

# BÖLÜM 13

## ÜLSERATİF KOLİT

Ümit KARABULUT<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Ülseratif kolit, kolonun mukozal tabakasına sınırlı, iyileşme ve alevlenme ataklarıyla seyredabilen, kronik inflamatuvar bir barsak hastalığıdır. Hastaların büyük kısmında rektum tutulumu mevcuttur ve tutulum sıklıkla rektumdan başlayıp kolonun proksimal kısımlarına doğru ilerler. Hastalığın, tutulumuna göre rektum ile sigmoid kolona sınırlı distal tip, splenik fleksuraya uzanım gösteren sol tutulumlu tip ve tüm kolonun tutulduğu pankolit olmak üzere üç tipi vardır (1,2).

### Etyopatogenez

Ülseratif kolit hastalığının spesifik bir nedeni bilinmemektedir. Hastalığın gelişiminde genetik olarak duyarlı bir kişilerde; immunolojik ve çevresel faktörlerle tetiklenen inflamasyonun barsakta oluşturduğu hasar sonucu geliştiği öne sürülür (2).

### Genetik faktörler:

Ülseratif kolit hastalarının birinci derece akrabalarında hastalık olma olasılığı % 5.7 – 15.5 olarak saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda HLA-B52, HLA-B35, HLA-B27, HLA-B5, HLA-DR1 ve HLA-DR2 alellerinin hastalıkla ilişkileri bulunmuştur (3,4).

### Çevresel faktörler:

Ülseratif kolit sigara kullanmayanlarda, kullananlara göre 2-6 kat daha fazla gözlenir. Barsak mikrobiyotasını değiştiren; antibiyotik tedavisi, probiyotik kullanımı, ileal diversiyon ile bağırsak pasajının dışarı alınması gibi operasyonların intestinal inflamasyonu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Apendektomi ameliyatının, ülseratif kolitte koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar vardır (5).

### İmmunolojik faktörler:

Ülseratif kolit genetik predispozisyonunda lamina propriadaki aktive olmuş CD4 T hücrelerinin inflamatuvar sitokin salgıladığı yeni inflamatuvar yollar ortaya

---

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, drumitkarabulut@gmail.com

çıkır. Hastalık patogeneğinde aktifleşen Th2, Th9, Th17 hücreler gösterilmiştir. Th2: IL5, IL-6, IL-13 ve TNF; Th9: IL-9; Th17: IL-17A, IL-17E, IL-21 ve IL-22 üretmesi ile hastalık patogeneğinde rol oynar (5).

### **Epidemiyoloji**

İnflamatuvar barsak hastalıklarının dünya çapında en yüksek insidansı ve prevalansı Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da görülmektedir ve batılılaşmış bir çevre ve yaşam tarzı ile yakından bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Ülseratif kolit, yılda 100.000 kişi başına 9 ila 20 vaka insidansına sahiptir. Prevalansı, yılda 100.000 kişi başına 156 ila 291 vakadır. Crohn hastalığı ile karşılaştırıldığında, ülseratif kolit yetişkinlerde daha fazla görülür. Hastalığın 15-30 yaşlar arası ve 50-70 yaşlar arasında olmak üzere iki pikli insidans paterni vardır. Bazı araştırmalar hastalığın erkeklerde daha sık izlendiğini gösterse de çoğu çalışmada hastalığın erkek ve kadınlarda eşit izlendiği belirtilmiştir (4).

### **Histopatoloji**

Ülseratif kolit, sadece kolon tutulumu olan, kolonun mukozal tabakasına sınırlı, sıklıkla rektumu tutan ve proksimale yayılan bir hastalıktır. Mukozal tutulum kesintisiz olup crohn hastalığından farklı olarak atlamalı tutulum göstermez. Hastaların yaklaşık %40-50'sinde rektum ve rektosigmoid bölgede, %30-40'ında sigmoid kolonun proksimalinde tutulum, %20'sinde de total kolon tutulumu görülür. Tüm kolon tutulduğu %10-20 hastada Backwash ileit denilen inflamasyonun terminal ileumun yaklaşık 2 cm'lik kısmına kadar yayılımı görülebilir. Ülseratif kolitin makroskopik patolojik bulguları; hafif inflamasyonda mukoza eritemli olup zımpara kağıdı gibi ince granüler yüzeye sahiptir, daha şiddetli hastalıkta mukoza hemorajik, ödemli ve ülserlidir. Epitelyal rejenerasyonun bir işareti olarak, inflamatuvar polipler oluşabilir.

