



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

**İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI OLANLARDA
EKSTRAİNTESTİNAL BULGULARIN SIKLIĞI VE
HASTALIK AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Gökhan DEMİRCİ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ümit KARAOĞULLARINDAN**

ADANA-2024



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

**İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI OLANLARDA
EKSTRAİNTESTİNAL BULGULARIN SIKLIĞI VE
HASTALIK AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Gökhan DEMİRCİ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ümit KARAOĞULLARINDAN**

ADANA-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman örnek aldığım, tezimin her aşamasında bana rehberlik eden, bilgisini ve deneyimlerini istek ve özveriyle paylaşan çok değerli tez danışmanı hocam Doç. Dr. Ümit KARAOĞULLARINDAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimimde katkısı bulunan tüm değerli hocalarıma ve uzmanlarıma,

Uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalıştığım, asistanlık döneminin bütün zorluklarını beraberce aştığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezimin her aşamasında bana yardımcı olan tecrübesinden yararlandığım sevgili lise sınıf arkadaşım Abdulselam SAĞLAM'a,

Hayatımın her anında yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, varlıklarından güç aldığım canım aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Gökhan DEMİRCİ
2024, ADANA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji.....	2
2.2. Etyopatogenez.....	2
2.2.1. Genetik.....	2
2.2.2. Bağırsak Mikrobiyal Faktörleri	3
2.2.3. Çevresel Faktörler.....	3
2.2.4. İmmünolojik Faktörler	4
2.2.4.1. Doğal İmmünite Düzensizliği	4
2.2.4.2. Adaptif İmmünite Düzensizliği	5
2.3. Klinik Özellikler.....	5
2.3.1. Ülseratif Kolit.....	5
2.3.2. Chron	6
2.4. Tanı.....	7
2.4.1. Endoskopik Yöntemler ve Biyopsi.....	7
2.4.2. Laboratuvar Testleri	8
2.4.3. Görüntüleme.....	9

2.5. Sınıflama	10
2.5.1. Chron	10
2.5.2. Ülseratif Kolit.....	11
2.6. Hastalık Aktivitesi ve Tedavi	11
2.6.1. ÜK Tedavisi	11
2.6.2. Chron Tedavisi.....	12
2.7. Ekstraintestinal Bulgular, Sıklığı ve Hastalık Aktivasyonu İle İlişkisi	13
2.7.1. Kas -İskelet Sistemi İle İlgili Bulgular	14
2.7.2. Cilt.....	15
2.7.3. Göz	16
2.7.4. Hepatobiliyer.....	16
2.7.5. Osteoporoz	17
2.7.6. Tromboembolik Olay	17
2.7.7. Bronkopulmoner Belirtiler	17
3. MATERYAL METHOD.....	18
3.1. İstatistiksel Analiz	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇLAR	29
7. KAYNAKLAR	30

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. İnflamatuvar bağırsak hastalığında endoskopik bulgular	7
Tablo 2. Ülseratif kolit endoskopik skorlama sistemi	8
Tablo 3. Crohn hastalığı için Viyana ve Montreal sınıflandırması	11
Tablo 4. Ülseratif kolitin (ÜK) yaygınlığına ilişkin Montreal sınıflandırması	11
Tablo 5. ÜK Truelove ve Witts klinik aktivite kriterleri	12
Tablo 6. Klinik mayo sınıflaması	12
Tablo 7. Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI)	13
Tablo 8. CDAI puanına göre dağılım	13
Tablo 9. Hastaların genel özellikleri	20
Tablo 10. Ülseratif kolitli hastalarda tutulum yerleri	21
Tablo 11. Crohn hastalığı olanlarda tutulum yerleri	21
Tablo 12. Ekstraintestinal tutulum sıklığı ve tutulum yerleri	22
Tablo 13. Hastalığı aktif olanlarda ekstraintestinal tutulum yerleri ve oranları	22
Tablo 14. Ekstraintestinal tutulum ortaya çıkmasında etkili faktörler	24

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Araştırma modeli.....	18
Şekil 2. Hastaların genel dağılımı.....	20
Şekil 3. Tüm hastaların ekstraintestinal tutulum oranı.....	21
Şekil 4. Ekstraintestinal tutulum ortaya çıkmasında en etkili faktörler	25



KISALTMALAR LİSTESİ

AS	: Ankilozan Spondilit
ASCA	: Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antikoru
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CH	: Crohn
CRP	: C-Reaktif Protein
DVT	: Derin Ven Trombüsü
EİM	: Ekstraintestinal Manifestasyonlar
EN	: Eritema Noduzum
ESR	: Eritrosit Sedimenasyon Hızı
FKP	: Fekal Kalprotektin
GWAS	: Tüm Genom İlişkileştirme Çalışmaları
IFN-γ	: İnerferon Gama
İL-1β	: İnterlökin 1- β
İL23	: İnterlökin 23
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
İL 12	: İnterlökin 12
İL 4	: İnterlökin 4
İL 5	: İnterlökin 5
İL13	: İnterlökin 13
İL17	: İnterlökin 17
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NOD	: Nükleotid Oligomerizasyon Alanı
p-ANCA	: Peri-Nükleer Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
PG	: Pyoderma Gangrenozum
PLT	: Trombosit Sayısı
PSA	: Psöriatik Artrit
PSK	: Primer Sklerozan Kolanjit
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
SPA	: Spondiloartropati
TH1	: T Helper 1

TH17	: T Helper 17
TH2	: T Helper 2
TLR	: Toll Like Reseptor
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
ÜK	: Ülseratif Kolit
VTE	: Venöz Tromboembolizm
WBC	: Beyaz Kan Hücre Sayısı



ÖZET

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olanlarda; Ekstraintestinal Manifestasyon Sıklığı ve EİM'un Hastalık Aktivasyonu İle İlişkisi

Amaç: İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH), gastrointestinal kanalın nedeni bilinmeyen, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Crohn hastalığı (CH), Ülseratif kolit (ÜK) ve İndetermine kolit olmak üzere 3 hastalık grubunu içermektedir.

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (İBH) seyrinde 1/3 hastada kas-iskelet sistemini, deriyi, gözü, safra yollarını ve daha birçok sistemi etkileyen ekstra-intestinal manifestasyonlar görülebilir. Romatolojik tutulum en sık periferik ve aksiyel artrit şeklinde; deri tutulumu en sık eritema nodosum ve piyoderma gangrenozum; göz tutulumu ise en sık episklerit ve üveit şeklinde olur. Daha nadir olarak akciğer tutulumu, Primer Sklerozan Kolanjit (PSK), hiperhomosisteinemi, renal taşlar ve osteomalazi görülür. Çalışmanın amacı merkezimizde takip edilen inflamatuvar bağırsak hastalığında ekstraintestinal bulgusu olan hastaların sıklığı ve bu hastalardaki hastalık aktivite şiddetinin hastalıkla ilişkisi incelemektir.

Gereç Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran İnflamatuvar Barsak Hastalığı tanısı almış hastalar retrospektif olarak taranarak gerçekleştirildi. Bu amaçla hastanemiz bilgi sistemi kayıtlarında yer alan mevcut yıllar arasında tanı almış 340 hasta incelendi ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 301 hasta çalışmaya alındı. Ekstraintestinal bulguları olan hastalar net bir şekilde belirlendi.

Hastalık aktivasyonu belirlenirken; klinik, laboratuvar, endoskopik ve görüntüleme bulgularına göre hastalar değerlendirildi. Verilen analizi IBM SPSS 22 programında yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların (129 hasta) %42,5'i Crohn hastası, (172 hasta) %57,5'i ülseratif kolit hastasıdır. Tüm hastaların %26,6'sında EİM izlenmiştir. EİM sıklığı CH'da %36,7 iken, ÜK hastalarında %19,1 izlendi. Her iki grupta en sık eklem tutulumu izlenmiş olup, bunu sırasıyla göz ve cilt tutulumlarının takip ettiği izlendi. Periferik eklem tutulumunun her iki grupta da baskın olduğu (ÜK %80, CH %65) izlendi. Episklerit, her iki grupta en sık görülen ekstraintestinal göz bulgusu (ÜK %100, CH %64,3) olduğu izlendi. Hastalık aktif döneminde, eklemlere göre EİM olan hastaların %96,7'sinde periferik eklem tutulumu izlendi. Aktif dönemde en sık göz tutulumunun Episklerit (%85) olduğu izlendi. Yine aktif dönemde en sık görülen cilt tutulumunun EN (%100) olduğu izlendi.

Sonuç: EİM literatüre de baktığımızda oldukça heterojen ve sıklık açısından belirgin farklılıklar olduğunu gözlemledik. Özellikle EİM önceden prediktif edebilecek faktörlerin belirlenmesi, klinisyeni bu yönde hep dikkatli olmasını sağlayabilir. Çalışmamızda gördüğümüz CRP yada CH'nın kendisinin varlığı gibi EİM predikte eden bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi klinikte çok yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları, ekstraintestinal bulgular, artrit, üveit, episklerit

ABSTRACT

Frequency of Extraintestinal Involvement in Patients with Inflammatory Bowel Disease and the Relationship with Disease Activation

Objective: Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, inflammatory condition of the gastrointestinal tract with an unknown cause. It includes three disease groups: Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC), and indeterminate colitis. In the course of inflammatory bowel diseases, extraintestinal manifestations affecting the musculoskeletal system, skin, eyes, biliary tract, and many other systems can be observed in 1/3 of patients. Rheumatological involvement is most commonly seen as peripheral and axial arthritis; skin involvement often manifests as erythema nodosum and pyoderma gangrenosum; and eye involvement is most frequently observed as episcleritis and uveitis. Less commonly, lung involvement, primary sclerosing cholangitis (PSC), hyperhomocysteinemia, kidney stones, and osteomalacia may occur. The aim of this study is to examine the frequency of patients with extraintestinal findings among those followed for inflammatory bowel disease at our center and the relationship of the severity of disease activity with these findings.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted by screening patients diagnosed with inflammatory bowel disease who presented to the Çukurova University Medical Faculty Hospital. A total of 340 patients diagnosed during the specified years in our hospital's information system were examined, and 301 patients who met the inclusion criteria were included in the study. Patients with clear extraintestinal findings were identified. When determining disease activation, patients were evaluated based on clinical, laboratory, endoscopic, and imaging findings. Data analysis was performed using IBM SPSS 22 software.

Results: Of the patients included in the study (129 patients), 42.5% had Crohn's disease and 57.5% had ulcerative colitis. Extraintestinal manifestations (EIM) were observed in 26.6% of all patients. The frequency of EIM was 36.7% in CD and 19.1% in UC patients. In both groups, joint involvement was most commonly observed, followed by eye and skin involvement. Peripheral joint involvement was predominant in both groups (UC 80%, CD 65%). Episcleritis was the most common extraintestinal eye finding in both groups (UC 100%, CD 64.3%). During active disease, peripheral joint involvement was observed in 96.7% of patients with EIM. The most common eye involvement during active disease was episcleritis (85%). Erythema nodosum (100%) was the most frequently seen skin involvement during active disease.

Conclusion: A review of the literature shows that EIMs are quite heterogeneous and exhibit significant differences in frequency. Identifying factors that could predict EIMs may help clinicians maintain vigilance in this regard. Identifying independent risk factors predicting EIMs, such as the presence of CRP or CD itself, could be very guiding in clinical practice.

