Kanno Y, Watford WT, Tato CM, Weiss G, Ivanov II, et al. Lymphoid tissue inducer-like cells are an innate source of IL-17 and IL-22. *J Exp Med*. 2009 Jan 16;206(1):35–41.
80. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* [Internet]. 2017 Apr 29 [cited 2022 Sep 28];389(10080):1756–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27914657/>
81. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, Hendriksen C, Binder V. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn’s disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1983 [cited 2022 Sep 28];18(7):987–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6610203/>
82. SC T, LJ W. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* [Internet]. 1955 [cited 2022 Sep 28];2(4947):1041–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13260656/>
83. De Rosa FG, Afeltra A, Caccavo D, Leri O, Sinopoli MT, Ferri GM, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. Comparison with other colitides/diarrheal illnesses. *Gastroenterology*. 1991;100(6):157–61.

84. 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.
85. Rao SSC, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 1988;29(3):342–5.
86. ZHENG JJ. Clinical aspects of ulcerative colitis in mainland China. *Chin J Dig Dis*. 2006 May;7(2):71–5.
87. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 Sep 29];6(10):965–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23040452/>
88. Michener WM, Whelan G, Greenstreet RL, Farmer RG. Comparison of the clinical features of Crohn’s disease and ulcerative colitis with onset in childhood or adolescence. *Cleve Clin Q*. 1982;49(1):13–6.
89. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* [Internet]. 2004 Sep [cited 2022 Sep 29];53 Suppl 5(Suppl 5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15306569/>
90. Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 1999 [cited 2022 Sep 29];44(1):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9952216/>
91. Myers KA, Farquhar DRE. The rational clinical examination. Does this patient have clubbing? *JAMA*. 2001 Jul 18;286(3):341–7.
92. Sellin JH, Shah RR. The promise and pitfalls of serologic testing in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2012 Jun [cited 2022 Sep 29];41(2):463–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22500529/>
93. Ayling RM, Kok K. Fecal Calprotectin. *Adv Clin Chem*. 2018 Jan 1;87:161–90.
94. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Sep 21 [cited 2022 Sep 29];24(35):4014–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30254405/>

95. Carter D, Eliakim R. Current role of endoscopy in inflammatory bowel disease diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 29];30(4):370–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24837226/>
96. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2013 Dec 15 [cited 2022 Sep 29];7(12):982–1018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24184171/>
97. Reinisch W, Reinink AR, Higgins PDR. Factors associated with poor outcomes in adults with newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2022 Sep 29];13(4):635–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24887059/>
98. Baldwin M, Genant J, Braver J, Morteale KJ. Part 1: Classic signs in gastrointestinal radiology. *Appl Radiol* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2022 Sep 29];22–7. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/286117783\\_Classic\\_signs\\_in\\_gastrointestinal\\_radiology](https://www.researchgate.net/publication/286117783_Classic_signs_in_gastrointestinal_radiology)
99. Ambrosini R, Barchiesi A, Di Mizio V, Di Terlizzi M, Leo L, Filippone A, et al. Inflammatory chronic disease of the colon: how to image. *Eur J Radiol* [Internet]. 2007 Mar [cited 2022 Sep 29];61(3):442–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17197146/>
100. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2013 [cited 2022 Sep 29];7(7):556–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23583097/>
101. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 [cited 2022 Oct 5];14(9):1245-1255.e8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26829025/>
102. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 [cited 2022 Oct 5];141(4):1194–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21723220/>

103. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2022 Oct 5];148(5):1035-1058.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25747596/>
104. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant R v., et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Sep 10 [cited 2022 Oct 5];110(9):1324–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26303131/>
105. Jharap B, Sandborn WJ, Reinisch W, D’Haens G, Robinson AM, Wang W, et al. Randomised clinical study: discrepancies between patient-reported outcomes and endoscopic appearance in moderate to severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2022 Oct 5];42(9):1082–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26381802/>
106. Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of Oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? evidence from cochrane reviews. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2013 Aug [cited 2022 Oct 5];19(9):2031–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23811638/>
107. Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2010 [cited 2022 Oct 5];16(2):338–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19637362/>
108. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, Falck-Ytter C, Falck-Ytter Y, Cross RK, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Oct 5];156(3):748–64. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508518354076/fulltext>
109. Danese S, Siegel CA, Peyrin-Biroulet L. Review article: integrating budesonide-MMX into treatment algorithms for mild-to-moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2022 Oct 5];39(10):1095–103. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apt.12712>
110. Sandborn WJ, Danese S, D’Haens G, Moro L, Jones R, Bagin R, et al. Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3

- studies. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2022 Oct 5];41(5):409–18. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apt.13076>
111. van Assche G, Manguso F, Zibellini M, Cabriada Nunõ JL, Goldis A, Tkachenko E, et al. Oral prolonged release beclomethasone dipropionate and prednisone in the treatment of active ulcerative colitis: Results from a double-blind, randomized, parallel group study. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2015 May 8 [cited 2022 Oct 5];110(5):708–15. Available from: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2015/05000/Oral\\_Prolonged\\_Release\\_Beclomethasone\\_Dipropionate.18.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2015/05000/Oral_Prolonged_Release_Beclomethasone_Dipropionate.18.aspx)
  112. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American college of gastroenterology, practice parameters committee. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2010 [cited 2022 Oct 5];105(3):501–23. Available from: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2010/03000/Ulcerative\\_Colitis\\_Practice\\_Guidelines\\_in\\_Adults\\_.6.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2010/03000/Ulcerative_Colitis_Practice_Guidelines_in_Adults_.6.aspx)
  113. Sandborn WJ, Bosworth B, Zakko S, Gordon GL, Clemmons DR, Golden PL, et al. Budesonide foam induces remission in patients with mild to moderate ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2022 Oct 5];148(4):740-750.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25644096/>
  114. Naganuma M, Aoyama N, Suzuki Y, Nishino H, Kobayashi K, Hirai F, et al. Twice-daily Budesonide 2-mg Foam Induces Complete Mucosal Healing in Patients with Distal Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Oct 5];10(7):828–36. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/10/7/828/2392058>
  115. Kayal M, Shah S. Ulcerative Colitis: Current and Emerging Treatment Strategies. *Journal of Clinical Medicine* 2020, Vol 9, Page 94 [Internet]. 2019 Dec 30 [cited 2022 Oct 5];9(1):94. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/1/94/htm>
  116. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050516> [Internet]. 2005 Dec 8 [cited 2022 Oct 6];353(23):2462–76. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa050516>
  117. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D’Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to

- severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2022 Oct 6];60(6):780–7. Available from: <https://gut.bmj.com/content/60/6/780>
118. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013 Aug 22 [cited 2022 Oct 6];369(8):699–710. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1215734>
  119. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johans J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Sep 26 [cited 2022 Oct 6];381(13):1201–14. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1900750>
  120. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johans J, et al. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan 1;146(1):85–95.
  121. Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2014 Apr [cited 2022 Oct 6];39(7):660–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24506179/>
  122. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 [cited 2022 Oct 6];146(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24512909/>
  123. Soler D, Chapman T, Yang LL, Wyant T, Egan R, Fedyk ER. The Binding Specificity and Selective Antagonism of Vedolizumab, an Anti- $\alpha 4\beta 7$  Integrin Therapeutic Antibody in Development for Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2022 Oct 6];330(3):864–75. Available from: <https://jpet.aspetjournals.org/content/330/3/864>
  124. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus E v., Danese S, Colombel JF, Törüner M, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Sep 26 [cited 2022 Oct 6];381(13):1215–26. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1905725>

125. Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, Cheng J, Macdonald JK, Khanna R, et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014 Aug 8 [cited 2022 Oct 6];2014(8). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007571.pub2/full>
126. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 Nov 17 [cited 2022 Oct 6];375(20):1946–60. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602773>
127. Hanauer S, Panaccione R, Danese S, Cheifetz A, Reinisch W, Higgins PDR, et al. Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients With Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019 Jan 1;17(1):139–47.
128. Xeljanz, Xeljanz XR (tofacitinib): Drug Safety Communication - Due to an Increased Risk of Blood Clots and Death with Higher Dose | FDA [Internet]. [cited 2022 Oct 6]. Available from: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/xeljanz-xeljanz-xr-tofacitinib-drug-safety-communication-due-increased-risk-blood-clots-and-death>
129. Management of the hospitalized adult patient with severe ulcerative colitis - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Oct 17]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-the-hospitalized-adult-patient-with-severe-ulcerative-colitis>
130. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Oct 17];5(1):103–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17142106/>
131. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2012 [cited 2022 Oct 17];380(9857):1909–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23063316/>
132. Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, Korzenik J, Hodin R, Sands BE. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 [cited

2022 Oct 17];134(3). Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18242604/>

133. Bohl JL, Sobba K. Indications and Options for Surgery in Ulcerative Colitis. *Surgical Clinics of NA* [Internet]. 2015 [cited 2022 Oct 17];95:1211–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2015.07.003>
134. Ross H, Steele SR, Varma M, Dykes S, Cima R, Buie WD, et al. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2022 Oct 17];57(1):5–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24316941/>
135. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale—Update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003 Feb 1;124(2):544–60.
136. Adenocarcinoma in strictures of ulcerative colitis without antecedent dysplasia by colonoscopy - PubMed [Internet]. [cited 2022 Oct 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8273779/>
137. Munie S, Hyman N, Osler T. Fate of the rectal stump after subtotal colectomy for ulcerative colitis in the era of ileal pouch-anal anastomosis. *JAMA Surg* [Internet]. 2013 May [cited 2022 Oct 17];148(5):408–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23677401/>
138. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2010 [cited 2022 Oct 18];138(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20141809/>
139. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Nov 3 [cited 2022 Oct 18];365(18):1713–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22047562/>
140. *Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology* (2nd Ed.) – Appleton McGraw-Hill LANGE | Friedman S.L., McQuaid K.R., Grendell J.H., (Eds.), (2003) | download [Internet]. [cited 2022 Oct 18]. Available from: <https://ps.book.as/book/3483980/1e7f44>
141. de Dombal FT, Watts JMK, Watkinson G, Goligher JC. Local Complications of Ulcerative Colitis: Stricture, Pseudopolyposis, and Carcinoma of Colon and Rectum. *Br Med J* [Internet]. 1966 Jun 6 [cited 2022 Oct 18];1(5501):1442. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1844640/>

142. Robert JH, Sachar DB, Aufses AH, Greenstein AJ. Management of severe hemorrhage in ulcerative colitis. *Am J Surg* [Internet]. 1990 [cited 2022 Oct 18];159(6):550–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2349980/>
143. Lutgens MWMD, van Oijen MGH, van der Heijden GJMG, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2013 [cited 2022 Oct 18];19(4):789–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23448792/>
144. Cancer risk in ulcerative colitis: why are results in the literature so varied? - PubMed [Internet]. [cited 2022 Oct 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7389179/>
145. Devroede GJ, Taylor WF, Sauer WG, Jackman RJ, Stickler GB. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. *N Engl J Med* [Internet]. 1971 Jul [cited 2022 Oct 18];285(1):17–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5089367/>
146. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 [cited 2022 Oct 18];143(2):390-399.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22584081/>
147. Ariyaratnam J, Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2022 Oct 18];109(2):163–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24419479/>
148. Allegretti JR, Barnes EL, Cameron A. Are patients with inflammatory bowel disease on chronic immunosuppressive therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2015 Mar 3 [cited 2022 Oct 18];21(5):1089–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25895005/>
149. Lees CW, Critchley J, Chee N, Beez T, Gailer RE, Williams AR, et al. Lack of association between cervical dysplasia and IBD: a large case-control study. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2009 [cited 2022 Oct 18];15(11):1621–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19618462/>
150. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Kane S v. ACG Clinical Guideline: Preventive Care in Inflammatory Bowel Disease. *Am J*