Ülseratif kolitin mikroskopik patoloji bulguları olarak kolonda kript distorsiyonu, kript sayısında azalma olabilir. Mukozal vasküler konjesyona bağlı ödem, fokal hemoraji, nötrofil, lenfosit, plazma hücre ve makrofajları içeren inflamatuvar bir hücre infiltrasyonu bulunabilir. Nötrofiller özellikle kriptlerde epiteli invaze ederek kriptide ve kript apselerine neden olabilir (6,7).

### **Klinik**

Ülseratif kolitte temel semptom mukuslu veya mukussuz kanlı ishaldir. Hastalığın tutulumuna ve ciddiyetine bağlı olarak, karın ağrısı, tenesmus, halsizlik, kilo kaybı ve ateş görülebilir. Hastalıkta spontan remisyon dönemleri ve nöksler yaşanabilir. Tipik olarak ülseratif koliti alevlendiren faktörler arasında sigarayı bırakma ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı yer alır.

Ülseratif kolitli hastaların %10 ila %30'unda da bulunan bazı ekstraintestinal bulgular ortaya çıkabilir. Hastalık aktivitesi ile ilişkili ekstraintestinal bulgular arasında episklerit, sklerit ve üveit, periferik artropatiler, eritema nodozum ve pi-yoderma gangrenozum yer alır. Hastalık aktivitesinden bağımsız ekstraintestinal bulgular arasında aksiyal artropatiler, sakroileit, primer sklerozan kolanjit ve ankilozan spondilit yer alır (8,9).

## TANI

Ülseratif kolit tanısı dört haftadan uzun süren kronik ishal varlığında endoskopi-de aktif inflamasyonun varlığı ve biyopside kronik değişiklikleri göstermesiyle ko-yulur. Bu özellikler ülseratif kolit için spesifik değildir, bu yüzden tanı konulması için hastanın öykü, klinik semptom değerlendirilmesi, fizik muayene, biyokim-yasal testler, gaita tetkikleri ve endoskopide elde edilen kolon biyopsileri ile diğer kolit nedenlerinin dışlanması gerekir (10). Hastalığın aktivitesini belirlemede tru-love ve witts aktivite indeksi kullanılır (Tablo 1). Bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans, ultrasonografi gibi radyolojik incelemeler de tanıda kullanılabilir.

Tablo 1. Truelove ve witts aktivite indeksi			
	Hafif	Orta	Ağır
Defekasyon sıklığı	<4	>6	>10
Kanlı dışkılama	Seyrek	Sıklıkla	Sürekli
Ateş(°C)	Normal	>37,5	>37,5
Nabız	Normal	>90	>90
Hemogloblin	Normal	Normalin %75'inden az	Transfüzyon ihti-yacı var
Sedimentasyon(mm/saat)	<30	>30	>30

## ÖYKÜ

Kolitin diğer nedenlerinin dışlanması için amibiazis gibi endemik parazit enfek-siyonlarının olduğu bölgelere seyahat edip etmediği sorgulanmalıdır, clostridium difficile açısından antibiyotik kullanımı, neisseria gonore ve HSV proktiti açınsın-dan riskli cinsel ilişki öyküsü sorgulanmalıdır. Abdominal veya pelvik radyasyon ve NSAİ kullanımı da kolitle ilişkili olabileceği için anamnezde sorgulanması ge-rekir.

## Laboratuvar

Laboratuvar değerlendirmesinde, özellikle akut alevlenme sırasında, genellikle inflamatuvar faktörlerde (ESR, CRP, lökositöz) bir artış ortaya çıkar. Hastalığın

evresinden bağımsız olarak, ülseratif kolit hastalarının %60 ila %70'i perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikorlar (P-ANCA) için pozitifdir. P-ANCA'ya ek olarak, hem Crohn hastalığında hem de ülseratif kolitte anti-saccharomyces cerevisiae antikorları (ASCA) bulunur, ancak Crohn hastalığında daha yaygındır. Karsinoembriyonik antijen (CEA) testi, daha yüksek seviyeler alevlenmeyi gösterebileceğinden ülseratif kolitte de yardımcı olabilir (11). Fekal kalprotektin testi, barsakta artan nötrofillerle ilişkili olup, spesifik olmamasına rağmen, ülseratif kolit tanısında kullanılır (12).