Keywords: Inflammatory bowel diseases, extraintestinal findings, arthritis, uveitis, episcleritis.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH), gastrointestinal kanalın nedeni bilinmeyen, kronik, inflamatuvar bir hastalıdır. Crohn hastalığı (CH), Ülseratif kolit (ÜK) ve İndetermine kolit olmak üzere 3 hastalık grubunu içermektedir. Kuzey Amerika ve Kuzeybatı Avrupa’da hastalık daha sık görülmektedir. Özellikle 1950’li yıllardan sonra bu bölgelerde hastalık insidansı belirgin olarak artmış olup son yıllarda ise artış hızının plato çizdiği bilinmektedir.^{1,2} Ülkemizde İBH insidansı verileri İBH derneği 2007 verilerine göre ÜK için 26/100 000 ve CH için 8/100 000 olarak bildirilmiştir. İBH seyrinde hastaların yaklaşık olarak üçte birinde Ekstra-İntestinal (kas-iskelet, deri, göz, safra yolları, vb.) Manifestasyonlar (EİM) görülebilir.³ EİM CH’da daha sık görülür. İBH’da görülen ekstraintestinal bulgulardan periferik ve aksiyel artrit en çok görülen romatolojik tutulum, Eritema Nodosum (EN) ve Piyoderma Gangrenozum (PG) en sık görülen deri tutulumu; episklerit ve üveit ise en sık görülen göz tutulumudur. İBH’da nadir olarak akciğer tutulabilmektedir. Yine nadir olarak primer Sklerozan Kolanjit (PSK), hiperhomosisteinemi, nefrolitiazis ve osteomalazi de İBH’lı hastalarda görülebilmektedir. Ekstra intestinal bulgular hastalık aktivasyonu ile ilgili olabileceği gibi bundan bağımsız da olabilir. Barsak emilim bozukluğu sonrası ortaya çıkan malnütrisyon da bu duruma sebep olabilir. Patogeneizde bağırsak bakterilerinin hedef organı başlattığı hasar ya da bağırsakta aktive olmuş immün yada mezenkimal hücrelerin hedef organı göçerek yol açtığı hasar öne sürülmektedir. İBH’nın ekstraintestinal bulguları uzun zamandır bilinmekle birlikte patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır.^{4,5}

Çalışmanın amacı merkezimizde takip edilen İBH’lı hastalarda ekstraintestinal bulgusu olanların sıklığı ve bu hastalardaki hastalık aktivite şiddetinin hastalıkla ilişkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Tüm dünyada ÜK insidansı, 0,5- 24/100 000, CH insidansı 0,1-16/100 000 olarak bildirilmiştir. Son yapılan çalışmalarda, Amerika’da yaklaşık 1,4 milyon, Avrupa’da ise 2,2 milyon insanın bu hastalıktan etkilendiği bildirilmiştir.^{6,7} İBH, en sık ikinci ve üçüncü dekadlar arasında görülür, 55-65 yaşlarında ikinci kez bir zirve yapar, ancak bu zirve daha siliktir.⁸ ÜK sıklığı her iki cinsiyette de eşit orandadır. CH kadınlarda erkeklerden daha sık görülmekte olup, özellikle geç adolesan dönemde fazla olması patofizyolojisinde hormonal faktörlerinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.⁸

2.2. Etiyopatogenez

İBH’nin etiyolojisi büyük ölçüde bilinmemekle birlikte genetik, çevresel veya mikrobiyal faktörler ile bağışıklık tepkileri arasında karmaşık bir etkileşimi içermektedir.⁹

2.2.1. Genetik

Tüm Genom İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS), yeni nesil dizileme çalışmaları ve diğer analizlerde 240’ın üzerinde örtüşmeyen genetik risk lokusu tanımlamıştır; bunlardan yaklaşık 30 genetik lokus CH ve ÜK arasında ortaktır.¹⁰

İBH’de tanımlanan genlerin ve genetik lokusların analizi, bağırsak homeostazisinin korunmasında epitelyal bariyer fonksiyonu, doğuştan mukozal savunma, immün regülasyon, hücre göçü, otofaji, adaptif immünite ve hücrel metabolik yollar gibi çeşitli yolların önemli rol oynadığını göstermektedir.¹¹ Nükleotid Bağlayıcı Oligomerizasyon Alanı 2 (NOD2), CH olan hastalarda sıklıkla mutasyona uğrayan ve hastaların yaklaşık üçte birinde meydana gelen CH ile ilişkili olduğu bulunan ilk gendir.¹²

GWAS, IL-23R’de (geninde) CH hastalığı ve ÜK ile yüksek ilişki gösteren çok sayıda tek nükleotid polimorfizmi (SNP) tanımlamıştır.¹³

Riskle ilişkili lokusların çoğunluğu popülasyonlar arasında ortaktır, ancak bazı lokuslar popülasyonlar arasında heterojenite göstermektedir; örneğin NOD2 ve IL23R

varyantları Avrupalı hastaların çoğunda mevcuttur, ancak Doğu Asya kökenli hastalarda mevcut değildir.¹⁴ Ayrıca birçok kişi İBH ile ilişkili risk lokuslarını taşısa da yalnızca küçük bir popülasyonda İBH gelişir. Bu nedenle İBH gelişimi ek çevresel faktörler ve bağırsak mikrobiyotası ile mukozal bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimlerle ilişkilidir.¹⁵

2.2.2. Bağırsak Mikrobiyal Faktörleri

Bağırsak 1000-5000 farklı tür içerir ve bunların %99'u Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria ve Actinobacteria'dan gelir.¹⁶ Birçok çalışma, hem iltihaplı hem de iltihaplı olmayan segmentlerdeki CH ve ÜK'deki bağırsak florasını incelemiş ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında İBH hastalarında dışkı mikrobiyomunda biyolojik çeşitliliğin önemli ölçüde azaldığını bulmuştur.¹⁷ Sağlıklı bağırsakta Firmicutes ve Bacteroidetes filumları baskındır ve epitelyal metabolik substratların üretimine katkıda bulunur. Buna karşılık CH'de mikrobiyotada Firmicutes ve Bacteroidetes'in göreceli eksikliği ve enterobakterilerin aşırı artışı mevcuttur; bu arada ÜK'de Clostridium spp.'de bir azalma ve Escherichia coli'de (E. coli) bir artış rapor edilmiştir.¹⁸ CH'de, epitelyal hücrelerde makrofajlar içinde replikasyon ile tanımlanan, yapışkan ve istilacı bir E. Coli (AIEC) fenotipi bulunmuştur.¹⁹

2.2.3. Çevresel Faktörler

İBH patogenezinde çevresel faktörlerin önemli rolü İBH epidemiyolojisi üzerine yapılan son çalışmalarla desteklenmektedir. CH sıklığı son 50 yılda gelişmiş ülkelerde önemli ölçüde arttı ve daha az gelişmiş ülkelerde ilerleyen sanayileşmeye karşılık hastalığın tanısı da arttı.²⁰ Gıda alımı İBH gelişimini etkileyen önemli bir çevresel faktördür. Gelişmiş batı ülkelerinin çoğunda, şeker açısından zengin gıdalar CH için risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmiştir.²¹ Çalışmalar, meyve ve sebze alımının CH riskinin azalmasıyla ilişkili olduğuna dair kanıtlar sağlamıştır. Batı diyetlerinde yaygın olan yapay gıda katkı maddeleri bağırsaktaki bariyer fonksiyonuna etki ederek bağırsak inflamasyonunu destekleyebilir.²²

Son literatür, D vitamininin rolünün çok çeşitli olduğunu ve İBH dahil çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. Leslie ve arkadaşları İBH tanısı alan hastalarda D vitamini eksikliğinin yaygın olduğunu bulmuş ve düşük D vitamininin İBH

riskinin artmasına katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir.²³ Fare modellerinde, D vitamini eksikliği, dekstran sodyum sülfatın neden olduğu kolite karşı artan duyarlılıkla ilişkilidir ve 1,25 (OH)₂D₃ takviyesi, bağırsak inflamasyon şiddetini iyileştirir.²⁴

Ananthakrishnan ve arkadaşları aspirin kullanımının dozu, süresi veya sıklığı ile CH veya ÜK riski arasında bir ilişki bulamadılar; ancak NSAID'lerin yüksek dozu, uzun süreli kullanım süresi ve sık kullanımı CH ve ÜK riskinde artışla ilişkilendirilmiştir.²⁵ Yakın zamanda yapılan bir araştırma, antibiyotik kullanımının mikrobiyom üzerindeki etkileri nedeniyle İBH riskini etkileyen önemli bir çevresel faktör olduğunu ortaya çıkardı. Pediatrik İBH olgularında yaşamın ilk yılında antibiyotik kullanımı kontrollere göre daha yaygındı.²⁶

2.2.4. İmmünolojik Faktörler

İBH'deki immünolojik düzensizlik; bağırsak florası ve T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve nötrofiller dahil olmak üzere lamina propriaya sızan çok sayıda hücrenin neden olduğu inflamasyonun genişlemesi; ve inflamatuvar yanıtı kontrol etmede immün düzenlemenin başarısızlığı sonucu ortaya çıkan epitel hasarı (anormal mukus üretimi, kusurlu onarım) şeklinde kendini gösterir.^{27,28} Aktive edilmiş lamina propria hücreleri, lokal dokuda TNF, IL-1 β , IFN- γ ve IL-23/Th17 yolunun sitokinleri dahil olmak üzere yüksek seviyelerde proinflamatuvar sitokinler üretirler.²⁸

2.2.4.1. Doğal İmmünite Düzensizliği

Bu bağışıklık biçimi, hücre yüzeyindeki toll like reseptörler (TLR'ler) ve sitoplazmadaki NOD like reseptörler dahil olmak üzere tanıma reseptörlerinin aracılık ettiği mikrobiyal antijenlerin tanınmasıyla başlatılır.²⁹ Son çalışmalar doğuştan gelen bağışıklığa aracılık eden hücrelerin davranışının ve hem TLR'lerin hem de NOD proteinlerinin ekspresyonunun ve fonksiyonunun İBH'li bireylerde önemli ölçüde değiştiğini bulmuştur.²⁹ NOD2 fonksiyon kaybının, TLR2 stimülasyonunun inhibisyonu eksikliğine yol açabileceğini, bunun da inflamatuvar yolakların aktivasyonuna ve aşırı Th-1 yanıtlarına yol açabileceğini ileri sürmektedir.³⁰ IL-23, hem doğuştan hem de kazanılmış bağışıklıkta önemli bir sitokindir ve mikroplara karşı erken tepkilerin yönlendirilmesinde merkezi bir role sahiptir. IL23R polimorfizmleri hem CH hem de ÜK ile ilişkilendirilmiştir, bu da IL-23'ün kronik bağırsak inflamasyonunda ortak bir

inflatuar molekölü temsil edebileceğini düşündürmektedir. Son alışmalar, IL-23'ün Th17 hücreleri üzerindeki aktivitesinin yanı sıra, doğal immünite hücreleri üzerinde de etkili olabileceğini göstermiştir.³¹ Bakteriyel geçişin ve bağırsak iltihabının önlenmesinde mukusun önemi birçok çalışmayla kanıtlanmıştır.³² Bakterilere karşı fiziksel bir bariyer oluşturmanın yanı sıra, epitel hücreleri bir dizi antimikrobiyal peptid salgılayabilir. CH'li hastalarda antimikrobiyal peptitlerin kusurlu ekspresyonu gözlemlenmiştir.³³

2.2.4.2. Adaptif İmmünite Düzensizliğı

Doğal bağışıklık tepkisinin aksine edinsel bağışıklık oldukça spesifiktir, yanıt vermesi genellikle birkaç gün sürer ve T hücrelerinin türüne ve sayısına bağılıdır. IL-12 tarafından indüklenen Th1 hücreleri yüksek miktarda IFN-γ üretirken Th2 hücreleri IL-4, IL-5 ve IL-13'ü serbest bırakır.³⁴ Anormal bir Th1 immün tepkisinin H'de bağırsak iltihabına neden olduğı düşünülmektedir ve CH hastalarından alınan mukozal T hücrelerinin, kontrollerden alınan T hücrelerinden daha yüksek miktarlarda IL-2 ve IFN-γ ürettiğı gözlemlenmiştir.³⁵ Hem CH hem de ÜK hastalarından alınan biyopsiler in vitro kültürlerde kontrol gruplarına göre yüksek miktarda IFN-γ salgılar.³⁶ Th17 hücrelerinin ve özellikle bunların imza sitokini IL-17A'nın bağırsak iltihabındaki rolü kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Normal bağırsakla karşılaştırıldığında hem CH hem de ÜK mukozasında yüksek IL-17A transkript seviyeleri tespit edilmiştir.³⁷ Th17 hücrelerinin IBH patogenezindeki gerçek rolü řu anda yoğun bir incelemeye tabi tutulmaktadır ve Th17 hücrelerinin yüzeylerinde IL-23R'yi eksprese etmesi özellikle ilgi çekicidir.³⁸

2.3. Klinik Özellikler

2.3.1. Ülseratif Kolit

Kolonda ortaya çıkan, nedeni tam olarak bilinmeyen ve kronik bir inflamatuvar bağırsak hastalığı olan ÜK'de inflamasyon karakteristik olarak bağırsağın mukozası ile sınırlıdır. Hastalıkta ortaya çıkan bağırsak tutulumu, rektumdan başlayarak genellikle proksimale uzanıp tüm kolona yayılabilmektedir. Hastalığın şiddeti, kolon tutulumunun derecesine (proktit-sol kolit-pankolit) göre değışmektedir.³⁹ ÜK, replaslarla ve

remisyonlarla seyretmektedir. ÜK'nin klasik başvurusu, kanlı diyare (mukuslu/mukussuz), ani dışkılama hissi, tenezm ve farklı derecelerde karın ağrısı semptomlarını içerir. Bu karın ağrısı genellikle dışkılamayla rahatlar.⁴⁰ Hastaların klinik başvurusunda nadir olarak kabızlık da olabilir.⁴⁰ Ayrıca bu hastalar kilo kaybı veya subfebril ateş gibi sistemik semptomlarla da kliniğe başvurabilirler. Bazı durumlarda hastalarda ekstraintestinal belirtiler de ortaya çıkabilir.⁴¹ ÜK'nin şiddeti hafif, orta, şiddetli veya fulminan olarak sınıflandırılır.⁴² ÜK ılımlı hastalıktan (kansız günde 4 veya daha az defekasyon), toksik megakolona kadar çok geniş bir spektruma sahiptir.³⁹

2.3.2. Chron

CH ağızdan perianal bölgeye kadar tüm gastrointestinal kanalın herhangi bir kısmını atlamalı bir şekilde tutabilir. Tipik olarak bağırsağın tam kat tutulumu ile karakterize edilir. Hastaların yaklaşık olarak %25'inde yalnızca kolit ,%25'inde yalnızca ileitis görülürken %50'sinde ileokolit olmaktadır.⁴³

