T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARININ PANKREAS ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Yunus Gökçül

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARININ PANKREAS ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Yunus Gökçül

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Şule Poturoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2025

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın belirlenmesi, ilerletilmesi konusunda çok büyük emeği olan, her sıkıntıya düştüğümde bilgi ve tecrübesiyle sorunlarıma çözüm bulan, yoğun çalışma temposuna rağmen her süreçte yanımda olan saygıdeğer hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Şule Poturoğlu'na, tez çalışmamıza destek olması amacıyla yardım istediğim ancak destekleriyle çalışmamızın ana faktörlerinden biri olan, kısıtlı vaktinden sürekli çalmama rağmen bana her zaman nazik ve yardımsever yaklaşan saygıdeğer hocam, yardımcı tez danışmanım Doç. Dr. Aytül Hande Yardımcı'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik ve hayat tecrübelerini aktaran, gelişimimde büyük etki sahibi olan hocam Prof. Dr. Zeynep Karaali'ye ve kısa süre önce tanışma fırsatımız olmasına rağmen bana vizyon kazandıran, asistanlığımın en zor dönemi olan son senemde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Hanife Usta Atmaca'ya,

Bu zorlu asistanlık ve tez sürecini kolaylaştıran, tekrarı zor güzel anılar biriktirdiğimiz başta Uzm. Dr. Ali Nail Yağcı olmak üzere tüm dostlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, klinik tecrübeleriyle gelişimimde rol oynayan tüm hocalarıma, uzmanlarımıza ve zorlu asistanlık sürecinde beraber emek verdiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmamın hasta toplama kısmında büyük destekleri olan başta Sekreter Filiz Yılmaz olmak üzere Gastroenteroloji poliklinik sekreterlerine ve tüm Gastroenteroloji Kliniği doktorlarına ve çalışanlarına,

Bugün bu yazıyı yazmamda en büyük emek sahibi olan, mesafelerden bağımsız her zaman yanımda olduklarını hissettiren canım annem, babam, babaannem, kardeşim, ablalarım ve eniştelerime,

Tez yazım sürecini zorlaştırmış olsa da hayatı, yaşamı anlamlandıran, her daim yüzümü güldüren canım oğlum Alperen'e,

Sadece tez çalışma sürecinde değil, hayatımın tüm süreçlerinde yanımda olan, derdime ortak olan, her zaman beni motive eden biricik eşim Şerife Arslan Gökçül'e teşekkür ederim.

Dr. Yunus Gökçül

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1 İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARI 2
2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji 2
2.2 CROHN HASTALIĞI 3
2.2.1 Tanım ve Etyoloji 3
2.2.2 Fizyopatoloji 3
2.2.3 Klinik Bulgular 4
2.2.4 Hastalığın Seyri 5
2.2.5 Anamnez ve Fizik Muayene 7
2.2.6 Laboratuvar 7
2.2.7 Endoskopi ve Histopatoloji 8
2.2.8 Radyolojik Görüntüleme 9
2.2.9 Tanı ve Ayırıcı Tanı 9
2.2.10 Hastalık Yönetimi ve Tedavi 10
2.2.10.1 Medikal Tedavi 11
2.2.10.2 Cerrahi Tedavi 13
2.3 ÜLSERATİF KOLİT 14
2.3.1 Tanım ve Etyoloji 14
2.3.2 Fizyopatoloji 14
2.3.3 Klinik Bulgular 15
2.3.4 Hastalığın Seyri 17
2.3.5 Anamnez ve Fizik Muayene 17

2.3.6 Laboratuvar 18
2.3.7 Endoskopi ve Histopatoloji 19
2.3.8 Radyolojik Görüntüleme 21
2.3.9 Tanı ve Ayırıcı Tanı 22
2.3.10 Hastalık Yönetimi ve Tedavi 22
2.3.10.1 Medikal Tedavi 22
2.3.10.2 Cerrahi Tedavi 24
2.4 EKSTRAİNTESTİNAL MANİFESTASYONLAR 24
2.4.1 Eklem Bulguları 25
2.4.2 Dermatolojik Bulgular 26
2.4.3 Metabolik Bulgular 26
2.4.4 Hepatobiliyer Bulgular 26
2.4.5 Göz Bulguları 27
2.4.6 Tromboembolik Bulgular 28
2.4.7 Renal Bulgular 28
2.4.8 Pankreas Bulguları 28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 31
3.1 ETİK KURUL 31
3.2 ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE HASTA SEÇİMİ 31
3.2.1 Dahil Edilme Kriterleri 31
3.2.2 Dışlama Kriterleri 32
3.3 VERİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME 32
3.4 İSTATİSTİK 33
4. BULGULAR 35
5. TARTIŞMA 47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 53
7. KAYNAKLAR 55
8. EKLER 70
8.1 EK-1: Etik Kurulu Onay 70
8.2 EK-2: Eğitim Planlama Kurulu Onay 70
8.3 EK-3: Tez Konusu Başvuru Formu 70
8.4 EK-4: Özgeçmiş 70

KISALTMALAR

5-ASA: Mesalazin

6-MP: 6-Merkaptopürin

ALT: Alanin aminotransferaz

ALP: Alkalen fosfataz

ASCA: Anti-saccharomyces cerevisiae antikorları

AST: Aspartat aminotransferaz

AZA: Azatioprin

BT: Bilgisayarlı tomografi

CH: Crohn hastalığı

CHAİ: Crohn hastalığı aktivite indeksi

CRP: C-reaktif protein

EİM: Ekstraintestinal manifestasyonlar

ERCP: Endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

GGT: Gama glutamil transferaz

GİS: Gastrointestinal sistem

IL: İnterlökin

İBH: İnflamatuar barsak hastalığı

MR: Manyetik rezonans

MRCP: MR kolanjiopankreatografi

MTX: Metotreksat

MUC1: Transmembran glikoprotein 1

OmpC: Escherichia coli dış membranına karşı gelişen antikor testi

pANCA: Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikorlar

PDFF: Proton density fat fraction (Proton yoğunluk yağ oranı)

PS: Pankreatik steatoz

PSK: Primer sklerozan kolanjit

TNF: Tümör nekrozis faktör

USG: Ultrasonografi

ÜK: Ülseratif kolit

VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Crohn hastalığında tutulum yerlerine göre başlıca semptomlar 5
Tablo 2. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CHAİ)..... 6
Tablo 3. Crohn hastalığında ilk endoskopi bulguları ve sıklıkları..... 8
Tablo 4. Anti TNF-alfa tedavisinin yan etkileri 13
Tablo 5: Trulove Witts İndeksi kriterleri 16
Tablo 6. Mayo Skoru 20
Tablo 7. Ülseratif Kolit Endoskopik Şiddet İndeksi 20
Tablo 8: Kontrol grubu ve inflamatuar barsak hastalığı olan katılımcıların demografik verileri..... 35
Tablo 9: Tanımlayıcı bilgiler 35
Tablo 10. İlaç kullanımları..... 37
Tablo 11. İBH hastalarında tercih edilen ilaç sıklıkları 38
Tablo 12. Hastaların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması 39
Tablo 13: Hastaların pankreas PDFF ölçümleri karşılaştırılması..... 40
Tablo 14. İBH ve kontrol grubu PS açısından değerlendirme..... 41
Tablo 15. Hastaların hastalık şiddet sınıflaması 42
Tablo 16. Hastalık şiddeti ile PDFF ölçümleri arasındaki korelasyon analizi..... 42
Tablo 17. ROC analizi 43
Tablo 18. Çalışmalardaki PS prevalansı 50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarında kullanılan ilaç gruplarının karşılaştırılması 36
Şekil 2. İBH hastalarında tercih edilen ilaçların yüzdeleri 38
Şekil 3. İBH ve Kontrol grubunda Pankreas PDFF ölçümleri 40
Şekil 4. Tüm gruplarda pankreasın bölgesel PDFF ölçümleri karşılaştırması 41
Şekil 5. İBH ve kontrol grubu PS karşılaştırması 42
Şekil 6. ROC Eğrisi 43
Şekil 7. ÜK ile CH tanılı hastaların fekal elastaz düzeyleri 44
Şekil 8. ÜK ve CH tanılı hastalarında pankreatik yetmezlik karşılaştırması 45
Şekil 9. Ekzokrin pankreas yetmezliği olan ve olmayan hastalarda PS karşılaştırması 45
Şekil 10. Kontrol grubu ile İBH grubunun Tip2 diyabet açısından karşılaştırılması 46
Şekil 11. Çalışmaların PS prevalansı karşılaştırması 51

ÖZET

Amaç: İBH barsak dışı organlara da etkileri olabilen sistemik inflamatuar bir hastalıktır. Çalışmamızda hastaların ve kontrol grubunun klinik, laboratuvar ve MR görüntülemeleri incelenerek pankreatik steatoz başta olmak üzere inflamatuar barsak hastalıklarının pankreas üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Gastroenteroloji ve İç Hastalıkları polikliniğine 31.01.2024 tarihinden sonra başvuran dahil edilme kriterlerinin tamamına uyan 85 İBH tanılı hasta ve 39 İBH olmayan kontrol grubu dahil edildi. Pankreas hastalığı öyküsü olan hastalar, hepatobiliyer hastalık öyküsü ve pankreatik steatoza neden olabilecek sebepleri (obezite, hiperlipidemi, alkol kullanımı) olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Polikliniğe başvuran hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri, klinik öykü, laboratuvar tetkikleri (ALT, AST, ALP, GGT, Amilaz, Lipaz, Fekal elastaz), MR görüntülemeleri prospektif olarak incelendi ve karşılaştırıldı. Çalışmaya katılan hastaların verileri ile oluşturulan veri tabanı SPSS versiyon 23 (IBM Co. UA) kullanılarak analiz edildi. Saptanan sonuçlardan p değeri 0,05'in altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 85 hasta dahil edildi ve bu hastaların 49'unu (%57,6) ülseratif kolit hastaları oluştururken 36'sını (%42,4) Crohn hastaları oluşturmaktaydı. Kontrol grubu ile hastalar arasında cinsiyet (p=0,150), yaş (p=0,397) ve VKİ (p=0,477) için istatistiksel fark saptanmadı. Çalışmaya dahil edilenlerin amilaz, lipaz, ALT, AST, ALP, GGT değerleri incelendiğinde anormal enzim düzeyi saptanmadı. PS açısından PDFF ölçümleri ile karşılaştırıldı. ÜK hastalarının ortalama pankreas PDFF ölçümleri %6,43±5,88 iken Chron hastalarının ortalaması %6,25±4,37 olarak saptandı. Ülseratif kolit ve Chron hastalarında baş (p=0,480), boyun (p=0,676) ve kuyruk (p=0,913) PDFF ölçümleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Kontrol grubu PDFF ölçümleri baş %11,69±11,25; boyun %12,28±11,59 ve kuyruk %12,18±9,11 olarak saptandı. Kontrol grubunun pankreas PDFF ölçümleri ÜK, CH tanılı hastalar ve İBH grubunun tamamı ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek saptandı. İBH hastalarının 52'sinde (%61,17) PS saptanmazken 33'ünde (%38,83) PS var olarak değerlendirildi. ÜK hastalarının

19’unda (%38,87), Crohn hastalarının ise 14’ünde (%38,88) PS saptandı. 2 grup arasında PS varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,99). Kontrol grubunda ise 23 (%58,98) hastada PS saptanırken, 16 (%41,02) hastada PS saptanmadı. İBH hastaları ile kontrol grubu PS varlığı açısından kıyaslandığında kontrol grubunda PS varlığı anlamlı şekilde yüksek bulundu (p=0.031). İnflamatuar barsak hastalığı olan 85 hastanın pankreas PDFF ölçümleri ile hastalık şiddetleri arasındaki korelasyon analizde anlamlı bir ilişki saptanmadı. ÜK olan 39 hastanın ortalama fekal elastaz düzeyi 434,2±222,6 µg/g olarak saptanırken, Crohn olan 30 hastanın ortalama fekal elastaz düzeyi 472,2±222,5 µg/g olarak saptandı. Aralarında anlamlı bir farklılık görülmedi. Fekal elastaz çalışılan 69 hastadan 10’nunda fekal elastaz düzeyi <200 µg/g görülerek ekzokrin pankreas yetmezliği saptandı. Ekzokrin yetmezlik olan 10 hastanın 6’sında (%60) PS varken, yetmezlik olmayan 59 hastanın 19’unda (%32,2) PS saptanmıştır. Ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalarda PDFF ölçümleri daha yüksek saptanmıştır. PS açısından değerlendirildiğinde ekzokrin yetmezliği olanlarda PS daha yüksek yüzdede saptanırken istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. (p=0.09 odds oranı:3,16).

Sonuç: İBH tanılı hastalar ve kontrol grubu incelendiğinde İBH tanılı hastalarda anormal enzim düzeyi, PS ve ekzokrin pankreas yetmezliği açısından anlamlı bir artış saptanmamıştır. Yine de PS prevalansı İBH tanılı hastalarda %38,83 saptanmış olması İBH hastalarında önemli komplikasyonları olduğu bilinen PS açısından dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Birçok sistemi etkileyen inflamatuar bir hastalık olan İBH yönetiminde EİM yönetimi önemlidir.

Anahtar kelimeler: İnflamatuar Barsak Hastalığı, Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı, Pankreatik Steatoz, Ekstraintestinal Manifestasyonlar

ABSTRACT

Objective: Inflammatory Bowel Disease (IBD) is a systemic inflammatory disorder that may affect organs beyond the gastrointestinal tract. In this study, we aimed to investigate the effects of IBD on the pancreas particularly the presence of pancreatic steatosis (PS) by examining the clinical, laboratory, and MRI findings of both IBD patients and healthy controls.

Materials and Methods: This prospective study included 85 patients diagnosed with IBD who presented to the Gastroenterology and Internal Medicine outpatient clinics of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital after January 31, 2024, and met all inclusion criteria, along with 39 control subjects without IBD. Individuals with a history of pancreatic or hepatobiliary diseases, or those with potential causes of PS (such as obesity, hyperlipidemia, or alcohol consumption), were excluded. Demographic data, clinical history, laboratory parameters (ALT, AST, ALP, GGT, amylase, lipase, fecal elastase), and MRI findings were prospectively evaluated and compared between the groups. Statistical analysis was performed using SPSS version 23 (IBM Corp., USA), and a p-value <0.05 was considered statistically significant.

Results: Among the 85 IBD patients, 49 (57.6%) had ulcerative colitis (UC) and 36 (42.4%) had Crohn's disease (CD). There were no significant differences between the IBD and control groups in terms of sex (p=0.150), age (p=0.397), or body mass index (BMI) (p=0.477). No abnormal enzyme levels were observed in either group. PS was assessed using proton density fat fraction (PDFF) measurements. The mean pancreatic PDFF was 6.43±5.88% in UC patients and 6.25±4.37% in CD patients. No statistically significant differences were found between UC and CD patients in PDFF values at the pancreatic head (p=0.480), neck (p=0.676), or tail (p=0.913).

In the control group, PDFF values were 11.69±11.25% (head), 12.28±11.59% (neck), and 12.18±9.11% (tail)—all significantly higher than those observed in the IBD group. Among the IBD patients, 52 (61.17%) had no evidence of PS, while 33 (38.83%) were found to have PS. PS was detected in 19 (38.77%) of the UC patients

and in 14 (38.89%) of the CD patients, with no significant difference between the two subgroups (p=0.99). In the control group, PS was present in 23 (58.98%) individuals and absent in 16 (41.02%). The prevalence of PS was significantly higher in the control group compared to the IBD group (p=0.031).

No significant correlation was found between pancreatic PDFF values and disease severity among the 85 IBD patients. The mean fecal elastase level was 434.2±222.6 µg/g in UC patients and 472.2±222.5 µg/g in CD patients, with no statistically significant difference. Among the 69 patients who underwent fecal elastase testing, 10 (14.5%) had levels <200 µg/g, indicating exocrine pancreatic insufficiency (EPI). Of these 10 patients, 6 (60%) had PS, while among the 59 patients without EPI, 19 (32.2%) had PS. PDFF values were higher in patients with EPI. Although PS was more commonly observed in patients with EPI, the difference was not statistically significant (p=0.09; odds ratio: 3.16).

Conclusion: No statistically significant increase in abnormal pancreatic enzyme levels, pancreatic steatosis, or exocrine pancreatic insufficiency was detected in IBD patients compared to the control group. However, the detection of PS in 38.83% of IBD patients highlights the importance of monitoring for this condition, as it may represent a clinically relevant extraintestinal manifestation. Given the systemic nature of IBD, the management of extraintestinal involvement should remain a critical component of comprehensive patient care.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, Pancreatic Steatosis, Extraintestinal Manifestations

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuar barsak hastalıkları (İBH) gastrointestinal sistem (GİS) ile beraber barsak dışı organlara da etkileri olan sistemik bir hastalıktır(1). Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olarak isimlendirilen iki ana formu olan tekrarlayan, kronik, inflamatuar bir bozukluktur(2). İBH'nin etyolojisi net olmamakla beraber çevresel etmenler, genetik yatkınlık, barsak florası ve immün yanıt gibi faktörlerin etyolojide rol oynadığı son çalışmalarda ortaya koyulmuştur(3).

GİS dışı tutulumlar ekstraintestinal manifestasyonlar (EİM) olarak adlandırılır. EİM hastalığın tanı anından ve hastalık aktivitesinden bağımsız ortaya çıkabilir. EİM, İBH semptomlarının önüne geçebileceği gibi hiçbir bulgu göstermeden de ilerleyebilir. İBH GİS'ten sonra en sık kas-iskelet sistemini, cildi, hepatobiliyer sistemi ve gözleri etkiler. Ancak bu tutulumlara ek olarak birçok organ ve sistemi de etkileyebilir(4).

İBH'de pankreas tutulumu da nadir değildir. Akut pankreatit, kronik pankreatit, otoimmün pankreatit, ekzokrin pankreas yetmezliği, asemptomatik görüntüleme ve laboratuvar bulguları İBH'nin pankreas bulguları arasındadır. Bu tutulumlar İBH'nin seyrini kötüleştirebilir(5).

İBH daha çok malabsorbsiyon ve ciddi kilo kaybı ile karakterize olsa da son çalışmalar İBH hastalarında nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansında normal popülasyona göre artış saptandığını göstermiştir(6).

Pankreatik steatoz (PS) pankreasın önemli bir patogenezidir. Pankreatik steatozun akut pankreatit, ekzokrin pankreas yetmezliği ve pankreas kanserinde mortalite artışı gibi ciddi durumlara yol açabileceği öne sürülmüştür(7–9). Günümüzde İBH ile PS arasında net bir ilişki henüz kurulamamış olsa da İBH tanılı hastalarda PS olasılığının değerlendirilmesi ve PS olumsuz sonuçlarının önlenerek daha iyi bir İBH yönetimi yapılabileceği bildirilmiştir(10). PS göstermedeki en iyi yöntem manyetik rezonans (MR) görüntülemedir(11).

Biz de bu çalışmamızda İBH tanılı ve kontrol hastalarının MR görüntülemeleri karşılaştırılarak İBH'de PS gelişimini ve klinik laboratuvar değerlendirmeler ile İBH'nin pankreas üzerine etkilerini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARI

2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji

İBH tekrarlayıcı, kronik, inflamatuar bir hastalıktır. Gelişiminde çevresel faktörler, genetik yatkınlık ve düzensiz immün yanıtın rol oynadığı düşünülmektedir(12). ÜK ve CH olarak iki ana dala ayrılır. ÜK ve CH benzer özellikleri olsa da birbirinden farklı semptom ve bulguları olan hastalıklardır. İBH'de kadın ve erkek arasında görülme sıklığı olarak belirgin bir fark yoktur(13).

İBH hem çocukluk çağında hem de erişkinlikte ortaya çıkabilir. İBH yaygınlığında coğrafi konumun etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda İskandinavya, İngiltere ve Kuzey Amerika'daki İBH görülme sıklığının Afrika, Asya ve Güney Avrupa'ya göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir(14). Daha sonra yapılan diğer çalışmalarda İBH insidansı ve yaygınlığının özellikle Asya bölgesi gibi sanayileşmenin fazla olduğu bölgelerde ve Batı ülkelerindeki Asyalı göçmenlerde arttığı gösterilmiştir(15).

Ülkemizde İBH sıklıkla görülmektedir. Ülkemizdeki görülme sıklığı Orta Doğu ile benzer olmakla beraber Kuzey ve Batı Avrupa'dan daha düşüktür(16).

İBH epidemiyoloji çalışmalarında cinsiyete göre farklılıklar detaylı araştırılmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda batı ülkelerinde CH sıklığı kadınlarda daha yüksek saptanmıştır. Doğu Asya ülkelerinde CH insidansının erkeklerde kadınlara göre daha yüksek seyrettiği bildirilmiştir. ÜK için ise hiçbir yaş grubunda kadın ve erkek grubunda sıklık açısından bir fark saptanmamıştır(17).

İBH tanılı hastalarda aile öyküsü birinci derece akrabalar arasında sıktır. Batı ülkelerinde Asya'ya göre aile öyküsü sıklığı artmıştır. Aile öyküsü olan İBH tanılı hastalarda hastalık seyri daha şiddetli seyretmektedir. Biyolojik ajan kullanımı, cerrahi işlem gereksinimi bu hastalarda artmıştır(18).

İBH sıklığı ve hastalık şiddeti aynı coğrafi konumdaki farklı bölgelerde de farklılık gösterebilir. Bu farkın yaşam tarzı, beslenme tarzı gibi çevresel faktörlerden kaynaklandığı öne sürülmüştür(19). Kentsel bölgede yaşayanlarda İBH insidansı kırsal alanda yaşayanlara göre yaklaşık 2 katı olduğu bildirilmiştir(20).

2.2 CROHN HASTALIĞI

2.2.1 Tanım ve Etyoloji

CH ağızdan anüse kadar tüm GİS'te etki gösterebilen, sıklıkla GİS dışı sistemlerde ve organlarda da semptomlara neden olabilen, kronik, tekrarlayıcı, inflamatuar bir hastalıktır(21).

Etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da çevresel faktörler, genetik, barsak mikroflorasında bozulma, patolojik immün yanıt gibi durumların CH gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmüştür(14).

CH'de çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkışını ve seyrini etkilediği gösterilmiştir. Yapılan eski çalışmalara göre daha az etkilenen etnik grupların hastalığın sık görüldüğü bölgelere göç etmesi sonrası hastalık insidansının etnik gruplarda artması çevresel faktörlerin önemini göstermektedir(22,23). Tütün kullanımı bu faktörler arasından en çok incelenendir. Aktif ya da pasif erken tütün kullanımı hastalığın gelişme riskini önemli ölçüde arttırır(24).

Uzun zamandır yapılan çeşitli çalışmalar etyolojide ailesel geçişin önemli rol oynadığını göstermiştir(25). Kuzey Avrupa'da ve Almanya'da yapılan ikizlerin ele alındığı çalışmalarda da hastalık için genetik yatkınlığın etken olduğu gösterilmiştir(26).