### **Kolonoskopi ve patoloji**

Kolonoskopi bulguları spesifik değildir ancak diğer kolitlerden ayırmak ve kronik inflamasyonu göstermek açısından yapılması gereklidir. Kolonoskopide eritem, vasküler ağ kaybı, granularite, frajilite, ülserler gözlenebilir. Biyopside kriptit, kript abseleri, paneth hücre metaplazisi gözlenebilir. Lamina propriada selülarite artışı, bazal plazmositozis, bazal lenfoid agregatlar saptanabilir (13,14)

### **RADYOLOJİ**

Ülseratif kolit tanısında endoskopik değerlendirme daha ön planda olmasına rağmen, radyolojik görüntülemeler ayırıcı tanıda, komplikasyonların yönetiminde ve hastalık yaygınlığı belirlenmesinde kullanılmaktadır (15). Ultrasonografi (USG), baryumlu lavman incelemeleri, bilgisayarlı tomografi (BT), BT enterografi, BT enteroklizis, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), MRG enterografi ve enteroklizis, endoskopik USG, barsak duvarı kalınlığının değerlendirilmesinde, fistül, abse ve sıvı koleksiyonlarının tespit edilmesinde yararlıdır. Şiddetli hastalıkta, özellikle toksik megakolon şüphesi varsa ayakta direkt batın grafisi mutlaka çekilmelidir.

### **Ayırıcı tanı**

Ülseratif kolit hastalığının ayırıcı tanısında kronik ishale neden olan diğer hastalıklar düşünülmelidir.

- Crohn hastalığı: Kolonu tutan Crohn hastalığı ülseratif kolit ile benzer klinik görünümüne sahip olabilir. Crohn hastalığı, orofarinksten perianal bölgeye kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesinde yamasal ve transmural inflamasyonun görüldüğü kronik bir hastalıktır (16).
- Enfeksiyöz kolit: Shigella, Yersinia, E.coli O157:H7, Campylobacter ve amip enfeksiyonlarında da ülseratif kolitteki gibi kanlı diyare, kramplar olabilir. Ayırıcı tanıda doku kültürleri, gaita tahlilleri ve doku biyopsileri kullanılır. İnflamatuvar bağırsak hastalığının akut alevlenmesinde antibiyotik kullanımı

varsa psödomembranöz enterokolit açısından clostridium difficile toksini bakılmalıdır. İmmün yetmezliği olan hastalarda ayırıcı tanıda cytomegalovirüs koliti düşünülmelidir.

- Radyasyon koliti: Radyasyon kolitinde rektum ve sigmoid kolonda ülseratif kolite benzer bulgular görülebilir. Radyasyon koliti pelvik veya abdominal radyasyon maruziyetinden haftalar veya yıllar sonra ortaya çıkar ve biyopside eozinofilik infiltratlar, fibrozis ve kapiller telenjektaziler saptanır.
- Diversiyon kolit: Gaita akımının olmadığı kolon segmentlerinde gelişen inflamatuvar süreçtir. Klinikte rektumdan mukuslu ve kanlı akıntı, endoskopisinde eritem, granülarite ve ülserasyon, histolojide ise belirgin lenfoid hiperplazisi görülmesidir.
- Soliter rektal ülser sendromu: Karın ağrısı, kabızlık, tenezm, perineal ağrı semptomlarıyla karşımıza çıkar. Patolojide, kalınlaşmış mukozal tabaka ve kript distorsiyonu izlenebilir.
- Graft versus host hastalığı (GVHD): Kronik diyare nedenidir ve kök hücre nakli sonrası gelişir. Kolonoskopide ülseratif kolitten ayrılamaz ancak biyopside kript nekrozu izlenir.
- İlaç ilişkili kolit: NSAİİ, retinoik asit, mikofenolat ve ipilimumab gibi ilaçlar kronik ishal ve kanamaya neden olabilir. Patolojide nonspesifik mukozal inflamasyon izlenebilir (17).