Klinik semptomlar ishal, karın ağrısı, kilo kaybı, bulantı, kusma ve bazen ateş veya titremenin bulunduğu farklı şikayetleri içermektedir.⁴² Hastalık doğal seyrinde remisyon ve alevlenmelerle gitmektedir. Enflamatuvar, strüktan ve penetran dahil olmak üzere birçok farklı hastalık fenotipi görülür. Hastalar, hastalıklarının seyri sırasında bu hastalık fenotiplerinden bir veya daha fazlasına sahip olabilir ve sıklıkla inflamatuardan, strüktana veya penetrasyona doğru ilerleme gösterirler.⁴⁴ Ayrıca hastaların %25'inde fissür ve fistül gibi perianal komplikasyonlar da görülür. Çok daha az sıklıkla (<%10) hastalar izole perianal şikayetler, üst gastrointestinal hastalık veya hastalığın EIM ile başvurabilirler.⁴⁴ İliokolik tutulumda karın ağrısı genellikle sağ alt kadranda olur. Karın ağrısı, kan ve mukusun eşlik ettiği ishal gibi ülseratif koliti de taklit edebilen durumlarda kolonik tutulumdan şüphelenilmelidir.⁴³ Transmural inflamasyon devam ettiği takdirde fistülize CH'nin karakteristiği olan sinüs veya fistül kanalının gelişmesine de sebep olabilir.⁴⁴ Bağırsak ile komşu organlar (vajen, mesane ve bağırsağın diğer bölgeleri dahil) arasında fistül gelişebilir.⁴⁴ Bağırsak ile komşu organ arasındaki sinüs traktı tam değilse karın içi apse gelişebilir.⁴⁴ Perianal hastalık, altta yatan luminal hastalık fenotipinden bağımsız olarak gelişebilen bir komplikasyon olarak kabul edilir.⁴⁵

2.4. Tanı

Günümüzde İBH için standart bir tanı test aracı yoktur.⁴⁶ İBH'nın standart ve en gelişmiş tanısı klinik, radyolojik, endoskopik ve histopatolojik bulguların birlikte değerlendirilmesine dayanır.⁴⁶ Ancak bu değerlendirme her zaman net bir tanı konulamamaktadır. Kolonik İBH hastalarının yaklaşık %15'i ÜK veya CH olarak tanımlanamaz ve "belirsiz kolit" (Indeterminate Kolit) olarak nitelenir.⁴⁷

2.4.1. Endoskopik Yöntemler ve Biyopsi

Endoskopi, İBH'de öncelikli tanı yöntemi olmaya devam etmektedir. İBH için çalışılan her hastaya, mümkün olduğunda terminal ileumun entübasyonu ile kolonoskopi yapılmalıdır. Hastalığının tam histolojik kapsamını belirlemeye yardımcı olmak için normal görünen dokudan da biyopsiler alınmalıdır.⁴⁸

CH'li hastalarda endoskopide eritem, değişen vasküler düzen, kırılgeçlilik, granülerlik ve küçük ayrıık yüzeysel ve aftöz ülserler görülebilir. Enflamasyon şiddetli hale geldikçe derin, serpijinöz ve doğrusal ülserasyonlar ve iç duvarda "kaldırım taşı" görünümünü gelişebilir.⁴⁹

ÜK hastalarında endoskopide kolon boyunca sürekli inflamasyon görölmektedir. ÜK'de hafif inflamasyon, ödem, eritem ve anormal vaskülerite olarak kendini gösterir. Orta derecede iltihaplanma, "ıslak zımpara kağıdı" görünümüne, erozyonlara, yüzeysel ülserlere neden olabilir. ÜK'de şiddetli inflamasyon spontan kanamaya dönüşme potansiyeline sahiptir.⁵⁰

İBH'de kolonoskopideki klasik bulgular Tablo 1'de ve ÜK'de endoskopik hastalık şiddeti skoraama sistemleri Tablo 2'de görülebilir.⁵¹

Tablo 1. İnflamatuvar bağırsak hastalığında endoskopik bulgular

	ÜK	CH
Konum	Kolon distalden proksimale İzole periapendiküler : %5 Göreceli rektal koruma : %10 Backwash İleiti : %15	Kolon İleum Tüm Gis Atlamalı tutulum
Mukoza	Vaskülerite kaybı Eritem Mukozal granülerite Erozyonlar Ülserler Psödopolipler	Vaskülerite kaybı Eritem Mukozal granülerite Erozyonlar Ülserler Psödopolipler Aftöz ülserler Kaldırım taşı görünümü

Tablo 1'in devamı

Biyopsi	Kript apsesi Kript dallanması Kript kısalması Kalınlaşmış muskularis Müsin azalması Paneth hücre mateplazisi Artmış lamina propria hücreliliği Bazal lamina plasmasitoz Bazal lamina lenfoid agregatlar	Granülomlar : %33 Fibrozis Submukozaya uzanan inflamasyon
---------	---	---

Tablo 2. Ülseratif kolit endoskopik skorelama sistemi

Mayo endoskopik alt skoru	
0	Normal, enflamasyon belirtisi yok
1	Hafif eritem, azalmış vasküler patern
2	Belirgin eritem, vasküler patern kaybı, erozyonlar
3	Spontane kanama veya ülserasyon

2.4.2. Laboratuvar Testleri

Laboratuvar araştırması öncelikle inflamasyon, anemi, dehidrasyon ve malnütrisyona ilişkin değerlendirmeyi içermelidir.⁵²

İBH'ta laboratuvar testleri hastalığın tanısı ve tedavi izleminde önemli role sahiptir. Klinikte sıklıkla kullanılan laboratuvar testleri Hemogram, Crp (C-Reaktif Protein), Eritroist Sedimantasyon Hızı (ESR), antikor biyobelirteçler, Fekal Kalprotektin (FKP) kullanılmaktadır.

Hemogramda en sık anemi ve trombosit yüksekliği görülür.⁵³

CRP enflamasyon için en hassas kan belirteçidir. CRP seviyeleri hızla artabilir, ilk ataktan sonraki saatler içinde başlangıç seviyesine kıyasla 500 kat ila 1000 kat artış gösterebilir.⁵⁴ Sigara kullanımı, obezite ve ilaç kullanımı ile ilişkili olduğu için CRP yüksek bir negatif prediktif değere sahiptir ve 5 mg/dL CRP seviyesinin %1'den daha az bir ihtimalle aktif İBH'ye işaret ettiği gösterilmiştir.⁵⁵ Bununla birlikte, CRP testinin endoskopik olarak aktif CH olan hastaların %30 kadarında negatif olduğu da gösterilmiştir ve ÜK ile CH arasındaki farkı ayırt edememektedir.⁵⁶

Holtman, G. ve diğerleri tarafından gerçekleştirilen bir meta-analizde, ÜK'de ESR remisyonundaki hastalarda yaklaşık 17 mm/saat; hafif, orta ve şiddetli ÜK hastalarında sırasıyla 26, 37 ve 39 mm/saat olmuştur ve İBH tanısı koymada duyarlılık ve özgüllük değerlerinin sırasıyla %66 ve %84 olduğunu göstermiştir.⁵⁷ ESR, İBH tanısı için CRP'den daha az doğru olsa da, CRP ile kombinasyon halinde hala yararlı bir araç

olduğunu kanıtlamaktadır. Bununla birlikte, ESR potansiyel olarak inflamasyon alevlenmelerini izlemek için kullanılabilir.⁵⁸

Peri-nükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA) pozitifliği, ÇH'li hastaların %6 ila %39'unda, ÜK'li hastaların %41 ila %73'ünde ve sağlıklı kontrollerin %0 ila %8'inde bulunur.⁵⁹ Bu bulgu, bu biyobelirtecın ÇH tanısı için düşük bir özgüllüğe (%19) sahip olduğunu ve ÜK'yi %52 duyarlılık ve %91 özgüllükle ÇH'den ayırt etmede faydalı olduğunu göstermektedir.⁶⁰ Anti-Saccharomyces cerevisiae antikorı (ASCA), ÇH'li hastaların yaklaşık %60'ında, ancak ÜK'li hastaların sadece %13'ünde ve sağlıklı kontrollerin %3'ünde mevcuttur ve ÇH teşhisinde duyarlılığını (%72) ve özgüllüğünü (%82) göstermektedir.⁶¹ Bu testler daha çok endoskopik eşdeğerlik ortamında tanıyı desteklemek için kullanılmalıdır.⁵¹

FKP intestinal mukozal inflamasyonun doğrudan bir belirtecidir. Bu protein nötrofillerin sitozolünden elde edilir ve nötrofil degranulasyonunun bir sonucudur.⁶² Bu nedenle, divertikülit, enfeksiyöz kolit, bağırsak neoplazmları, siroz ve nonsteroid antiinflamatuvarlar ve proton pompası inhibitörlerinin kullanımıyla da seviyeleri artabilir.⁶³

Sağlıklı bireylerde FKP konsantrasyonunun dışkıda ~ 34 µg/g civarında olduğu bulunmuştur. ÇH'li hastalar için konsantrasyon önemli ölçüde ~ 3200 µg/g'a yükselir; ÜK hastaları için ise ~1900 µg/g civarındadır.⁶⁴ Sağlıklı hastalar ile ÇH veya ÜK'li hastalar arasındaki kalprotektin konsantrasyonundaki büyük fark nedeniyle, birçok çalışmada hastalarda inflamasyonun bir göstergesi olarak FKP kullanılmıştır.^{65,66} Bu protein bakteriyel inflamasyona karşı dirençlidir ve oda sıcaklığında dışkı örneklerinde 1 haftaya kadar stabil kalır. Dışkı numunesi invazif olmadığından, kalprotektinin saptanması toplama, saklama ve konsantrasyonları inflamasyonla ilişkilendirme açısından son derece değerli bir yöntemdir.⁶⁶

2.4.3. Görüntüleme

Kolonik ve ileal hastalık endoskopik olarak tanımlanabilse de, bu hastalık paternlerinin yokluğu veya varlığı bağırsağın geri kalanında hastalığı ekarte ettirmez.⁵¹ ÇH'de lezyonlar gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü etkileyebilir ve derin bağırsak duvarı katmanlarına ve mezentere kadar uzanabilir ve kolonoskopi ile değerlendirme eksik değerlendirilebilir. Hastalığın yerini, aktivitesini, davranışını ve

hasarın ilerleyişini nesnel olarak kategorize etmek için CH’de kesitsel görüntülemeye olan ihtiyacın giderek daha fazla farkına varılmaktadır. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI), transmural komplikasyonları yüksek doğrulukla tespit eder ve luminal inflamasyonu ve şiddetini değerlendirmek için kullanılabilir.^{67,68}

Transabdominal ultrasonografinin İBH de anormal derecede kalınlaşmış veya hareketsiz bağırsak kıvrımlarını, yumuşak doku kitlelerini veya apseleri tanımlamak için kullanılabilir.⁶⁹

MRG şu anda perianal hastalık için en doğru görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir ve CH’de anal fistüllerin tanısında %97 duyarlı ve %96 özgül olduğu gösterilmiştir.⁷⁰

İBH olduğundan şüphelenilen hastalar için dikkate alınması gereken birçok tanısal husus vardır. Tanı öncelikle endoskopi ve bağırsak iltihabını gösteren kesitsel görüntüleme ile konur. İdeal olarak biyopsi alınır; hastalık paterni ile birlikte patoloji, CH veya ÜK’yi doğrular. Ek olarak doğru tanıyı belirlemede potansiyel olarak yararlı olan biyobelirteç panelleri de kullanılır.⁵¹

2.5. Sınıflama

2.5.1. Chron

1991 yılında Roma’da raporunu yayınlayan Uluslararası Çalışma Grubu, anatomik dağılıma, ameliyat geçmişine ve inflamatuvar, fistülizasyon, stenotik hastalık gibi klinik paternine göre sınıflandırma önerilmiş, ilerleyen yıllarda bu sınıflandırmanın klinik uygulamaya uygun olmadığı düşünülmüştür. 1998 yılında Viyana Gastroenteroloji Kongresi Crohn hastalığının Viyana sınıflandırması, başlangıç yaşını (A), hastalığın lokasyonunu (L) ve hastalık davranışını (B) baskın fenotipik unsurlar olarak kabul etmiştir. Her ne kadar Viyana sınıflandırması klinik uygulamada hala yaygın olarak kullanılmasa da, araştırmacılar giderek daha fazla ona geri dönmüş ve uygulanabilirliğini ve faydasını değerlendirmişlerdir. Viyana sınıflandırmasının Montreal revizyonu, tanı sırasındaki yaş, konum ve davranış gibi üç baskın parametreyi değiştirmemiş, ancak bu kategorilerin her birinde değişiklikler yapılmıştır (Tablo 3).⁷¹

Tablo 3. Crohn hastalığı için Viyana ve Montreal sınıflandırması

	Viyana	Montreal
Tanı yaşı	A1 40 yaş altı A2 40 yaş üstü	A1 16 yaş altı A2 17 ila 40 yaş arası A3 40 yaş üstü
Konum	L1 ileal L2 kolonik L3 ileokolonik L4 üst	L1 ileal L2 kolonik L3 ileokolonik L4 izole üst hastalık*
Davranış	B1 daraltıcı olmayan, delici olmayan B2 daraltıcı B3 delici	B1 daraltıcı olmayan, delici olmayan B2 daraltıcı B3 delici p perianal hastalık

2.5.2. Ülseratif Kolit

CH'nin aksine, ne Roma ne de Viyana Çalışma Grupları ÜK alt sınıflandırmasına değinmemiştir. Mevcut literatür gözden geçirildiğinde, ÜK için hastalığın yaygınlığı ve hastalığın nüks şiddetinin değerlendirmesini içeren bir alt sınıflandırmanın daha önemli olduğu düşünülmesine rağmen bu sınıflama ile zaman içindeki hastalık davranışı sınıflandırılmadı.⁷² Bunun yerine hastalık yaygınlığını baz alan Montreal sınıflaması oluşturuldu (Tablo 4).

