



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HASEKİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TANILI
HASTALARDA HEPATİK STEATOZ VE FİBROZİS
GELİŞİMİNİN ULTRASON ELASTOGRAFİ YÖNTEMİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

DR. Büşra YÜCE



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HASEKİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TANILI
HASTALARDA HEPATİK STEATOZ VE FİBROZİS
GELİŞİMİNİN ULTRASON ELASTOGRAFİ YÖNTEMİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Büşra YÜCE

Tez Danışmanı:

Uzm. Dr. Nurhan DEMİR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecimde bilgi ve deneyimleriyle bana destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Uzm. Dr. Nurhan Demir'e,

Asistanlık sürecim boyunca başta klinik nosyon olmak üzere eğitimime katkı sağlayan hocam Uzm. Dr. Hikmet Feyizoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle sağladıkları katkılar için Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na, Uzm. Namık Yiğit'e, Prof. Dr. Süleyman Ahbab'a

İç Hastalıkları eğitimim boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi birikimleri ve tecrübelerini bizimle paylaşan Doç. Dr. Sami Uzun'a, Doç. Dr. Egemen Cebeci'ye, Doç. Dr. Serhat Karadağ'a, Uzm. Dr. Bilgehan Yüzbaşıoğlu'na, Uzm. Dr. Şule Yüzbaşıoğlu'na, Uzm. Dr. Nilay Ermantaş'a, Uzm. Dr. Özlem Doğan'a,

Tez sürecimde büyük katkısı ve yardımı olan Uzm. Dr. Sevim Özdemir'e

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, en zorlu çalışma şartlarını çekilir kılan, güzel anılar biriktirdiğim Dr. Rabia Solak'a, Dr. Hera Samuelyan'a, Dr. Özge Coruk'a, eş kıdemlerime,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum asistan arkadaşlarıma, uzmanlarıma ve tüm iç hastalıkları ekibine,

Evlatları olmaktan gurur duyduğum, eğitimimde benden çok emekleri olan, desteklerini her daim arkamda hissettiğim, sevgi ve şefkatleriyle sarmalayan canım anneciğim ve babacığım Fatma Yüce ve Recep Yüce'ye, hayatıma neşe katan, kıymetlim olan kardeşim Zeliha Yüce'ye,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI	5
2.1.1 Tanım ve Tarihçe	5
2.1.2 Epidemiyoloji.....	5
2.1.3 Etiyoloji ve Patogenez.....	7
2.1.4 Patoloji.....	10
2.1.5 Klinik.....	12
2.1.5.1 Ülseratif kolit.....	12
2.1.5.2 Crohn hastalığı.....	15
2.1.6 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Tanı	19
2.1.7 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Tedavi.....	20
2.1.7.1 Medikal tedaviler.....	20
2.1.7.2 Cerrahi tedaviler.....	22
2.2 NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI.....	22
2.2.1 Epidemiyoloji.....	23
2.2.2 Etiyoloji ve Patogenez	24
2.2.3 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Tanı.....	25
2.2.4 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Patolojisi.....	28
2.2.5 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Tedavi.....	29
2.2.5.1 Diyet.....	30
2.2.5.2 Fiziksel aktivite.....	30
2.2.5.3 Medikal tedavi.....	31
2.3 ULTRASON ELASTOGRAFİ VE KARACİĞER FİBROZİSİ.....	32

2.3.1 Ultrason Elastografi.....	32
2.3.1.1 Tanım ve Tarihçe.....	32
2.3.1.2 Ultrason Elastografi Teknikler.....	32
2.3.1.3 Ultrason Elastografi ve Karaciğer Fibrozisi.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1 ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	34
3.2 KATILIMCI SEÇİMİ	34
3.3 ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ.....	35
3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	36
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	46
6. KAYNAKLAR.....	50
7. EKLER.....	64

