T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İNFLAMATUAR BARSAK HASTALARINDA OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOGRAFİ PARAMETRELERİN İNCELENMESİ

Dr. Mehmet Mutlu Çatlı

ANTALYA
2020

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İNFLAMATUAR BARSAK HASTALARINDA OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOGRAFİ PARAMETRELERİN İNCELENMESİ

Dr. Mehmet Mutlu Çatlı

Dr. Öğrt. Üyesi Ferda Akbay Harmandar

(UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA

2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, çalışmanın her aşamasında yol gösteren, bütün soru ve sorunlarımla ilgilenen tez hocam Dr. Öğrt. Üyesi Ferda Akbay Harmandar' a;

Asistanlık sürem boyunca değerli katkılarından dolayı başta S.B.Ü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Klinik Şefi Prof. Dr. Ayhan Hilmi Çekin olmak üzere tüm hocalarıma;

Bu tezin hazırlanmasında ve yazımında destekleri için Doç. Dr. Berna Doğan, Doç. Dr. Yasin Şahintürk, Uzm. Dr. Gökhan Köker, Uzm. Dr. Mehmet Kök, Dr. Özdemir Yüksel, Dr. İbrahim Şenel Yalçın ve Dr. Ali Coşkuner' e;

Uzmanlık eğitimim boyunca birçok güzel anı paylaştığım, birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten mutluluk duyduğum, uzmanlık eğitimini tamamlamış ve hala asistan olarak görev yapan tüm arkadaşlarıma;

Hayatta ve mesleğimde ulaştığım bu noktaya gelmemi sağlayan, zorlu geçen eğitim sürecimde bana olan desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen, her türlü fedakârlık ve özveriyi gösteren, hayatımın her anında yanımda olan annem ve kardeşime;

Ve desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim Tuğçe' ye tüm kalbimle ve içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Mutlu ÇATLI

ANTALYA/2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

ŞEKİLLER DİZİNİ iii

TABLOLAR DİZİNİ iv

KISALTMALAR DİZİNİ v

ÖZET vi

ABSTRACT vii

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.1.Tanım ve Sınıflandırma ..... - 2 -

2.2.Etiyoloji ve Patogenez ..... - 2 -

2.2.1.Genetik Faktörler ..... - 3 -

2.2.2.Çevresel Faktörler ..... - 3 -

2.2.3.İmmun Sistem ..... - 5 -

2.3.Epidemiyoloji ..... - 5 -

2.4.Klinik Bulgular ..... - 6 -

2.5.Ekstraintestinal Bulgular ..... - 7 -

2.6.Komplikasyonlar ..... - 8 -

2.7.Tanı ..... - 9 -

2.8.Tedavi ..... - 14 -

2.9.Optik Koherens Tomografi Anjiyografi ..... - 15 -

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER ..... - 18 -

3.1.Etik Kurul Onayı ..... - 18 -

3.2.İstatiksel Analiz ..... - 19 -

4.BULGULAR ..... - 20 -

5.TARTIŞMA ..... - 36 -

7.KAYNAKLAR ..... - 42 -

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: İnflamatuar Barsak Hastalığı Tanımı ..... - 2 -
Şekil 2: İBH Etiyolojisi..... - 3 -
Şekil 3: İBH Epidemiyolojisi..... - 6 -
Şekil 4: İBH Semptomları ..... - 7 -
Şekil 5: Montreal Sınıflaması ..... - 11 -
Şekil 6: MAYO Skorlama Sistemi ..... - 12 -
Şekil 7: Crohn Sınıflaması..... - 13 -
Şekil 8: Crohn Hastalık Aktivite İndeksi..... - 14 -
Şekil 9: OKTA Görüntüleme Tekniği ..... - 17 -
Şekil 10: Kontrol grubuna göre ülseratif kolit hastalığını ayırt etmede MK parafovea superior hemi için ROC analizi..... - 25 -
Şekil 11: Kontrol grubuna göre ülseratif kolit hastalığını ayırt etmede MK parafovea inferior hemi için ROC analizi..... - 25 -
Şekil 12: Kontrol grubuna göre crohn hastalığını ayırt etmede MK parafovea için ROC analizi ..... - 26 -
Şekil 13:Ülseratif kolit grubuna göre crohn hastalığını belirlemede SKP Whole image için ROC analizi..... - 28 -
Şekil 14: Ülseratif kolit grubuna göre crohn hastalığını belirlemede SKP Perifovea için ROC analizi..... - 28 -
Şekil 15: Ülseratif kolit grubuna göre crohn hastalığını belirlemede MK parafovea için ROC analizi..... - 29 -

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Hastaların çalışma gruplarına göre genel özellikleri ..... - 20 -
Tablo 2: Çalışma gruplarına göre OKTA parametreleri ..... - 22 -
Tablo 3: ÜK ayırt etmede OKTA parametreleri (Kontrol grubuna göre) ..... - 24 -
Tablo 4: CH ayırt etmede OKTA parametreleri (Kontrol grubuna göre) ..... - 26 -
Tablo 5: CH ayırt etmede OKTA parametreleri (Ülseratif kolite göre)..... - 27 -
Tablo 6: ÜK hastalarında hastalık durumuna göre OKTA parametreleri ..... - 29 -
Tablo 7: Crohn hastalarında hastalık durumuna göre OKTA parametreleri..... - 30 -
Tablo 8: Crohn hastalarında AntiTNF kullanımına göre OKTA parametreleri... - 32 -
Tablo 9: Ülseratif kolit ve Crohn hastalarında hastalık süresi ve aktivite skorlarının OKTA parametreleri ile korelasyonu..... - 33 -

KISALTMALAR DİZİNİ

İBH: İnflamatuar Barsak Hastalığı

YKP: Yüzeyel Kapiller Pleksus

DKP: Derin Kapiller Pleksus

FAZ: Foveolar Avasküler Zon

CH: Crohn Hastalığı

OKTA: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

ÜK: Ülseratif Kolit

NSAİİ: Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar

EB: Ekstraintestinal Bulgular

PSK: Primer Sklerozan Kolanjit

CRP: C-reaktif protein

ESH: Eritrosit Sedimantasyon Hızı

ALT: Alanin Aminotrasferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALP: Alkalen Fosfataz

KRK: Kolorektal Kanser

NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı

PLR: Platelet/Lenfosit oranı

WBC: White Blood Cell

MK: Makula Kalınlığı

İNFLAMATAUAR BARSAK HASTALARINDA OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOGRAFİ PARAMETRELERİNİN İNCLENMESİ

ÖZET

Amaç: İnflamatuar barsak hastalığı (İBH) olan bireylerin ve sağlıklı bireylerin retina, koroid ve optik sinir başı akım ve dansitelerini değerlendirerek; aralarında farklılık olup olmadığını ortaya koymak, diğer faktörlerin akım ve dansite üzerine etkisini belirleyebilmektir.

Gereç ve Yöntem: Temmuz 2019 ve Mayıs 2020 tarihleri arasında S.B.Ü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine başvuran inflamatuar barsak hastalığı tanısı almış, dahil edilme kriterlerini karşılayan 82 (44 Ülseratif kolit, 38 Crohn Hastalığı) hastanın sağ gözleri ile sağlıklı 40 bireyin sağ gözleri çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma gruplarının detaylı oftalmolojik muayeneleri yapılmış ve kayıt edilmiştir. Tüm hastaların optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) görüntüleri alınmıştır. Yüzeyel kapiller pleksus (YKP) ve derin kapiller pleksus (DKP) akım alanları ve vasküler dansite değerleri, koryokapillaris ve optik sinir başı akım alanı değerleri ile foveolar avasküler zon (FAZ) alanları ölçülmüş, sonuçlar kaydedilmiştir.

Bulgular: Crohn hastalığı (CH) incelendiğinde; YKP whole image ($p<0,001$), superior hemi ($p<0,001$), inferior hemi ($p<0,001$), parafovea ($p=0,028$), parafovea inferior hemi ($p=0,042$), perifovea ($p<0,001$), perifovea superior hemi ($p<0,001$) ve perifovea inferior hemi ($p<0,001$) damar yoğunluğu ölçümlerinin sağlıklı bireyler ve ülseratif kolit (ÜK) hasta gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. CH olan grubun Foveolar Avasculer Zone ($p=0,022$) ve Non-Flow Area ($p=0,003$) değerlerinin normal gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. ÜK ve CH hastalık süresi ve aktivite skorlarının OKTA parametreleri ile korelasyonu değerlendirilmiş istatiksel olarak kuvvetli bir ilişki kurulamamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda CH ile kontrol ve ÜK grubu OKTA parametreleri incelendiğinde; YKP ve DKP damar yoğunlukları açısından anlamlı artış tespit edildi. Literatürde birçok farklı dokuda çeşitli yöntemlerde İBH' de hipervaskularite gösterilmiş fakat CH' de göz damarlanma artışını gösteren bir araştırma yoktur. Çalışmamız alanında ilk çalışma olarak değerlendirilebilir. OKTA parametrelerinin İBH' den şüphenelinen hastalarda CH' yi ÜK ve sağlıklı bireylerden ayırmada kullanılabilecek bir görüntüleme yöntemi olabileceği gösterilse de; çalışmamız verilerinin klinik uygulamalardaki yerini alabilmesi için yapılacak meta-analizlere ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuar Barsak Hastalığı, Retina, Anjiyografi, OKTA

INVESTIGATION OF OPTICAL COHERENS TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY PARAMETERS IN PATIENT WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

ABSTRACT

Aim: To determine the effects of inflammatory bowel disease on the eye by evaluating the retinal vascular structures with optical coherence tomography angiography of individuals with IBD.

Materials and Methods: Right eyes of 82 patients (44 ulcerative colitis, 38 Crohn's Disease) with inflammatory bowel disease and 40 healty individuals who applied to the Gastroenterology clinic of the Training and Research Hospital of Antalya between July 2019 and May 2020 were included in this study. Detailed ophthalmic examinations of the study groups were made and recorded. Optical coherence tomography angiography (OCTA) images of all patients were taken. Superficial capillary plexus (SCP) and deep capillary plexus (DCP) flow areas and vascular density values, choriocapillaris and optic nerve head flow area values and foveal avascular zone (FAZ) areas were measured and results were recorded.

Results: When Crohn's disease (CH) is examined; SCP whole image ($p < 0.001$), superior hemi ($p < 0.001$), inferior hemi ($p < 0.001$), parafovea ($p = 0.028$), parafovea inferior hemi ($p = 0.042$), perifovea ($p < 0.001$), perifovea superior hemi ($p < 0.001$) and perifovea inferior hemi ($p < 0.001$) vessel density measurements were statistically higher than healthy individuals and ulcerative colitis (UC) groups. Foveolar Avasculer Zone ($p = 0.022$) and Non-Flow Area ($p = 0.003$) values of the group with CD were higher than the normal group. The correlation of UC and CD disease duration and activity scores with OCTA parameters was evaluated and a statistically strong relationship could not be established.

Conclusion: In our study, OCTA parameters were examined; there was a significant increase in SCP and DCP vascular density in patients with CD. Hypervascularity has been demonstrated in IBD, but there is no study showing an increase in eye vascularity in CD. Our study can be considered as the first study in the literature. It was found that the OCTA parameters were an imaging method to be chosen to distinguish CD from UC and healthy individuals. In order for our study data to take its place in clinical applications, meta-analyzes are needed.

Key Words: Inflammatory Bowel Disease, Retina, Angiograph, OCTA

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İBH; idiopatik, remisyon ve alevlenmeler ile seyreden, ekstraintestinal bulguları da olabilen, barsakların kronik ve inflamatuar bir hastalığıdır. İBH' de hastalığın başlamasını tetikleyen olaylar çok değişken ve nonspesifiktir. Hastalığın başlamasına sebep olan etiyoloji ne olursa olsun CH ve ÜK' nin, benzer klinik prezantasyonu olması nedeniyle aynı mekanizmadan köken aldığı düşünülse de, bu durum hala belirsizliğini korumaktadır. CH, kendini tüm sindirim kanalını segmenter tarzda ve transmural olarak tutabilen, kronik granülamatöz bir hastalık olarak gösterir. ÜK ise kolonik mukozaya sınırlı arada sağlam segment bırakmaksızın diffüz yüzeyel tutulum gösterir. Bugün için en geçerli hipotez; genetik bir yatkınlığa ilave olarak çeşitli çevresel faktörlerin (mikrobiyal bir antijen veya otoantijen) etkisi ile gastrointestinal sistemde oluşan anormal inflamatuar yanıttır. Gastrointestinal dokuda anormal immün yanıtın tetiklediği inflamasyon çoğu zaman barsak duvarı ile sınırlı kalmaz. Diğer organ ve sistemlerde antijenik benzerlik ve inflamatauar sitokinlerin sorumlu tutulduğu hasar ekstraintestinal bulgular (EİB) olarak isimlendirilir. İBH' ye başlıca eklem, cilt, göz, hepatobiliyer sistem bulguları eşlik edebilirken daha az sıklıkla nörolojik, kardiyak, renal ve pulmoner bulgular da görülebilmektedir.

Bu çalışma ÜK ve CH' nin EİB' lerinden biri olan oküler tutulumun bu hastalarda hangi grupta daha sık görüldüğü, hastalığın aktivitesi, hastalık süresi, hastalık tutulum yeri ile göz tutulumu arasında ilişki varlığı araştırılması amacıyla düzenlenmiştir. Aynı zamanda göz tutulumunun çok erken aşamalarda ortaya koyulması ve önlem alınması amaçlanarak planlanmıştır.

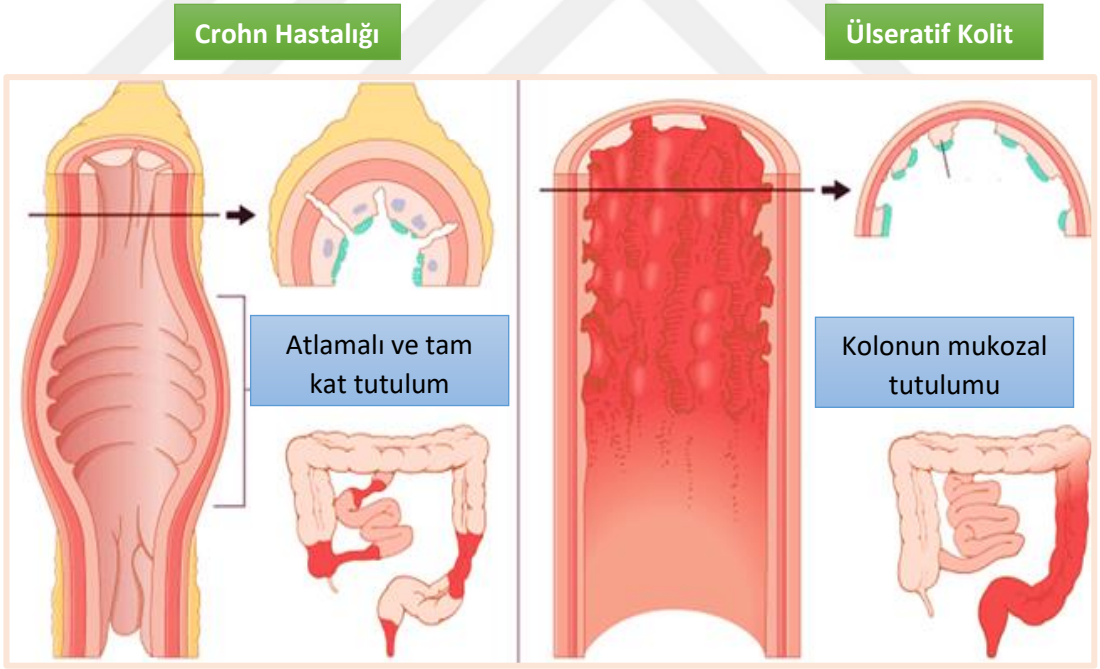
İBH' de EİB' lerden göz tutulumu daha erken dönemde tespit edilebilirse, İBH tedavi değişikliği yapıp ilerlemesini önlemek, ya da göz için ayrı bir medikal tedavi gerekliliği var ise erken dönemde bu tedavinin başlanarak oluşabilecek olan oküler belirtileri önlemek, ayrıca retinal mikrovasküler dolaşımın bozulmasının tespit edilmesi, makrovasküler diğer komplikasyonların da öncüsü olabileceği düşünülerek bu komplikasyonlara da yönelik önlemlerin alınmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım ve Sınıflandırma