Tablo 4. Ülseratif kolitin (ÜK) yaygınlığına ilişkin Montreal sınıflandırması

Kapsam		Anatomi
E1	Ülseratif Proktit	Tutulum rektumla sınırlıdır (yani inflamasyonun proksimal boyutu rektosigmoid bileşkenin distalindedir)
E2	Sol taraflı ÜK (distal UC)	Tutulum kolorektumun dalak fleksurasının distalindeki bir kısmıyla sınırlıdır
E3	Kapsamlı ÜK (pankolit)	Tutulum splenik fleksuranın proksimaline kadar uzanır

2.6. Hastalık Aktivitesi ve Tedavi

İBH tedavisinde son yıllarda, klasik artan basamak tedavisi yerine, daha potent ilaçların tedavinin başında kullanıldığı “yukardan aşağı” tarzda olan tedaviler gündeme gelmeye başlamıştır. Tedavinin şekli ve hangi ilaçlarla olması gerektiği, İBH tanısının konduğu andaki hastalığın tutulum yeri ve şiddeti ve progresyon öngörülerini ile oldukça ilişkilidir.⁷³

2.6.1. ÜK Tedavisi

Günümüzde ülseratif kolitli hastaların tedavisinde amacımız hastalığın alevlenmesini önleyerek remisyon süresinin devamını sağlamak, hastanede yatış

süresini kısaltmak, steroid tedavisi ve cerrahiye olan ihtiyacın olmamasını sağlamaktır.⁷⁴ Hastalığa yönelik tedavinin belirlenmesinde esas alınan kriterler şunlardır: hastalık aktivite şiddeti, hastalığın yaygınlığı (proktitis, sol kolon tipi veya pankolit), hastalığın seyri, atakların sıklığı, ekstraintestinal bulguların bulunması, kullanılan ilaçlar, ilaçların yan etkisi ve hastanın tercihidir. Hastalık aktivitesinin şiddeti Montreal (Truelove Witts kriterleri) sınıflaması (Tablo 5) ve Klinik Mayo Sınıflamasına (Tablo 6) göre yapılabilir.⁷⁵

Tablo 5. ÜK Truelove ve Witts klinik aktivite kriterleri

SEMPATOM	HAFİF	ORTA	CİDDİ
İshal sayısı/gün	<4	>4	>6
Dışkıda kan	Seyrek	Sıklıkla	Her zaman
Ateş	Normal	>37,5	>37,5
Taşikardi	Normal	>90	>90
Anemi	Hb>11,5	Hb>10,5	Hb<10,5
Sedimentasyon	Normal	>30mm/s	>30mm/s

Tablo 6. Klinik mayo sınıflaması

Dışkı Sıklığı	Rektal Kanama	Endoskopi Bulguları	Klinisyenin Değerlendirmesi	Endoskopik Mayo İndeksi
Normal sıklıkta dışkılama	Kanama yok	Normal veya inaktif hastalık	Normal	0
Normalden 1-2 fazla dışkılama	Dışkıda kanlı çizgilenme olması	Hafif aktiviteli hastalık (eritem, vasküler paternde azalma, hafif fragilite)	Hafif aktiviteli hastalık	1
Normalden 3-4 fazla dışkılama	Dışkının çoğunda belirgin kan	Orta aktiviteli hastalık (belirgin eritem, vasküler paternin kaybı, erozyonlar)	Orta aktiviteli hastalık	2
Normalden 5 ve daha fazla dışkılama	Sadece kan gelmesi	Ağır aktiviteli hastalık (spontan kanama, ülserasyonlar)	Ağır aktiviteli hastalık	3

ÜK'de 5-aminosalisilik asit (5-ASA), steroidler, anti tnf ajanlar, kalsinörin inhibitörleri ve cerrahi tedavi seçenekleridir.⁷⁶

2.6.2. Chron Tedavisi

Tedavi yaklaşımları yukarıdan aşağı veya aşağıdan yukarıya ilaç seçimi yapılmasıdır. Aşağıdan yukarıya doğru yapılan seçimde öncelikle daha az etkinlikte ve daha az beklenen yan etkisi olan ilaçlar ile tedaviye başlanır. Örneğin kortikosteroid tedaviyi takiben azatiopürin (AZA), daha sonra biyolojik ajanların kullanılması bu

kullanım şemasına uymaktadır. Yukarıdan aşağıya tedavi şemasında ise tedaviye biyolojik ajanlar ve immunomodülatör tedaviler ile başlanmaktadır.⁷⁷

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için iki indeks oluşturulmuştur. Bunlardan birisi 1976 yılında tanımlanan ve en sık kullanılan CDAİ (Tablo 7), diğeri ise 1980 yılında tanımlanan Harvey-Bradshaw İndeksidir (HBI). CDAİ'nin her 100 puanı HBI'nın 3 puanına denk gelmektedir.

Crohn hastalığında hastalık ciddiyeti klinik olarak hastanın CDAİ puanına göre belirlenir. Buna göre 150 puan altı remisyonda hastalık kabul edilir iken, 450 puan üzeri ciddi-fulminan hastalık olarak değerlendirilir (Tablo 8).⁷⁸

Tablo 7. Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAİ)

Klinik veya laboratuvar değişkenleri	Faktör ağırlık katsayısı
Yedi gün boyunca her bir gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	x2
Yedi gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arasında değerlendirilerek)	x5
Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0=iyi , 4=çok kötü)	x7
Komplikasyonların varlığı	x20
İshal nedeniyle loperamid veya opiat alımı	x30
Abdominal kitle varlığı (0=yok, 2=şüpheli, 5=kesin)	x10
Hematokrit (Erkek için<%47, Kadın için<%42)	x6
Hasta kilosundaki standart sapma	x1

Tablo 8. CDAİ puanına göre dağılım

Asemptomatik remisyon (CDAİ<150)	Hasta spontan, medikal ve cerrahi tedavi sonrası asemptomatiktir. Steroid tedavisi altında asemptomatik hastalar remisyonda kabul edilmez.
Hafif-Orta şiddetli Chron hastalığı (CDAİ : 150-220)	Ayaktan tedaviyi ve oral diyeti tolere edebilen hastalardır. Toksikite bulgusu, dehidratasyon , abdominal defans, kitle ve obstrüksiyon veya < %10 dan fazla kilo kaybı olmaması durumudur.
Orta-Şiddetli Chron hastalığı (CDAİ : 220-450)	Hafif-Orta şiddette tedaviye cevap vermeyen veya ateş, kilo kaybı, karın ağrısı ve defans, bulantı kusma ve anemi gibi toksite bulguları olan hastalardır.
Ciddi-Fulminan hastalık (CDAİ>450)	Konvansiyonel kortikosteroid veya biyolojik ajanlara rağmen semptomların devam ettiği ayaktan hastalar veya yüksek ateş, kusma, intestinal obstrüksiyon bulgularının olması, peritonit bulgularının olduğu, kaşeksinin eşlik ettiği veya apse saptanan hastalardır.

2.7. Ekstraintestinal Bulgular, Sıklığı ve Hastalık Aktivasyonu İle İlişkisi

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları yalnızca gastrointestinal sisteme ait organları etkilemez, aynı zamanda vücudun diğer birçok organını da etkileyebilir. Gastrointestinal sistem dışındaki organların tutulumu ekstraintestinal belirtiler(EİM) olarak

adlandırılır.⁷⁹ EİM'ler etkilenen organa bağlı olarak değişen sıklıkta ortaya çıkar. EİM'ler İBH tanısından önce veya sonra ortaya çıkabilir.⁷⁹ Bu durum İBH hastalarının yaşam kalitesini önemli ölçüde, bazen bağırsak hastalığından daha fazla etkileyebilir. Çoğunlukla EİM'ler spesifik tedaviler gerektirir veya en azından bağırsak iltihabının tedavisine karar verirken dikkate alınmaları gerekir. EİM'ler altta yatan İBH'nın alevlenmesiyle birlikte ortaya çıkabilir ve bağırsak iltihabının tedavisine yanıt verebilir veya İBH aktivitesinden bağımsız olabilir.^{79,80}

İBH'li bir hastada, EİM'ler bağırsaktan gelen bağışıklık tepkilerinin yayılmasına veya İBH tarafından sürdürülen bağımsız bir inflamatuvar olaya bağlı olarak gelişebilir. EİM'ler İBH ile ortak bir çevresel veya genetik yatkınlığı paylaşmaktadır.⁸¹ Bu çok çeşitli etyopatogeneze göz önüne alındığında, İBH'deki EİM'lerin %6 ile %47 arasında değişen sıklıklarda bildirilmiş olması tesadüf değildir.

Ekstraintestinal belirtilere odaklanan İsviçre merkezli büyük bir IBD kohort çalışması olan İsviçre IBD Kohort çalışması (SIBDCS), EİM'den etkilenen IBD hastalarının %25'e kadarının birkaç EİM'den (beşe kadar) muzdarip olduğunu bildirmiştir.⁸² Bu kohortta İBH hastalarının %29'una EİM tanısı konulmuştu. Bunların gözlem süresi boyunca %63'ü 1 EİM, %26'sı 2, %5'i 3, %2'si 4 ve %3'ü 5 EİM ile başvurmuştur.⁸²

2.7.1. Kas -İskelet Sistemi İle İlgili Bulgular

Kas-iskelet sistemi EİM'leri İBH'de en yaygın EİM'leri temsil eder ve İBH hastalarının %46'sını etkiler. Bu EİM'lerin prevalansının, kullanılan klinik ve/veya radyolojik kriterlerine bağlı olarak hastaların %6 ila %46'sı arasında değiştiği rapor edilmiştir.⁸³ İBH artriti hem periferik iskeleti hem de aksiyel iskeleti etkileyebilir. Örneğin, birçok Psöriatik Artrit(PsA) hastasına benzer özelliklere sahip el ve ayaklarda sinovit meydana gelebilir. Ankilozan Spondilit (AS)'e özgü özelliklerle sakroileit dahil aksiyel tutulum ortaya çıkabilir. Spondiloartritin (SpA) önemli bir bulgusu olan entezit periferik ve aksiyel iskeleti etkileyebilir.⁸³ Periferik artrit oligoartrit şeklinde veya poliartrit şeklinde olabilir. Oligoartrit tip genellikle asimetric büyük eklem tutulumu (bilek, diz, kalça) şeklinde izlenirken, daha nadir görülen poliartrit simetrik olarak küçük eklemleri tutar.⁷⁹ Oligoartiküler artrit sıklıkla bağırsak hastalığının aktivitesi ile ilişkili iken poliartriküler artrit bağırsak hastalığının aktivitesinden bağımsız olarak

seyreder.⁸³ İBH hastalarında aksiyal artropatiler periferik artralji/artritten daha seyrek görülür (%3 - %5), ancak %25'e ulaştığı da rapor edilmiştir.⁸⁴ Erkekler kadınlardan daha sık etkilenir. Periferik artralji/artrit aksine aksiyal artropatiler genellikle bağırsak İBH aktivitesinden bağımsızdır. Aksiyal artropatiler ankilozan spondilit ve sakroiliit olarak sınıflandırılabilir. İBH hastalarında ankilozan spondilit hastaların %5 ila %10'unda görülür ve çoğunlukla HLA-B27 pozitifdir.⁸⁵

2.7.2. Cilt

İBH ile ilişkili deri bozuklukları hastaların %15'e kadarında görülür.⁸⁶ İBH nin en sık görülen iki cilt bulgusundan biri olan EN CH'den müzdarip hastaların yaklaşık olarak %15'inde görülmekte iken ÜK'li hastaların ise yaklaşık %10 kadarında görülür.⁸⁶ Literatür incelendiğinde önemli ölçüde daha düşük bir sıklık rapor eden yayınlar da bulunmaktadır.⁸⁷ Bu cilt bulgusunun kadın hastalarda daha sık görüldüğü öne sürülmektedir.⁸⁸ Ayrıca EN sıklıkla göz ve eklem tutulumu, izole kolonik tutulum ve PG ile ilişkilidir.⁸⁸ EN genellikle, tipik olarak alt ekstremitelerin ön ekstansör yüzeyinde, nadiren yüz ve gövdede, 1 ila 5 cm çapında, kabarık, hassas, kırmızı veya mor inflamatuvar subkutan nodüller olarak kolaylıkla tanınır.⁸⁶ EN ortaya çıkışı, İBH'nin akut alevlenmeleriyle beraber olabilir. Bu cilt tutulumu sıklıkla kendini sınırlamaktadır ve ayrıca İBH'nin tedavisiyle gerileyebilmektedir.⁸⁴