### **Komplikasyonlar**

Ülseratif kolit, remisyon ve relaps dönemleri olan yaşam boyu süren bir hastalıktır. Ülseratif kolitten muzdarip hastalarda aşağıdaki komplikasyonlar ortaya çıkabilir:

- Massif kanama
- Fulminan kolit
- Toksik megaolon
- Perforasyon
- Pelvik apse
- Enterokutan fistüller
- Poş prolapsusu, poşit
- Striktür
- Displazi
- Kolon/rektum kanseri
- İnkontinans
- Cinsel işlev bozukluğu

Hastalık yayılımı ve süresi kolorektal kanser için önemli iki risk faktörüdür. Ekstensif kolitli hastalarda kanser riski semptomların başlamasından 8-10 yıl sonra artmaya başlar. Bu hastalara 1-3 yılda bir kez kolonoskopik tarama yapılmalıdır (18).

## TEDAVİ

Ülseratif kolitli hastalar için tedavi seçimi, hastalığın yaygınlığına ve ciddiyetine bağlıdır. Tanıdan sonraki ilk on yıldaki prognoz genellikle genellikle iyidir ve çoğu hasta remisyona girer (19). Hastalığın tedavisi yaygınlığına ve ciddiyetine göre değişir. Hastalık şiddetini belirlemede en sık kullanılan skorlama sistemleri Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi (Tablo 2) ve Mayo skorlama sistemidir (Tablo 3).

İlk basamak tedavide; 5-aminosalisilik asit(5-ASA) ve lokal steroid ilaçlar,

İkinci basamak tedavide; immün modülatörler (azatioprin ve 6-merkaptopürin), sistemik steroidler, sülfosalazin, methotrexate, siklosporin ve mikofenolat mofetil ilaçları,

Üçüncü basamak tedavi; Anti-tümör nekrozis faktörler (anti-TNF) yer almaktadır.

**Tablo 2. Rachmilewitz indeksi**

ENDOSKOPIK BULGU	SKOR
Granulasyon	Yok 0
	Var 2
Vasküler patern	Normal 0
	Azalmış 1
Frajilite	Yok 0
	Dokunma ile kanama 2
	Spontan kanama 4
Mukozal hasar	Yok 0
	Hafif 2
	Şiddetli 4
Toplam skor $\geq 4$ ise aktif hastalık	

**Tablo 3. Ülseratif Kolitte Mayo Skorlaması**

MAYO SKORU	0	1	2	3
Defekasyon sıklığı	Normal	Normalden 1-2/gün fazla	Normalden 3-4/gün fazla	Normalden >5 fazla
Rektal kanama	Yok	İnce çizgilenme şeklinde kanama	Belirgin kanama	Çoğunluğu kan
Mukoza (endoskopik subskor)	Normal/inaktive hastalık	Eritem, vasküler paternde azalma, hafif friabilite	Belirgin eritem, vasküler patern kaybı, orta friabilite, erozyon	Spontan kanama ve ülserasyonlar
Klinisyenin değerlendirilmesi	Normal	Hafif	Orta	Ciddi

-Mayo skoru 0-12 puan arası; ≤ 2 Remisyon, 3-5 Hafif şiddetli hastalık, 6-12 Orta ve şiddetli hastalık

### **Hafif ve orta şiddetteki ülseratif kolit hastalığında medikal tedavi:**

Ülseratif proktit ve sigmoiditte başlangıç tedavisi olarak topikal mesalamin önerilmektedir. Proktitte günlük 1-2 gr mesalamin suppozituar formda 4-6 hafta süreyle tercih edilir. Proktosigmoiditte günlük 1 gr mesalamin enema formunda 4-6 hafta süre ile tercih edilir. İlk hafta içinde semptomlarda iyileşme beklenir. Mesalamini tolere edemeyen hastalarda topikal steroid tedavisi denenebilir. Topikal tedaviyi tolere edemeyen hastalarda oral 5-ASA ajanları 2-3 gr/gün dozunda ortalama sekiz hafta verilebilir (20). Sol kolon tutulumu olan ve yaygın tutulumlu hafif ve orta dereceli ülseratif kolitte oral mesalamin ve topikal mesalamin kombinasyonu tercih edilir. İlk olarak yüksek doz mesalamin (>3 gr/gün) tercih edilir. Topikal tedavi için 2 ay boyunca günde bir kez mesalamin enema kullanılır. Rektal irritabilite nedeniyle enema alamayan hastalarda mesalamin suppozituar ve köpük preparatları alternatif tedavilerdir (21). Hafif ve orta şiddetli ülseratif kolitte remisyon sağlandıktan sonra nüksü önlemek için idame tedavi verilmez. Topikal mesalamin ile remisyon giren hastalara idame tedavisinde 1gr/gün gece yatmadan önce topikal mesalamin önerilir. Topikal steroidler idame tedavisinde önerilmez. Oral 5-ASA ile remisyon giren hastalarda 2-3 gr/gün idame tedavisine devam edilmesi önerilir.