Normal şartlarda insan barsak florası mutualist yaşayan bir bakteri kolonisi içerir. CH'da mikrobiyatanın bozulmuş olduğu gösterilmiş ve hastalığa neden olacak etkenlerden biri olarak bildirilmiştir(27).

2.2.2 Fizyopatoloji

CH temel patoloji bakteriyel antijenlere karşı gelişen kontrolsüz bir doku inflamasyonudur(28). Barsakta mukozal savunma hattının ilk basamağı mukus ile kaplı epitel hücrelerdir. Bu mukus goblet hücrelerinden salınır(29). CH tanılı hastaların terminal ileumunda iltihaplı dokuda transmembran glikoprotein musin 1 (MUC1) isimli mukus genini ekspresyonunun azalmış olarak saptanması sonucu CH tanılı hastalarda mukus örtüsünün yetersiz hale geldiği ve doğal epitel yapısının bozulduğunu düşündürmektedir(30).

Patogenezde integrinler, kemokinler de rol oynar. Bunlar inflamasyonu oluşturan sitokin üretiminden sorumludur. Aynı zamanda lökosit aktivasyonundan

sorumlu metalloproteinlerin CH olan barsak dokusundan bol bulunmasıyla hastalığın inflamasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir(31).

2.2.3 Klinik Bulgular

CH ağızdan anüse kadar GİS'in tüm bölümlerini tutabilir. Bu tutulum fokal, asimetrik, transmural şekilde olan inflamatuar bir durumdur(32). Klinik bulgular tutulumun yerine ve şiddetine göre farklılık gösterir. En yaygın belirtiler karın ağrısı, ishal, kilo kaybı ve yorgunluktur. En yaygın belirtisi olarak tanımlanan kronik ishal bazı hastalarda görülmeyebilir(33). Hastaların ilk başvuruları genellikle ishal, yorgunluk gibi kronik semptomlarla olur ancak bazı hastalarda ateş, ciddi karın ağrısı, rektal kanama gibi akut şiddetli semptomlar da tanı anında bulunabilir(34). Komplikasyonların şiddetine göre de ek semptomlar gelişebilir. Örneğin striktürlerin barsak tıkanması oluşturmasıyla bulantı ve kusma gelişebilir(35). Hastalık seyrinde artrit gibi eklem bulguları ya da eritema nodozum gibi cilt bulguları olan EİM ortaya çıkabilir. Bu bulguların kolon tutulumu olan CH'de daha sık olduğu bildirilmiştir(36).

Tanı yaşı erken olan hastalarda gelişme geriliği, sekonder seks karakterlerinde gelişim bozukluğu, kilo kaybı, sebebi bilinmeyen ateş gibi CH'ye spesifik olmayan semptomlar gelişebilir(37). Tanı sonrası ilk yıl genelde remisyon sağlanır. %20-30 hastada tekrar hastalık alevlenmesi veya lokal hastalık devam edebilir. Hastalığın erken başlaması, ilk tanı anında şiddetli endoskopi bulguları olması ve baskılamak için steroid gereksinimi kötü prognostik belirteçlerdir(38).

CH'de semptomlar tutulum yerlerine göre farklılık gösterebilir(Tablo 1). Üst GİS tutulumu olan hastalarda göğüste yanma, disfaji, epigastrik ağrı, bulantı, kusma gibi reflü ve peptik ülser benzeri semptomlar mevcuttur. İzole üst GİS tutulumu nadirdir. Genellikle barsak tutulumlarıyla beraber seyreder ve barsak tutulumunun tedavi edilmesiyle birlikte üst GİS semptomları da azalır(39–41).

İnce barsağın proksimalinin tutulduğu hastalarda ishal, kramp şeklinde karın ağrısı baskın semptomlardır. Protein kaybettiren enteropati, geniş barsak nedenli malabsorbsiyon ve kilo kaybı gelişebilir. Buradaki tutulum nedeniyle emilemeyen safra asitleri nedeniyle steatore gelişebilir(21).

İleit ve ileoçekal CH'de barsak semptomları barsakta daralma ve obstrüksiyon sonucu gelişir. Sağ alt kadran ağrısı, ishal, ateş en sık görülen

semptomlardır. Ağrı çoğunlukla yemek sonrası başlar ve kramp tarzındadır. Ağrıya bulantı ve kusma da eşlik edebilir ve bu tablo akut apandisit ile karışabilir.

Kolon tutulumu olan CH ishal, rektal kanama gibi semptomlar nedeniyle ÜK ile karışabilir. CH tanılı hastaların yaklaşın %15'inde tutulum kolon ile sınırlıdır. Kolitle başvuran hastaların yaklaşık %20'sinde ÜK-CH ayrımı tam yapılamayarak sınıflandırma yapılamayabilir(42).

Perianal tutulum genellikle kolon tutulumuyla beraberdir. Hastalık seyrinde yaklaşık %25 hastada görülebilir. Perianal apse, ağrılı defekasyon gibi semptomlar gelişebilir. Perianal bölgede dokuda hipertrofi olması internal hemoroidle karışmasına yol açabilir. Anal sfinkter ve perine nadir de olsa deforme olabilir(43).

Tablo 1. Crohn hastalığında tutulum yerlerine göre başlıca semptomlar

Tutulum yeri	**Başlıca semptomlar**
Üst GİS	Disfaji, epigastrik yanma-ağrı, bulantı, kusma
Proksimal İnce Barsak	Kramp tarzı karın ağrısı, kilo kaybı, steatore
İleum	Postprandial sağ alt kadran ağrısı, ishal, bulantı, kusma
Kolon	İshal, rektal kanama
Perianal	Rektal kanama, ağrılı defekasyon

2.2.4 Hastalığın Seyri

CH tekrarlayan alevlenme ve remisyon dönemlerini içeren kronik inflamatuar bir hastalıktır(2). Hastaların büyük bir kısmı ya semptomatik remisyonda ya da hafif dereceli hastalık dönemindedir(44). Ancak tütün kullanımı, non-steroidal antiinflamatuar ilaç kullanımı, araya giren enfeksiyon ve stres gibi durumlarda hastalık şiddetlenebilir semptomlar artabilir(45–48). CH'de cerrahi ihtiyaç gerekebilir. Hastalığın ileal ve kolon tutulumu olması, tanı yaşının erken olması, tütün kullanımı, bazı genetik faktörlerin tedavide cerrahi gereksinimi arttırdığı gösterilmiştir(49).

CH'de mortalite genel popülasyona göre artmamıştır. Ölümlerin büyük bir kısmı şiddetli hastalık sırasında enfeksiyöz komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır. Ayrıca sigara içiminin özellikle kadın hastalarda mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir(50).

Hastalığın seyrini, medikal tedavinin etkilerini gözlemleyebilmek ve takip edebilmek için genel olarak CH Aktivite İndeksi kullanılır (CHAİ) (Tablo 2). İndeksteki değişkenlere göre hesaplanan skor <150 ise asemptomatik remisyonda hastalık, 150-220 ise hafif aktiviteli hastalık, 220-450 ise orta aktiviteli hastalık ve >450 ise ağır aktiviteli hastalık olarak gruplara ayrılmıştır(51).

Tablo 2. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CHAİ)

Klinik veya laboratuvar bulguları	**Faktörlerin ağırlık katsayıları**
Son 7 gündeki her gün olan sulu veya yumuşak dışkılama sayısı	X2
Karın ağrısı (Son 7 gündeki günlük ortalama derecelendirme 0:Yok, 1:Hafif, 2:Orta, 3:Şiddetli)	X5
Genel iyilik hali (Son 7 gündeki günlük ortalama derecelendirme 0:Genel olarak iyi, 1:Hafif kötü, 2: Orta kötü, 3:Şiddetli kötü, 4:Çok şiddetli kötü)	X7
Komplikasyonun varlığı	X20
İshal şikayeti ile loperamid veya opiad kullanımı	X30
Abdominal bölgede kitle varlığı (0:Yok, 2:Şüpheli, 5:Kesin)	X10
Hematokrit değeri (Erkek için <%47, kadın için <%42)	X6
Hasta kilosundaki normale göre standart sapma	X1

Hastalık seyrinde akut ataklar sırasında steroid kullanımı uzun dönemde kötü prognoz göstergesidir. Bu hastalar tedaviye dirençli olmaya ve steroid bağımlılığına yatkındırlar(52).

CH'nin mortalitesi düşük olmasına rağmen hayat kalitesine etkisi yüksek olduğu için hastalık seyrinin konforlu geçmesi önemlidir. Hastaların normal bir sosyal, özel ve çalışma hayatı için hastalığın seyrinin en az semptom ve ataklarla mümkünse asemptomatik ve ataksız sürmesi amaçlanmaktadır(53).

2.2.5 Anamnez ve Fizik Muayene

Crohn hastaları karın ağrısı, ishal, kilo kaybı gibi semptomlarla başvururlar. Başvurularında semptomların ne zaman başladığı, ne şiddette olduğu ve şiddetinin değişkenliği, dışkılama sayısı, dışkının yapısı, gıda intoleransı, seyahat öyküsü, ilaç kullanım öyküsü, aile öyküsü detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Sonraki aşamada ise GİS dışı semptomlar EİM açısından sorgulanmalıdır(54,55).

Anamnez sonrası fizik muayene yapılmalıdır. Fizik muayenede ilk etapta ateş, nabız, kilo ölçülmelidir. Batın muayenesinde hassasiyet, defans, rebound, kitle varlığı bakılır. Akut batın açısından bu muayene önemlidir. CH tanılı hastaların yaklaşık üçte birinde hastalığın herhangi bir döneminde perianal hastalıklar olabileceğinden anorektal muayene yapılmalıdır(54,56).

2.2.6 Laboratuvar

Laboratuvar tetkikleri hastalığın tanısında, şiddetini değerlendirilmesinde, komplikasyonların belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde önemli bir yer tutar. İlk yapılacak tetkikler genellikle tam kan sayımı, kan üre azotu, kreatinin, C-reaktif protein(CRP), eritrosit sedimantasyon hızı(ESH) ve elektrolit tetkikleridir(57). ESH ve CRP non-spesifik akut faz reaktanlarıdır ve hastalık aktivitesiyle birlikte yükselmesi beklenir(58). Anemi, lökositoz sık görülür. İshal ve dehidratasyona malabsorbsiyon da eklenmesiyle elektrolit bozuklukları, kan üre azotunda artış görülebilir(54).

Anemi sık görülen bir durumdur ve bazı değişken nedenleri olabilir. Anemi kanlı dışkılamaya, emilim bozukluğuna, malabsorbsiyona bağlı gelişebilir. Bunları saptamak adına B-12 vitamini, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, folik asit tetkikleri yapılır. Şiddetli hastalık ve malabsorbsiyon durumunda K vitamini eksikliği olabilir. Bu da protrombin zamanını uzatarak kanama bozukluğuna yol açabilir(59).

İshal ayırıcı tanısı için gaita tetkikleri yapılmalıdır. Gaita kültürü, clostridium difficile toksini, escherichia coli dış membranına karşı gelişen antikor testi (OmpC), Anti-saccharomyces cerevisiae antikorları (ASCA), fekal kalprotektin tetkikleri yapılır. OmpC ve ASCA varlığı CH için tanıya yaklaştıran sonuçlardır(60). Yüksek fekal kalprotektin düzeyi fekal lökositi doğrular ve CH tanısı için yüksek özgüllüğe

sahip olmakla beraber remisyondaki hastalığın tekrar nüks edebileceğinin güvenilir bir belirtecidir(61,62).

2.2.7 Endoskopi ve Histopatoloji

CH tanısında ilk yapılması gereken işlem endoskopidir. Mukozanın görüntülenmesi ve histopatoloji için biyopsili ileokolonoskopi yapılması tanı için gereklidir. CH tanılı hastalarda kolonoskopide mukozal tutulumun görülme oranı %80'den fazladır(63). Barsakta mukozada ödem, keskin derin ülserler, aktif hastalık bölgesinin sağlıklı mukoza ile çevrelenmesi, nodüler mukozanın ülserlerle kesildiği spesifik kaldırım taşı görüntüsü CH için tanıya yaklaştıran endoskopik bulgulardır(64). Bir çalışmada hastalığın tanısı veya şiddeti için yapılan değerlendirmede ilk kolonoskopi bulguları görülme sıklıkları ile beraber bildirilmiştir (Tablo 3). En sık görülen bulgular %93 oranında yüzeyel ülserasyonlar ile %74 oranında görülen derin ülserasyonlar olarak belirtilmiştir(65).

Tablo 3. Crohn hastalığında ilk endoskopi bulguları ve sıklıkları

Bulgu	**Sıklık**
Yüzeyel ülserasyon	%93
Derin ülserasyon	%74
Mukozal ödem	%48
Eritem	%44
Psödopolip	%41
Aftöz ülser	%10
Ülsere stenoz	%8
Ülsere olmayan stenoz	%2

Histolojik olarak CH'de ilk patolojik bulgu lenfoid foliküllerde bulunan aftöz ülserlerdir. Lineer veya transmural yayılım gösteren aftöz ülserler fokal ve asimetrik barsak tutulumu gösterirler(66,67). Nötrofil, lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan inflamatuar hücre birikimleri mevcuttur. İnflamatuar birikimler çoğunlukla normal mukozaya yakındır. Kript apseleri sık görülen bir bulgudur(68). CH'nin karakteristik histopatolojik bulgularından biri de non-kazeifiye granülomlardır. Ancak CH tanısı

olan hastaların 2/3'ünde görülmediği için tanı için gerekli kabul edilmez(69). CH tanısını destekleyen histopatolojik bulgulardan bir tanesi de endoskopik görüntü de normal görünen mukozada patolojik olarak granülomların saptanmasıdır(70).

2.2.8 Radyolojik Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme yaygın olarak kullanılan radyolojik görüntülemelerdir. Her bir görüntüleme yönteminin birbirine avantajı vardır. Tüm yöntemler hastalık, tanı, aktivite ve komplikasyonların tanımlanmasında benzer oranlarda faydalı olurlar(71).

USG ulaşımı kolay olması, invaziv olmaması, radyasyon maruziyeti olmaması avantajlarıdır. Ancak yapan kişiye göre farklılık göstermesi, hastanın vücut yapısına bağlı olarak net görüntü sağlanamaması nedeniyle kullanım alanları sınırlıdır. Fistül, apse ve stenoz gibi komplikasyonların tanısından kullanılabilirken apse açısından yanlış pozitif sonuçlar verebileceği unutulmamalıdır(71).

Hastanın kontrast madde almasına engel bir durum yoksa MR enterografi ve BT enterografi hastalık tanısı ve komplikasyonların saptanması açısından değerli görüntüleme yöntemleridir. MR enterografi radyasyon maruziyeti olmaması nedeniyle özellikle genç ve tekrarlayan çekim yapılması gereken hastalarda tercih edilmelidir(38). BT'nin enterik fistül, darlık gibi komplikasyonları tespit etmede yaklaşık %90 gibi yüksek bir duyarlılık oranı vardır(72). MR enterografi CH tanılı hastalarda inflamasyon ve hasarı takip etmenin non-invaziv, radyasyon maruziyeti olmayan bir yoludur(73). CH'nin perianal komplikasyonlarını saptama ve takibinde MR güvenilir bir radyolojik görüntüleme yöntemidir(74).

Barsak inflamasyonu saptama da bir diğer yöntem de lökosit işaretli sintigrafidir. Lökosit işaretli sintigrafi tanıda endoskopi ve biyopsinin yerini alamasa da özellikle terminal ileumda inflamasyon yoğunluğu ve yaygınlığı hakkında bilgi vererek tedavi planında yardımcı olabilir(75).

2.2.9 Tanı ve Ayırıcı Tanı

CH'de net tanıya götüren patognomonik bir bulgu yoktur. Anamnez, klinik öykü, bulgu ve GİS yolunun fokal asimetrik ve transmural granülomatöz inflamasyonunun gösterebilecek endoskopik, radyolojik ve histopatolojik bulguların

hepsinin değerlendirilmesiyle tanı koyulabilir(76). CH tanısı için tek başına yeterli olabilecek bir laboratuvar çalışması yoktur. Laboratuvar tetkikleri hastalık şiddeti, EİM ve komplikasyonlar açısından yardımcı olmaktadır. Yapılacak testlerin sırası hastaya ve bulgulara göre belirlenir(38).

CH tanısı açısından şüphelenilen hastada genel öykü ve genel laboratuvar tetkikleri sonucu bulgular CH için anlamlıysa hastaya ilk olarak endoskopik görüntüleme ve histopatolojik tanımlama için biyopsi yapılır. Eğer hastada akut kötü bir tablo varsa ilk olarak BT gibi bir kesitsel görüntüleme yapılması gerekebilir. Endoskopi işlemi sonrası belirlenen hastalığın tutulumu, EİM ve komplikasyonlarını belirlemek için kesitsel inceleme önemlidir. CH için emin olmadığımız, elimizde tanı için yeterli verinin olmadığı durumlarda şüphe devam etmesi halinde fekal kalprotektin çalışılarak negatif çıkması durumunda CH dışlanabilir. Endoskopi ve kesitsel incelemede tanı için yeterli bulgu olmadığı ve CH için yüksek oranda şüphenin devam ettiği durumlarda tanı için kapsül endoskopi faydalı olabilir(57,77–80).

CH tanılı hastaların genel yaygın şikayetleri karın ağrısı, ishal gibi patognomik olmayan şikayetler olduğu için birçok hastalıkla ayırt edilmelidir. ÜK, iskemik kolit, çölyak hastalığı, enfeksiyon, kronik pankreatit, kolorektal kanserler CH ayırıcı tanısında değerlendirilmesi gereken başlıca hastalıklardır(81).

2.2.10 Hastalık Yönetimi ve Tedavi

CH'de hastalık yönetiminin hedefi semptomların azaltılması, hastalık aktivitesinin durdurarak remisyonun başlaması ve en az yan etki ile hastanın rutin günlük hayatında maksimum konforu sağlamaktır. Tedavi planlaması hastalığın yeri, EİM durumu, hastalığın şiddeti ve komplikasyonlar değerlendirilerek yapılır(82). Hastanın klinik durumunun değerlendirilmesi tedaviye yanıtının gösterilmesi için laboratuvar tetkikleri, endoskopi ve kesitsel görüntülemeler birlikte değerlendirilir. İlk tedaviye başladıktan sonra yanıtı değerlendirmek için birkaç hafta içerisinde hasta kontrol edilmelidir. Remisyonda ise iyilik halini korumaya yönelik, remisyon sağlanmadıysa tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir(38).

CH hastalığın şiddeti CHAİ'ne göre belirlenir. Değerlendirmede puan >450 aktif şiddetli hastalığı gösterirken <150 olması remisyonu gösterir(83). CHAİ'ne

göre skorda 100 puandan fazla düşüş olması, tedaviye yanıt olarak kabul edilmektedir(84).

Birinci basamak tedavi sonrası tekrar aktive olan hastalar, uygun doz steroide rağmen remisyon sağlanmayan hastalar ve steroid azaltılması ya da kesilmesi sonrasında tekrar semptomları alevlenen hastalar tedaviye dirençli olarak kabul edilir. Bu hastalarda biyolojik ajanlar dahil her tedavi seçeneği değerlendirilmelidir(85).

2.2.10.1 Medikal Tedavi

5-Aminosasililikasit(5-ASA): 5-ASA barsakta etkili anti-inflamatuar özellikte bir tedavi seçeneğidir. İBH tanısı olan hastalarda kullanılabilir. Oral veya rektal formu mevcuttur. Yan etkileri arasında ateş, karın ağrısı, bulantı semptomlar olduğu bildirilmiştir.(38,86,87)

Plaseboya göre etkileri tartışmalı olsa da bazı çalışmalarda gösterilen etkinlikleri, maaliyet hesabı, ulaşım-kullanım kolaylığı ve yan etki kontrolü kolaylığı nedeniyle halen hafif-orta şiddetteki CH tedavisinde 5-ASA ilk tercih olarak önerilmektedir(88).

Kortikosteroidler: CH ataklarında, aktif CH'de semptomları azaltmak ve remisyon sağlamak için oldukça etkili ilaçlardır. Mukozal iyileşmeyi sağlamak için sürekli kullanıma uygun değildir. İmmünmodülatörler, biyolojik ajanlar gibi tedavi prokotolleri uygulanırken mukozal iyileşme sağlanıp semptomlar azalana kadar geçici süre kortikosteroidler kullanılabilir(38). Yapılan çalışmalarda CH olan hastalarda %84'e kadar remisyon sağladığı gösterilmiştir. Bu derece etkin bir tedavi olmasına karşın kontrolsüz yan etki profili nedeniyle uzun süreli kullanılmaz(89).

Budesonid tedavisinin hafif ve orta şiddette aktif CH tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Sistemik kortikosteroidler kadar etkili olmasa da budesonid tedavisinin özellikle terminal ileum ve sağ kolon ile sınırlı hafif şiddetteki hastalarda semptomların azaltılmasında fayda sağlayabilir(90). Hafif-orta şiddetteki hastalarda ilk tercih olarak kullanılabilir ancak idame tedavide yeri yoktur. İlaç kesileceği zaman doz azaltımı yapılarak kesilir(91).

Antibiyotik tedavi: Birincil tedavide rolü tam olarak bilinmese de geçmişten bu yana CH tedavisinde antibiyotikler kullanılmaktadır. En çok kullanılan metranidazol ve siprofloksasinin CH tedavisinde remisyon sağlamada plasebodan daha etkin olduğu gösterilememiştir. Daha geniş sprektrumlu antibiyotikler intraabdominal apse gibi piyojenik komplikasyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak hiçbirinin mukoza iyileşmesine katkısı gösterilememiştir(92–94).,

Bakteriyel aşırı çoğalma durumunda rifaksim önerilmektedir. Özellikle rifaksim tedavisinin hafif-orta şiddetteki hastalıklarda remisyon sağladığı çalışmalarda bildirilmiştir. Septik komplikasyonlarda, bakteriyel aşırı çoğalmada ve perianal hastalık varlığında antibiyotik tedavi önerilmektedir(95).

İmmünomodülatörler: CH tedavisinde immünomodülatör ajanlardan yaygın olarak azatioprin (AZA), 6-Merkaptoprin (6-MP), metotreksat (Mtx), takrolimus ve siklosporin kullanılmaktadır.

AZA kullanımının plaseboya göre remisyon sağlamada daha etkili olduğu gösterilmiştir. Steroid kullanımını azalttığı düşünülmektedir. Tek başına remisyon ve steroid kullanımı azaltıcı etkisi biyolojik ajanlardan muhtemelen daha az olsa da biyolojik ajanların tek kullanımıyla AZA ile beraber kullanımları kıyaslandığında kombine tedavi daha etkilidir(96). AZA kullanımının remisyondaki hastalar incelendiğinde endoskopik nüksü önlemede %15, cerrahi sonrası tekrarlama riskini önlemede %8 daha etkili olduğu gösterilmiştir(97).