- Gastroenterol [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Oct 18];112(2):241–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28071656/>
151. Singh S, Nagpal SJS, Murad MH, Yadav S, Kane S v., Pardi DS, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2022 Oct 18];12(2):210–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23644389/>
  152. Wu S, He C, Tang TY, Li YQ. A review on co-existent Epstein-Barr virus-induced complications in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Oct 18];31(9):1085–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31205127/>
  153. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Oct 18];106(1):110–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20808297/>
  154. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Oct 18];94(7):1357–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31272578/>
  155. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2001 Apr [cited 2022 Oct 18];96(4):1116–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11316157/>
  156. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1741–55.
  157. Cheifetz AS. Management of active Crohn disease. *JAMA* [Internet]. 2013 May 22 [cited 2022 Oct 18];309(20):2150–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23695484/>
  158. Oberhuber G, Puspok A, Oesterreicher C, Novacek G, Zauner C, Burghuber M, et al. Focally enhanced gastritis: A frequent type of gastritis in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* [Internet]. 1997 [cited 2022 Oct 18];112(3):698–706. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9041230/>
  159. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis.

- Gastroenterology [Internet]. 1985 [cited 2022 Oct 18];88(6):1818–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3922845/>
160. Epidemiology of inflammatory bowel disease and overview of pathogenesis - PubMed [Internet]. [cited 2022 Oct 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19385381/>
  161. DEMİREL U, BAHÇECİOĞLU İH. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Klinik Özellikler. Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology - Special Topics [Internet]. 2012 [cited 2022 Oct 18];5(3):30–4. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-inflamatuvar-barsak-hastaliklarinda-klinik-ozellikler-64029.html>
  162. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Oct 19];6(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32242028/>
  163. Makowiec F, Jehle EC, Becker HD, Starlinger M. Perianal abscess in Crohn's disease. Dis Colon Rectum [Internet]. 1997 Apr [cited 2022 Oct 19];40(4):443–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9106694/>
  164. Lichtenstein GR, Loftus E v., Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Oct 19];113(4):481–517. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29610508/>
  165. Tonolini M, Villa C, Campari A, Ravelli A, Bianco R, Cornalba G. Common and unusual urogenital Crohn's disease complications: spectrum of cross-sectional imaging findings. Abdom Imaging [Internet]. 2013 Feb [cited 2022 Oct 19];38(1):32–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22456714/>
  166. Heliö T, Halme L, Lappalainen M, Fodstad H, Paavola-Sakki P, Turunen U, et al. CARD15/NOD2 gene variants are associated with familiarly occurring and complicated forms of Crohn's disease. Gut [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2022 Oct 19];52(4):558–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12631669/>
  167. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Mayo Clin Proc [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Oct 19];92(7):1088–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28601423/>
  168. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. J

- Crohns Colitis [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2022 Oct 20];7(10):827–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23870728/>
169. HASAN YAZICI,VEDAT HAMURYUDAN, A. SONSUZ HK. İnflamatuvar Barsak Hastalığı. 2005. 819–827 p.
  170. Giaffer MH, Clark A, Holdsworth CD. Antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* in patients with Crohn's disease and their possible pathogenic importance. *Gut* [Internet]. 1992 [cited 2022 Oct 20];33(8):1071. Available from: </pmc/articles/PMC1379444/?report=abstract>
  171. Pithawa A. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology, diagnosis, management. *Med J Armed Forces India* [Internet]. 2007 Apr [cited 2022 Oct 20];63(2):205. Available from: </pmc/articles/PMC4925355/>
  172. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Jun 10 [cited 2022 Oct 20];110(6):802–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25964225/>
  173. Friedman S, Marion JF, Scherl E, Rubin PH, Present DH. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2001 [cited 2022 Oct 20];7(1):8–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11233666/>
  174. Mitsuyama K, Niwa M, Takedatsu H, Yamasaki H, Kuwaki K, Yoshioka S, et al. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Jan 21 [cited 2022 Oct 20];22(3):1304–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811667/>
  175. Hilmi I, Kobayashi T. Capsule endoscopy in inflammatory bowel disease: when and how. *Intest Res* [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 20];18(3):265. Available from: </pmc/articles/PMC7385570/>
  176. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jan 1;11(1):3–25.

