T.C

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA ARAŞTIRMA HASTANESİ

İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI OLAN BİREYLERDE SARKOPENİ ŞİDDETİNİN VE PROGNOSTİK NÜTRİSYON GÖSTERGELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emre Bilik

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

T.C

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA ARAŞTIRMA HASTANESİ

İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI OLAN BİREYLERDE SARKOPENİ ŞİDDETİNİN VE PROGNOSTİK NÜTRİSYON GÖSTERGELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emre Bilik

Tez Danışmanı Prof. Dr. Şule Poturoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda beni yönlendiren, tecrübesi ile bana yol gösteren, hekimliğine ve bilgisine her zaman hayran kaldığım tez hocam Prof. Dr. Şule Poturoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık serüvenim boyunca her zaman yanımda olan, bana yol gösteren, usta çırak ilişkisi ile çıraklığımdan ustalığıma doğru gelişmemi sağlayan tüm hocalarıma, tüm uzmanlarıma, serüvenim boyunca beraber öğrenip birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Kendimi bildim bileli her zaman bana yol gösteren, hedeflerimi ve isteklerimi sonuna kadar destekleyen, verdikleri emeklerle bugünlere gelmemi sağlayan annem Ayten Bilik ile babam Cemal Bilik'e; tıpkı hayatımda olduğu gibi akademik yolculuğumda da her zaman yanımda olan, hekimlik, akademik, kişilik olarak her zaman örnek aldığım, izinden ilerlediğim ablam Uzm. Dr. Gamze Bilik Oyman'a teşekkür ederim.

Üniversite yıllarımdan itibaren sürekli yanımda olan, iyi kötü günleri beraber geçirdiğim, hekimlik ve akademi merdiveninin basamaklarını birbirimize danışarak beraber çıktığım, can dostum Dr Attila Ülkücü'ye teşekkür ederim.

Dr. Emre Bilik

İstanbul, Ağustos 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……..……i

İÇİNDEKİLER…….ii

KISALTMALAR……...…v

TABLO LİSTESİ……...……viii

ÖZET……...ix

ABSTRACT……xi

1. GİRİŞ VE AMAÇ ……1

2. GENEL BİLGİLER……...……2

2.1 İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI……2

2.1.1 Tanımı……...…..2

2.2 CROHN HASTALIĞI……2

2.2.1 Tanımı…….2

2.2.2 Epidemiyoloji…….2

2.2.3 Risk Faktörleri……3

2.2.4 Patofizyoloji…….……...……3

2.2.5 Klinik……..……5

2.2.5.1 Gastrointestinal Belirtiler ve Tutulum Özellikleri…….6

2.2.5.2 Perianal Hastalık……6

2.2.5.3 Komplikasyonlar……...……6

2.2.5.4 Crohn Hastalığında Ekstraintestinal Klinik Bulgular……6

2.2.5.4.1 Kas-İskelet Sistemi Tutulumu……..……7

2.2.5.4.2 Dermatolojik Bulgular……...……..7

2.2.5.4.3. Oküler Tutulum……...……7

2.2.5.4.4. Hepatobiliyer Sistem Tutulumu……..……8

2.2.5.4.5. Renal ve Ürogenital Sistem Bulguları…….8

2.2.5.4.6. Hematolojik ve Metabolik Etkiler……..……..…8

2.2.5.4.7. Nöropsikiyatrik Etkiler……9

2.2.6 Tanı…….…..…..…9

2.2.6.1 İnvaziv İşlemler ve Sınıflama……...…….11

2.2.6.2 Görüntüleme…….……12

2.2.7 Ayırıcı tanı…….……13

2.2.8 Tedavi…….……..13

2.3 ÜLSERATİF KOLİT…….……15

2.3.1 Tanım…….……15

2.3.2 Epidemiyoloji……15

2.3.3 Risk Faktörleri……..…….16

2.3.4 Patofizyoloji……..……17

2.3.5 Klinik…….……19

2.3.6 Tanı……20

2.3.7 Tedavi……22

2.4. SARKOPENİ……..……24

2.4.1 Tanım…….……24

2.4.2 Epidemiyoloji……24

2.4.3 Etiyoloji…….……24

2.4.4 Tanı……25

2.4.5 Tedavi……26

2.5 PROGNOSTİK NÜTRİSYONEL İNDEKS…….……...…26

2.6 KIRILGANLIK……27

3. GEREÇ VE YÖNTEM…….…….…….28

3.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri……..……..……28

3.2 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri……....……..……28

3.3 Yöntem…….……29

3.4 İstatistiksel Yöntem…….……..…30

4. BULGULAR…….……..….32

5. TARTIŞMA……..…57

6. SONUÇ…….…..…….60

7. KAYNAKLAR…….……..……..…61

KISALTMALAR

5-ASA: 5-aminosalisilat

ADCY7: Adenilat Siklaz 7

AIEC: Adherent-invasive Escherichia Coli

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

ASCA: Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antikor

ASM: Apendiküler Kas Kütlesi

ASMİ: Apendiküler Kas Kütlesi İndeksi

AST: Aspartat Aminotransferaz

ASÜK: Akut Şiddetli Ülseratif Kolit

AUC: Grafik Altında Kalan Alan

BIA: Biyoelektrik empedans analizi

BMİ: Beden Kitle İndeksi

BT: Bilgisayarlı tomografi

CDEIS: Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity

CDH: E-kaderin

CECDAI: Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index

CH: Crohn Hastalığı

CMV: Sitomegalovirüs

CRP: C-Reaktif Protein

DXA: Dual-energy X-ray absorptiometry

eFI: Elektronik Kırılganlık İndeksi

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

EWGSOP2: European Working Group on Sarcopenia in Older People 2

GGT: Gamma-Glutamil Transferaz

GWAS: Genome-Wide Association Studies

HLA: Human Leucocyte Antigen

IBD: Inflammatory bowel diseases

İBH: İnflamatuar Barsak Hastalığı

IBS: İrritabl Barsak Sendromu

IGF-1: İnsülin-Like Growth Factor-1

IL-12: İnterlökin-12

IL-13: İnterlökin-13

IL-23: İnterlökin-23

IL-6: İnterlökin-6

ILC: Doğal lenfoid hücreler

JAK: Janus Kinaz

LRR: Leucine-Rich Repeat

MES: Mayo Endoskopik Alt Skoru

MNA: Mini Nütrisyonel Analiz

MR: Manyetik rezonans

NF-κB: Nükleer Faktör Kappa-B

NSAİİ: Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaç

ÖGD: Özofagogastroduedonoskopi

PNI: Prognostik Nütrisyonel İndeks

PPAR-γ: Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör Gama

ROC: Alıcı Operatör Karakteristiği

SBCE: Small Bowel Capsule Endoscopy

SBFT: Small Bowel Follow-Through

SCCAI: Simple Clinical Colitis Activity Index

SESCD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease

SPPB: Short Physical Performance Battery

sT4: Serbest T4

Th: T Yardımcı Hücre

TLR: Toll-like reseptör

TNF-α: Tümör Nekroz Faktörü Alfa

TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon

TUG: Timed Up and Go

UCEIS: Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity

US: Ultrasonografi

ÜK: Ülseratif Kolit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: İnflamatuar Barsak Hastalığı Olan Katılımcılar ve Kontroller Arasında Demografik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 2: İnflamatuar Barsak Hastalığı Olan Katılımcılar ve Kontroller Arasında Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 3: İnflamatuar Barsak Hastalığı Olan Katılımcılar ve Kontroller Arasında Klinik ve Vücut Kompozisyonu Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 4: İnflamatuar Barsak Hastalığı Olan Katılımcılarda Olası Sarkopeni Durumuna Göre Demografik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 5: İnflamatuar Barsak Hastalığı Olan Katılımcılarda Olası Sarkopeni Durumuna Göre Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 6: İnflamatuar Barsak Hastalığı Olan Katılımcılarda Olası Sarkopeni Durumuna Göre Klinik ve Vücut Kompozisyonu Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 7: Olası Sarkopeni ile İlişkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Tablo 8: İnflamatuar Barsak Hastalığı Süresine Göre Klinik, Biyokimyasal ve Sarkopeni İlişkili Parametrelerin Karşılaştırılması

Tablo 9: İnflamatuvar Barsak Hastalığı Olan Katılımcılarda Atak Sayısına Göre Klinik ve Sarkopeni İlişkili Parametrelerin Karşılaştırılması

ÖZET

Giriş ve Amaç: İnflamatuar barsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemin kronik, tekrarlayan inflamatuar hastalıklar ailesidir. İBH'de malnütrisyon; inflamasyon, besin emilim bozukluğu, azalmış beslenme, artan bazal metabolizma hızı gibi mekanizmalar önemli bir komplikasyon olarak ortaya çıkmaktadır. Sarkopeni, zamanla kas kütlesinin ve kas işlevinin kademeli olarak azalması olarak tanımlanır. Sarkopeniye neden olan faktörler arasında maligniteler, yetersiz beslenme, sedanter yaşam ve kronik inflamasyonlar da yer almaktadır. İBH'in kronik inflamasyon ile birlikte malnütrisyona neden olması, İBH olan hastalarda sarkopeni riskini artırmaktadır. Bu çalışmanın amacı, İBH olan hastalarda sarkopeni ve prognostik nütrisyonel parametrelerin değerlendirilmesi ve klinik kullanımda bu konuda farkındalık oluşturulmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız; kesitsel, bir çalışma olarak tasarlandı. Çalışmaya 50 Ülseratif kolit, 41 Crohn hastalığı olmak üzere toplam 91 İBH tanılı hasta ve 52 sağlıklı gönüllü dahil edildi. EWGSOP2'nin tanımladığı sarkopeni tanı kriterlerine uygun anket, test ve ölçümler yapıldı. SARC-F anketi ile sarkopeni açısından tarama yapıldı. Sarkopeni, kırılganlık ve malnütrisyon arasındaki bulunan bağlantı nedeniyle Mini Nütrisyonel Analiz (MNA) ve FRAIL kırılganlık anketleri uygulandı. İBH olan hastaların ve sağlıklı gönüllülerin sarkopeni açısından yapılan anket, test ve ölçümleri ve Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNİ) değerleri kesitsel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular ve Sonuç: İnflamatuar barsak hastalığı olanlarla sağlıklı gönüllüler arasında albümin, lenfosit, PNİ, C- Reaktif Protein (CRP), demir, MNA, FRAİL ölçeği ve olası sarkopeni açısından anlamlı farklılıklar bulundu. İBH olanların sarkopeni ve malnütrisyona daha yatkın olduğu görüldü. Yaptığımız multivaryant analize göre sarkopeni değerlendirmesinde 5 kere otur kalk testi başta olmak üzere 4 metre yürüme testi ve TUG testi ayırt edici özelikteydi. İBH olanlarda olası sarkopenik olanlarla olmayanlar arasında Beden Kütle İndeksi (BMİ) ve yağ kütlesi açısından anlamlı fark bulundu. Olası sarkopenisi olan hastaların yağ kütlesi daha fazlaydı ve BMİ daha yüksekti. Bu durum İBH olanlarda sarkopenik obeziteye yatkınlığa dikkat

çekmektedir. İBH olan hastaların malnütrisyonlu, düşük BMİ'li olmasa bile olası sarkopenik olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuar Barsak Hastalığı, Sarkopeni, Malnütrisyon, Kırılganlık, Nütrisyon

ABSTRACT

Introduction and Aim: Inflammatory bowel diseases (IBD) are a group of chronic, recurrent inflammatory diseases of the gastrointestinal system. In IBD, malnutrition is a significant complication arising from mechanisms such as inflammation, malabsorption, reduced nutrition, and increased basal metabolic rate. Sarcopenia is defined as the gradual loss of muscle mass and function over time. Factors contributing to sarcopenia include malignancies, inadequate nutrition, sedentary lifestyle, and chronic inflammation. IBD's association with chronic inflammation and malnutrition increases the risk of sarcopenia in patients with IBD. The aim of this study is to evaluate sarcopenia and prognostic nutritional parameters in patients with IBD and to raise awareness of this issue in clinical practice.

Materials and Methods: Our study was designed as a cross-sectional study. A total of 91 patients diagnosed with IBD, including 50 with ulcerative colitis and 41 with Crohn's disease, and 52 healthy volunteers were included in the study. Surveys, tests, and measurements were performed in accordance with the sarcopenia diagnostic criteria defined by EWGSOP2. Screening for sarcopenia was performed using the SARC-F questionnaire. Due to the connection between sarcopenia, frailty, and malnutrition, the Mini Nutritional Assessment (MNA) and FRAIL frailty questionnaires were administered. The questionnaires, tests, and measurements conducted for sarcopenia in IBD patients and healthy volunteers, as well as their Prognostic Nutritional Index (PNI) values, were compared cross-sectionally.

Results and Conclusion: Significant differences were found between individuals with inflammatory bowel disease and healthy volunteers in terms of albumin, lymphocytes, PNI, C-reactive protein (CRP), iron, MNA, FRAIL scale, and possible sarcopenia. Individuals with IBD were found to be more prone to sarcopenia and malnutrition. According to our multivariate analysis, the 5-time sit-to-stand test, the 4-meter walk test, and the TUG test were the most discriminating factors in the assessment of sarcopenia. Significant differences were found between those with IBD who were likely to have sarcopenia and those who were not in terms of body mass index (BMI) and fat mass. Patients with possible sarcopenia had higher fat mass and BMI. This

highlights the tendency toward sarcopenic obesity in patients with IBD. It shows that patients with IBD may have possible sarcopenia even if they are not malnourished or have a low BMI.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Sarcopenia, Malnutrition, Frailty, Nutrition

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuar barsak hastalıkları (İBH), başlıca Crohn hastalığı (CH) ve Ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere gastrointestinal sistemin kronik, tekrarlayan inflamatuar hastalıklar ailesidir (1).

Bu hastalıklar yalnızca gastrointestinal sistemi değil, gastrointestinal sistem dışı etkileriyle hastaların nütrisyonel durumu ve vücut kompozisyonu üzerinde de önemli etkiler yaratmaktadır (2). İBH'de görülen inflamasyon, besin emilim bozukluğu, azalmış beslenme, artan bazal metabolizma hızı gibi mekanizmalar sonucu malnütrisyon; önemli bir komplikasyon olarak ortaya çıkar (3).

Sarkopeni, başlangıçta yaşlılarda görülen kas kaybı olarak tanımlansa da, günümüzde tüm yaş gruplarında görülebilen ve zamanla kas kütlesinin ve kas işlevinin kademeli olarak azalması olarak tanımlanır (4). Sarkopeniye neden olan faktörler arasında maligniteler, yetersiz beslenme, hareketsizlik ve kronik inflamasyonlar da yer almaktadır (5).

İnflamatuar barsak hastalığının kronik inflamasyon ile birlikte malnütrisyona neden olması, İBH olan hastalarda sarkopeni riskini artırmaktadır (6).

Bu çalışmanın amacı, İBH olan hastalarda sarkopeni ve prognostik nütrisyonel parametrelerin değerlendirilmesi ve klinik kullanımda bu konuda farkındalık oluşturulmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI

2.1.1 Tanımı

İnflamatuar barsak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel etkenlerin etkisiyle barsak mikrobiyotası ve bağışıklık sistemi arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşan, gastrointestinal sistemin kronik ve tekrarlayan hastalığıdır. İBH'de en sık CH ve ÜK görülür (7).

2.2 CROHN HASTALIĞI

2.2.1 Tanımı

Crohn hastalığı, gastrointestinal sistemi tutan, kronik inflamatuar ve ilerleyici bir hastalıktır. Hastalığın etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlığı olan bireylerde bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde rol oynayan çok sayıda çevresel ve mikrobiyal etkenin immün disfonksiyona neden olarak hastalığın oluşmasına katkı sağladığı düşünülmektedir (8).

2.2.2 Epidemiyoloji

Crohn hastalığı sıklıkla 18 ile 35 yaş arasında görülürken, 50 ile 60 yaş arasında ikinci bir pik görülebilmektedir (9). Farklı coğrafi bölgeler arasında önemli ölçüde epidemiyolojik farklılıklar görülmektedir. Erişkin CH'e ait en yüksek insidans sırasıyla Avustralya, Kanada, ABD ve Avrupa'da görülmektedir. Prevalans oranı ise en yüksek Avrupa ve Kanada'dadır (10).

Son yıllarda, Kuzey Amerika, Okyanusya ve Avrupa gibi sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde sık görülen CH'nin insidansı durağanlaşmıştır. Buna karşın, Asya ve Güney Amerika gibi CH'nin düşük insidansta görüldüğü ülkelerde ise hem prevalans hem insidans oranlarında artış gözlenmiştir. Bunun nedeni; beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı değişiklikleri ve çevresel kirleticilere maruziyet olarak gösterilmiştir. CH'nin prevalansının gelecekte toplumun yüzde birine kadar ulaşması öngörülmektedir (11).

2.2.3 Risk Faktörleri

Crohn hastalığı için en önemli risk faktörü, birinci derece akrabada hastalığın görülmesidir. CH olanların yaklaşık yüzde on ikisinde aile öyküsü mevcuttur (12).

Özellikle Aşkenazi Yahudilerinde hastalık riski, Yahudi olmayanlara göre üç-dört kat daha yüksektir. Asya kökenli bireyler ve Afrika kökenli Amerikalılarda ise CH gelişme riski en düşüktür (13). CH ile ilişkili otuz yedinin üzerinde alel tanımlanmıştır (14). Bununla birlikte, genetik varyasyonlar hastalık kalıtımının yüzde 13,1'ini açıklayabilmektedir (13).

Monozigotik ikizlerde bile hastalık konkordansının yaklaşık %50 olması, genetik yatkınlığın yanı sıra çevresel faktörlerin hastalık gelişimindeki önemini ortaya koymaktadır (12). Yalnızca genetik temelli açıklamalar, hastalık varyasyonlarını ve fenotiplerini yeterince izah edememekte olup günümüzde genetik değerlendirme klinik olarak rutin olarak kullanılmamaktadır (15).

Çevresel risk faktörleri arasında en önemlisi hastanın sigara kullanımı ve çocukluk çağında antibiyotik kullanımı olup, sigara kullanımı CH riskini yaklaşık iki kat artırmaktadır (16,17). Bununla birlikte, aspirin, non-steroid anti inflamatuar ilaç (NSAİİ) ve oral kontraseptiflerin de riski artırdığı gösterilmiştir (18,19).

İleri yaşlarda statin kullanımının CH riskini azalttığına dair çalışmalar da mevcuttur (20). Lifsiz beslenme ve fazla doymuş yağ kullanımı da CH gelişme ihtimalini artırdığı gösterilmiştir (21). Demir ve çinko gibi mikrobesinler ile vitamin D düzeyinin hastalık oluşmasında katkısı olabileceği belirtilmiştir (22).

Ancak çevresel etkenlerle toplumlar arasında uyuşmazlıklar bulunmaktadır. Sigara içiminin çok olduğu Asya ve Afrika ülkelerinde CH insidansı az iken; sigara içiminin düşük olduğu Kuzey Avrupa ülkelerinde hastalık insidansı daha fazladır (23,24).

2.2.4 Patofizyoloji

Crohn hastalığı, genetik yatkınlık, çevresel etkenler ve sindirim mikrobiyotasındaki dengesizlik (disbiyozis) gibi nedenler sonucu oluşan, kronik ve

tekrarlayıcı bir İBH'dir. Bu hastalıkta özellikle doğuştan gelen bağışıklık sistemi cevaplarının düzenlenmesinde bozukluklar rol oynamaktadır.

Barsak mikrobiyotası, bağışıklık sisteminin gelişiminde ve fonksiyonel düzenlenmesinde önemli rol oynar. Özellikle Peyer plakları, izole lenfoid foliküller ve kript alanları gibi barsağa özgü lenfoid doku yapılarının gelişimi, mikrobiyal sinyallerle şekillenir. Kommensal bakteriler, dendritik hücreleri ve makrofajları uyararak, T helper 17 (Th17) ve düzenleyici T hücrelerinin (Treg) farklılaşmasını yönlendirir. Bu hücreler, intestinal homeostazın korunması ve aşırı inflamatuar cevabın baskılanmasında görev alır.

Gastrointestinal sistemin yoğun mikroorganizma bulunan mukozal yüzeyi, konak ve mikrobiyota arasında karşılıklı simbiyotik bir denge içindedir. Fakat bu denge bozulduğunda, inflamatuar süreçler aktifleşerek CH gibi kronik inflamatuar hastalıkların gelişmesine neden olabilmektedir (25).

Yapılan çalışmalarda, CH patogenezinde özellikle NOD2 ve ATG16L1 gibi genlerdeki varyasyonlar öne çıkmaktadır. NOD1 ve NOD2, bağışıklık hücrelerinin içindeki patojenlerdeki lipopolisakkaritleri tanıyan reseptörlerdir (26). NOD2, bakteriyel peptidoglikanları tanıyan bir sitozolik reseptördür ve bu genin mutasyonları, Paneth hücrelerinden antimikrobiyal peptit salınımını azaltarak bakteriyel klirensi bozar (25). NOD2 reseptörünün onuncu Leucine-Rich Repeat (LRR)'indeki kısalmanın CH ile alakalı olduğu gösterilmiştir (26).

ATG16L1 gibi otofaji ile ilişkili genlerdeki bozukluklar ise bakteriyel yükün ortadan kaldırılmasını engelleyerek inflamatuar süreci şiddetlendirir. Bu genetik bozukluklara sahip bireylerde, özellikle terminal ileumda bakteriyel yük artışı ve mukozal bariyer bütünlüğünde bozulma gözlenmektedir (25).

Barsak epiteli; kendisi ile barsak içeriği arasında mukus, REG-3-γ gibi antimikrobiyaller salgılayarak bir bariyer oluşturur (27). CH olanların barsaklarındaki, üretilen mukus içerisindeki gen aktivasyonuna bakıldığında, MUC1 ve MUC2 genindeki aktivasyonun azaldığı bulunmuştur (28).

Doğal lenfoid hücreler (ILC), bağışıklık sistemi ve dokuların yeniden şekillenmesi için önemlidir (29). Barsak lümeni içerisindeki mikroorganizmalar ve

diyet ürünleri karşısında bir kalkan görevi görür (30). ILC1 ve ILC3, CH'de aktif bir role sahiptir. Hastalığın bulunduğu ileumda ILC1 aktivasyonunun arttığı gözlenmiştir. Hastaların inflamasyonlu kolonundan alınan materyallerde, ILC3 sitokinlerinin (IL17A ve IL22), transkripsiyon faktörlerinin (RORC ve AHR) ve sitokin reseptörlerinin (IL23R) gen ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (31,32). Bununla birlikte, bariyer bütünlüğünü destekleyen IL22 düzeyi, ILC3 düzeyine göre azalmıştır.

Disbiyozis, CH'de hem neden hem de sonuç olarak yer almaktadır. Barsak epitel bariyeri, mukus tabakası ve antimikrobiyal peptitler aracılığıyla patojenleri uzak tutan ilk savunma hattıdır. Disbiyotik mikrobiyota bu bariyeri zayıflatmakta, RegIIIγ gibi antimikrobiyal peptidlerin üretimini azaltmakta ve epitel geçirgenliğini artırmaktadır. Bu süreç, inflamatuar hücre infiltrasyonu, sitokin üretimi ve kronik inflamasyonla birlikte, sonuçlanır.

Crohn hastalığında özellikle Bacteroides ve Firmicutes türlerinde azalma; Proteobacteria ve Actinobacteria gibi potansiyel patojenlerde artış gözlenir (33).

Crohn hastalarının aşağı yukarı üçte birinde, mukozaya invazyon yapan Adherent-invasive Escherichia coli (AIEC) suşlarının arttığı gösterilmiştir (34,35). Bu bakteriler mukozal bariyeri geçerek epitel hücrelerine yapışmakta, bu hücrelere saldırmakta ve makrofajlar içerisinde çoğalarak yüksek miktarda TNF-α salgılatmaktadır (34,35).

Kommensal bir bakteri türü olan Faecalibacterium prausnitzii, anti-inflamatuar özelliklere sahiptir ve CH olan hastalarda miktarı azalmıştır (36,37). Bununla CH olan kişilerin dışkılarında Caudovirales virüsünde artış olduğu ve mantar türlerinin değiştiği gözlemlenmiştir (38,39).

2.2.5 Klinik

Crohn hastalığı, gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü etkileyebilen ve kronik, tekrarlayıcı bir İBH'dir. Klinik bulgular, hastalığın yerleşimine, inflamasyonun derinliğine ve süresine bağlı olarak değişir. Klinik genişliği, hafif semptomlardan hayatı tehdit eden komplikasyonlara kadar uzanabilir (40).