İBH; nedeni ve patogenezi tam olarak bilinmeyen, konağın ince ve kalın barsak mikroflorasına bozulmuş immün yanıtın yol açtığı inflamasyon, ülserasyon, gastrointestinal ve sistemik komplikasyonlarla karakterize, genellikle adolesan dönemde başlayarak aktivasyon ve remisyonlarla seyreden gastrointestinal sistemin kronik sistemik bir hastalığıdır [1]. İBH tanımı; ağız, özefagus, mide, ince barsak ve kolonu atlayıcı tarzda tutabilen gastrointestinal sistemin tüm segmentlerinin etkilenebildiği sıklıkla terminal ileumun transmural inflamasyonu ile seyreden Crohn hastalığı (CH); genellikle rektum ve kolonun tutulduğu mukozal inflamasyon ile seyreden ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki ana grubu içerir [2] **(Şekil 1).**

Şekil 1: İnflamatuar Barsak Hastalığı Tanımı

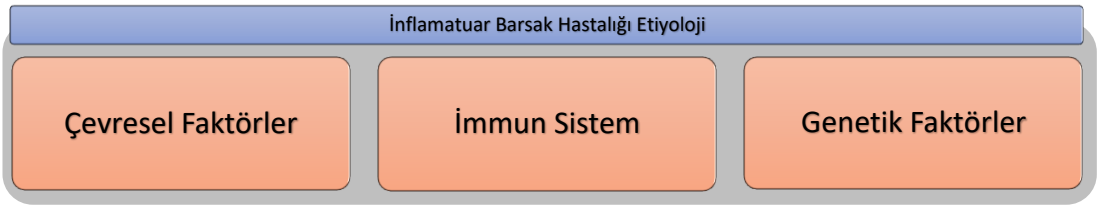


2.2.Etiyoloji ve Patogenez

Genetik olarak yatkın kişilerde barsak mikroorganizmalarına karşı bozulmuş immün yanıt İBH etiyolojisindeki temel mekanizmadır **(şekil 2).** Hangi genetik altyapıya sahip bireylerin hangi tür mikroorganizmaya karşı immün yanıt geliştirdiği

tam olarak bilinmemektedir. Patolojik bulgular antijenik uyarıya karşı devam eden immünolojik cevabın olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak immün sistemde uygunsuz bir aktivasyon gastrointestinal sistemde hem akut (nötrofilik) hem de kronik (lenfositik, histiyositik) olarak kesintisiz bir inflamasyona yol açmaktadır [3].

Şekil 2: İBH Etiyolojisi



2.2.1.Genetik Faktörler

İBH patofizyolojisinde genetik yatkınlık önemli bir role sahiptir. Epidemiyoloijk çalışmalar ile İBH olgularının birinci derece akrabalarında ÜK sıklığı %5,7-15,5, CH sıklığı %10,9, İBH sıklığı ise %5-20 olarak belirlenmiştir.

Genetik faktörlerin etkisi CH' de ÜK' ye göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Özellikle, CH' de 16. kromozomda, her iki hastalıkta kromozom 3, 6, 7 ve 12' de yatkınlık lokusu bulunması, bazı kişilerde HLA genleri ve sitokin genlerinde polimorfizm saptanması genetik faktörlerin önemini ortaya koymaktadır. HLA DRB1/dQw5 CH' ye, HLA-DR2 ÜK' ye yatkınlıkta önemli faktörlerdir. 16. kromozomun perisentromik bölgesinde IBD1 lokusunda İBH' den sorumlu bir gen tanımlanmıştır. Bu genin makrofajlarda NOD2 ya da CARD15 olarak adlandırılan bir sitoplazmik proteini kodladığı bulunmuştur. Bakteriyel lipopolisakkaridlere yetersiz immün yanıt oluşmasında kromozom 16' daki NOD2 geninde oluşan mutasyon önemli rol oynamaktadır. NOD' deki mutasyonlar CH olan bireylerin %15-30' unda görülmektedir [4].

2.2.2.Çevresel Faktörler

Bazı çeşitli çevresel faktörlerin İBH patogenezi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür, ancak elde edilen veriler herhangi bir çevresel faktör ile İBH ilişkisini net ortaya koyamamıştır. Bu konuda birçok çevresel risk faktörü araştırılmış ve araştırılmaya devam edilmektedir [5]. Literatürde en çok araştırılan etkenler; psikolojik faktörler, sigara, diyet, anne sütü ile yeterince beslenememe, nonsteroid

antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), antibiyotikler, prenatal olaylar, hijyen, bakteriyel, viral ya da paraziter enfeksiyonlarıdır [3].

Sigara: Çevresel faktörlerde en anlamlı ilişki İBH riskini artıran sigara kullanımı olarak belirlenmiştir. Sigarayı bırakan kişilerde ÜK sıklığı artarken, sigara içmekte olan kişiler, hastalığa karşı korunmuş bulunmuştur. Fakat; hastalıklı kişilerin sigara kullanmaya başlaması hastalık üzerinde koruyucu etkiye sahip değildir [6]. Sigara kullanımı T-helper/T-supresör oranını T-supresör lehine çevirir, serum ve mukozal immünglobulin seviyelerini düşürür. ÜK olgularında sigara kullanımı mukozal mukus üretimini arttırır, mukus yapısını düzelterek olumlu etki gösterir. Nikotinin, IL-10 üretimini engelleyerek T-helper 2 fonksiyonları üzerine inhibitör etki gösterdiği kabul edilmektedir [7]. CH için hastalığın şiddetini, hastalık atak sıklığını ve olguların tedaviye yanıtsızlığını arttıran en önemli risk faktörü sigara kullanını olarak bulunmuştur. Sigara kullanan CH sahip kişilerde cerrahi müdahale gereksinimleri artarken hastalık süreci uzamaktadır [8]. CH hastalarında nikotin vasküler prostasiklin yapımını baskılayarak en erken görülen lezyon olan mikrotrombüs oluşumuna neden olarak intestinal kanalda vaskülit benzeri olayları tetikler ve iskemik sonuçlara yol açar [7].

Diyet: Yapılan araştırmalarda diyet ilişkili faktörler yoğun olarak araştırılmasına rağmen anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Bazı çalışmalar, yüksek lifli gıda ve fazla miktarda meyve ve sebze tüketiminin İBH' ye karşı koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir. Yüksek miktarda hayvan proteini alımının (et veya balık) İBH' ye karşı yüksek risk taşıdığını göstermiştir [9]. Anne sütü ile beslenmenin de İBH gelişimine karşı koruyucu olduğu veya anne sütü alan bebeklerde İBH gelişim riskinin daha düşük olduğu saptanmıştır [10].

İlaçlar: Yapılan araştırmalar antibiyotik kullanımının İBH etiyolojisinde rol aldığını desteklese de İBH ve antibiyotikler arasındaki ilişki net olarak ortaya koyulmuş değildir. Son zamanlarda yapılan meta-analizlerde antibiyotik kullanımının CH gelişme riskinde artışa neden olduğu; ÜK için ise istatiksel anlamlı bir risk artışının olmadığı sonucuna varılmıştır [11]. NSAİİ kullanımı ile barsak epitel bariyerinin bozulması , mikrobiyata ve immün sistem arasındaki dengenin bozulması İBH riskini arttırmaktadır. Buna ek olarak, NSAİİ' ler trombosit agregasyonunu, inflamatuar mediatörlerin salınmasını ve İBH patogenezindeki önemli olaylar olan

strese mikrovasküler yanıtı değiştirir [12]. Oral kontraseptif ve hormon replasman tedavilerininde de İBH riskinde küçük bir artışa neden olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır [13].

Enfeksiyonlar: Çalışmalar göstermiştir ki; gastroenterit İBH gelişme riskini arttırmaktadır. Özellikle Salmonella ve Campylobacter 'in etken olduğu enteritlerde bu risk daha da artmıştır. Gastroenterit dışı enfeksiyonların ve birçok mikroorganizmanın (virüsler, bakteriler, parazitler vb.) İBH gelişme riskini arttırdığı bildirilse de bu alanda çalışmalara ihtiyaç vardır [14].

2.2.3.İmmun Sistem

Gastrointestinal kanal her gün diyet, ilaç, oral patojen teması gibi nedenlerle binlerce antijene ve mikroorganizmaya maruz kalmasına rağmen, immün sistem ve barsak florasının katkısıyla patojenler ayırt edilerek fizyolojik inflamasyon ile yok edilmektedir. Bakteriyel ürünler ya da endojen faktörlere fizyolojik yanıt olarak oluşan düşük düzeyde intestinal mukozal inflamasyon; barsak içeriği ve mukozası arasında immünolojik bir denge oluşturur. Meydana gelen inflamasyon baskılayıcı (düzenleyici) immün sistem sayesinde patolojik düzeyde immün yanıt engellenmektedir. Bu durum oral tolerans olarak isimlendirilir. Bağırsak bakterileri veya bunların intestinal lümende bulunan ürünlerine karşı doğal ve edinsel bağışıklık sisteminin bozulması, veya mukozal bariyer fonksiyonlarındaki intrensek değişikliklerden dolayı bağırsaktaki organizmalar için uygunsuz immün yanıt oluşması oral toleransı bozduğu ve İBH' nin oluştuğu düşünülmektedir [15].

2.3.Epidemiyoloji

İBH insidans ve prevelansı; coğrafi bölgelere, etnik gruplara, yaş, cinsiyet ve ırka göre değişkenlik gösterir. Coğrafi olarak Kuzey Avrupa ülkelerinde, ırk olarak beyaz ırkta, etnik köken olarak da Yahudilerde daha fazla görülmektedir [16]. İBH, her yaş grubunda görülmesine rağmen hastalığın başlangıç yaşı genellikle 15-30 yaşları arasındadır. Hastalık görülme sıklığının 50-80 yaşları arasında ikinci bir pik yapması hastalığın bimodal dağılım gösterdiğini düşündürmektedir [17]. Cinsiyet grupları arasında hastalık insidansı olarak küçük farklılıklar vardır. Kadın cinsiyette genç başlangıçlı CH sıklığı artmışken , erkek cinsiyette ÜK insidansı artmış olarak bulunmuştur [18]. Dünya genelinde İBH insidansı; ÜK için 0,5-24,3/100 000 kişi/yıl ,

CH için 0.1-20,2/100.000 kişi/yıl olarak bildirilmiştir [19]. İBH tüm dünyada her 100 000 kişiden 396'sını etkilemektedir. Ülkemizde İBH insidansı ÜK için 2,6/100000 kişi/yıl ve CH için 1,4/100 kişi/yıl olarak bildirilmiştir [20].

Şekil 3: İBH Epidemiyolojisi

Epidemiyoloji	**En yüksek insidans 100,000 kişi/yıl**		**En yüksek prevelans 100,000 kişide**	
	ÜK	CH	ÜK	CH
Avrupa	24,3	12,7	505	322
Asya/Orta Doğu	6,3	5,0	114	29
Kuzey Amerika	19,2	20,2	249	319
Avustralya	11,2	17,4	145	155

2.4.Klinik Bulgular

İBH kliniğinde semptomlar; hastalığın tutulum yeri, hastalık türü ve şiddetine göre değişiklik gösterir. Hastalık semptomları gastrointestinal sistemin hasarına bağlı ve/veya hastalığın sistemik etkilerine bağlı olarak gelişir.

ÜK için ana semptom kanlı ve mukuslu dışkılamadır. Rektal kanama mukozal inflamasyon sonucunda dilate olmuş kapiller damarların hasarı sonucu oluşur. ÜK' liler genellikle, sol alt kadranda duyulan karın ağrısı, kronik diyare (%90), hematokezya (%90), rektal kanama veya periumblikal yakınmaları ile başvururlar. Karın ağrısı, kramp tarzındadır ve dışkılamadan önce diyareye eşlik eder [21]. Bağırsak hareketleri artmıştır, ancak rektumun inflamasyonu sonucu dışkı volümü azdır. Orta veya şiddetli aktivite gösteren hastalık durumunda ve özellikle de pankolit durumlarında ateş, kilo kaybı, terleme, iştahsızlık, bulantı ve kusma gibi sistemik semptomlar olabilir [22].

CH' de en sık başvuru şikayeti kronik ishal ve karın ağrısıdır. Terminal ileum tutulumu; sağ alt kadran ağrısı, ateş ve bulantı kusma gibi şikayetler ile akut apandisiti taklit edebilir. CH genellikle terminal ileum tutulması nedeniyle emilim bozukluğuna yol açarak malabsorbsiyon ve steatoreye sebep olmaktadır. Azalmış oral alım ve malabsorbsiyon sebebi ile CH olan bireylerde %10-20 kilo kaybı beklenen bir bulgudur. CH' da barsak duvarında ödem, fistül veya apseler gelişir. Apse varlığında karın ağrısı, ateş ve titreme gibi sistemik semptomlar görülür. Fistülü olan hastalarda

fistülün lokalizasyonuna bağlı olarak semptomlar gelişir; enteroenterik fistülde diyare, enteroüretral veya enterovezikül fisfülde sık idrar yolu enfeksiyonu, enterovajinal fistülde vajinadan dışkı gelmesi görülebilir. Şiddetli koliti olan hastalarda kanlı dışkılama görülebilir, ancak kanlı dışkılama genelde ÜK ile birliktedir [23].

Şekil 4: İBH Semptomları

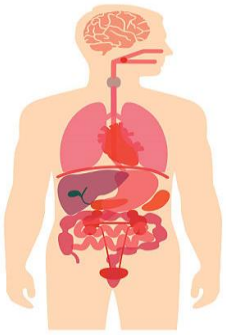
Gastrointestinal Hasara Bağlı Semptomlar

- İshal
  - kanlı ve/veya mukuslu
  - Nokturnal ishal
  - İnkontinans
- Konstipasyon
  - Rektum tutulumlu ÜK için ilk semptom olabilir
  - Obstriksiyon
- Rektal kanama
- Bulantı ve/veya kusma
- Karın ağrısı
  - Sağ-alt kadran ağrısı genellikle CH ,umblikus ve sol alt kadran ağrısı ÜK belirtisi olabilir



Sistemik Semptomlar

- Ateş
- İştahsızlık
- Kilo kaybı
- Halsizlik
- Gece terlemesi
- Büyüme geriliği
- Primer amenore
- Extraintestinal bulgular



2.5.Ekstraintestinal Bulgular

İBH' de primer olarak gastrointestinal sistemin bir hastalığı olsa da hem ÜK hem de CH' de diğer organ ve sistem tutulumları da eşlik edebilir. EİB barsak aktivitesiyle korelasyon gösterebileceği gibi hastalık aktivitesinden bağımsız da

seyredebilir. İBH' ye başlıca eklem, cilt, göz, hepatobiliyer sistem bulguları eşlik edebilirken daha az sıklıkla nörolojik, kardiyak, renal ve pulmoner EİB' ler de görülebilmektedir [24].

Kas İskelet Bulguları: İnflamatuar artropatiler İBH' de en sık görülen EİB' lerdir. İBH hasta grubunun %17-39 kadarında görülmektedir. Kadınlarda ve erkeklerde benzer oranda görülür. Kendi içerisinde periferal ve aksiyal olmak üzere ikiye ayrılır. Aksiyal artropatiler periferal artropatilere göre daha az sıklıkla izlenmektedir. Genel toplum ile karşılaştırıldığında ÜK' li hastalarda AS riski 30 kat daha yüksektir [25].

Cilt Bulguları: Aftöz stomatit, Eritema nodosum ve Pyoderma gangrenosum İBH' de en sık görülen EİB' lerdendir [26].