KISALTMALAR

ALP:	Alkalen fosfataz
ALT:	Alanin transaminaz
AST:	Aspartat transaminaz
AZA:	Azatioprin
BMI:	Body Mass Index
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
cACLD:	compensated Advanced Chronic Liver Disease
CDAI:	Crohn Disease Activity Index
CH:	Crohn Hastalığı
CRP:	C reaktif protein
EİM:	Ekstraintestinal Manifestasyonlar
ESH:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GGT:	Gama glutamil transferaz
GLP-1RA:	Glukagon benzeri peptid-1 reseptör antagonisti
HBI:	Harvey-Bradshaw Index
HDL:	High Density Lipoprotein
HLA:	Human Leucocyte Antigen
IL:	İnterlökin
İBH:	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
kPa:	kilopaskal
LDL:	Low Density Lipoprotein
LSM:	Liver Stiffness Measurement
MCH:	Major histocompatibility complex
MRE:	Manyetik Rezonans Elastografi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAYK:	Nonalkolik Yağlı Karaciğer
NAYKH:	Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NASH:	Nonalkolik Steatohepatit
NSAİİ:	Non Steroid Antiinflamatuvar İlaç
PLT:	Platelet
PSK:	Primer Sklerozan Kolanjit
SE:	Strain Elastografi
SWE:	Shear Wave Elastografi
Th:	T helper
TNF:	Tümör Nekroz Faktör
TWS:	Truelove-Witts Skoru
T2DM:	Tip 2 Diyabetes Mellitus
UE:	Ultrason Elastografi
USG:	Ultrasonografi
ÜK:	Ülseratif Kolit
VCTE:	Vibration-controlled Transient Elastography
5-ASA:	5-Aminosalisilik asit
6-MP:	6-Merkaptopürin

TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 2.1 Ülseratif Kolit – Montreal Klasifikasyonu

Tablo 2.2 Mayo Skorlaması

Tablo 2.3 Ülseratif kolitin tanısal özellikleri

Tablo 2.4 Crohn hastalığı – Montreal Klasifikasyonu

Tablo 2.5 Harvey – Bradshaw indeksi

Tablo 2.6 Crohn Hastalığında klinik, laboratuvar, endoskopik, histolojik özellikler

Tablo 2.7 NAYKH ile ilişkili hastalıklar ve risk faktörleri

Tablo 2.8 NAYKH hastalarında fibrozis derecesini saptamada kullanılan skorlar

Tablo 2.9 NAFLD Aktivite Skoru(NAS)

Tablo 2.10 Non Alkolik Steatohepatit Klinik Araştırma Ağı (NASH-CRN) Evreleme Sistemi

Tablo 4.1 Katılımcıların demografik özellikleri, hastalık tanı ve tedavi özellikleri

Tablo 4.2 İBH tanıli hastalarda NAYKH olan ve olmayan gruplarda laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.3 NAYKH ile İBH komplikasyonları arasındaki korelasyon

Tablo 4.4 NAYKH olan ve olmayan hastalarda fibrozis skorlarının karşılaştırılması

Tablo 4.5 Fibrozis skorlarının (kPa) karşılaştırılması

Tablo 4.6 Fibrozis skorlarının demografik özellikler, hastalık özellikleri ve tedavi özellikleri açısından karşılaştırılması

Şekil 1 NAYKH olan ve olmayan hastalarda ortalama kPa değerleri

Şekil 2 NAYKH olan ve olmayan hastalarda fibrozis skorlarının karşılaştırılması

ÖZET

AMAÇ: İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), temel olarak ülseratif kolit (ÜK) ve crohn hastalığı (CH)'ni içeren intestinal mukozanın kronik inflamasyonu ile beraber relaps ve remisyonlarla seyreden hastalıkları tanımlar. İBH'nın etiyojisi büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, araştırmalar bireyin genetik yatkınlığının, dış ortamının, bağırsak mikrobiyal florasının ve immün yanıtlarının hepsinin İBH patogeneğinde rol oynadığı göstermiştir. İBH'lı hastalarda ekstraintestinal belirtiler de olabilir ve İBH'de karaciğer ve safra yolları hastalıkları yaygındır. Son dönemde yapılan çalışmalara göre, İBH ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) gelişiminde potansiyel bir ilişki olduğu düşünülmektedir. NAYKH'ya ilerlemeyi kolaylaştıran faktörler hala tam olarak anlaşılamamıştır. İBH ile ilişkisi ise daha da az bilinmektedir. Çalışmamızda inflamatuvar bağırsak hastalığı tanımlı hastalarda ultrason elastografi yöntemi yardımı ile nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) gelişim riskinde anlamlı bir artış olup olmadığını araştırmayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM: Tek merkezde gerçekleştirilen prospektif kesitsel çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Polikliniği'ne başvuran 37 ÜK, 27 CH hastası dahil edilerek onamları alındı. Hastalar alanında tecrübeli bir radyolog tarafından abdomen ultrasonografi NAYKH açısından değerlendirildikten sonra 2D-SWE tekniği ile karaciğer fibrozisi açısından değerlendirilerek kilopaskal (kPa) cinsinden değerleri kaydedildi. Hastalardan eş zamanlı olarak AST, ALT, GGT, ALP, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, total bilirubin, açlık kan glukozu, lökosit, PLT, CRP, ferritin, albümin, kreatinin değerleri çalışıldı. Hastalar NAYKH olan ve olmayan 2 gruba ayrılarak ve fibrozis skorları kPa cinsinden karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmamızda İBH tanımlı hastalarda NAYKH olanların yaş ortalaması 42,5 ve NAYKH olmayanların yaş ortalaması 36,2 olarak belirlendi. İstatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p=0,015$; $p=0,005$). NAYKH olan grupta kilo, bel çevresi ve BMI değerleri anlamlı olarak yüksek belirlendi ($p<0,001$). Yine NAYKH olan grupta AST, ALT, GGT, trigliserid, ferritin, total bilirubin ve kreatinin değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Özellikle ALT ve GGT değerlerinde