2.2.5.1 Gastrointestinal Belirtiler ve Tutulum Özellikleri

Crohn hastalığı, gastrointestinal sistemin ağızdan anüse kadar herhangi bir yerini tutabilmekle birlikte, en çok terminal ileum ve sağ kolonu etkiler. Tutulum segmental ve sıklıkla atlamalı ("skip lezyon") bir dağılım gösterir. Bu özellik, hastalığın ÜK ile ayrımında önemlidir. Hastalıkta karakteristik olarak transmural inflamasyon görülür ve bu da striktür, fistül ve apse oluşumu gibi komplikasyonlara zemin hazırlar.

En sık başvuru nedenleri arasında kronik karın ağrısı, ishal, kilo kaybı ve yorgunluk yer alır. Karın ağrısı genellikle sağ alt kadrandadır ve yemeklerden sonra artış gösterir. İshal çoğunlukla kansızdır; ancak rektal tutulum varsa mukus ve kan içerebilir. İltihabi sürecin besin emilimini bozması nedeniyle hastalarda malabsorbsiyon, besin eksiklikleri ve kilo kaybı sıklıkla görülür (40).

2.2.5.2 Perianal Hastalık

Perianal bölge, CH olanlarda sık tutulan alanlardan biridir. Perianal fistül, fissür, apse ve derin ülserasyonlar sık gözlenir ve bu bulgular bazen hastalığın ilk belirtisi olabilmektedir. Perianal lezyonların varlığı, hastalığın agresif seyredeceğine dair prognostik bir işaret olarak değerlendirilir ve tedaviye dirençli olabilir (40).

2.2.5.3 Komplikasyonlar

Crohn hastalığında en sık görülen komplikasyonlar arasında intestinal striktürler, fistül oluşumu ve karın içi apseler yer alır. Striktürler, intestinal sistemde daralma ve tıkanmaya yol açabilirken; fistüller, komşu organlara (örneğin mesane, vajen) veya deriye açılabilir. Bu durumlar cerrahi girişim gerektirebilir. Ayrıca, tekrarlayan inflamasyon ve doku hasarı, displazi gelişimine ve uzun dönemde kolorektal kanser riskinde artışa neden olabilmektedir (40).

2.2.5.4 Crohn Hastalığında Ekstraintestinal Klinik Bulgular

Crohn hastalığı, yalnızca barsakla sınırlı kalmayan sistemik etkileriyle multisistemik bir hastalık olarak değerlendirilmelidir. Sistemik inflamasyon, bağışıklık sistemi aracılığıyla gastrointestinal sistem dışındaki dokulara da yayılmakta ve çok sayıda organ sisteminde klinik bulgulara neden olmaktadır.

2.2.5.4.1 Kas-İskelet Sistemi Tutulumu:

Sindirim sistemi dışı belirtiler arasında en sık gözlenen tutulum, kas-iskelet sistemi tutulumudur. CH olanların yaklaşık %20–30'unda inflamatuar tarzda artropatiler görülmektedir. Bunlar, periferik artrit ve aksiyel iskelet tutulumu olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

Periferik artrit, genellikle diz eklemi gibi alt ekstremitenin büyük eklemlerini tutar, simetrik değildir ve erozyon görülmez. Periferik artrit, az sayıda eklemi etkiler ve intestinal aktivitesiyle beraber seyrederken; aksiyel artrit, daha çok sayıda eklemi tutar ve hastalığın intestinal aktivitesinden bağımsızdır.

Aksiyel artrit, kronik seyirli olup sakroiliak eklem ve omurga eklemlerini etkileyebilir. Genellikle HLA-B27 pozitifliği vardır ve sıklıkla ankilozan spondilit ile birlikte görülür. Bu artropatiler, inflamatuar karakterde olup sabah tutukluğu gibi klasik inflamatuar özellikler taşır.

2.2.5.4.2 Dermatolojik Bulgular:

Crohn hastalığında, bağışıklık sisteminin deriye yönelik inflamatuar aktivasyonu sonucu çeşitli cilt belirtileri oluşabilmektedir.

Eritema Nodozum: Alt ekstremitelerde, özellikle pretibial bölgede hassas, kırmızı nodüllerle karakterizedir. Histopatolojik olarak subkutan yağ dokusunda inflamasyon izlenir. Genellikle hastalık alevlenmeleri ile eş zamanlı ortaya çıkar ve hastalık aktivitesi gerilediğinde kendiliğinden iyileşir.

Piyoderma Gangrenozum: Daha nadir fakat daha ciddi bir dermatolojik bulgudur. Başlangıçta papül veya püstül şeklinde görülen lezyonlar, hızlıca ilerleyerek nekrotik ülserlere dönüşür. Genellikle alt ekstremitede lokalizedir; ancak ameliyat sonrası kesi bölgelerinde de ortaya çıkabilir.

Aftöz stomatit: Ağız mukozasında görülen yüzeysel ülsere lezyonlardır.

2.2.5.4.3. Oküler Tutulum:

Crohn hastalarında oküler tutulum da görülmektedir. Göz tutulumu genellikle enfeksiyon kaynaklı değildir ve çift taraflıdır.

Üveit: Ön üveit (iritis), en sık görülen formdur ve göz ağrısı, fotofobi, bulanık görme gibi semptomlarla karakterizedir. Tedavi edilmediğinde, körlük gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir.

Episklerit: Daha yüzeyel inflamasyonla seyreder; hiperemi ve hafif ağrı, en yaygın semptomlardır.

Sklerit: Daha nadirdir ve ağrılıdır. Derin inflamasyon içerdiği için, görme kaybı açısından dikkatli olunmalıdır.

2.2.5.4.4. Hepatobiliyer Sistem Tutulumu:

Crohn hastalığında, karaciğer ve safra yollarını tutan çeşitli patolojiler gelişebilir.

Primer sklerozan kolanjit (PSC): Kronik safra yolu inflamasyonu ve fibrozisi ile karakterizedir. Genellikle ÜK ile ilişkilendirilse de CH olanlarda da görülebilir. Klinik olarak kolestatik enzim artışları ve pruritus ile prezente olabilir.

Otoimmün hepatit: Daha nadir görülen, ancak dikkate alınması gereken bir diğer karaciğer tutulumudur.

2.2.5.4.5. Renal ve Ürogenital Sistem Bulguları:

Crohn hastalığı, özellikle terminal ileum tutulumu olan hastalarda malabsorbsiyon sonucu safra asidi emiliminin bozulması, serbest yağ asitlerinin kalsiyumu bağlayarak oksalatın barsaklardan emilimini artırmasına neden olur. Hiperoksalüriye bağlı olarak, böbreklerde kalsiyum oksalat taşı oluşumuna neden olabilir.

Ayrıca, enterovezikal fistül gibi fistül formasyonları, mesane ile barsak arasında bağlantıya neden olarak pneumaturi, fekalüri ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına sebep olabilir.

2.2.5.4.6. Hematolojik ve Metabolik Etkiler:

Crohn hastalığında, kronik inflamasyonun sistemik etkileri olarak hematolojik parametrelerde değişiklikler gözlenebilir.

Anemi: En sık görülen hematolojik bulgudur. Genellikle demir eksikliği ve kronik hastalık anemisinin birlikteliği söz konusudur. Ayrıca, B12 vitamin eksikliği de özellikle ileal tutulum varlığında gözlenir.

Trombositoz: Sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak karşılaşılan bir durumdur ve tromboembolik olaylara yatkınlığı artırabilir.

Hipoproteinemi ve hipoalbüminemi: Malabsorpsiyon ve enterik kayıplar sonucu gelişir.

2.2.5.4.7. Nöropsikiyatrik Etkiler:

Crohn hastalarının yaşam kalitesini olumsuz etkileyen en önemli faktörlerden biri de nöropsikiyatrik komplikasyonlardır.

Depresyon ve anksiyete hem aktif hastalık dönemlerinde hem de remisyon sürecinde hastaların çoğunda gözlenmektedir. Kognitif bozukluklar, özellikle B12 vitamin eksikliği olan hastalarda görülebilir. Uyku bozuklukları ve kronik yorgunluk inflamasyon ve hastalığın psikososyal etkileri ile ilişkilidir.

Crohn hastalığında ekstraintestinal bulgular, hastalığın yalnızca barsakla sınırlı kalmadığını, geniş bir alanda etkili olduğunu ve kas-iskelet sistemi, deri, göz, karaciğer, böbrekler ve psikiyatrik sistemdeki tutulumlar, tanı ve tedavide multidisipliner yaklaşımın gerekliliğini göstermektedir (41).

2.2.6 Tanı

Crohn hastalığı, karın ağrısı, kronik ishal, kilo kaybı, ateş ve yorgunluk gibi spesifik olmayan bulgularla kendini gösterir. Terminal ileum tutulumu olan hastalarda, besin emilim bozukluğu semptomları ve B12 vitamin eksikliği ön plandadır. Perianal hastalık, CH için bir özellik olabilir ve fistül, fissür veya apselerle kendini gösterebilir (42).

Crohn Hastalığı tanısal yaklaşımında, fizik muayene sonrası hastalığı taklit edebilecek diğer patolojilerin dışlanması büyük önem taşımaktadır. İnflamasyonu göstermek ve enfeksiyöz nedenleri dışlamak için non-invaziv serum ve dışkı testleri tanı koyarken ilk basamağı oluşturur. Bununla birlikte, kesin tanı koymak için daha ileri tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda CRP, Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR), dışkı kalprotektin ve dışkı laktoferrin düzeyleri özellikle İBH'ı, İrritabl Barsak Sendromu (İBS) gibi fonksiyonel intestinal bozukluklardan ayırt etmede önemli bir yere sahiptir (43). Crohn hastalığında laboratuvar bulguları,

doğrudan tanı koydurucu olmamakla birlikte, inflamasyonun derecesi, komplikasyonların varlığı ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde önemli rol oynar (42). CH'de inflamatuar süreç, CRP ve ESH gibi akut faz reaktanlarıyla izlenir (44).

CRP, interlökin-1 ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuar sitokinlerin etkisi ile hepatositler tarafından sentezlenen bir akut faz reaktanıdır (39). Menees ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde, CRP düzeyi ≤ 0,5 mg/dL olan hastalarda İBH görülme olasılığı %1'in altında bulunmuş olup, bu değerin negatif prediktif değeri çok yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, CRP ≥ 2,7 mg/dL olduğunda pozitif prediktif değerin %90'ın üzerinde olduğu gösterilmiştir. Fakat CRP düzeyleri, bireyler arası fizyolojik ve genetik farklılıklar nedeniyle değişkenlik gösterebilmektedir. Bazı aktif CH olanlarda CRP düzeyi normal olabilmekte olup bu durum, testin duyarlılığını sınırlayan bir faktördür (45). Sınırlı tutulum gösteren olgularda CRP düzeyleri düşük görülebilir. ESH ise daha yavaş seyreder ve kronik inflamasyonu gösterir (44).

Fekal kalprotektin gibi dışkı biyobelirteçleri, mukozal inflamasyonun invaziv olmayan göstergeleri olarak önem kazanmıştır. Kalprotektin, bağışıklık hücrelerinden salınan bir proteindir ve dışkıda artışı, aktif inflamasyonu düşündürür (45).

Crohn hastalığında ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae antikorları) gibi serolojik belirteçlerin kullanımı, ayırıcı tanıya katkı sağlayabilir. Ancak bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olduğundan, klinik uygulamada pek kullanılmaz (46).

Crohn hastalığında anemi, hastalık şiddeti ve süresiyle yakından ilişkilidir. Kronik inflamasyon, gastrointestinal sistemden kan kaybı, demir emilim bozukluğu, folat ve B12 vitamin eksiklikleri, aneminin temel nedenleri arasında yer alır. Ayrıca hastalık aktifken trombositoz ve lökositoz da görülebilir (47,48).

Crohn hastalarında serum albümin düşüklüğü inflamasyon ve besin emilim bozukluğu ile ilişkilidir. CH'de hipoalbümineminin hastaneye yatış oranlarında artma ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Crohn hastalarında besin emilim bozukluğuna bağlı olarak; B12 vitamini, folat, çinko ve D vitamini gibi mikronutrient eksiklikleri yaygındır. Bu eksiklikler; nörolojik

bozukluklar, kemik dansitesinde azalma ve bağışıklık sisteminde zayıflama gibi sonuçlara yol açmaktadır (49).

2.2.6.1 İnvaziv İşlemler ve Sınıflama

Crohn hastalığında invaziv yöntemler, sadece tanı için değil, hastalığın aktivasyonunun değerlendirilmesi için de gereklidir (50).

Endoskopik değerlendirmede ileokolonoskopi, birinci basamak invaziv yöntem olarak öne çıkmaktadır. Bu yöntem hastalığın aktif olduğu yer, barsak yapısı ve katmanlarının değerlendirilmesine olanak sağlar. CH'de endoskopik bulgular arasında atlamalı lezyonlar, derin ülserasyonlar, striktürler, fistüller ve perianal tutulum gibi bulgular yer alır (51).

Endoskopik yöntemler, sadece histopatolojik inceleme değil, makroskobik değerlendirme açısından da önemlidir ve bununla ilgili çeşitli skorlama sistemleri mevcuttur. Bu amaçla genellikle Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) kullanılır. Bu sistemde beş farklı barsak segmenti alınarak; ülser boyutu, ülserle kaplı mukozal yüzey oranı, lezyonla kaplı yüzey oranı ve darlık varlığı gibi parametreler değerlendirilir. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) ise mukozal inflamasyonu daha ayrıntılı göstermesine rağmen, hesaplaması karmaşıktır. Klinik çalışmalarda bu skorlama önerilmektedir (52,53).

Özofagogastroduedonoskopi (ÖGD) incelemelerinde ince bağırsağın distali değerlendirilemediği için, minimal invaziv yöntemler bu bölgenin değerlendirilmesinde önem taşır. Small Bowel Capsule Endoscopy (SBCE), üst gastrointestinal sistemde inflamasyon saptanamayan ancak klinik şüphe varlığında kullanılan bir yöntemdir. Özellikle proksimal ince barsak tutulumu açısından SBCE'nin tanısal duyarlılığı oldukça yüksektir; bu bölgedeki lezyonların tespiti, cerrahi gereksinim riskini öngörmek açısından prognoz değerlendirmesinde değerlidir. Bu yöntemle mukozal inflamasyonun kapsamı ve yaygınlığı saptanabilirken, ayrıca CECDAI (Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index) ve Lewis skoru gibi özgül indeksler üzerinden hastalığın şiddeti belirlenebilir. CECDAI, proksimal ve distal ince barsak segmentleri üzerinden inflamasyon şiddeti, yaygınlığı ve striktür varlığı gibi üç bölümü değerlendirir. Lewis skoru ise barsaktaki yapı değişiklikleri,

ödem ve ülser varlığı üzerinden değerlendirilmekte ve hastalığın aktivitesini belirli parametrelerle sınıflandırmaktadır (54–56).

Perianal bölgede fistül ve apselerin tanısında rektosigmoidoskopi, hem mukozal inflamasyonun hem de fistül girişinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Bu bölgede uygulanan invaziv yöntemlerin amacı yalnızca tanı koymak değil, aynı zamanda fistül aktivitesinin ve tedavi yanıtının izlenmesi açısından da klinik karar süreçlerine katkı sunmaktır (57).

2.2.6.2 Görüntüleme

Tanısal süreçte ve hastalığın izlenmesi sürecinde görüntüleme yöntemleri, invaziv işlemlerin ulaşamadığı yerleri değerlendirmede önem taşımaktadır (58).

Abdominal düz grafi, görüntülemede ilk adım olarak tercih edilse de bu yöntem perforasyon, tıkanma, hava-sıvı seviyeleri gibi acil durumlarla sınırlıdır. Hastalığın yayılımı ve aktivasyon derecesi hakkında net bilgi vermez. Önceden yaygın olarak kullanılan Small Bowel Follow-Through (SBFT) ve enteroklizis gibi kontrastlı teknikler; darlık, fistül, "Cobblestone" bulgusu gibi CH'de spesifik bulguların saptanmasında etkili olmuştur. Enteroklizis'in duyarlılığı %95'e kadar çıkmaktadır. Bu kadar yüksek duyarlılığa rağmen, bu yöntemler yerine günümüzde daha yeni teknolojiler kullanılmaktadır (59,60).

Ultrasonografi (US), invaziv olmayan ve radyasyon içermeyen bir tetkik olarak öne çıkar. Yüksek frekanslı lineer prob tekniği ile yapılan incelemelerde; barsak duvar kalınlığı artışı, mezenterik yağ artışı ve fistül biçimlenmeleri gibi patolojik durumlar saptanabilir. Doppler ve kontrastlı US ile inflamatuar aktivasyon daha detaylı değerlendirilebilmektedir. Yapılan çalışmalar, US'nin ince barsak CH'de %85 duyarlılık ve %98 özgüllüğe sahip olduğunu ortaya koymuştur. Fakat derin lokalizasyondaki yerlerin değerlendirilmesi sınırlıdır (61).

Bilgisayarlı tomografi (BT) enterografi, özellikle ince barsak tutulumunun saptanmasında tercih edilen bir yöntemdir. Bu tetkikle, oral ve intravenöz kontrastlar kullanılarak; barsak duvar kalınlaşması, mukozal kontrast tutulumu, mezenterik vaskülaritede artış (komb belirtisi) ve lenfadenopati gibi inflamatuar bulgular değerlendirilebilir. BT enterografinin duyarlılığı %95'e kadar ulaşabilmektedir.

Ayrıca, intraabdominal apse, perforasyon ve fistül gibi komplikasyonların tespiti açısından da etkilidir. Fakat radyasyon yükü, özellikle genç hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır (62,63).

Manyetik rezonans (MR) enterografi tekniği de CH'nin değerlendirilmesinde öne çıkmaktadır. Bu yöntem, BT enterografi ile yakın tanısal doğrulukta sonuçlar vermesiyle birlikte, radyasyon içermemesi nedeniyle üstünlük sağlar. T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarla barsak duvar kalınlığı, ödem, kontrast tutulumu ve inflamatuar değişiklikler detaylı şekilde gösterilebilir. Pelvik MR, perianal fistül ve apse gibi anorektal komplikasyonların tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Hastalık aktivasyonu değerlendirilmesinde kullanılan endoskopik aktivite skorlarıyla yüksek düzeyde benzerlik gösterdiği görülmüştür (64,65).

2.2.7 Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda, enfeksiyöz enterokolit, intestinal Behçet hastalığı, intestinal tüberküloz, Ailesel Akdeniz Ateşi gibi diğer hastalıklar da düşünülmelidir. Enfeksiyöz enterokolit, genellikle ani başlangıçlı ve kendini sınırlayan bir hastalık olup, dışkı kültürleri ile mikrobiyal etkenlerin ortaya konması ayırıcı tanıda yardımcıdır.

İntestinal Behçet hastalığında tekrarlayan oral ve genital ülserler görülür. Ailevi Akdeniz Ateşine bağlı enterokolit ise tekrarlayan ateş atakları ile birlikte seyreder ve endoskopide histopatolojik olarak lineer ülserasyonlar saptanır; CH gibi epiteloid hücre granülomları görülmez. İntestinal tüberküloz, endemik bölgelerde özellikle düşünülmelidir ve histopatolojik olarak görülen kazeifikasyon granülomları, CH'deki epiteloid granülomlardan ayırt edilmelidir (43).

2.2.8 Tedavi

Crohn hastalığında tedavi planlanması, hastalığın şiddetine, lokalizasyonuna, önceki tedavi yanıtlarına ve komplikasyon varlığına göre kararlaştırılmalıdır. Güncel tedavi hedefi, yalnızca semptomları baskılamak değil; aynı zamanda endoskopik ve biyokimyasal olarak düzelmeyi sağlamak, hastalığın ilerlemesini önlemek ve yaşam kalitesini artırmaktır. Bu nedenle, hastalığın erken döneminde etkili tedavinin

başlatılması, düzenli objektif takip yapılması ve gerektiğinde tedavinin yeniden düzenlenmesi önerilmektedir (66).

Hastalığın aktif döneminde remisyonun sağlanması için ilk olarak indüksiyon tedavisi uygulanır. Hafif-orta şiddetli hastalıkta kullanılan 5-aminosalisilatlar (5-ASA), yapılan meta-analizlere göre plaseboya üstün değildir. Ayrıca, endoskopik olarak hastalığın düzelmesine katkıda bulunmadığı için aktif CH'de önerilmemektedir. Buna karşılık, budesonid özellikle ileum ve çıkan kolona sınırlı tutulum gösteren hastalarda etkili bir seçenektir. Sistemik emilimi az olduğu için yan etkileri daha azdır ve 9 mg/gün dozunda 8 hafta süreyle kullanıldığında klinik remisyon sağlayabilmektedir (67–69).

Orta-ağır şiddetli hastalıkta sistemik kortikosteroidler, kısa süreli kullanımda etkilidir; ancak uzun vadeli kullanımlarında ciddi yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımları sınırlıdır. Bu hastalarda yalnızca tiopurin (azatiyoprin, 6-merkaptopurin) kullanımı önerilmez, çünkü geç etki göstermeye başlar ve indüksiyon tedavisinde etkinliği düşüktür. Metotreksat ise özellikle steroid bağımlı hastalarda 25 mg/hafta intramüsküler olarak uygulandığında klinik yanıt sağlayabilir; ancak hepatotoksisite ve gastrointestinal yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır (70–72).

Bu hasta grubunda en etkili tedavilerden biri biyolojik ajanlardır. Anti-TNF tedaviler (infliksimab, adalimumab), konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen veya intoleransı olan hastalarda hastalık remisyonunda etkilidir (73). Özellikle infliksimab ile azatiyoprin kombinasyonu, monoterapilere kıyasla daha yüksek başarıya sahiptir (74). Bunun dışında, IL-12/23 inhibitörü olan ustekinumab, hem anti-TNF tedavisine yanıt vermeyen hem de anti-TNF kullanamayan hastalarda etkili bir seçenektir (75). Vedolizumab ise barsak odaklı etkisi sayesinde, özellikle yaşlı veya komorbiditesi olan bireylerde tercih edilebilir (76).

Remisyon sağlandıktan sonra tedaviye devam edilmesi, tekrarların önlenmesi açısından büyük önem taşır. Bu amaçla kullanılan 5-ASA preparatlarının etkisiz olduğu gösterilmiştir ve idame tedavide kullanılması önerilmez (68). Steroid bağımlı hastalarda tiopurinler, relapsları azaltmakta etkili bulunmuş ve bu durum orta düzeyde kanıtlarla desteklenmiştir (71). Metotreksat da haftalık 15 mg dozuyla remisyonun sürdürülmesinde fayda sağlayabilir (77). Bununla birlikte, biyolojik ajanlarla

remisyon sağlanan hastalarda, aynı biyolojik ajanla idame tedavisinin sürdürülmesi önerilmektedir (78).

2.3 ÜLSERATİF KOLİT

2.3.1 Tanım

Ülseratif kolit, kronik ve tekrarlı ataklarla seyreden bir İBH'dir. Her ne kadar etiyolojisi tam olarak bilinmese de genetik yatkınlığı bulunan kişilerde barsak içeriği ve mikrobiyotaya karşı gelişen anormal bağışıklık yanıtının rol oynadığı düşünülmektedir.

Ülseratif kolit, barsak duvarının yalnızca mukozal tabakasını tutan inflamasyonla karakterizedir. Bu yönüyle, tüm barsak duvarını tutabilen CH'den ayrılır. Klinik seyri genellikle alevlenme ve düzelme dönemleriyle karakterizedir. Alevlenme dönemlerinde yaşam kalitesinde belirgin düşüşler gözlenmektedir (79).

2.3.2 Epidemiyoloji

Ülseratif kolit, çoğu zaman genç erişkin yaş grubunda gözlenir. Genellikle 15 ile 35 yaşları arasında en sık tanı alır. Bununla birlikte, hastalık her yaşta ortaya çıkabilmekte olup, daha nadir olmakla birlikte ileri yaşta (≥60 yaş) da görülebilmektedir. Cinsiyet olarak erkek ve kadın eşit dağılım göstermektedir (80).

Ülseratif kolit, başlangıçta çoğunlukla batı toplumlarına özgü bir sağlık sorunu olarak değerlendirilmiştir. Ancak 21. yüzyıla gelindiğinde, hastalığın dünya çapında yaygınlaştığı ve epidemiyolojik olarak belirgin değişiklikler yaşandığı gözlemlenmektedir. Özellikle sosyoekonomik yükselmenin hızlandığı ve batılı yaşam tarzlarının benimsendiği ülkelerde ÜK insidansında artış rapor edilmiştir (81).