Hepatobiliyer Sistem Bulguları: İBH tanılı hastaların yaklaşık %50 kadarı hepatobiliyer EİB' lerden etkilenmektedir. Primer sklerozan kolanjit (PSK), yağlı karaciğer hastalığı, granülomatöz hepatit, otoimmün hepatit ve pankreatit, kolestaz, safra kesesi taşı oluşumu ve karaciğer sirozu hepatobiliyer EİB' ler olarak sayılabilir [26].

Göz Bulguları: İBH hastalarının yaklaşık %2-5'inde oküler EİB görülebilir. Bunun nedeninin kolon mukozasındaki bir antijene karşı oluşan immün kompleksler olduğu düşünülmektedir. Episklerit ve anterior üveit en sık görülen EİB' lerdir [24].

2.6.Komplikasyonlar

ÜLSERATİF KOLİT	CROHN HASTALIĞI
Kanama: Hastaların % 10'unda şiddetli kanama görülebilir. Masif kanama ise hastaların % 3'ünde görülebilir ve acil kolektomi gerektirebilir. **Fulminan Kolit ve Toksik Megakolon:** Fulminan kolitte, inflamasyon mukozayı geçerek, kas katmanlarına akut olarak ulaşabilir ve toksik megakolon tablosu gelişebilir. Transvers kolon çapının, radyolojik incelemede, 6 cm'den fazla olması ve birlikte sistemik	**Fistüller:** Crohn hastalığı olan hastalarda fistüller, bitişik bir organ veya cilt içine nüfuz ederek bir apse ve / veya inflamasyona sebep olabilirler. Fistüller daha çok deriye açılım göstermekte olup, mesane, vajina, bağırsağa da açılım gösterebilir. **Perianal Abse:** Crohn hastalığı olan bir hastada, bir perianal apse, genellikle bir perianal fistül kanalının tıkanmasıyla ilişkilidir. Anal ve rektal bölgede ağrı, ateş, halsizlik gibi semptomlara ek

bulguların varlığı toksik megakolon olarak adlandırılır. **Perforasyon:** Perforasyon, en sık toksik megakolon ile ilişkilidir; fakat nadir de olsa toksik megakolon olmadan da görülebilir. **Displazi ve Kolorektal Kanser:** Ülseratif kolit tanılı hastalar, kolorektal kanser (KRK) gelişimi açısından yüksek risk altındadır. Hastalık süresi ve tutulum derecesi, bu riski arttıran en önemli iki risk faktörüdür. Ek olarak, PSK bulunması, ailede KRK anamnezi olması, tanı yaşı, psödopolip varlığı, backwash ileitis varlığı KRK riskini artıran diğer faktörlerdir.	olarak, eğer abse kendiliğinden drene olduysa, perianal akıntı da görülebilir. **Malabsorbsiyon:** Safra asitleri, terminal ileumdan emilerek yağ emilimine katkı sağlar. CH'ye bağlı yaygın tutulum olması ya da yaygın cerrahi rezeksiyon (100cm üzerinde) yapılması durumunda, safra tuzları ve yağ emilim bozuklukları oluşmaktadır. Yağ emilimi bozulması steatoreye ve ağır malnütrisyona, pıhtılaşma anormalliklerine, osteomalaziye ve tetaniye sebep olabilecek hipokalsemiye neden olabilir.

2.7.Tanı

Rektal kanama veya kronik ishal yakınmaları ile başvuran her hastada İBH düşünülmelidir. İBH' de tanı yöntemleri, hastalığın yaygınlığını, aktivitesini ve komplikasyonlarını belirlemek için kullanılmaktadır. İBH' de patognomonik bulgularının bulunmaması nedeniyle iyi bir anamnez ve fizik muayeneden sonra gaita tetkiki, biyokimyasal testler, üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopisi ve arkasından da histopatolojik değerlendirme ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Gerektiğinde radyolojik incelemeler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme de yapılabilir. İBH tanısı için en değerli tanı aracı kolonoskopi ve işlem sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesidir [27]. Son yıllarda gelişen teknolojiyle birlikte MR enterografiler özellikle standart endoskopilerin ulaşım mesafesinden uzakta kalan ince barsak tutulumlu CH tanısında klinikteki yerini almıştır. Yine son yıllarda giderek yaygınlaşan kapsül endoskopiler ince barsakların değerlendirmesinde kullanılan en hassas non-invaziv yöntem olarak klinik pratikte yerini almaktadır [28].

İBH tanısından şüphelenilen hastalarda; daha önce benzer şikayetlerin varlığı, ailede İBH olması, EİB olması tanıyı koymaya yardımcı olabilir. Anamnezde hastalara antibiyotik kullanım öyküsü, seyahatleri, NSAİİ dahil ilaç kullanımı, geçirilmiş enfeksiyon, sigara kullanımı sorulmalıdır. Fizik muayenede, hastalık tutulum

derecesine göre, derin palpasyonda ağrı bulunabilir. Crohn hastalığında, perianal fistül, abse veya batın içi ele gelen kitle gibi bulgular olabilir [29].

Hastalarda ilk basamakta tam kan sayımı ve ayrıntılı biyokimyasal değerlendirilmeler yapılmalıdır. İshal ayırıcı tanısı için gaita kültürü ve mikrobiyolojik testler; amebiyazis, enterik patojenler ve paraziter hastalıkları dışlamak için gereklidir. Dışkının direkt incelemesinde inflamatuar hücrelerin olması ÜK tanısı için gereklidir. Kolon mukozasındaki kriptlerin inflamasyonu ve bu apselerin lümene boşalması sonucunda görülen pürülan ishal ÜK' yi irritabl barsak ve fonksiyonel barsak hastalıklarından ayırır. Fekal kalprotektin bakılması ve yüksek bulunması, hastalığın tanısında yardımcı olabilir [2].

Hemogram, C-reaktif protein (CRP), Eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), elektrolitler, üre, kreatinin, alanin aminotrasferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), total protein, albümin, globülin rutin olarak istenmesi gereken testlerdir. ESH ve CRP artışı hastalık aktivasyonu ile ilişkili olsa da hastalığa özgü değillerdir. Anemi, lökositoz ve trombositoz sıktır. İBH' de serum ferritin düzeyleri kemik iliğindeki demir depolarını göstermede serum demir ve demir bağlama proteininden daha duyarlıdır. Anemi; demir, B-12 vitamini, folik asit emilim bozukluklarına veya kronik hastalığa bağlı olabilir. Elektrolit bozuklukları dehidratasyon ve ishalin şiddetine bağlıdır. Serum albumin düzeyi; enterik malabsorbsiyon ve malnütrisyona, negatif akut faz reaktanı olma özelliğine bağlı olarak düşüktür. Aşırı kilo kaybı olan hastalarda K vitamin eksikliğine bağlı olarak protorombin zamanı uzamış olabilir. İdrar tahlilinde nefrolitiyazise bağlı olarak artmış kalsiyum oksalat kristalleri ve eritrosit olabilir [30].

İBH tanısı olan hastalarda, çok sayıda otoantikor tespit edilmiştir. Saccharomyces cerevisia (ASCA)' ye karşı oluşan antikorlar ve perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) en çok bilinenlerdir. Otoantikorlar tarama testi olarak kullanılmaz. CH ve ÜK ayırıcı tanısında klinisyene yardımcı olur. ANCA pozitifliği ÜK hastalarının %60-70' inde pozitif olarak bulunur. CH olanların %40-60' ında ASCA pozitifliği tespit edilebilir. Her iki antikorunda her iki hastalıkta pozitif olabileceği unutulmamalıdır [31].

İBH tanısı için, endoskopi daha ön planda olmasına rağmen, radyolojik görüntülemeler de ayırıcı tanıda, komplikasyonların değerlendirilmesinde ve hastalık

yaygınlığı açısından fikir edinilmesinde hala kullanılmakta ve önemini korumaktadır. Düz batın grafisi, tek kontrastlı baryum enema, çift kontrastlı baryum enema, BT, MR, sintigrafi ve kapsül endoskopi, yapılabilecek radyolojik görüntülemelerdendir. BT, MR ve USG gibi görüntüleme yöntemleri; fistül, abse, perforasyon ve sıvı koleksiyonu gibi komplikasyonları saptamada yararlıdır [32].

İBH' da kolonoskopi; tanı, ayırıcı tanı, hastalık tutulumu yeri, aktivitesini saptamak için tanısal amaçlı olarak veya polipektomi, striktür dilatasyonu için tedavi amacıyla yapılabilir. Ek olarak, ameliyat sonrası nüksün saptanmasında, tıbbi tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde, neoplazmalar için sürveyansta ve özellikle CH' de preoperatif değerlendirmede önemli bir role sahiptir [33].

Ülseratif kolitte endoskopide tipik olarak; eritem, ödem, ince damar düzeninin kaybı, mukozal granülarite, psödopolipler, erozyonlar, ülserler ve frajil (kendiliğinden ya da kolonoskopi cihazının meydana getirdiği kanama odakları) gibi bulgulara rastlanabilir [2].

CH tanısını koymak için, terminal ileumu da değerlendirmek gerekir. Proksimal ince barsak tutulumlu CH tanısı için kapsül endoskopi, çift balon enteroskopi ve push enteroskopi gibi yöntemler kullanılabilir. CH için endoskopik özellikler arasında, normal görünen mukozanın alanlarına bitişik aftöz ülserler ve kaldırım taşı görünümü veren polipoid mukozal değişiklikler yer alır. Atlamalı tutulum bölgeleri, geniş hastalık alanları tarafından kesilen normal görünen barsak segmentleri ise tipiktir. Bu patern, ÜK' nin sürekli tutulumundan farklıdır. Hastalığın erken döneminde, küçük ayrık aftöz ülserler görülebilir. Lineer ülserler, CH' de, kolonun uzunlamasına ekseni boyunca birkaç santimetre ilerleyebilir. Bu ülser türü, tipik kaldırım taşı lezyonlarına neden olur [34].

ÜK tutulum yeri, Montreal sınıflamasına göre; proktit, sol kolon tutulumu ve yaygın tutulum olmak üzere 3 gruba ayrılır. Zamanla hastalık tutulum bölgesi, progresyon gösterebilir [32].

Şekil 5: Montreal Sınıflaması

TUTULUM DERECESİ	ANATOMİ
E1 Proktit	Tutulum rektumla sınırlı (Rektosigmoid bileşkeye kadar)
E2 Sol kolit	Splenik fleksuraya kadar distal tutulum
E3 Yaygın kolit (Pankolit)	Splenik fleksuranın proksimaline uzanım

ÜK' de hastalığın şiddeti tedaviyi belirlemede önemlidir. Hastalık aktivitesinin şiddeti, klinik hastalık aktivite indeksi kullanılarak objektif olarak ölçülebilir. ÜK şiddetinin sınıflandırılması için kullanılan Mayo Skorlama sisteminde skorlar 0 ile 12 arasında değişmekte olup, skor artıkça hastalık şiddeti de artmaktadır. Mayo Skorlama sisteminde hastalık remisyon (0-2 puan), hafif şiddette hastalık (3-5 puan), orta şiddette hastalık (6-10 puan) ve şiddetli hastalık (11-12 puan) olmak üzere 4 gruba ayırılır. Klinik yanıt ve remisyon, Mayo skoruna göre tam veya parsiyel olarak değerlendirilir. Dışkılama frekansının normale dönmesi, rektal kanamanın kalmaması, hastanın fonksiyonel değerlendirmesinde genel iyilik hali ve klinisyen değerlendirme skorunun sıfır olması tam yanıt (remisyon) olarak değerlendirilir. Başlangıç klinisyen değerlendirmesine göre, en az 1 puanlık düzelme olması, en az bir diğer değerde düzelme ve diğer hiçbir değerlendirmede kötüleşme olmaması ise parsiyel yanıt olarak kabul edilir.

Şekil 6: MAYO Skorlama Sistemi

SKOR	KRİTER
Dışkılama Sıklığı	
0	Normal
1	Normalden 1-2 fazla dışkılama
2	Normalden 3-4 fazla dışkılama
3	Normalden 5 veya daha fazla dışkılama
Rektal Kanama	
0	Kan yok
1	Dışkılama sıklığının yarısında çizgilenme şeklinde kan görülmesi
2	Dışkılamanın çoğunda belirgin kan görülmesi
3	Sadece kan gelmesi
Endoskopi Bulguları	
0	Normal veya inaktif hastalık
1	Eritem, azalmış vaskuler patern, hafif frajilite
2	Belirgin eritem, vaskuler patern kaybı, erozyonlar
3	Spontan kanama ve ülserasyonlar
Klinik Değerlendirme	
0	Normal
1	Hafif aktiviteli hastalık
2	Orta aktiviteli hastalık
3	Ağır aktiviteli hastalık

CH' nin tutulum yerine, davranışına ve kişinin yaşına göre sınıflanması Montreal Sınıflamasına göre yapılmaktadır. Geniş spektrumlu bir klinik yelpaze oluşturan CH için prognozu öngörmek ve tedaviyi yönlendirmek amacıyla 1998 yılında Dünya Gastroenteroloji Kongresinde Viyana Sınıflaması önerilmiştir fakat 2005 yılında bazı değişiklikler yapılarak Montreal Sınıflaması klinik kullanımdaki yerini almıştır.

Şekil 7: Crohn Sınıflaması

Yaş	**A1:** Tanı anında yaş 16'nın altındadır **A2:** Tanı anında yaş 17 ve 40 arasındadır **A3:** Tanı anında yaş 40 üzerindedir
Lokalizasyon	**L1:** Terminal ileum **L2:** Kolon **L3:** İleokolon **L4:** İzole üst gastrointestinal sistem tutulumu
Hastalık Davranışı	**B1:** Darlık veya penetrasyon yapmayan **B2:** Darlık yapan **B3:** Penetrasyon yapan **P:** Perianal hastalık (fistül veya abse)

Tedavide etkinliği değerlendirebilmek, tedavi öncesi hastalık ciddiyetinin ve tedavi sonrası düzelme oranlarının standart şekilde değerlendirilip yorumlanabilmesi için, hastalık aktivite indeksleri oluşturulmuştur. CH' nin aktivite derecesini belirlemek için yaygın olarak kullanılan index; Crohn Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI)' dir. CH' da, hastalık ciddiyeti, klinik olarak hastanın CDAI puanına göre belirlenir. Buna göre, 150 puan altı remisyonda hastalık olarak kabul edilirken, 450 puan üzeri ciddi-fulminan hastalık olarak değerlendirilir. CDAI skorunda 100 ve üzerinde düşüş olması ise, tedaviye yanıt alındığı şeklinde yorumlanır [35].

Şekil 8: Crohn Hastalık Aktivite İndeksi

Crohn Hastalık Aktivite İndeksi	Puanlama
Yedi gün boyunca her bir gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	X 2
Yedi gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arasında değerlendirilerek)	X 5
Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0: iyi; 4: çok kötü)	X 7
Komplikasyon varlığı	X 20
İshal nedeni ile loperamid veya opiat alımı	X 30
Abdominal kitle varlığı (0: yok; 2: şüpheli; 5: kesin)	X 10
Hematokrit (erkek için < %47 kadın için < %42)	X 6
Hasta kilosundaki standart sapma	X1

2.8.Tedavi

İBH tedavisi düzenlenirken; hastalığın ÜK ya da CH olması, anatomik lokalizasyonu, süresi, aktivitesi, hastanın uyumu ve daha önce uygulanan tedavilere verdiği yanıt değerlendirilmelidir. Her hasta için standart bir tedavi yöntemi olmayıp hastanın ve hastalığın özelliklerine en uygun tedavi rejimi belirlenmelidir [36]. Tedavi yönetimi olarak en kabul görmüş yaklaşım basamaklı yaklaşımdır. Birinci basamak tedavide 5-ASA ve lokal steroid tedavisi, ikinci basamak tedavide immün modülatörler (azatioprin ve 6-merkaptopürin), sülfosalazin, methotrexate, siklosporin, mikofenolat mofetil ve sistemik steroidler) ve üçüncü basamak tedavide biyolojik ajanlar yer alır. Tedavinin amacı hastalığının remisyona girmesi, remisyon halinin devamı ve komplikasyonların önlenmesidir. Remisyon tanımlanırken klinik ve endoskopik aktivite indeksleri kullanılır.