belirgin farklılık izlendi ($p<0,001$). Bunun yanında NAYKH olan grupta HDL değeri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0,015$). Ultrason elastografi ile belirlenen kPa değerleri, NAYKH olan ve olmayan gruplar arasında kıyaslandığında anlamlı bir fark gözlenmedi. Hastalık tipi, tedavi türü, steroid kullanımı açısından anlamlı bir fark gözlenmemiş olup, hastalık süresi ve biyolojik ajan kullanım süresi ve NAYKH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

SONUÇ: İnflamatuvar bağırsak hastalığı süresi ve hastalığın tedavisinde kullanılan biyolojik ajan kullanım süresi arttıkça NAYKH gelişiminde artış olabileceği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, karaciğer fibrozisi, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, ultrason elastografi

ABSTRACT

OBJECTIVE: Inflammatory bowel disease (IBD) primarily encompasses chronic inflammation of the intestinal mucosa, characterized by relapses and remissions, and includes conditions such as ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). Although the etiology of IBD is largely unknown, research indicates that an individual's genetic predisposition, environmental factors, intestinal microbial flora, and immune responses all play a role in the pathogenesis of IBD. Extraintestinal symptoms may also be present in patients with IBD, and liver and biliary tract diseases are common in IBD. Recent studies suggest a potential association between IBD and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) development. Factors facilitating progression to NAFLD remain not fully understood, with even less known about its association with IBD. In our study, we aimed to investigate whether there is a significant increase in the risk of developing non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) using the ultrasound elastography method in patients diagnosed with inflammatory bowel disease.

MATERIALS AND METHODS: Our prospective cross-sectional study conducted at a single center included 37 patients with ulcerative colitis (UC) and 27 patients with Crohn's disease (CD) who presented to the outpatient clinic of the Health Sciences University Haseki Training and Research Hospital, and their consents were obtained. Following the evaluation of patients by an experienced radiologist using abdominal ultrasonography for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), liver fibrosis was assessed using the 2D-SWE technique, and the values were recorded in kilopascals (kPa). Simultaneously, biochemical parameters including AST, ALT, GGT, ALP, total cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, total bilirubin, fasting blood glucose, leukocyte count, platelet count, CRP, ferritin, albumin, and creatinine were measured. The patients were divided into two groups, those with and without NAFLD, and their fibrosis scores were compared in terms of kPa.

RESULTS: In our study, the average age of patients with inflammatory bowel disease (IBD) who had non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) was determined to be 42.5, whereas the average age for those without NAFLD was 36.2. A statistically significant difference was observed ($p=0.015$; $p=0.005$). In the NAFLD group, weight, waist circumference, and BMI values were significantly higher ($p<0.001$). Furthermore, in the NAFLD group, AST, ALT, GGT, triglycerides, ferritin, total bilirubin, and creatinine values were statistically higher. Particularly, a pronounced difference was observed in ALT and GGT values ($p<0.001$). Additionally, the NAFLD group showed a statistically significant decrease in HDL levels ($p=0.015$). When comparing the kilopascal (kPa) values determined by ultrasound elastography between groups with and without NAFLD, no significant difference was observed. No significant differences were noted in terms of disease type, treatment type, or steroid use. However, a statistically significant positive correlation was found in terms of disease duration, biological agent usage duration, and the development of NAFLD.