### **Orta ve ağır şiddetteki ülseratif kolit hastalığında medikal tedavi:**

Hastalarda başlangıç tedavisi olarak bir anti-TNF ajan ve immünmodülatör (azatiopürin) kombinasyonu düşünülebilir. Azatiopürin tolere edemeyen hastalarda metotreksat tedavisi önerilebilir. Anti-TNF tedavi öncesi hastalar mutlaka Hepatit B ve Hepatit C açısından taranmalı gereğinde aşılmalıdır. Tüberkülin cilt testi

tüberküloz reaktivasyonu açısından tedavi öncesi değerlendirilmelidir. Anti-TNF tedavi bilinen malignitesi olan hastalarda, kalp yetmezliğinde, demiyelinizan hastalığı olanlarda, aktif enfeksiyonda ve latent tüberkülozu olanlarda kontraendikedir. İnfliksımab, adalimumab ve golimumabın birbirlerine üstünlükleri yoktur. İnfliksımab; 5mg/kg dozundan intravenöz olarak 0-2-6. haftalarda uygulanır. Yanıt alınır ise 8 haftada bir tedaviye devam edilir . Adalimumab; 160 mg'lık subkutan ilk dozun ardından iki hafta sonra 80 mg dozunda verilir. Devam tedavisi iki haftada bir 40 mg subkutan şeklindedir. Golimumab; 200mg subkutan ilk dozun ardından ikinci haftada 100 mg verilir. Devam tedavisi  $\geq 80$  kg hastalar için aylık 100 mg,  $<80$ kg hastalar için aylık 50 mg şeklindedir. Anti-TNF tedaviye başlanan hastalar enfeksiyon gelişimi, malignite, sitopeni, kalp yetmezliği ve alerjik reaksiyonlar açısından yakın takip edilmelidir. Klinik yanıt genelde 8 haftaya kadar başlar. Bu sürede şiddetli semptomu olan hastalarda oral metilprednizolon tedavisi 40mg/gün başlanabilir. Hastalar genelde bir hafta içinde semptomatik iyileşme gösterirler. Doz kademeli azaltılarak kesilir. Kombinasyon tedavisinde ilk planda azatiopürin tercih edilir. 50 mg/gün dozundan başlanan tedavinin ilk ayında haftalık hemogram, karaciğer fonksiyon testleri kontrolü yapılmalıdır. Hastada sitopeni gelişmez ise bir ayın sonunda doz artırılır. Anti-integrin antikoru olan Vedolizumab ve Anti interlökin 12/23 antikoru olan Ustekinumab denenebilecek diğer ajanlardır (22-24).

### **Cerrahi tedavi:**

Medikal tedaviye yanıt olmaması, displazi ve karsinom gelişimi veya medikal tedavilere intolerans gelişmesi durumunda cerrahi tedavi düşünülebilir.

### **PROGNOZ**

Ülseratif kolit ömür boyu süren bir hastalıktır, ancak ölüm oranı genel popülasyondan daha fazla değildir. Ancak şok ve cerrahi komplikasyon gelişen hastalarda mortalite artmaktadır. Günümüzde toksik megakolon ülseratif kolitte en sık ölüm nedenidir. Hastaların en az %5'inde kolon kanseri gelişir ve bu risk hastalığın süresi ile artar.

### **SONUÇ**

Ülseratif kolit, nüks ve remisyonlarla seyredabilen, kolon duvarında yaygın gevreklik ve yüzeysel erozyon ve ülserlerle kendini gösteren, kolonun idiyopatik bir inflamatuvar hastalığıdır. Dünya çapında inflamatuvar barsak hastalığının en yaygın şeklidir. Ülseratif kolit hastalığının tanısında klinik, endoskopi, patoloji, laboratuvar ve radyolojik bulgular kullanılır. Karakteristik olarak kolonun mukoza ve



submukozası ile sınırlı inflamasyonu içerir. Tipik olarak hastalık rektumda başlar ve sürekli bir şekilde proksimale yayılır. Ülseratif kolit hastalığının tedavisi ömür boyu sürebilir. Bu hastalar için tedavi seçimi, hastalığın yaygınlığına ve ciddiyetine bağlı olarak değişir.