Ülseratif Kolit: Aktif proktiti ve sol kolon tutulumu olan hastalarda gece uygulanan kortikosteroid lavmanları, rektal 5-ASA suppozituvar ve köpük formları ya da 5-ASA lavmanları tercih edilmelidir. Enema preparatı proksimal sigmoid kolon tutulumunda etkilidir. Suppozituvar preparat sadece rektumda sınırlı hastalıkta etkilidir. Distal kolonun 60 cm'e kadar tutulumu olan hastalarda 5-ASA veya kortikosteroid lavmanları birlikte kullanılabilmektedir. Aynı zamanda lavmanlara ek olarak oral 2-4 gr/gün 5-ASA preparatları da tedaviye eklenebilir. Hafif veya orta şiddette yaygın koliti olan hastalarda tedaviye oral 2-4 gram/gün 5- ASA preparatları veya 3-6 gram/gün sülfasalazin ile başlanabilir. 3-4 hafta içinde bu tedaviye yanıt alınamadığı durumlarda 40 mg/gün prednizon şeklinde oral kortikosteroid başlanmalıdır.

Semptomlar kontrol altına alındıktan sonra, prednizon dozu 1-2 haftada bir 5-10 mg azaltılarak kademeli olarak kesilmelidir. Sistemik glukokortikoidler (40 mg/gün prednizon) ile 2-4 haftada semptomatik iyileşme göstermeyen hastalar steroid-dirençli, başlandıktan sonra 3 ay içerisinde dozun 10mg/gün seviyelerine düşürülememesi veya kesildikten sonra 3 ay içerisinde semptomların tekrarlaması steroid-bağımlı olararak kabul edilir. Bu hastalarda remisyon sağlanması için idame olarak azatiopürin (2,5 mg/kg/gün) tedaviye eklenebilir. İkinci basamak tedaviye rağmen remisyon sağlanamayan ve/veya yan etki gelişen hastalarda biyolojik ajanlar (antiTNF) kullanılabilir. Medikal tedaviye dirençli, orta-ağır şiddetli ÜK hastaları, displazi gelişimi, karsinom gelişimi veya yan etkiler nedeniyle medikal tedavilere intolerans gösteren hastalar cerrahi tedavi için adaydır. Seçilen operasyon total kolektomi ve ileal poş anal anastomozdur. ÜK hastalarında kolektomi kür sağlayabilir [37].

Crohn Hastalığı: Klinik tiplerine göre tedavi seçimi yapılmalıdır. İnflamatuvar tip hastalıkta antiinflamatuar ilaçlar ve antibiyotikler, tek başına veya kombine olarak kullanılabilirler. Antiinflamatuar ilaçlardan oral 5-ASA preparatları, sulfasalazin ve olsalazin kullanılmaktadır. Tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda kısa süreli kortikosteroidler de eklenebilir. Yan etkileri daha az olan yeni steroidler (flutikazon ve budesonid) tercih edilmelidir. Kısa süreli budesonid kullanımının prednizolon ile aynı etkiye sahip olduğu, mesalaminden ise daha etkili olduğu gösterilmiştir. İleit, kolit veya ileokolit durumu varlığında bu tedavilere rağmen hastalık remisyona girmezse ajan (infliximab, adalimumab) tedavisi veya cerrahi tedavi düşünülmelidir. Fistülizan tip hastalığın tedavisinde metronidazol, siprofloksasin gibi antibiyotikler, 6-merkaptopurin, azatioprin gibi immünomodülatörler ve Anti-TNF ajanlar kullanılabilir. Steroidlerin fistülleri iyileştirmede faydası olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca idame tedavide immünomodülator ilaçların kullanımının uzun dönemde fistülün iyileşmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. İntravenöz Anti-TNF ilaç kullanımı ile hastaların yaklaşık yarısında histolojik ve endoskopik olarak mukozal iyileşme ile fistülün kapandığı gözlenmiştir [23].

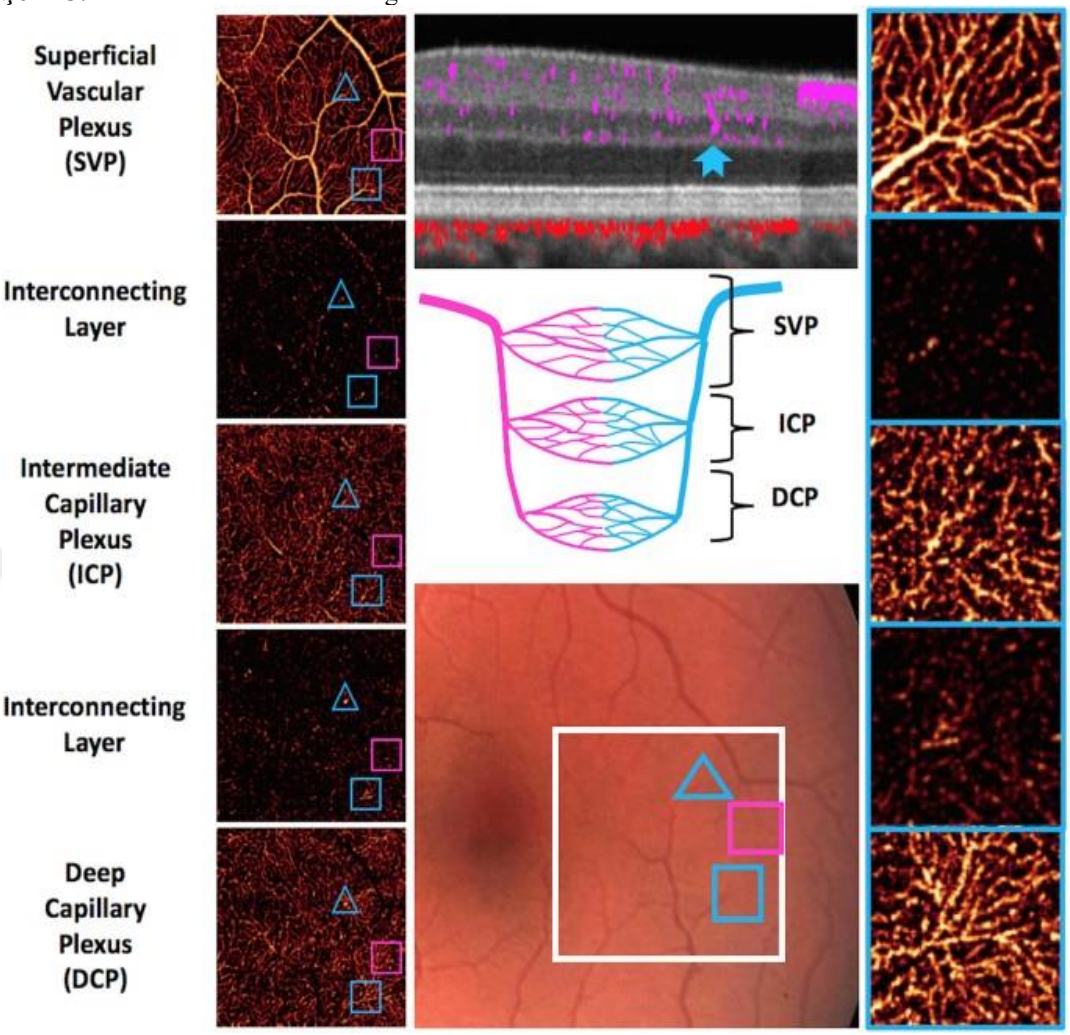
2.9.Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

Optik Koherens Tomografi (OKT) yaklaşık 800nm dalga boyunda ışık kullanılarak retinanın ve optik sinirin non-kontakt, non-invaziv bir şekilde yüksek

çözünürlükte tomografik 1-15 mikron (μm)' lik kesit görüntülerinin elde edildiği 1991 yılından beri kullanılan bir tanı yöntemdir. Son yıllarda OKT teknolojisinin geliştirilmesi ile çözünürlüğü daha yüksek, hareket artefaktları azaltılmış (göz takibi özelliği ile) görüntüler elde edilmeye başlansada , OKT kılcal damarlar ve retina dokusu arasındaki düşük kontrast nedeniyle vasküler değişiklikleri değerlendirmek için kullanılamaz. Bir çok göz hastalığının gözün vaskuler yapısı ile ilgili olması nedeniyle retinal ağı değerlendirmede yeni görüntüleme yöntemleri geliştirilmeye çalışımıştır.

2006 yılında Makita ve ark. tarafından ardışık şekilde OKT görüntüleri çekerek eritrositlerin hareket kontrastlarını değerlendirip bilgisayar programında bu verileri işleyerek retinal vasküler ağın detaylı şekilde görüntülenmesini sağlayan ve bu vasküler yapılarda dansite ve akım bilgileri veren, yakın zamanda klinik kullanıma girmiş bir anjiografik görüntüleme yöntemi olan Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA) tanımlanmıştır. OKTA, retinanın farklı katmanlarında FFA ve İSYA ile görüntülenmesi mümkün olmayan vasküler yapıların incelenmesini sağlar. Görüntü elde etmek için eksojen boyanın ortadan kaldırılması ve daha hızlı görüntü toplama süreleri klinik uygulama için önemli faydalardır [38]. OKTA retinanın farklı tabakalarındaki kan akımını yüksek hızda ve çözünürlükte görüntüleyebilmekte ve retinanın farklı tabakalarında vasküler pleksusları üç boyutlu olarak gösterebilmektedir. Böylelikle farklı retina tabakalarının ayrı ayrı incelenmesine ve bu tabakalarda vasküler yoğunluk, akım ve perfüzyon olmayan alanların kantitatif şekilde değerlendirmesine fırsat sunmaktadır. Retina damar ağları iç limitan membran (İLM) ile iç pleksiform tabaka (İPT) arasında yer alan yüzeyel kapiller pleksus (YKP) ve İPT ile dış pleksiform tabaka (DPT) arasında yer alan derin kapiller pleksustan (DKP) oluşmaktadır. RPE dış kısmında koroid tabakasında koryokapillaris (KK) bulunmaktadır ve KK akım ve dansite değeri cihazın yazılımı sayesinde otomatik segmentasyon yapılarak ölçülebilmektedir. OKTA görüntüsünde FFA' dakine benzer şekilde foveal avaskuler zon (FAZ) görülebilir ve bu alan cihazın yazılımı sayesinde kantitatif olarak mm^2 olarak hesaplanabilir. FAZ alanı, YKP ve DKP tabakalarında ayrı ölçülebilir [38].

Şekil 9: OKTA Görüntüleme Tekniği



3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma prospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. Temmuz 2019 ve Mayıs 2020 tarihleri arasında S.B.Ü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine başvurup dahil edilme kriterlerini karşılayan 44'ü ülseratif kolit , 38' i crohn hastalığı olmak üzere inflamatuar barsak hastalığı tanısı almış 82 hasta ve kontrol grubu olarak 40 sağlıklı kişi çalışmaya dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri;

1-18 yaşından büyük, 70 yaşından küçük olmak

2-İnflamatuar barsak hastalığı tanısı almış olmak

3-İBH dışında tanı almış bir barsak hastalığı olmamak

4-Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

5-Gebe olmamak

6-Bilinen kanser hastalığı olmamak

7-İBH dışında kronik bir hastalığı ve/veya göz hastalığı olmamak

8-OKTA parametrelerini etkileyecek ilaç kullanmıyor olmak

Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süreleri, tutulum yerleri, kullandığı ilaçlar, hemogram parametreleri, sedimantasyon ve CRP değerleri kayıt edildi. Hastalar ÜK, CH ve kontrol grubu olarak 3' e ayırıldı. ÜK hastalarının MAYO skoru ile aktivasyon durumları değerlendirilerek remisyon ve aktif hastalık olarak kendi içerisinde iki grup oluşturuldu. CH grubundaki hastaların CDAİ skorlama sistemi kullanarak aktivasyon ve remisyon da olanlar belirlendi. Hastaların tam oftalmolojik muayeneleri yapılarak herhangi bir göz patolojisi saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tek bir hekim tarafından tüm hastaların OKTA çekimleri yapılarak kayıt edildi.

3.1.Etik Kurul Onayı

Çalışmaya S.B.Ü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulundan 12/03/2020 tarih, 5/11 karar numaralı onay alındıktan sonra başlandı.

3.2.İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler n(%) ve ortalama±standart sapma ve medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare testi ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. Normallik varsayımının analizinde Shapiro Wilks testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda ise Student's t testi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla grubun ölçümlerinin parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, anlamlı çıkan durumlar için post-hoc test olarak Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında ANOVA testi ve ikili karşılaştırmalar için varyans homojenliği sağlandığında Tukey HSD testi sağlanmadığında Dunnett T3 testi kullanılmıştır. Hastalık süresi ve aktivite skorları ile OKTA parametreleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. Ülseratif kolit ve crohn hastalığını belirlemede hastaları OCTA parametreleri ölçüm değerlerine göre ayırt etmek ve kesim noktası belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmış ve sonuçlar Eğri Altında Kalan Alan (AUC), kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık ve seçicilik değerleri ile sunulmuştur. Ülseratif kolit ve crohn hastalığını etkileyen OKTA parametrelerini belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar risk oranları (Odds ratio (OR)) ve %95'lik güven aralığı ile sunulmuştur. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Bu bölümde, İBH hasta ve kontrol grubu sağlıklı kişilerin demografik ve klinik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler sunulmuş, çalışma gruplarına göre OCTA parametreleri karşılaştırılmış, hastalık süresi ve hastalık aktivite skorları ile OCTA parametreleri arasındaki ilişki incelenmiş ve son olarak ÜK ve CH' yi etkileyen parametreler belirlenerek ROC analizi ile bu parametrelerin ayırt edici özellikleri değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 122 hastanın çalışma gruplarına göre genel özellikleri **Tablo 1**'de karşılaştırılmıştır. Buna göre, çalışma gruplarının yaş (p=0,515) ve cinsiyet dağılımları (p=0,166) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ÜK grubunun %9,1'inde proktit, %52,3'ünde distal kolit ve %38,8'sında pankolit tutulum görülürken; CH grubunun %86,8'inde ileit ve %13,2'sinde ileokolik tutulum gözlenmiştir (p<0,001). ÜK hastalarında medyan hastalık süresi 4 (0-13) yıl ve CH' de 2 (0-12) olarak hesaplanırken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,027). İBH hastalarının hastalık grubuna göre sigara kullanma oranları (p=0,658), azatiyoprin (p=0,376) ve prednol (p=0,999) kullanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Hastalık grubuna göre laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında hemoglobin (p=0,900), WBC (p=0,632), NLR (p=0,196), PLR (p=0,480) ve sedimantasyon (p=0,930) anlamlı fark görülmezken, CH grubunda CRP değerlerinin ÜK hastalarına göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,047). ÜK hastalarının medyan MAYO skoru 5(0-9) olarak hesaplanmış hastaların %43,2'sinin remisyonda, %56,8'inin aktivasyonda olduğu tespit edilmiştir. CH medyan CDAİ skoru 130 (40-475) olarak bulunmuş ve hastaların %50'sinin remisyonda, %50'sinin aktivasyonda olduğu belirlenmiştir.