CONCLUSION: The duration of inflammatory bowel disease and the usage duration of biological agents in its treatment have been identified as factors associated with an increased risk of developing non-alcoholic fatty liver disease.

KEYWORDS: Inflammatory bowel disease, liver fibrosis, non-alcoholic fatty liver disease, ultrasound elastography.



1.GİRİŞ ve AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), intestinal mukozanın kronik inflamasyonu ile seyreden hastalıkları tanımlar. İBH'nın formları Ülseratif kolit (ÜK), Crohn hastalığı (CH) ve İndetermine kolittir. İBH insidansı artan küresel bir sağlık sorunudur [1]. İBH'nın epidemiyolojisi ile ilgili tüm dünyada çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Dünya genelinde İBH olan kişi sayısı 1990'da 3,7 milyonken, 2017'de 6,8 milyona yükselmiştir [2]. İBH'nın en çok görüldüğü ülkelerin başında Amerika, Kanada, İngiltere ve İskandinav ülkeleri gelmektedir. Ülkemizde 2017 yılında yapılan bir çalışmaya göre İBH insidansı ÜK için her 100.000 kişide 2.6 ve CH için 100.000 kişide 1.4'tür [3]. İnflamatuvar bağırsak hastalığı en sık genç adölesan ve erken erişkin çağda görülür ancak her yaşta tanı alabilir [4]. Ayrıca 50 ile 70 yaş arasındaki bireylerde meydana gelen ikinci bir pik ile bimodal bir yaş dağılımına sahiptir [5].

İnflamatuvar bağırsak hastalığının etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik olarak duyarlı bireylerde çevresel faktörler, mikrobiyal faktörler ve bağırsak immünitesi arasındaki karmaşık etkileşimin sonucu olarak ortaya çıkan uygunsuz bir bağışıklık tepkisidir [6]. İBH ile ilişkilendirilen bazı çevresel risk faktörleri; sigara içme, hijyen hipotezi, mikroorganizmalar, apendektomi, ilaçlar, beslenme ve stres [7]. Sigara içmek bu iki hastalığı farklı şekilde etkiler: Sigara içenler CH açısından daha fazla risk altındadır ve hastalığa daha ciddi yakalanma eğilimi gösterirken, eskiden sigara içenler ve sigara içmeyenler ÜK açısından daha büyük risk altındadır [8]. Aile öyküsü pozitif olan ailelerde görülme sıklığı %5,5 ile %22,5 arasında değişmektedir [9].

Crohn hastalığı genellikle ileum ve kolonu tutar, ancak tüm gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini aralıklı olarak etkileyebilir. Ülseratif kolit rektumu etkilemekle birlikte kolonun bir kısmını veya kolonun tamamını (pankolit) kesintisiz bir şekilde etkileyebilir. Crohn hastalığında inflamasyon sıklıkla transmural tutulum gösterirken ülseratif kolitte inflamasyon tipik olarak mukoza ile sınırlıdır. Crohn hastalığı bağırsak granülomları, darlıklar ve fistüllerle ilişkilendirilebilir ancak bunlar ülseratif kolitte tipik bulgular değildir [10]. Hastalık relaps ve remisyonlar ile seyreder.

CH kendini genellikle karın ağrısı ve kronik sulu ishal ile gösterirken, ÜK'de ön planda kanlı ishal vardır.

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde klinik semptomlar, fiziksel bulgular, laboratuvar parametreleri ve endoskopik sonuçlar başta olmak üzere çok sayıda kriter kullanılır [11]. CH'da klinik hastalık aktivitesini ölçmek için kullanılan en yaygın puanlama sistemleri arasında Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) ve Harvey-Bradshaw İndeksi (HBI) yer almaktadır [12]. ÜK'de hastalık aktivitesini ölçmek için ise başlıca Mayo skoru ve Truelove-Witts Skoru (TWS) gibi belirteçler kullanılmaktadır [13].