177. Hara AK, Swartz PG. CT enterography of Crohn's disease. *Abdom Imaging* [Internet]. 2009 Jun [cited 2022 Oct 20];34(3):289–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18649092/>
178. Thoeni RF, Cello JP. CT imaging of colitis. *Radiology* [Internet]. 2006 Sep [cited 2022 Oct 20];240(3):623–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16926320/>
179. Hommes DW, van Deventer SJH. Endoscopy in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1561–73.
180. Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, Vermeire S, Glover SC, Rimola J, et al. Endoscopic, Radiologic, and Histologic Healing With Vedolizumab in Patients With Active Crohn's Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 May 10];157(4):1007-1018.e7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31279871/>
181. Pous-Serrano S, Frasson M, Pàmies-Guilabert J, Rudenko P, Puchades-Román I, Beltrán B, et al. Use of magnetic resonance index of activity (MaRIA) in the preoperative assessment of small bowel Crohn's disease. *Cir Esp* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 May 10];97(10):582–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31585676/>
182. Minordi LM, Larosa L, Belmonte G, Scaldaferrri F, Poscia A, Gasbarrini A, et al. Crohn's disease activity before and after medical therapy evaluated by MaRIA score and others parameters in MR Enterography. *Clin Imaging* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 May 10];62:1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32014620/>
183. Rimola J, Ordás I, Rodríguez S, García-Bosch O, Aceituno M, Llach J, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2011 Aug [cited 2023 May 10];17(8):1759–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21744431/>
184. Qin G, Tu J, Liu L, Luo L, Wu J, Tao L, et al. Serum Albumin and C-Reactive Protein/Albumin Ratio Are Useful Biomarkers of Crohn's Disease Activity. *Med Sci Monit* [Internet]. 2016 Nov 16 [cited 2022 Oct 25];22:4393–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27848931/>
185. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study - PubMed [Internet]. [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1248701/>

186. Negreanu L, Voiosu T, State M, Voiosu A, Bengus A, Mateescu BR. Endoscopy in inflammatory bowel disease: from guidelines to real life. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Oct 26];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31384307/>
187. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, Inadomi JM, Hanauer SB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- $\alpha$  biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2013 [cited 2022 Oct 26];145(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24267475/>
188. Chan G, Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopic assessment of inflammatory bowel disease: colonoscopy/esophagogastroduodenoscopy. *undefined*. 2012 Jun;41(2):271–90.
189. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Acosta MB de, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Oct 26];10(3):239–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26614685/>
190. Siffledeen JS, Siminoski K, Jen H, Fedorak RN. Vertebral fractures and role of low bone mineral density in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2022 Oct 26];5(6):721–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17482522/>
191. Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2008 Jan 21 [cited 2022 Oct 26];14(3):354–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18200659/>
192. Dubois-Camacho K, Ottum PA, Franco-Muñoz D, de La Fuente M, Torres-Riquelme A, Díaz-Jiménez D, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Sep 28 [cited 2022 Oct 26];23(36):6628–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29085208/>
193. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Inadomi J, Baroni D, Bernstein D, et al. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2009 Feb [cited 2022 Oct 26];104(2):465–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19174807/>