Tablo 1: Hastaların çalışma gruplarına göre genel özellikleri

	Ülseratif Kolit (n:44)	Crohn (n:38)	Kontrol (n:40)	p
Yaş	43,89±14,82(18-70)	41,03±10,58(20-64)	41,68±9,02(22-69)	0,515
Cinsiyet				
Erkek	21(47,7)	24(63,2)	17(42,5)	0,166
Kadın	23(52,3)	14(36,8)	23(57,5)	
Tutulum yeri				**<0,001**

Proktit	4(9,1)[a]	0(0)[a]		
Distal kolit	23(52,3)[a]	0(0)[b]		
Pankolit	17(38,6)[a]	0(0)[b]		
İleit	0(0)[a]	33(86,8)[b]		
İleokolik	0(0)[a]	5(13,2)[b]		
Hastalık süresi (yıl)	4(0-13)	2(0-12)		**0,027**
Sigara	23(52,3)	18(47,4)		0,658
Kullanılan ilaçlar				
Mesalazin	32(72,7)	14(36,8)		**0,001**
Azatiyoprin	7(15,9)	9(23,7)		0,376
Prednol	4(9,1)	3(7,9)		0,999
AntiTNF	1(2,3)	12(31,6)		**<0,001**
HG (g/dl)	13,55(8,1-17,7)	13,3(7,1-17,4)		0,900
WBC (10^3/mm^3)	7(5,7-17)	7,2(4,6-15,6)		0,632
NLR	2,22(0,94-6,5)	2,76(0,22-8,25)		0,196
PLR	138,46(65,29-350)	151,4(11,82-581,25)		0,480
Sedim (mm/saat)	11(2-56)	15(2-61)		0,930
CRP (mg/l)	3,5(0,3-44,9)	7,8(0,8-60)		**0,047**
MAYO	5(0-9)	-		-
Remisyon	19(43,2)	-		
Aktivasyon	25(56,8)	-		
CDAİ	-	130(40-475)		-
Remisyon	-	19(50)		
Aktivasyon	-	19(50)		

Bulgular ort±SS (min-maks), medyan (min-maks) veya n(%) değerler ile sunulmuştur. ANOVA, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklar farklı küçük üssel harfler ile gösterilmiştir.

Çalışma gruplarına göre hastaların OKTA parametreleri **Tablo 2**'de verilmiştir. CH grubunun; SKP whole image (p<0,001), superior hemi (p<0,001), inferior hemi (p<0,001), parafovea (p=0,028), parafovea inferior hemi (p=0,042), perifovea (p<0,001), perifovea superior hemi (p<0,001) ve perifovea inferior hemi (p<0,001) damar yoğunluğu ölçümleri diğer iki gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. CH kolunda SKP fovea damar yoğunluğu değerleri normal gruba göre daha yüksek gözlenmiştir (p=0,005). Bu grupta SKP parafovea superior hemi damar yoğunluğu ölçümlerinin daha yüksek olduğu görülse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,051). Çalışma gruplarına göre Makula Kalınlığı (MK) fovea (p=0,541) ve MK perifovea inferior hemi (p=0,115) açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. En düşük MK parafovea, parafovea superior hemi ve

parafovea inferior hemi değerleri kontrol grubunda, en yüksek CH grubunda ölçülmüştür (p<0,001). CH grubunda MK perifovea (p=0,069) ve perifovea superior hemi (p=0,053) değerlerinin daha yüksek olduğu görülse de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. CH grubunun DKP whole image (p=0,010), superior hemi (p=0,012) ve inferior hemi (p=0,014) damar yoğunluğu değerlerinin istatiksel anlamlı olarak kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışma gruplarına göre DKP parafovea (p=0,115), parafovea superior hemi (p=0,080), parafovea inferior hemi (p=0,215) ve perifovea superior hemi (p=0,089) damar yoğunlğuğ değerleri açısından istatiksel anlamlı fark gözlenmemiştir. CH ve ÜK hasta grubunun DKP fovea damar yoğunluğu değerlerinin normal gruba göre daha yüksek olduğu görülse de bu fark anlamlı bulunmamıştır (p=0,064). CH grubunda DKP perifovea (p=0,041) ve perifovea inferior hemi (p=0,018) damar yoğunluğu değerleri normal gruba göre istatiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Grupların Flow area Choriocapillaris değerleri açısından fark gözlenmezken (p=0,688), CH olanların Foveolar Avasculer Zone (p=0,022) ve Non-Flow Area (p=0,003) değerlerinin istatiksel anlamlı olarak normal gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. ÜK hasta grubunun Flow area outer retina ölçümleri anlamlı olarak CH ve normal gruba göre daha yüksektir (p=0,034).

Tablo 2: Çalışma gruplarına göre hastaların OKTA parametreleri

	Ülseratif kolit (n:44)	**Crohn (n:38)**	**Kontrol (n:40)**	**p**
ANJİYO RETİNA				
Superficial Vessel Density (%)				
Whole image	50,95(45,2-54,8)[a]	53,7(38,8-57)[b]	51,05(41-56)[a]	**<0,001**
Superior hemi	51,1(45,5-55,2)[a]	54(39,2-57,1)[b]	51,4(39,7-56,5)[a]	**<0,001**
İnferiorhemi	51,4(44,9-54,5)[a]	53,8(38,4-57,5)[b]	50,5(42,3-55,6)[a]	**<0,001**
Fovea	20,07±5,64(9,4-33,4)[a,b]	21,97±7,55(9-36,3)[a]	17,04±6,81(7,6-31,9)[b]	**0,005**
Parafovea	53,5(43,4-58,4)[a]	55,8(35,8-58,5)[b]	53,7(44,6-58,7)[a]	**0,028**
Parafoveasuperiorhemi	53,35(43,4-58,2)	55,35(36,9-58,4)	54(41,1-57,7)	0,051
Parafovea-inferiorhemi	53,1(43,4-59)[a]	55,8(34,6-58,9)[b]	53,35(45,6-60,2)[a]	**0,042**
Perifovea	51,2(45,8-55,7)[a]	54,45(39,2-57,8)[b]	51,55(39,7-57,5)[a]	**<0,001**
Perifoveasuperiorhemi	51,25(44-56,2)[a]	54,57(39,9-58)[b]	51,3(38,6-58,2)[a]	**<0,001**
Perifoveainferiorhemi	51,45(46,1-55,2)[a]	53,8(38,6-58,6)[b]	51,1(40,8-56,7)[a]	**<0,001**
ILM-RPE Thickness (mikrometre)				
Fovea	251,5(212-338)	252(212-293)	247,5(219-299)	0,541

Parafovea	321,5(254-351)[a]	335(302-361)[b]	312(287-342)[c]	**<0,001**
Parafoveasuperiorhemi	323,32±15,95(289-352)[a]	331,47±14,67(302-360)[b]	313,3±12,17(286-344)[c]	**<0,001**
Parafovea-inferiorhemi	321,84±15,55(288-358)[a]	330,5±14,2(300-361)[b]	313,25±11,89(288-340)[c]	**<0,001**
Perifovea	284,5±15,25(255-319)	291,16±11,21(261-311)	287,65±11,32(266-316)	0,069
Perifoveasuperiorhemi	287±15,36(256-317)	294,03±11,77(263-317)	289,63±11,14(268-314)	0,053
Perifoveainferiorhemi	281,98±15,65(253-321)	288,26±11,62(258-314)	285,33±12,76(257-318)	0,115
Deep Vessel Density (%)				
Whole image	55,05(29-66)[a,b]	56,7(39,6-67,5)[a]	52,4(37,3-62)[b]	**0,010**
Superior hemi	54,9(28,8-67,2)[a,b]	56,45(41,2-67)[a]	52(36,6-62,7)[b]	**0,012**
İnferiorhemi	55,25(29,3-65)[a,b]	56,9(38,2-67,9)[a]	52,5(38,1-61,4)[b]	**0,014**
Fovea	36,9±6,09(24,1-54,3)	37,59±8,78(21,5-54)	33,85±7,5(19,2-48,9)	0,064
Parafovea	57,35(33,9-65,5)	57,9(50,1-64,8)	56,75(48,8-64,1)	0,115
Parafoveasuperiorhemi	57,85(30,6-66,3)	58,25(50,5-64,1)	56,7(50,1-63,6)	0,080
Parafovea-inferiorhemi	57,45(35,7-66,7)	58,4(47,6-65,5)	56,9(47,5-64,6)	0,215
Perifovea	56,25(28,9-67,6)[a,b]	58,75(37,6-69,2)[a]	54(36,6-64,4)[b]	**0,041**
Perifoveasuperiorhemi	56,9(29,2-68,7)	58,1(40,2-68,3)	54,25(35,7-64,9)	0,089
Perifoveainferiorhemi	56,75(28,7-66,7)[a,b]	58,55(35,1-70,1)[a]	54,5(37,4-63,8)[b]	**0,018**
Foveolar Avasculer Zone (milimetrekare)	0,288±0,074(0,105-0,427)[a,b]	0,27±0,111(0,094-0,505)[a]	0,33±0,105(0,15-0,533)[b]	**0,022**
Flow area outer retina (milimetrekare)	0,582(0,108-2,4)[a]	0,423(0,199-1,713)[b]	0,455(0,138-1,669)[b]	**0,034**
Flow area Choriocapillaris (milimetrekare)	2,115±0,133(1,823-2,409)	2,097±0,152(1,733-2,385)	2,091±0,107(1,821-2,285)	0,688
NonFlow Area (milimetrekare)	0,524±0,114(0,284-0,724)[a,b]	0,462±0,155(0,005-0,747)[a]	0,567±0,135(0,313-0,805)[b]	**0,003**
ANGİO OPTİC DİSC				
RPC-Vessel Density (%)				
Wholeimage	49,43±2,38(43,7-54,1)	49,96±2,15(44,9-53,4)	49,71±2,41(42,9-55,2)	0,588
İnsidedisc	49,85(16,1-58,3)	50,75(38,8-58,3)	51,85(40,8-58,1)	0,301
Peripapillery	52,19±2,72(45,9-58,7)	53,17±2,51(48-58,9)	52,55±2,81(45,3-58,8)	0,261
Peripapillerysuperiorhemi	52,82±2,87(44,9-59,4)	52,71±2,74(47,5-58,9)	52,69±2,99(44,8-57,8)	0,974
Peripapilleryinferiorhemi	51,93±2,86(45,1-58,3)	52,86±2,73(45,6-58,8)	52,41±3,03(45,9-59,8)	0,351

Bulgular ort±SS (min-maks) veya medyan (min-maks) değerler ile sunulmuştur. ANOVA, Kruskal-Wallis test. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklar farklı küçük üssel harfler ile gösterilmiştir.

Kontrol grubundan ÜK hastalığını ayırt etmek için OKTA parametreleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile **Tablo 3**'te incelenmiştir. Parametreler arasındaki yüksek korelasyon göz önünde bulundurularak 3 farklı model kurulmuştur.

Model 1'de ÜK hastalığını ayırt etmede anlamlı bir parametre bulunmazken, Model 2'de artan MK parafovea superior hemi değerleri ile ÜK hastalığı ayırt etme gücünün arttığı görülmüştür (OR:1,045; %95 CI: 1,011-1,081; p=0,010). Benzer şekilde Model 3'te, MK parafovea inferior hemi değerlerinin ÜK hastalığını ayırt etme gücü ile pozitif olarak ilişkili olduğu belirlenmiştir (OR:1,04; %95 CI: 1,005-1,076; p=0,025).

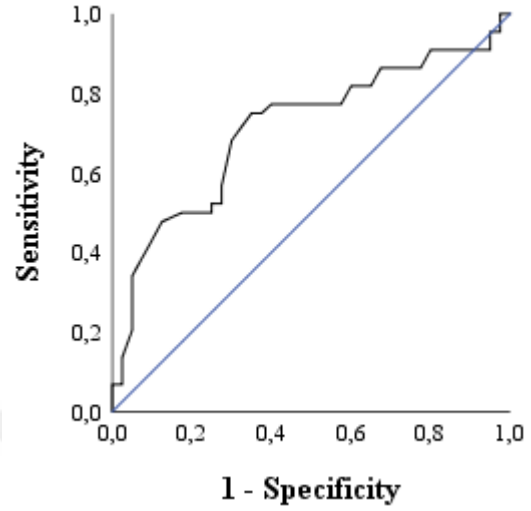
Tablo 3: Ülseratif kolit hastalığını ayırt etmede OKTA parametreleri (Kontrol grubuna göre)

	OR(%95GA)	**p**
Model 1		
MK parafovea	1,026(0,995-1,057)	0,106
Flow area outer retina	3,549(0,992-12,697)	0,052
Model 2		
MK parafovea superior hemi	1,045(1,011-1,081)	**0,010**
Flow area outer retina	3,253(0,893-11,853)	0,074
Model 3		
MK parafovea inferior hemi	1,04(1,005-1,076)	**0,025**
Flow area outer retina	3,275(0,915-11,724)	0,068

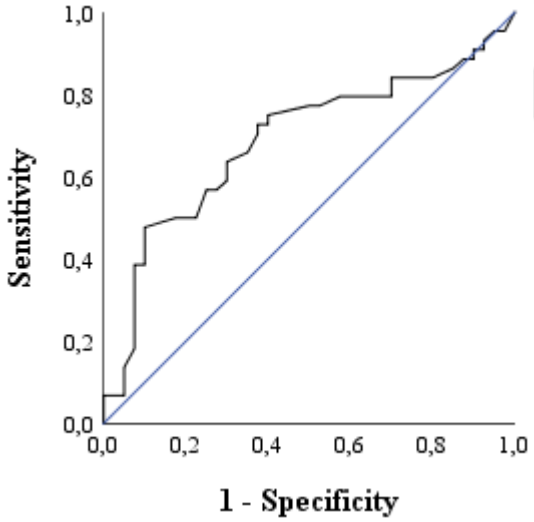
Şekil 10'da kontrol grubuna göre ÜK hastalığını belirlemede MK parafovea superior hemi parametresinin ayırt edici özelliğinin tespit edilmesi için yapılan ROC analizi sonucunda elde edilen grafik sunulmuştur. Analiz bulgularına göre, optimal MK parafovea superior hemi ≥316,5, eğri altında kalan alan (AUC) 0,712 (%95GA=0,599-0,824; p=0,001), duyarlılık %75 ve seçicilik %65 olarak hesaplanmıştır.

Şekil 11'de kontrol grubuna göre ÜK hastalığını belirlemede MK parafovea inferior hemi parametresinin ayırt edici özelliğinin tespit edilmesi için yapılan ROC analizi sonucunda elde edilen grafik sunulmuştur. Analiz bulgularına göre, optimal MK parafovea inferior hemi ≥315,5, eğri altında kalan alan (AUC) 0,688 (%95GA=0,572-0,804; p=0,003), duyarlılık %72,7 ve seçicilik %62,5 olarak hesaplanmıştır.

Şekil 10: Kontrol grubuna göre ÜK hastalığını belirlemede MK parafovea superior hemi için ROC analizi



Şekil 11: Kontrol grubuna göre ÜK hastalığını belirlemede MK parafovea inferior hemi için ROC analizi



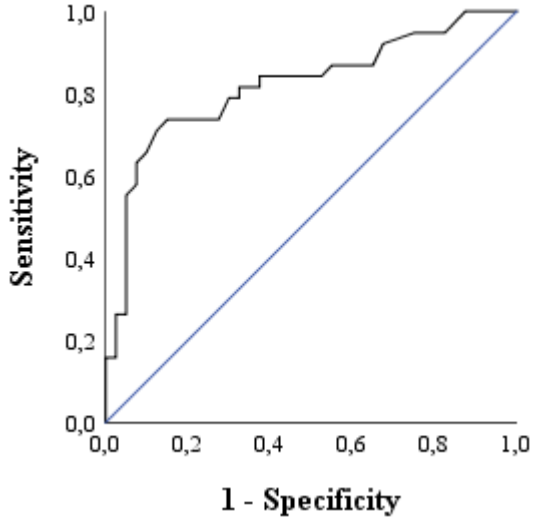
Kontrol grubunda CH' yi ayırt etmede OKTA parametreleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile **Tablo 4**'te incelenmiştir. Parametreler arasındaki yüksek korelasyon göz önünde bulundurularak 3 farklı model kurulmuştur. Model 1, 2 ve 3'te elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde her üç modelde de artan MK parafovea değerlerinin CH ayırt etmede gücünün arttığını göstermiştir (OR:1,091; OR:1,09; OR:1,093; sırasıyla).