İnflamatuvar bağırsak hastalığının ekstraintestinal manifestasyonları (EİM), ÜK ve Crohn kolitli hastalarda ileal tutulumlu Crohn hastalığı olanlara göre daha sık görülmektedir. İnflamatuvar artropatiler olarak periferik artrit, sakroileit ve ankilozan spondilit görülebilir. Kolelitiazis, perikolanjit, primer sklerozan kolanjit (PSK) hepatobiliyer manifestasyonlar arasında sayılabilir. PSK, ÜK'li hastalarda CH'na göre daha sık görülür. PSK'lı hastaların çoğunluğunda İBH mevcuttur. Cilt lezyonu olarak ise öncelikle eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, oral aftöz lezyonlar görülebilir. Üveit ve episklerit ise görülebilecek oküler komplikasyonlardır. Nefrolitiazis ise öncelikle CH'nda görülen sık bir komplikasyondur [14]

Crohn hastalığının seyri sırasında hastaların neredeyse üçte ikisinde komplikasyon gelişir [15]. CH ile ilişkili ana komplikasyonlar arasında inflamatuvar veya fibrotik darlıkların gelişimi ve karın içi veya perianal fistül ve apselerin gelişimi yer alır. Nüfus ve sevk bazlı çalışmalarda gerçek hayattaki kohortlardan elde edilen yayınlanmış verilere göre, davranışta bir değişiklik ve darlık/striktür gelişimi görülmesi çok yaygındır. Ne yazık ki, immünomodülatörlerin veya biyolojik ilaçların yaygın kullanımı hastalığın doğal seyrini dramatik bir şekilde değiştirmemiştir ve CH'li hastaların çoğu, komplikasyonların gelişmesi nedeniyle uzun vadede ameliyata ihtiyaç duymaktadır [16] Bu nedenle bağırsak komplikasyonlarının ilerleme riski daha yüksek olan hastaları öngörmek ve erken mukozal iyileşme sağlayarak doğal seyri değiştirme potansiyeline sahip biyolojik ajanlar ve immünomodülatörlerle erken agresif kombinasyon tedavisine başlamak çok önemlidir [17].

İnflamatuvar bağırsak hastalığında tedavi hedefi tam mukozal iyileşme ile remisyon sağlamaktır. İleum ve proksimal kolonda hafif aktif tutulumlu Crohn hastalığı olan düşük riskli hastalarda remisyonu sağlamak için ilk basamak tedavi olarak enterik kaplı budesonid kullanımı önerilmektedir [18] Crohn hastalığı için 5-aminosalisilatların (5-ASA) kullanımı tartışmalıdır ve glukokortikoidlerden kaçınmanın tercih edildiği, sınırlı ileokolonik tutulumu olan hafif Crohn hastalığı olan hastalarla tercih edilebilmektedir. Bu tür hastalar için mesalamin gibi yavaş salınımlı, oral bir 5-ASA ajanı kullanımı uygundur. Budesonidin de remisyon sağlamada mesalaminden daha etkili olup olmadığı belirsizdir [19]. Hastalığın şiddetine göre aktif hastalık durumunda prednizon kullanımı gerekebilmektedir [20]. Azatioprin, 6-merkaptopurin veya metotreksat gibi immünomodülatör ajanlar ise orta ila şiddetli hastalığı olan hastalar ve glukokortikoid bağımlı hale gelen hafif Crohn hastalığı olan hastalar için tercih edilebilmektedir [18]. Bu tedavilerden yeterli düzeyde fayda görmeyen orta ya da şiddetli Crohn hastalarında biyolojik ajanların kullanımı gerekli olabilir. İnfliksimab tercih edilen başlıca biyolojik ajanlardan biridir. Biyolojik ajanlar duruma göre tek başına ya da immünomodülatör ilaçlarla kombine olarak kullanılabilir [21]

Hafif ile orta dereceli ülseratif proktit veya proktosigmoiditli düşük riskli ÜK hastalarında remisyonu sağlamak için birinci basamak tedavi olarak topikal (rektal) mesalamin tercih edilmektedir [22]. Aynı hasta grubunda topikal mesalamin tedavisinin yeterli olmadığı durumlarda topikal glukokortikoid, oral 5-ASA veya oral glukokortikoid tedaviye eklenebilir [23]. Sol taraflı veya yaygın kolit durumunda ise tedavi seçimi hastalığın dağılımına göre değişkenlik gösterir. Akut şiddetli ÜK'li çoğu hasta için başlangıç tedavisi olarak sistemik ve topikal glukokortikoidler tercih edilir; ancak anti-tümör nekroz faktörü (TNF) ajanı (infliksimab) bazı hastalar için alternatif bir başlangıç tedavisidir [24].