AZA ve 6-MP'nin yan etkileri olarak alerjik reaksiyonlar, pankreatit, bulantı, enfeksiyon, lökopeni, trombositopeni, immünsüpresyon, lenfoma bulunur(57). AZA veya 6-MP kullanan hastalar hepatotoksisite ve sarılık açısından yakın takip edilmelidir. Başka nedenlerle açıklanamayan sarılıkta ilaç hemen durdurulmalıdır. Bazı durumlarda ilaç durdurulmasına rağmen sarılığın progrese olduğu gözlenmiştir(98).

Mtx tedavisi, AZA/6-MP tedavisini tolere edemeyen ve artropati bulguları olan hastalarda tercih edilir. Refrakter hastalıklarda remisyon sağlanması ve steroid kesilmesinde etkilidir. Tedavi öncesi hastalar akciğer görüntülemesi, tam kan sayımı

ve karaciğer enzimleri açısından değerlendirilmelidir. Kemik iliği baskılanması, lökopeni, bulantı kusma, hepatit olası yan etkileri arasındadır(99).

Biyolojik ajanlar: Bu grupta genel olarak Tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa antagonistleri kullanılmaktadır. Anti TNF-alfa antagonistleri kortikosteroid ya da immünomodülatör tedaviye yanıt vermeyen orta ve şiddetli aktiviteli hastalarda kullanılır. İnfliksimab intravenöz uygulanırken, adalimumab ve certolizumab subkutan uygulanan anti TNF-alfa antagonistleridir. 3 ilaç da lüminal CH'da etkilidir ve birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir. Remisyon sağlama ve idame tedavide plaseboya göre oldukça yüksek oranda etkilidirler(100).

Sepsis, tüberküloz enfeksiyonu, optik nörit, infüzyon reaksiyon öyküsü ve kanser anti TNF-alfa tedavisinin kontrendike olduğu durumlardır. Tedavi başlandıktan sonra tüberküloz bildirilen vakalar olmuştur. Hastalar tedavi öncesi tüberküloz açısından değerlendirilmeli, akciğer radyolojik görüntülemesi yapılmalıdır(101).

Anti TNF-alfa tedavisinin ciddi olabilecek yan etkileri mevcuttur. Hastalar rutin olası yan etkiler açısından değerlendirilmelidir(85)(Tablo 4).

Tablo 4. Anti TNF-alfa tedavisinin yan etkileri

• İnjeksiyon bölgesi reaksiyonları	• Pulmoner hastalık
• İnfüzyon reaksiyonları	• Hepatotoksisite
• Enfeksiyon	• Cilt reaksiyonları
• Nötropeni	• Malignite
• Demyelinizan hastalık	• Kalp yetmezliği
• Otoimmün hastalıkların tetiklenmesi	

2.2.10.2 Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi CH tedavisinde hastalık remisyon ve günlük yaşamda konfor sağlanmasında faydalı olmasına rağmen kullanım alanı sınırlıdır. Medikal tedaviye dirençli hastalık, inatçı masif kanama, obstrüksiyon, apse, kanser durumlarında

cerrahi tedavi gerekli olabilir. En sık apse drenajı ve rezeksiyon işlemi uygulanır(102). Fistülizan hastalarda, infliksimab tedavisi hastalık semptomlarına iyi gelse de cerrahi müdahale ihtiyacını ortadan kaldıramamıştır(103).

2.3 ÜLSERATİF KOLİT

2.3.1 Tanım ve Etyoloji

ÜK distalden proksimale yayılım gösteren, tüm kolonu tutabilen, barsak dışı da etkileri olabilen kronik-rekürren inflamatuar bir hastalıktır(104).

ÜK etyolojisi tam olarak bilinmese de çevresel, genetik, immünolojik, mikrobiyolojik faktörlerin etyolojide rol oynadığı düşünülmektedir(105). Yapılan bir çalışmada çocukluk çağında antibiyotik kullanım öyküsü olmasının, tütün dumanına maruz kalmanın, otitis media öyküsü olmasının hastalık gelişiminde riski arttırdığı gösterilmiştir(106).

Hastalık gelişiminde barsak bariyerinin bozulması sonucunda patolojik mikroorganizmaların tepkisinin rol oynadığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda birçok patojen organizmanın hastalık riskini arttırdığı belirlenmişken helikobakter pilorinin hastalık riskini azalttığı bildirilmiştir(107).

ÜK hastalığında ailesel yatkınlığın olduğu bilinmektedir. ÜK tanılı hastaların %8-14'ünde aile hikayesi mevcuttur. Yahudi toplumunda diğer etnik kökenlere göre ÜK görülme oranları daha yüksektir. Hepatosit nükleer faktör 4A, Cadherin1 gibi genler ve yaklaşık 200 lokus ÜK ile ilişkili olduğu bulunmuştur(108).

2.3.2 Fizyopatoloji

Barsak bağışıklık sisteminin ilk savunmacısı mukoza ile kaplı epitel duvardır. Fiziksel bir bariyer olmasının yanında antimikrobiyal peptitler de sentezler. ÜK hastalarında mukus alt tiplerinde sülfatlanma sentez ve değişimi azaldığı için bariyerin bozulduğu lüminal antijenlerin arttığı belirlenmiştir. Ancak bunun hastalığın bir sebebi mi yoksa hastalık sonrası oluşan bir durum mu olduğu net olarak belirlenememiştir(109,110).

Barsak yapısında, lamina propriada makrofaj ve dentritik hücreler mevcuttur. Bu hücreler antijenleri B ve T hücrelerine sunarak adaptif bağışıklık tepkilerini aktive eder. ÜK tanılı hastalarda aktive dentritik hücre sayısı artmış olduğu

belirlenmiştir. Dentritik hücre sayısının hastalık aktivitesiyle ilişkisi olduğu da belirlenmiştir. Bu durum da hastalık inflamasyonunun başlamasında ve devam etmesinde dentritik hücrelerin rolü olduğunu gösterir(111).

ÜK hastaların barsak mukozasında T hücreler arasındaki denge bozulmuştur. Bu hastalarda T hücrelerinin aracılık ettiği atipik Th2 yanıtının hastalıkla ilişkili olduğu kanıtlanmıştır(112). İnterlökin 8 gibi ÜK'de arttığı gözlenen kemotaktiklerin salınımıyla lökositlerin inflame mukozaya çekilmesiyle inflamasyonun artması sağlanmaktadır(112,113).

ÜK'deki ana bozukluk genetik olarak yatkın bakterilere karşı barsak mukozasındaki aşırı duyarlılığa neden olan abartılı bir T hücre yanıtı oluşmasıdır.

2.3.3 Klinik Bulgular

ÜK rektumda başlayan ve proksimal devamlı yayılım gösteren kronik inflamatuar bir hastalıktır. Kanlı ishal hastalığın en karakteristik belirtisidir(112). Hastaların genelde ilk şikayetleri rektum inflamasyonu nedenli oluşan kanlı mukuslu gaita ve tenezmdir(114). Tutulan kolon bölgesine göre şikayetler ve şiddetleri değişiklik gösterebilir.

Proktit ÜK hastalığının en hafif formudur. Yaklaşık %30 hastada görülür. Proktitli ÜK hastalarında kanlı gaita, mukuslu dışkılama, tenezm görülebilir. Sistemik etki çok nadir olarak cilt ve eklem semptomları olarak görülebilir. Hastalık genellikle rektumla sınırlı kalırken bazı hastalarda proksimale yayılım ve kolektomi ihtiyacı görülmüştür(115).

Sol alt kadran ağrısının daha sık görüldüğü proktosigmoidit ÜK hastalarının yaklaşık %40'ında görülür. Tenezm, kanlı gaita, acil tuvalet ihtiyacı gelişmesi klinik bulgularındandır(116).

Tüm kolonun tutulumunu olan pankolit durumunda ise genel semptomlar daha şiddetli olur. Kilo kaybı, karın ağrısının şiddeti artarken EİM da daha sık görülür(116). ÜK'nin en ağır klinik formu toksik megakolondur. Toksik megakolon genelde pankolit hastalarında görülür. Hastalar halsizlik, ateş, ciddi karın ağrısı ile başvururlar. Muayenede karında hassasiyet olabilir. Barsaktaki inflamasyonun mukoza altından kas dokuya doğru yayılması sonucu kaslarda oluşan paraliziye bağlı

oluşur. Barsak duvarı incelir. Yüksek mortalite ve morbidite oranı olan toksik megakolon durumunun erken tanınması çok önemlidir. Tanıda gecikme ölüm riskini arttırır(117).

Hastalık şiddetini belirlemede klinik ve laboratuvar özelliklere dayanan Trulove Witts İndeksi kullanılabilir. Bu şiddet indeksi Trulove ve Witts'in 1955 yılında ÜK tedavisinde kortizon tedavisini değerlendirdikleri çalışmada tanımlanmış ve kullanılmıştır(118). Bu indeks 6 tane klinik ve laboratuvar kriter içermektedir(Tablo 5). Bu indekse göre değerlendirilen hastaların tedavi planlaması yapılabilir. Verilen tedaviye yanıt takip edilebilir. Kullanımı kolay ve hastane yatış gerekliliği değerlendirme açısından iyi bir indeks olmasıyla beraber endoskopik bulguların olmaması dezavantajıdır(119).

Tablo 5: Trulove Witts İndeksi kriterleri

	ÜK Şiddeti		
Değişken	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**
Günlük barsak hareketi	<4	4-5	≥6
Gaitada kan	Yok veya az	Orta-şiddetli	Görünür kan
Ateş (≥37.8°C)	Hayır	Hayır	Evet
Nabız yüksekliği (>90/dk)	Hayır	Hayır	Evet
Anemi olması (Hemoglobin<10,5 g/dl)	Hayır	Hayır	Evet
Sedimantasyon hızı artışı (mm/h)	≤30		>30

Trulove Witts İndeksi'ne göre tüm kriterler hafif sütununa uymaktaysa hastalık aktivitesi hafif olarak tanımlanır. Günlük barsak hareketi en az 6 olduğunda ve ateş, nabız, anemi, sedimantasyon kriterlerinden en az 1 tanesi var olduğunda hastalık şiddetli olarak tanımlanır. Bu iki durum haricindeki tüm şartlarda hastalık aktivitesi orta olarak tanımlanır(118).

Hafif aktiviteli hastalar günde 4'ten az tuvalete çıkarlar. Kan ve mukus yok ya da varsa da nadir görülür. Gece defekasyon ihtiyacı duymazlar. Günlük yaşantıları çok etkilenmemiştir. Orta ve şiddetli aktiviteli hastalar ise günde yaklaşık 4-8 defa tuvalete çıkarlar. Her sabah, yemekten sonra ve gece uyandıracak defekasyon ihtiyacı mevcuttur. Gaita genellikle yoğun kanlı ve mukusludur. Ateş, anemi, halsizlik, kilo kaybı gibi durumlar gözlenir. Günde 10'dan fazla yoğun kanlı mukuslu gaita, karın ağrısı, tenesmus, karın ağrısı, distansiyon, yüksek ateş durumu fulminan kolit olarak tanımlanmıştır. Cerrahi ekiple beraber takibi yapılan bu hastalar yakından izlenmelidir(120).

2.3.4 Hastalığın Seyri

Hastalık remisyon ve relaps dönemleriyle dönüşümlü olarak seyreder. İlk tanı anında hastaların büyük bir bölümü hafif ve orta aktiviteli olarak gelirler. %10'dan az bir oranda da hastalar tanı anında şiddetli hastalık belirtileri gösterebilir(121).

Tanı anında hastaların kolon tutulumları farklı olabilir. %30-50'sinde rektum veya sigmoid kolonla sınırlı distal kolit olarak adlandırılan yayılım mevcuttur. Sol taraflı kolit yayılım gösteren hastaların oranı %20-30 iken tanı anında pankolitli hastalar yaklaşık %20 oranındadır(121). Yapılan bazı çalışmalarda proktitli hastaların yaklaşık yarısının kolonun diğer bölümlerine ilerlediği saptanmıştır. Bu yüzden sadece rektum tutulumu olsa bile hastalar diğer ÜK hastaları gibi yakın takip edilmelidir(122).

Kolondaki mukozal inflamasyonun yaygınlığı hastalık seyrini belirleyen en önemli faktörlerden biridir. İnflamasyonu daha yaygın olan hastalarda kolorektal kanser ve kolektomi gereksinim riski daha fazladır(123).

Medikal tedavi ile hastaların yaklaşık %90'ı günlük rutin hayatlarına devam edebilirler. Tedavi olmazsa veya aksarsa günlük rutin yaşam negatif yönde çok etkilenir. Bu yüzden düzenli takipler ve tedavi çok önemlidir. Mortalite riski ise genel popülasyonla benzer olduğu bildirilmiştir(124).

2.3.5 Anamnez ve Fizik Muayene

ÜK tanısı sonrası hastalar detaylı sorgulanmalıdır. Şikayetlerinin ne zaman ne şiddette başladığı, günlük gaita sayısı, gaita yapısı, rektal kanama ve miktarı, kilo

kaybı, ateş, aile öyküsü sorgulanmalıdır. Herhangi bir kötü alışkanlıkları, düzenli kullandığı ilaçları ve gıda intoleransları detaylandırılmalıdır. İlk tanıda sorulması gereken diğer sorular ise seyahat öyküsü, bel ağrısı, eklem ağrıları sorularıdır(55,125,126).

Fizik muayenede ateş ölçümü, nabız ve kan basıncı ölçümü ilk bakılacak bulgulardır. Batın muayenesinde sol kadranda hassasiyet olabilir. Ciddi karın ağrısı, distansiyon barsak seslerinde azalma olması toksik megakolon bulguları olabilir. Acil tedavi gerektirecek bir durum olabilir. Rektal kanama hastalık için önemli bir bulgu olduğundan anal muayene yapılmalıdır. ÜK sistemik etkileri olabileceği için artrit, artralji, konjonktivit, eritema nodozum gibi bulgular görülebilir(126).

2.3.6 Laboratuvar

ÜK tanısı açısından şüphelenilen hastalarda tanıya yönlendirme için, hastalığın şiddeti, aktivitesi ve ortaya çıkardığı EİM belirlemek için tetkikler yapılmalıdır. İlk basamakta tam kan sayımı, CRP, ESH, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için biyokimya testleri yapılmalıdır. Bu fonksiyon testleri hastanın o anki durumunu gösterirken aynı zamanda verilecek tedavilere uygunluk açısından ÜK hastaları genelde ishal şikayeti olduğu için ishal ayırıcı tanısı açısından gaita tetkikleri yapılmalıdır(127).

Gaita kültürü, gaita direkt incelemesi değerlendirilmelidir. Barsak mukozasında oluşan pürülan akıntının tetkiklerde inflamatuar hücrelerin görülmesini sağlar ve bu ÜK tanısı için önemlidir. Özellikle clostridium difficile enfeksiyonu açısından bakılmalıdır. Çünkü bu enfeksiyonun ÜK tanısını maskelediği, ÜK ile beraber olduğunda ise hastaneye yatışı ve mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir(128).

Kalprotektin nötrofillerde bulunan, inflamasyon durumunda salınan, dışkıda bulunabilen ve laboratuvarda tespit edilebilen antimikrobiyal bir protein kompleksidir. Fekal kalprotektin tanıda yardımcı olmasının yanı sıra hastalık aktivitesinin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan bir noninvaziv belirteçtir(129).

ÜK hastalarında perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikorlar (pANCA) yaklaşık %70 oranında bulunurlar. Hastada pANCA bulunurken ASCA'nın negatif

olarak sonuçlanması ÜK tanısına yaklaştırdığı bildirilmiştir. Her ne kadar tanı için yardımcı olabilen tetkikler olduğu gösterilse de ÜK tanısı koyma ya da dışlamada serolojik tetkiklerin yeri yoktur(130).

2.3.7 Endoskopi ve Histopatoloji

ÜK şüphesi olan her hasta endoskopi ile değerlendirilmelidir. Alt GİS endoskopi hem mukozayı görmek hem de histolojik tanımlama açısından biyopsi yapmak için mutlaka yapılmalıdır. Terminal ileumu da dahil eden tam bir kolonoskopi hastalık yayılımını anlama açısından önemlidir. Aynı zamanda CH' de görülen distal ileal tutulumu dışlar(131).

ÜK'de endoskopi bulguları eritem, ödem, granülasyon, damar yapısının bozulması, kanamaya eğilimli görünüm, psödopolipler, erozyon ve ülserlerdir. Yayılımın rektumdan başlayıp proksimale doğru ve kesintisiz şekilde olması ÜK açısından karakteristiktir. Çekum ve terminal ileumun kolonoskopi ile değerlendirilmesi ÜK ile CH ayrımı yapmanın en iyi yoludur(131).

Hastalık proksimalden distale yayılım gösterirken distal mukoza doğal görünse bile histolojik olarak yayılım olabileceği için doğal gözüken proksimal kısımdan da biyopsi alınmalıdır(119).

ÜK' de barsak mukozası frajildir ve iğne ucu gibi ufak kanamalar görülebilir. Mukozada ülserler tipik olarak yüzeyeldir ve müköz eksüdasyonlarla kaplıdır. Ülserler birbiriyle devamlı haldedir arada sağlam mukoza bulunmaz. Nadiren de olsa derin ülserler oluşabilir.

Hastaların aktivasyonlarını, tedaviye yanıtlarını ve takibini değerlendirmek için kullanılan endoskopik indeksler vardır. Klinikte rutin olarak en yaygın kullanılanı Mayo Skoru olmuştur. Mayo Skoru ilk kez 1987 yapılan 5-ASA tedavisinin yanıtını değerlendirirken kullanılmıştır. 4 değişken toplamda 12 puan üzerinden değerlendirilir(Tablo 6). Puan ne kadar yüksekse hastalık aktivitesi o kadar yüksek demektir. Hastanın skoru daha öncekilerle kıyaslanarak hastalık gidişi hakkında bilgi sahibi olunarak tedavi planlaması şekillendirilir(132).

Tablo 6. Mayo Skoru

	Puan			
Değişken	**0**	**1**	**2**	**3**
Dışkılama sıklığı	Normal	Normalden günde 1-2 fazla	Normalden günde 3-4 fazla	Normalden günde >4 fazla
Rektal kanama	Yok	Dışkılamanın yarısından azından kan çizgileri	Dışkılamanın yarısından çoğunda belirgin kan	Sadece kan
Mukozal görünüm	Normal veya inaktif hastalık	Hafif hastalık (eritem, hafif kırılganlık, azalmış vaksüler desen)	Orta şiddette hastalık (belirgin eritem, vasküler desen yok kaybolmuş, erezyonlar)	Şiddetli hastalık (spontan kanama ve ülserasyon)
Hekim değerlendirmesi	Normal	Hafif hastalık	Orta şiddette hastalık	Şiddetli hastalık

Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda endoskopi şiddet değerlendirmesinin yaklaşık %90'nı için gerekli 3 değişkenden oluşan bir endoskopik indeks geliştirildi(Tablo 7). Vasküler desen, kanama ve erozyon/ülserlerin değerlendirildiği Ülseratif Kolit Endoskopik Şiddet İndeksi 0-1 puan remisyon, 2-4 puan hafif, 5-6 puan orta, 7-8 puan ise şiddetli aktif hastalığı gösterir(133).

Tablo 7. Ülseratif Kolit Endoskopik Şiddet İndeksi

Değişken	**Kriter**	**Puan**
Vasküler desen	Normal	0
	Yamalı silinme	1
	Silinme	2
Kanama	Yok	0
	Mukozal	1
	Hafif luminal	2
	Orta/şiddetli luminal	3
Erozyon ve ülser	Yok	0
	Erozyon	1
	Yüzeyel ülser	2
	Derin Ülser	3

Yapılan çalışmalarda Mayo Skoru ve Ülseratif Kolit Endoskopik Şiddet İndeksi karşılaştırılması yapılmış. Kolektomi ihtiyacını öngörmede Ülseratif Kolit Endoskopik Şiddet İndeksi'nin daha başarılı olduğu gösterilmiştir(134).

Histolojik değerlendirme ÜK tanısında çok önemlidir. Diğer hastalıklarla ve İBH içerisinde CH ile ayırıcı tanıda da yardımcı olur. ÜK tanısı için tanı koydurucu patognomik bir bulgu yoktur ancak tanı için de bu bulgular ciddi ölçüde yardımcı olur. ÜK için histolojik açıdan en karakteristik bulgu glandüler yapının bozulup inflamatuar birikim olmasıdır. Ayrıca tutulan bölgede difüz yaygın bir inflamasyon varken proksimalindeki mukozanın normal olması da ÜK için karakteristik bulgulardandır(135)

2.3.8 Radyolojik Görüntüleme

ÜK tanısında, ayrıcı tanısında, şiddet değerlendirmesinde, komplikasyonlar ve acil durumların belirlenmesinde radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

Normal batın grafisi düşük maliyet, kolay ulaşılabilir olması nedeniyle sık kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Düz karın grafisinde kolon duvarında kalınlaşma, haustrasyon kaybı olması şiddetli ÜK hastalığının göstergesidir. Karın grafisinde normal şartlarda kolon harici segmentlerde hava yoktur. İnce barsaklarda hava bulunması tedaviye yanıt vermeme ve ilerleyen dönemde kolektomi ihtiyacının gelişme oranının yüksek olduğunun gösteren çalışmalar mevcuttur(136). Ayrıca ciddi kolon genişlemesi toksik megakolon, hava sıvı seviyeleri olması ileus açısından önemlidir. Özelikle karın ağrısı, batın hassasiyeti olan hastalarda dikkat edilmelidir(119). Ayrıca hastalığın ilerleyen dönemlerinde haustrasyonların tamamen kaybolması üzerine kolon bölümlerinin kurşun boru görüntüsü olarak adlandırılan düz olarak izlenebilir(137).

Bilgisayarlı tomografi (BT) hastalık tanısında, komplikasyonların değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer görüntüleme yöntemidir. Kontrast madde kullanılarak yapılan çekimlerde mukoza görüntülenip barsak hastalığı tanısı koyulabilir(138). ÜK hastalığında rektum tutulumu karakteristiktir. BT görüntülemelerde ÜK hastalarında rektum bölgesinde daralma, yağ dokusunda hipertrofi, inflamasyona bağlı yapı bozukluğu görülebilir(139).

ÜK hastalarında MR görüntüleme şart değildir. Abdominal semptomların aydınlatılmasında, kompilasyonların değerlendirilmesinde kullanılabilir(119). İnflamasyon varlığını araştırmak için de kullanılabilir ancak yapılan çalışmalar endoskopi kadar değerli bir yöntem olmadığını göstermiştir(140).

2.3.9 Tanı ve Ayırıcı Tanı

ÜK tanısı anamnez, klinik bulgu endoskopik ve histolojik göstergeler ile konur. Karın ağrısı, ateş, kilo kaybı, ishal gibi şikayetlerle başvuran hastada kan tetkikleri özellikle CRP ve ESH normal dışı olabilir. Ancak bu tetkikler tanı koydurucu ya da tanıyı ekarte ettirici tetkikler değildir. Tanıdan şüphelendiğimizde doğrulamak için endoskopi ve biyopsi yapılarak histolojik değerlendirme gereklidir(141).

Fekal kalprotektin testinin ÜK hastalığını tanısından klinisyene yardımcı olduğu gösterilmiştir. Patognomik olmasa da tanıya yardımcı bir diğer tetkik de pANCA'dır. Değerlendirmede pozitif bulunması tanıda yardımcıdır(129).