Tablo 4: Crohn hastalığını ayırt etmede OKTA parametreleri (Kontrol grubuna göre)

	OR(%95GA)	p
Model 1		
SKP Whole image	1,006(0,776-1,304)	0,964
SKP Fovea	1,05(0,972-1,135)	0,218
MK parafovea	1,091(1,037-1,147)	**0,001**
DKP Whole image	1,096(0,943-1,273)	0,231
Model 2		
SKP Whole image	1,01(0,778-1,311)	0,940
MK parafovea	1,09(1,037-1,147)	**0,001**
DKP Whole image	1,107(0,95-1,29)	0,192
FAZ	0,021(0,002-5,547)	0,174
Model 3		
SKP Whole image	0,99(0,761-1,288)	0,942
MK parafovea	1,093(1,039-1,149)	**0,001**
DKP Whole image	1,105(0,948-1,288)	0,201
Non-Flow Area	0,036(0,001-1,468)	0,079

Şekil 12'de kontrol grubuna göre crohn hastalığını belirlemede MK parafovea parametresinin ayırt edici özelliğinin tespit edilmesi için yapılan ROC analizi sonucunda elde edilen grafik sunulmuştur. Analiz bulgularına göre, optimal MK parafovea ≥324,5, eğri altında kalan alan (AUC) 0,819 (%95GA=0,722-0,917; p<0,001), duyarlılık %73,7 ve seçicilik %85 olarak hesaplanmıştır.

Şekil 12: Kontrol grubuna göre crohn hastalığını belirlemede MK parafovea için ROC analizi



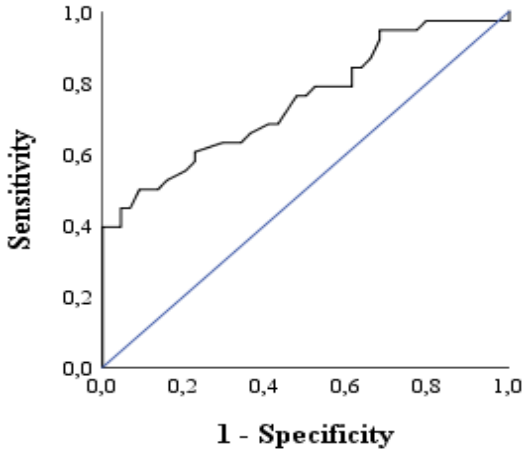
Ülseratif kolit grubuna göre crohn hastalığını ayırt etmede OKTA parametreleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile **Tablo 5**'te incelenmiştir. Parametreler arasındaki yüksek korelasyon göz önünde bulundurularak 2 farklı model kurulmuştur. Model 1'de artan SKP Whole image damar yoğunluğu (OR:1,245; %95 CI: 1,022-1,517; p=0,030) ve artan MK parafovea (OR:1,034; %95 CI: 1,001-1,068; p=0,043) değerleri ile crohn hastalığını ayırt etme gücünün arttığı belirlenmiştir. Model 2'de hastaların SKP perifovea damar yoğunluğu (OR:1,251; %95 CI: 1,032-1,517; p=0,030) ve MK parafovea (OR:1,034; %95 CI: 1,002-1,068; p=0,039) değerleri arttıkça crohn hastalığını ayırt etme gücünün de arttığı gözlenmiştir.

Tablo 5: Crohn hastalığını ayırt etmede OKTA parametreleri (Ülseratif kolite göre)

	OR(%95GA)	**p**
Model 1		
SKP Whole image	1,245(1,022-1,517)	**0,030**
MK parafovea	1,034(1,001-1,068)	**0,043**
Flow area outer retina	0,719(0,224-2,304)	0,579
Model 2		
SKP Perifovea	1,251(1,032-1,517)	**0,023**
MK parafovea	1,034(1,002-1,068)	**0,039**
Flow area outer retina	0,669(0,213-2,104)	0,492

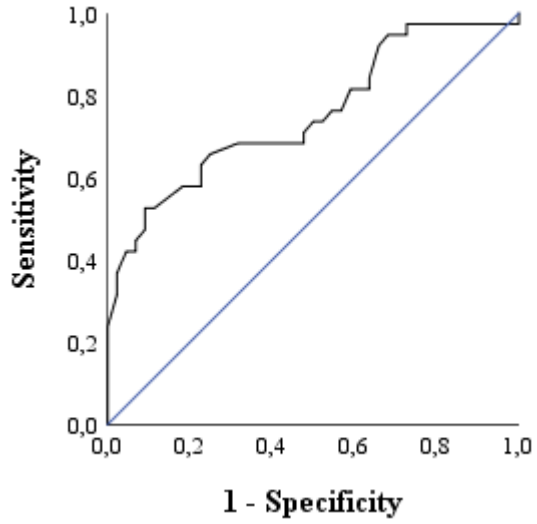
Şekil 13'de ülseratif kolit grubuna göre crohn hastalığını belirlemede SKP Whole image damar yoğunluğu parametresinin ayırt edici özelliğinin tespit edilmesi için yapılan ROC analizi sonucunda elde edilen grafik sunulmuştur. Analiz bulgularına göre, optimal SKP Whole image ≥53,85, eğri altında kalan alan (AUC) 0,748 (%95GA=0,641-0,855; p<0,001), duyarlılık %50 ve seçicilik %90,9 olarak hesaplanmıştır.

Şekil 13:Ülseratif kolit grubuna göre crohn hastalığını belirlemede SKP Whole image için ROC analizi



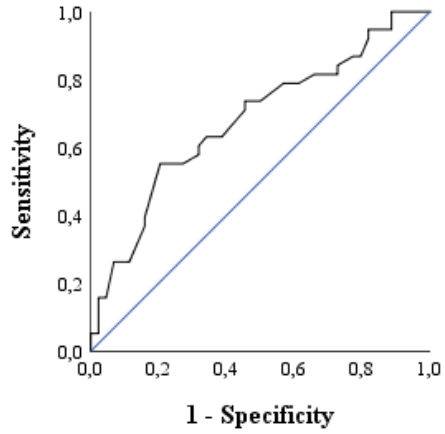
Şekil 14'te ülseratif kolit grubuna göre crohn hastalığını belirlemede SKP Perifovea damar yoğunluğu parametresinin ayırt edici özelliğinin tespit edilmesi için yapılan ROC analizi sonucunda elde edilen grafik sunulmuştur. Analiz bulgularına göre, optimal SKP Perifovea ≥54,3, eğri altında kalan alan (AUC) 0,753 (%95GA=0,646-0,860; p<0,001), duyarlılık %52,6 ve seçicilik %90,9 olarak hesaplanmıştır.

Şekil 14: Ülseratif kolit grubuna göre crohn hastalığını belirlemede SKP Perifovea için ROC analizi



Şekil 15'de ülseratif kolit grubuna göre crohn hastalığını belirlemede MK parafovea parametresinin ayırt edici özelliğinin tespit edilmesi için yapılan ROC analizi sonucunda elde edilen grafik sunulmuştur. Analiz bulgularına göre, optimal MK parafovea ≥334,5, eğri altında kalan alan (AUC) 0,680 (%95GA=0,563-0,797; p=0,005), duyarlılık %55,3 ve seçicilik %79,5 olarak hesaplanmıştır.

Şekil 15: Ülseratif kolit grubuna göre crohn hastalığını belirlemede MK parafovea için ROC analizi



Tablo 6'da ülseratif kolit hastalarında hastalık durumuna göre OKTA parametreleri karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda MK fovea değerlerinin aktivasyon grubunda istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (p=0,034). Benzer şekilde, aktivasyon grubunda MK parafovea değerlerinin de daha yüksek olduğu görülse de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,092). Remisyon grubundaki hastaların Non-flow area değerlerinin aktivasyon grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüş fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,072). Hastalık durumuna göre diğer OKTA parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 6: Ülseratif kolit hastalarında hastalık durumuna göre OKTA parametreleri

	Remisyon (n:19)	**Aktivasyon (n:25)**	**p**
ANJİYO RETİNA			
Superficial Vessel Density (%)			
Whole image	51,14±2,41(45,2-54,4)	50,25±2,97(45,6-54,8)	0,293
Superior hemi	51,17±2,39(45,5-54,4)	50,26±3,07(45,7-55,2)	0,290
İnferiorhemi	51,09±2,53(44,9-54,3)	50,24±2,99(45,2-54,5)	0,322
Fovea	18,72±6,27(11,7-33,4)	21,1±5(9,4-29,3)	0,167
Parafovea	53,19±3,88(43,4-57,8)	52,95±3,21(47,4-58,4)	0,822
Parafoveasuperiorhemi	53,22±4,04(43,4-58,2)	53,09±3,28(47,7-57,9)	0,911
Parafovea-inferiorhemi	53,13±3,99(43,4-57,4)	52,82±3,5(47,2-59)	0,791
Perifovea	51,52±2,66(45,8-55,7)	50,89±2,49(45,8-55,2)	0,429
Perifoveasuperiorhemi	51,48±2,76(45,6-56,2)	50,66±2,84(44-55,4)	0,341
Perifoveainferiorhemi	51,55±2,62(46,1-55,2)	51,14±2,34(47-55)	0,582
ILM-RPE Thickness (mikrometre)			
Fovea	239(212-295)	256(231-338)	**0,034**

Parafovea	314,47±23,67(254-351)	324,72±10,76(303-342)	0,092
Parafoveasuperiorhemi	320±20,16(289-352)	325,84±11,66(304-347)	0,269
Parafovea-inferiorhemi	319,84±20,75(288-358)	323,36±10,23(301-337)	0,503
Perifovea	284,74±19,16(255-319)	284,32±11,88(267-309)	0,934
Perifoveasuperiorhemi	286,11±19,1(256-317)	287,68±12,16(269-314)	0,756
Perifoveainferiorhemi	283,11±19,73(253-321)	281,12±12,06(265-305)	0,702
Deep Vessel Density (%)			
Whole image	54,9(45,2-66)	55,2(29-65,3)	0,696
Superior hemi	54,8(45,5-67,2)	55(28,8-65,6)	0,794
İnferiorhemi	55(44,9-64,8)	55,5(29,3-65)	0,586
Fovea	35,35±7,02(24,1-54,3)	38,07±5,11(27,4-46)	0,143
Parafovea	57,3(43,4-65,5)	57,4(33,9-65,5)	0,722
Parafoveasuperiorhemi	57,4(43,4-64,4)	57,9(30,6-66,3)	0,776
Parafovea-inferiorhemi	57,7(43,4-66,7)	56,8(35,7-64,7)	0,538
Perifovea	56,9(45,8-67,6)	55,6(28,9-67)	0,887
Perifoveasuperiorhemi	56,8(45,6-68,7)	56,9(29,2-67,3)	0,850
Perifoveainferiorhemi	57(45,4-66,4)	56,5(28,7-66,7)	0,850
Foveolar Avasculer Zone (milimetrekare)	0,301±0,077(0,105-0,421)	0,278±0,072(0,113-0,427)	0,312
Flow area outer retina(milimetrekare)	0,551(0,108-2,4)	0,693(0,24-1,756)	0,499
Flow area Choriocapillaris (milimetrekare)	2,13±0,106(1,845-2,305)	2,103±0,152(1,823-2,409)	0,523
NonFlow Area (milimetrekare)	0,559±0,113(0,284-0,709)	0,497±0,109(0,324-0,724)	0,072
ANGİO OPTİC DİSC			
RPC-Vessel Density (%)			
Wholeimage	49,67±2,56(43,7-54,1)	49,24±2,27(44,3-53,5)	0,552
İnsidedisc	50(41-57,3)	49,6(16,1-58,3)	0,578
Peripapillery	52,29±3,02(45,9-57,9)	52,12±2,54(45,9-58,7)	0,832
Peripapillerysuperiorhemi	53,12±2,99(44,9-57,4)	52,6±2,82(46,7-59,4)	0,561
Peripapilleryinferiorhemi	52,08±3(47-58,3)	51,82±2,81(45,1-58)	0,767

Bulgular ort±SS (min-maks) veya medyan (min-maks) değerler ile sunulmuştur. Student's t test, Mann-Whitney U test.

Tablo 7'de crohn hastalarında hastalık durumuna göre OKTA parametreleri karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda crohn hastalarında hastalık durumuna göre OKTA parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 7: Crohn hastalarında hastalık durumuna göre OKTA parametreleri

	Remisyon (n:19)	**Aktivasyon (n:19)**	**p**
ANJİYO RETİNA			

Superficial Vessel Density (%)			
Whole image	55(38,8-57)	53,2(49,1-56,1)	0,544
Superior hemi	54,8(39,2-57,1)	53,5(50,2-56)	0,544
İnferiorhemi	54,8(38,4-57,5)	53,4(47,8-57,1)	0,665
Fovea	20,98±6,93(9-31,3)	22,96±8,18(10,4-36,3)	0,426
Parafovea	56,1(35,8-58,5)	55,6(51-58,3)	0,452
Parafoveasuperiorhemi	56,4(36,9-58,4)	54,6(51,1-58,2)	0,234
Parafovea-inferiorhemi	55,8(34,6-58,9)	55,7(50,5-58,9)	0,977
Perifovea	55,7(39,2-57,8)	53,6(49,1-57,5)	0,583
Perifoveasuperiorhemi	55,1(39,9-58)	54,1(50,3-56,7)	0,729
Perifoveainferiorhemi	56,1(38,6-58,6)	53,4(44,8-58,3)	0,452
ILM-RPE Thickness (mikrometre)			
Fovea	251,11±17,41(229-281)	252,53±22,45(212-293)	0,829
Parafovea	334,37±11,95(309-352)	327,53±15,83(302-361)	0,141
Parafoveasuperiorhemi	335,21±13,21(307-354)	327,74±15,45(302-360)	0,118
Parafovea-inferiorhemi	333,89±11,2(311-350)	327,11±16,28(300-361)	0,143
Perifovea	293,05±12,2(261-309)	289,26±10,11(273-311)	0,304
Perifoveasuperiorhemi	296,74±13,03(263-317)	291,32±9,97(271-309)	0,158
Perifoveainferiorhemi	289,37±12,35(258-304)	287,16±11,08(270-314)	0,565
Deep Vessel Density (%)			
Whole image	56,5(39,6-67,5)	58,2(43,7-61,3)	0,525
Superior hemi	56,1(41,2-67)	58,7(43,2-61,6)	0,506
İnferiorhemi	56,8(38,2-67,9)	58,3(44,3-61,8)	0,644
Fovea	35,6±7,83(24,8-49,8)	39,59±9,42(21,5-54)	0,164
Parafovea	57,2(50,8-64,8)	59,3(50,1-63,1)	0,488
Parafoveasuperiorhemi	57,9(54-64,1)	59,2(50,5-63,6)	0,624
Parafovea-inferiorhemi	57,6(47,6-65,5)	58,7(49,7-63,5)	0,435
Perifovea	57,8(37,6-69,2)	60(45,1-63,5)	0,402
Perifoveasuperiorhemi	57,8(40,2-68,3)	60,6(44,2-63,8)	0,418
Perifoveainferiorhemi	58,3(35,1-70,1)	59,5(46-63,7)	0,665
Foveolar Avasculer Zone (milimetrekare)	0,274±0,097(0,126-0,44)	0,267±0,126(0,094-0,505)	0,860
Flow area outer retina(milimetrekare)	0,401(0,284-1,713)	0,498(0,199-0,722)	0,370
Flow area Choriocapillaris (milimetrekare)	2,118±0,158(1,921-2,385)	2,077±0,147(1,733-2,307)	0,404
NonFlow Area (milimetrekare)	0,492±0,114(0,324-0,719)	0,432±0,186(0,005-0,747)	0,238
ANGİO OPTİC DİSC			
RPC-Vessel Density (%)			
Wholeimage	49,56±2,49(44,9-52,5)	50,35±1,74(47,5-53,4)	0,268
İnsidedisc	50,62±4,29(43,6-58,3)	50,06±5,13(38,8-58,2)	0,718
Peripapillery	53,22±2,69(48-58,9)	53,12±2,39(48,9-57,1)	0,899
Peripapillerysuperiorhemi	52,24±2,86(47,5-58,9)	53,17±2,6(48,6-58,1)	0,301

Peripapilleryinferiorhemi	52,54±2,92(45,6-58,8)	53,17±2,58(47,9-56,2)	0,488

Bulgular ort±SS (min-maks) veya medyan (min-maks) değerler ile sunulmuştur. Student's t test, Mann-Whitney U test.