Geçtiğimiz yüzyılın ikinci yarısında Kuzey Amerika, Avrupa ve Okyanusya'da ÜK insidansı artış göstermiştir. Ancak 1990'lı yıllardan itibaren bu artış hızı azalmış; bazı bölgelerde stabil devam etmiş, hatta düşüş eğilimleri gözlemlenmiştir. Örneğin Kanada, Almanya, Norveç ve ABD gibi ülkelerde insidans stabil seyrederken, hastalık prevalansının artmaya devam ettiği görülmektedir. Bu durum, düşük mortalite oranları ve erken tanı konusundaki gelişmeler ile açıklanmaktadır (82).

Bununla birlikte, Asya, Güney Amerika ve Afrika gibi son zamanlarda gelişmekte olan bölgelerde ÜK insidansı yükseliş göstermektedir. Brezilya'da 1988–2012 yılları arasında yıllık insidans artış oranı %14,9; Tayvan'da ise %4,8 olarak bildirilmiştir. Bu artışın, kentleşme, batılı tarzda beslenme, çevresel değişiklikler ve yaşam tarzı farklılıkları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (83).

Coğrafi açıdan değerlendirildiğinde, en yüksek ÜK prevalansları Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da bildirilmiştir. Örneğin Norveç'te prevalans 505/100.000'e kadar ulaşırken, ABD'de bu oran 286/100.000 olarak saptanmıştır. Batı Asya, Güneydoğu Asya ve Afrika gibi bölgelerde prevalans değerleri hâlen batıya göre düşüktür; ancak insidanstaki artışlar değerlendirildiğinde, bu bölgelerde de önümüzdeki yıllarda hasta yükünün artması beklenmektedir (84).

2.3.3 Risk Faktörleri

Ülseratif kolitte genetik yatkınlık, çevresel faktörler, barsak mikrobiyotasındaki bozulmalar ve immün sistemin anormal yanıtı gibi çok sayıda etkenin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir (85).

Genetik yatkınlık, ÜK'nin oluşumunda önemli bir yere sahiptir. Birinci derece akrabalarda hastalık öyküsünün bulunması, bireyin hastalığa yakalanma riskini önemli düzeyde artırmaktadır (86). Genom çapında yapılan ilişkilendirme çalışmalarında, bağışıklık sistemiyle ilişkili çok sayıda genin hastalıkla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (87). Bununla birlikte, genetik etkilerin tek başına hastalık gelişimi için yeterli olmadığı; çevresel ve mikrobiyal etkenlerle etkileşerek hastalığı başlattığı düşünülmektedir (88).

Çevresel faktörler, hastalığın ortaya çıkışında önemlidir. Sigara kullanımının ÜK üzerindeki etkisi çelişkilidir. Aktif sigara içiciliği, bazı çalışmalarda ÜK gelişimine karşı koruyucu bir etki gösterirken, sigaranın bırakılması hastalığın ortaya çıkışıyla ilişkilendirilmiştir. Ancak bu etkileşimin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (89).

Beslenme alışkanlıkları da önemli bir risk faktörüdür. Özellikle liften fakir, işlenmiş ve emülsifiye edici katkı maddeleri içeren gıdaların yoğun tüketimi, barsak

mikrobiyotasını olumsuz etkileyerek inflamatuar süreci tetikleyebilirken; bitkisel bazlı beslenmenin koruyucu etkiler sağladığı bildirilmektedir (90).

Antibiyotiklerin erken yaşlarda çok kullanılmaya başlanması, barsak mikrobiyotasında disbiyozise neden olarak mukozal bağışıklık dengesini bozabilir ve bu da ÜK gelişimine etken olabilir (91).

Psikolojik stres, depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik hastalıkların, beyin–barsak ekseni aracılığıyla hastalığın hem başlangıcında hem de tekrarlama dönemlerinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (92).

Çocukluk çağında yapılan apendektomi işleminin de ÜK gelişimini önleyici etkileri olabileceği bildirilmiştir. Bunun aksine, hastalık tanısı sonrası gerçekleştirilen apendektomilerin, hastalığın şiddetini artırabileceği bildirilmiştir (93).

2.3.4 Patofizyoloji

Ülseratif kolitin patofizyolojisinde; gastrointestinal epitel bariyerinin bütünlüğünde bozulma, bağışıklık sisteminin hem doğuştan hem de kazanılmış yanıtlarında düzensizlik, mikrobiyotadaki değişiklikler (disbiyozis) ve genetik yatkınlık gibi çok sayıda etken rol oynar.

Kolon mukozası, yoğun mikrobiyal ve antijenik yükle sürekli temas hâlindedir. Bu ortamda mukozal epitel hücreleri, üzerlerini örten mukus ile etkenlere karşı birincil bariyeri oluşturur. Bu mukus, başta MUC2 olmak üzere salgılanan glikoprotein içerikli müsinlerden oluşur. ÜK'de bu mukus üretimi azalmakta, mukusun içeriğinde bozulmalar olmaktadır. MUC2'nin sülfatlanma ve salgılanma süreçlerindeki bu kusurlar, epitelleri antijenik ve mikrobiyal saldırılara daha açık hâle getirir. Bu durum, epitel geçirgenliğini artırarak lümen içeriğinde bulunan bakteriyel ürünlerin submukozaya ulaşmasına ve immün sistemi uyarmasına neden olur (94).

Kolonik epitel hücrelerinde, antienflamatuvar özellik gösteren peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama (PPAR-γ) ekspresyonu azalmıştır. Bu nükleer reseptör, normal şartlarda bağışıklık yanıtını baskılar. Ancak ÜK'de bu mekanizma çalışmadığı için inflamasyon daha kolay başlar ve daha uzun süre devam eder (95).

Mukozal bariyerin bozulmasıyla birlikte, barsak lümenindeki antijenler subepitelyal dokulara geçer. Bu antijenler, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi antijen sunan hücreler tarafından algılanır. Bu hücreler, antijenleri özellikle Toll-like reseptörler (TLR) aracılığıyla tanıyarak sinyal yollarını aktive eder. Bu süreçte, nükleer faktör kappa-B (NF-κB) gibi transkripsiyon faktörleri aktive olur ve proinflamatuar sitokinlerin sentezi başlar (96). Dendritik hücrelerin aşırı uyarılması, tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α), interlökin-12 (IL-12) ve interlökin-23 (IL-23) gibi birçok proinflamatuar sitokinin salınımına yol açar. Bu sitokinler, Janus kinazlar (JAK) üzerinden sinyal iletimi yaparak lenfosit aktivasyonunu ve çoğalmasını kolaylaştırır. Bu mekanizmalar, ÜK tedavisinde kullanılan biyolojik ajanların (örneğin anti-TNF, anti-IL12/23 antikorları ve JAK inhibitörleri) hedefini oluşturmaktadır (97–100).

Hastalığın ilerleyişinde kazanılmış bağışıklık sistemi de önemlidir. ÜK'de özellikle T yardımcı hücre (Th) alt gruplarının dengesinin bozulduğu bildirilmektedir. Th2 ağırlıklı bağışıklık yanıtı belirgindir ve bu hücrelerden salınan interlökin-13 (IL-13), epitel hücrelerinde apoptozu artırır, sıkı bağlantı proteinlerini zayıflatır ve barsak geçirgenliğini artırır. Böylece mukoza bariyeri bozulur ve inflamasyon derinleşir (101).

Ayrıca inflamasyon esnasında dolaşımdaki nötrofiller, damar endoteli üzerindeki adezyon molekülleri (ör. MadCAM-1) aracılığıyla inflamasyon bölgesine yönlendirilir. Bu moleküller sayesinde lökositler damar dışına çıkıp dokuya göç eder. Bu süreçte α4β7 integrini taşıyan lenfositlerin adezyon molekülleri ile etkileşimi önemli rol oynar ve bu mekanizma, anti-integrin tedavisinin hastalıktaki yerini gösterir (102,103).

Hastalığın genetiğinde Genome-Wide Association Studies (GWAS) sayesinde ÜK ile ilişkili 260'tan fazla duyarlı lokus tanımlanmıştır. Bunların %67'si CH ile ortaktır; bu da İBH'nin ortak yollarla ilerlediğini göstermektedir. ÜK'ye özgü en güçlü sinyaller, Human Leucocyte Antigen (HLA) bölgesinin sınıf II allelleriyle ilgilidir. HLA-DRB1 01:03 alleli, kolon tutulumuyla yakından ilişkilendirilmiştir (104–106).

HLA dışı en belirgin genetik sinyal, adenilat siklaz 7 (ADCY7) genindedir. Bu genin nadir bir varyantı, hastalık riskini artırmaktadır. Ayrıca CDH1 (E-kaderin),

ECM1, HNF4α ve SLC26A3 gibi epitel fonksiyonunu düzenleyen genlerdeki varyasyonlar, epitel hasarına yatkınlığı artıran bir genetik fenotipe işaret eder (107,108).

Ülseratif kolitin patogenezinde çevresel etken olarak mikrobiyota da önemlidir. İnsan barsağında yer alan mikroorganizmalar, bağışıklık sisteminin gelişimi ve barsak homeostazının sağlanmasında kilit rol oynar. ÜK'de mikrobiyotanın yapısı bozulur ve özellikle Firmicutes ve Bacteroides gibi faydalı bakteri türlerinin sayısı azalırken, Enterobacteriaceae gibi potansiyel patojen grupların oranı artar. Bu değişim, bağırsağın savunma sistemini zayıflatmakta ve inflamatuar süreçleri tetiklemektedir. Bazı faydalı bakteriler tarafından üretilen bütirat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin azalması, epitel hücrelerinin enerji ihtiyacını karşılamasını zorlaştırır ve antienflamatuvar etkiyi azaltır. Ancak antibiyotiklerin ÜK üzerindeki sınırlı etkisi, disbiyozisin hastalıkta daha çok ikincil bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (109,110).

2.3.5 Klinik

Ülseratif kolit, rektumdan başlayarak proksimale doğru ilerleyen, kolon mukozasını tutan, kronik ve alevlenmelerle seyreden bir İBH'dir. Klinik, alevlenme ve remisyon dönemlerinden oluşur.

Ülseratif kolitin kliniğinde en önemli ayırt edici bulgu rektal kanamadır. Bu bulgu, hastaların büyük bir kısmında gözlenir. İnflamasyonun şiddetine bağlı olarak ishal; dışkı karakteri ve defekasyon frekansında değişiklik, gece dışkılama isteği, tenesmus, batın sol alt bölgede kramp tarzı ağrı gözlenebilir. Karakteristik olarak bu ağrı, defekasyon sonrası azalır (111). Hastalığın sadece rektumu tutan proktit formunda ise ishal dışında kabızlık da görülebilir. Bu, genellikle ÜK tanısı konulurken göz ardı edilebilir. Bu nedenle tüm dışkılama alışkanlıklarındaki değişikliklere dikkat edilmelidir (112).

Ülseratif kolit, diğer İBH'lerde olduğu gibi gastrointestinal sistem dışını da etkileyebilmektedir. Hastaların yaklaşık %20–25'inde gastrointestinal sistem dışı semptomlar gelişir. Bunlar arasında periferik artrit, aksiyel artropati, aftöz stomatit,

üveit, eritema nodozum, piyoderma gangrenozum ve primer sklerozan kolanjit yer alır. En sık görülen tablo periferik artropatidir (113).

Hastaların bir kısmı, hastalık başlangıcında veya takip sürecinde akut şiddetli ÜK ile hastaneye başvurur. Bu tablo, günde altı veya daha fazla kanlı dışkılama ile sistemik inflamasyon bulgularının da eşlik ettiği durumdur. Bu hastalarda taşikardi, ateş, anemi ve akut faz reaktanlarında yükselme gibi sistemik bulgular görülür. Bu duruma hızlı bir şekilde müdahale edilmesi gerekir. Aksi takdirde komplikasyon gelişme riski yüksektir (114).

Ülseratif kolit genellikle yavaş ve gürültüsüz bir şekilde başlar. Bulgular haftalar boyunca devam edebilir. Bir aydan uzun süredir özellikle kanlı dışkılama şikayetleri olan hastalarda ÜK akla gelmelidir. Ancak bu bulgular enfeksiyöz etkenlerle karışabileceği için, enfeksiyonların ekarte edilmesi önemlidir. Bu nedenle, enfeksiyöz etkenler (Campylobacter, Salmonella, Shigella, Yersinia, E. coli) ve enterotoksin üreten patojenler (Clostridium difficile) araştırılmalı; bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde Sitomegalovirüs (CMV) de ayırıcı tanıda yer almalıdır (115).

2.3.6 Tanı

Ülseratif kolitte, klinik olarak başvuran hastada ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneden sonra tanı amaçlı laboratuvar, invaziv yöntemler ve gerekli durumlarda görüntüleme yöntemleri kullanılır (116).

Ülseratif kolitte sıklıkla anemi, trombositoz ve hipoalbüminemiye rastlanır. Demir eksikliği veya kronik hastalık anemisi, mukozal ülserler ve kan kaybına bağlı olarak gelişebilir. Hipoalbüminemi, sistemik inflamasyonun ve prognozun kötüleştiğinin bir göstergesidir. CRP ve ESR, aktif inflamasyonu yansıtabilir. Ancak özellikle hafif hastalıkta bu belirteçlerin normal kalabilmektedir. CRP'nin duyarlılığı sınırlı olsa da özgüllüğü yüksektir (117,118).

Bu hastalarda fekal belirteçler de kullanılabilir. Özellikle fekal kalprotektin, inflamasyonun bir göstergesidir. Endoskopi ile benzer korelasyon gösterir ve İBS ile ayrımında önemlidir (119).

İnvaziv yöntemlerden ileokolonoskopi, ÜK'de altın standarttır. Endoskopide, lezyonun rektumdan başlayarak devamlı şekilde kolona doğru yayılması tipiktir. Hafif

hastalıkta eritem, damar görünümünün kaybolması ve granüler yapı gözlenirken; ağır hastalıkta ülserasyon, spontan kanama ve mukozal kırılganlık görülebilir (120). Alevli hastalıkta tam kolonoskopi yerine rektosigmoidoskopi tercih edilebilir ve mutlaka tercihen normal görünümlü alanlardan biyopsi alınmalıdır (121).

Patolojik inceleme, özellikle CH ayrımında önemlidir. ÜK'de inflamasyon mukoza ile sınırlı ve devamlı iken, CH'de transmural inflamasyon ve atlamalı lezyonlar mevcuttur. Hastalık alevlenmesinde kript epitelinde nötrofil infiltrasyonu ve kript apseleri, kronik inflamasyonda ise kript yapısında bozulma, plazmasitoz ve lamina propriada hücresel artış gözlenir. Paneth hücre metaplazisi, sol kolonda kronik inflamasyon göstergesi olarak değerlendirilebilir. Histolojik aktivitenin değerlendirilmesinde Geboes skoru ve Nancy Histolojik İndeksi kullanılabilir (122–124).

İnvaziv işlemlerin yapılamadığı ve komplikasyon şüphesinin olduğu durumlarda görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır. Ayakta direkt batın grafisi, toksik megakolon şüphesi olan hastalarda kolon dilatasyonunun değerlendirilmesi için kullanılabilir. Transvers kolonda kolon çapı ≥ 5,5 cm toksik megakolon lehine değerlendirilir (125). BT, komplikasyon ve inflamasyonu değerlendirmede son derece hızlı ve yaygın kullanılan bir tetkiktir. BT'de kolon duvar kalınlaşması, kontrast tutulumu, mezenterik yağ dokusunda inflamasyon değerlendirilebilir. MR, radyasyon içermemesi nedeniyle genç hastalarda veya tekrar tetkik edilmesi gereken olgularda tercih edilebilir (126).

Hastalık yönetiminde, aktivasyonun doğru şekilde belirlenmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesi için çeşitli klinik, endoskopik ve histopatolojik skorlama sistemleri mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılanlardan biri MAYO skorlamasıdır. Bu skor, dört parametre üzerinden hesaplanır: defekasyon sıklığı, rektal kanama, endoskopik bulgular ve hekimin genel değerlendirmesi. Hem klinik hem de endoskopik verileri içerdiği için geniş bir değerlendirme olanağı sağlar (127).

Akut şiddetli Ülseratif kolitte (ASÜK) genellikle Lichtiger skoru tercih edilir. Bu skor sekiz bölümden oluşur: dışkılama sayısı, dışkıda kan, fekal inkontinans, karın ağrısı, ateş, gece dışkılaması, genel sağlık durumu ve diyare önleyici ilaç ihiyacı Skorun ≥10 olması, ASÜK tanısında anlamlıdır (128).

Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) skoru; dışkılama sıklığı, kanama, dışkılama aciliyeti, genel sağlık durumu ve ekstraintestinal semptomları kapsar. Kolay uygulanabilirliği nedeniyle klinik kullanımda sık tercih edilmektedir (129).

Truelove ve Witts sınıflaması, Ülseratif kolit şiddetini hafif, orta ve ağır olarak sınıflandıran klasik bir sistemdir. Hafif hastalıkta günde dörtten az kanlı dışkılama ve sistemik belirti yokken; şiddetli hastalıkta günde ≥6 kanlı dışkılama ile birlikte taşikardi, anemi, ateş gibi sistemik bulgular gözlenir. Fulminan hastalıkta dışkılama sayısı 10'u geçer ve komplikasyon riski artar (130).

Endoskopik sınıflama olarak genellikle Mayo Endoskopik Alt Skoru (MES) ve Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) kullanılır. MES, tedavi hedeflerini belirlemede önemliyken, UCEIS daha hassas değerlendirme sağlar (127,131).

Histopatolojik sınıflama için Geboes skoru ve Nancy Histolojik İndeksi kullanılmaktadır (124,132).

Hastalığın yayılım derecesi konusunda ise Montreal sınıflaması kullanılır. Bu sınıflama, hastalığı proktitten pankolite kadar evrelendirerek tedavi planlamasında yol göstericidir (133).

2.3.7 Tedavi

Ülseratif kolitte tedavi hedefi; kliniğin kontrol altına alınması, endoskopik remisyonun sağlanması, histopatolojik iyileşme ve cerrahi ihtiyacın en aza indirilmesidir. Tedavi yönetiminde hafif hastalıktan ağır hastalığa kadar birçok tedavi protokolü uygulanır (134).

Hafif-orta şiddetli hastalıkta kullanılacak ilk tedavi 5-ASA'dır ve genellikle mesalazin tercih edilir. Etkisi, hastalığın yerine göre değişmektedir. Proktitte rektal mesalazin, oral mesalazine göre daha etkilidir; sol kolit veya yaygın kolit durumlarında ise oral ve rektal tedavinin birlikte kullanılması daha etkilidir (135,136).

Topikal steroid tedavisi, mesalazin yanıtının yetersiz olduğu durumlarda önerilir. Genellikle beklometazon veya budesonid kullanılır. İdame tedavi olarak oral

mesalazin ile devam edilmesi önerilir (137). Eğer hastalığın tekrarlama riski yüksekse, oral ve topikal mesalazin birlikte kullanılabilir (138).

Orta-ağır hastalıkta, sistemik kortikosteroidler, atağın baskılanması amacıyla kısa süreli olarak kullanılır ve doz kademeli olarak azaltılır. Steroid tedavisine yanıt alınamayan ya da steroide bağımlı hale gelen hastalarda daha ileri tedavi seçenekleri değerlendirilir (139,140).

Steroid bağımlılığı, steroidin azaltılarak kesilmesi veya tedavi sonrası 3 ay içinde atakların tekrarlaması olarak tanımlanır (141). Bu durumda ilk olarak tedaviye tiopürinler (azatiyoprin, 6-merkaptopurin) eklenir (142). Tiopürin tedavisi yetersiz kalırsa, anti-TNF başlanılmalıdır.

Anti-TNF ajanları (infliksimab, adalimumab, golimumab), hem indüksiyon hem de idame tedavide kullanılır (143). Bu ajanların tiopürinlerle kombinasyonu, monoterapiye göre daha etkilidir (144).

Anti-TNF tedavisine yanıtsız hastalarda, anti-IL-12/23 ajanı olan ustekinumab kullanılabilir (145). Anti-TNF tedavisine karşı antikor gelişimi görülebilir; bu durumda sınıf değişikliği değerlendirilmelidir (146).

Barsak selektivitesi nedeniyle anti-integrin tedavisi (vedolizumab) daha güvenlidir ve bazı çalışmalarda adalimumab ile karşılaştırıldığında daha etkili bulunmuştur (147).

Bu tedavilerin dışında, JAK inhibitörleri (tofasitinib, upadasitinib, filgotinib), oral yolla alınmaları ve hızlı etki göstermeleri nedeniyle dikkat çekmektedir. Ancak, tromboemboli, kardiyovasküler hastalık ve malignite riski nedeniyle; 65 yaş üstü, sigara kullanan ya da komorbiditesi olan bireylerde kullanımı önerilmemektedir (148–150).

ASÜK, acil müdahale gerektiren ve günde altıdan fazla kanlı dışkılama ile sistemik inflamasyonun eşlik ettiği klinik bir tablodur. Bu hastalarda hastaneye yatış gereklidir. İlk aşamada intravenöz kortikosteroid başlanır. Üçüncü günde yanıt alınmazsa anti-TNF veya siklosporin tedavisine geçilir. Bu tedavilere yanıt alınmazsa, dördüncü ile yedinci günler arasında cerrahi tedavi seçeneği düşünülmelidir. (151,152).

Cerrahi tedavi, medikal tedaviye yanıt alınamayan, ilaç intoleransı gelişen, komplikasyon, kanser veya prekanseröz durumların ortaya çıktığı hastalarda tercih edilir (153).

2.4 SARKOPENİ

2.4.1 Tanım

Sarkopeni, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen, ilerleyici ve yaygın bir iskelet kası hastalığı olup; kas kuvveti, kas kütlesi ve fiziksel performansta azalma ile karakterizedir (154).

2.4.2 Epidemiyoloji

Sarkopeni, eskiden sadece yaşlılık hastalığı olarak değerlendirilirken; günümüzde yaşam boyu süren bir kas hastalığı olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar, sarkopeninin genç yaşlarda da başlayabileceğini ve yaş ilerledikçe derinleşebileceğini göstermiştir. Bu nedenle sarkopeni, tüm yaş gruplarını etkileyebilen, zaman içinde kas kuvveti, kas kütlesi ve fiziksel performansta azalmaya neden olan bir hastalık olarak kabul edilmiştir (154).

Epidemiyolojik çalışmalar, yaşla birlikte kas kütlesi ve gücünde azalmalar olduğunu göstermiştir. Bu sürecin kadın ve erkeklerde farklı hızlarda ilerlediği ve bireyin doğumdaki vücut ağırlığının yaşam boyu kas gücü üzerinde etkili olabileceği bildirilmiştir (155,156).

Sarkopeni prevalansı, kullanılan tanı yöntemlerine göre farklılık göstermektedir. Yaşlı bireylerde yaklaşık %10 olarak bildirilen prevalans, ileri yaş gruplarında artmakta; huzurevinde kalan veya yeni hastaneye yatmış bireylerde ise bu oran %50'lere yaklaşmaktadır (157,158).

2.4.3 Etiyoloji

Hastalık, primer (yaşla ilişkili) ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer sarkopeni; sarkopeni yapacak bir hastalık olmaksızın yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak ortaya çıkar. Yaş ilerledikçe kas liflerinde küçülme, motor ünite sayısında azalma, nöromüsküler ileti bozuklukları, hormonal değişiklikler, mitokondriyal

disfonksiyon ve oksidatif stres gibi fizyolojik süreçler kas yapısını ve fonksiyonunu negatif yönde etkiler (159).

Sekonder sarkopeni, yaşlanmaya bağlı olmadan bir nedene bağlı gelişen sarkopenidir. Bunlar; var olan hastalığa, fiziksel aktivite azlığına veya yetersiz beslenmeye bağlı olarak oluşabilir. Hastalığa bağlı sarkopeni, kronik sistemik hastalıkların inflamatuar yanıtına bağlı olarak kas protein yıkımına bağlı gelişir. Bu kronik hastalıklarda aynı zamanda iştahsızlık, düşük fiziksel aktivite ve malabsorbsiyon sarkopeni gelişimine katkı sağlar (160). Düşük fiziksel aktivite, kas protein sentezini azaltarak kaslarda atrofiye neden olur. Uzun süreli immobilizasyon durumlarında bu durum daha çok belirgindir (159). Yetersiz beslenme de sarkopeni etkenlerindendir. Yetersiz enerji ve protein alımı, anoreksi, malabsorbsiyon durumlarında kas protein sentezi azalırken kas protein yıkımı artarak sarkopeniye neden olabilmektedir (161).