ÜK kendisini İshal, karın ağrısı, rektal kanama gibi semptomlarla gösterdiği için CH ve bakteriyel, viral ya da parazit kaynaklı enfeksiyöz kolit ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Ayrıcı tanı için endoskopik görüntüleme, gaita kültür ve mikroskobik incelemesi yapılmalıdır. Kültürde üreme olması enfeksiyöz koliti düşündürürken; endoskopik değerlendirmede rektum tutulum olmaması, barsak mukozasında atlamalı tutulum olması CH tanısını düşündürebilir(142).

2.3.10 Hastalık Yönetimi ve Tedavi

ÜK yönetimindeki hedefimiz semptomların azaltılması, klinik remisyonun başlatılarak steroid kullanmadan sürdürülmesi, hastane yatışının azaltılması, konforlu bir yaşam sağlamaktır(143). Ülseratif kolit tedavisinde birçok medikal ve cerrahi tedavi seçeneği vardır. Hastaya, hastalığın derecesine, semptomlara ve şiddetine göre tedavi yolu planlanır. Tedavi başarısı uygun tedavi seçimi ve tedaviye uyumla orantılıdır(112,144).

2.3.10.1 Medikal Tedavi

ÜK tedavisi hastalığın şiddetine, yayılımına, semptomlara, önceki tedavisine, ilaçların yan etkisine, hastalığın seyrine, nüks sıklığına, EİM bulunmasına göre

planlanmalıdır. Hastalık şiddeti çeşitli indekslerle hesaplanıp tedavi planlaması ve tedaviye yanıt değerlendirilmesi yapılır(127).

Hastalık sadece rektumla sınırlı ve hafif-orta şiddetliyse topikal 5-ASA tedavide ilk seçenektir(145). Tedaviye yanıt 2-4 hafta sonra değerlendirilir. Tedaviye olumlu bir yanıt yoksa hastanın tedaviye uyumu ya da eşlik edecek enfeksiyöz kolit gibi ek durumlar değerlendirilir. Bu değerlendirmelere rağmen semptomlarda azalma yoksa hastalık şiddetli olarak değerlendirilip ona göre tedavi planlaması yapılır(127)

Hafif-orta şiddetli pankolit hastalarında topikal tedavinin eriştiği bölgelerin proksimalinde inflamasyon olduğunda sadece topikal tedavi yetersiz kaldığı için oral tedavi eklenmelidir. Bu hastalarda ilk tedavi seçeneği oral sülfasalazin veya topikal ile birlikte oral 5-ASA kombinasyonlarıdır. Bu tedaviye 10-14 günde yanıtsız olan hastalara steroid başlanmalıdır. Steroid bağımlılığı ya da steroide rağmen aktif hastalık durumunda ise remisyon sağlanması için AZA veya 6-MP tedaviye dahil edilmelidir(146).

ÜK hastalarında günde altıdan fazla dışkılamaya ateş, taşikardi gibi sistemik bulguların eşlik ettiği durum şiddetli ÜK olarak adlandırılır. Bu hastalarda toksik megakolon ve perforasyon gibi hayatı tehdit eden durumların gelişme olasılığı arttığında hastane yatışı sağlanarak gözlem altında tedavi edilmelidir. Tedavide intravenöz steroid esas tedavi seçeneğidir. 5-ASA ve steroid tedavisine yanıt vermeyen dirençli hastalara anti TNF-alfa tedavisi başlanabilir. Buna ek ikinci tedavi olarak cerrahiden gereksinim riskini azaltmak için siklosporin ve infliksimab tedavisi kullanılabilir. Siklosporin tedavisi remisyonda kullanılmaz. Remisyon sağlandıktan sonra tedaviye AZA eklenerek siklosporin yerine oral takrolimus verilmeli ve 3-6 ayda doz azaltılmalıdır(146).

ÜK hastasında tenezm olmadan günde 4'ten az defekasyon varsa remisyon olarak adlandırılır. İdame tedavinin amacı steroid kullanmaksızın iyilik halinin devamını sağlamaktır. Tedaviye devam edilmeyen remisyondaki hastalarda nüks sıklığı artmıştır. Bu yüzden idame tedavi önemlidir(147). İdame tedavide ilk basamak oral veya rektal 5-ASA tedavisidir. Proktit veya sol kolon tutulumlu distal tipteki ÜK hastaları için idamede ilk tedavi seçeneği rektal 5-ASA tedavisidir. Pankolit hastalarında ise idamede ilk tercih oral 5-ASA preparatlarıdır(148).

5-ASA ile yeterli yanıtın alınamadığı ya da steroid ihtiyacının sürekli devam ettiği hastalarda steroid ihtiyacını azaltmak için AZA tedaviye eklenebilir(149). AZA tedavisiyle hastalarda özellikle tedavinin ilk haftalarında kemik iliği baskılanması, karaciğer enzimlerinde artış, akut pankreatit gibi yan etkiler görülebilir. Tedavi başlanan hastanın ilk haftalarda yakından takip edilmesi bu yan etkiler olduğunda AZA tedavisinin bırakılması gerekmektedir(146). İnfliksimab ve steroid tedavisi alan hastalara aynı zamanda AZA başlandığında fırsatçı enfeksiyon riskinin 3 kat arttığı düşünülmektedir(150).

İnfliksimab remisyon sağlama ve remisyonu devam ettirmek için idame tedavide kullanılır. Özellikle infliksimab tedavisi ile remisyon sağlanan hastalarda idame tedavi için de infliksimab önerilir(151).

Tüm tedavi seçimleri ile birlikte hastalık remisyonu sağlamada ve remisyonun sürdürülmesinde en önemli faktörlerden biri de hastanın uyumudur. Remisyonda 5-ASA tedavisi önerilen hastaların dahil edildiği bir çalışmada hastaların yaklaşık %71'inin tedaviye tam uyum sağladığı belirtilmiştir(152). Başka bir anket değerlendirmesinde ise hastalarda uyumsuzluğun en önemli nedenleri olarak çok sayıda tablet ve gün içinde birden fazla kere alınması gerektiği gösterilmiştir(153).

2.3.10.2 Cerrahi Tedavi

Medikal tedaviye rağmen bazı ÜK hastalarında cerrahi tedavi gerekebilir. Medikal tedaviyle remisyon sağlanamayan hastalar, obstrüksiyon durumlarında elektif cerrahi planlanabilir(146). Toksik megakolon, perforasyon, masif sürekli kolerektal kanama gibi komplikasyonlarda acil cerrahi gerekebilir(154).

Son zamanlarda yapılan ÜK hastalarının 10 yıllık hastalık seyrinin incelendiği bir çalışmada kolektomi ihtiyacı gelişme oranı %8.7 olarak bildirilmiştir(155). Başka bir çalışmada tanı anında tutulumun yaygın olması ve yüksek ESH kolektomi riskini arttırdığı gösterilmiştir(156).

2.4 EKSTRAİNTESTİNAL MANİFESTASYONLAR

İBH barsak dışı etkileri nadir olmayan kronik inflamatuar bir hastalıktır. Birçok organ ve sistemi etkilediği bildirilmiştir. Hatta bazı hastalarda ilk belirti EİM

olarak ortaya çıkar. EİM'ler daha morbidite ve mortaliteye sebebiyet verebilir(157). Birçok organ ve sistemde bulgular olabileceği için hekim açısından karmaşık bir tablo oluşabilir. Bu da tanı ve tedavide planlamayı zorlaştıran etmenlerdendir. İBH'de barsak dışı tutulumların etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır(55).

2.4.1 Eklem Bulguları

En sık görülen EİM yaklaşık %30 görülme sıklığı ile periferik artritlerdir(158,159). Eklem bulguları İBH tanısından sonra ortaya çıkabileceği gibi İBH tanısı zamanında hasta detaylı sorgulandığında eklem bulgularının GİS bulgularından birkaç sene önce olduğu ortaya çıktığı anlaşılabilir(159).

Periferik artritler 5'den az eklem tutulumu olan oligoartrit ve 4'den fazla eklemin tutulduğu poliartrit olarak adlandırılır. Oligoartritler genelde büyük eklemlerin asimetrik tutuluyla karakterizedir. Daha az görülen poliartrit küçük eklemleri simetrik biçimde etkiler. Oligoartritler hastalık aktivitesiyle ilişkilidir. Hastalık alevlenmesi ile oligoartrit de artar ve genellikle birkaç haftada sona erer. Poliartritler hastalık aktivitesiyle bağlantılı değildir.

Eklem bulgusu olan hastalarda romatoid faktör serolojisi negatiftir. Eklem ağrıları için semptomatik olarak hastalık alevlenmesi yapabileceği için non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar yerine asetaminofen tercih edilir(160). Eklem bulguları olan hastalara İBH tedavisinde de yeri olan steroidler, biyolojik ajanlar ve anti TNF-alfa ilaçları kullanılabilir.(55)

İBH hastalarında aksiyel artritin prevalansı yaklaşık %3'tür. Aksiyel artrit tutulumu asemptomatik sakroileit, inflamatuar sırt ağrıları ve ankilozan spondilit olarak ortaya çıkabilir(161,162). Ankilozan spondilit erkeklerde daha fazla görülmesine rağmen İBH ilişkili spondiloartropatilerde cinsiyetler eşit etkilenir. Tedavide ilk amaç altta yatan İBH'ın tedavisidir. Sülfasalazin ve metotreksat tedavi olarak tercih edilebilirken etkinlikleri tartışmalıdır. Bu hastalarda fizik tedavi, egzersiz çok önemlidir. Anti TNF-alfa ve biyolojik ajan tedavisinin IBH ve spondiloartropatilerin beraber olduğu durumlarda etkinliği gösterilmiştir(55,163,164).

2.4.2 Dermatolojik Bulgular

İBH'nin en sık görülen dermatolojik bulgusu eritema nodozumdur. İBH tanılı hastalarda %2-20 gibi bir görülme oranı belirtilmiştir. Kadın hastalarda bu bulgular erkeklere göre daha sık görülür. Genellikle bacak ön kısmında, 1-5 cm büyüklüğünde, ciltten kabarık, hassas, kırmızı lezyonlardır. Nadiren gövde ve üst ekstremitede olabilir. Ülser veya skar gelişmesi beklenmez. Genellikle İBH alevlenmesiyle beraberdir. Eritema nodozum iyi seyirlidir. Kısa sürede kendisini sınırlar. Kompresyon çorapları, elevasyon gibi destek tedavisi uygulanabilir. Şiddetli olduğu durumlarda steorid bir tedavi seçeneğidir(55,165,166).

Piyoderma gangrenozum menekşe renginde, nekrotik, pürülan olabilen derin ülserlerle karakterize bir inflamatuar hastalıktır. İBH tanılı hastalarda görülme oranı yaklaşık %2'dir. Piyoderma gangrenozum tanılı hastaların yaklaşık üçte birinde İBH görüldüğü bildirilmiştir. Piyoderma gangrenozum tedavisinde altta yatan İBH tedavisi, ülser temizliği ve pansuman temel yöntemlerdir. Steroid, biyolojik ajanlar, anti TNF-alfa tedavide kullanılabilecek ajanlardır(55,166–168).

İBH hastalarında en sık görülen ağız içi lezyon aftöz stomatittir. Bu bulgu genellikle GİS semptomlarının alevlenmesiyle ortaya çıkar ve tedavi edilmesiyle geriler. Şiddetli durumlarda topikal lidokain ve topikal steroidler kullanılabilir(55).

2.4.3 Metabolik Bulgular

Osteoporoz veya osteopeni İBH tanılı hastaların yaklaşık yarısını etkileyen durumlardır. İBH tanılı hastalarda osteoporoz hiç semptom vermeyebilirken ani kırıklarla da kendini gösterebilir. Osteopeni ilk tanı anında saptanabilir. Hastalık seyri sırasında malnütrisyon, tütün kullanımı, malabsorbsiyon nedenli osteopeni oluşabilir veya var olan durum ilerleyebilir. Steroid kullanımına bağlı osteopeni oluşabilir ancak ilaç kullanımından bağımsız İBH nedenli de osteopeni oluşabilir. Hastalık kemik yoğunluğu testi yapılıp T skoru ölçülerek tanı alır. Tedavi ve önleyici olarak kemik metabolizmasında gerekli olduğu bilinen kalsiyum ve vitamin D preparatları kullanılabilir(55,169,170).

2.4.4 Hepatobiliyer Bulgular

Yağlı karaciğer, primer sklerozan kolanjit (PSK), yağlı karaciğer hastalığı, safra kesesi taşları İBH tanılı hastalarda görülen hepatobiliyer bulgulardır(55,171).

PSK birçok faktörün ve genlerin etyolojisinde rol oynadığı safra yollarının kronik inflamatuar bir hastalığıdır. İBH'da hepatobiliyer bulgu olarak görülen en sık hastalık PSK'dır. PSK tanısı alan hastalarda İBH prevalansı %70-80 olarak bildirilmiştir. Bu yüzden semptom olmasa dahi PSK tanılı hastalara kolonoskopi ile tarama yapılmalıdır. İBH tanısı anında PSK olabileceği gibi ilerleyen süreçlerde de ortaya çıkabilir(172). PSK sarılık, halsizlik, yorgunluk, kaşıntı gibi semptomlarla kendisini gösterir. Hastalığın ilerlediği durumlarda karaciğer yetmezliği ve nakil ihtiyacı gelişebilir. Klinikte normal karaciğer fonksiyon testleriyle beraber yüksek alkalen fosfataz olması PSK açısından şüphelendiricidir. Tanısı safra yolundaki darlıkların endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi (ERCP) veya MR kolanjiopankreatografi (MRCP) ile gösterilmesi ile desteklenir. ERCP tanı için daha yüksek özgüllüğe sahip olmasının yanı sıra ciddi komplikasyonları vardır. Bu yüzden MRCP kullanımı yaygınlaşmıştır. Klinikte önce MRCP sonra ERCP ve gerekirse biyopsi sırasıyla tanı için kullanılır. Tedavide ursodeoksikolik asidin kan tetkiklerinde olumlu yanıt oluşturduğu gösterilse de mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir. Karaciğer nakli PSK için kanıtlanmış tek tedavidir(55,173,174).

İBH'nin EİM açısından değerlendirildiği bazı çalışmalarda karaciğer tetkiklerinde anormallik olan asemptomatik hastalarda karaciğer steatozu artmış olarak bulunmuştur. Steatozun birçok nedenli vardır. İBH tanılı hastalarda malnütrisyon ve steroid kullanımının steatozu arttırdığı düşünülmektedir(175).

Safra kesesi taşlarının İBH ile ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Özellikle CH tanısı olan hastalarda %13-34 arasında değişen oranlarda görülmektedir(176). Safra kesesi yemekten sonra sağ üst kadranda ağrı, bulantı gibi semptomlarla kendisini gösterebilir. Batının ultrason ile görüntülemesi ile saptanabilir. Kolesistektomi veya litotripsi ile tedavi edilebilir(55).

2.4.5 Göz Bulguları

Yapılan çalışmalarda İBH tanılı hastalarda göz bulguları %2-29 arasındaki değişken oranlarda görülebilir(177).

Üveit genellikle görme bulanıklığı, fotofobi ve ağrı gibi semptomlar gösterir. İBH tanılı hastaların yaklaşık %17'sinde görülür(177). Üveit sıklıkla deri ve eklem

bulgularıyla beraberdir. Üveit ile ilgili semptomlar görülen hastalarda iyi bir göz muayenesi ile tanı koyulabilir. Tedavide birinci basamak topikal steroidlerdir(55).

Episklerit akut gelişen kızarıklık, yanma semptomları ile karakterize bir göz bulgusudur. İBH tanılı hastalarda yaklaşık %29 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Altta yatan İBH tedavisine ek olarak soğuk kompres ve topikal steroidler tedavi için yeterli olabilir(55,177).

2.4.6 Tromboembolik Bulgular

İBH tanısı hastalarda sistemik inflamasyon nedeniyle koagülasyon kaskadı aktivasyonu ve trombosit agregasyonuyla tromboembolik olayların görülme sıklığı arttığı bildirilmiştir(178). İBH tanılı hastalarda venöz tromboemboli riski normal popülasyona göre 3 kat fazladır(179). Tromboembolizm morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli bir durumdur. Bu nedenle özellikle hastane yatışı gereken İBH tanılı hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin profilaksi olarak verilebilir(55,178).

2.4.7 Renal Bulgular

Genel popülasyonda renal taş oranı %0,1 olarak bildirilirken bu oran İBH tanılı hastalarda %8-19 arasındadır(180). İBH'de oluşan renal taşlar genellikle kalsiyum oksalat veya ürik asit kaynaklıdır. Barsak inflamasyonu ya da barsak rezeksiyonu sonucu oluşan ileumdaki safra tuzu malabsorbsiyonu nedeniyle oksalat emilimi artarak kalsiyum oksalat taşı oluşum riskini arttırır. Ürik asit taşları genellikle kronik ishal sonrası sıvı ve bikarbonat kaybı sonucu asidik idrar oluşur. İBH'de ürik asidin çökelmesinin kolaylaştığı ve ürik asit taşı oluşma riskinin arttırır(181).

CH'de oluşan fistüller mesaneye uzanması sonucu tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına neden olabilir(182). Barsak mukozasındaki inflamasyonun derinleşerek retroperitoneal alana yayılması sonucu üreterlerde darlık oluşturarak hidronefroza sebep olabilir(183).

2.4.8 Pankreas Bulguları

İBH'da pankreas bulguları görülebilmektedir. Akut pankreatit, kronik pankreatit, otoimmün pankreatit, ekzokrin pankreas yetmezliği, asemptomatik görüntüleme ve laboratuvar bulguları İBH'nin pankreas bulguları arasındadır(5).

İBH tedavisinde kullanılan AZA ve 6-MP özellikle CH tanılı hastalarda pankreatit riskini arttırdığı bildirilmiş. Bu ilaçları kullanan hastalar pankreatit gelişmesi durumunda ilaçlar hemen durdurularak farklı tedavi seçimleri yapılmalıdır. 5-ASA kullanımında da akut pankreatit geliştiği bildirilmiştir. Semptomlar genelde ilk dozdan yaklaşık 3 hafta sonra belirmeye başlar(55).

CH'de özellikle duodenal yayılım gösterenlerde duodenumdakilerin pankreas kanalına kaçmasıyla akut pankreatit oluşabilir(184). PSK da özellikle ÜK hastalarında nadiren de olsa akut pankreatit yaptığı bildirilmiştir. Yaygın inflamasyon sonucu oluşan hiperkoagülabilite sebebiyle yaygın İBH'nin akut pankreatite sebep olabileceği bildirilmiştir(5,185).

Pankreas bulguları arasında daha az görülen otoimmün pankreatit tip1 ve tip2 olarak ayrılır. Tip1 immünglobulin G4 ilişkilidir. Steroide iyi yanıt verir. Histolojik olarak pankreasta immünglobulin G4 saptanır. Tip2 ise immünglobulin G4 ile ilişkili değildir. Histolojik olarak granülosit epitel lezyonlar ve tedavide steroide yanıt vermesiyle karakterize bir hastalıktır. İBH ile otoimmün pankreatit arasındaki ilişki bilinmemekle beraber İBH tanılı hastalarında otoimmün pankreatit görülme sıklığı genel popülasyona göre fazla olduğu saptanmıştır. Özellikle ÜK ile otoimmün pankreatit tip2 arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir(5,186).

Ekzokrin pankreas yetmezliği barsak içerisindeki pankreas enzimlerinin aktivitesinin azalması durumudur. Sindirim bozukluğuna yol açar. Yapılan bazı çalışmalarda İBH tanılı hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliği geliştiği bildirilmiştir(5).

Asemptomatik serum amilaz ve lipaz yükselmeleri, asemptomatik pankreas görüntüleme bulguları İBH hastalarında görülen pankreas bulgularıdır. İBH tanılı hastaların dahil edildiği çalışmalarda makroamilazemi, tükürük bezi anomalisi ve böbrek yetmezliği olmadan İBH ilişkili serum amilaz yüksekliği %8-21 arasında saptanmıştır(187,188). Başka bir çalışmada pankreatit öyküsü olmayan İBH tanılı hastalarda yapılan MRCP görüntülemesinde yaklaşık %16'sında pankreas kanalı anormallikleri saptandığı bildirilmiştir(189).

Pankreas yağlanması pankreatik steastoz, non-alkolik yağlı pankreas hastalığı gibi isimlendirilebilir. PS'nin en sık nedenleri obezite, ileri yaş ve diyabet olarak bilinir. PS'yi tanımlamak için USG, BT, MR gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. En iyi görüntüleme tekniği MR olarak bildirilmiştir(11,190).

Yıllardır pankreastaki yağı gösterilmesinde patoloji örnekleri baz alınmıştır. MR-PDFF (proton density fat fraction) yöntemi ile invaziv olmayan biçimde pankreas yağ ölçümü yapılabildiği gösterilmiştir(191). MR-PDFF ile PS saptanması yöntemiyle yapılan çalışmalarda diyabetli ve insülin direnci yüksek olan hastalarda pankreas yağlanmasının fazla olduğu gösterilmiştir(192,193). Başka bir çalışmada PS saptanan hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliği olduğu gösterilmiştir(194). Pankreas kanseri olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada MR-PDFF ile pankreas yağı yüksek olarak saptanmış ve PS'nin pankreas kanseri için tek bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir(195). Bu çalışmalar sonucunda PS ile metabolik, inflamatuar ve neoplastik hastalıkların ilişkisi olduğu belirlenmiştir(196). İBH ile ilgili bariz bir ilişki olmasa da İBH'ın pankreas üzerine etkileri ve PS'nin ciddi mortalite ve morbiditeye yol açacak hastalıklarla ilişkisi düşünüldüğünde İBH ile PS arasındaki ilişki de incelenmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ETİK KURUL

Çalışmamızın İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 16.02.2024 tarihli E-96317027-514.10-236885272 sayılı kararı ile klinik araştırmaya uygunluğu bildirilmiştir. (EK-1)

Çalışmamızın tez konusu Eğitim Planlama Kurulu tarafından 29.04.2024 tarihli 30-2024 sayılı akademik kurul kararıyla onaylanmıştır. (EK-2)

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubundaki kişilere çalışma hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onamları alınanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2 ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE HASTA SEÇİMİ

Araştırma prospektif olarak tek merkezli olarak planlanmıştır. Polikliniğe başvuran aktif olarak şikayeti bulunan hastaların tetkikleri değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubu tetkikleri beraber değerlendirilerek İBH tanısı olanların olmayan kişilere göre pankreasında gelişen değişikliklerin değerlendirilmesi planlandı.