Tablo 8'de crohn hasta grubunda AntiTNF kullanımına göre OKTA parametreleri karşılaştırılmıştır. AntiTNF kullanan hastalarda radial peripapillary capillary vessel density (RPC-VD) inside disk ölçümlerinin kullanmayan hastalara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu görülmüştür (p=0,045). AntiTNF kullanımına göre diğer OKTA parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 8: Crohn hastalarında AntiTNF kullanımına göre OKTA parametreleri

	Yok (n:26)	**Var (n:12)**	**p**
ANJİYO RETİNA			
Superficial Vessel Density (%)			
Whole image	54,35(38,8-57)	51,9(48,2-56,3)	0,218
Superior hemi	54,75(39,2-56,4)	52,55(48,5-57,1)	0,566
İnferiorhemi	54,3(38,4-57,5)	51,4(47,9-55,6)	0,093
Fovea	19,95(11,8-36,3)	27,5(9-31,3)	0,609
Parafovea	55,95(35,8-58,3)	53,85(47,4-58,5)	0,283
Parafoveasuperiorhemi	55,8(36,9-58,4)	54,75(47,6-58,3)	0,327
Parafovea-inferiorhemi	56(34,6-58,9)	53,75(47,1-58,9)	0,230
Perifovea	54,85(39,2-57,8)	52,25(50-57,2)	0,269
Perifoveasuperiorhemi	55,1(39,9-57)	52,35(50,2-58)	0,447
Perifoveainferiorhemi	54,8(38,6-58,6)	52,15(49,4-56,4)	0,087
ILM-RPE Thickness (mikrometre)			
Fovea	248,81±17,48(225-284)	258,33±23,67(212-293)	0,172
Parafovea	331,35±14,39(302-352)	330,08±14,57(302-361)	0,804
Parafoveasuperiorhemi	332,31±14,97(302-354)	329,67±14,49(303-360)	0,613
Parafovea-inferiorhemi	330,54±14,22(302-350)	330,42±14,8(300-361)	0,981
Perifovea	292,19±12,14(261-311)	288,92±8,96(274-302)	0,410
Perifoveasuperiorhemi	295±13,1(263-317)	291,92±8,3(279-306)	0,460
Perifoveainferiorhemi	289,35±12,36(258-314)	285,92±9,92(270-301)	0,405
Deep Vessel Density (%)			
Whole image	56,5(39,6-67,5)	57,4(43,7-60,4)	0,429
Superior hemi	56,2(41,2-67)	57,05(43,2-60,6)	0,466
İnferiorhemi	56,8(38,2-67,9)	57,8(44,3-60,2)	0,653
Fovea	33,95(26,2-54)	41,15(21,5-48,9)	0,841
Parafovea	58,35±3,33(50,8-64,8)	58,22±3,37(50,1-63,1)	0,910

Parafoveasuperiorhemi	58,69±2,8(54-64,1)	58,29±3,28(50,5-62,8)	0,702
Parafovea-inferiorhemi	58,07±3,99(47,6-65,5)	58,13±3,51(49,7-63,5)	0,966
Perifovea	57,8(37,6-69,2)	59,1(45,1-62)	0,466
Perifoveasuperiorhemi	57,6(40,2-68,3)	58,9(44,2-61,7)	0,429
Perifoveainferiorhemi	58,3(35,1-70,1)	59,1(46-62,3)	0,525
Foveolar Avasculer Zone (milimetrekare)	0,325(0,094-0,44)	0,207(0,103-0,505)	0,447
Flow area outer retina(milimetrekare)	0,427(0,199-1,713)	0,391(0,241-1,177)	0,865
Flow area Choriocapillaris (milimetrekare)	2,109±0,144(1,913-2,385)	2,072±0,172(1,733-2,285)	0,493
NonFlow Area (milimetrekare)	0,493(0,005-0,647)	0,387(0,302-0,747)	0,769
ANGİO OPTİC DİSC			
RPC-Vessel Density (%)			
Wholeimage	50,26±1,86(44,9-53,4)	49,3±2,66(45,6-53,1)	0,207
İnsidedisc	51,37±4,36(42-58,2)	48,13±4,73(38,8-58,3)	**0,045**
Peripapillery	52,9±2,57(48-58,9)	53,74±2,39(49,6-57,1)	0,346
Peripapillerysuperiorhemi	52,92±2,41(48,6-58,9)	52,25±3,43(47,5-58,1)	0,492
Peripapilleryinferiorhemi	52,97±3,03(45,6-58,8)	52,6±2,04(49,8-56,2)	0,701

Bulgular ort±SS (min-maks) veya medyan (min-maks) değerler ile sunulmuştur. Student's t test, Mann-Whitney U test.

Ülseratif kolit ve Crohn hastalarında hastalık süresi ve aktivite skorlarının OKTA parametreleri ile korelasyonu **Tablo 9**'da değerlendirilmiştir. Ülseratif kolit hastalarında hastalık süresi ile SKP parafovea (r=0,356; p=0,018) ve SKP parafovea inferior hemi (r=0,361; p=0,016) damar yoğunlukları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf bir korelasyon bulunmuştur. Hastaların MAYO hastalık aktivite skoru ile SKP fovea damar yoğunluğu (r=0,364; p=0,015), MK fovea (r=0,328; p=0,030) ve DKP fovea damar yoğunluğu (r=0,415; p=0,005) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir. MAYO hastalık aktivite skoru ile Non-Flow are değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf bir korelasyon gözlenmiştir (r=-0,386; p=0,010). Crohn hastalarında hastalık süresi ile MK parafovea superior hemi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf bir korelasyon bulunmuştur (r=-0,320; p=0,049). CDAİ hastalık aktivite skoru ile Flow area Choriocapillaris değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf bir korelasyon gözlenmiştir (r=-0,351; p=0,031).

Tablo 9: Ülseratif kolit ve Crohn hastalarında hastalık süresi ve aktivite skorlarının OKTA parametreleri ile korelasyonu

	Ülseratif kolit (n:44)				Crohn (n:38)			
	Hastalık Süresi		Mayo		Hastalık Süresi		CDAİ	
OCTA	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
ANJİYO RETİNA								
Superficial Vessel Density (%)								
Whole image	0,201	0,190	-0,128	0,408	0,029	0,863	-0,014	0,934
Superior hemi	0,202	0,189	-0,123	0,428	0,095	0,570	0,023	0,890
İnferiorhemi	0,185	0,230	-0,110	0,476	-0,019	0,909	-0,004	0,980
Fovea	-0,049	0,753	0,364	**0,015**	-0,118	0,482	0,202	0,223
Parafovea	0,356	**0,018**	-0,088	0,569	0,013	0,939	-0,071	0,671
Parafoveasuperiorhemi	0,295	0,052	-0,070	0,654	-0,089	0,597	-0,114	0,496
Parafovea-inferiorhemi	0,361	**0,016**	-0,084	0,590	0,113	0,499	0,004	0,980
Perifovea	0,143	0,354	-0,103	0,505	-0,011	0,948	0,017	0,920
Perifoveasuperiorhemi	0,139	0,369	-0,146	0,344	0,077	0,648	0,062	0,712
Perifoveainferiorhemi	0,097	0,533	-0,080	0,607	-0,081	0,631	-0,023	0,893
ILM-RPE Thickness (mikrometre)								
Fovea	-0,106	0,492	0,328	**0,030**	-0,144	0,390	-0,067	0,691
Parafovea	0,023	0,882	0,199	0,196	-0,271	0,100	-0,301	0,066
Parafoveasuperiorhemi	-0,048	0,755	0,122	0,432	-0,320	**0,049**	-0,314	0,055
Parafovea-inferiorhemi	-0,080	0,607	0,102	0,508	-0,215	0,194	-0,309	0,059
Perifovea	-0,057	0,712	0,04	0,795	-0,206	0,216	-0,261	0,114
Perifoveasuperiorhemi	-0,066	0,671	0,067	0,665	-0,226	0,173	-0,300	0,068
Perifoveainferiorhemi	-0,051	0,743	0,030	0,846	-0,179	0,282	-0,153	0,358
Deep Vessel Density (%)								
Whole image	-0,053	0,733	-0,082	0,595	-0,181	0,277	0,118	0,479
Superior hemi	-0,062	0,689	-0,067	0,666	-0,127	0,447	0,119	0,477
İnferiorhemi	-0,086	0,578	-0,103	0,504	-0,187	0,261	0,075	0,655
Fovea	-0,203	0,186	0,415	**0,005**	-0,165	0,323	0,252	0,128
Parafovea	-0,067	0,664	-0,070	0,653	-0,119	0,478	0,049	0,768
Parafoveasuperiorhemi	-0,083	0,591	-0,055	0,721	-0,170	0,309	0,001	0,996
Parafovea-inferiorhemi	-0,057	0,713	-0,085	0,585	-0,021	0,900	0,082	0,625
Perifovea	-0,094	0,544	-0,038	0,808	-0,160	0,337	0,159	0,339

Perifoveasuperiorhemi	-0,092	0,554	-0,027	0,862	-0,145	0,384	0,147	0,379
Perifoveainferiorhemi	-0,105	0,497	-0,055	0,723	-0,216	0,192	0,094	0,573
Foveolar Avasculer Zone (milimetrekare)	0,124	0,424	-0,276	0,070	0,119	0,478	-0,094	0,575
Flow area outer retina(milimetrekare)	-0,047	0,764	0,108	0,485	0,064	0,703	-0,207	0,212
Flow area Choriocapillaris (milimetrekare)	-0,224	0,143	-0,071	0,645	0,046	0,783	-0,351	**0,031**
NonFlow Area (milimetrekare)	0,101	0,513	-0,386	**0,010**	0,129	0,441	-0,238	0,150
ANGİO OPTİC DİSC								
RPC-Vessel Density (%)								
Wholeimage	0,005	0,975	-0,069	0,655	-0,034	0,840	0,127	0,446
İnsidedisc	0,037	0,811	-0,122	0,428	-0,038	0,821	-0,048	0,775
Peripapillery	0,105	0,496	-0,055	0,722	0,170	0,309	-0,082	0,625
Peripapillerysuperiorhemi	-0,075	0,626	-0,067	0,667	-0,015	0,930	0,172	0,302
Peripapilleryinferiorhemi	0,065	0,677	-0,087	0,574	-0,079	0,639	0,135	0,420

Spearman Korelasyon testi.

5.TARTIŞMA

İnflamatuar barsak hastalığı; gastrointestinal sistemin çeşitli bölümlerini ve katmanlarını tutabilen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik inflamatuar bir hastalıktır. Klasik olarak Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve her ikisinin arasında yer alan indetermine kolit İBH ortak başlığı altında yer almaktadırlar. İBH' nin barsak florasına karşı verilen anormal immün yanıt nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. İBH' de temel patoloji çeşitli nedenlerle oluşan mukozal ve mikrovasküler hasarlanmalardır. Lokal inflamasyon barsak bulgularından sorumluyken, sistemik inflamasyon da barsak dışı bulgulardan sorumludur. Her organ ve sistemle ilgili tutulum bildirilmesine karşın eklem, deri, göz, hepatobiliyer ve genitoüriner tutulumlar daha sık bildirilmiştir ve literatürde de çalışmalar daha çok bu tutulumlar üzerine yoğunlaşmıştır[2, 35].

İnflamatuar barsak hastalıklarının tanısında klinik, laboratuar, endoskopik ve radyolojik bulgular önemlidir. İBH tanı yöntemleri, hastalığın yaygınlığını, aktivitesini ve spesifik komplikasyonlarını belirlemek için kullanılır. İyi bir anamnez ve fizik muayeneden sonra gayta tetkiki, biyokimyasal testler, üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopik muayenesi, arkasından da histopatolojik değerlendirme ile tanı konulmalıdır. Gerektiğinde radyolojik incelemeler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme de yapılmalıdır. Bu tetkikler arasında İBH tanısı için en değerli tanı aracı kolonoskopi ve işlem sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesidir[39]. OKTA 2006 yılında kullanılmaya başlanan retinal vaskuler ağı değerlendirmede etkili bir görüntüleme yöntemidir. Göz hastalıklarının tanı ve takibinde kullanılmasının yanısıra sistemik hastalıklarda göz bulgularının tespit ile ilgili de birçok çalışma yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir.

İnflamatuar barsak hastalıkları barsak mukozasında lokal olarak immün hücrelerin aktivasyonu ve sitokinlerin disregülasyonu ile başlar. Kronikleşen hastalık sitokin ve immün hücrelerin kan dolaşımına geçmesi ile hastalığın remisyon dönemlerinde bile sistemik etkilere sebep olabilir. ÜK ve CH farklı özelliklere ve immün mekanizmalara sahip olsalar da, TNF-alfa her iki hastalığın inflamasyon patofizyolojisinde etkin rol oynar. Literatürde yapılan çalışmalar endotelyal hasar gelişimindeki temel mekanizmanın kronik inflamasyondan kaynaklandığını

göstermektedir. Deney fareleri ve insanlar üzerinde yapılan çalışmada intravenöz TNF-alfa uygulamasından sonra belirgin endotel disfonskiyonu saptanmıştır[40]. Endotel disfonksiyonu nitrik oksit gibi damar genişlemesi üzerine etkili maddelere endotel hücre yanıtının bozulmasına sebep olur. Bozulan endotel hücre yanıtı ve İBH' nin sebep olduğu kronik inflamasyon vasküler endotelyal büyüme hormonu (VEGF) aracılığı ile anjiyogenezi uyarır. Anjiyogenez inflamasyon alanına oksijen ve nutrisyonel destek için gereklidir. Fizyolojik şartlarda anjiyogenik ve antianjiyogenik hormonlar denge halindedir. İBH' de artmış TNF ve VEGF mikrovasküler düzeyde hipervaskulerite ile sonuçlanır[40, 41].

Alkim ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları çalışmada İBH hastalarında kolon biyopsi örneklerinde VEGF düzeylerinin arttığını saptanmışlardır[42]. İtalya merkezli bir araştırmada yeni geliştirilen ''narrow-band imaging'' tekniği ile İBH hastalarında kolon mukozasında anjiyogenezin arttığı gösterilmiştir. İBH hastalarının gastrointestinal mukoza örneklerinin incelendiği bir çalışmada insan intestinal mikrovaskuler endotelyel hücre yoğunluğu araştırılmış, kontrol grubuna göre İBH grubunda artış dikkat çekmiştir[43]. BT anjiyografi ile CH olanların mezenterik damarları incelenmiş, damar dilatasyonu ve damarlanma artışı gösterilmiştir[44].
Yukarıdaki patofizyolojik mekanizmalar ile geliştiği düşünülen Comb sign (CS) ise ; CH' da özellikle vaza rektalarda olmak üzere mezenterik damarlarda genişleme, tortiozite ve damar yoğunluk artışına verilen hipervaskuleriteyi temsil etmek için kullanılan özel bir terimdir[45]. CH için patognomonik olmasa da bir çok çalışma CH olanlarda mezenterik hipervaskuleriteyi (CS) göstermiştir[46]. Ain Shams Üniversitesinde yürütülen bir çalışmada İBH olan bireylerin yapılan doppler ultrasonografilerinde gastrointestinal sistem duvarında hipervaskulerite gösterilmiştir[47]. Literatürde yapılan vaka sunumlarında CH ile koroidal neovaskularizasyon ilişkisi gösterilmiştir[48, 49]. Polonya da İBH olan pediatrik hasta popülasyonun OKTA verilerini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada; İBH grubunda YKP ve DKP de artış kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur[50]. Bizim çalışmamızda da literatürü destekler şekilde İBH olan bireylerin OKTA parametreleri incelenmiş, Crohn hastalarının SKP whole image ($p<0,001$), superior hemi ($p<0,001$), inferior hemi ($p<0,001$), parafovea ($p=0,028$), parafovea inferior hemi ($p=0,042$), perifovea ($p<0,001$), perifovea superior hemi

(p<0,001) ve perifovea inferior hemi (p<0,001) damar yoğunluk ölçümlerinin diğer iki gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamız erişkin hasta popülasyonunda retinal damar yoğunluk artışının İBH ile ilişkisini gösteren ilk çalışmadır.