Sarkopeniye katkı sağlayan başka faktörler de mevcuttur. Hormonal dengenin bozulması, özellikle testosteron, östrojen, büyüme hormonu, insülin-like growth factor-1 (IGF-1), kortizol gibi hormonlardaki dengesizlikler kas yapımını azaltır. Kronik inflamasyonda TNF-α, IL-6 gibi sitokinlerin salgılanması hem kas protein yıkımını artırır hem de iştahsızlık yaparak sarkopeniye katkı sağlar. Oksidatif stres, serbest radikallerin kas liflerine zarar vermesi ile etki eder. Motor nöron kaybı ve nöromüsküler iletim bozukluğu, kas kullanımını azaltarak kas gücünde azalmaya, ilerleyen dönemlerde atrofiye neden olur (162–164).

2.4.4 Tanı

Hastalarda sarkopeni değerlendirilirken öncelikle tarama amaçlı SARC-F testi kullanılır. Bu test 5 sorudan oluşmuş olup toplam puan 10'dur. 4 puan üstü, sarkopeni açısından ileri değerlendirme gerektirir. Hastalarda klinik şüphe varlığında bu test yapılmadan hasta sarkopeni açısından değerlendirilebilir (165).

Sarkopeni; olası sarkopeni, kesin sarkopeni, şiddetli sarkopeni olarak değerlendirilir. Kas gücü kaybı olan bireyler olası sarkopeni kabul edildikten sonra, kas kütlesi ve kas niteliği ölçümleriyle kesin tanı konur. Sarkopeni şiddeti, fiziksel performansa bakarak değerlendirilir.

Olası sarkopeni; el kavrama kuvveti ve 5 kere otur kalk testi ile değerlendirilir. El kavrama kuvvetinde erkeklerde 27 kg, kadınlarda 16 kg altı, 5 kere otur kalk testinde ise 15 saniyenin üstü olası sarkopeni olarak değerlendirilir. Olası sarkopeni kabul edilen bireylerde, sarkopeni kesinliği için kas kütlesi veya kas niteliği değerlendirilir.

Kas kütlesi, Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), Biyoelektrik empedans analizi (BIA) ile ölçülebilir. Apendiküler iskelet kas kütlesinin (ASM) kilogram cinsinden kütlesi, bireyin boyunun karesine bölünerek Apendiküler iskelet kas kütlesi indeksi (ASMİ) bulunur. Erkeklerde ASMİ <7,0 kg/m², kadınlarda <5,5 kg/m² olan olası sarkopenik bireyler, kesin sarkopeni tanısı alır.

Kas niteliği için MR, BT ve US'den de yararlanılır. Bu tetkikler genellikle araştırma amaçlı kullanılır.

Kesin sarkopeni tanısı almış hastalarda hastalığın şiddeti; yürüme hızı, Short Physical Performance Battery (SPPB), zamanlı kalk ve yürü testi (TUG), 400 metre yürüme testi ile değerlendirilir. Yürüme hızının <0,8 m/sn olması, SPPB testinin 8 puandan az olması, TUG testinin 20 saniyeden fazla sürmesi, 400 metre yürünme süresinin 6 dakikadan fazla olması şiddetli sarkopeni tanısı koydurur. Bu testlerden bir tanesinin pozitif olması yeterlidir (166).

2.4.5 Tedavi

Sarkopeni tedavisinde öncelikli olarak uygulanması gereken, hastanın fiziksel aktivitesinin artırılarak direnç egzersizleri yaptırılmasıdır. Günlük diyette protein alımının 1.0–1.2 g/kg/gün, yaşlı bireylerde ise 1.2–1.5 g/kg/gün olması önerilmektedir. Günümüzde sarkopeni için spesifik olarak onaylanmış medikal bir tedavi bulunmamaktadır (167).

2.5 PROGNOSTİK NÜTRİSYONEL İNDEKS

Prognostik Nütrisyonel İndeks, kişilerin nütrisyonunu ve immün sistem fonksiyonlarını değerlendirme amacıyla geliştirilen bir skorlama sistemidir. İlk olarak Onodera ve arkadaşları tarafından, gastrointestinal sistem maligniteleri olan hastalarda postoperatif komplikasyon riskini öngörmek amacıyla tanımlanmıştır (168). Çalışmalar, skorlamanın artmış mortalite, uzamış hastane yatışı ve daha yüksek komplikasyon oranı ile anlamlı sonuçlar verdiğini göstermiştir. Skorlamanın anlamlı

sonuç vermesi; günümüzde malignite, kronik inflamatuar hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklarda da kullanılmasını desteklemiştir. (169–171).

Prognostik Nütrisyonel İndeks = (10 × serum albümin düzeyi (g/dL)) + (0.005 × total lenfosit sayısı (/mm³)) formülü ile hesaplanır. Klinik uygulamada PNİ> 45 iyi beslenme durumu, PNİ=40–45 arası orta riskli, PNİ <40 ise malnütrisyon ve kötü prognoz olarak değerlendirilmiştir (168).

2.6 KIRILGANLIK

Kırılganlık, özellikle yaşlılarda birçok fizyolojik sistemde fonksiyon kaybı ile karakterize edilen, stres etkenlerine karşı artmış duyarlılık durumu olarak tanımlanır.

Bu işlev kaybı ve stres etkenlerine karşı duyarlılığın artması; düşme, hastane yatışı ve mortalite gibi durumların riskini belirgin bir şekilde artırır. Kırılganlık dinamik bir süreçtir. Kişiler zaman içerisinde kırılganlığın farklı şiddetlerini gösterebilir.

Kırılganlığın etiyoloji ve risk faktörlerinde çoklu komorbidite, obezite, malnütrisyon, depresif belirtiler, sedanter yaşam, düşük protein alımı, sigara ve alkol kullanımı, kronik inflamasyon, hormonal değişiklikler, mikronutrient eksiklikleri, ileri yaş, kadın cinsiyet ve yalnız yaşama vardır (172).

Kırılganlığın değerlendirilmesinde iki ana yaklaşım mevcuttur. İlki, Fried ve arkadaşlarının tanımladığı fiziksel fenotip modelidir. Bu modelde istemsiz kilo kaybı, el kavrama gücünde zayıflık, yavaş yürüme hızı, fiziksel aktivitenin azalması ve yorgun hissetme olmak üzere beş kriter bulunur. Bu kriterlerden 3 ve daha fazlası varsa kırılganlık, 1-2 tanesi mevcutsa kırılganlık öncesi durumu gösterir. İkinci yaklaşım ise Rockwood ve Mitnitski'nin geliştirdiği Kırılganlık İndeksi'dir. Bu indeks, kişinin birikmiş sağlık defisitlerini skorlayarak değerlendirir. Skor arttıkça kırılganlık şiddeti artar.

Bunlara ek olarak, klinik uygulamada Edmonton Frailty Scale, Clinical Frailty Scale, FRAIL ölçeği, SPPB ve Elektronik Kırılganlık İndeksi (eFI) gibi pratik değerlendirme araçları kullanılabilir (173).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, kesitsel bir çalışma olup Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 28.08.2024 tarih ve 128 sayılı kararı ile onaylanmıştır (Ek-1).

Bu çalışma, 15 Eylül 2024 tarihi ile 15 Ağustos 2025 tarihi arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Gastroenteroloji ve İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran 50 ÜK ve 41 CH olmak üzere toplam 91 İBH tanılı birey ve 52 sağlıklı gönüllü ile yürütülmüştür. Uygulanacak işlemler hastalara ayrıntılı olarak anlatılmış ve yazılı aydınlatılmış onam belgeleri alınmıştır.

3.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

a. 18–65 yaş arasında olan,
b. Crohn hastalığı tanısı veya Ülseratif kolit tanısı olan,
c. Kognitif fonksiyon bozukluğu olmayan,
d. Klinik takip verileri mevcut olan hastalar çalışmaya dahil edilecektir.

3.2 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

a. Gebe ve emziren kadınlar,
b. Aktif malignite tanısı olanlar,
c. Otoimmün veya otoinflamatuar hastalığı olanlar,
d. Kas gücünü etkileyecek tirotoksikoz, Cushing hastalığı/sendromu vb. hastalığı olanlar,
e. Kronik veya aktif enfeksiyonu olanlar,
f. Son 1 yıl içinde kardiyovasküler veya serebrovasküler olay geçirenler,
g. Son 3 ay içinde hastane yatış öyküsü olanlar,
h. İleri karaciğer hastalığı olanlar,
i. Son dönem böbrek yetersizliği olan ya da diyaliz tedavisi görenler,
j. Organ nakli yapılanlar,
k. Fiziksel engeli bulunanlar,
l. Dosya verileri eksik olan hastalar,
m. Kalp pili ve vücudunda herhangi bir metal implant, protez veya çıkarılamayan yabancı cisim bulunanlar,

n. İBH nedeniyle cerrahi operasyon geçirenler.

3.3 Yöntem

Katılımcılara, European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2)'nin tanımladığı sarkopeni tanı kriterlerine uygun anket, test ve ölçümler yapıldı. SARC-F anketi ile sarkopeni açısından tarama yapıldı. Jamar el dinamometresi ile el kavrama gücü 3 kere ölçüldü ve en yüksek değer not edildi. 5 Kez Otur Kalk Testi ile alt ekstremite kas gücü değerlendirildi.

Vücut bileşenleri, özellikle kas ve yağ kütlesi analizleri, Tanita MC-580 BIA ile ölçüldü ve bilgisayar ortamında çıktısı alındı. Fiziksel performans ise 4 Metre Yürüme Hızı Testi ve TUG ile değerlendirildi.

Bu verilere göre katılımcılar; olası sarkopeni, kesin sarkopeni ve şiddetli sarkopeni açısından değerlendirildi.

Katılımcıların poliklinik dosya kayıtlarından yararlanılarak ve katılımcılara sorularak demografik verileri, ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçları kaydedildi.

Katılımcıların takibi sürecindeki verileri, poliklinik takip dosyalarından son 6 ay içerisindeki geçmişe yönelik olarak; hemogram, kreatinin, kalsiyum, fosfor, albümin, 25-OH D vitamini, üre, demir, ferritin, demir bağlama kapasitesi, total protein, folik asit, vitamin B12, CRP, AST, ALT, ALP, GGT, AST/ALT, TSH ve sT4 değerleri takip formuna kaydedildi. Hasta ve kontrol grupları bu açıdan da karşılaştırıldı.

Mezura ile kol, bel, kalça, uyluk ve baldır çevreleri ölçüldü. Stadiometre ile boy ölçümleri yapıldı. Sarkopeni, kırılganlık ve malnütrisyon arasındaki bulunan bağlantı nedeniyle Mini Nütrisyonel Analiz (MNA) ve FRAIL kırılganlık anketleri uygulandı. İBH olan hastaların kullanmış olduğu tedaviler not edilerek, kullanmış oldukları tedaviye göre; mesalazin kullananlar, mesalazin ve azatiyoprin kullananlar, biyolojik ajan kullananlar olarak da alt gruba ayrıldı. Tüm veriler hasta takip formuna kaydedildi. İBH olan ve olmayan hastaların sarkopeni açısından yapılan anket, test ve ölçümleri ve PNI değerleri kesitsel olarak karşılaştırıldı.

3.4 İstatistiksel Yöntem

Tüm istatistiksel analizler R yazılımının RStudio arayüzü kullanılarak gerçekleştirilmiştir (R versiyon 4.x). Veri temizleme, dönüştürme ve özetleme işlemleri için temel dplyr, tidyr ve readr paketlerinden yararlanılmıştır. Grafiklerin oluşturulmasında ggplot2 ve pROC paketleri kullanılmıştır.

Sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ve QQ plot ile değerlendirilmiş; parametrik varsayımları sağlamayan veriler medyan (interkartil aralık) ile raporlanmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ayrıca ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmalarda:

İkili grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi (wilcox.test fonksiyonu) uygulanmıştır.

Üç ve daha fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi (kruskal.test fonksiyonu) kullanılmış, anlamlı bulunan değişkenlerde Dunn testi (FSA paketi) ile post-hoc ikili karşılaştırmalar yapılmıştır.

Kategorik değişkenler için Ki-kare testi (Chisq. Test) veya hücre beklenen sıklığı <5 ise Fisher'in kesin testi (Fisher. Test) tercih edilmiştir.

Sarkopeni varlığıyla ilişkili değişkenleri belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi gerçekleştirilmiş, model kurulumunda glm fonksiyonu (family = binomial) kullanılmıştır. Bağımsız değişkenler, univaryant analizde p <0,10 sınırına göre seçilmiştir. Sonuçlar odds ratio (OR), %95 güven aralıkları ve Wald p-değerleri ile sunulmuştur. Tahmin performansını değerlendirmek üzere ROC eğrileri oluşturulmuş (pROC:roc) ve AUC değerleri hesaplanmıştır.

ROC analizinde:

Tek değişkenli testlerin AUC değerleri ayrı ayrı raporlanmış, eğriler görsel olarak karşılaştırılmıştır.

AUC'nin doğruluğu bootstrap yöntemiyle test edilmiştir (1000 tekrar, boot paketi), %95 güven aralıkları elde edilmiştir.

Multivaryant modelin diskriminatif gücü ayrıca ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) ile değerlendirilmiştir.

Model kalibrasyonu için Hosmer-Lemeshow uyum testi uygulanmış (ResourceSelection:Hoslem.test), p>0,05 değeri iyi uyum göstergesi olarak yorumlanmıştır.

Tüm analizlerde iki kuyruklu p <0,05 değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmamızda 50 ÜK ve 41 CH olan hasta olmak üzere toplam 91 İBH tanılı birey ve 52 sağlıklı gönüllü ile kesitsel olarak karşılaştırma yapıldı.

Yaş dağılımı incelendiğinde, İBH grubunun yaş medyanı 40.00 (28.50–50.00) yıl, kontrol grubunun ise 41.00 (30.00–46.25) yıl olarak saptanmıştır (p=0.9464). Cinsiyet dağılımı açısından İBH grubundaki bireylerin %44'ü kadın iken, kontrol grubunda bu oran %50 olarak bulunmuştur (p=0.4921) (Tablo 1).

Tablo 1: İnflamatuar Barsak Hastalığı Olan Katılımcılar ve Kontroller Arasında Demografik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Değişken		İBH Grubu	Kontrol Grubu	P-değeri
Yaş		40.00 (28.50-50.00)	41.00 (30.00-46.25)	0.9464
Cinsiyet	Erkek	51 (%56)	26 (%50)	0.4921
	Kadın	40 (%44)	26 (%50)	
CH olan hasta		41 (%45)	0	<0.0001
ÜK olan hasta		50 (%55)	0	<0.0001
İBH süresi (Ay)		36.00(24.00-120.00)	0	0
Toplam Atak sayısı		3.00(1.00-7.50)	0	0
Hastaneye yatış sayısı		0:44(%48), 1:28(%31), 2:10(%11), 3:8(%9), 4:1(%1)	0	1
İlaç	Mesalazin	68 (%75)	0	1
	Tiopürinler	37 (%41)	0	1
	Biyolojik Ajan	44 (%48)	0	1

Laboratuvar bulgularına göre; albümin düzeyi İBH grubunda 45.00 (42.00–47.00) g/L, kontrol grubunda ise 46.00 (45.00–48.00) g/L olarak tespit edilmiştir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.0021). Lenfosit sayısı İBH grubunda 2.04 (1.54–2.47) $x10^3/\mu L$, kontrol grubunda ise 2.45 (2.17–2.81) $x10^3/\mu L$ olarak ölçülmüş olup, bu fark da anlamlı bulunmuştur (p=0.0088).

Prognostik Nütrisyonel İndeks kullanılarak yapılan değerlendirmede, malnütrisyon İBH grubunda 12 kişide (%13), kontrol grubunda ise yalnızca 1 kişide (%2) saptanmıştır (p=0.0314). CRP düzeyi İBH grubunda 3.10 (1.35–7.85), kontrol grubunda ise 1.10 (0.60–2.45) olarak belirlenmiş ve aradaki fark anlamlıdır (p<0.0001). Demir düzeyi İBH grubunda 66.35 ± 29.71 µg/dL, kontrol grubunda ise

92.13 ± 37.44 µg/dL olarak tespit edilmiş; bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.0001). Ferritin düzeyleri açısından ise İBH grubunda 43.50 (20.75–78.75), kontrol grubunda 61.50 (30.75–90.75) olarak ölçülmüş olup, fark anlamlılık sınırında değerlendirilmiştir (p=0.0891) (Tablo 2).

Tablo 2: İnflamatuar Barsak Hastalığı Olan Katılımcılar ve Kontroller Arasında Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Değişken	İBH Grubu	Kontrol Grubu	P-değeri
Albümin g/L	45.00 (42.00-47.00)	46.00 (45.00-48.00)	0.0021
Lenfosit /mm3	2.07 (1.54-2.67)	2.45 (1.92-2.76)	0.0474
PNİ	55.52 ± 4.91	57.91 ± 3.83	0.0032
PNİ'e göre malnütrisyon	12 (%13)	1 (%2)	0.0314
WBC	7.49 (6.45-9.19)	7.09 (6.37-8.25)	0.2956
Nötrofil	4.49(3.59-5.42)	3.94(3.15-5.35)	0.0792
HGB	13.50 (12.50-14.88)	14.05 (12.95-14.90)	0.1074
HCT	41.12 ± 4.39	41.32 ± 4.13	0.7992
MCV	85.90 (81.85-88.25)	85.65 (82.53-88.43	0.7476
CRP	3.10 (1.35-7.85)	1.10 (0.60-2.45)	<0.0001
Demir	66.35 ± 29.71	92.13 ± 37.44	<0.0001
Ferritin	43.50 (20.75-78.75)	61.50 (30.75-90.75)	0.0891
TDBK	358.00 (330.50-393.50)	348.50 (322.00-372.25)	0.1402
Total protein	74.75 ± 4.87	73.10 ± 4.05	0.1111
Sedimantasyon	20.50 (8.50-33.00)	0	0
B12	293.00 (222.00-378.50)	322.00 (254.00-404.50)	0.2142
Folat	5.66 (3.92-7.34)	6.36 (4.75-9.01)	0.2071
25-oh vitamin d	17.00 (9.75-20.00)	20.00 (14.00-26.25)	0.1100
Üre	25.70 (19.90-29.00)	25.75 (21.03-29.52)	0.7228
Kreatinin	0.78 (0.62-0.91)	0.80 (0.66-0.92)	0.3703
GFR	107.50 (99.00-119.00)	107.50 (90.00-114.00)	0.1891
AST	16.00 (13.00-20.75)	17.00 (13.75-22.25)	0.2337
ALT	13.50 (10.25-23.00)	16.00 (12.00-22.50)	0.1531
ALP	73.00 (64.00-84.25)	67.00 (57.00-81.00)	0.0795
AST/ALT	1.11 (0.86-1.44)	1.05 (0.90-1.25)	0.4736
GGT	16.50 (11.00-28.25)	16.50 (10.00-25.25)	0.4048
TSH	1.54 (0.96-2.07)	1.57 (0.98-2.54)	0.6084
sT4	1.21 (1.13-1.34)	1.19 (1.12-1.31)	0.4514

Fiziksel performans testlerinden 5 tekrarlı otur-kalk testi sonuçları İBH grubunda 12.38 (9.95–14.74) saniye, kontrol grubunda ise 10.96 (8.91–12.57) saniye olarak bulunmuştur (p=0.0010). Dört metre yürüme testi süreleri İBH grubunda 3.57 (3.11–4.00) saniye, kontrol grubunda 3.01 (2.71–3.36) saniye olarak ölçülmüş ve fark

anlamlı bulunmuştur ($p<0.0001$). TUG sonuçları İBH grubunda 7.76 (6.91–9.29) saniye, kontrol grubunda ise 6.38 (5.91–7.12) saniye olarak belirlenmiştir ($p<0.0001$).

Mini Nütrisyonel Analiz sonuçlarına göre İBH grubundaki bireylerin %51'i malnütrisyon açısından normal, %45'i risk altında, %3'ü ise malnütrisyonlu olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubundaki bireylerin tamamı (%100) malnütrisyon açısından normal olarak saptanmıştır ($p<0.0001$).

FRAİL ölçeği ile yapılan kırılganlık değerlendirmesinde İBH grubundaki bireylerin %35'i normal, %53'ü pre-FRAİL, %11'i ise FRAİL olarak sınıflandırılmıştır. Buna karşın kontrol grubundaki tüm bireyler (%100) normal olarak değerlendirilmiştir ($p<0.0001$).

Olası sarkopeni varlığı açısından yapılan değerlendirmede, İBH grubunda 27 bireyde (%30) olası sarkopeni saptanırken, kontrol grubunda bu durum hiçbir bireyde görülmemiştir (%0) ($p<0.0001$) (Tablo 3).

Tablo 3: İnflamatuar Barsak Hastalığı Olan Katılımcılar ve Kontroller Arasında Klinik ve Vücut Kompozisyonu Parametrelerinin Karşılaştırılması

Değişken		İBH Grubu	Kontrol Grubu	P-değeri
Kol çevresi sağ(cm)		26.00 (24.00-28.00)	27.00 (25.00-29.25)	0.0096
Kol çevresi sol(cm)		26.00 (24.00-28.00)	27.00 (25.00-29.25)	0.0104
Bel çevresi (cm)		87.31 ± 14.19	81.88 ± 10.09	0.0165
Kalça çevresi(cm)		98.00 (91.00-105.00)	98.50 (94.00-100.00)	0.6105
Uyluk çevresi sağ(cm)		43.00 (40.00-45.50)	43.00 (40.00-46.00)	0.3956
Uyluk çevresi sol(cm)		43.00 (40.00-46.00)	43.50 (40.00-46.00)	0.2275
Baldır çevresi sağ(cm)		35.00 (32.00-37.00)	34.00 (32.75-37.25)	0.8645
Baldır çevresi sol(cm)		34.00 (32.00-37.00)	34.00 (32.75-37.25)	0.6979
Kavrama kuvveti en yüksek		32.00 (22.00-40.50)	31.00 (26.00-44.25)	0.1355
5 tekrarlı otur kalk test		12.38 (9.95-14.74)	10.96 (8.91-12.57)	0.0010
4 m yürüme testi		3.57 (3.11-4.00)	3.01 (2.71-3.36)	<0.0001
TUG		7.76 (6.91-9.29)	6.38 (5.91-7.12)	<0.0001
SARC-F 4 puan üstü		5 (%5)	0	0.1588
MNA puanı		24.00 (21.50-26.50)	29.00 (27.50-30.00)	<0.0001
MNA	Malnütrisyonlu	3 (%3)	0	<0.0001
	Malnütrisyon riskli	41 (%45)	0	
	Malnütrisyon yok	47 (%52)	52 (%100)	
FRAİL	Normal	32 (%35)	52 (%100)	<0.0001
	Pre-FRAİL	49 (%54)	0	
	FRAİL	10 (%11)	0	
Boy(cm)		169.41 ± 8.56	167.60 ± 10.65	0.2684
Kilo (kg)		69.40 (60.00-81.15)	71.10 (62.67-81.20)	0.6087
BMİ		25.03 ± 5.19	25.77 ± 3.20	0.3529
ASMİ		7.32 (6.74-8.67)	7.75 (6.90-9.15)	0.3570
ASM		21.10 (18.25-26.05)	20.50 (17.60-27.20)	0.9114
Yağsız kütle (kg)		52.00 (47.00-61.05)	52.70 (45.55-64.45)	0.8915
Kas (kg)		49.30 (44.60-58.00)	50.00 (43.22-61.25)	0.8915
Yağ (kg)		17.60 (12.00-22.98)	17.69 (15.65-20.58)	0.5113
Sıvı (kg)		36.50 (31.75-43.50)	35.90 (31.00-45.32)	0.9699
Hücre içi sıvı (kg)		22.00 (20.00-26.00)	22.50 (19.00-27.25)	0.9594
Yumuşak yağsız kütle (kg)		48.49 (43.62-57.38)	49.14 (42.26-59.74)	0.9865
SMM (kg)		29.43 (26.60-34.63)	29.83 (25.78-36.48)	0.8822
Organ kas (kg)		17.80 (16.26-21.12)	18.23 (16.10-21.75)	0.9949
Sağ kol kas (kg)		2.60 (2.20-3.55)	2.55 (2.18-3.70)	0.8205
Sağ kol yağ (kg)		0.91 (0.60-1.21)	0.95 (0.82-1.12)	0.4203
Sağ kol yağsız kütle (kg)		2.74 (2.32-3.74)	2.69 (2.29-3.89)	0.8222
Sol kol kas (kg)		2.60 (2.20-3.45)	2.55 (2.10-3.70)	0.7752
Sol kol yağ (kg)		0.90 (0.61-1.25)	0.95 (0.82-1.15)	0.3691
Sol kol yağsız kütle (kg)		2.74 (2.32-3.63)	2.69 (2.21-3.89)	0.7496
Sağ bacak kas (kg)		7.90 (7.00-9.65)	7.75 (6.78-10.18)	0.9816
Sağ bacak yağ (kg)		2.93 (1.81-4.07)	3.42 (2.47-3.98)	0.3088
Sağ bacak yağsız kütle (kg)		8.22 (7.32-10.05)	8.16 (7.13-10.71)	0.8568

Sol bacak kas (kg)	7.90 (7.00-9.50)	7.80 (6.80-10.12)	0.9833
Sol bacak yağ (kg)	2.92 (1.79-4.05)	3.41 (2.54-4.01)	0.2999
Sol bacak yağsız kütle (kg)	8.32 (7.38-10.00)	8.21 (7.16-10.65)	0.9816
Gövde kas (kg)	28.91 ± 4.43	29.20 ± 4.95	0.7253
Gövde yağ (kg)	9.26 (5.38-12.73)	9.04 (6.84-11.48)	0.9381
Gövde yağsız kütle (kg)	30.44 ± 4.65	30.74 ± 5.19	0.7259
Olası Sarkopeni	27 (%30)	0	<0.0001
Kesin Sarkopeni	4 (%4)	0	0.2966
Şiddetli Sarkopeni	0	0	1

İnflamatuar barsak hastalığı olan bireyler ve sağlıklı kontroller arasında demografik, biyokimyasal, antropometrik ve fonksiyonel parametreler karşılaştırıldığında; inflamasyon belirteçleri (CRP, demir), beslenme durum göstergeleri (PNI, albümin), fiziksel performans testleri (5 tekrarlı otur-kalk testi, 4 m yürüme testi) ve olası sarkopeni sıklığı açısından anlamlı farklar saptanmıştır.