18 yaşından büyük, inflamatuar barsak hastalıkları tanılı, 31.01.2024'den sonra polikliniğe başvuran çalışmaya katılmak için gönüllü olan, primer veya metastatik pankreas malignitesi olmayan, akut, kronik, otoimmün pankreatit öyküsü olmayan, safra taşı, kronik alkol-sigara kullanımı olmayan, hiperlipidemi, hiperkalsemisi olmayan, vücut kitle indeksi (VKİ)<30 ve abdominal rahatsızlık tarif eden 85 inflamatuar barsak hastası çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol grubu olarak hasta grubundaki dışlama kriterlerine uygun, son 1 yılda farklı endikasyonlarla kolonoskopisi yapılmış ve inflamatuar barsak hastalığı dışlanmış, batın görüntülemesi MR yapılan 39 kişi dahil edilmiştir.

3.2.1 Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaşından büyük olmak
- İBH tanılı olmak
- Abdominal görüntüleme yapma endikasyonu olan şikayeti bulunması

- Çalışmaya gönüllü olmak
- Kontrol hastaları için son 1 yılda kolonoskopi yapılmış ve İBH tanısı almamış olmak

3.2.2 Dışlama Kriterleri

- 18 yaşından küçük olmak
- Primer veya metastatik pankreas malignite öyküsü olması
- Kronik alkol ve sigara kullanımı olması
- Safra taşı/çamuru öyküsü olması
- Kronik/akut/otoimmün pankreatit öyküsü olması
- Hiperkalsemi veya öyküsü olması
- Hiperlipidemi öyküsü olması
- Pankreası etkileyecek batın içi operasyon öyküsü olması
- Vücut kitle indeksi (VKİ) >30 olması

3.3 VERİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME

İBH tanılı hastalarda hastalığın pankreas üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladığımız bu çalışmada temel hedef görüntüleme yöntemi ile PS saptamaktır. Aynı zamanda hastaların yaşı, kullandığı ilaçlar, VKİ, amilaz, lipaz, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), fekal elastaz değerleri ve hastalık aktiviteleri incelenmiştir.

Amilaz, lipaz, ALT, AST, ALP ve GGT değeri normal aralığın üst sınırının 2 katından fazla olanlar anormal enzim yüksekliği olarak kabul edilmiştir.

Tez konusu onayı ilgili kuruldan alındıktan sonra polikliniğe başvuran hastalardan dahil edilme ve dışlama kriterleri uyarınca kişiler aydınlatılmış onamları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların poliklinik başvurularında kullandığı ilaçlar sorgulanmış, VKİ hesaplanmış, laboratuvar değerleri incelenmiş ve batın MR görüntülemesi planlanmıştır. Anamnez, semptom, bulgu ve laboratuvar sonuçlarıyla beraber hastalık aktiviteleri belirlenmiştir.

Bize başvuru anında Hemoglobin A1C değeri >%6.5 olanlar ve Tip2 diyabet tanısı olup ilaç kullanan hastalar Tip2 diyabetli hastalar olarak değerlendirilmiştir.

CH tanısı olan hastalar için hastalık aktivitesi CHAİ'ye göre hesaplanmış ve sonucunda çıkan puana göre <150 puan için hafif, 150-450 puan için orta, >450 puan için şiddetli olarak belirlenmiştir.

ÜK tanısı olan hastalar için hastalık aktivitesi Trulove Witts İndeksi kullanılarak hafif, orta, şiddetli olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda İBH tanılı hastalara fekal elastaz ölçümü ile ekzokrin pankreas yetmezliği tayini yapılmıştır. Fekal elastaz ölçümü <200 μg/g olanlarda ekzokrin pankreas yetmezliği var kabul edilmiştir.

Hastalara ait abdominal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri, hastanemizde bulunan Ingenia 1.5 Tesla MRG cihazı (Philips Medical Systems, Hollanda) ve 16 kanallı abdominal koil kullanılarak gerçekleştirildi. T2 ağırlıklı spin-eko sekansları; TE: 100 ms, TR: 3560 ms, kesit kalınlığı: 4 mm, kesit aralığı: 1 mm ve görüş alanı (FOV): 300–375 mm parametreleri ile elde edildi. Rutin görüntüleme protokolüne ek olarak, proton yoğunluklu yağ fraksiyonu (PDFF) değerlerinin hesaplanabilmesi amacıyla kimyasal kayma temelli yağ ölçüm sekansı olan mDixon Quant görüntüleme yöntemi de uygulandı.

Literatür ve yayınlarda PDFF ölçümleri sonucu >%6,2 olanlarda PS olduğu kabul edildiği için çalışmamızda da bu şekilde değerlendirildi(197,198).

3.4 İSTATİSTİK

Çalışmaya katılan hastaların verileri ile oluşturulan veri tabanı SPSS versiyon 23 (IBM Co. UA) kullanılarak analiz edildi. Verilerin tanımlanması yapıldıktan sonra sınıflandırması gerçekleştirildi. Kategorik veriler yüzde ve frekans olarak tanımlanırken, aralarındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Numerik verilerin dağılım analizi gerçekleştirildi. Normal dağılıma uyan veriler belirlenerek ortalama ±Standart sapma olarak tanımlandı. Normal dağılıma uymayan veriler ise ortanca ve çeyrekler arası mesafe (IQR) olarak tanımlandı. Normal dağılıma uyan veriler arasında t-test kullanılırken, uymayan verilerde Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Numerik veriler arasındaki korelasyon analizinde Pearson korelasyon analizi kullanılırken, bağımsız değişken etki gücünü belirlemede alıcı operatör testi (ROC)

kullanıldı. Saptanan sonuçlardan p değeri 0,05'in altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 39 kontrol hastası dahil edildi. Bu hastaların 18'i (%46,2) erkek iken ortalama yaşları 50,56±13,83 olarak saptandı. İBH tanısı olan 85 hastanın 51'i (%60) erkek iken ortalama yaşları 43,52±11,91 olarak saptandı. Kontrol grubu ile hastalar arasında cinsiyet (p=0,150), yaş (p=0,397) ve VKİ (0,477) için istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8: Kontrol grubu ve inflamatuar barsak hastalığı olan katılımcıların demografik verileri

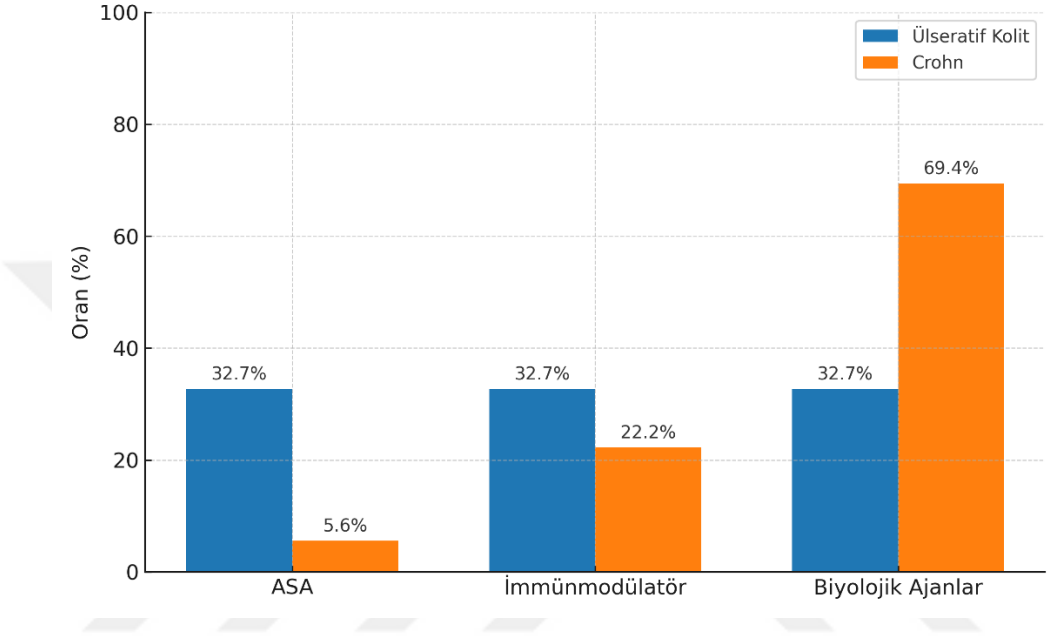
	Kontrol (n=39)	**Hasta (n=85)**	**p-Değeri**
Cinsiyet (n, %)			
Erkek	18 (%46,2)	51 (%60)	0,150
Kadın	21 (%53,8)	34 (%40)	
Yaş (ortalama±SD)	50,56±13,83	43,52±11,91	0,397
VKI (ortalama±SD)	25,65±3,18	25,33±2,94	0,477

Çalışmaya toplam 85 hasta dahil edildi. Bu hastaların 49'unu ÜK hastaları oluştururken 36'sını CH tanısı olan hastalar oluşturmaktaydı. ÜK hastalarının 32'si (%65,3) ve CH tanısı olanların 19'u (%52,8) erkekti ve cinsiyet dağılımında gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi (p=0,270). ÜK hastalarının ortalama yaşı 42,20±12,00 iken Crohn hastalarının ortalama yaşı 45,33±11,71 olarak saptandı ve gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi (p=0,582). Tablo 9'da grupların tanımlayıcı bilgilerinin karşılaştırması yer almaktadır.

Tablo 9: Tanımlayıcı bilgiler

Değişken	**Ülseratif Kolit (n=49)**	**Crohn (n=36)**	**p-Değeri**
Cinsiyet (n, %)			
Erkek	32 (%65,3)	19 (%52,8)	0,270
Kadın	17 (%34,7)	17 (%47,2)	
Yaş (Ortalama ±SD)	42,20±12,00	45,33±11,71	0,582
İlaç Grupları (n, %)			
ASA	16 (%32,7)	2 (%5,6)	**<0,002**
İmmünmodülatör	16 (%32,7)	8 (%22,2)	
Biyolojik Ajanlar	16 (%32,7)	25 (%69,4)	
VKI (ortalama±SD)	25,03±3,19	25,74±2,56	0,174

Ülseratif kolit ve Crohn hastalarında kullanılan ilaç grupları karşılaştırıldığında, Crohn hastalarında biyolojik ajan kullanım oranı (%69,4) belirgin şekilde daha yüksektir. Ülseratif kolit hastalarında ise ASA ve immünmodülatör kullanımı daha yaygındır. ASA kullanım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,002). (Şekil 1)

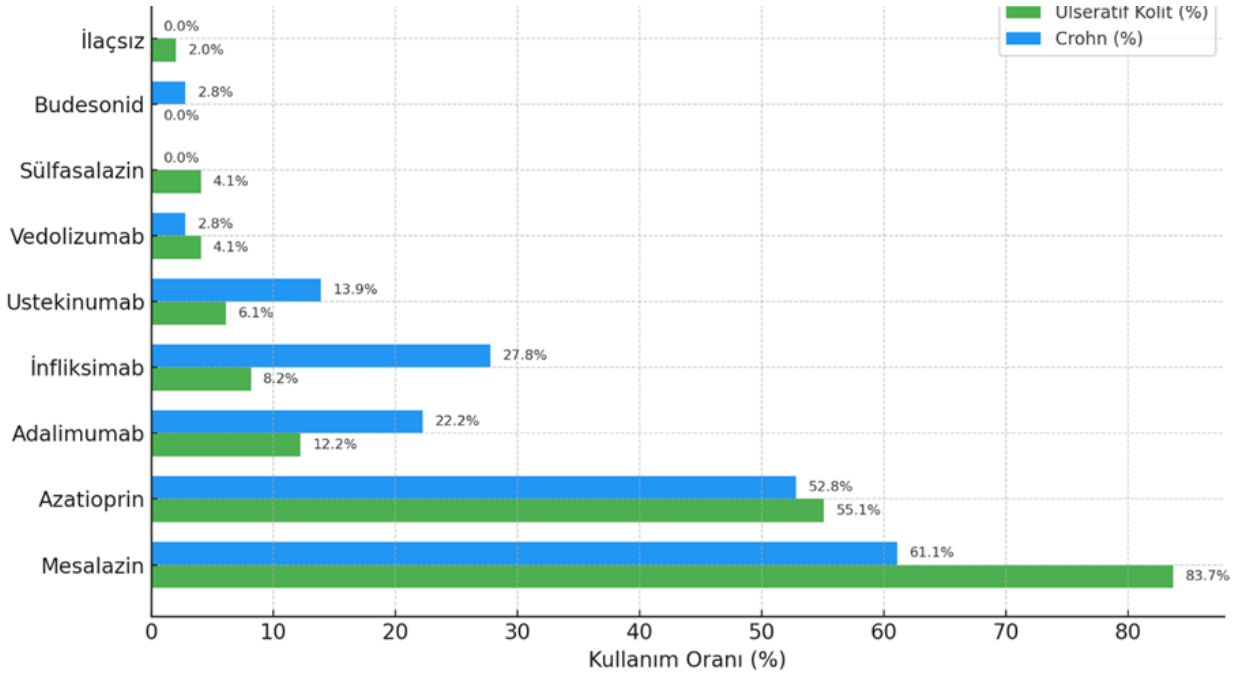


Şekil 1. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarında kullanılan ilaç gruplarının karşılaştırılması

ÜK hastalarından 1'i (%2) ilaçsız takip edilirken, Crohn hastalarında ilaçsız takip edilen hasta bulunmamaktaydı. Ülseratif kolit ve Crohn hastaları arasında kullanılan ilaç türlerinde anlamlı farklılık görülürken (p=0,042), Tablo 10'da ilaç kullanımları gösterilmektedir. ÜK tanılı hastaların 41'inde (%83,7), Crohn hastalarının 22'sinde (%61,1) tedavi olarak mesalazin tercih edilmektedir. İBH hastalarında en çok tercih edilen ajan 63 (%74,1) hastada tercih edilen mesalazin olarak saptandı. ÜK hastalarının 16'sında (%32,7), Crohn hastalarının 25'inde (%69,4) tedavide biyolojik ajan tercih edilmiştir. Biyolojik ajanlar arasından infliksimab ve adalimumab 14 hastada (%16,5) tercih edilerek en çok kullanılan biyolojik ajanlar olarak saptanmıştır. Tablo 11 ve Şekil 2'de hastalarda kullanılan ilaçların sıklığı mevcuttur.

Tablo 10. İlaç kullanımları

	Ülseratif Kolit	**Crohn**	**Toplam**
İlaçsız	1 (%2,0)	0 (%0,0)	1 (%1,2)
Mesalazin	16 (%32,7)	2 (%5,5)	18 (%21,1)
Adalimumab	2 (%4,1)	1 (%2,7)	3 (%3,5)
Ustekinumab	1 (%2,0)	1 (%2,7)	2 (%2,3)
Azatioprin	1 (%2,0)	1 (%2,7)	2 (%2,3)
İnfliksimab	0 (%0,0)	2 (%5,5)	2 (%2,3)
Adalimumab+Mesalazin+Azatioprin	2 (%4,1)	6 (%16,6)	8 (%9,4)
İnfliksimab+Mesalazin	3 (%6,1)	2 (%5,5)	5 (%5,8)
Vedolizumab+Mesalazin	1 (%2,0)	0 (%0,0)	1 (%1,2)
Ustekinumab+Mesalazin	0 (%0,0)	1 (%2,7)	1 (%1,2)
Ustekinumab+Azatioprin	1 (%2,0)	2 (%5,5)	3 (%3,5)
Mesalazin+Azatioprin	15 (%30,6)	7 (%19,4)	22 (%25,8)
Adalimumab+Mesalazin	2 (%4,1)	1 (%2,7)	3 (%3,5)
İnfliximab+Azatioprin	1 (%2,0)	6 (%16,6)	7 (%8,2)
Mesalazin +Azatioprin+Ustekinumab	0 (%0,0)	2 (%5,5)	2 (%2,3)
Sülfasalazin+Mesalazin	2 (%4,1)	0 (%0,0)	2 (%2,3)
Budesonid+Mesalazin	0 (%0,0)	1 (%2,7)	1 (%1,2)
Vedolizumab+Azatioprin	1 (%2,0)	1 (%2,7)	2 (%2,3)



Şekil 2. İBH hastalarında tercih edilen ilaçların yüzdeleri

Tablo 11. İBH hastalarında tercih edilen ilaç sıklıkları

İlaç	ÜK'de Kullanım (n=49)	CH'de Kullanım (n=36)	Toplam	%
Mesalazin	41	22	63	74,1%
Azatioprin	27	19	46	54,1%
Adalimumab	6	8	14	16,5%
İnfliksimab	4	10	14	16,5%
Ustekinumab	3	5	8	9,4%
Vedolizumab	2	1	3	3,5%
Sülfasalazin	2	0	2	2,3%
Budesonid	0	1	1	1,2%
İlaçsız	1	0	1	1,2%

İBH tanılı hastalar ve kontrol grubu biyokimyasal olarak amilaz, lipaz, ALT, AST, ALP (Alkalen fosfataz) ve GGT (Gama glutamil transferaz) açısından karşılaştırıldı. Tüm hastaların biyokimyasal değerleri normal aralıkta olmakla beraber ÜK hastalarının ortalama GGT değeri 28,24±24,14 U/L , Crohn hastalarının ortalama GGT değeri 22,31±12,24 U/L ve kontrol grubunun ortalama GGT değeri 20,68±13,79 U/L olarak saptandı. ÜK hastalarında GGT değeri Crohn hastalarına ve

kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek saptandı. Kontrol grubu ile İBH tanılı hastaların GGT dışındaki biyokimyasal değerlendirmelerinde anlamlı bir fark saptanmadı. Pankreas enzimleri olan amilaz ve lipazın değerlendirmesinde herhangi bir grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Tablo 12'de hastaların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırması yer almaktadır.

Tablo 12. Hastaların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol	**Hasta**	**Ülseratif Kolit**	**Crohn**	**p-Değeri**			
					a	b	c	d
Amilaz	70,76±19,95	66,42±24,34	64,71±23,65	68,75±25,41	0,207	0,612	0,358	0,173
Lipaz	35,16±14,01	36,62±23,65	35,57±26,29	38,06±19,78	0,326	0,825	0,346	0,311
ALT	24,05±23,30	19,69±13,05	20,14±14,44	19,08±11,05	0,567	0,563	0,78	0,576
AST	22,37±17,96	19,12±8,51	19,02±9,43	19,25±7,18	0,272	0,575	0,468	0,348
ALP	70,82±24,99	78,69±24,31	79,86±25,68	77,11±22,57	0,781	0,441	0,814	0,601
GGT	20,68±13,79	25,73±20,11	28,24±24,14	22,31±12,24	0,151	**0,032**	**0,024**	0,823

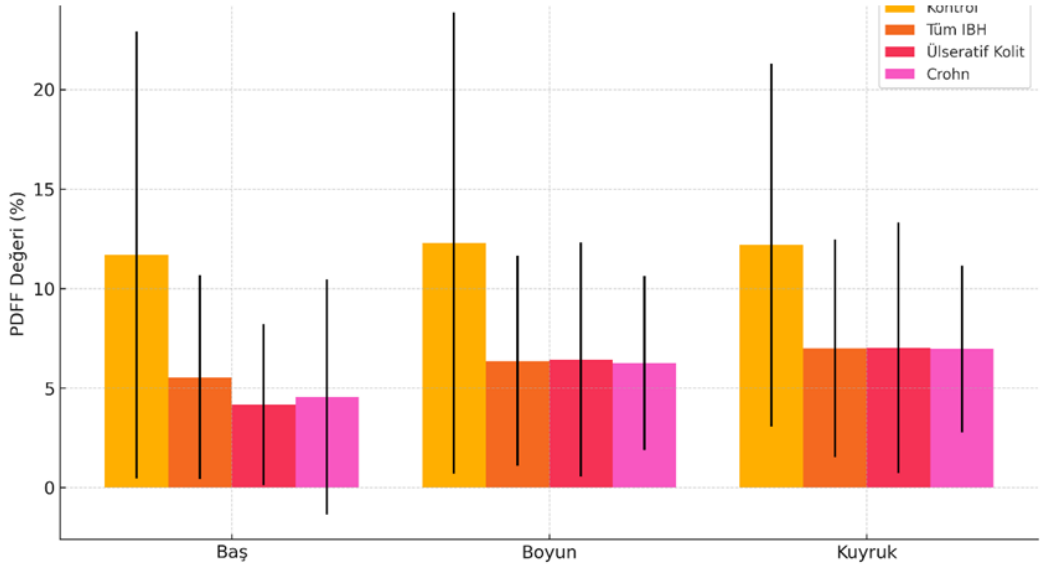
A: Kontrol-Hasta, B: Ülseratif kolit-Crohn, C: Kontrol-Ülseratif kolit, D: Kontrol-Crohn

İBH ve kontrol grubunun pankreasları MR görüntülemelerinde baş, boyun, kuyruk olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Pankreatik steatoz PDFF ölçümleri ile karşılaştırıldı. ÜK hastalarının ortalama pankreas PDFF ölçümleri %6,43±5,88 iken Crohn hastalarının ortalaması %6,25±4,37 olarak saptandı. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarında baş (p=0,480), boyun (p=0,676) ve kuyruk (p=0,913) PDFF arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Kontrol grubu PDFF ölçümleri baş %11,69±11,25; boyun %12,28±11,59 ve kuyruk %12,18±9,11 olarak saptandı. Kontrol grubunun pankreas PDFF ölçümleri ÜK, CH tanılı hastalar ve İBH grubunun tamamı ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek saptandı. (Tablo 13). (Şekil 3)

Tablo 13: Hastaların pankreas PDFF ölçümleri karşılaştırılması

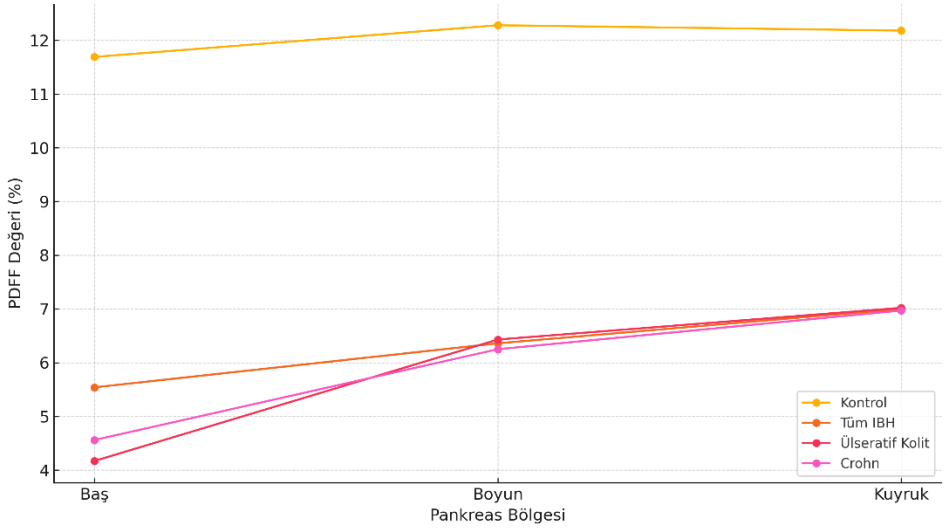
	Kontrol (n=39)	Hasta (n=85)	Ülseratif Kolit (n=49)	Crohn (n=36)	p-Değeri			
					A	B	C	D
Baş (ortanca, IQR)	11,69±11,25	5,54±5,12	4,17 (4,06)	4,56 (5,91)	<0,001	0,480	<0,001	<0,001
Boyun (Ortalama ±SD)	12,28±11,59	6,36±5,27	6,43±5,88	6,25±4,37	<0,001	0,676	0,027	0,061
Kuyruk (Ortalama ±SD)	12,18±9,11	7,00±5,48	7,02±6,31	6,97±4,19	<0,001	0,913	<0,001	<0,001