194. Argüelles-Arias F, Castro-Laria L, Lobatón T, Aguas-Peris M, Rojas-Feria M, Barreiro-De Acosta M, et al. Characteristics and treatment of pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2013 Oct [cited 2022 Oct 26];58(10):2949–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23828140/>
195. Singh S, Nguyen GC. Management of Crohn's Disease After Surgical Resection. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Oct 26];46(3):563–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28838415/>
196. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *The Lancet* [Internet]. 2012 Nov 3 [cited 2022 Oct 26];380(9853):1590–605. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673612600269/fulltext>
197. S. F. *Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. 2 nd ed. Friedman SL, editor. 2003. 111–5 p.
198. Platell C, Mackay J, Collopy B, Fink R, Ryan P, Woods R. Anal pathology in patients with Crohn's disease. *Aust N Z J Surg* [Internet]. 1996 [cited 2022 Oct 26];66(1):5–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8629983/>
199. Limketkai BN, Parian AM, Shah ND, Colombel JF. Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Oct 26];22(5):1209–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26818425/>
200. Rodríguez-Reyna TS, Martínez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG* [Internet]. 2009 Nov 11 [cited 2022 Oct 26];15(44):5517. Available from: [/pmc/articles/PMC2785053/](http://pmc/articles/PMC2785053/)
201. Bourikas LA, Papadakis KA. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2009 [cited 2022 Oct 26];15(12):1915–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19408334/>
202. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: Clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* [Internet]. 2002 [cited 2022 Oct 26];123(3):714–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12198697/>

203. Entry - #266600 - INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (CROHN DISEASE) 1; IBD1 - OMIM [Internet]. [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://www.omim.org/entry/266600?search=kirsner&highlight=kirsner>
204. Yilmaz S, Aydemir E, Maden A, Unsal B. The prevalence of ocular involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2007 Sep [cited 2022 Oct 26];22(9):1027–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17262200/>
205. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2004 Mar [cited 2022 Oct 26];10(2):135–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15168814/>
206. DEMİREL U, BAHÇECİOĞLU İH. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Klinik Özellikler. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology - Special Topics* [Internet]. 2012 [cited 2022 Oct 26];5(3):30–4. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-inflamatuvar-barsak-hastaliklarinda-klinik-ozellikler-64029.html>
207. Inflammatory bowel disease and PSC.
208. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2010 Sep [cited 2022 Oct 26];16(9):1598–619. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20198712/>
209. Oikonomou K, Kapsoritakis A, Eleftheriadis T, Stefanidis I, Potamianos S. Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2011 Apr [cited 2022 Oct 26];17(4):1034–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20842645/>
210. Ghishan FK, Kiela PR. Advances in the understanding of mineral and bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2022 Oct 26];300(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21088237/>
211. Extradigestive manifestations of IBD in pediatrics - PubMed [Internet]. [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19530508/>
212. Oikonomou K, Kapsoritakis A, Eleftheriadis T, Stefanidis I, Potamianos S. Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2011 Apr [cited 2022 Oct 26];17(4):1034–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20842645/>

213. The lung in inflammatory bowel disease - PubMed [Internet]. [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8502168/>
214. Clinical evolution in an outpatient series with indeterminate colitis - [PDF Document] [Internet]. [cited 2022 Nov 1]. Available from: <https://vdocuments.mx/clinical-evolution-in-an-outpatient-series-with-indeterminate-colitis.html?page=1>
215. Mansoor E, Jin-Dominguez F, Cheema T, Saleh MA, Regueiro M, Katz J, et al. 2022 Epidemiology of Indeterminate Colitis in the United States Between 2014 and 2019: A Population-Based National Study. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2019 Oct [cited 2022 Nov 1];114(1):S1594–S1594. Available from: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2019/10001/2922\\_Epidemiology\\_of\\_Indeterminate\\_Colitis\\_in\\_the.2923.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2019/10001/2922_Epidemiology_of_Indeterminate_Colitis_in_the.2923.aspx)
216. Venkateswaran N, Weismiller S, Clarke K. Indeterminate Colitis - Update on Treatment Options. *J Inflamm Res* [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 1];14:6383–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34876831/>
217. Rudolph WG, Sonja SM, McAuliffe TL, Goode ET, Petras RE, Galandiuk S. Indeterminate colitis: the real story. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2022 Nov 1];45(11):1528–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12432302/>
218. Geboes K, de Hertogh G. Indeterminate Colitis. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2022 Nov 1];9(5):324–31. Available from: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/9/5/324/4718319>
219. Vester-Andersen MK, Prosberg M v., Vind I, Andersson M, Jess T, Bendtsen F. Low Risk of Unemployment, Sick Leave, and Work Disability Among Patients with Inflammatory Bowel Disease: A 7-year Follow-up Study of a Danish Inception Cohort. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2015 Jul 20 [cited 2022 Nov 8];21(10):2296–303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26164663/>
220. Tew GA, Jones K, Mikocka-Walus A. Physical Activity Habits, Limitations, and Predictors in People with Inflammatory Bowel Disease: A Large Cross-sectional Online Survey. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Nov 8];22(12):2933–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27824653/>
221. McDermott E, Mullen G, Moloney J, Keegan D, Byrne K, Doherty GA, et al. Body image dissatisfaction: clinical features, and psychosocial disability in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2015 [cited 2022