İnflamatuar barsak hastalığı grubunda olası sarkopenisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, demografik özellikler, vücut kompozisyonu ve bazı biyokimyasal parametreler açısından çeşitli farklar gözlenmiştir.

Yaş dağılımı açısından, olası sarkopenisi olmayan hastaların medyan yaşı 37.00 (24.75–47.25) yıl iken, olası sarkopenisi olan hastaların medyan yaşı 45.00 (37.00–53.50) yıl olarak belirlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.0084) (Tablo 4).

Tablo 4: İnflamatuar Barsak Hastalığı Olan Katılımcılarda Olası Sarkopeni Durumuna Göre Demografik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Değişken		Olası sarkopenisi olmayan	Olası sarkopenisi olan	p-değeri
Yaş		37.00 (24.75-47.25)	45.00 (37.00-53.50)	0.0084
Cinsiyet	Erkek	37 (%57.8)	14 (%51.8)	0.6484
	Kadın	27 (%42.2)	13 (%48.2)	
CH olan hasta		31 (%48.4)	10 (%37)	0.4966
ÜK olan hasta		33 (%51.6)	17 (%63)	0.4966
İBH süresi (Ay)		36.00 (24.00-111.00)	72.00 (30.00-162.00)	0.3309
Toplam Atak sayısı		3.00 (1.00-6.25)	3.00 (1.00-10.00)	0.7311
Hastaneye yatış sayısı		0:34(%53.1); 1:9 (%29.7); 2:5 (%7.8); 3:5 (%7.8); 4:1 (%1.6)	0:10 (%37.0); 1:9 (%33.3); 2:5 (%18.5); 3:3 (%11.1)	0.4429
İlaç	Mesalazin	0: 14 (%21.9); 1: 50 (%78.1)	0: 9 (%33.3); 1: 18 (%66.7)	0.2948
	Tiopürinler	0:38 (%59.4); 1:26 (%40.6)	0:16 (%59.3); 1:11 (%40.7)	1.0000
	Biyolojik Ajan	0:31(%48.4); 1:33 (%51.6)	0:16 (%59.3); 1:11 (%40.7)	0.3687

Lenfosit sayısı, olası sarkopenisi olmayan bireylerde 2.16 (1.62–2.75) x10³/µL, olası sarkopenisi olan bireylerde ise 1.77 (1.52–2.25) x10³/µL olarak ölçülmüştür (p=0.0858).

Albümin düzeyleri gruplar arasında benzer olup, olası sarkopenisi olmayan bireylerde 45.00 (43.00–47.00) g/L, olası sarkopenisi olan bireylerde ise 45.00 (42.00–46.00) g/L olarak saptanmış; bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.3715).

Prognostik Nütrisyonel İndeks açısından da benzer sonuçlar elde edilmiş olup, olası sarkopenisi olmayan grupta medyan değer 45.00 (43.00–47.00), sarkopenisi olan grupta ise 45.00 (42.00–46.00) olarak belirlenmiş ve fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir (p=0.3715) (Tablo 5)

Tablo 5: İnflamatuar Barsak Hastalığı Olan Katılımcılarda Olası Sarkopeni Durumuna Göre Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Değişken	Olası sarkopenisi olmayan	Olası sarkopenisi olan	p-değeri
Albümin g/L	45.00 (43.00-47.00)	45.00 (42.00-46.00)	0.3715
Lenfosit /mm3	2.16 (1.62-2.75)	1.77 (1.52-2.25)	0.0858
PNİ	56.13 ± 4.76	54.13 ± 5.07	0.0777
PNİ'e göre malnütrisyon	6 (%9.4)	6 (%22.2)	0.1738
WBC	7.76 (6.68-9.21)	6.77 (5.86-8.09)	0.0790
Nötrofil	4.73 (3.65-5.45)	4.26 (3.35-5.03)	0.2523
HGB	13.50 (12.65-15.00)	13.20 (12.25-14.70)	0.3132
HCT	41.48 ± 4.36	40.29 ± 4.44	0.2419
MCV	86.10 (81.55-88.20)	84.90 (82.35-88.40)	0.5671
CRP	2.55 (1.25-6.25)	4.50 (1.65-12.10)	0.1265
Demir	69.04 ± 31.57	59.96 ± 24.14	0.2113
Ferritin	35.00 (19.00-72.00)	51.00 (29.00-102.50)	0.1964
TDBK	365.31 ± 51.43	352.29 ± 67.78	0.3519
Total protein	74.77 ± 4.66	74.67 ± 6.09	0.9634
Sedimantasyon	19.93 ± 13.77	27.00 ± 16.82	0.4424
B12	324.76 ± 121.98	270.70 ± 70.72	0.1996
Folat	6.06 (4.03-8.21)	4.44 (3.91-5.92)	0.1755
25-oh vitamin d	17.00 (10.00-22.00)	17.00 (9.00-18.00)	0.3203
Üre	25.41 ± 6.68	25.34 ± 6.59	0.9598
Kreatinin	0.78 (0.62-0.92)	0.75 (0.61-0.85)	0.4357
GFR	108.00 (99.50-122.50)	105.00 (96.50-115.00)	0.2885
AST	15.00 (13.00-20.00)	18.00 (14.00-22.00)	0.1895
ALT	13.00 (10.50-22.00)	18.00 (11.00-25.00)	0.1396
AST/ALT	1.14 (0.88-1.55)	0.92 (0.82-1.29)	0.2672
ALP	71.00 (64.00-83.00)	77.00 (68.50-88.50)	0.2051
GGT	15.00 (11.00-26.00)	23.00 (13.00-30.00)	0.1077
TSH	1.46 (1.02-1.83)	1.72 (0.94-2.99)	0.5195
sT4	1.23 ± 0.17	1.29 ± 0.21	0.4453

Vücut kompozisyonu parametreleri incelendiğinde; bel çevresi olası sarkopenisi olmayan grupta 85.42 ± 13.76 cm, olası sarkopenisi olan grupta 91.78 ± 14.45 cm

olarak ölçülmüştür (p=0.0504). BMİ olası sarkopenisi olmayan hastalarda 24.14 ± 4.83 kg/m², olası sarkopenisi olan hastalarda ise 27.16 ± 5.49 kg/m² olarak tespit edilmiştir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.0105).

Yağ kütlesi, olası sarkopenisi olmayan hastalarda ortalama 16.03 ± 8.41 kg, olası sarkopenisi olan hastalarda ise 22.03 ± 9.38 kg olarak ölçülmüş ve anlamlı fark göstermiştir (p=0.0035). Benzer şekilde, gövde yağ kütlesi olası sarkopenisi olmayan bireylerde 8.55 ± 4.94 kg, sarkopenisi olan bireylerde ise 12.20 ± 5.74 kg olarak ölçülmüş ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.0029).

Mini Nütrisyonel Analiz sonuçlarına göre, malnütrisyonu olmayan hasta sayısı olası sarkopenisi olmayan grupta 34 (%53), olası sarkopenisi olan grupta ise 13 (%48) olarak saptanmış; bu dağılım da anlamlı fark göstermemiştir (p=0.9085) (Tablo 6).

Tablo 6: İnflamatuar Barsak Hastalığı Olan Katılımcılarda Olası Sarkopeni Durumuna Göre Klinik ve Vücut Kompozisyonu Parametrelerinin Karşılaştırılması

Değişken		Olası sarkopenisi olmayan	Olası sarkopenisi olan	p-değeri
Kol çevresi sağ(cm)		25.53 ± 3.07	26.26 ± 3.44	0.3209
Kol çevresi sol(cm)		25.56 ± 3.14	26.33 ± 3.53	0.3056
Bel çevresi (cm)		85.42 ± 13.76	91.78 ± 14.45	0.0504
Kalça çevresi(cm)		97.50 ± 9.43	101.04 ± 10.16	0.1137
Uyluk çevresi sağ(cm)		42.41 ± 5.27	43.33 ± 5.88	0.4612
Uyluk çevresi sol(cm)		42.34 ± 5.34	43.04 ± 5.41	0.5745
Baldır çevresi sağ(cm)		34.58 ± 3.73	35.11 ± 4.40	0.5568
Baldır çevresi sol(cm)		34.42 ± 3.66	35.41 ± 4.16	0.2631
Kavrama kuvveti en yüksek		33.00 (24.00-42.00)	24.00 (17.50-39.00)	0.0225
5 tekrarlı otur kalk test		11.32 (9.40-12.98)	16.76 (14.95-17.99)	<0.0001
4 m yürüme testi		3.43 (2.96-3.69)	4.02 (3.76-4.58)	<0.0001
TUG		7.38 (6.80-8.27)	9.54 (8.06-10.71)	<0.0001
SARC-F 4 puan üstü		0: 64 (%100.0)	0: 22 (%81.5); 1: 5 (%18.5)	0.0017
MNA puanı		24.00 (20.50-26.50)	23.50 (22.25-25.50)	0.8995
MNA	Malnütrisyonlu	2 (%3.1)	1 (%3.8)	0.9085
	Malnütrisyon riskli	28 (%43.8)	13 (%48.1)	
	Malnütrisyon yok	34 (%53.1)	13 (%48.1)	
FRAİL	Normal	25 (%39.1)	7 (%26)	0.0011
	Pre-FRAİL	37 (%57.8)	12 (%44.4)	
	FRAİL	2 (%3.1)	8 (%29.6)	
Boy(cm)		170.30 ± 8.46	167.30 ± 8.59	0.1275
Kilo (kg)		69.89 ± 14.65	76.16 ± 17.46	0.0818
BMİ		24.14 ± 4.83	27.16 ± 5.49	0.0105
ASMİ		7.25 (6.77-8.54)	7.70 (6.66-8.89)	0.4897
ASM		21.15 (18.32-25.92)	20.90 (18.40-27.05)	0.9757
Yağsız kütle (kg)		52.00 (47.15-60.35)	51.00 (46.55-62.90)	0.9377
Kas (kg)		49.35 (44.75-57.35)	48.40 (44.20-59.75)	0.9342
Yağ (kg)		16.03 ± 8.41	22.03 ± 9.38	0.0035
Sıvı (kg)		36.65 (31.48-42.12)	36.50 (31.90-44.35)	0.8213
Hücre içi sıvı (kg)		22.00 (20.00-25.50)	22.00 (19.50-26.50)	0.8321
Yumuşak yağsız kütle (kg)		48.78 (43.66-57.06)	47.28 (43.41-58.64)	0.9298
SMM (kg)		29.43 (26.66-34.24)	28.87 (26.34-35.61)	0.9298
Organ kas (kg)		17.93 (16.27-20.89)	17.57 (15.96-21.94)	0.9824
Sağ kol kas (kg)		2.65 (2.27-3.45)	2.60 (2.20-3.55)	0.8449
Sağ kol yağ (kg)		0.86 (0.47-1.08)	1.04 (0.78-1.47)	0.0105
Sağ kol yağsız kütle (kg)		2.79 (2.40-3.63)	2.74 (2.32-3.74)	0.8449
Sol kol kas (kg)		2.65 (2.20-3.40)	2.50 (2.15-3.60)	0.7509
Sol kol yağ (kg)		0.83 (0.50-1.12)	1.07 (0.78-1.56)	0.0057
Sol kol yağsız kütle (kg)		2.79 (2.32-3.58)	2.64 (2.26-3.79)	0.7247
Sağ bacak kas (kg)		7.90 (6.97-9.53)	7.60 (7.10-10.05)	0.9827
Sağ bacak yağ (kg)		2.77 (1.59-3.87)	3.65 (2.35-5.09)	0.0253

Sağ bacak yağsız kütle (kg)	8.27 (7.27-9.92)	8.01 (7.47-10.58)	0.7876
Sol bacak kas (kg)	7.90 (7.00-9.40)	7.90 (6.90-9.85)	0.9100
Sol bacak yağ (kg)	2.82 (1.57-3.92)	3.57 (2.46-5.08)	0.0253
Sol bacak yağsız kütle (kg)	8.32 (7.38-9.90)	8.33 (7.27-10.37)	0.9896
Gövde kas (kg)	28.91 ± 4.20	28.91 ± 5.01	0.9982
Gövde yağ (kg)	8.55 ± 4.94	12.20 ± 5.74	0.0029
Gövde yağsız kütle (kg)	30.44 ± 4.41	30.45 ± 5.25	0.9982

Olası sarkopenisi olan ve olmayan İBH hastaları arasında demografik özellikler, laboratuvar parametreleri, antropometrik ölçümler ve fiziksel performans testlerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Sarkopeni ile daha ileri yaş, artmış BMİ ve yağ kütlesi, düşük kavrama kuvveti ve yürüme performansı arasında ilişkiler belirlenmiştir.

Logistik regresyon analizinde gövde yağ kütlesi (OR: 3995650,78; %95 CI 0,16-30,24; p= 0,0475), sol kol yağ kütlesi (OR: 9,71142E+11; %95 CI 7,48-47,71; p= 0,0071) ve sağ bacak yağ kütlesi (OR: 45014464,49; %95 CI 0,37-34,86; p= 0,0451) olası sarkopeni ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermiştir (Tablo 7).

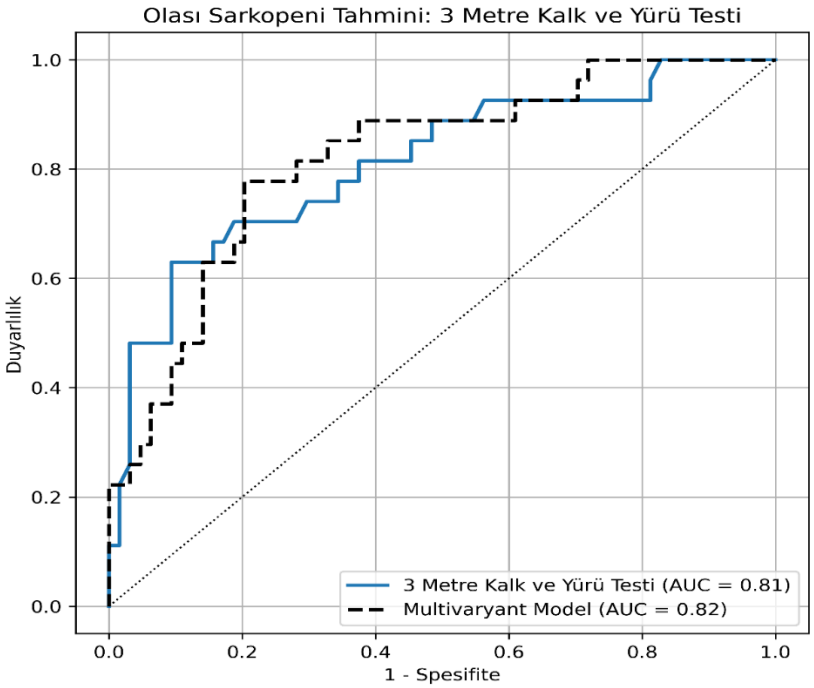
Tablo 7: Olası Sarkopeni ile İlişkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Variable	CI_lower	CI_upper	OR	PValue
Yaş	-0,010937649	0,112264599	1,05196882	0,106970506
Bel çevresi (cm)	-0,1240666	0,092148207	0,984167477	0,772323653
Kalça çevresi (cm)	-0,297218794	0,053466116	0,885257834	0,173095657
Kilo (kg)	-0,19162864	0,053117049	0,93308797	0,267333672
BMİ	-0,308781646	0,602536708	1,158212109	0,52753306
Gövde yağ kütlesi (kg)	0,161357248	30,2400768	3995650,783	0,047592122
Yağ kütlesi (kg)	-29,9660133	0,053771704	3,19624E-07	0,0508264
Sağ kol yağ kütlesi (kg)	-14,06810621	23,93537475	138,8833354	0,610831183
Sol kol yağ kütlesi (kg)	7,489479326	47,71399733	9,71142E+11	0,007148997
Sağ bacak yağ kütlesi (kg)	0,379404553	34,86558431	45014464,49	0,04516767
Sol bacak yağ kütlesi (kg)	-3,729870795	27,46827254	142800,0776	0,135877523

Logistik regresyon analizinde gövde yağ kütlesi, sol kol yağ kütlesi ve sağ bacak yağ kütlesi olası sarkopeni ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermiştir. Yaş ve toplam yağ kütlesi ise anlamlılığa yakın eğilim sergilemiştir.

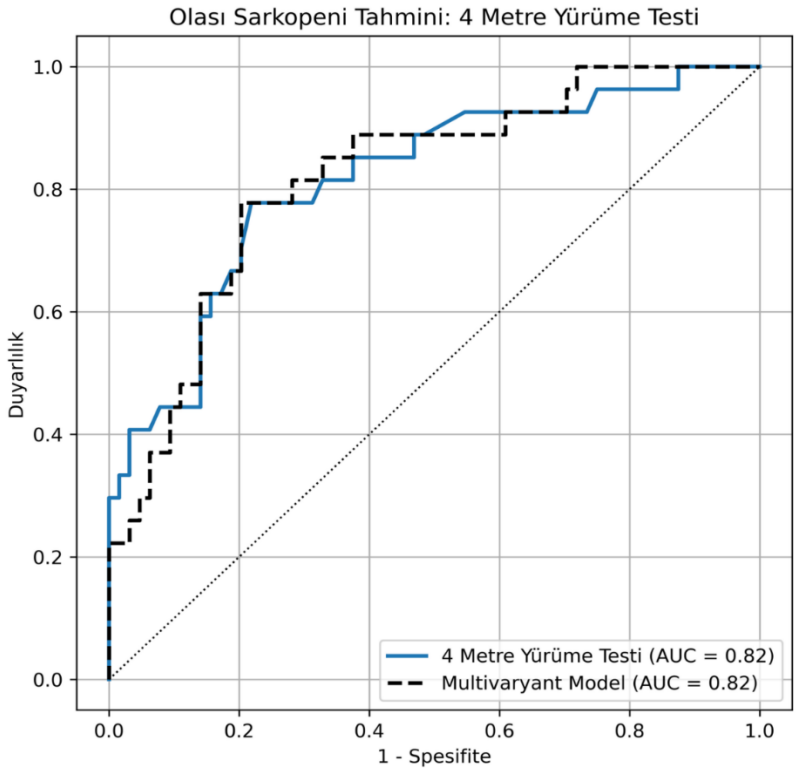
Oluşturduğumuz multivaryant modelin olası sarkopeniyi tahmin performansı için Alıcı Operatör Karakteristiği (ROC) eğrileri çizilerek grafik altında kalan alan (AUC) hesaplanmış ve bu değer var olan sarkopeni tanı ve tarama testleri ile karşılaştırılmıştır. Multivaryant modelimizin AUC değeri 0.82'dir.

3 metre kalk ve yürü testinin AUC değeri 0.81, 4 metre yürüme testinin AUC değeri 0.82, 5 tekrarlı otur-kalk testinin AUC değeri 0.89, FRAIL ölçeğinin AUC değeri 0.64, Maksimum kavrama kuvvetinin AUC değeri 0.35, SARC-F anketinin AUC değeri 0.70 olarak bulunmuştur (Figür 1A,1B,1C,1D,1E,1F).



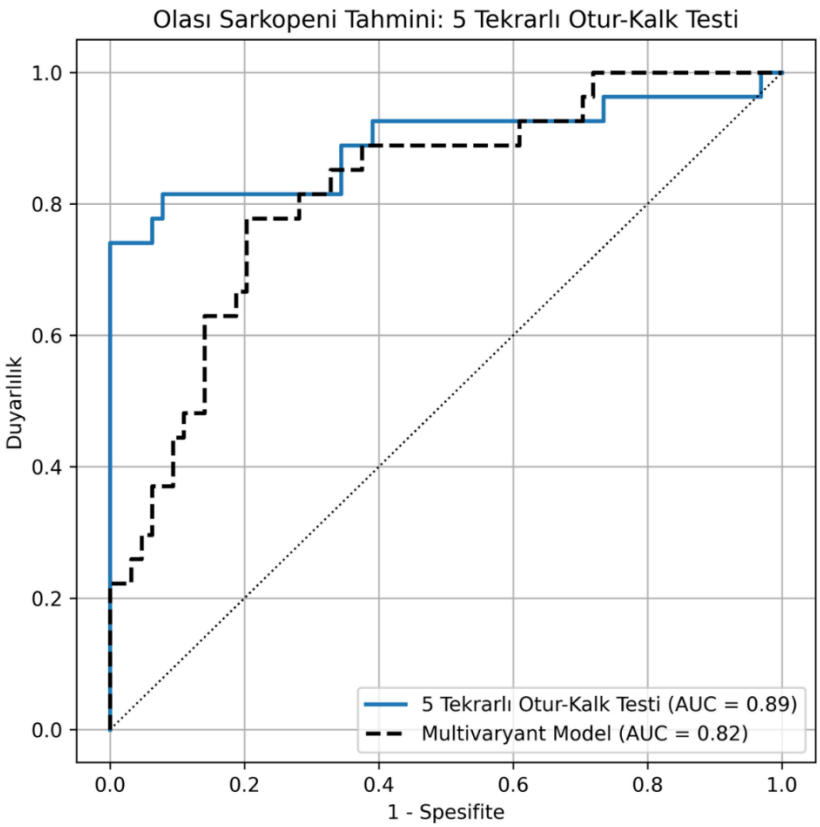
Figür 1A: 3 Metre Kalk ve Yürü Testinin ve Multivaryant Modelin Olası Sarkopeni Tahmin Performansı

SARC-F anketinin (mavi çizgi) ve multivaryant modelin (siyah kesikli çizgi) olası sarkopeniyi belirlemedeki prediktif performansını gösteren ROC eğrilerinde SARC-F anketinin AUC değeri 0.70, multivaryant modelin AUC değeri ise 0.82 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, SARC-F'nin orta düzeyde doğruluk sağladığını ancak multivaryant modelin daha yüksek ayırt edici güç sunduğunu göstermektedir.