PG çok daha nadir, daha şiddetli, zayıflatıcı bir EIM'dir ve ÜK'de CH'ye göre daha yaygındır.⁸⁹ Kadınları erkeklerden daha sık etkiler.⁸⁹ İBH'da PG prevalansı % 0,4 ile %2 arasındadır.⁹⁰ PG genellikle eritematöz bir püstül veya nodül olarak başlar, hızla komşu cilde yayılır ve düzensiz menekşe rengi kenarları olan oyuk ülser dönüşür.⁹¹ Derin ülserasyonlar sıklıkla kültürde steril olan pürülan materyal içerir. Bu ülserler tek veya birden fazla, tek taraflı veya iki taraflı olabilir ve boyutları birkaç santimetreden bir uzvun tamamına kadar değişebilir. En yaygın bölgeler bacakların ekstansör yüzeylerini içerir ve ameliyat sonrası stomaya bitişiktir ancak cinsel organlar da dahil olmak üzere vücudun herhangi bir yerinde oluşabilir.⁹² Patognomonik histolojik özellikler yoktur, genellikle sadece yaygın nötrofil infiltrasyonu ve dermoliz ortaya çıkar. PG tipik olarak altta yatan bağırsak hastalığının klinik aktivitesiyle hiçbir ilişkisi yoktur; ancak PG İBH tedavisiyle düzelebilir.⁹³ PG'li hastaların %36 ila %50'sinde İBH vardır.⁹³

2.7.3. Göz

Eklemler ve derinin yanı sıra göz, immün aracılı EIM'lere yatkın üçüncü ana doku türüdür. İBH hastalarının neredeyse %2 ila %5'inde oküler belirtiler görülür.⁸⁵ Göz bulguları CH'li hastalarda ÜK'li hastalara kıyasla daha sık görülmektedir ve bunlar arasında episklerit ve üveit daha ön plandadır.^{84,86} Episklerit, konjonktiva ve sklerada ağrısız hiperemi olarak tanımlanır ve sıklıkla altta yatan İBH aktivitesiyle ilişkilidir. Episkleritin yanı sıra ön üveit de İBH'nin en sık görülen göz bulgularındandır.⁹³ Üveit, hastalığın aktivitesiyle ilişkisiz olup gözün orta tabakasının inflamasyonu olarak tanımlanır.⁹³ Üveit akut veya subakut olarak ortaya çıkar ve genellikle çok ağrılıdır.⁹⁴ Anterior üveit ışığa karşı hassasiyet, gözde kızarıklık ve ağrının görüldüğü bir durum olup bulanık görme veya uçuşmalarla ilişkilendirilebilen iritis olarak da adlandırılır.⁹⁴ Üveit ve sakroileitli CH'li bir hastada İBH ile ilişkili üveit için infliksimab kullanımının başarısı gösterilmiştir.⁹⁴

2.7.4. Hepatobiliyer

İBH hastalarının %50'ye varan oranda, hastalıklarının seyri sırasında hepatobiliyer ilişki bulgularla karşılaşılabilir.⁹⁵ Primer Sklerozan Kolnajit, yağlı karaciğer hastalığı, granülomatöz hepatit, otoimmün karaciğer ve pankreas hastalığı, kolestatik, safra taşı oluşumu ve karaciğer hasarı İBH'nin hepatobiliyer bulgularındandır.⁹⁶

PSK İBH'nin en sık hepatobiliyer bulgusudur.⁹³ ÜK'li hastalarda CH'ye göre daha sık görülür. ÜK'li hastaların yaklaşık %2,4 ila %7,5'ine PSK tanısı konur.⁹⁷ Tersine, PSK'li hastaların %75'i İBH'den, tipik olarak da ÜK'den muzdariptir.⁹⁸

PSK, klinik olarak kronik kolestatik hastalıkla ortaya çıkan safra sisteminin inflamasyonu ve fibrozisi ile kendini gösterir. Kolestatik bir biyokimyasal profil görülür ve kolanjiyografide sıklıkla karakteristik özelliklere rastlanır. Bunlar multifokal safra kanalı darlıklarını ve segmental dilatasyonu içerir. PSK, İBH tanısından önce gelişebilir; ancak bazı hastalara ÜK'e bağlı proktokolektomiden birkaç yıl sonra bile PSK tanısı konur.⁹⁹

2.7.5. Osteoporoz

İBH hastalarında osteoporoz insidansı ve buna bağlı patolojik kırık riski yıllar içinde artmıştır; bu durum muhtemelen İBH nedeniyle kemik minerallerinin kaybı, inflamatuvar araçlar tarafından tetiklenen osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki dengesizlik ve glukokortikoidlerin uygulanmasından kaynaklanmaktadır.¹⁰⁰ Yapılan bir çalışmada kemik kırığı insidansı kontrol grubuyla kıyasla karşılaştırıldığında İBH'lı hastalarda %40 daha yüksek olarak tespit edilmiştir.¹⁰¹ CH'lı hastalar ilk tanı aldığında osteopeni bu kişilerde halihazırda mevcut olabilir. Pek çok sayıda faktör (sigara, malabsorbsiyon, malnütrisyon) bu durumun ortaya çıkmasına neden olabilir. Osteopeninin meydana gelmesi steroid kullanımı ile ilişkisiz olabileceği gibi, steroidlerin kullanılması bu durumu kötüleştirebilir.¹⁰¹ Gelişen osteopeninin tedavisinde kalsitonin, bifosfanatlar, östrojen replasmanı ve raloxifen kullanılabilir.¹⁰²

2.7.6. Tromboembolik Olay

İBH hastaları, derin ven trombozu (DVT), splanknik VTE ve akciğer embolisi dahil olmak üzere venöz tromboembolik olaylar (VTE) açısından yüksek risk altındadır.¹⁰³ Genel olarak VTE riski yaklaşık üç kat artmıştır.¹⁰³ Bu durum, bazı JAK inhibitörleri gibi VTE riskini de artıran ilaçlarla ilgili son zamanlarda tartışmalara yol açmıştır. İBH hastalarında artan VTE riskinin ardındaki patofizyoloji açık değildir. Endotel disfonksiyonu, trombosit aktivasyonu ve bozulmuş fibrinoliz katkıda bulunan faktörler olabilir.¹⁰⁴ VTE komplikasyon riski inflamasyonun şiddetiyle birlikte artar ve akut şiddetli koliti olan, hastaneye yatırılan İBH hastalarında en yüksek düzeydedir.¹⁰⁵

2.7.7. Bronkopulmoner Belirtiler

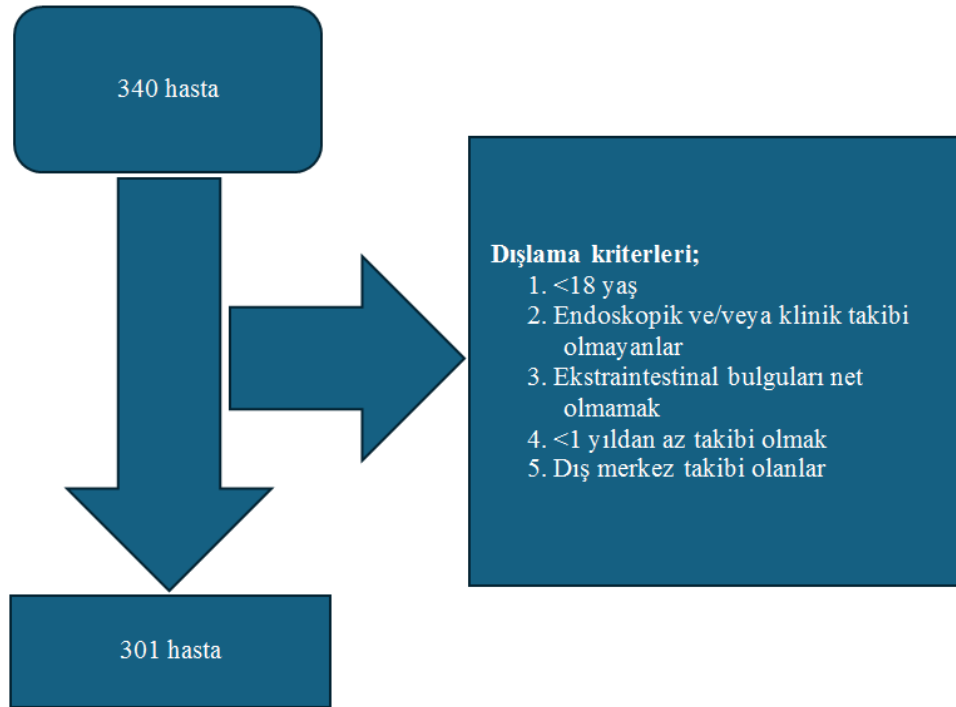
Bronkopulmoner belirtiler nadirdir ancak giderek daha fazla tanınmaktadır.¹⁰⁶ Hava yolu hastalıklarının yanı sıra interstisyel akciğer hastalığı ve granümatöz akciğer hastalığı da İBH'nin EIM'leri olarak tanımlanmıştır. İnterstisyel akciğer hastalığı temel olarak ÜK ile ilişkili gibi görünse de, granümatöz akciğer hastalığı CH ile ilişkilendirilmiştir.¹⁰⁶ Bazı ÜK hastalarında kolektomiden sonra bile bronkopulmoner EIM'ler ortaya çıkabilir.¹⁰⁶

3. MATERYAL METHOD

Çalışmamız, Ocak 2018-Ocak 2023 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran İnflamatuvar barsak hastalığı tanısı almış hastalar retrospektif olarak taranarak gerçekleştirildi. Bu amaçla hastanemiz bilgi sistemi kayıtlarında yer alan mevcut yıllar arasında tanı almış 340 hasta incelendi ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 301 hasta çalışmaya alındı.

Dışlama kriterleri;

1. <18 yaş
2. Endoskopik ve/veya klinik takibi olmayanlar
3. Ekstraintestinal bulguları net olmamak
4. <1 yıldan az takibi olmak
5. Dış merkez takibi olanlar



Şekil 1. Araştırma modeli

- Hastaların tüm verileri elektronik arşiv sisteminden kaydedildi.
- Merkezimizde en az 1 yıl takip edilmiş olan tüm hastalar tarandı.

- Tüm hastaların demografik, hastalık ve tedavi verileri kaydedildi.
- Hastalar ülseratif kolit ve crohn hastalığı olarak ikiye ayrıldı.
- Ekstraintestinal bulguları olan hastalar net bir şekilde belirlendi.
- Hastalık aktivasyonu belirlenirken; klinik, laboratuvar, endoskopik ve görüntüleme bulgularına göre hastalar değerlendirildi.
- Sigara kullanımı da dikkate alındı fakat hastaların çoğunun sigara verisi olmadığı için istatistiksel olarak hesaplanmadı.
- Crohn ve ülseratif kolit hastaları Montreal sınıflamasına göre değerlendirildi.¹⁰⁷
- Ekstraintestinal bulgular ortaya çıktığı anda, hastalık aktivasyonları değerlendirildi.
- Crohn hastalığının şiddeti, Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) hesaplanarak değerlendirilirken, ÜK şiddeti Mayo puanı kullanılarak derecelendirildi.¹⁰⁸
- Ekstraintestinal bulgular üzerindeki etkili faktörler belirlenirken 2 farklı istatistik yöntemi (uni/multivariate analiz ve karar ağacı) kullanıldı.

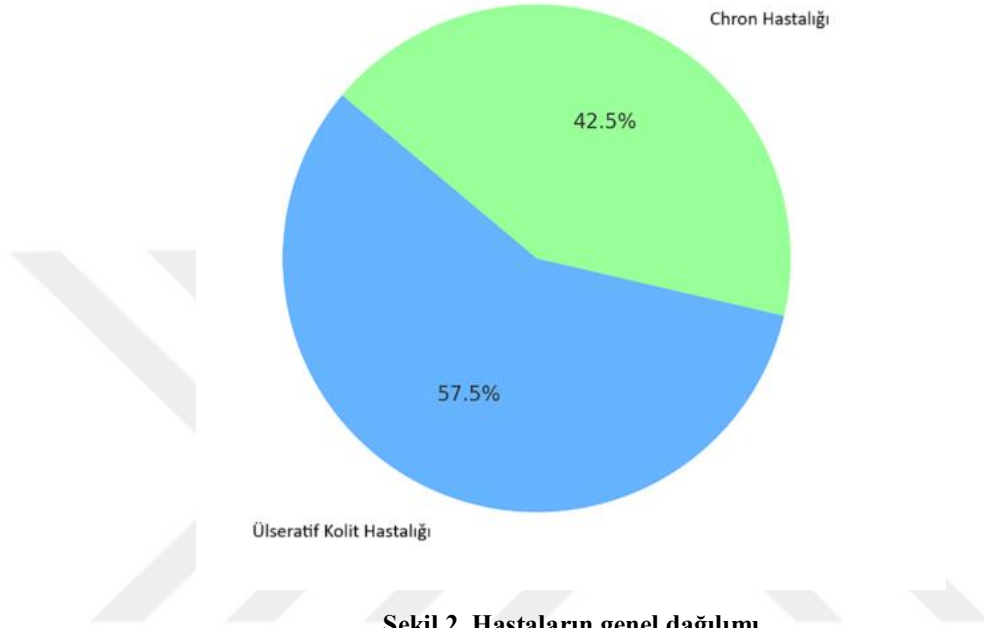
Çalışmanın etik kurul onayı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafında 13.10.2023 tarihinde 137 numaralı toplantı 36 sayılı karar ile alınmıştır. Çalışmaya katılan hastalardan aydınlatılmış onam formları ile bilgilendirme yapılarak onayları alındı ve çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine göre yapıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenleri normallik kontrolü Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Değişkenler normal dağılım göstermediği için bağımsız iki grup karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde ise Chi-Squared ve Fisher Exact test uygulandı. Ekstraintestinal tutulumu etkileyen değişkenlerin belirlenmesinde ise Univariate ve Multiple Logistic Regression ile modeller oluşturuldu. Ayrıca ekstraintestinal tutulumda etkili değişkenlerle bir karar yapısı oluşturabilmek için Decision Tree (Karar ağacı) modeli oluşturuldu. Verilen analizi IBM SPSS 22 programında yapıldı. Çalışmada istatistik anlamlılık değeri 0,05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Hastaların genel dağılımı Şekil 2’de verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların (129 hasta) %42.5’i Crohn hastası, (172 hasta) %57.5’i ülseratif kolit hastasıdır.