- Nov 8];21(2):353–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25569732/>
222. Chan W, Shim HH, Lim MS, Sawadjaan FLB, Isaac SP, Chuah SW, et al. Symptoms of anxiety and depression are independently associated with inflammatory bowel disease-related disability. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Nov 8];49(12):1314–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28882540/>
  223. Peyrin-Biroulet L. What is the patient’s perspective: How important are patient-reported outcomes, quality of life and disability? *Dig Dis* [Internet]. 2010 Oct [cited 2022 Nov 8];28(3):463–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20926873/>
  224. Le Berre C, Flamant M, Bouguen G, Siproudhis L, Dewitte M, Dib N, et al. VALIDation of the IBD-Disk Instrument for Assessing Disability in Inflammatory Bowel Diseases in a French Cohort: The VALIDate Study. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Nov 8];14(11):1512–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32417910/>
  225. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: special situations. *Gut* [Internet]. 2006 Mar [cited 2022 Oct 20];55 Suppl 1(Suppl 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16481630/>
  226. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* [Internet]. 2007 Jul 26 [cited 2023 Jun 19];448(7152):427–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17653185/>
  227. Bessissow T, Lemmens B, Ferrante M, Bisschops R, Van Steen K, Geboes K, et al. Prognostic value of serologic and histologic markers on clinical relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2023 Jun 19];107(11):1684–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23147523/>
  228. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut* [Internet]. 1991 [cited 2023 Jun 19];32(2):174–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1864537/>
  229. Bryant R V., Burger DC, Delo J, Walsh AJ, Thomas S, Von Herbay A, et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut* [Internet]. 2015 May 18 [cited 2023 Jun 19];65(3):408–14. Available from: <https://europepmc.org/article/med/25986946>

230. Marchal-Bressenot A, Salleron J, Boulagnon-Rombi C, Bastien C, Cahn V, Cadiot G, et al. Development and validation of the Nancy histological index for UC. *Gut* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Jun 19];66(1):43–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26464414/>
231. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jun 7];142(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22001864/>
232. Cosnes J, Gowerrousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 [cited 2023 Jun 7];140(6):1785-1794.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21530745/>
233. Lakatos PL, Vegh Z, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, et al. Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2013 Mar [cited 2023 Jun 8];19(5):1010–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23399739/>
234. Ng SC, Tang W, Leong RW. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jun 8];64:1063–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307410>
235. Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK, Barros L, Magro F, Pedersen N, et al. Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort-An Epi-IBD Study. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Jun 8];13(2):198–208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30289522/>
236. Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V, et al. Natural disease course of Crohn’s disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 Jun 8];68(3):423–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29363534/>
237. Calkins BM, Mendeloff AI. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Epidemiol Rev* [Internet]. 1986 [cited 2023 Jun 8];8(1):60–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3533585/>
238. Landau DA, Goldberg A, Levi Z, Levy Y, Niv Y, Bar-Dayyan Y. The prevalence of gastrointestinal diseases in Israeli adolescents and its association