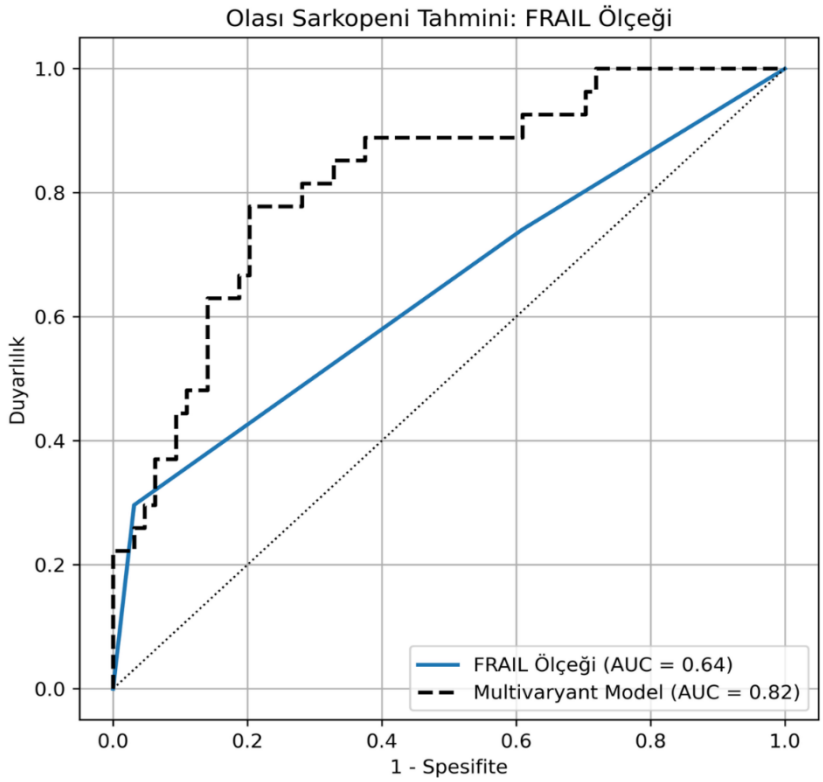
Figür 1B: 4 Metre Yürüme Testi ve Multivaryant Model ile Olası Sarkopeni Tespiti için ROC Eğrileri

4 metre yürüme testinin (mavi çizgi) ve multivaryant modelin (siyah kesikli çizgi) olası sarkopeniyi belirlemedeki ayırt edici performansını gösteren ROC eğrilerinde her iki yaklaşımın AUC değeri 0.82 olarak hesaplanmıştır. Bulgular, fiziksel performans testinin multivaryant modele benzer doğruluk düzeyi sağladığını göstermektedir.



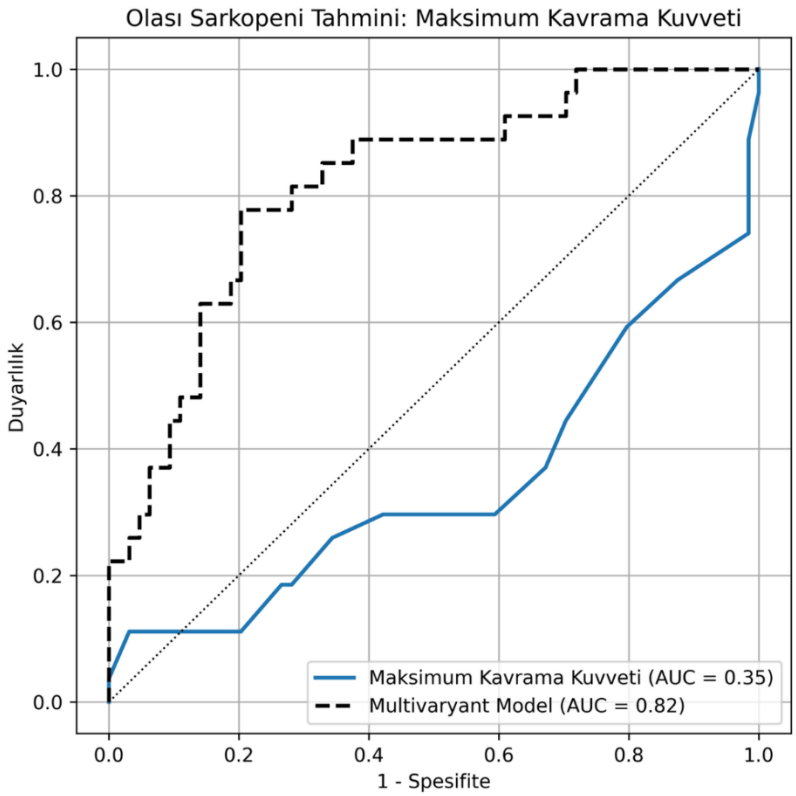
Figür 1C: 5 Tekrarlı Otur-Kalk Testi ve Multivaryant Model ile Olası Sarkopeni Tespitinde ROC Eğrileri

5 tekrarlı otur-kalk testinin (mavi çizgi) ve multivaryant modelin (siyah kesikli çizgi) olası sarkopeniyi belirleme başarısını gösteren ROC eğrilerinde 5 tekrarlı otur-kalk testinin AUC değeri 0.89, multivaryant modelin AUC değeri ise 0.82 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar, otur-kalk testinin ayırt edici gücünün yüksek olduğunu göstermektedir.



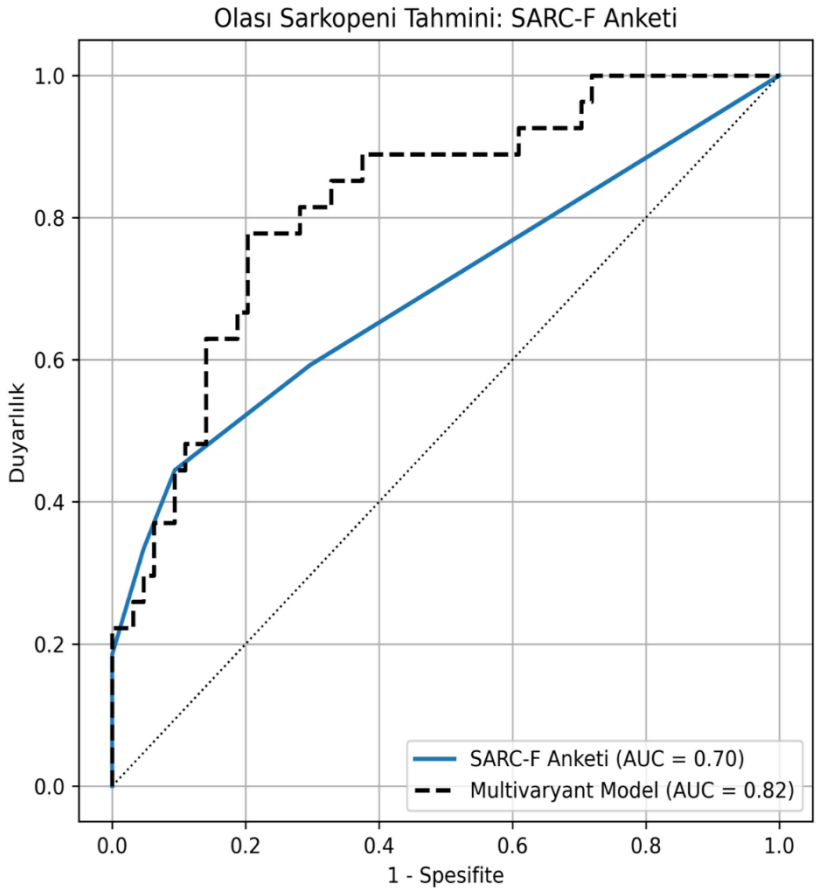
Figür 1D: FRAIL Ölçeği ve Multivaryant Model ile Olası Sarkopeni Tespitinde ROC Eğrileri

FRAIL ölçeğinin (mavi çizgi) ve multivaryant modelin (siyah kesikli çizgi) olası sarkopeniyi belirlemedeki ayırt edici performansını gösteren ROC eğrilerinde FRAIL ölçeğinin AUC değeri 0.64, multivaryant modelin AUC değeri ise 0.82 olarak bulunmuştur. FRAIL ölçeğinin prediktif doğruluğu sınırlı kalırken multivaryant modelin güçlü ayrım gücü sağlaması dikkat çekicidir.



Figür 1E: Maksimum Kavrama Kuvveti ve Multivaryant Model ile Olası Sarkopeni Tespitinde ROC Eğrileri

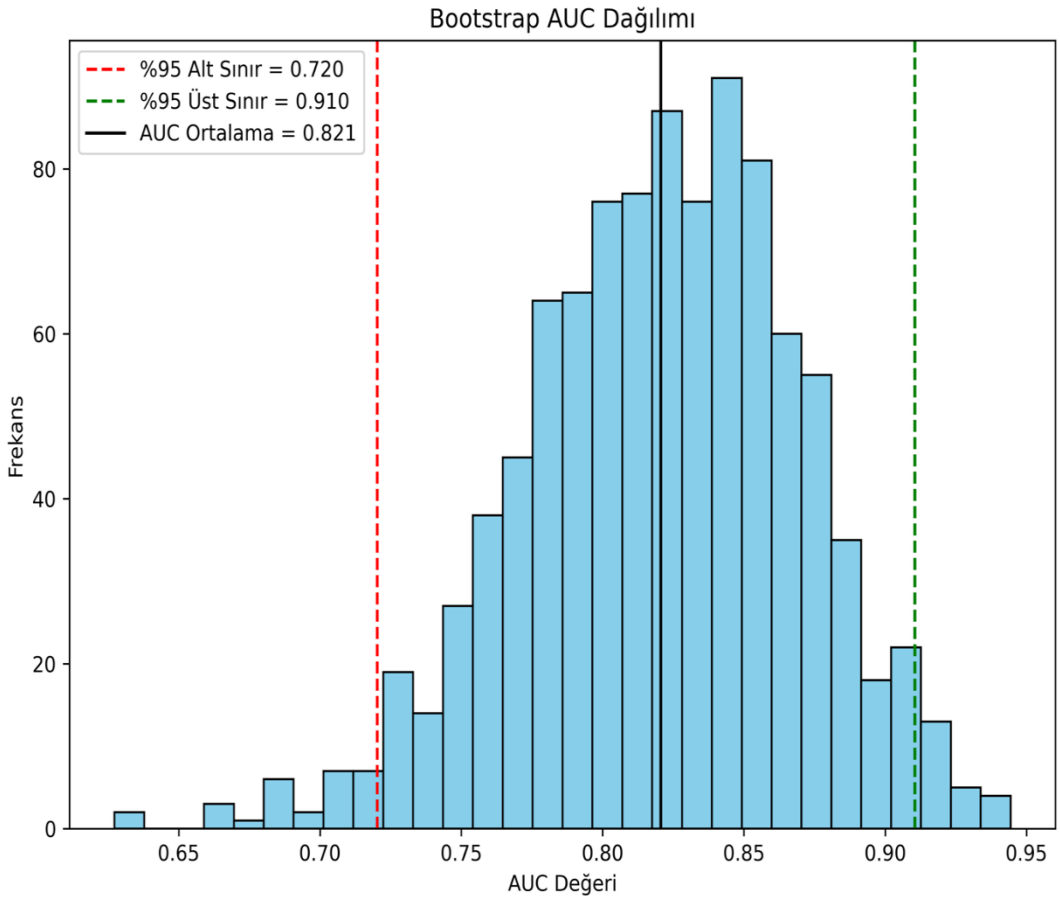
Maksimum kavrama kuvveti ölçümünün (mavi çizgi) ve multivaryant modelin (siyah kesikli çizgi) olası sarkopeniyi ayırt etme performansını gösteren ROC eğrilerinde maksimum kavrama kuvvetinin AUC değeri 0.35 ile düşük prediktif doğruluk göstermiştir; buna karşın multivaryant modelin AUC değeri 0.82 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, kavrama kuvvetinin tek başına sarkopeni öngörüsünde yetersiz kaldığını göstermektedir.



Figür 1F: SARC-F Anketi ve Multivaryant Model ile Olası Sarkopeni Tespitinde ROC Eğrileri

SARC-F anketinin (mavi çizgi) ve multivaryant modelin (siyah kesikli çizgi) olası sarkopeniyi belirlemedeki prediktif performansını gösteren ROC eğrilerinde SARC-F anketinin AUC değeri 0.70, multivaryant modelin AUC değeri ise 0.82 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, SARC-F'nin orta düzeyde doğruluk sağladığını ancak multivaryant modelin daha yüksek ayırt edici güç sunduğunu göstermektedir.

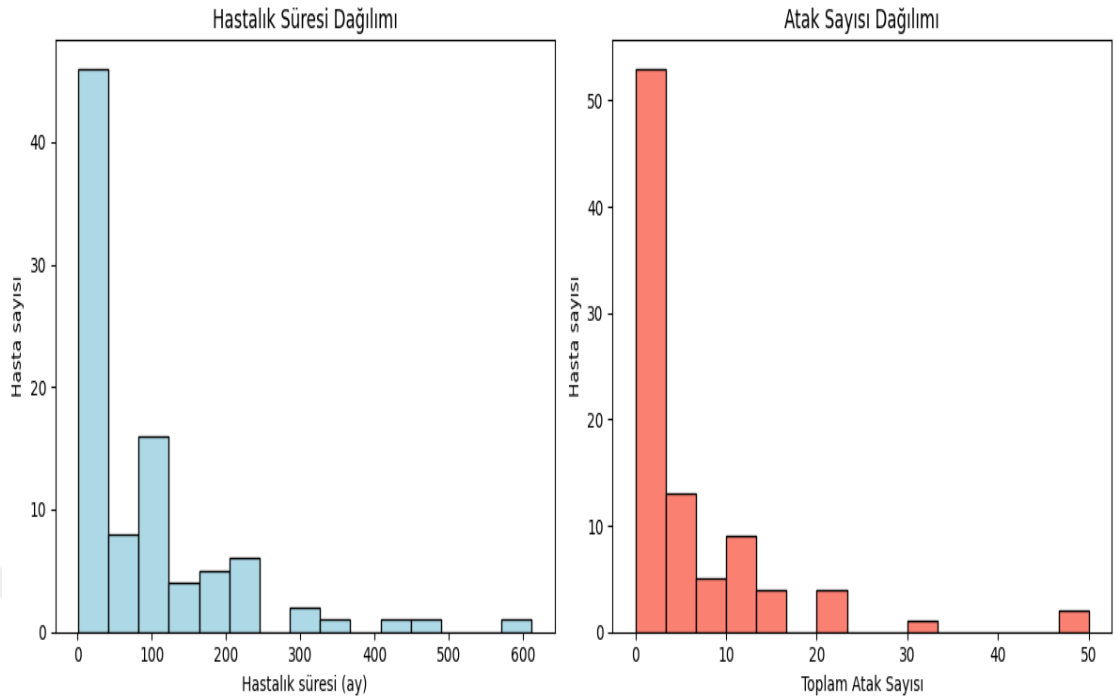
Booststrap analizinde ortalama AUC değeri 0.821 olup %95 güven aralığı 0.720–0.910 arasında bulunmuştur. Multivaryant modelin Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirilmiş ve iyi uyum gözlenmiştir (χ^2=5.10, p=0.746) (Figür 2).



Figür 2: Bootstrap Yöntemiyle AUC Dağılımı ve Model Uyum Analizi

Bootstrap analizinde modelin AUC dağılımı histogramı gösterilmektedir. Ortalama AUC değeri 0.821 olup %95 güven aralığı 0.720–0.910 arasında bulunmuştur. Modelin kalibrasyonu Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirilmiş ve iyi uyum gözlenmiştir (χ^2=5.10, p=0.746). Bu sonuçlar, modelin yüksek diskriminatif performans ve güvenilir uyum düzeyi sağladığını göstermektedir.

İnflamatuar barsak hastalığı örneklemindeki hastaların klinik seyirleri değerlendirildiğinde, hastalık atak sayısının medyanı 3.00 (1.00–7.50) olarak belirlenmiştir. Hastaneye yatış durumuna bakıldığında ise, 44 hastanın hiç hastaneye yatmadığı, 47 hastanın ise en az bir kez hastanede yattığı tespit edilmiştir. Her iki değişken de sağa çarpık dağılım eğilimi sergilemiş olup, çoğunlukla kısa hastalık süresi ve düşük atak sayısı gözlenmiştir (Figür 3).



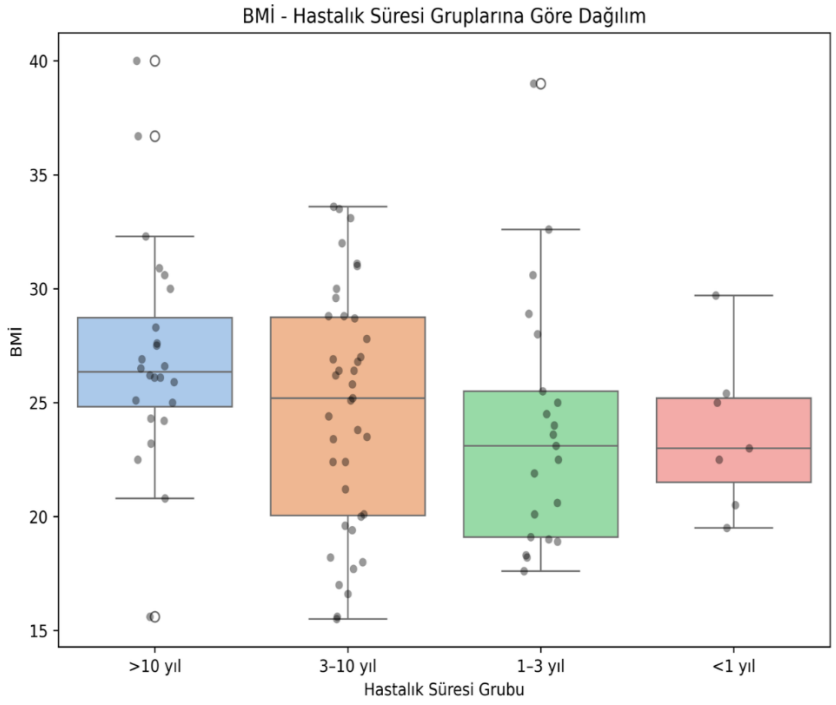
Figür 3: Hastalık Süresi ve Atak Sayısı Dağılımı

Sol panelde İBH olan katılımcıların hastalık süresi (ay) dağılımı, sağ panelde ise toplam atak sayısı dağılımı histogramları gösterilmektedir. Her iki değişken de sağa çarpık dağılım eğilimi sergilemiş olup, çoğunlukla kısa hastalık süresi ve düşük atak sayısı gözlenmiştir.

İnflamatuar barsak hastalığı olanlar hastalık süresine göre gruplandırılıp analiz edildiğinde (Tablo 8, Figür 4); hastalığın süresine göre gruplandırılan İBH hastalarında yaş dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Diğer antropometrik, laboratuvar ve fonksiyonel parametrelerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

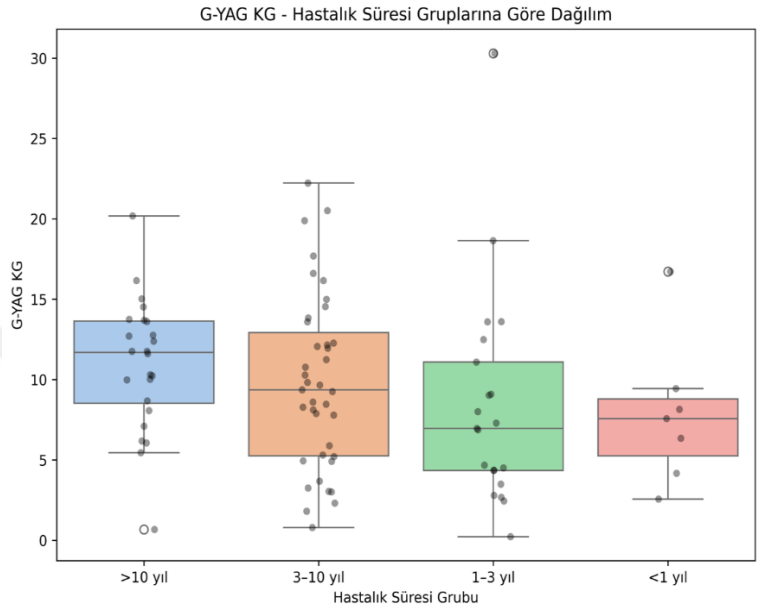
Tablo 8: İnflamatuar Barsak Hastalığı Süresine Göre Klinik, Biyokimyasal ve Sarkopeni İlişkili Parametrelerin Karşılaştırılması

Değişken	>10 yıl	3–10 yıl	1–3 yıl	<1 yıl	p-değeri
Yaş	51.00 (43.25-54.25)	37.00 (27.50-45.50)	31.00 (20.00-46.00)	35.00 (29.00-46.50)	0.0002
CRP	1.90 (0.90-4.65)	4.25 (1.60-10.92)	2.80 (1.60-10.20)	2.40 (1.00-17.60)	0.1903
Albümin g/l	46.00 (43.75-46.25)	45.00 (42.00-46.50)	44.00 (42.75-47.00)	43.00 (42.00-44.75)	0.7892
BMİ	26.35 (24.82-28.73)	25.20 (20.05-28.75)	23.10 (19.10-25.50)	23.00 (21.50-25.20)	0.0981
PNİ	56.47 (53.96-60.04)	54.60 (52.38-58.90)	54.72 (52.35-58.05)	56.10 (52.33-60.02)	0.5843
Kilo (kg)	72.55 (63.10-79.28)	72.90 (60.35-84.25)	63.60 (57.30-79.40)	68.00 (65.05-70.70)	0.6006
Gövde yağ kütlesi (kg)	11.69 (8.53-13.64)	9.36 (5.26-12.93)	6.96 (4.35-11.09)	7.57 (5.26-8.79)	0.0778
Gövde kas kütlesi (kg)	27.55 (25.45-30.35)	28.80 (26.15-34.35)	28.70 (26.10-31.90)	28.60 (27.20-29.65)	0.3056
SMM (kg)	27.81 (25.62-31.25)	30.00 (27.00-37.78)	30.31 (26.47-35.15)	29.38 (28.05-30.82)	0.2459
ASMİ	7.46 (6.93-8.36)	7.32 (6.70-9.13)	7.05 (6.61-8.80)	7.20 (7.10-7.91)	0.9832
4m yürüme testi	3.64 (3.23-4.10)	3.50 (3.14-3.85)	3.69 (3.37-3.96)	3.36 (2.72-3.63)	0.4818
TUG	7.74 (6.68-9.74)	7.70 (7.01-8.95)	8.10 (7.30-9.27)	7.84 (6.22-8.41)	0.8363
5 tekrarlı otur kalk testi	12.27 (11.02-14.64)	11.78 (9.70-13.79)	13.16 (11.06-14.95)	12.80 (9.81-14.03)	0.8076



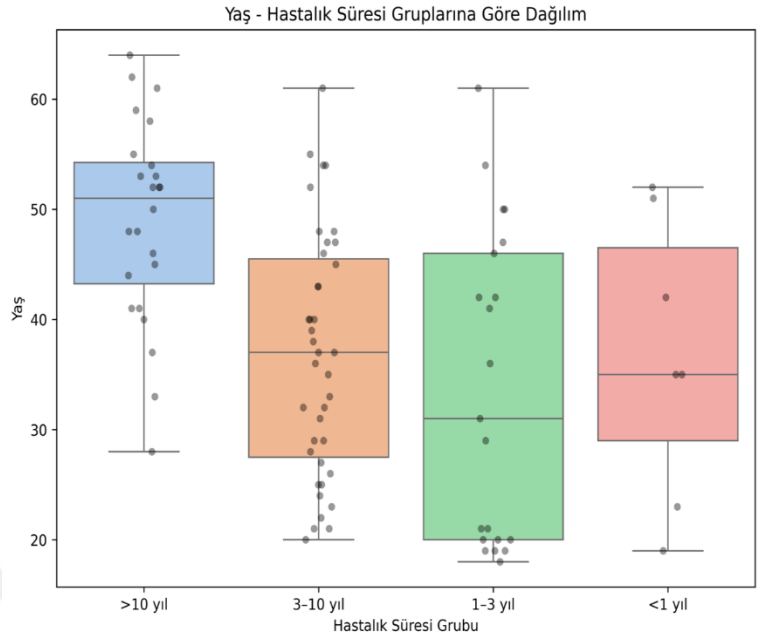
Figür 4A: Hastalık Süresi Gruplarına Göre BMİ Dağılımı

Boxplot grafiği, İBH olan katılımcılarda BMİ değerlerinin hastalık süresi gruplarına göre dağılımını göstermektedir. Gruplar arasında belirgin varyasyonlar gözlenmekle birlikte, genel olarak daha uzun hastalık süresine sahip grupta ortalama BMİ daha yüksek bulunmuştur.



Figür 4B: Hastalık Süresi Gruplarına Göre Gövde Yağ Kütlesi (G-YAG Kg) Dağılımı

Boxplot grafiği, toplam yağ kütlesinin hastalık süresi gruplarına göre dağılımını göstermektedir. Daha kısa hastalık süresine sahip katılımcılarda yağ kütlesi ortalaması nispeten düşük seyretmiştir.



Figür 4C: Hastalık Süresi Gruplarına Göre Yaş Dağılımı

Boxplot grafiği, katılımcıların yaş dağılımını hastalık süresi gruplarına göre göstermektedir. Beklendiği üzere, >10 yıl hastalık süresine sahip grupta medyan yaş anlamlı şekilde daha yüksektir.