A: Kontrol-Hasta, B: Ülseratif kolit-Crohn, C: Kontrol-Ülseratif kolit, D: Kontrol-Crohn



Şekil 3. İBH ve Kontrol grubunda Pankreas PDFF ölçümleri

Pankreasın farklı bölgelerindeki PDFF ölçümleri karşılaştırıldığında, kontrol grubunda bölgesel fark belirgin olmayıp benzer yağlanma oranları gözlenmiştir. Buna karşın ÜK ve Crohn hastalarında pankreasın kuyruk bölgesinde baş bölgesine kıyasla daha yüksek PDFF değerleri izlenmiş; bu durum yağlanmanın distale doğru artış gösterdiğini düşündürmektedir. (Şekil 4)

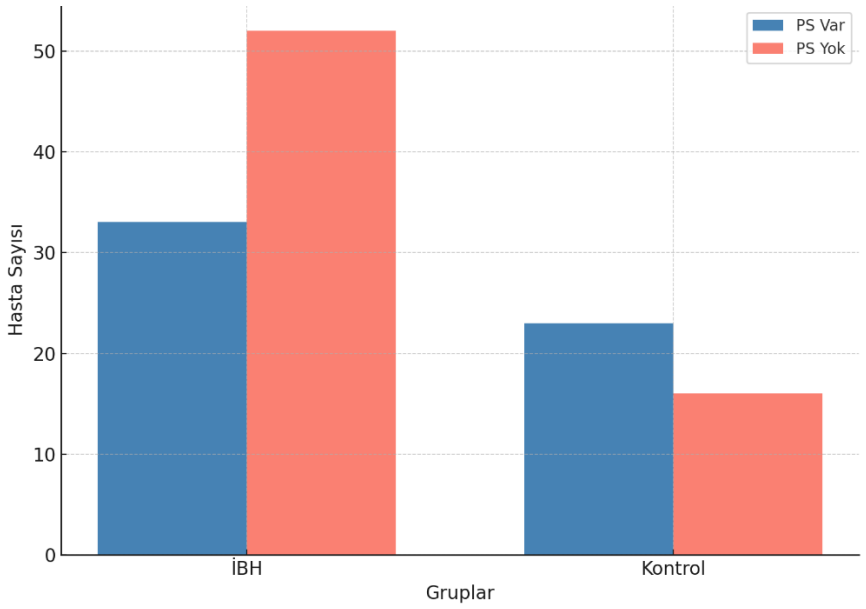


Şekil 4. Tüm gruplarda pankreasın bölgesel PDFF ölçümleri karşılaştırması

Literatür ve bilimsel yayınlarda PDFF ölçümleri sonucu >%6,2 olanlarda PS olduğu kabul edildiği için çalışmamızda da bu şekilde değerlendirildi(197,198). Buna göre İBH hastalarının 52'sinde (%61,17) PS saptanmazken 33'ünde (%38,83) PS olduğu gözlendi. ÜK hastalarının 19'unda (%38,87), Crohn hastalarının ise 14'ünde (%38,88) PS saptandı. 2 grup arasında PS varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı (p= 0.99). Kontrol grubunda ise 23 (%58,98) hastada PS saptanırken, 16 (%41,02) hastada PS saptanmadı. İBH hastaları ile kontrol grubu PS varlığı açısından kıyaslandığında kontrol grubunda PS varlığı anlamlı şekilde yüksek bulundu. (p=0.031 odds:2.27) (Şekil 5) (Tablo 14)

Tablo 14. İBH ve kontrol grubu PS açısından değerlendirme

Grup	**PS Var (n/%)**	**PS Yok (n/%)**	**Toplam (n)**
Tüm İBH	33 (%38,83)	52 (%61,17)	85
- ÜK	19 (%38,87)	30 (%61,13)	49
- Crohn	14 (%38,88)	22 (%61,12)	36
Kontrol Grubu	23 (%58,98)	16 (%41,02)	39



Şekil 5. İBH ve kontrol grubu PS karşılaştırması

ÜK tanılı 39 (%79,6) hasta ve CH tanısı olan 23 (%63,9) hastada hastalık şiddeti hafif olarak saptanırken, hastalık gruplarına göre hastalık şiddetinde anlamlı bir farklılık görülmedi. İBH tanılı hastaların 4'ü (%4,7) şiddetli, 19'u (%22,3) orta şiddetli, 62'si (%73) ise hafif şiddetli hastalık olarak değerlendirildi. (Tablo 15)

Tablo 15. Hastaların hastalık şiddet sınıflaması

Şiddet Sınıfı	**Ülseratif Kolit (n=49)**	**Crohn (n=36)**	**p-Değeri**
Hafif	39 (%79,6)	23 (%63,9)	0,102
Orta	7 (%14,3)	12 (%33,3)	
Şiddetli	3 (%6,1)	1 (%2,8)	

İnflamatuar barsak hastalığı olan 85 hastanın pankreas PDFF ölçümleri ile hastalık şiddetleri arasındaki korelasyon analizde anlamlı bir ilişki saptanmadı. Tablo 16'da hastalık şiddeti ile pankreas PDFF ölçümleri arasındaki ilişki gösterilmektedir.

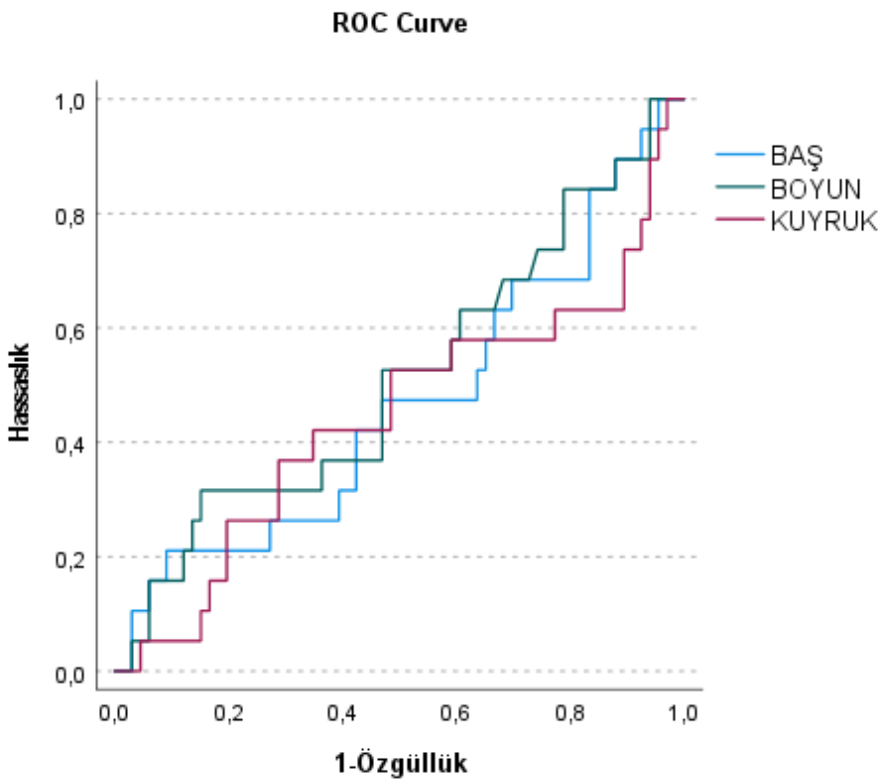
Tablo 16. Hastalık şiddeti ile PDFF ölçümleri arasındaki korelasyon analizi

	Baş	Boyun	Kuyruk
Pearson Korelasyon	-0,059	-0,067	-0,117
p-Değeri	0,595	0,541	0,291
N	85	85	85

Hastalık şiddeti ile pankreas PDFF ölçümleri ile ilişkisi değerlendirildiğinde, pankreas baş, boyun ve kuyruk PDFF ölçümlerinin hastalık şiddeti ile ilişkisi olmadığı görüldü. Tablo 17 ve Şekil 6'da ROC analizi bulguları yer almaktadır.

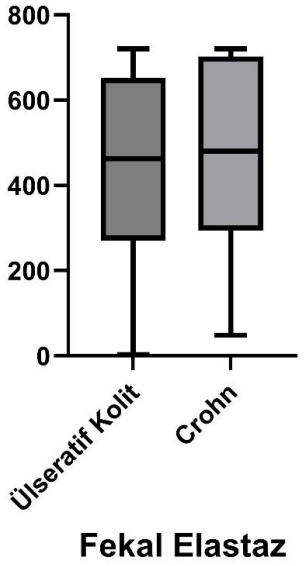
Tablo 17. ROC analizi

	Eğri altı alan	p-Değeri	Sınır değer	Hassaslık	Özgüllük
Baş	0,468	0,686	9,21	%21,1	%90,9
Boyun	0,512	0,879	9,15	%31,6	%84,4
Kuyruk	0,446	0,508	7,36	%36,8	%71,2



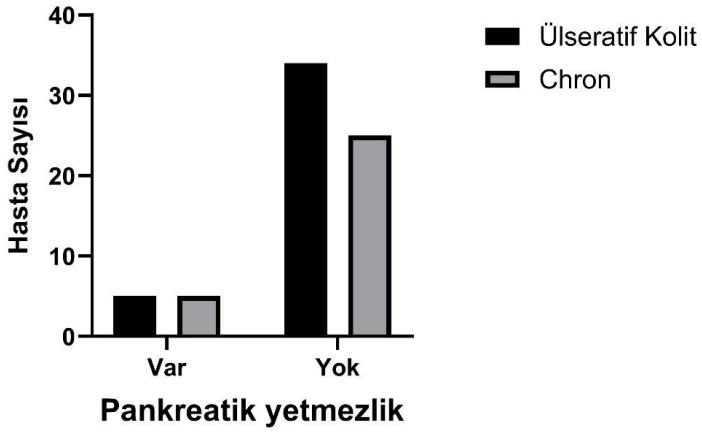
Şekil 6. ROC Eğrisi

Çalışmamıza dahil edilen 85 İBH hastasının 69'u fekal elastaz ölçülerek ekzokrin pankreas yetmezliği açısından değerlendirildi. ÜK olan 39 hastanın ortalama fekal elastaz düzeyi 434,2±222,6 μg/g olarak saptanırken, Crohn olan 30 hastanın ortalama fekal elastaz düzeyi 472,2±222,5 μg/g olarak saptandı. Aralarında anlamlı bir farklılık görülmedi (t=0,702, p=0,243). (Şekil 7)



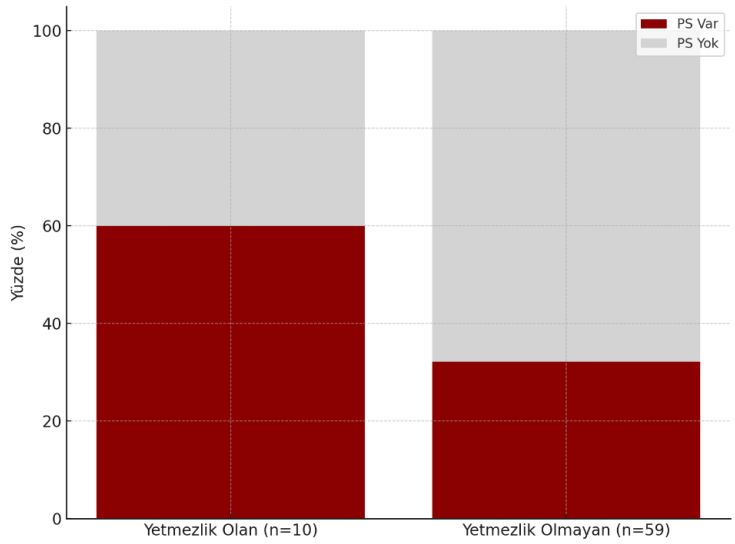
Şekil 7. ÜK ile CH tanılı hastaların fekal elastaz düzeyleri

Pankreatik yetmezlik saptanan hasta sayısı ÜK tanılılarda 5 (%12,82), Crohn hastalarında da 5 (%16,67) olarak gözlendi. Aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı. (Odds oranı 1,36, p=0,653). (Şekil 8)



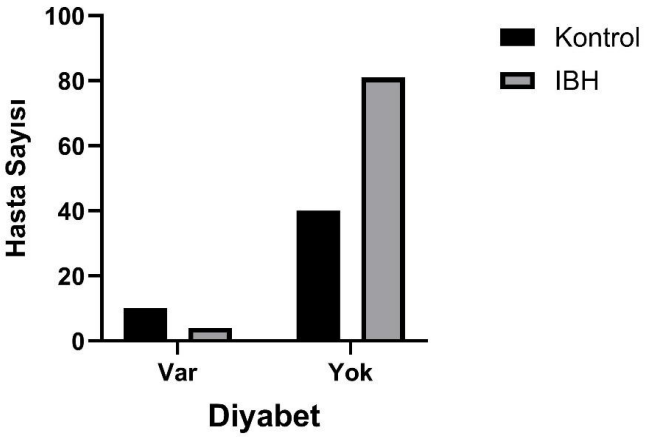
Şekil 8. ÜK ve CH tanılı hastalarında pankreatik yetmezlik karşılaştırması

Çalışmamızda 69 İBH tanılı hasta ekzokrin pankreatik yetmezlik açısından değerlendirildi. 10 tanesinde ekzokrin pankreatik yetmezlik saptandı. Ekzokrin pankreatik yetmezlik saptanan 10 İBH tanılı hastanın ortalama PDFF ölçümleri %7,54 iken yetmezlik olamayan hastaların ortalama PDFF ölçümleri %5,95 olarak hesaplanmıştır. Yetmezlik olan 10 hastanın 6'sında (%60) PS varken, yetmezlik olmayan 59 hastanın 19'unda (%32,2) PS saptanmıştır. Ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalarda PDFF ölçümleri daha yüksek saptanmıştır. PS açısından değerlendirildiğinde ekzokrin yetmezliği olanlarda PS daha yüksek yüzdede saptanırken istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. (odds:3.16 , p=0.09) (Şekil 9)



Şekil 9. Ekzokrin pankreas yetmezliği olan ve olmayan hastalarda PS karşılaştırması

Kontrol grubunda 10 (%25,6) kişide ve IBH grubunda 4 (%4,71) kişide Tip2 diyabet gözlendi. Kontrol grubunda anlamlı ölçüde daha sık Tip2 diyabet gözlendi (Odds oranı 5,06 p=0,005). (Şekil 10)



Şekil 10. Kontrol grubu ile İBH grubunun Tip2 diyabet açısından karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ve kontrol grubunun biyokimyasal değerlendirmesinde ÜK hastalarının ortalama GGT değeri 28,24±24,14 U/L ; Crohn hastalarının ortalama GGT değeri 22,31±12,24 U/L ve kontrol grubunun ortalama GGT değeri 20,68±13,79 U/L olarak saptandı. ÜK hastalarında GGT değeri Crohn hastalarına (p=0,32) ve kontrol grubuna (p=0.24) göre anlamlı ölçüde yüksek saptandı. Çalışmamızdaki İBH tanılı hastaların ve kontrol grubunun biyokimyasal tetkiklerinin ortalaması normal olarak saptandı. Çalışmamızda anormal enzim yüksekliği olan kontrol grubu ya da İBH hastası bulunmamaktadır. Maria Cappello ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %20,9'unda anormal enzim yüksekliği saptanmıştır(199). Ancak bu enzim yükseklikleri İBH'nin hepatobiliyer tutulumu olan bazı durumlar neticesinde olabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hepatobiliyer bir komplikasyonu, hastalık ya da operasyon öyküsü olan hastalar dahil edilmediği için sadece İBH tanısının karaciğer enzimlerinde anormal bir yüksekliğe sebep olmadığı çalışmamıza göre söylenebilir.

Çalışmamızdaki İBH tanılı hastaların ortalama amilaz değeri 66,42±24,34 U/L olarak, ortalama lipaz değeri ise 36,62±23,6 U/L olarak normal aralıkta saptanmıştır. Çalışmamızda amilaz ve lipaz değeri yüksek hasta bulunmamaktadır. Heikius ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çalışmaya dahil edilen İBH tanılı hastaların %11'inde amilaz yüksekliği, %7'sinde ise lipaz yüksekliği saptanmıştır. Bu yükseklik İBH tanılı hastaların aktif hastalığı ile ilgili olabileceği gibi bazı hastalarda bulunan PSK kaynaklı da olabileceği belirtilmiştir(200). Bizim çalışmamıza bilinen hepatobiliyer ve pankreatik bir komplikasyonu, hastalık ya da operasyon öyküsü olan hastalar dahil edilmemiştir. Bu da sadece İBH tanısının pankreas enzim yüksekliği yapmadığına bir kanıt olabilir.

Kontrol grubu ve İBH tanılı hastalarda yapılan MR çekimlerinde pankreas yağ oranı için PDFF ölçümleri yapılmıştır. Pankreas baş, boyun ve kuyruk olmak üzere 3 ayrı lokalizasyonla değerlendirilmiştir. Kontrol grubu PDFF ölçümleri baş %11,69±11,25; boyun %12,28±11,59 ve kuyruk %12,18±9,11 olarak saptanmıştır. ÜK hastalarının ortalama pankreas PDFF ölçümleri %6,43±5,88 iken Crohn

hastalarının ortalaması %6,25±4,37 olarak saptandı ve aralarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. (Baş için p=0,480; Boyun için p=0,675; Kuyruk için p=0,913) Kontrol grubunun PDFF ölçümlerinin tüm İBH grubundan ve ayrı ayrı Crohn hastalarından ve ÜK hastalarından da anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Baş, boyun ve kuyruk için ayrı ayrı PDFF ölçümleri ve p değerleri bulgular kısmında Tablo 13 de verilmiştir. Çalışmamızda kontrol grubunun İBH tanılı hastalara göre PDFF ölçüm ortalamasının dolayısıyla da pankreatik steatozun daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Pankreasın farklı bölgelerindeki PDFF ölçümleri karşılaştırıldığında, kontrol grubunda bölgesel fark belirgin olmayıp benzer yağlanma oranları gözlenmiştir. Buna karşın ülseratif kolit ve Crohn hastalarında pankreasın kuyruk bölgesinde baş bölgesine kıyasla daha yüksek PDFF değerleri izlenmiş; bu durum yağlanmanın distale doğru artış gösterdiğini düşündürmektedir.

Literatürde MR-PDFF ile yapılan ölçümlerde pankreas yağlanması için eşik değer %6,2 olarak kabul edilmiştir. Bu eşik değer hasta grubuna (obezite, diyabet gibi), kullanılan MR tekniklerine göre değişkenlik gösterebileceği belirtilmiş olsa da histolojik incelemelerle uyumlu olarak belirlenmiş ve bilimsel yayınlarda referans olarak kullanılmıştır(197,198). Bu çalışmaya göre çalışmamıza dahil edilen İBH hastalarının ölçümleri değerlendirildiğinde İBH hastalarının 52'sinde (%61,17) PS saptanmazken 33'ünde (%38,83) PS olduğu gözlenmiştir. ÜK hastalarının 19'unda (%38,87), Crohn hastalarının ise 14'ünde (%38,88) PS saptanmıştır. İBH alt grupları arasında PS varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.99). Kontrol grubunda ise 23 (%58,98) hastada PS saptanırken, 16 (%41,02) hastada PS saptanmadı. İBH hastaları ile kontrol grubu PS varlığı açısından kıyaslandığında anlamlı bir şekilde kontrol grubunda PS var yüzdesi yüksek bulunmuştur. (p=0.031 odds:2.27)

Ülkemizde yapılan bir çalışmada İBH hastalarının BT görüntülemeleri ile PS prevalansı değerlendirmesinde çalışmaya dahil edilen hastaların %23,5'inde PS varlığı saptanmıştır(10). PS değerlendirme için pankreas görüntüleme yöntemlerinden en iyi alternatif MR olarak gösterilmiştir(11). Çalışmamızda da MR

yöntemi ile PDFF ölçümü yapılmış olup İBH hastalarında PS varlığı %38,83 olarak saptanmıştır.

Türkiye'de Orhan Sezgin ve arkadaşları tarafından yapılan, 1700 hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada USG ile yapılan değerlendirme sonucu PS prevalansı %68,9 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada artmış VKİ, hipertansiyon, Tip2 diyabet, hiperlipidemi varlığında PS prevalansının arttığı belirtilmiştir(201).

Asya genelinde 29 çalışmanın incelendiği bir çalışmada Asya genelinde PS prevalansı %30 olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada obezite, Tip2 diyabet, hipertansiyon artışıyla PS prevalansının artışı olduğu bildirilmiştir(202).

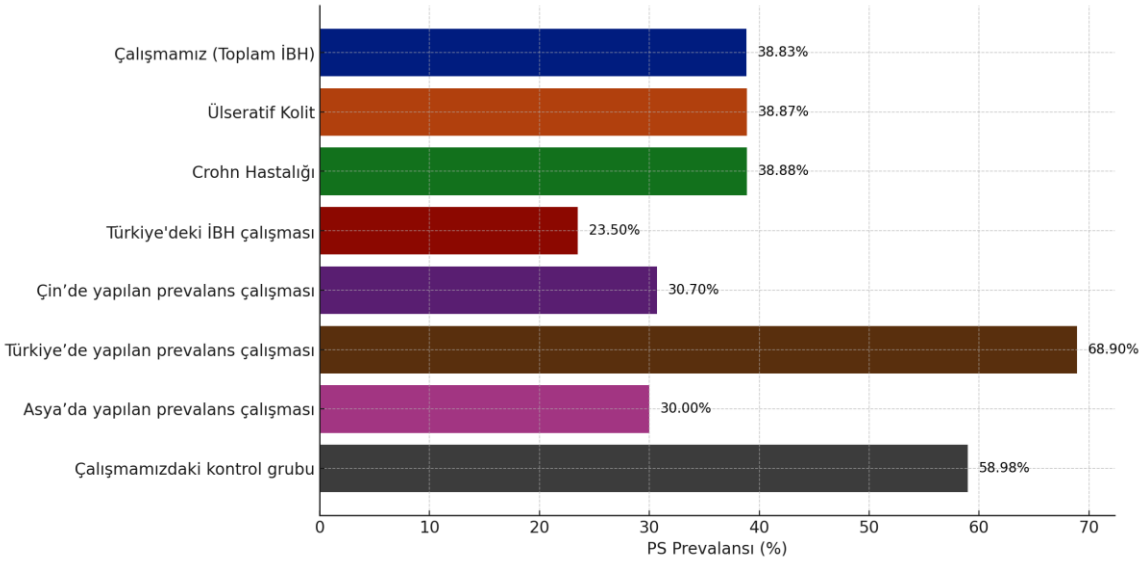
Çin'de yapılan bir çalışmada PS prevalansı %30,7 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada yaş, cinsiyet, obezite, diyabet ve kolesterol yüksekliğinde PS'nin anlamlı bir şekilde arttığı belirtilmiştir(203).