Hastaların genel demografik verileri, laboratuvar özellikleri ve hastalık özellikleri Tablo 9’da verilmiştir. Gruplarda ortalama yaşları birbirlerine benzerdi. Tüm hastalarda, aynı zamanda ÜK ve CH hastalarında erkek cinsiyet biraz daha baskın olduğu izlendi. Hastaların EİM anında %38.2’sinin biyolojik ajan kullandığı (ÜK %24,9, CH %56,3) izlendi.

Tablo 9. Hastaların genel özellikleri

	Tüm hastalar	Ülseratif kolit	Crohn
YAŞ	42,79±14,6	41,2±13,87	44,94±15,33
CİNSİYET (Kadın)	145 (48,2%)	86 (48,7%)	59 (46,1%)
WBC	9,01±3,6	8,88±3,62	9,19±3,57
PLT	350,26±135,22	332,43±115,79	374,37±154,96
CRP	11,93±25,37	9,78±23,63	14,83±27,37
SEDİM	26,3±19,91	26,15±20,4	26,51±19,29
ALBUMİN	3,85±1,70	3,85±0,58	3,84±2,54
HASTALIK YAŞI	5,04±3,48	4,77±3,45	5,40±3,50
BİYOLOJİK ALANLAR	115 (38,2%)	43 (24,9%)	72 (56,3%)

ÜK hastalarında, hastalığın genel tutulum özellikleri Tablo 10’da verilmiştir. EİM olan hastaların çoğunda pankolit (%47.7) olduğu izlenmiştir.

Tablo 10. Ülseratif kolitli hastalarda tutulum yerleri

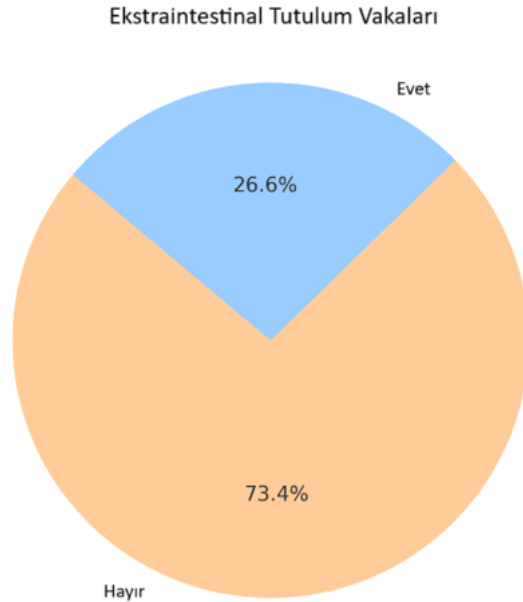
	n	%
Proktit	42	24,4
Sol kolit	48	27,9
Pankolit	82	47,7

Crohn hastalarında, hastalığın genel tutulum özellikleri Tablo 11’de verilmiştir. EİM olan hastaların çoğunda ileo-kolonik (%41.1) olduğu izlenmiştir.

Tablo 11. Crohn hastalığı olanlarda tutulum yerleri

	n	%
L1	50	38,8
L2	25	19,4
L3	53	41,1
L4	1	0,8

Tüm taranan İBH hastalarda, EİM oranı Şekil 3’de verilmiştir. Tüm hastaların %26,6’sında EİM izlenmiştir.



Şekil 3. Tüm hastaların ekstraintestinal tutulum oranı

Hastaların EİM sıklığı ve yerleri Tablo 12’de verilmiştir. EİM sıklığı CH’da %36.7 iken, ÜK hastalarında %19.1 izlendi. Her iki grupta en sık eklem tutulumu izlenmiş olup, bunu sırasıyla göz ve cilt tutulumlarının takip ettiği izlendi. Periferik eklem tutulumunun her iki grupta da baskın olduğu (ÜK %80, CH %65) izlendi. Episklerit, her iki grupta en sık görülen ekstraintestinal göz bulgusu (ÜK %100, CH %64.3) olduğu izlendi. EN her iki grupta en sık görülen ekstraintestinal cilt bulgusu (ÜK %80, CH %87.5) olduğu izlendi.

Tablo 12. Ekstraintestinal tutulum sıklığı ve tutulum yerleri

	Tüm Hastalar		Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı	
	n	%	n	%	n	%
Tüm EİT	80	26,6	33	19,1	47	36,7
Eklem						
- Aksiyel	11	27,5	4	20,0	7	35,0
- Periferik	29	72,5	16	80,0	13	65,0
Göz						
- Üveit	5	22,7	0	0,0	5	35,7
- Episklerit	17	77,3	8	100,0	9	64,3
Cilt						
- Eritema nodozum	18	85,7	4	80,0	14	87,5
- Pyoderma Gangrenosum	3	14,3	1	20,0	2	12,5
Diğer	10	12,5	4	12,1	6	12,8

Lüminal hastalığı aktif olanlarda, EİM özellikleri Tablo 13’de verilmiştir. Hastalık aktif döneminde, eklemlere göre EİM olan hastaların %96,7’sinde periferik eklem tutulumu izlendi. Aktif dönemde en sık göz tutulumunun Episklerit (%85) olduğu izlendi. Yine aktif dönemde en sık görülen cilt tutulumunun EN (%100) olduğu izlendi.

Tablo 13. Hastalığı aktif olanlarda ekstraintestinal tutulum yerleri ve oranları

	KLİNİK ve/veya ENDOSKOPIK AKTİVİTE	
	n	%
TÜME EİT	65	24,3
EKLEM		
- Aksiyel	1	3,3
- Periferik	29	96,7
GÖZ		
- Üveit	3	15,0
- Episklerit	17	85,0
CİLT		
- Eritema nodozum	18	100,0
- Pyoderma gangrenosum	0	0,0
DİĞER	9	13,8

EİM üzerinde etkili olan faktörler Tablo 14’de verilmiştir.

Tek değişkenli analizde yaşın artması ile EİM olasılığının azaldığı gözlenmiştir (OR = 0,982, %95 GA: 0,964-1,00, p = 0,047). Ancak çok değişkenli analizde bu ilişki anlamını yitirmiştir (OR = 0,982, %95 GA: 0,958-1,007, p = 0,152). Cinsiyetin (kadın) EİM üzerindeki etkisi her iki analizde de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (tek değişkenli: OR = 1,266, %95 GA: 0,759-2,113, p = 0,366; çok değişkenli: OR = 1,452, %95 GA: 0,734-2,869, p = 0,284).

CH varlığının, EİM ile anlamlı derecede ilişkili olduğu saptanmıştır. Tek değişkenli analizde CH olan bireylerde EİM olasılığı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (OR = 2,462, %95 GA: 1,460-4,151, p = 0,001). Çok değişkenli analizde de bu ilişki devam etmekte olup, CH varlığı EİM için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (OR = 2,207, %95 GA: 1,077-4,526, p = 0,031).

Albumin düzeyinin artması, tek değişkenli analizde EİM riskini anlamlı derecede azaltıcı bir faktör olarak bulunmuştur (OR = 0,291, %95 GA: 0,186-0,456, p < 0,001). Ancak çok değişkenli analizde bu ilişki anlamlılığını kaybetmiştir (OR = 0,614, %95 GA: 0,331-1,139, p = 0,122).

CRP düzeyi, her iki analizde de EİM riskini artıran anlamlı bir değişken olarak saptanmıştır. Tek değişkenli analizde CRP artışı ile EİM olasılığı belirgin bir şekilde artmıştır (OR = 1,087, %95 GA: 1,055-1,120, p < 0,001), bu ilişki çok değişkenli analizde de korunmuştur (OR = 1,080, %95 GA: 1,045-1,116, p < 0,001).

Sedimentasyon oranı, tek değişkenli analizde EİM ile anlamlı bir ilişki göstermiştir (OR = 1,041, %95 GA: 1,026-1,056, p < 0,001). Çok değişkenli analizde ise sınırda anlamlılık göstermiştir (OR = 1,019, %95 GA: 1,000-1,038, p = 0,055).

WBC (beyaz kan hücresi sayısı) artışı, tek değişkenli analizde EİM olasılığını artıran bir faktör olarak bulunmuştur (OR = 1,167, %95 GA: 1,082-1,257, p < 0,001). Çok değişkenli analizde de bu ilişki anlamlı olarak devam etmektedir (OR = 1,129, %95 GA: 1,021-1,250, p = 0,018).

Son olarak, trombosit (PLT) sayısının EİM üzerindeki etkisi tek değişkenli analizde anlamlı bulunmuş (OR = 1,004, %95 GA: 1,002-1,006, p < 0,001), ancak çok değişkenli analizde anlamlılık göstermemiştir (OR = 0,999, %95 GA: 0,997-1,002, p = 0,709).

Sonuç olarak, CRP ve CH varlığı, EİM ile ilişkili en güçlü ve bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan yaş, albumin ve PLT gibi değişkenler, çok değişkenli analizde anlamlılığını kaybetmiş, bu da bu değişkenlerin EİM üzerindeki etkilerinin diğer faktörlerle kontrol edildiğinde ortadan kalktığını göstermektedir. Bununla birlikte, WBC ve sedim değerleri de çok değişkenli analizde sınırda ya da anlamlı etkiler göstermiştir. Bu sonuçlar, özellikle CRP ve CH varlığının EİT gelişiminde dikkate alınması gereken önemli göstergeler olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 14. Ekstraintestinal tutulum ortaya çıkmasında etkili faktörler

	UNIVARIATE		MULTİVARIATE	
	Odds Ratio (95% C.I.)	p1	Odds Ratio (95% C.I.)	p2
Yaş	0,982 (0,964-1,00)	0,047	0,982 (0,958-1,007)	0,152
Cinsiyet (kadın)	1,266 (0,759-2,113)	0,366	1,452 (0,734-2,869)	0,284
ÜK varlığı	Ref.		Ref.	
CH varlığı	2,462 (1,460-4,151)	0,001	2,207 (1,077-4,526)	0,031
Albumin	0,291 (0,186-0,456)	<0,001	0,614 (0,331-1,139)	0,122
CRP	1,087 (1,055-1,120)	<0,001	1,080 (1,045-1,116)	<0,001
Sedim	1,041 (1,026-1,056)	<0,001	1,019 (1,000-1,038)	0,055
WBC	1,167 (1,082-1,257)	<0,001	1,129 (1,021-1,250)	0,018
PLT	1,004 (1,002-1,006)	<0,001	0,999 (0,997-1,002)	0,709
Hastalık yaşı	1,048 (0,975-1,126)	0,205	1,103 (1,000-1,216)	0,050
Tedavi (Biyolojik)	2,088 (1,242-3,512)	0,005	0,909 (0,441-1,873)	0,795

p1: Logistic Regression, p2: Multiple Logistic Regression

EİT üzerinde etkili olan faktörler Şekil 4’de verilmiştir.

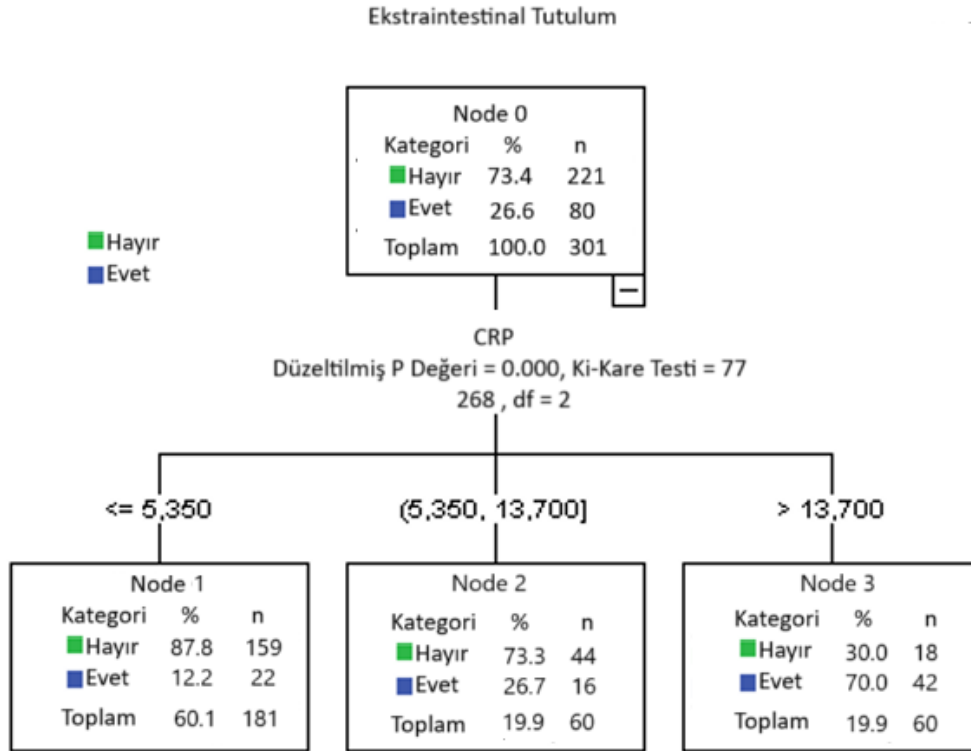
Tutulumu etkileyebilecek bütün değişkenlerle yapılan karar ağacı modelinde en çok etkileyen değişken CRP olarak gözlenmiştir.