Yapılan çalışmalarda VEGF aracılı oluşan yeni damarların son derece nazik, geçirgenlikleri fazla ve mezankim kaynaklı, kontraktil özelliği olan (içerdiği fibroblastlar nedeniyle) fibröz bir doku tarafından sarılı olduğu gösterilmiştir[51]. Luis Filpe Nakayama ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 72 hastalık İBH grubu ile kontrol grubunun FAZ değerleri karşılaştırılmış, istatiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada hastalık gruplarının aktivasyon ve remisyonları arasında FAZ değerlerinde istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Beata Klincewicz ve arkadaşları İBH ve kontrol grubunun FAZ değerlerini karşılaştırmış; her iki hastalık grubunda da FAZ değerlerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır[50]. Bizim çalışmamızda da Crohn hastalarının Foveolar Avasculer Zone (p=0,022) ve Non-Flow Area (p=0,003) değerlerinin normal gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. CH grubunda SKP ve DKP damar yoğunluklarının artmış olmasına rağmen nonfloware ve FAZ değerlerindeki artış VEGF aracılı yeni frajil damar oluşumunun efektif dolaşımı sağlayamadığını düşündürmektedir.

Kontrol grubuna göre ÜK hastalığını ayırt etmede OKTA parametreleri çok ikili testler ile incelenmiş, ikili testlerde anlamlı çıkan değişkenler lojistik regresyon analizlerine dahil edildiğinde; MK parafovea superior hemi ve MK parafovea inferior hemi değişkenleri diğer tüm OKTA parametrelerinden bağımsız olarak tek başına ÜK ayırıcı tanısı yapmak için bir parametre olarak saptandı. MK parafovea superior hemi ve MK parafovea inferior hemi değerindeki her 1 birimlik artış hastalık tanısının ÜK olma olasılığını 1,04 kat arttırmaktaydı. MK parafovea superior hemi ve MK parafovea inferior hemi ikili analizlerde anlamlı ve çok değişkenli analizlerde bağımsız risk faktörü olarak saptandığı için ÜK hastalığını tanımada güvenirliliklerini test etmek amaçlı ROC analizi yapıldı. Yapılan analizlerde MK parafovea superior hemi ve MK parafovea inferior hemi için sırasıyla cutoff değeri 316,5/315,5 alındığında AUC 0,712/0,688 sensitivite %75/72,7 spesifite ise %65/62,5 olarak hesaplandı. Yapılan bu analizler konusunda literatürde ilk defa uygulanmış olup

benzer çalışmalarla desteklenip meta-analizlerle klinik pratikte uygulanabilirliği değerlendirilmelidir.

İkili testlerde kontrol grubundan CH ‘ yi ayırt etmede OKTA parametreleri çok değişkenliği lojistik regresyon analizine dahil edildi. Total 36 OKTA verisi içinden sadece MK parafovea diğer tüm değişkenlerden etkilenmeyen bağımsız ayırt edici bir parametre olarak saptandı. MK parafoveadaki her 1 birimlik artış hastalık tanısının CH olma olasılığını 1,09 kat arttırmaktaydı. MK parafovea ikili analizlerde anlamlı ve çok değişkenli analizlerde bağımsız risk faktörü olarak saptandığı için CH’ yi tanımada güvenirliliğini test etmek amaçlı ROC analizi yapıldı. MK parafovea için cutoff değeri 324,5 alındığında AUC 0,819 duyarlılık 73,7 ve seçicilik %85 olarak hesaplandı. Sonuçlarımız MK parafovea değerinin CH saptamada güvenilir bir parametre olduğunu göstermekteydi. CH hastalığından şüphelenildiğinde MK parafovea değerinin güvenilir bir test olduğu akılda tutulmalıdır.

İBH’ den şüphenelinen hastalarda hastalık tanısı koymada, tanı almış hastalarda ÜK ve CH’ yi ayırmada birçok biyobelirteç ve görüntüleme yöntemi araştırılmış fakat spesifik bir yöntem bulunamamıştır. Saccharomyces cerevisia (ASCA)’ ye karşı oluşan antikorlar ve perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) en çok bilinenlerdir. CH ve ÜK ayırıcı tanısında klinisyene yardımcı olur. ANCA pozitifliği ÜK hastalarının %60-70’ inde pozitif olarak bulunurken, CH olanların %40-60’ ında ASCA pozitifliği tespit edilebilir[31]. OKTA parametreleri ile CH’ yi ÜK’ den ayırabilecek verileri analiz ettiğimizde SKP whole image damar yoğunluğu, MK parafovea ve SKP perifovea damar yoğunluğu CH için bağımsız birer parametre olarak bulundular(OR 1,24/1,03/1,25). SKP whole image ve perifovea damar yoğunlukları tanının CH olma olasılığını belirgin düzeyde arttırmaları üzerine bu parametrelerin CH saptamadaki güvenilirliğini saptamak için yapılan ROC analizinde SKP whole image ve perifovea damar yoğunlukları için sırasıyla cutoff 53,85/54,3 , duyarlılık %50/52,6 seçicilik %90,9/90,9 olarak hesaplanmıştır. Özellikle indetermine kolit gibi vakalarda CH ve ÜK ayırımının çok zor olabileceği göz önüne alındığında SKP whole image ve perifovea damar yoğunlukları klinisyenler için güvenilir test parametreleri olarak karşımıza çıkmaktadır (AUC 0,748/0,753).

Çalışmamızın eksik yönlerinden ilki hastaların extraintestinal tutulumlarının çalışmaya dahil edilmemiş olmamasıydı. Extraintestinal sistem tutulumu olan

hastaların göz bulgularını teorik olarak daha fazla olması beklenebilir. İleride yapılacak çalışmalarda extraintestinal bulgularında çalışmaya dahil edilmesi düşünülmelidir. Çalışmamızın kısıtlılıkarından bir diğeri ise hastaların atak sayılarının analizlere dahil edilmemiş olmasıdır. Daha sık atak geçiren hastaların daha aktif hastalığa sahip olabileceği düşünüldüğünü göz bulgularının daha sık olabileceği ekstraintestinal tutulum gibi analizlere dahil edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmamızın son kısıtlılığı ise anti-TNF kullanan hasta sayımızın az olması sebebiyle ikili analiz sonuçlarımızın güvenilirliğinin düşük olmasıdır. Anti-TNF kullanımının sitokin disregülasyonunu azaltarak sistemik etkileri azaltabileceği düşünülebilir. Daha yüksek hasta sayısı ile anti-TNF kullanımının göz bulguları üzerine etkisi analiz edilmelidir.

6.SONUÇLAR

İBH her ne kadar gastrointestinal sistem hastalıkları arasında yer alsa da birçok organ ve sistemi etkileyebilen bir hastalıktır. Sistemik etkilerin görüldüğü ve literatürde bir çok çalışma yapılan retinal vaskuler yapıları değerlendirmek için çeşitli yöntemler olsa da OKTA ülkemizde yeni kullanılmaya başlamış bir yöntemdir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde farklı sistemik hastalıkların farklı yaş gruplarındaki OKTA parametreleri değerlendirilmiş olsa da erişkin hasta grubunda İBH ve OKTA ilişkisini gösteren bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamız erişkin popülasyonda İBH sahip bireylerin OKTA parametrelerini incelyen, bunları sağlıklı gözler ile karşılaştıran ilk çalışma olma özelliğindedir.

ÜK ve CH; sistemik etkiler, anti-TNF ajanlara yanıt, komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde CH ön plana çıkmaktadır. CH olanlarda EİB görülme sıklığı artmıştır. CH otopsi örneklerinde birçok klinik çalışmada gösterilen endotel disfonksiyonun tetiklediği mikrotrombüs ve bunun tetiklediği VEGF artışı ile ÜK' den ayrılmaktadır. Çalışmamızda da CH sahip erişkinlerde ilk kez retinal vaskuler dansitenin arttığı gösterilmiştir.

Klinik pratikte İBH tanısı koymada, İBH' den şüphelenilen hastalarda CH ve ÜK ayırımı yapmada zorluklar yaşanmaktadır. Ayırıcı tanı için birçok çalışma yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir. Çalışmamız OKTA parametreleri kullanılarak CH, ÜK ve sağlıklı gözleri birbirinden ayırmada dizayn edilmiş ilk çalışmadır. OKTA parametrelerinin farklı seçicilik ve duyarlılıkta ÜK ve CH ayırımı yapmak için kullanılabileceğini tespit ettik. Klinik uygulamalarda yerini alabilmesi için alanında yapılacak meta-analizlerle desteklenmesi gerekmektedir.

.

7.KAYNAKLAR

1. ÖZDEN, A., *Türkiye'de İltihabi Bağırsak Hastalığı Tarihine Kısa Bakış.*
2. Bernstein, C.N., et al., *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015.* J Clin Gastroenterol, 2016. **50**(10): p. 803-818.
3. Danese, S., M. Sans, and C. Fiocchi, *Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors.* Autoimmün Rev, 2004. **3**(5): p. 394-400.
4. Barrett, J.C., et al., *Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease.* Nat Genet, 2008. **40**(8): p. 955-62.
5. Sands, B.E.J.R.I.M.J., *Epidemiology of inflammatory bowel disease and overview of pathogenesis.* 2009. **92**(3): p. 73.
6. Bastida, G. and B. Beltrán, *Ulcerative colitis in smokers, non-smokers and ex-smokers.* World J Gastroenterol, 2011. **17**(22): p. 2740-7.
7. Sopori, M., *Effects of cigarette smoke on the immüne system.* Nat Rev İmmünol, 2002. **2**(5): p. 372-7.
8. Karban, A. and R. Eliakim, *Effect of smoking on inflammatory bowel disease: Is it disease or organ specific?* World J Gastroenterol, 2007. **13**(15): p. 2150-2.
9. Amre, D.K., et al., *Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children.* Am J Gastroenterol, 2007. **102**(9): p. 2016-25.
10. Lukas, M., M. Bortlik, and Z. Maratka, *What is the origin of ulcerative colitis? Still more questions than answers.* Postgrad Med J, 2006. **82**(972): p. 620-5.
11. Margolis, D.J., et al., *Potential association between the oral tetracycline class of antimicrobials used to treat acne and inflammatory bowel disease.* Am J Gastroenterol, 2010. **105**(12): p. 2610-6.
12. Ananthakrishnan, A.N., et al., *Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study.* Ann Intern Med, 2012. **156**(5): p. 350-9.
13. Cornish, J.A., et al., *The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis.* Am J Gastroenterol, 2008. **103**(9): p. 2394-400.
14. Chassaing, B. and A. Darfeuille-Michaud, *The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases.* Gastroenterology, 2011. **140**(6): p. 1720-28.
15. Langholz, E., *Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history.* Therap Adv Gastroenterol, 2010. **3**(2): p. 77-86.
16. GÖKTÜRK, S. and Ç.J.T.K.G.-Ö.K. KARACA, *İnflamatuar Barsak Hastalıkları Epidemiyolojisi.* 2012. **5**(3): p. 11-16.
17. Bernstein, C.N., et al., *The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study.* Am J Gastroenterol, 2006. **101**(7): p. 1559-68.
18. Loftus, E.V., Jr., et al., *Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival.* Gut, 2000. **46**(3): p. 336-43.
19. Lakatos, P.L., *Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down?* World J Gastroenterol, 2006. **12**(38): p. 6102-8.
20. BURAN, T.J.T.K.G.-Ö.K., *İnflamatuar Barsak Hastalığında Epidemiyoloji, Prevalans ve İnsidans.* 2017. **10**(1): p. 15-17.
21. Bishop, J., D.A. Lemberg, and A. Day, *Managing inflammatory bowel disease in adolescent patients.* Adolesc Health Med Ther, 2014. **5**: p. 1-13.

22. Monsén, U., et al., *Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study.* 1990. **85 6**: p. 711-6.
23. Gajendran, M., et al., *A comprehensive review and update on Crohn's disease.* Dis Mon, 2018. **64**(2): p. 20-57.
24. Levine, J.S. and R. Burakoff, *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease.* Gastroenterol Hepatol (N Y), 2011. **7**(4): p. 235-41.
25. Trikudanathan, G., P.G. Venkatesh, and U. Navaneethan, *Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease.* Drugs, 2012. **72**(18): p. 2333-49.
26. Bennett, M.L., et al., *Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions.* Medicine (Baltimore), 2000. **79**(1): p. 37-46.
27. Adams, D.H., *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Gut. 2007 Aug;56(8):1175. doi: 10.1136/gut.2007.121533.
28. Nikolaus, S. and S. Schreiber, *Diagnostics of inflammatory bowel disease.* Gastroenterology, 2007. **133**(5): p. 1670-89.
29. Torres, J., et al., *ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment.* Journal of Crohn's and Colitis, 2019. **14**(1): p. 4-22.
30. Danese, S., C.d.l. Motte Cd, and C. Fiocchi, *Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications.* The American journal of gastroenterology, 2004. **99**(5): p. 938-945.
31. Ferrante, M., et al., *New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour.* Gut, 2007. **56**(10): p. 1394-403.
32. Jobling, J.C., et al., *Investigating inflammatory bowel disease--white cell scanning, radiology, and colonoscopy.* Arch Dis Child, 1996. **74**(1): p. 22-6.
33. Pera, A., et al., *Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score.* Gastroenterology, 1987. **92**(1): p. 181-5.
34. Waye, J.D., *The role of colonoscopy in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease.* Gastrointest Endosc, 1977. **23**(3): p. 150-4.
35. Lichtenstein, G.R., et al., *ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults.* 2018. **113**(4): p. 481-517.
36. Sutherland, L.R., G.R. May, and E.A. Shaffer, *Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis.* Annals of internal medicine, 1993. **118**(7): p. 540-549.
37. Ford, A.C., et al., *Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis.* Am J Gastroenterol, 2012. **107**(2): p. 167-76; author reply 177.
38. Wylęgała, A., et al., *Optical coherence angiography: A review.* Medicine (Baltimore), 2016. **95**(41): p. e4907.
39. Sartor, R.B., *Microbial influences in inflammatory bowel diseases.* Gastroenterology, 2008. **134**(2): p. 577-94.
40. Chia, S., et al., *Intra-arterial tumor necrosis factor-alpha impairs endothelium-dependent vasodilatation and stimulates local tissue plasminogen activator release in humans.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(4): p. 695-701.
41. Alkim, C., et al., *Angiogenesis in Inflammatory Bowel Disease.* Int J Inflam, 2015. **2015**: p. 970890.
42. Alkim, C., et al., *Expression of p53, VEGF, microvessel density, and cyclin-D1 in noncancerous tissue of inflammatory bowel disease.* Dig Dis Sci, 2009. **54**(9): p. 1979-84.

43. Danese, S., et al., *Angiogenesis as a novel component of inflammatory bowel disease pathogenesis.* Gastroenterology, 2006. **130**(7): p. 2060-73.
44. Meyers, M.A. and P.V. McGuire, *Spiral CT demonstration of hypervascularity in Crohn disease: "vascular jejunization of the ileum" or the "comb sign".* Abdominal Imaging, 1995. **20**(4): p. 327-332.
45. Adlakha, N. and A. Swaminath, *The Comb Sign in Crohn's Ileocolitis.* Journal of General Internal Medicine, 2018. **33**(5): p. 773-773.
46. Hill, N.S. and D.J. DiSantis, *The comb sign.* Abdom Imaging, 2015. **40**(5): p. 1010.
47. Nassef, M., S. Botros Ebrahim, and M. Ghaffar, *The update of ultrasound techniques in diagnosis of inflammatory bowel disease.* The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine, 2014. **45**.
48. Casalino, G., et al., *Choroidal Neovascularization in a Patient with Crohn's Disease.* Case Reports in Ophthalmology, 2014. **5**(2): p. 249-254.
49. Unal, A., et al., *Crohn's Disease Complicated by Granulomatous Interstitial Nephritis, Choroidal Neovascularization, and Central Retinal Vein Occlusion.* Internal medicine (Tokyo, Japan), 2008. **47**: p. 103-7.
50. Szaflik, J.P., et al., *Guidelines of the Polish Ophthalmological Society on how to deal with ophthalmic patients during the COVID-19 epidemic.* 2020(1): p. 11-13.
51. Cai, J. and M. Boulton, *The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions.* Eye, 2002. **16**(3): p. 242-260.