Çalışmamızda gruplar arasında yaş, cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hali hazırda obezite tanısı olmayan (VKİ<30) hastalar dahil edilmekle beraber VKİ ortalamaları analizinde de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Kolesterol değeri yüksek olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Ancak diyabet açısından karşılaştırıldığında İBH tanılı hastaların %4,71'inde Tip 2 diyabet öyküsü mevcutken kontrol grubunun %25,6'sında diyabet öyküsü mevcuttur. Diyabet öyküsü açısından karşılaştırıldığında kontrol grubunun Tip 2 diyabetli hasta yüzdesi anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu sebeple ülkemizde yapılan İBH hastalarının değerlendirildiği çalışmada PS prevalansı %23,5, Çin'de yapılan İBH dışı hastalarında dahil edildiği genel popülasyon değerlendirildiği çalışmada %30,7, Asya'da yapılan birçok çalışmanın değerlendirildiği çalışmada %30 saptanırken bizim çalışmamızda %38,83 gibi daha yüksek bir yüzde saptanmasına rağmen kontrol grubunun PDFF ölçüm ortalama yüzdeleri ve PS prevalansı İBH hastalarına göre yüksek bulunmuş olabilir(10,202,203). Çalışmamız diğer çalışmalarla kıyaslandığında İBH grubunda PS oranı daha yüksek bulunmuş olup bu sonuçla İBH'nin PS için önemli bir etyolojik faktör olabileceği söylenebilir. Ancak çalışmamız içerisindeki kontrol grubuna göre İBH hastalarında PS prevalansı anlamlı şekilde düşük çıkmıştır. Diyabetin dışlandığı ya da benzer oranda diyabet öyküsü olan hastalarla yapılan bir

çalışmada kontrol grubu ile İBH arasındaki PS prevalansı değerlendirmesi daha sağlıklı bir sonuç verebilir. Çalışmamızdaki İBH hastalarının, ülkemizde Buldukoğlu ve arkadaşlarının yaptığı İBH hastalarıyla yapılan çalışmanın, Çin'de toplumdaki PS prevalansını saptamak için yapılan çalışmanın, ülkemizde Orhan Sezgin ve arkadaşları tarafından yapılan PS prevalans çalışmasının, Asya'da yapılan PS prevalans çalışmasının karşılaştırılması Tablo 18'de verilmiştir(10,201–203). (Şekil 11)

Tablo 18. Çalışmalardaki PS prevalansı

Grup	**PS Prevalansı (%)**
Çalışmamız (Toplam İBH)	38,83
- Ülseratif Kolit	38,87
- Crohn Hastalığı	38,88
Türkiye'deki İBH çalışması (10)	23,5
Çin'de yapılan prevalans çalışması (203)	30,7
Türkiye'de yapılan prevalans çalışması (201)	68,9
Asya'da yapılan prevalans çalışması(202)	30
Çalışmamızdaki kontrol grubu	58,98



Şekil 11. Çalışmaların PS prevalansı karşılaştırması

Ekzokrin pankreas yetmezliği İBH'nin pankreasa etki gösterdiği bir EİM bulgusudur. Çalışmamıza dahil edilen 85 İBH hastasının 69'unun fekal elastaz ölçümü ile ekzokrin pankreas yetmezliği açısından değerlendirildi. 39 ÜK hastalarının ortalama fekal elastaz düzeyi 434,2±222,6 µg/g olarak, 30 Crohn hastalarının ortalama fekal elastaz düzeyi 472,2±222,5 µg/g olarak saptandı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Fekal elastaz düzeyi <200 µg/g olan hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliği var olarak kabul edildi. Ekzokrin pankreas yetmezliği ÜK hastalarının 5'inde (%12,82), Crohn hastalarının da 5'inde (%16,67) saptandı. ÜK ve CH arasında ekzokrin pankreas yetmezliği açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Maaconi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ÜK hastalarının %22'sinde, Crohn hastalarının %14'ünde ekzokrin pankreas yetmezliği saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada hastalık şiddeti daha yüksek olan ve daha önce İBH nedenli operasyon geçiren hastalarda yetmezlik riskinin arttığı belirtilmiştir(204). Bizim çalışmamızda hastaların büyük bir kısmının hafif şiddette hastalık tablosunda olması ve geçirilmiş bir operasyon öyküsü olmaması hastalarımızda ekzokrin pankreas yetmezliği oranının daha düşük saptanmasının bir nedeni olabilir.

Ekzokrin pankreatik yetmezlik saptanan 10 İBH tanılı hastanın ortalama PDFF ölçümleri %7,54 iken yetmezlik olamayan hastaların ortalama PDFF ölçümleri %5.95 olarak hesaplanmıştır. Yetmezlik olan 10 hastanın 6'sında (%60) PS varken, yetmezlik olmayan 59 hastanın 19'unda (%32,2) PS saptanmıştır. Ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalarda PDFF ölçümleri daha yüksek saptanmıştır. PS açısından değerlendirildiğinde ekzokrin yetmezliği olanlarda PS daha yüksek yüzdede saptanırken istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. (p=0.09 odds oranı:3,16). İstatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmasa da ciddi derecece yüksek çıkmış olması nedenliyle ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalar PS açısından da değerlendirilmelidir.

Çalışmamızdaki İBH tanılı hastaların hastalık şiddetleri değerlendirildiğinde hastaların 4'ü (%4,7) şiddetli, 19'u (%22,3) orta şiddetli, 62'si (%73) ise hafif şiddetli hastalık olarak değerlendirildi. Hastalık şiddetleri ile PDFF ölçümlerinin ilişkisi değerlendirildiğinde aralarında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Çalışmamızdaki hastaların çoğunun hastalık şiddeti hafif ve orta düzeyde olduğu için bu ilişki analizi daha şiddetli hastalık tablosunda olan hastalarla da yapılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İBH tanılı 85 ve İBH tanısı olmayan 39 kontrol grubunun dahil edildiği, İBH tanısının pankreas üzerine etkileri incelendiği çalışmamızın sonucunda;

- Cinsiyet dağılımı ve yaş dağılımı açısından literatüre ve yayınlara göre farklılık saptanmamıştır.
- Hasta ve kontrol grubunun pankreas ve karaciğer enzimleri normal aralıkta saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamıza bilinen bir hepatobiliyer ya da pankreas hastalık ve operasyon öyküsü olan hastalar dahil edilmediği için sadece İBH tanısının enzimlerde yükselme yapmadığı söylenebilir. Çalışmamızdaki hastaların büyük bir kısmı (%73) hafif şiddetli hastalık tablosunda olduğundan daha şiddetli hastaların dahil edildiği bir çalışmada karaciğer ve pankreas enzim yükseklikleri açısından kıyaslanabilir.
- Çalışmamızda CH tanılı hastalarda PS prevalansı %38,88 ; ÜK tanılı hastalarda %38,87 ve tüm İBH tanılı hastalarda %38,83 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise PS prevalansı %58,98 saptanmıştır. PS prevalansı çalışmamızdaki kontrol grubuna göre İBH tanılı hastalarda anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. (p=0.031 odds:2.27) Çalışmamızdaki İBH hastalarının PS prevalansı birçok çalışmaya göre yüksek olmasına rağmen çalışmamızdaki kontrol grubundan düşük çıkması, İBH hastalarının hastalık aktivitesi ve kontrol grubundaki Tip2 diyabet öyküsü olan hasta oranının fazla olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %73'ü hafif hastalık tablosunda olduğundan ve İBH tanılı hastalarda Tip2 diyabet öyküsü oranı %4,71 gibi düşük bir oran iken kontrol grubunun %25,6'sında Tip2 diyabet öyküsü olması İBH tanılı hastalarda PS prevalansının belirgin düşük bulmamıza neden olmuş olabilir. Daha şiddetli hastalık tablosunda olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada PS prevalansı daha yüksek bulunabilir. Güncel çalışmalarda İBH ile PS arasında anlamlı bir ilişki

gösterilememiş olsa da PS birçok komplikasyonlara yol açabilen bir patolojik durum olduğundan İBH tanılı hastalar bu açıdan da değerlendirilmelidir.

- Çalışmamıza dahil edilen İBH tanılı 85 hastanın 69'u (30 tanesi CH, 39 tanesi ÜK tanılı) fekal elastaz çalışılarak ekzokrin pankreas yetmezliği açısından değerlendirildi. ÜK hastalarının 5'inde (%12,82), Crohn hastalarının da 5'inde (%16,67) ekzokrin pankreas yetmezliği saptandı. Kontrol grubunda fekal elastaz çalışılmadığı için kıyaslanma yapılamadı. Kontrol grubu ile kıyaslama yapılan bir çalışmada İBH'nin ekzokrin pankreas yetmezliği yapması konusundaki etkisi daha net görülebilir. İBH semptomları ile ekzokrin pankreas yetmezliği semptomları benzer olabileceğinden ve İBH'nin ekzokrin pankreas yetmezliği yapabildiği bilindiği için İBH hastaları ekzokrin pankreas yetmezliği açısından değerlendirilmelidir.
- Ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalarda %60 PS saptanırken olmayanlarda PS oranı %32,2 olarak hesaplandı. İstatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmasa da ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalar PS açısından da değerlendirilmelidir. (odds:3.16 , p=0.09)
- Kontrol grubunda Tip2 diyabet tanılı hastaların oranın fazla olması, kontrol grubunda ekzokrin pankreas yetmezliği değerlendirmesi yapılmaması, İBH tanılı hastalarda hastalık aktivitesi olarak homojen bir grup oluşturmayıp büyük kısmının hafif şiddetli hastalık tablosunda olan hastalar olması çalışmamızın eksik yanları olarak sıralanabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Flynn S, Eisenstein S. *Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis*. Surgical Clinics of North America. 2019. p. 1051–1062. https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.001.

2. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(1): 91–99. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.91.

3. Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2006;12(30): 4807. https://doi.org/10.3748/WJG.V12.I30.4807.

4. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021;161(4): 1118. https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2021.07.042.

5. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, Christodoulou DK. Pancreatic Involvement in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2018;10(10): 743. https://doi.org/10.14740/JOCMR3561W.

6. Saroli Palumbo C, Restellini S, Chao CY, Aruljothy A, Lemieux C, Wild G, et al. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Inflammatory Bowel Diseases: A Cohort Study Using Transient Elastography. *Inflammatory bowel diseases*. 2019;25(1): 124–133. https://doi.org/10.1093/IBD/IZY200.

7. Sezgin O, Yaraş S, Cindoruk M, Kasap E, Ünal H, Köksal AŞ, et al. Prevalence of Pancreatic Steatosis and Its Associated Factors in Turkey: A Nation-Wide Multicenter Study. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2024;35(3): 239. https://doi.org/10.5152/TJG.2024.23583.

8. Smits MM, Van Geenen EJM. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2011;8(3): 169–177. https://doi.org/10.1038/NRGASTRO.2011.4.

9. Acharya C, Navina S, Singh VP. ROLE OF PANCREATIC FAT IN THE OUTCOMES OF PANCREATITIS. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*. 2014;14(5): 403. https://doi.org/10.1016/J.PAN.2014.06.004.

10. Buldukoglu OC. Prevalence of Pancreatic Steatosis in Inflammatory Bowel Disease Patients. *SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital*. 2024; 442–446. https://doi.org/10.14744/SEMB.2024.43726.

11. Pezzilli R, Calculli L. Pancreatic steatosis: Is it related to either obesity or diabetes mellitus? *World Journal of Diabetes*. 2014;5(4): 415. https://doi.org/10.4239/WJD.V5.I4.415.

12. Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterology Journal*. 2022;10(10): 1047. https://doi.org/10.1002/UEG2.12319.

13. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9573): 1641–1657. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60751-X.

14. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of Medicine and Life*. 2019;12(2): 113. https://doi.org/10.25122/JML-2018-0075.

15. Aniwan S, Santiago P, Loftus E V., Park SH. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia and Asian immigrants to Western countries. *United European Gastroenterology Journal*. 2022;10(10): 1063. https://doi.org/10.1002/UEG2.12350.

16. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical Characteristics of Inflammatory Bowel Disease in Turkey. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2009;43(1): 51–57. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181574636.

17. Lee JW, Eun CS. Inflammatory bowel disease in Korea: epidemiology and pathophysiology. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2022;37(5): 885. https://doi.org/10.3904/KJIM.2022.138.

18. Song EM, Yang SK. Natural history of inflammatory bowel disease: a comparison between the East and the West. *Intestinal Research*. 2021;20(4): 418. https://doi.org/10.5217/IR.2021.00104.

19. Jung YS, Park D Il, Ye BD, Cheon JH, Kim YS, Kim YH, et al. Long-term clinical outcomes of urban versus rural environment in Korean patients with Crohn's disease: results from the CONNECT study. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015;9(3): 246–251. https://doi.org/10.1093/ECCO-JCC/JJV003.

20. *Korean Association for the Study of Intestinal Diseases:... - Google Akademik*. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=2020%20Inflammatory%20bowel%20disease%20fact%20sheet%20in%20Korea%20%5BInternet%5D&publication_year=2020& [Accessed 6th January 2025].

21. Crohn's Disease. *American family physician*. 2018;98(11): Online.

22. Hou JK, El-Serag H, Thirumurthi S. Distribution and Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in Asians, Hispanics and African Americans: A Systematic Review. *The American Journal of Gastroenterology*. 2009;104(8): 2100–2109. https://doi.org/10.1038/ajg.2009.190.

23. Joossens M, Simoens M, Vermeire S, Bossuyt X, Geboes K, Rutgeerts P. Contribution of genetic and environmental factors in the pathogenesis of Crohn's disease in a large family with multiple cases. *Inflammatory bowel diseases*. 2007;13(5): 580–584. https://doi.org/10.1002/IBD.20086.

24. Tuvlin JA, Raza SS, Bracamonte S, Julian C, Hanauer SB, Nicolae DL, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: trends in familial and sporadic cohorts. *Inflammatory bowel diseases*. 2007;13(5): 573–579. https://doi.org/10.1002/IBD.20043.

25. Bengtson MB, Solberg C, Aamodt G, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, et al. Familial aggregation in Crohn's disease and ulcerative colitis in a Norwegian population-based cohort followed for ten years. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2009;3(2): 92–99. https://doi.org/10.1016/J.CROHNS.2008.11.002.

26. 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. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(7): 968–976. https://doi.org/10.1002/IBD.20380.

27. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *The Lancet*. 2012;380(9853): 1590–1605. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60026-9/ASSET/1F84F6FF-6E17-437F-B5AB-D454B12F4165/MAIN.ASSETS/GR5.JPG.

28. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biology Direct*. 2020;15(1): 23. https://doi.org/10.1186/S13062-020-00280-5.

29. Moussata D, Goetz M, Gloeckner A, Kerner M, Campbell B, Hoffman A, et al. Confocal laser endomicroscopy is a new imaging modality for recognition of intramucosal bacteria in inflammatory bowel disease in vivo. *Gut*. 2011;60(1): 26–33. https://doi.org/10.1136/GUT.2010.213264.

30. Buisine MP, Desreumaux P, Debailleul V, Gambiez L, Geboes K, Ectors N, et al. Abnormalities in mucin gene expression in Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 1999;5(1): 24–32. https://doi.org/10.1097/00054725-199902000-00004.

31. Papadakis KA. Chemokines in inflammatory bowel disease. *Current allergy and asthma reports*. 2004;4(1): 83–89. https://doi.org/10.1007/S11882-004-0048-7.

32. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1997;9(4): 353–359. https://doi.org/10.1097/00042737-199704000-00007.

33. Sands BE. From symptom to diagnosis: Clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126(6): 1518–1532. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.02.072.

34. Schwartz DA, Loftus E V., Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122(4): 875–880. https://doi.org/10.1053/gast.2002.32362.

35. Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;41(1): 49–55. https://doi.org/10.1097/01.MPG.0000162479.74277.86.

36. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology clinics of North America*. 2002;31(1): 307–327. https://doi.org/10.1016/S0889-8553(01)00019-X.

37. Kim SC, Ferry GD. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients: Clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. *Gastroenterology*. 2004;126(6): 1550–1560. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.03.022.

38. Lichtenstein GR, Loftus E V., Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2018;113(4): 481–517. https://doi.org/10.1038/AJG.2018.27.

39. D'Haens G, Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G. The natural history of esophageal Crohn's disease: three patterns of evolution. *Gastrointestinal endoscopy*. 1994;40(3): 296–300. https://doi.org/10.1016/S0016-5107(94)70059-1.

40. van Hogezand RA, Witte AMC, Veenendaal RA, Wagtmans MJ, Lamers CBHW. Proximal Crohn's disease: review of the clinicopathologic features and therapy. *Inflammatory bowel diseases*. 2001;7(4): 328–337. https://doi.org/10.1097/00054725-200111000-00010.

41. Wagtmans MJ, Van Hogezand RA, Griffioen G, Verspaget HW, Lamers CBHW. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *Netherlands Journal of Medicine*. 1997;50(2). https://doi.org/10.1016/S0300-2977(96)00063-0.

42. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *Journal of clinical pathology*. 2004;57(12): 1233–1244. https://doi.org/10.1136/JCP.2003.015214.

43. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA Technical Review on Perianal Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2003;125(5): 1508–1530. https://doi.org/10.1016/j.gastro.2003.08.025.

44. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1995;30(7): 699–706. https://doi.org/10.3109/00365529509096316.

45. Cosnes J. Tobacco and IBD: Relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. 2004;18(3): 481–496. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2003.12.003.

46. Forrest K, Symmons D, Foster P. Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(10): 1035–1043. https://doi.org/10.1111/J.1365-2036.2004.02270.X.

47. Miner PB. Factors influencing the relapse of patients with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 1997;92(12 Suppl): 1S-4S.

48. Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut*. 2005;54(10): 1481–1491. https://doi.org/10.1136/GUT.2005.064261.

49. Papi C, Festa V, Fagnani C, Stazi A, Antonelli G, Moretti A, et al. Evolution of clinical behaviour in Crohn's disease: predictive factors of penetrating complications. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2005;37(4): 247–253. https://doi.org/10.1016/J.DLD.2004.10.012.

50. Palli D, Trallori G, Saieva C, Tarantino O, Edili E, D'Albasio G, et al. General and cancer specific mortality of a population based cohort of patients with inflammatory bowel disease: the Florence Study. *Gut*. 1998;42(2): 175–179. https://doi.org/10.1136/GUT.42.2.175.

51. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3): 439–444.

52. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994;35(3): 360–362. https://doi.org/10.1136/GUT.35.3.360.

53. Cohen RD. The quality of life in patients with Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(9): 1603–1609. https://doi.org/10.1046/J.1365-2036.2002.01323.X.

54. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinskas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55 Suppl 1(Suppl 1). https://doi.org/10.1136/GUT.2005.081950A.

55. Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Annals of medicine*. 2010;42(2): 97–114. https://doi.org/10.3109/07853890903559724.

56. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 1999;340(18): 1398–1405. https://doi.org/10.1056/NEJM199905063401804.

57. WILKINS T, JARVIS K, PATEL J. Diagnosis and Management of Crohn's Disease. *American Family Physician*. 2011;84(12): 1365–1375. https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2011/1215/p1365.html

58. Solem CA, Loftus E V., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2005;11(8): 707–712. https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000173271.18319.53.

59. Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2005;3(7): 617–628. https://doi.org/10.1016/S1542-3565(05)00154-0.

60. Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *The American journal of gastroenterology*. 2004;99(11): 2235–2241. https://doi.org/10.1111/J.1572-0241.2004.40369.X.

61. Kallel L, Ayadi I, Matri S, Fekih M, Mahmoud N Ben, Feki M, et al. Fecal calprotectin is a predictive marker of relapse in Crohn's disease involving the colon: a prospective study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2010;22(3): 340–345. https://doi.org/10.1097/MEG.0B013E32832BAB49.

62. Wassell J, Dolwani S, Metzner M, Losty H, Hawthorne A. Faecal calprotectin: a new marker for Crohn's disease? *Annals of clinical biochemistry*. 2004;41(Pt 3): 230–232. https://doi.org/10.1258/000456304323019613.

63. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, Vantrappen G. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointestinal endoscopy*. 1984;30(3): 167–172. https://doi.org/10.1016/S0016-5107(84)72358-3.

64. Geboes K, Ectors N, D'Haens G, Rutgeerts P. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *The American journal of gastroenterology*. 1998;93(2): 201–206. https://doi.org/10.1111/J.1572-0241.1998.00201.X.

65. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;98(4): 811–818. https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)90002-I.

66. Fujimura Y, Kamoi R, Iida M. Pathogenesis of aphthoid ulcers in Crohn's disease: correlative findings by magnifying colonoscopy, electron microscopy, and immunohistochemistry. *Gut*. 1996;38(5): 724–732. https://doi.org/10.1136/GUT.38.5.724.

67. Finkelstein SD, Sasatomi E, Regueiro M. Pathologic features of early inflammatory bowel disease. *Gastroenterology clinics of North America*. 2002;31(1): 133–145. https://doi.org/10.1016/S0889-8553(01)00009-7.

68. Tanaka M, Riddell RH, Saito H, Soma Y, Hidaka H, Kudo H. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1999;34(1): 55–67. https://doi.org/10.1080/00365529950172844.

69. Yantiss RK, Odze RD. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology*. 2006;48(2): 116–132. https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02248.x.

70. Surawicz CM, Meisel JL, Ylvisaker T, Saunders DR, Rubin CE. Rectal biopsy in the diagnosis of Crohn's disease: value of multiple biopsies and serial sectioning. *Gastroenterology*. 1981;80(1): 66–71.

71. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez De Guereñu B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(2): 125–145. https://doi.org/10.1111/J.1365-2036.2011.04710.X.

72. Solem CA, Loftus E V., Fletcher JG, Baron TH, Gostout CJ, Petersen BT, et al. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointestinal endoscopy*. 2008;68(2): 255–266. https://doi.org/10.1016/J.GIE.2008.02.017.

73. Church PC, Turner D, Feldman BM, Walters TD, Greer ML, Amitai MM, et al. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography signs for the detection of inflammation and

intestinal damage in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(2): 153–166. https://doi.org/10.1111/APT.13024.

74. Wise PE, Schwartz DA. The evaluation and treatment of Crohn perianal fistulae: EUA, EUS, MRI, and other imaging modalities. *Gastroenterology clinics of North America*. 2012;41(2): 379–391. https://doi.org/10.1016/J.GTC.2012.01.009.

75. Alberini JL, Badran A, Freneaux E, Hadji S, Kalifa G, Devaux JY, et al. Technetium-99m HMPAO-labeled leukocyte imaging compared with endoscopy, ultrasonography, and contrast radiology in children with inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2001;32(3): 278–286. https://doi.org/10.1097/00005176-200103000-00009.

76. Reinisch S, Schweiger K, Pablik E, Collet-Fenetrier B, Peyrin-Biroulet L, Alfaro I, et al. An index with improved diagnostic accuracy for the diagnosis of Crohn's disease derived from the Lennard-Jones criteria. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;44(6): 601–611. https://doi.org/10.1111/APT.13727.