Buna göre; CRP düzeyi $\leq 5,350$ olan hastalar, popülasyonun %60.1’ini (181 hasta) oluşturmaktadır. Bu gruptaki hastaların %87.8’inde (159 hasta) EİM bulunmazken, %12.2’sinde (22 hasta) EİM tespit edilmiştir.

CRP düzeyi 5,350 ile 13,700 arasında olan hastalar, popülasyonun %19.9’unu (60 hasta) oluşturmaktadır. Bu gruptaki hastaların %73.3’ünde (44 hasta) EİM bulunmazken, %26.7’sinde (16 hasta) EİM tespit edilmiştir.

CRP düzeyi $>13,700$ olan hastalar, popülasyonun %19.9’unu (60 hasta) oluşturmaktadır. Bu gruptaki hastaların %30.0’unda (18 hasta) EİM bulunmazken, %70.0’ında (42 hasta) Ekstraintestinal Tutulum tespit edilmiştir.

CRP düzeylerinin Ekstraintestinal Tutulum riskini öngörmede önemli bir belirleyici olduğunu izlendi. Özellikle CRP düzeyi 13,7'nin üzerinde olan hastalarda, EİM görülme olasılığı oldukça yüksek (%70.0) bulunmuştur. Öte yandan, CRP düzeyi 5,350'nin altında olan hastalarda EİM riski oldukça düşüktür (%12.2).



Şekil 4. Ekstraintestinal tutulum ortaya çıkmasında en etkili faktörler

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada, İnflamatuvar barsak hastalığı olanlarda; EİM sıklığı, hastalık aktivasyonu ile ilişkisini ve EİM ortaya çıkmasında etkili faktörleri belirlemeyi amaçladık.

52 çalışmanın ve toplam 352.454 hastanın değerlendirildiği güncel meta-analizde; tüm İBH olanlarda, en az 1 EİM'nin olduğu oran %24, CH'da % 35, ÜK'de %27 olduğu belirtilmiştir.¹⁰⁹

Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak tüm İBH olanlarda en az 1 EİM sıklığı %26,6 olarak izlendi. CH'da tutulum %36,6 iken, ÜK hastalığında %19,1 olduğu görüldü.

Yakın zamanda 20 çalışmadan oluşan toplam 4096 hastanın değerlendirildiği sistematik bir incelemede; aksiyel eklem tutulumunun (%21) en sık görüldüğü izlenmiş. Çalışmalarda prevelansın %2 ila %68 arasında değiştiği gözlemlenmiş. Bu farklılık aksiyel eklem tutulumunda kullanılan görüntüleme yöntemlerine bağlanmış.¹¹⁰ İBH'da aksiyel ve periferik spondilartritlerin değerlendirildiği, 71 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde, çalışmaların metodolojilerinin çok heterojen olmasına rağmen, aksiyel ve periferik spondilartrit prevelanslarının (sırasıyla %13, %13) aynı olduğu görülmüş.¹¹¹ Bu iki büyük derlemede de subgrup analizleri yapılamamış.

Çalışmamızda, literatürle farklı olarak periferik eklem tutulumunun belirgin derecede fazla olduğunu gözlemledik. Periferik eklem tutulumu (%72.5), aksiyel eklem tutulumu (%27.5) olarak izlendi. Bu farklılığın tanıda kullanılan görüntüleme yöntemleri ve etnik farklılıklardan kaynaklanıyor olabileceğini düşündük. Literatürde aksiyel tutulumların tanısında direk grafiker ile BT/MRG arasında büyük farklılıklar gösterebileceği belirtilmiştir.¹¹⁰

Güncel derlemede, tüm İBH olanlarda göz tutulumu %0.3-13 olarak bildirilmiş. En sık episklerit (%3-5) olduğu izlenmiş. Üveit sıklığı %0.5-3.5 olarak bildirilmiş. CH'da okuler tutulumun ÜK'ten daha fazla olduğu izlenmiş.¹¹²

21 çalışmanın dahil edildiği, 190.941 hastanın değerlendirildiği güncel bir meta-analizde; episklerit sıklığının ÜK ve CH arasında farklılık olmadığı fakat üveit için CH'da belirgin sıklıkta gözüktüğü izlenmiş.¹¹³

Çalışmamızda; okuler belirtiler EİM olan hastalarda eklem tutulumundan sonra ikinci sıklıkta görülmekteydi. Literatür ile uyumlu olarak okuler tutulumun; tüm İBH'da %7.3, CH'da %8,1, ÜK'de %4,6 olduğunu izledi. Bunlar arasında ise episklerit, üveite göre belirgin fazlaydı (Göz tutulumu olanlarda sırasıyla episklerit ve üveit sıklığı 77,3/%22,7). Üveit'lerin hepsi CH olanlarda izlendi.

Yapılan derlemede, İBH'da EİM olarak cilt tutulum sıklığı CH'da %22-75 arasında, ÜK hastalığında %5-11 arasında bildirilmiştir.¹¹¹ En sık görülen cilt tutulumun EN olduğu (ÜK'de %3-10, CH'da %4-15) izlenmiş.¹¹⁴

Başka bir derlemede, PG ise ikinci en sık cilt tutulumu olduğu izlenmiş ve ÜK hastalarında (%5-20), belirgin daha yüksek olduğu gösterilmiş. CH'da %1-2 olduğu belirtilmiş.¹¹⁵

Çalışmamızda cilt bulguları, eklem ve göz bulgularından sonra 3. sıradaydı. Literatürle uyumlu şekilde cilt bulguları CH da (%12.4), ÜK'e (%2.9) göre daha fazlaydı. EN en sık cilt bulgusuydu ve onu PG izlemekteydi. EN her iki hastalık içinde PG den fazla görülmekte idi.

Yapılan güncel bir derlemede ve benzer çalışmalarda; periferik artrit tutulumun, özellikle periferik eklem tutulumun, lüminal hastalık ile ilişkili olduğu belirtilmiş, aksiyel eklem tutulumu ile ilişkisiz olduğu izlenmiş.¹¹⁶⁻¹¹⁸

Fleisher ve ark.'larının yaptığı bir derlemede; EN'un intestinal hastalık aktivitesi ile korele olduğu izlenmiş. PG'un ise lüminal hastalık aktivasyonu ile ilişkisiz olduğu izlenmiş.¹¹⁹

Vaveicka ve ark.'larının yaptığı bir derlemede; oküler kullanımında; episklerit'in intestinal lüminal hastalık aktivasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiş. Üveit bulgusunun ise vaka bazlı değerlendirilmesi önerilmiş.¹²⁰

Çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak; endoskopik ve/veya klinik olarak aktif olan hastalarda, EİM olan hastalar incelendiğinde; eklem tutulumlarının %96.7 sinin periferik eklem tutulum varlığı izlendi. Episklerit tutulumunda, endoskopik ve/veya klinik olarak aktif olan hastalarda; lüminal hastalık aktivitesiyle korele olduğu izlendi. Aksiyel eklem tutulumunun lüminal hastalık aktivitesi ile korele olmadığını belirledik. EN'un hastalık aktivitesiyle ilişkili iken PG'nin ilişkisiz olduğu görüldü.

Literatürü incelediğimizde, İBH'da EİM'yi predikte eden faktörler ile ilgili çok çalışma bulamadık. Bu konu ile ilgili, güncel retrospektif bir çalışmada, 1211 hasta

değerlendirilmiş. EİM olan/olmayan (329/882) hastada, EİM için bağımsız risk faktörleri değerlendirilmiş. CH olması ve kadın cinsiyet'in EİM gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğu belirtilmiştir¹²¹

2626 hastanın kesitsel olarak incelendiği bir çalışmada, EİM'yi predikte eden faktörlere bakılmış. ÜK için, multivariate analizde; kadın cinsiyet, orta-şiddetli hastalık aktivitesi ve kolonik tutulum bağımsız risk faktörleri olduğu izlenmiş. Diğer yandan ÜK'te ise kadın cinsiyet, orta-şiddetli hastalık aktivitesi ve ekstensif tip tutulum olması prediktif faktörler olarak değerlendirilmiş.¹²²

30 kesitsel çalışmanın dahil edildiği, 1971 hastanın dahil edildiği derlemede; immunsupresif kullanımının EİM açısından bağımsız risk faktörü olduğu, erkek cinsiyetin EİM riskini düşüren risk faktörü olduğu belirtilmiştir.¹²³

Çalışmamızda, İBH'nda EİM tutulumu predikte eden iki adet bağımsız risk faktörü izlendi. Bunlar; CH'nın kendisi ve CRP yüksekliği. Özellikle EİM'leri olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında; CRP için 13.7'lik bir eşik değeri saptadık. Bu değerin üstünde EİM sıklığının belirgin fazla olduğu görüldü.

Limitasyonlar;

- Çalışma retrospektif bir çalışmadır.
- Örneklem sayısı nispeten azdır.
- Hasta subgrupları heterojendir.
- İBH'da lüminal hastalık üzerinde etkili olan sigaranın, EİM olanlarda etkisi veri eksikliği nedeniyle değerlendirilemedi.
- Tek merkez deneyimi olduğu için tüm popülasyona atfedilmez.
- Özellikle biyolojik ajan kullanan hastalarda en sık ekstraintestinal bulgular üzerinde (cilt, deri, göz) baştan baskılayıcı etkisi, bu tutulumun maskelenmesine yol açmış olabilir.
- CH'da önemli etkisi olan Sigara verisinin eksikliği nedeniyle çalışmaya dahil edilemedi.
- EİM heterojenitesine bağlı olarak, primer hekimi tarafından gözden kaçmış olabilir.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, EİM literatüre de baktığımızda oldukça heterojen ve sıklık açısından belirgin farklılıklar olduğunu gözlemledik. EİM varlığı, komorbidite, hastanede kalış süresini, tedavi maliyetini üzerine olumsuz etkilidir. Ayrıca; lüminal hastalıktan bağımsız belirgin hayat kalitesini düşürmektedir. Literatürdeki bu heterojenite, EİM farkındalığının azlığı ve tanıda ortak bir dilin olmamasından kaynaklanabilir. Özellikle EİM önceden predikte edebilecek faktörlerin belirlenmesi, klinisyeni bu yönde hep dikkatli olmasını sağlayabilir. Çalışmamızda gördüğümüz CRP yada CH'nın kendisinin varlığı gibi EİM predikte eden bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi klinikte çok yol gösterici olabilir. Bu konuyla ilgili geniş ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. **Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, et al.** Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut*. **2004**; 53(6):843-848.
2. **Lakatos PL.** Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: Up or down? *World Journal of Gastroenterology : WJG*. **2006**; 12(38):6102.
3. **Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N.** The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. **2001**; 96(4):1116-1122.
4. **Jacques P, Elewaut D.** Joint expedition: Linking gut inflammation to arthritis. *Mucosal Immunol*. **2008**; 1(5):364-371.
5. **Das KM.** Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci*. **1999**; 44(1):1-13.
6. **Lakatos L, Kiss LS, David G, et al.** Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. *Inflamm Bowel Dis*. **2011**; 17(12):2558-2565.
7. **Lakatos PL.** Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol*. **2006**; 12(38):6102-6108.
8. **Loftus EV.** Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. **2004**; 126(6):1504-1517.
9. **Zhang YZ, Li YY.** Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*. **2014**; 20(1):91-99.
10. **Mirkov MU, Verstockt B, Cleynen I.** Genetics of inflammatory bowel disease: beyond NOD2. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. **2017**; 2(3):224-234.
11. **Khor B, Gardet A, Xavier RJ.** Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. **2011**; 474(7351):307.

12. **Kucharzik T, Maaser C, Lügering A, et al.** Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis.* **2006**; 12(11):1068-1083.
13. **Strober W, Kitani A, Fuss I, Asano N, Watanabe T.** The Molecular Basis of NOD2 Susceptibility Mutations in Crohn's Disease. *Mucosal Immunol.* **2008**; 1(1):5.
14. **Liu JZ, Van Sommeren S, Huang H, et al.** Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet.* **2015**; 47(9):979.
15. **Guan Q.** A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res.* **2019**; 2019.
16. **Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A.** Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* **2018**; 11(1).
17. **Joossens M, Huys G, Cnockaert M, et al.** Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut.* **2011**; 60(5):631-637.
18. **Martínez C, Antolin M, Santos J, et al.** Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission. *Am J Gastroenterol.* **2008**; 103(3):643-648.
19. **Meconi S, Vercellone A, Levillain F, et al.** Adherent-invasive *Escherichia coli* isolated from Crohn's disease patients induce granulomas in vitro. *Cell Microbiol.* **2007**; 9(5):1252-1261.
20. **Ardizzone S, Porro GB.** Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Drugs.* **2005**; 65(16):2253-2286.
21. **Hibi T, Ogata H.** Novel pathophysiological concepts of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* **2006**; 41(1):10-16.
22. **Dolan KT, Chang EB.** Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res.* **2017**; 61(1).
23. **Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN.** Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* **2008**; 103(6):1451-1459.