Yaş medyanı >10 yıl hastalık süresi olan grupta 51.00 (43.25–57.00) yıl, 3–10 yıl grubunda 37.00 (27.50–45.50) yıl, 1–3 yıl grubunda 31.00 (20.00–46.00) yıl, <1 yıl grubunda ise 35.00 (29.00–46.50) yıl olarak bulunmuştur (p=0.0002).

Beden kütle indeks değerleri sırasıyla >10 yıl grubunda 26.35 (24.82–28.73) kg/m^2, 3–10 yıl grubunda 25.20 (20.05–28.75) kg/m^2, 1–3 yıl grubunda 23.10 (19.10–25.50) kg/m^2, <1 yıl grubunda ise 23.00 (21.50–25.20) kg/m^2 olarak belirlenmiştir (p=0.0981).

Gövde yağ kütlesi >10 yıl grubunda 11.69 (8.53–13.64) kg, 3–10 yıl grubunda 9.36 (5.26–12.93) kg, 1–3 yıl grubunda 6.96 (4.35–11.09) kg, <1 yıl grubunda ise 7.57 (5.26–8.79) kg olarak saptanmıştır (p=0.0778).

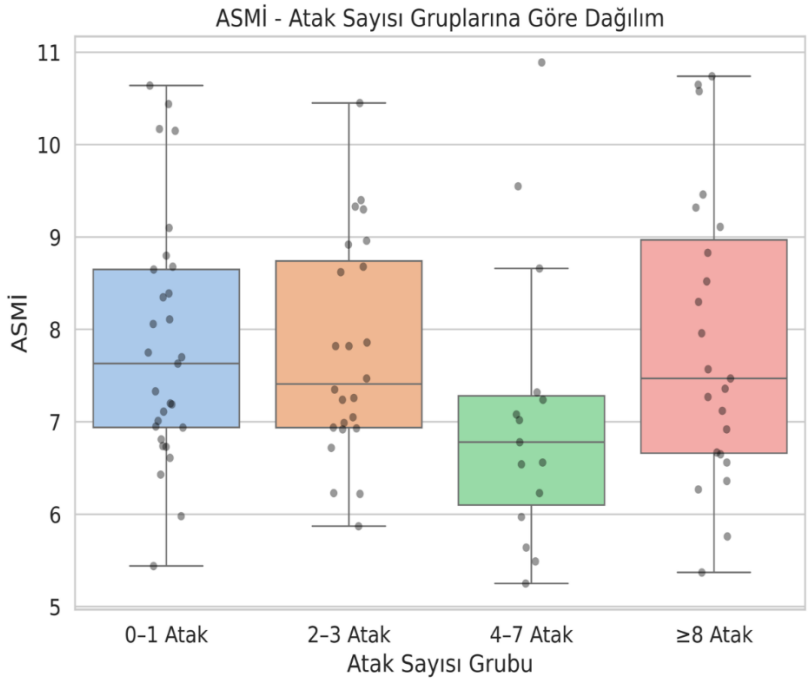
Olası sarkopeni, >10 yıl hastalık süresi olan grupta %33.3, 3–10 yıl grubunda %30.8, 1–3 yıl grubunda %28.6, <1 yıl grubunda ise %14.3 oranında bulunmuştur (p=0.8729).

Prognostik Nütrisyonel İndeks değerleri, >10 yıl grubunda 56.47 (53.96–60.04), 3–10 yıl grubunda 54.60 (52.38–58.90), 1–3 yıl grubunda 54.72 (52.35–58.05), <1 yıl grubunda ise 56.10 (52.33–60.02) olarak saptanmıştır (p=0.5843).

İBH hastalarının atak sayısına göre gruplandırıldığı analiz Tablo 9 ve Figür 5 de gösterilmiştir.

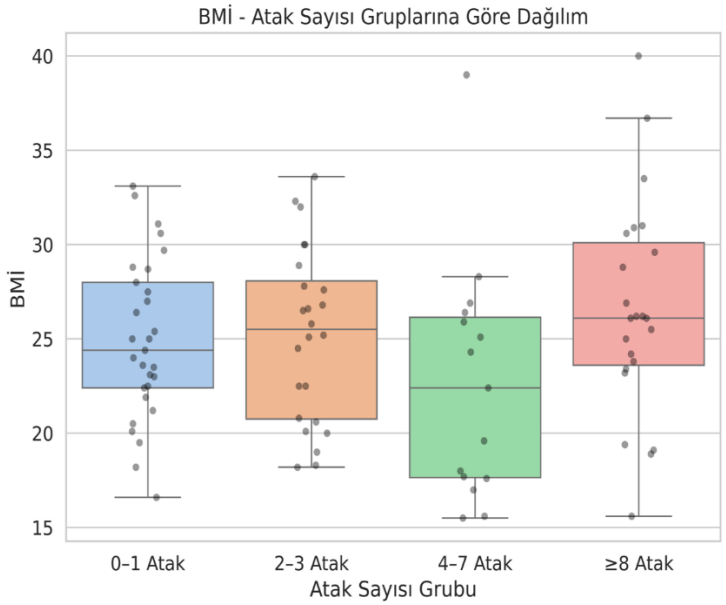
Tablo 9: İnflamatuvar Barsak Hastalığı Olan Katılımcılarda Atak Sayısına Göre Klinik ve Sarkopeni İlişkili Parametrelerin Karşılaştırılması

Değişken	0–1 Atak	2–3 Atak	4–7 Atak	≥8 Atak	p-değeri
Yaş	39.00 (31.00-48.00)	41.00 (30.25-48.50)	32.00 (23.50-45.00)	45.00 (30.50-52.50)	0.3783
CRP	3.30 (1.60-11.45)	3.50 (1.30-6.50)	2.90 (1.35-5.90)	2.80 (1.10-6.35)	0.7600
Albümin g/l	44.50 (42.75-46.00)	45.00 (43.75-46.00)	45.00 (42.00-48.00)	46.00 (42.25-46.75)	0.8130
BMİ	24.40 (22.40-28.00)	25.50 (20.75-28.07)	22.40 (17.65-26.15)	26.10 (23.60-30.10)	0.1409
PNİ	54.47 (52.54-57.77)	55.00 (52.66-57.84)	55.70 (50.30-61.00)	59.10 (54.11-61.09)	0.1476
Kilo (kg)	70.60 (63.20-79.50)	71.05 (62.58-82.30)	62.60 (53.90-74.60)	75.60 (60.35-82.70)	0.3006
Gövde yağ kütlesi (kg)	8.28 (5.21-12.49)	10.06 (6.58-13.90)	7.79 (2.54-10.38)	10.02 (6.97-13.23)	0.2220
Gövde kas kütlesi (kg)	28.60 (26.50-31.90)	29.15 (26.65-32.70)	26.10 (23.75-31.60)	28.60 (24.65-31.50)	0.4973
SMM (kg)	29.49 (27.39-34.70)	30.96 (28.24-36.03)	25.98 (23.32-33.25)	29.15 (25.07-33.96)	0.2840
ASMİ	7.63 (6.94-8.65)	7.41 (6.94-8.74)	6.78 (6.10-7.28)	7.47 (6.66-8.97)	0.2034
4m yürüme testi	3.50 (3.12-3.83)	3.57 (2.90-4.05)	3.50 (3.37-3.88)	3.70 (3.13-4.08)	0.8830
3m kalk ve yürü testi	8.20 (7.05-9.27)	7.60 (6.84-9.58)	7.97 (7.14-8.33)	7.70 (6.73-9.54)	0.7454
5 tekrarlı otur kalk testi	13.37 (11.31-15.32)	11.52 (9.78-13.75)	10.94 (9.93-13.21)	12.75 (10.53-15.80)	0.2331



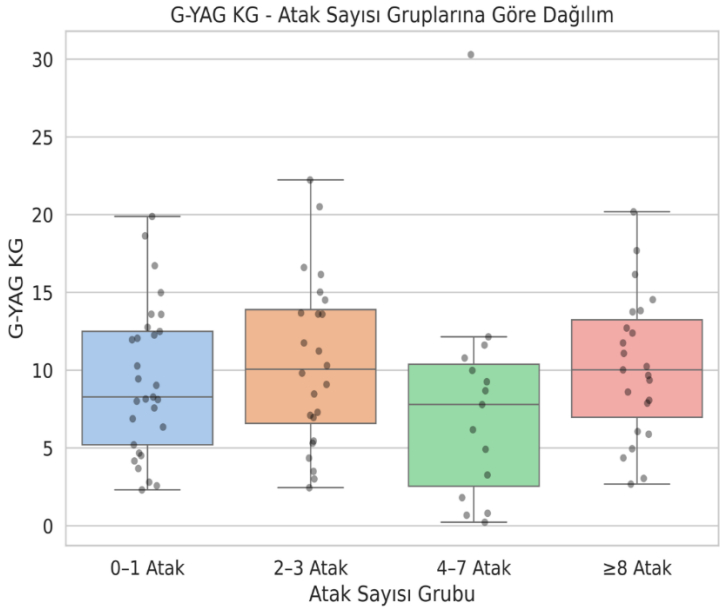
Figür 5A: Atak Sayısı Gruplarına Göre ASMİ Dağılımı

Boxplot grafiği, katılımcıları ASMİ değerlerinin atak sayısı gruplarına göre dağılımını göstermektedir. Gruplar arasında belirgin bir medyan farklılığı gözlenmemiştir ancak varyasyon genişliği dikkat çekmektedir.



Figür 5B: Atak Sayısı Gruplarına Göre BMİ Dağılımı

Katılımcıların BMİ değerlerinin atak sayısı gruplarına göre dağılımını gösteren boxplot grafiği. Daha yüksek atak sayısı grubunda BMİ medyanının hafif artış eğiliminde olduğu görülmektedir.



Figür 5C: Atak Sayısı Gruplarına Göre gövde Yağ Kütlesi Dağılımı

Gövde yağ kütlesi ölçümlerinin atak sayısı gruplarına göre dağılımını gösteren boxplot grafiği. Gruplar arasında belirgin sistematik bir fark saptanmamış ancak bazı gruplarda uç değerler dikkat çekmiştir.

ASMİ değeri 2–3 atak grubunda 7.41 (6.94–8.74) kg/m^2, 4–7 atak grubunda 6.78 (6.10–7.28) kg/m^2, 0–1 atak grubunda 7.63 (6.94–8.65) kg/m^2, ≥8 atak grubunda ise 7.47 (6.66–8.97) kg/m^{2}olarak bulunmuştur (p=0.2034).

BMİ değerleri 2–3 atak grubunda 25.50 (20.75–28.07) kg/m^2, 4–7 atak grubunda 22.40 (17.65–26.15) kg/m^2, 0–1 atak grubunda 24.40 (22.40–28.00) kg/m^2, ≥8 atak grubunda ise 26.10 (23.60–30.10) kg/m^2 olarak saptanmıştır (p=0.1409).

Gövde yağ kütlesi (G-Yağ Kg) 2–3 atak grubunda 10.06 (6.58–13.90) kg, 4–7 atak grubunda 7.79 (2.54–10.38) kg, 0–1 atak grubunda 8.28 (5.21–12.49) kg, ≥8 atak grubunda ise 10.02 (6.97–13.23) kg olarak bulunmuştur (p=0.2220).

Olası sarkopeni dağılımı; 2–3 atak grubunda %25.0 (n=6), 4–7 atak grubunda %20.0 (n=3), 0–1 atak grubunda %31.0 (n=9), ≥8 atak grubunda ise %39.1 (n=9) olarak saptanmıştır (p=0.5859).

Prognostik Nütrisyonel İndeks, 2–3 atak grubunda 55.00 (52.66–57.84), 4–7 atak grubunda 55.70 (50.30–61.00), 0–1 atak grubunda 54.47 (52.54–57.77), ≥8 atak grubunda ise 59.10 (54.11–61.09) olarak belirlenmiştir (p=0.1476).

5. TARTIŞMA

Çalışmamız 50 ÜK ve 41 CH olan hastalar olmak üzere toplam 91 İBH hastası ile 52 sağlıklı gönüllüler ile yapıldı. Çalışmamızın amacı İBH olan hastalarda sarkopeni, nütrisyon, kırılganlık parametrelerini değerlendirerek İBH'nin sarkopeniye ve malnütrisyona neden olabileceğini göstermekti.

Genel literatür taramalarında ağırlıklı olarak retrospektif çalışma olmakla birlikte, sarkopeni değerlendirmesinde EWGSOP2 sarkopeni tanı kriterleri kullanımı diğer tanı kriterlerine göre daha azdı. Bunun sebebi İBH'si olan hastalarda sarkopeni değerlendirilmesinde retrospektif olarak daha çok DXA, lomber L3 BT ve MR ile değerlendirilmesi, çalışmaların daha çok doğu ülkeleri tarafından yapılması ve doğu ülkelerinin EWGSOP2 yerine kendi tanı kriterlerini kullanması olarak düşünüldü. Çalışmamız diğer çalışmaların aksine sarkopeni ile birlikte kırılganlık ve nütrisyonel değerlendirmeyi de kapsamaktaydı (174).

Çalışmamızda İBH grubunda olası sarkopeni olan kişi sayısı literatürdeki çalışmalarla uyumluydu (175,176). FRAIL skalası ile değerlendirmede İBH grubunda pre-FRAİL yüzdesi literatürdeki çalışmalarla uyumluyken FRAIL yüzdesi Huang ve arkadaşlarının yayınladığı meta analize göre daha düşük bulundu. (177,178). FRAIL kişilerin daha düşük olması, bir meta analize göre çalışmamızdaki dışlama kriterlerimizin sarkopeni ve kırılganlık yapabilecek başka çoğu etkenleri dışlaması ve çalışmaya dahil edilmemesine bağlandı.

Mini Nütrisyonel Analiz ile yapılan nütrisyonel değerlendirme malnütrisyon riski ve malnütrisyonu olan hasta oranı Godala ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumluydu (179). İBH hastalarında gerek hastalık aktivasyonu gerekse post operatif prognostik değerlendirmede PNİ'nin kullanılabileceğine dair literatürde çalışmalar mevcuttur. (180–182). Çalışmamız bu duruma neden olacak başka etkenleri dışlandıktan sonra İBH hastalarında PNİ değerinin sağlıklı insanlara göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu durum İBH hastalarının biyokimyasal, immünolojik olarak nütrisyon açısından sağlıklı kişilerden daha yetersiz olduğunu göstermektedir.

Prognostik Nütrisyonel İndeks'in hastane yatış süresi, mortalite, komplikasyon ihtimali açısından litaretürde kullanılması, İBH hastalarında belirli bir süre içerisinde atak gelişme ihtimali açısından değerlendirebileceğini düşündürmekte ancak bunun için ileriye yönelik değerlendirme gerekmektedir.

İnflamatuar barsak hastalığı grubu içerisinde olası sarkopenik hastalarla sarkopenik olmayan hastalar arasında anlamlı nütrisyonel bir fark olmaması, olası sarkopenik hastalarda BMİ'nin ve vücut kompozisyonunda yağ miktarının daha fazla olması olası sarkopenik hastalarda sarkopenik obeziteye yatkınlık olabileceğini düşündürdü.

Sarkopenide genelikle düşük BMİ beklenirken (183) yüksek BMİ ve yağ kütlesi "sarkopenik obezite"yi düşündürmektedir. Bu durum nütrisyondan bağımsız olmak üzere; İBH'si olan hastalardan olası sarkopenisi olan hastaların sarkopenik obeziteye yatkınlığı hakkında bilgi vermektedir. İBH olan hastalarda sarkopenik obezite yatkınlığı ile ilgili çalışmalar olmuş olup çalışmamız bu çalışmalarla uyumludur (184–187)

Çalışmamızda kullandığımız fonksiyonel testlerin ve ölçeklerin sarkopeni ile ilişkisi de değerlendirildi. 5 tekrarlı otur kalk testi, 3 metre kalk ve yürü testi, 4 metre yürüme testi ile örneklemimizde sarkopenik inceleme yapıldı. Testimizde 5 tekrarlı otur kalk testi en güçlü ayrım olarak değerlendirildi. Demografik, biyokimyasal, antropometrik değerlendirmelerin birlikte kullanımları hastalarda benzer duyarlılık ve doğrulukta prediktivite sağladı. Bu durum, tecrübeli bir klinisyenin rutin hasta klinik değerlendirmelerinde sarkopeniden şüphelenebileceği anlamına gelmektedir. Zaman ve maliyet uygun değerlendirme klinisyenin tecrübesi doğrultusunda sağlanabilir. Rutin olası sarkopeni değerlendirmesinde olmayan 3 metre kalk ve yürü testi ve 4 metre yürüme testinin yeterli duyarlılık ve doğruluk sağlaması, bu testlerin rutine de indirgenebileceği fikrini desteklemektedir. SARC-F, FRAİL kırılganlık testlerinin prediktif gücü tarama testlerinin doğasından bekleneceği üzere, orta düzeydeydi

Çalışmamızda hastalık süresi ve atak sayısına göre analizlerde anlamlı fark saptanmadı. Bu durum kronik inflamasyonun süresinden ziyade bireysel inflamatuar yanıtın sarkopenide etkili olabileceğini, sarkopeninin yalnızca zamanla değil inflamasyonun tipi ve verilen tedaviye yanıtı ile ilişkili olabileceğini düşündürdü.

Grillot ve arkadaşları sarkopenisi olan hastaları olmayanlara göre hastaneye yatışının daha fazla olduğunu göstermiş olsa da bu durum çalışmalarının çok değişkenli analizinde anlamlı değildi (188). Aynı şekilde Adams ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmalarında tek değişkenli analiz kullanmış ve sarkopenik olan hastalar ile olmayan hastalar arasında hastane yatışıyla ilgili anlamlı bir fark bulmamışlardı (189).

Çalışmamızın güçlü yönleri detaylı vücut kompozisyonu ve fonksiyonel değerlendirmesi, fiziksel testler ve anketlerin bir arada incelenmesi, ROC ve kalibrasyon analizleri ile doğrulanması ve sağlıklı kontrol grubunun olmasıydı.

Çalışmamızın zayıf yönleri ise kesitsel tasarım olması ve alt grup analizlerinde örneklem sayısının yetersiz olmasıydı.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışmada İBH'li bireyler sağlıklı kişilere göre nütrisyonel olarak daha yetersiz bulundu. Sarkopeniyle ilişkili çeşitli yapısal ve fonksiyonel değişiklikler saptandı ve bu bulgular sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Özellikle fiziksel performans testlerinin başta 5 tekrarlı otur kalk testi olmak üzere oldukça güçlü ayırt edici kapasiteye sahip olduğu görüldü. Buna karşın SARC-F ve FRAIL gibi fonksiyonel ölçeklerin duyarlılık açısından sınırlı kalabildiği, pratikte bu tür testlerin her zaman yeterli olmayabileceği ortaya konmuş oldu.

İnflamatuar barsak hastalığı olan hastalarda olası sarkopenik bireylerin sarkopenik olmayan bireylere göre nütrisyonel açıdan farkı olmaması ve vücut kompozisyonunda özellikle yağ kütlesi ile ilgili değişkenlerin sarkopeni varlığıyla anlamlı ilişkili bulunması bize klasik "zayıf birey sarkopeniktir" algısının ötesine geçmemiz gerektiğini gösterdi.

Multivaryant modelin sağlam diskriminatif gücü (AUC: 0.82) ve kalibrasyon başarısı (Hosmer-Lemeshow p=0.74) göz önünde bulundurulduğunda hem bölgesel yağ ölçümlerinin hem de basit fiziksel testlerin bir arada kullanılmasıyla güvenilir bir tarama algoritması geliştirilebileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda, daha büyük örneklem sayısına sahip prospektif çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Ayrıca, bu gibi çalışmaların yaş, cinsiyet ve tedavi yanıtı gibi klinik faktörlerle entegre şekilde değerlendirilmesi gerektiği multivaryant analizimizle ortaya konmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Krok KL, Lichtenstein GR. Nutrition in Crohn disease. Curr Opin Gastroenterol. Mart 2003;19(2):148-53.

2. Bryant RV, Trott MJ, Bartholomeusz FD, Andrews JM. Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. Ağustos 2013;38(3):213-25.

3. Gassull MA, Cabré E. Nutrition in inflammatory bowel disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. Kasım 2001;4(6):561-9.

4. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, Lara J, Ho FK, Pell JP, vd. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. Şubat 2022;13(1):86-99.

5. Beenakker KGM, Ling CH, Meskers CGM, de Craen AJM, Stijnen T, Westendorp RGJ, vd. Patterns of muscle strength loss with age in the general population and patients with a chronic inflammatory state. Ageing Res Rev. Ekim 2010;9(4):431-6.

6. Bryant RV, Ooi S, Schultz CG, Goess C, Grafton R, Hughes J, vd. Low muscle mass and sarcopenia: common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. Mayıs 2015;41(9):895-906.

7. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. J Med Life. 2019;12(2):113-22.

8. Dolinger M, Torres J, Vermeire S. Crohn's disease. Lancet Lond Engl. 23 Mart 2024;403(10432):1177-91.

9. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. Lancet Lond Engl. 29 Nisan 2017;389(10080):1741-55.

10. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, vd. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet Lond Engl. 23 Aralık 2017;390(10114):2769-78.

11. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. Ocak 2020;5(1):17-30.

12. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. Am J Gastroenterol. Nisan 2015;110(4):564-71.

13. Huang C, Haritunians T, Okou DT, Cutler DJ, Zwick ME, Taylor KD, vd. Characterization of genetic loci that affect susceptibility to inflammatory bowel diseases in African Americans. Gastroenterology. Kasım 2015;149(6):1575-86.

14. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, vd. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature. 01 Kasım 2012;491(7422):119-24.

15. Torres J, Colombel JF. Genetics and phenotypes in inflammatory bowel disease. Lancet Lond Engl. 09 Ocak 2016;387(10014):98-100.

16. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis - PubMed [İnternet]. [a.yer 02 Temmuz 2025]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17120402/

17. Ungaro R, Bernstein CN, Gearry R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, vd. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. Kasım 2014;109(11):1728-38.

18. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. Eylül 2008;103(9):2394-400.

19. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, vd. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. Ann Intern Med. 06 Mart 2012;156(5):350-9.

20. Ungaro R, Chang HL, Côté-Daigneault J, Mehandru S, Atreja A, Colombel JF. Statins Associated With Decreased Risk of New Onset Inflammatory Bowel Disease. Am J Gastroenterol. Ekim 2016;111(10):1416-23.

21. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, vd. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut. Mayıs 2014;63(5):776-84.

22. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. Nisan 2015;12(4):205-17.

23. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. Gut. Eylül 2008;57(9):1185-91.

24. Ng SC, Tang W, Leong RW, Chen M, Ko Y, Studd C, vd. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. Gut. Temmuz 2015;64(7):1063-71.

25. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. Nat Rev Immunol. Mayıs 2013;13(5):321-35.

26. Inohara N, Ogura Y, Chen FF, Muto A, Nuñez G. Human Nod1 confers responsiveness to bacterial lipopolysaccharides. J Biol Chem. 26 Ocak 2001;276(4):2551-4.

27. Vaishnava S, Yamamoto M, Severson KM, Ruhn KA, Yu X, Koren O, vd. The antibacterial lectin RegIIIgamma promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine. Science. 14 Ekim 2011;334(6053):255-8.

28. Moehle C, Ackermann N, Langmann T, Aslanidis C, Kel A, Kel-Margoulis O, vd. Aberrant intestinal expression and allelic variants of mucin genes associated with inflammatory bowel disease. J Mol Med Berl Ger. Aralık 2006;84(12):1055-66.

29. Spits H, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, vd. Innate lymphoid cells--a proposal for uniform nomenclature. Nat Rev Immunol. Şubat 2013;13(2):145-9.

30. Qiu J, Guo X, Chen ZME, He L, Sonnenberg GF, Artis D, vd. Group 3 innate lymphoid cells inhibit T-cell-mediated intestinal inflammation through aryl hydrocarbon receptor signaling and regulation of microflora. Immunity. 22 Ağustos 2013;39(2):386-99.

31. Geremia A, Arancibia-Cárcamo CV, Fleming MPP, Rust N, Singh B, Mortensen NJ, vd. IL-23–responsive innate lymphoid cells are increased in inflammatory bowel disease. J Exp Med. 06 Haziran 2011;208(6):1127-33.

32. Bernink JH, Peters CP, Munneke M, te Velde AA, Meijer SL, Weijer K, vd. Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues. Nat Immunol. Mart 2013;14(3):221-9.