77. Waugh N, Cummins E, Royle P, Kandala NB, Shyangdan D, Arasaradnam R, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2013;17(55). https://doi.org/10.3310/HTA17550.

78. 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. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(1): 3–25. https://doi.org/10.1093/ECCO-JCC/JJW168.

79. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(4): 352–376. https://doi.org/10.1055/S-0034-1391855.

80. Kim DH, Carucci LR, Baker ME, Cash BD, Dillman JR, Feig BW, et al. ACR Appropriateness Criteria Crohn Disease. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. 2015;12(10): 1048-1057.e4. https://doi.org/10.1016/J.JACR.2015.07.005.

81. Cummings JRF, Keshav S, Travis SPL. Medical management of Crohn's disease. *BMJ : British Medical Journal*. 2008;336(7652): 1062. https://doi.org/10.1136/BMJ.39547.603218.AE.

82. Cross RK, Wilson KT, Binion DG. Narcotic use in patients with Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(10): 2225–2229. https://doi.org/10.1111/J.1572-0241.2005.00256.X.

83. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Inadomi J, Baroni D, Bernstein D, et al. Management of Crohn's disease in adults. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(2): 465–483. https://doi.org/10.1038/AJG.2008.168.

84. Dubinsky M, Ma C, Griffith J, Crowell M, Neimark E, Kligys K, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison Between Risankizumab and Ustekinumab for Induction and Maintenance Treatment of Moderately to Severely Active Crohn's Disease. *Advances in therapy*. 2023;40(9): 3896–3911. https://doi.org/10.1007/S12325-023-02546-6.

85. Üniversitesi B, Uygulama İ, Merkezi A, Kliniği G. Crohn Hastalığında Tedaviye Güncel Bakış Hakan Ümit ÜNAL. http://www.ibdjohn.com/cdai/

86. Hanauer SB, Strömberg U. Oral pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004;2(5): 379–388. https://doi.org/10.1016/S1542-3565(04)00122-3.

87. Ford AC, Kane S V., Khan KJ, Achkar JP, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(4): 617–629. https://doi.org/10.1038/AJG.2011.71.

88. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2004;53(Suppl 5): v1. https://doi.org/10.1136/GUT.2004.043372.

89. Faubion WA, Loftus E V., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121(2): 255–260. https://doi.org/10.1053/gast.2001.26279.

90. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson A, Williams CN, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *The New England journal of medicine*. 1994;331(13): 836–841. https://doi.org/10.1056/NEJM199409293311303.

91. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010;4(1): 28–62. https://doi.org/10.1016/J.CROHNS.2009.12.002.

92. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, Hanauer S, Krawitt E, Rankin G, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut*. 1991;32(9): 1071–1075. https://doi.org/10.1136/GUT.32.9.1071.

93. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(4): 661–673. https://doi.org/10.1038/AJG.2011.72.

94. Arnold GL, Beaves MR, Pryjdun VO, Mook WJ. Preliminary study of ciprofloxacin in active Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2002;8(1): 10–15. https://doi.org/10.1097/00054725-200201000-00002.

95. Prantera C, Lochs H, Grimaldi M, Danese S, Scribano ML, Gionchetti P. Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;142(3): 473-481.e4. https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2011.11.032.

96. Chande N, Townsend CM, Parker CE, Macdonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(10): CD000545. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000545.PUB5.

97. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer SB, Herfarth H, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(8): 2089–2096. https://doi.org/10.1038/AJG.2009.301.

98. Shorey J. Hepatotoxicity of Mercaptopurine. *Archives of Internal Medicine*. 1968;122(1): 54. https://doi.org/10.1001/archinte.1968.00300060056011.

99. Mcdonald JWD, Wang Y, Tsoulis DJ, Macdonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;2014(8). https://doi.org/10.1002/14651858.CD003459.PUB4.

100. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008;6(6): 644–653. https://doi.org/10.1016/J.CGH.2008.03.014.

101. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *The New England journal of medicine*. 2001;345(15): 1098–1104. https://doi.org/10.1056/NEJMOA011110.

102. Peyrin-Biroulet L, Loftus E V., Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(2): 289–297. https://doi.org/10.1038/AJG.2009.579.

103. Poritz LS, Rowe WA, Koltun WA. Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. *Diseases of the colon and rectum*. 2002;45(6): 771–775. https://doi.org/10.1007/S10350-004-6296-8.

104. Segal JP, Jean-Frédéric LeBlanc A, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clinical Medicine*. 2021;21(2): 135. https://doi.org/10.7861/CLINMED.2021-0080.

105. Jarmakiewicz-Czaja S, Zielińska M, Sokal A, Filip R. Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update. *Genes*. 2022;13(12): 2388. https://doi.org/10.3390/GENES13122388/S1.

106. Agrawal M, Sabino J, Frias-Gomes C, Hillenbrand CM, Soudant C, Axelrad JE, et al. Early life exposures and the risk of inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analyses. *EClinicalMedicine*. 2021;36. https://doi.org/10.1016/J.ECLINM.2021.100884.

107. Axelrad JE, Cadwell KH, Colombel JF, Shah SC. The role of gastrointestinal pathogens in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2021;14. https://doi.org/10.1177/17562848211004493.

108. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet (London, England)*. 2016;389(10080): 1756. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2.

109. Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology*. 2005;129(2): 550–564. https://doi.org/10.1016/J.GASTRO.2005.05.002.

110. Van Klinken BJW, Van Der Wal JWG, Einerhand A, Büller HA, Dekker J. Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis. *Gut*. 1999;44(3): 387–393. https://doi.org/10.1136/GUT.44.3.387.

111. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel A V., Knight SC, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2005;129(1): 50–65. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.05.013.

112. Ordaì□s I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2012;380(9853): 1606–1619. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60150-0/ASSET/C159027C-651B-41A6-B2A2-856EBEB7E1DD/MAIN.ASSETS/GR5.JPG.

113. Matsuda R, Koide T, Tokoro C, Yamamoto T, Godai T, Morohashi T, et al. Quantitive cytokine mRNA expression profiles in the colonic mucosa of patients with steroid naïve ulcerative colitis during active and quiescent disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(3): 328–334. https://doi.org/10.1002/IBD.20759.

114. Rao SSC, Read NW, Davison PA, Bannister JJ, Holdsworth CD. Anorectal sensitivity and responses to rectal distention in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1987;93(6): 1270–1275. https://doi.org/10.1016/0016-5085(87)90255-1.

115. Moum B, Ekbom A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(6): 1564–1569. https://doi.org/10.1111/J.1572-0241.1999.01145.X.

116. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Digestive diseases and sciences*. 1993;38(6): 1137–1146. https://doi.org/10.1007/BF01295733.

117. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(11): 2363–2371. https://doi.org/10.1111/J.1572-0241.2003.07696.X.

118. SC T, LJ W. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British medical journal*. 1955;2(4947): 1041–1048. https://doi.org/10.1136/BMJ.2.4947.1041.

119. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2019;114(3): 384–413. https://doi.org/10.14309/AJG.0000000000000152.

120. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994;107(1): 3–11. https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90054-X.

121. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1991;26(12): 1247–1256. https://doi.org/10.3109/00365529108998621.

122. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1996;31(3): 260–266. https://doi.org/10.3109/00365529609004876.

123. Hoie O, Wolters FL, Riis L, Bernklev T, Aamodt G, Clofent J, et al. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology*. 2007;132(2): 507–515. https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2006.11.015.

124. Faubion WA, Loftus E V., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121(2): 255–260. https://doi.org/10.1053/gast.2001.26279.

125. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12 Suppl 1(5 SUPPL. 1). https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000195385.19268.68.

126. McDowell C, Farooq U, Haseeb M. Inflammatory Bowel Disease. *StatPearls*. 2023; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470312/

127. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American college of gastroenterology, practice parameters committee. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(3): 501–523. https://doi.org/10.1038/AJG.2009.727.

128. Jen MH, Saxena S, Bottle A, Aylin P, Pollok RCG. Increased health burden associated with Clostridium difficile diarrhoea in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(12): 1322–1331. https://doi.org/10.1111/J.1365-2036.2011.04661.X.

129. Lewis JD. The Utility of Biomarkers in the Diagnosis and Therapy of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6): 1817. https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2010.11.058.

130. Plevy S, Silverberg MS, Lockton S, Stockfisch T, Croner L, Stachelski J, et al. Combined serological, genetic, and inflammatory markers differentiate non-IBD, Crohn's disease, and ulcerative colitis patients. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(6): 1139–1148. https://doi.org/10.1097/MIB.0B013E318280B19E.

131. Leighton JA, Shen B, Baron TH, Adler DG, Davila R, Egan J V., et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006;63(4): 558–565. https://doi.org/10.1016/J.GIE.2006.02.005.

132. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *The New England journal of medicine*. 1987;317(26): 1625–1629. https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172603.

133. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*. 2011;61(4): 535. https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2011-300486.

134. Xie T, Zhang T, Ding C, Dai X, Li Y, Guo Z, et al. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) versus Mayo Endoscopic Score (MES) in guiding the need for colectomy in patients with acute severe colitis. *Gastroenterology Report*. 2018;6(1): 38–44. https://doi.org/10.1093/GASTRO/GOX016.

135. Tanaka M, Riddell RH, Saito H, Soma Y, Hidaka H, Kudo H. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1999;34(1): 55–67. https://doi.org/10.1080/00365529950172844.

136. Chew CN, Nolan DJ, Jewell DP. Small bowel gas in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1991;32(12): 1535–1537. https://doi.org/10.1136/GUT.32.12.1535.

137. 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. *European journal of radiology*. 2007;61(3): 442–448. https://doi.org/10.1016/J.EJRAD.2006.07.028.

138. Bruining DH, Loftus E V. Evolving diagnostic strategies for inflammatory bowel disease. *Current gastroenterology reports*. 2006;8(6): 478–485. https://doi.org/10.1007/S11894-006-0038-0.

139. Carrascosa P, Castiglioni R, Capuñay C, Martín López E, Carrascosa J. CT colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Abdominal imaging*. 2007;32(5): 596–601. https://doi.org/10.1007/S00261-007-9242-0.

140. Schreyer AG, Rath HC, Kikinis R, Völk M, Schölmerich J, Feuerbach S, et al. Comparison of magnetic resonance imaging colonography with conventional colonoscopy for the assessment of intestinal inflammation in patients with inflammatory bowel disease: a feasibility study. *Gut*. 2005;54(2): 250–256. https://doi.org/10.1136/GUT.2003.037390.

141. Turkay C, Kasapoglu B. Noninvasive methods in evaluation of inflammatory bowel disease: where do we stand now? An update. *Clinics*. 2010;65(2): 221. https://doi.org/10.1590/S1807-59322010000200015.

142. ADAMS SM, BORNEMANN PH. Ulcerative Colitis. *American Family Physician*. 2013;87(10): 699–705. https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2013/0515/p699.html

143. 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*. 2012;61(2): 241–247. https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2011-300049.

144. Kane S V. Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;23(5): 577–585. https://doi.org/10.1111/J.1365-2036.2006.02809.X.

145. Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F, Venturi A, Campieri M. Review article: treatment of mild to moderate ulcerative colitis and pouchitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16 Suppl 4(s4): 13–19. https://doi.org/10.1046/J.1365-2036.16.S4.3.X.

146. Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2011;17(27): 3204. https://doi.org/10.3748/WJG.V17.I27.3204.

147. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflammatory bowel diseases*. 2007;13(4): 481–489. https://doi.org/10.1002/IBD.20036.

148. Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for inducing remission in ulcerative colitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000;(2): CD000543. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000543.

149. Lopez-Sanroman A, Bermejo F, Carrera E, Garcia-Plaza A. Efficacy and safety of thiopurinic immunomodulators (azathioprine and mercaptopurine) in steroid-dependent ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(2): 161–166. https://doi.org/10.1111/J.1365-2036.2004.02030.X.

150. Toruner M, Loftus E V., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134(4): 929–936. https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2008.01.012.

151. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2005;353(23): 2462–2476. https://doi.org/10.1056/NEJMOA050516.

152. Kane S V., Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(10): 2929–2933. https://doi.org/10.1111/J.1572-0241.2001.04683.X.

153. Loftus E V. A practical perspective on ulcerative colitis: patients' needs from aminosalicylate therapies. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(12): 1107–1113. https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000235831.01682.8D.

154. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *American Journal of Surgery*. 2002;184(1): 45–51. https://doi.org/10.1016/S0002-9610(02)00879-6.

155. Lakatos PL. Prediction of disease course in inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology*. 2010;16(21): 2589–2590. https://doi.org/10.3748/WJG.V16.I21.2589.

156. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2009;44(4): 431–440. https://doi.org/10.1080/00365520802600961.

157. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2008;40 Suppl 2(SUPPL. 2). https://doi.org/10.1016/S1590-8658(08)60534-4.

158. Juillerat P, Mottet C, Pittet V, Froehlich F, Felley C, Gonvers JJ, et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion*. 2007;76(2): 141–148. https://doi.org/10.1159/000111029.

159. Meier C, Plevy S. Therapy insight: how the gut talks to the joints--inflammatory bowel disease and the spondyloarthropathies. *Nature clinical practice. Rheumatology*. 2007;3(11): 667–674. https://doi.org/10.1038/NCPRHEUM0625.

160. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998;42(3): 387. https://doi.org/10.1136/GUT.42.3.387.

161. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *Journal of clinical gastroenterology*. 1996;23(1): 29–34. https://doi.org/10.1097/00004836-199607000-00009.

162. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2005;11(46): 7227. https://doi.org/10.3748/WJG.V11.I46.7227.

163. Van Den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, De Keyser F, Mielants H. Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: Effect of TNF-α blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet*. 2000;356(9244): 1821–1822. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03239-6.

164. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68 Suppl 2(SUPPL. 2). https://doi.org/10.1136/ARD.2008.104018.

165. Yüksel I, Başar Ö, Ataseven H, Ertuğrul I, Arhan M, Ibiş M, et al. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(4): 546–550. https://doi.org/10.1002/IBD.20807.

166. Timani S, Mutasim DF. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clinics in dermatology*. 2008;26(3): 265–273. https://doi.org/10.1016/J.CLINDERMATOL.2007.10.018.

167. Powell FC, Su WPD, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996;34(3): 395–409. https://doi.org/10.1016/S0190-9622(96)90428-4.

168. Campbell S, Cripps S, Jewell DP. Therapy Insight: pyoderma gangrenosum-old disease, new management. *Nature clinical practice. Gastroenterology & hepatology*. 2005;2(12): 587–594. https://doi.org/10.1038/NCPGASTHEP0339.

169. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Annals of internal medicine*. 2000;133(10). https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-10-200011210-00012.

170. Zali M, Bahari A, Firouzi F, Daryani NE, Aghazadeh R, Emam MM, et al. Bone mineral density in Iranian patients with inflammatory bowel disease. *International Journal of Colorectal Disease*. 2006;21(8): 758–766. https://doi.org/10.1007/s00384-005-0084-3.

171. Baran B, Kaymakoğlu S, Üniversitesi İ, Fakültesi T, Hastalıkları İ, Dalı AB, et al. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları ve Karaciğer.

172. Broomé U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Seminars in liver disease*. 2006;26(1): 31–41. https://doi.org/10.1055/S-2006-933561.

173. Gow PJ, Chapman RW. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Liver*. 2000;20(2): 97–103. https://doi.org/10.1034/J.1600-0676.2000.020002097.X.

174. Smith T, Befeler AS. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Current gastroenterology reports*. 2007;9(1): 54–59. https://doi.org/10.1007/S11894-008-0021-Z.

175. Riegler G, D'Incà R, Sturniolo GC, Corrao G, Del Vecchio Blanco C, Di Leo V, et al. Hepatobiliary alterations in patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. Caprilli & Gruppo Italiano Studio Colon-Retto. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1998;33(1): 93–98. https://doi.org/10.1080/00365529850166275.

176. Heaton KW, Read AE. Gall stones in patients with disorders of the terminal ileum and disturbed bile salt metabolism. *British medical journal*. 1969;3(5669): 494–496. https://doi.org/10.1136/BMJ.3.5669.494.

177. Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, Trakos N, Theopistos V, Christodoulou D, et al. Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single-center study. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(1): 29–34. https://doi.org/10.1002/IBD.20584.

178. Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2005;3(7): 617–628. https://doi.org/10.1016/S1542-3565(05)00154-0.

179. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;85(3): 430–434.

180. Sato S, Sasaki I, Naito H, Funayama Y, Fukushima K, Shibata C, et al. Management of urinary complications in Crohn's disease. *Surgery today*. 1999;29(8): 713–717. https://doi.org/10.1007/BF02482314.

181. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, McCarthy JT. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 1998;93(4): 504–514. https://doi.org/10.1111/J.1572-0241.1998.156_B.X.

182. Greenstein AJ, Sachar DB, Tzakis A, Sher L, Heimann T, Aufses AH. Course of enterovesical fistulas in Crohn's disease. *American journal of surgery*. 1984;147(6): 788–792. https://doi.org/10.1016/0002-9610(84)90202-2.

183. Present DH, Rabinowitz JG, Banks PA, Janowitz HD. Obstructive hydronephrosis. A frequent but seldom recognized complication of granulomatous disease of the bowel. *The New England journal of medicine*. 1969;280(10): 523–528. https://doi.org/10.1056/NEJM196903062801002.

184. Altman HS, Phillips G, Bank S, Klotz H. Pancreatitis associated with duodenal Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*. 1983;78(3): 174–177.

185. Srinath AI, Gupta N, Husain SZ. Probing the Association of Pancreatitis in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2016;22(2): 465–475. https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000611.

186. Tsen A, Alishahi Y, Rosenkranz L. Autoimmune Pancreatitis and Inflammatory Bowel Disease: An Updated Review. *Journal of clinical gastroenterology*. 2017;51(3): 208–214. https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000737.

187. Tromm A, Höltmann B, Hüppe D, Kuntz HD, Schwegler U, May B. [Hyperamylasemia, hyperlipasemia and acute pancreatitis in chronic inflammatory bowel diseases]. *Leber, Magen, Darm*. 1991;21(1): 15–16, 19–22.

188. Katz S, Katz S, Greenberg RE, Lendvai S, Lesser M, Napolitano B. Hyperamylasemia in inflammatory bowel disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 1988;10(6): 627–630. https://doi.org/10.1097/00004836-198812000-00010.

189. Toda N, Akahane M, Kiryu S, Matsubara Y, Yamaji Y, Okamoto M, et al. Pancreas duct abnormalities in patients with ulcerative colitis: a magnetic resonance pancreatography study. *Inflammatory bowel diseases*. 2005;11(10): 903–908. https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000183419.17563.17.

190. Tariq H, Nayudu S, Akella S, Glandt M, Chilimuri S. Non-Alcoholic Fatty Pancreatic Disease: A Review of Literature. *Gastroenterology Research*. 2016;9(6): 87. https://doi.org/10.14740/GR731W.

191. Schawkat K, Eshmuminov D, Lenggenhager D, Endhardt K, Vrugt B, Boss A, et al. Preoperative Evaluation of Pancreatic Fibrosis and Lipomatosis: Correlation of Magnetic Resonance Findings With Histology Using Magnetization Transfer Imaging and Multigradient Echo Magnetic Resonance Imaging. *Investigative radiology*. 2018;53(12): 720–727. https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000496.

192. Sarma MK, Saucedo A, Darwin CH, Felker ER, Umachandran K, Kohanghadosh D, et al. Noninvasive assessment of abdominal adipose tissues and quantification of hepatic and pancreatic fat fractions in type 2 diabetes mellitus. *Magnetic resonance imaging*. 2020;72: 95–102. https://doi.org/10.1016/J.MRI.2020.07.001.

193. Patel NS, Peterson MR, Lin GY, Feldstein A, Schnabl B, Bettencourt R, et al. Insulin Resistance Increases MRI-Estimated Pancreatic Fat in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Normal Controls. *Gastroenterology research and practice*. 2013;2013. https://doi.org/10.1155/2013/498296.

194. Kromrey ML, Friedrich N, Hoffmann RT, Bülow R, Völzke H, Weiss FU, et al. Pancreatic Steatosis Is Associated With Impaired Exocrine Pancreatic Function. *Investigative radiology*. 2019;54(7): 403–408. https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000554.

195. Fukui H, Hori M, Fukuda Y, Onishi H, Nakamoto A, Ota T, et al. Evaluation of fatty pancreas by proton density fat fraction using 3-T magnetic resonance imaging and its association with pancreatic cancer. *European journal of radiology*. 2019;118: 25–31. https://doi.org/10.1016/J.EJRAD.2019.06.024.

196. Idilman IS, Yildiz AE, Karaosmanoglu AD, Ozmen MN, Akata D, Karcaaltincaba M. Proton density fat fraction: magnetic resonance imaging applications beyond the liver. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*. 2022;28(1): 83–91. https://doi.org/10.5152/dir.2021.21845.

197. Raitano E, Cannella R, Messana D, Matteini F, Brancatelli G. The role of fat in pancreatic diseases: from pathology to imaging. *Journal of Medical Imaging and Interventional Radiology 2024 11:1*. 2024;11(1): 1–7. https://doi.org/10.1007/S44326-024-00025-Y.

198. Singh RG, Yoon HD, Wu LM, Lu J, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism*. 2017;69: 1–13. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.012.

199. Cappello M, Randazzo C, Bravatà I, Licata A, Peralta S, Craxì A, et al. Liver Function Test Abnormalities in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Hospital-based Survey. *Clinical Medicine Insights. Gastroenterology*. 2014;7: 25. https://doi.org/10.4137/CGAST.S13125.

200. Heikius B, Niemelä S, Lehtola J, Karttunen TJ. Elevated pancreatic enzymes in inflammatory bowel disease are associated with extensive disease. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(4): 1062–1069. https://doi.org/10.1111/J.1572-0241.1999.01015.X.

201. Sezgin O, Yaraş S, Cindoruk M, Kasap E, Ünal H, Köksal AŞ, et al. Prevalence of Pancreatic Steatosis and Its Associated Factors in Turkey: A Nation-Wide Multicenter Study. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2024;35(3): 239. https://doi.org/10.5152/TJG.2024.23583.

202. He Y, Gu Y, Liao J, Zhang S, Sun L, Li J, et al. The Prevalence and Clinical Significance of Pancreatic Steatosis in Asia, 2009-2021: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electronic Journal*. 2022; https://doi.org/10.2139/SSRN.4051470.

203. Zhou J, Li ML, Zhang DD, Lin HY, Dai XH, Sun XL, et al. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatology*. 2016;16(4): 578–583. https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.03.008.

204. Maconi G, Dominici R, Molteni M, Ardizzone S, Bosani M, Ferrara E, et al. Prevalence of pancreatic insufficiency in inflammatory bowel diseases. Assessment by fecal elastase-1. *Digestive Diseases and Sciences*. 2008;53(1): 262–270. https://doi.org/10.1007/S10620-007-9852-Y,.

8. EKLER

8.1 EK-1: Etik Kurulu Onay

8.2 EK-2: Eğitim Planlama Kurulu Onay

8.3 EK-3: Tez Konusu Başvuru Formu

8.4 EK-4: Özgeçmiş