24. **Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD.** 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr.* **2000**; 130(11):2648-2652.
25. **Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, et al.** Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med.* **2012**; 156(5):350-359.
26. **Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN.** Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* **2010**; 105(12):2687-2692.
27. **Ince MN, Elliott DE.** Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease. *Surg Clin North Am.* **2007**; 87(3):681-696.
28. **Choy MC, Visvanathan K, De Cruz P.** An Overview of the Innate and Adaptive Immune System in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* **2017**; 23(1):2-13.
29. **Abreu MT, Fukata M, Arditi M.** TLR signaling in the gut in health and disease. *J Immunol.* **2005**; 174(8):4453-4460.
30. **Watanabe T, Kitani A, Murray PJ, Strober W.** NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor 2-mediated T helper type 1 responses. *Nat Immunol.* **2004**; 5(8):800-808.
31. **Takatori H, Kanno Y, Watford WT, et al.** Lymphoid tissue inducer-like cells are an innate source of IL-17 and IL-22. *J Exp Med.* **2009**; 206(1):35-41.
32. **Van der Sluis M, De Koning BAE, De Bruijn ACJM, et al.** Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology.* **2006**; 131(1):117-129.
33. **Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, et al.** Inducible and constitutive beta-defensins are differentially expressed in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* **2003**; 9(4):215-223. d
34. **Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK.** IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol.* **2009**; 27:485-517.

35. **Breese E, Braegger CP, Corrigan CJ, Walker-Smith JA, MacDonald TT.** Interleukin-2- and interferon-gamma-secreting T cells in normal and diseased human intestinal mucosa. *Immunology*. **1993**; 78(1):127. Accessed March 20, 2024.
36. **Rovedatti L, Kudo T, Biancheri P, et al.** Differential regulation of interleukin 17 and interferon gamma production in inflammatory bowel disease. *Gut*. **2009**; 58(12):1629-1636.
37. **Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, et al.** IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. **2008**; 57(12):1682-1689.
38. **Fina D, Sarra M, Fantini MC, et al.** Regulation of gut inflammation and th17 cell response by interleukin-21. *Gastroenterology*. **2008**; 134(4).
39. **Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al.** Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. **2005**; 19.
40. **Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, et al.** A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Disease-a-Month*. 2019;65(12):100851. doi:10.1016/J.DISAMONTH.2019.02.004
41. **Feuerstein JD, Cheifetz AS.** Ulcerative colitis: Epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clin Proc*. **2014**; 89(11):1553-1563.
42. **Danese S, Fiocchi C.** Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. **2011**; 365:1713-1725.
43. **Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG.** A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*. **2018**; 64(2):20-57.
44. **Feuerstein JD, Cheifetz AS.** Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. **2017**; 92(7):1088-1103.
45. **Cheifetz AS.** Management of active Crohn disease. *JAMA*. **2013**; 309(20):2150-2158.
46. **Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al.** Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis*. **2013**; 7(1):1-33.

47. **Hinojosa J, Sachar DB, Colombel JF, et al.** Indeterminate colitis: clinical spectrum of disease. *J Clin Gastroenterol.* **2004**; 38(5):57-88.
48. **Mowat C, Cole A, Windsor A, et al.** Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* **2011**; 60(5):571-607.
49. **Jacobs JD, Lee S, Jacobs JD, Lee S.** Endoscopy for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *Endoscopy - Novel Techniques and Recent Advancements*. Published online November 5, 2018.
50. **Shergill AK, Lightdale JR, Bruining DH, et al.** The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc.* **2015**; 81(5):1101-1121.
51. **Flynn S, Eisenstein S.** Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am.* **2019**; 99(6):1051-1062.
52. **Lichtenstein GR, Loftus E V., Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE.** ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *American Journal of Gastroenterology.* **2018**; 113(4):481-517.
53. **Gasche C, Lomer MCE, Cavill I, Weiss G.** Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut.* **2004**; 53(8):1190.
54. **Volanakis JE.** Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol.* **2001**; 38(2-3):189-197.
55. **Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD.** 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. *Am J Gastroenterol.* **2015**; 110(3):444-454.
56. **Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, et al.** Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut.* **2014**; 63(1):88-95.
57. **Holtman GA, Leeuwen YL Van, Reitsma JB, Berger MY.** Noninvasive Tests for Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Pediatrics.* **2016**; 137(1).
58. **Liu D, Saikam V, Skrada KA, Merlin D, Iyer SS.** Inflammatory Bowel Disease Biomarkers. *Med Res Rev.* **2022**; 42(5):1856.

59. **Zhou G, Song Y, Yang W, et al.** ASCA, ANCA, ALCA and Many More: Are They Useful in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease? *Digestive Diseases*. **2016**; 34(1-2):90-97.
60. **Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA.** Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. **2012**; 18(7):1340-1355.
61. **Annese V, Andreoli A, Andriulli A, et al.** Familial expression of anti-Saccharomyces cerevisiae Mannan antibodies in Crohn's disease and ulcerative colitis: a GISC study. *Am J Gastroenterol*. **2001**; 96(8):2407-2412.
62. **Ministro P, Martins D.** Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease: how, when and why? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. **2017**; 11(4):317-328.
63. **Bressler B, Panaccione R, Fedorak RN, Seidman EG.** Clinicians' guide to the use of fecal calprotectin to identify and monitor disease activity in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. **2015**; 29(7):369.
64. **Wang S, Wang Z, Shi H, et al.** Faecal calprotectin concentrations in gastrointestinal diseases. *J Int Med Res*. **2013**; 41(4):1357-1361.
65. **Stříž I, Trebichavský I.** Calprotectin-a Pleiotropic Molecule in Acute and Chronic Inflammation. *Physiol Res*. **2004**; 53:245-253. Accessed March 23, 2024. <http://www.biomed.cas.cz/physiolres>
66. **Von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, et al.** Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol*. **2007**; 102(4):803-813.
67. **Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al.** Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. **2013**; 7(7):556-585.
68. **Panés J, Bouzas R, Chaparro M, et al.** Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. **2011**; 34(2):125-145.
69. **Caroline DF, Friedman AC.** The radiology of inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am*. **1994**; 78(6):1353-1385.
70. **Sahni VA, Ahmad R, Burling D.** Which method is best for imaging of perianal fistula? *Abdom Imaging*. **2008**; 33(1):26-30.

71. **Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al.** A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis.* **2000**; 6(1):8-15.
72. **Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF.** The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* **2006**; 55(6):749.
73. **Burger D, Travis S.** Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* **2011**; 140(6):1827-1837.
74. **Sandborn WJ.** Current directions in IBD therapy: what goals are feasible with biological modifiers? *Gastroenterology.* **2008**; 135(5):1442-1447.
75. **Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM.** Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine.* **1987**; 317(26):1625-1629.
76. **Kornbluth A, Sachar DB.** Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American college of gastroenterology, practice parameters committee. *American Journal of Gastroenterology.* **2010**; 105(3):501-523.
77. **D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al.** Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet.* **2008**; 371(9613):660-667.
78. **Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, et al.** Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* **2009**; 104(2):465-483.
79. **Garber A, Regueiro M.** Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Curr Gastroenterol Rep.* **2019**; 21(7).
80. **Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP.** Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut.* **1998**; 42(3):387.
81. **Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, et al.** The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohns Colitis.* **2019**; 13(5):541-554.
82. **Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al.** Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis.* **2015**; 21(8):1794-1800.

83. **Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT.** Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. **2021**; 161(4):1118.
84. **Veloso FT, Carvalho J, Magro F.** Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*. **1996**; 23(1):29-34.
85. **Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR.** Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. **2002**; 31(1):307-327.
86. **Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB.** The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine*. **1976**; 55(5):401-412.
87. **Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP.** Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: Clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology*. **2002**; 123(3):714-718.
88. **Farhi D, Cosnes J, Zizi N, et al.** Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine*. **2008**; 87(5):281-293.
89. **Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, Fleischer AB, White WL, Callen JP.** Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine*. **2000**; 79(1):37-46.
90. **Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N.** The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. **2001**; 96(4):1116-1122.
91. **Callen JP.** Pyoderma gangrenosum. *Lancet*. **1998**; 351(9102):581-585.
92. **Orchard T.** Extraintestinal complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. **2003**; 5(6):512-517.
93. **Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G.** Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. **2015**; 21(8):1982.
94. **Fries W, Giofre MR, Catanoso M, Gullo R.** Treatment of acute uveitis associated with Crohn's disease and sacroileitis with infliximab. *Am J Gastroenterol*. **2002**; 97(2):499-500.

95. **Danese S, Semeraro S, Papa A, et al.** Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* **2005**; 11(46):7227-7236.
96. **Yarur AJ, Czul F, Levy C.** Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* **2014**; 20(9):1655-1667.
97. **Olsson R, Daniels Son A, Jarnerot G, et al.** Prevalence of Primary Sclerosing Cholangitis in Patients With Ulcerative Colitis. *Pancreas, and Biliary.* **1991**; 100:1319-1323.
98. **Broomé U, Bergquist A.** Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis.* **2006**; 26(1):31-41.
99. **Navaneethan U, Shen B.** Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* **2010**; 16(9):1598-1619.
100. **Yeni tanı alan inflamatuvar barsak hastalığı hastalarında osteopeni ve osteoporoz - Panminerva Medica** **2014**; 56(2):145-9. Minerva Medica - Journals. Accessed March 28, 2024. <https://www.minervamedica.it/en/journals/panminerva-medica/article.php?cod=R41Y2014N02A0145>
101. **Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN.** The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med.* **2000**; 133(10).
102. **Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M.** Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* **2000**; 119(3):639-646.
103. **Murthy SK, Robertson McCurdy AB, Carrier M, McCurdy JD.** Venous thromboembolic events in inflammatory bowel diseases: A review of current evidence and guidance on risk in the post-hospitalization setting. *Thromb Res.* **2020**; 194:26-32.
104. **Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M.** Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol.* **2007**; 102(1):174-186.
105. **Shen J, Ran ZH, Zhang Y, et al.** Biomarkers of altered coagulation and fibrinolysis as measures of disease activity in active inflammatory bowel disease: a gender-stratified, cohort analysis. *Thromb Res.* **2009**; 123(4):604-611.
106. **Eliadou E, Moleiro J, Ribaldone DG, et al.** Interstitial and Granulomatous Lung Disease in Inflammatory Bowel Disease Patients. *J Crohns Colitis.* **2020**; 14(4):480-489.

107. **Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al.** Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol Hepatol.* **2005**; 19:5-36.
108. **Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al.** 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.* **2017**; 11(6):649-670.
109. **Kilic Y, Kamal S, Jaffar F, Sriranganathan D, Quraishi MN, Segal JP.** Prevalence of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* **2024**; 30(2):230-239.
110. **Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al.** Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis.* **2015**; 21(8):1794-1800.
111. **Marzano A V, Borghi A, Stadnicki A, Crosti C, Cugno M.** Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflamm Bowel Dis.* **2014**; 20(1):213-227.
112. **Migliorisi G, Vella G, Dal Buono A, et al.** Ophthalmological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases: Keep an Eye on It. *Cells.* **2024**; 13(2):142.
113. **Li JX, Chiang CC, Chen SN, Lin JM, Tsai YY.** The Prevalence of Ocular Extra-Intestinal Manifestations in Adults Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* **2022**; 19(23).
114. **Timani S, Mutasim DF.** Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol.* **2008**; 26(3):265-273.
115. **Trost LB, McDonnell JK.** Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J.* **2005**; 81(959):580.
116. **Atzeni F, Ardizzone S, Bertani L, Antivalle M, Batticciotto A, Sarzi-Puttini P.** Combined therapeutic approach: Inflammatory bowel diseases and peripheral or axial arthritis. *World Journal of Gastroenterology : WJG.* **2009**; 15(20):2469.
117. **Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP.** Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut.* **1998**; 42(3):387.

118. **Faggiani I, Fanizza J, D'Amico F, et al.** Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Biomedicines*. **2024**; 12(8).
119. **Fleisher M, Marsal J, Lee SD, et al.** Effects of Vedolizumab Therapy on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. **2018**; 63(4):825-833.
120. **Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G.** Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. **2015**; 21(8):1982-1992.
121. **Alizadeh M, Motwani K, Siaton BC, et al.** Factors Associated With Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in SPARC-IBD. *Inflamm Bowel Dis*. Published online December 15, **2023**.
122. **Sîngeap AM, Gîrleanu I, Diculescu M, et al.** Risk Factors for Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases - Data from the Romanian National Registry. *J Gastrointestin Liver Dis*. **2021**; 30(3):346-357.
123. **Guillo L, Savoye G, Amiot A, et al.** Prevalence of and Factors Associated With Extraintestinal Manifestations and Their Remission in Inflammatory Bowel Disease: The EXTRA-Intestinal Manifestation Prospective Study From the Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. *Clin Transl Gastroenterol*. **2023**; 14(12).