## KAYNAKÇA

1. Odras I, Eckmanna L, Talami M et al. Ulcerative Colitis. Lancet 2012;380:1606 – 19.
2. Cosnes J, Gower – Rosseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology 2011;140:1785 – 1794.
3. Tezel A, Dökmeci G, Eskioçak M, Ümit H, Soylu A.R. Epidemiological Features of Ulcerative Colitis in Trakya – Turkey. J Int Med Res. 2003 Mar-Apr;31(2):141-8.
4. Scott MM, Ekblom A. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Current Opinion in Gastroenterology 2002;18:416-20.
5. M, F, Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 8th edition. . 2006
6. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, vd. 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 [Internet]. 2005 [kaynak 31 Mart 2021]
7. Suppl A. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16151544/> 10. Haskell H, Andrews CW, Ready SI, Dendrinis K, Farraye FA, Stucchi AF, vd. Pathologic features and clinical significance of “backwash” ileitis in ulcerative colitis. Am J Surg Pathol [Internet]. Kasım 2005 [kaynak 01 Nisan 2021];29(11):1472–81. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16224214/>
8. Ordass I, Eckman L, Taramini M, et al. Ulcerative colitis. Lancet. 2012; 380(9853): 1606-1619.
9. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology. 2004; 126(6): 1504-1517.
10. Pai RK, Jairath V, Vande Castele N, Rieder F, Parker CE, Lauwers GY. The emerging role of histologic disease activity assessment in ulcerative colitis. Gastrointest Endosc. 2018 Dec;88(6):887-898. [PubMed] [Reference list]
11. Satsangi J, Silverberg M. S, Vermeire, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. Gut. 2006 Jun;55(6):749-753.
12. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative Colitis. New England Journal of Medicine.2011; 365(18), 1713–1725.
13. Loddenkemper C. Diagnostic standards in the pathology of inflammatory bowel disease. Dig Dis 2009; 27: 576-583.
14. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology [Internet]. 2007 [kaynak 01 Nisan 2021];133(5):1670–89. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17983810/>
15. Jobling J.C, Lindley K.J, Yousef Y, et al. Investigating inflammatory bowel disease--white cell scanning, radiology, and colonoscopy. Arch. Dis. Child.1996; 74(1): 22–26
16. Kim B, Barnett J.L, Kleer C.G, et al. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1999; 94:3258.
17. Davies, N.M., Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. Diseases of the Colon & Rectum, 1995. 38(12): p. 1311-1321.
18. Jess T, Simonsen J, Jorgensen K.T, et al. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. Gastroenterology 2012; 143(2): 375-381.
19. Danese S, Banerjee R, Cummings JF, Dotan I, Kotze PG, Leong RWL, Paridaens K, Peyrin-Biroulet L, Scott G, Assche GV, Wehkamp J, Yamamoto-Furusho JK. Consensus recommendations for patient-centered therapy in mild-to-moderate ulcerative colitis: the i Support Therapy-Access to Rapid Treatment (iSTART) approach. Intest Res. 2018 Oct;16(4):522-528. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]

20. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, Falck-Ytter C, Falck-Ytter Y, Cross RK, vd. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild – 51 to-Moderate Ulcerative Colitis. Gastroenterology [Internet]. 01 Şubat 2019 [kaynak 02 Nisan 2021];156(3):748–64. Available at: /pmc/articles/PMC6858922/)
21. Hanauer, S.B., et al., Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared with 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: the ASCEND I trial. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2007. 21(12): p. 827-834.)
22. Probert CSJ, Hearing SD, Schreiber S, Kühbacher T, Ghosh S, Arnott IDR, vd. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: A randomised controlled trial. Gut [Internet]. 01 Temmuz 2003 [kaynak 02 Nisan 2021];52(7):998–1002. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12801957/>
23. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, Colombel J, D’Haens G, Wolf DC, vd. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology [Internet]. 2012 [kaynak 02 Nisan 2021];142(2). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22062358/>
24. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, vd. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology [Internet]. 2014 [kaynak 02 Nisan 2021];146(1):85–95. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23735746/>