- with body mass index, gender, and Jewish ethnicity. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2023 Jun 8];42(8):903–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18645527/>
239. Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Liotta S, Di Carlo V. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clinical Nutrition* [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2023 Jun 8];21(1):51–7. Available from: <http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261561401905035/fulltext>
  240. Lynn AM, Harmsen WS, Tremaine WJ, Loftus E V. Su1872 - Trends in the Prevalence of Overweight and Obesity at the Time of Inflammatory Bowel Disease Diagnosis: A Population-Based Study. 2018;
  241. Nic Suibhne T, Raftery TC, McMahon O, Walsh C, O'Morain C, O'Sullivan M. High prevalence of overweight and obesity in adults with Crohn's disease: Associations with disease and lifestyle factors. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2023 Jun 8];7(7):e241–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.009>
  242. Pavelock N, Masood U, Minchenberg S, Heisig D. Effects of obesity on the course of inflammatory bowel disease. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* [Internet]. 2019 Jan 2 [cited 2023 Jun 17];32(1):14–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30956572/>
  243. Bernstein CN, Nugent Z, Shaffer S, Singh H, Marrie RA. Comorbidity before and after a diagnosis of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Jun 8];54(5):637–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34156724/>
  244. Kirchgessner J, Beaugerie L, Carrat F, Andersen NN, Jess T, Schwarzinger M, et al. Increased risk of acute arterial events in young patients and severely active IBD: a nationwide French cohort study. *Gut* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Jun 8];67(7):1261–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28647686/>
  245. Singh A, Gupta YK, Dhaliwal AS, Kahlon BK, Bansal V, Mahajan R, et al. Inflammatory bowel disease (IBD)-disk accurately predicts the daily life burden and parallels disease activity in patients with IBD. *Intest Res* [Internet]. 2022 Oct 17 [cited 2023 Jun 16]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36245342/>
  246. Tadbiri S, Nachury M, Bouhnik Y, Serrero M, Hébuterne X, Roblin X, et al. The IBD-disk Is a Reliable Tool to Assess the Daily-life Burden of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2021 May 4

[cited 2023 Jun 15];15(5):766–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33246337/>

247. Acarturk G, Acay A, Demir K, Ahsen A, Yuksel S. CLINICAL STUDY Neutrophil-to-lymphocyte ratio in infl ammatory bowel disease-As a new predictor of disease severity. Science Citation Index Expanded and in Journal Citation Reports/Science Edition Bratisl Lek Listy [Internet]. 2015 [cited 2023 Jul 4];116(4). Available from: [www.elis.sk](http://www.elis.sk).
248. Xu M, Cen M, Chen X, Chen H, Liu X, Cao Q. Correlation between Serological Biomarkers and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. 2019;
249. Verstockt B, Pouillon L, Ballaux F, Jorissen C, Hoefkens E, Lembrechts N, et al. Patient reported outcomes and disability are associated with histological disease activity in patients with ulcerative colitis: results from the APOLLO study. J Crohns Colitis [Internet]. 2023 Jan 27 [cited 2023 Jun 16]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36708189/>
250. Garrido I, Lopes S, Dias CC, Macedo G. IBD-disk - a new tool for assessing disability in inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis [Internet]. 2023 Apr 8 [cited 2023 Jul 4];55(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37037765/>
251. Katsoula A, Axiaris G, Mpitouli A, Palatianou M, Christidou A, Dimitriadis N, et al. The Inflammatory Bowel Disease-Disk Tool for Assessing Disability in Inflammatory Bowel Disease Patients: Validation of the Greek Version. J Clin Med [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2023 Jul 4];12(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37109360/>
252. Demir AK, Demirtas A, Kaya SU, Tastan I, Butun I, Sagcan M, et al. The relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and disease activity in patients with ulcerative colitis. Kaohsiung Journal of Medical Sciences. 2015 Nov 1;31(11):585–90.
253. Gao SQ, Huang LD, Dai RJ, Chen DD, Hu WJ, Shan YF. Original Article Neutrophil-lymphocyte ratio: a controversial marker in predicting Crohn’s disease severity. Int J Clin Exp Pathol [Internet]. 2015 [cited 2023 Jul 5];8(11):14779–85. Available from: [www.ijcep.com/](http://www.ijcep.com/)