33. Becker C, Neurath MF, Wirtz S. The Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. ILAR J. 2015;56(2):192-204.

34. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, vd. High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. Gastroenterology. Ağustos 2004;127(2):412-21.

35. Lapaquette P, Glasser AL, Huett A, Xavier RJ, Darfeuille-Michaud A. Crohn's disease-associated adherent-invasive E. coli are selectively favoured by impaired autophagy to replicate intracellularly. Cell Microbiol. Ocak 2010;12(1):99-113.

36. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, vd. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 28 Ekim 2008;105(43):16731-6.

37. Quévrain E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, vd. Identification of an anti-inflammatory protein from Faecalibacterium prausnitzii, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. Gut. Mart 2016;65(3):415-25.

38. Norman JM, Handley SA, Baldridge MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, vd. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. Cell. 29 Ocak 2015;160(3):447-60.

39. Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham HP, Jegou S, Landman C, vd. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. Gut. Haziran 2017;66(6):1039-48.

40. Nóbrega VG, Silva IN de N, Brito BS, Silva J, Silva MCM da, Santana GO. THE ONSET OF CLINICAL MANIFESTATIONS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE PATIENTS. Arq Gastroenterol. 2018;55(3):290-5.

41. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. Semin Pediatr Surg. Aralık 2017;26(6):349-55.

42. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, vd. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. J Crohns Colitis. Şubat 2010;4(1):7-27.

43. Dolinger M, Torres J, Vermeire S. Crohn's disease. Lancet Lond Engl. 23 Mart 2024;403(10432):1177-91.

44. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, vd. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohns Colitis. Ocak 2017;11(1):3-25.

45. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS - PubMed [İnternet]. [a.yer 03 Temmuz 2025]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25732419/

46. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. Semin Pediatr Surg. Aralık 2017;26(6):349-55.

47. Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. Inflamm Bowel Dis. Şubat 2006;12(2):123-30.

48. Testa A, Rispo A, Romano M, Riegler G, Selvaggi F, Bottiglieri E, vd. The burden of anaemia in patients with inflammatory bowel diseases. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. Mart 2016;48(3):267-70.

49. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 01 Aralık 2018;98(11):661-9.

50. Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S, Püspök A, Birner P, Poetzi R, vd. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. Endoscopy. Aralık 2003;35(12):1004-8.

51. Tanaka M, Riddell RH, Saito H, Soma Y, Hidaka H, Kudo H. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol. Ocak 1999;34(1):55-67.

52. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Vavricka SR, Bruegger LE, vd. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. Am J Gastroenterol. Ocak 2010;105(1):162-9.

53. Sipponen T, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Endoscopic evaluation of Crohn's disease activity: comparison of the CDEIS and the SES-CD. Inflamm Bowel Dis. Aralık 2010;16(12):2131-6.

54. Kopylov U, Yung DE, Engel T, Vijayan S, Har-Noy O, Katz L, vd. Diagnostic yield of capsule endoscopy versus magnetic resonance enterography and small bowel contrast ultrasound in the evaluation of small bowel Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. Ağustos 2017;49(8):854-63.

55. Kopylov U, Nemeth A, Koulaouzidis A, Makins R, Wild G, Afif W, vd. Small bowel capsule endoscopy in the management of established Crohn's disease: clinical impact, safety, and correlation with inflammatory biomarkers. Inflamm Bowel Dis. Ocak 2015;21(1):93-100.

56. Efthymiou A, Viazis N, Mantzaris G, Papadimitriou N, Tzourmakliotis D, Raptis S, vd. Does clinical response correlate with mucosal healing in patients with Crohn's disease of the small bowel? A prospective, case-series study using wireless capsule endoscopy. Inflamm Bowel Dis. Kasım 2008;14(11):1542-7.

57. Regueiro M. The role of endoscopy in the evaluation of fistulizing Crohn's disease. Gastrointest Endosc Clin N Am. Temmuz 2002;12(3):621-33.

58. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, vd. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. Gut. Mart 2006;55 Suppl 1(Suppl 1):i1-15.

59. Laméris W, van Randen A, van Es HW, van Heesewijk JPM, van Ramshorst B, Bouma WH, vd. Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study. BMJ. 26 Haziran 2009;338:b2431.

60. Masselli G, Casciani E, Polettini E, Lanciotti S, Bertini L, Gualdi G. Assessment of Crohn's disease in the small bowel: Prospective comparison of magnetic resonance enteroclysis with conventional enteroclysis. Eur Radiol. Aralık 2006;16(12):2817-27.

61. Calabrese E, La Seta F, Buccellato A, Virdone R, Pallotta N, Corazziari E, vd. Crohn's disease: a comparative prospective study of transabdominal ultrasonography, small intestine contrast ultrasonography, and small bowel enema. Inflamm Bowel Dis. Şubat 2005;11(2):139-45.

62. Chiorean MV, Sandrasegaran K, Saxena R, Maglinte DD, Nakeeb A, Johnson CS. Correlation of CT enteroclysis with surgical pathology in Crohn's disease. Am J Gastroenterol. Kasım 2007;102(11):2541-50.

63. Siddiki HA, Fidler JL, Fletcher JG, Burton SS, Huprich JE, Hough DM, vd. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease. AJR Am J Roentgenol. Temmuz 2009;193(1):113-21.

64. Low RN, Francis IR, Politoske D, Bennett M. Crohn's disease evaluation: comparison of contrast-enhanced MR imaging and single-phase helical CT scanning. J Magn Reson Imaging JMRI. Şubat 2000;11(2):127-35.

65. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, vd. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. Temmuz 2011;34(2):125-45.

66. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, vd. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. Am J Gastroenterol. Eylül 2015;110(9):1324-38.

67. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar JP, Talley NJ, Marshall JK, vd. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. Nisan 2011;106(4):617-29.

68. Moja L, Danese S, Fiorino G, Del Giovane C, Bonovas S. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and safety of budesonide and mesalazine (mesalamine) for Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. Haziran 2015;41(11):1055-65.

69. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, vd. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 03 Haziran 2015;2015(6):CD000296.

70. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. Gut. Kasım 1995;37(5):674-8.

71. Reinisch W, Panés J, Lémann M, Schreiber S, Feagan B, Schmidt S, vd. A multicenter, randomized, double-blind trial of everolimus versus azathioprine and placebo to maintain steroid-induced remission in patients with moderate-to-severe active Crohn's disease. Am J Gastroenterol. Eylül 2008;103(9):2284-92.

72. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, vd. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med. 02 Şubat 1995;332(5):292-7.

73. Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, vd. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. Haziran 2014;39(12):1349-62.

74. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, vd. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. J Crohns Colitis. Kasım 2016;10(11):1259-66.

75. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, vd. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. Gastroenterology. Ekim 2008;135(4):1130-41.

76. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, vd. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. Gastroenterology. Eylül 2014;147(3):618-627.e3.

77. Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, vd. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. Gastroenterology. Mayıs 1996;110(5):1416-21.

78. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. Mayıs 2016;111(5):632-47.

79. Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, Bernstein CN, Dubinsky MC, Hanauer SB, vd. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. Nisan 2011;106 Suppl 1:S2-25; quiz S26.

80. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology. Mayıs 2004;126(6):1504-17.

81. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, vd. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet Lond Engl. 23 Aralık 2017;390(10114):2769-78.

82. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. Şubat 2017;152(2):313-321.e2.

83. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, vd. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. Gastroenterology. Temmuz 2013;145(1):158-165.e2.

84. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. Aralık 2015;12(12):720-7.

85. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Gearry R, Goh KL, vd. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. J Clin Gastroenterol. 2016;50(10):803-18.

86. van Dongen J, Slagboom PE, Draisma HHM, Martin NG, Boomsma DI. The continuing value of twin studies in the omics era. Nat Rev Genet. Eylül 2012;13(9):640-53.

87. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, vd. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. Lancet Lond Engl. 09 Ocak 2016;387(10014):156-67.

88. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, vd. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature. 01 Kasım 2012;491(7422):119-24.

89. Amarapurkar AD, Amarapurkar DN, Rathi P, Sawant P, Patel N, Kamani P, vd. Risk factors for inflammatory bowel disease: A prospective multi-center study. Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol. Mayıs 2018;37(3):189-95.

90. Lewis JD, Abreu MT. Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology. Şubat 2017;152(2):398-414.e6.

91. Ungaro R, Bernstein CN, Gearry R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, vd. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. Kasım 2014;109(11):1728-38.

92. Marrie RA, Walld R, Bolton JM, Sareen J, Walker JR, Patten SB, vd. Rising incidence of psychiatric disorders before diagnosis of immune-mediated inflammatory disease. Epidemiol Psychiatr Sci. Haziran 2019;28(3):333-42.

93. Myrelid P, Landerholm K, Nordenvall C, Pinkney TD, Andersson RE. Appendectomy and the Risk of Colectomy in Ulcerative Colitis: A National Cohort Study. Am J Gastroenterol. Ağustos 2017;112(8):1311-9.

94. Van Klinken BJ, Van der Wal JW, Einerhand AW, Büller HA, Dekker J. Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis. Gut. Mart 1999;44(3):387-93.

95. Dubuquoy L, Jansson EA, Deeb S, Rakotobe S, Karoui M, Colombel JF, vd. Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in ulcerative colitis. Gastroenterology. Mayıs 2003;124(5):1265-76.

96. Bacterial lipopolysaccharide activates nuclear factor-kappaB through interleukin-1 signaling mediators in cultured human dermal endothelial cells and mononuclear phagocytes - PubMed [İnternet]. [a.yer 04 Temmuz 2025]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10075645/

97. Sands BE, Kaplan GG. The role of TNFalpha in ulcerative colitis. J Clin Pharmacol. Ağustos 2007;47(8):930-41.

98. Danese S, Grisham M, Hodge J, Telliez JB. JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 01 Şubat 2016;310(3):G155-162.

99. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV, Knight SC, vd. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. Temmuz 2005;129(1):50-65.

100. Can G, Tezel HA. İnflamatuvar barsak hastalıkları ve genetik. Anadolu Güncel Tıp Derg. 28 Haziran 2020;2(3):80-6.

101. Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, vd. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. Gastroenterology. Ağustos 2005;129(2):550-64.

102. Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, Cochran N, Bloom S, Wilson J, vd. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. Am J Pathol. Temmuz 1997;151(1):97-110.

103. Rosario M, Dirks NL, Milch C, Parikh A, Bargfrede M, Wyant T, vd. A Review of the Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Vedolizumab. Clin Pharmacokinet. Kasım 2017;56(11):1287-301.

104. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, vd. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. Nat Genet. Eylül 2015;47(9):979-86.

105. Beaudoin M, Goyette P, Boucher G, Lo KS, Rivas MA, Stevens C, vd. Deep resequencing of GWAS loci identifies rare variants in CARD9, IL23R and RNF186 that are associated with ulcerative colitis. PLoS Genet. 2013;9(9):e1003723.

106. Goyette P, Boucher G, Mallon D, Ellinghaus E, Jostins L, Huang H, vd. High-density mapping of the MHC identifies a shared role for HLA-DRB1*01:03 in inflammatory bowel diseases and heterozygous advantage in ulcerative colitis. Nat Genet. Şubat 2015;47(2):172-9.

107. Luo Y, de Lange KM, Jostins L, Moutsianas L, Randall J, Kennedy NA, vd. Exploring the genetic architecture of inflammatory bowel disease by whole-genome sequencing identifies association at ADCY7. Nat Genet. Şubat 2017;49(2):186-92.

108. Asano K, Matsushita T, Umeno J, Hosono N, Takahashi A, Kawaguchi T, vd. A genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for ulcerative colitis in the Japanese population. Nat Genet. Aralık 2009;41(12):1325-9.

109. Derikx LAAP, Dieleman LA, Hoentjen F. Probiotics and prebiotics in ulcerative colitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. Şubat 2016;30(1):55-71.

110. Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. Nutrients. Ağustos 2012;4(8):1095-119.

111. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. Gut. Mart 1988;29(3):342-5.

112. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. Gastroenterology. Mayıs 2004;126(6):1518-32.

113. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, vd. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. Inflamm Bowel Dis. Ağustos 2015;21(8):1794-800.

114. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, Heap G, Cummings F, Warren BF, vd. The pattern and outcome of acute severe colitis. J Crohns Colitis. Ekim 2010;4(4):431-7.

115. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. Gastroenterology. Haziran 1999;116(6):1464-86.

116. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, vd. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. J Crohns Colitis. 01 Haziran 2017;11(6):649-70.

117. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):463-6.

118. Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, Seidelin JB, Heegaard NH. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. Şubat 2000;95(2):359-67.

119. Alibrahim B, Aljasser MI, Salh B. Fecal calprotectin use in inflammatory bowel disease and beyond: A mini-review. Can J Gastroenterol Hepatol. Nisan 2015;29(3):157-63.

120. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. Am J Gastroenterol. Mart 2019;114(3):384-413.

121. Navaneethan U, Kochhar G, Phull H, Venkatesh PGK, Remzi FH, Kiran RP, vd. Severe disease on endoscopy and steroid use increase the risk for bowel perforation during colonoscopy in inflammatory bowel disease patients. J Crohns Colitis. Mayıs 2012;6(4):470-5.

122. Dundas SA, Dutton J, Skipworth P. Reliability of rectal biopsy in distinguishing between chronic inflammatory bowel disease and acute self-limiting colitis. Histopathology. Temmuz 1997;31(1):60-6.

123. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. N Engl J Med. 03 Kasım 2011;365(18):1713-25.

124. Geboes K, Riddell R, Ost A, Jensfelt B, Persson T, Löfberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. Gut. Eylül 2000;47(3):404-9.

125. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. Lancet Lond Engl. 29 Nisan 2017;389(10080):1756-70.

126. Philpotts LE, Heiken JP, Westcott MA, Gore RM. Colitis: use of CT findings in differential diagnosis. Radiology. Şubat 1994;190(2):445-9.

127. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med. 24 Aralık 1987;317(26):1625-9.

128. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, vd. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med. 30 Haziran 1994;330(26):1841-5.

129. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. Gut. Temmuz 1998;43(1):29-32.

130. Tremaine WJ. Review article: Indeterminate colitis--definition, diagnosis and management. Aliment Pharmacol Ther. 01 Ocak 2007;25(1):13-7.

131. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, vd. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. Gastroenterology. Kasım 2013;145(5):987-95.

132. Marchal-Bressenot A, Salleron J, Boulagnon-Rombi C, Bastien C, Cahn V, Cadiot G, vd. Development and validation of the Nancy histological index for UC. Gut. Ocak 2017;66(1):43-9.

133. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. Haziran 2006;55(6):749-53.

134. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, vd. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. J Crohns Colitis. 01 Haziran 2017;11(6):649-70.

135. Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of Oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? evidence from cochrane reviews. Inflamm Bowel Dis. Ağustos 2013;19(9):2031-40.

136. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. Şubat 2012;107(2):167-76; author reply 177.

137. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. Haziran 1996;8(6):549-53.

138. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 14 Kasım 2012;11(11):CD004118.

139. Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, Wilson CW, Jones FA. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. Gut. Eylül 1960;1(3):217-22.

140. Törüner M, Akpınar H, Akyüz F, Dağlı Ü, Över Hamzaoğlu H, Tezel A, vd. 2019 Expert opinion on biological treatment use in inflammatory bowel disease management. Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol. Kasım 2019;30(Suppl 4):S913-46.

141. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, vd. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. J Crohns Colitis. Aralık 2012;6(10):965-90.

142. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, vd. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology. Nisan 2020;158(5):1450-61.

143. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, vd. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med. 20 Mayıs 2014;160(10):704-11.

144. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, vd. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology. Şubat 2014;146(2):392-400.e3.

145. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, vd. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 26 Eylül 2019;381(13):1201-14.

146. Guillo L, Flachaire B, Avouac J, Dong C, Nachury M, Bouguen G, vd. Efficacy and safety of combination targeted therapies in immune-mediated inflammatory disease: the COMBIO study. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. Ocak 2023;55(1):61-8.

147. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Danese S, Colombel JF, Törüner M, vd. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 26 Eylül 2019;381(13):1215-26.

148. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, vd. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 04 Mayıs 2017;376(18):1723-36.

149. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, vd. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. Lancet Lond Engl. 04 Haziran 2022;399(10341):2113-28.

150. Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, vd. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Lond Engl. 19 Haziran 2021;397(10292):2372-84.

151. Lynch RW, Lowe D, Protheroe A, Driscoll R, Rhodes JM, Arnott IDR. Outcomes of rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: data from the United Kingdom inflammatory bowel disease audit. Aliment Pharmacol Ther. Ekim 2013;38(8):935-45.

152. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, vd. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 01 Aralık 2012;380(9857):1909-15.

153. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, vd. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. Aralık 2019;68(Suppl 3):s1-106.

154. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, vd. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing. Temmuz 2010;39(4):412-23.

155. Keller K, Engelhardt M. Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. Muscles Ligaments Tendons J. 24 Şubat 2014;3(4):346-50.

156. Dodds R, Denison HJ, Ntani G, Cooper R, Cooper C, Sayer AA, vd. Birth weight and muscle strength: a systematic review and meta-analysis. J Nutr Health Aging. Temmuz 2012;16(7):609-15.

157. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, Lara J, Ho FK, Pell JP, vd. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022;13(1):86-99.

158. Liu J, Zhu Y, Tan JK, Ismail AH, Ibrahim R, Hassan NH. Factors Associated with Sarcopenia among Elderly Individuals Residing in Community and Nursing Home Settings: A Systematic Review with a Meta-Analysis. Nutrients. Ocak 2023;15(20):4335.

159. Mijnarends DM, Koster A, Schols JMGA, Meijers JMM, Halfens RJG, Gudnason V, vd. Physical activity and incidence of sarcopenia: the population-based AGES-Reykjavik Study. Age Ageing. Eylül 2016;45(5):614-20.

160. Tomaszewska E, Wojtysiak D, Grzegorzewska A, Świątkiewicz M, Donaldson J, Arciszewski MB, vd. Understanding Secondary Sarcopenia Development in Young Adults Using Pig Model with Chronic Pancreatitis. Int J Mol Sci. Ocak 2024;25(16):8735.

161. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, vd. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". Clin Nutr Edinb Scotl. Nisan 2010;29(2):154-9.

162. Nishikawa H, Fukunishi S, Asai A, Yokohama K, Nishiguchi S, Higuchi K. Pathophysiology and mechanisms of primary sarcopenia (Review). Int J Mol Med. Ağustos 2021;48(2):156.

163. Mellen RH, Girotto OS, Marques EB, Laurindo LF, Grippa PC, Mendes CG, vd. Insights into Pathogenesis, Nutritional and Drug Approach in Sarcopenia: A Systematic Review. Biomedicines. 05 Ocak 2023;11(1):136.

164. Yuan S, Larsson SC. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. Metabolism. Temmuz 2023;144:155533.

165. Bahat G, Yilmaz O, Kılıç C, Oren MM, Karan MA. Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures. J Nutr Health Aging. 2018;22(8):898-903.

166. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, vd. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 01 Ocak 2019;48(1):16-31.

167. Whaikid P, Piaseu N. The effectiveness of protein supplementation combined with resistance exercise programs among community-dwelling older adults with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. Epidemiol Health. 2024;46:e2024030.

168. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. Nihon Geka Gakkai Zasshi. Eylül 1984;85(9):1001-5.

169. Mohri Y, Inoue Y, Tanaka K, Hiro J, Uchida K, Kusunoki M. Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. World J Surg. Kasım 2013;37(11):2688-92.

170. Cheng YL, Sung SH, Cheng HM, Hsu PF, Guo CY, Yu WC, vd. Prognostic Nutritional Index and the Risk of Mortality in Patients With Acute Heart Failure. J Am Heart Assoc. 25 Haziran 2017;6(6):e004876.

171. Wang J, Zhu R, Fang H, Xing X, Ge L, Cai G. Association of prognostic nutritional index with the presence and all-cause mortality of rheumatoid arthritis: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2018. BMC Public Health. 26 Kasım 2024;24(1):3281.

172. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. Lancet Lond Engl. 12 Ekim 2019;394(10206):1365-75.

173. Dent E, Martin FC, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuno R, Walston JD. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. Lancet Lond Engl. 12 Ekim 2019;394(10206):1376-86.

174. Fatani H, Olaru A, Stevenson R, Alharazi W, Jafer A, Atherton P, vd. Systematic review of sarcopenia in inflammatory bowel disease. Clin Nutr. 01 Ağustos 2023;42(8):1276-91.

175. Dharap V, Desai D, Abraham P, Gupta T, Dhoble P, Mehta N, vd. Prevalence and outcome of sarcopenia in patients with inflammatory bowel disease: a follow-up study. Intest Res [Internet]. 23 Ocak 2025 [a.yer 28 Temmuz 2025]; Erişim adresi: https://irjournal.org/journal/view.php?doi=10.5217/ir.2024.00096

176. Bezzio C, Brinch D, Ribaldone DG, Cappello M, Ruzzon N, Vernero M, vd. Prevalence, Risk Factors and Association with Clinical Outcomes of Malnutrition and Sarcopenia in Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Study. Nutrients. Ocak 2024;16(23):3983.

177. Bahirwani J, Elmer J, Eskarous H, Jai Kumar Ahuja S, Changela M, Dahiya DS, vd. Frailty Prevalence and Evaluation of the FRAIL Scale Questionnaire in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Dig Dis Sci. 29 Nisan 2025;

178. Prevalence of frailty among patients with inflammatory bowel disease and its association with clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis | BMC Gastroenterology | Full Text [İnternet].

[a.yer 28 Temmuz 2025]. Erişim adresi: https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-022-02620-3

179. Godala M, Gaszyńska E, Walczak K, Małecka-Wojciesko E. An Evaluation of the Usefulness of Selected Screening Methods in Assessing the Risk of Malnutrition in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Nutrients. 13 Mart 2024;16(6):814.

180. Chen Z, Zeng L, Cai W, Song X, Xu Q, Xu J, vd. Predictive value of three nutritional indexes for disease activity in patients with inflammatory bowel disease. Ann Med. 31 Aralık 2025;57(1):2443256.

181. Sherif M, Fouad R, Elbaz T, Awadalla M, Tantawi O, Negm M, vd. Sarcopenia and low prognostic nutritional index as markers of disease activity in patients with inflammatory bowel disease and predictors of poor outcome: a cohort longitudinal study. Egypt Rheumatol Rehabil. 02 Aralık 2024;51(1):55.

182. Prognostic Nutritional Index Predicts Short-Term Postoperative Outcomes After Bowel Resection for Crohn's Disease - Zhou - 2017 - Nutrition in Clinical Practice - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 28 Temmuz 2025]. Erişim adresi: https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0884533616661844

183. Liu S, Ding X, Maggiore G, Pietrobattista A, Satapathy SK, Tian Z, vd. Sarcopenia is associated with poor clinical outcomes in patients with inflammatory bowel disease: a prospective cohort study. Ann Transl Med. Mart 2022;10(6):367.

184. Adams DW, Gurwara S, Silver HJ, Horst SN, Beaulieu DB, Schwartz DA, vd. Sarcopenia Is Common in Overweight Patients with Inflammatory Bowel Disease and May Predict Need for Surgery. Inflamm Bowel Dis. Temmuz 2017;23(7):1182-6.

185. Bamba S, Inatomi O, Takahashi K, Morita Y, Imai T, Ohno M, vd. Assessment of Body Composition From CT Images at the Level of the Third Lumbar Vertebra in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 19 Ağustos 2021;27(9):1435-42.

186. Bryant RV, Schultz CG, Ooi S, Goess C, Costello SP, Vincent AD, vd. Obesity in Inflammatory Bowel Disease: Gains in Adiposity despite High Prevalence of Myopenia and Osteopenia. Nutrients. 01 Eylül 2018;10(9):1192.

187. Bryant RV, Schultz CG, Ooi S, Goess C, Costello SP, Vincent AD, vd. Obesity in Inflammatory Bowel Disease: Gains in Adiposity despite High Prevalence of Myopenia and Osteopenia. Nutrients. 01 Eylül 2018;10(9):1192.

188. Grillot J, D'Engremont C, Parmentier AL, Lakkis Z, Piton G, Cazaux D, vd. Sarcopenia and visceral obesity assessed by computed tomography are associated with adverse outcomes in patients with Crohn's disease. Clin Nutr. 01 Ekim 2020;39(10):3024-30.

189. Sarcopenia Is Common in Overweight Patients with Inflammatory Bowel Disease and May Predict Need for Surgery | Inflammatory Bowel Diseases | Oxford Academic [İnternet]. [a.yer 01 Ağustos 2025]. Erişim adresi: https://academic.oup.com/ibdjournal/article-abstract/23/7/1182/4561146