Yapılan son araştırmalar IBH'nin, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ile potansiyel bir ilişkisi olduğuna dair bulgular ortaya koymaktadır [25]. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), ikincil hepatik yağ birikimi için başka bir neden (örn., ağır alkol tüketimi) olmaksızın, hepatik steatozun varlığını ifade eder. NAYKH siroza ilerleyebilir ve muhtemelen kriptojenik sirozun önemli bir nedenidir.

NAYKH olan hastalarda inflamasyon ve fibrozun eşlik ettiği veya etmediği hepatik steatoz vardır [26]. Ayrıca hepatik steatozun ikincil nedenleri de mevcut değildir. NAYKH, nonalkolik yağlı karaciğer (NAYK) ve nonalkolik steatohepatit (NASH) olarak alt bölümlere ayrılır. NAYK'de hepatik steatoz, anlamlı bir inflamasyon kanıtı olmadan mevcutken, NASH'da hepatik steatoz, histolojik olarak alkolik steatohepatitten ayırt edilemeyen hepatik inflamasyonla ilişkilidir [27].

Karaciğer yağlanması tanısında kullanılabilecek başlıca görüntüleme yöntemleri ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemidir. Fibrozis oranını belirlemede ise kullanılabilecek görüntüleme yöntemleri FibroScan, Shear wave elastografi (SWE) ve Manyetik rezonans elastografi (MRE)'dir.

Shear wave elastografi (SWE), doku sertliğinin niceliksel bir tahminini sağlayan yeni bir tekniktir. Gerçek zamanlı olarak doku sertliğini ölçer. Ultrason tarafından, kayma dalgalarının oluşmasına neden olan bir itme kuvveti oluşturulur. Doku sertliğinin seviyesi kayma dalgası hızıyla orantılı olarak değişir. Bu yöntem, görüntü rehberliğine dayalı olarak doku elastikiyetinin daha doğru bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır [28]. Birçok çalışma, ultrason elastografinin (UE) hepatik fibrozisi dışlamanın yanı sıra önemli fibrozis ve sirozu tespit etmedeki doğruluğunu ve güvenilirliğini göstermiştir [29].

Bu prospektif çalışma kapsamında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde İnflamatuar Bağırsak Hastalığı tanısı alan ve takip edilen 18 yaş ve üzeri hastalarda SWE yöntemini kullanarak NAYKH gelişimini değerlendirdik. Son yıllarda İnflamatuar Bağırsak Hastalığı ile Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı arasındaki ilişkinin araştırılmasına daha fazla odaklanıldığı görüldü. Bu ilişkiyi Türkiye bağlamında ele alan çalışmaların eksikliği dikkat çekmektedir. Çalışmamız İnflamatuar Bağırsak Hastalığında NAYKH gelişimini hem hastalığın patogenezi hem de tedavisinde kullanılan ilaçların etkisi açısından araştırmayı amaçlamaktadır. Araştırmamız ve elde ettiğimiz sonuçlarla bu konuyla ilgili mevcut literatüre değerli katkılar sağlamayı amaçlıyoruz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH), Crohn hastalığı ve ülseratif kolit başta olmak üzere, tekrarlayan bağırsak iltihabı ile karakterize kronik bir hastalıktır. Bu hastalık, dünya genelinde giderek artan bir sağlık sorunudur. İBH'nin oluşumunda, bağırsak mikrobiyatasına karşı anormal ve sürekli bir bağışıklık tepkisinin rol oynadığı düşünülmektedir. İBH'nin etiyojisi tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, genetik, çevresel ve mikrobiyal faktörler ile bağışıklık tepkileri arasında karmaşık bir etkileşim olduğu bilinmektedir [30].

Ülseratif kolitin ilk olarak tespit edildiği vakaya dair kayıtlar, 1793 yılında Matthew Baillie tarafından yayımlanmıştır [31] Daha sonra 1859 yılında Samuel Wilks tarafından, hastalığa ilk kez "Ülseratif Kolit" adı verilmiştir [32]. Bir otopsi sonucunda, kolon ve terminal ileumda transmural ülseratif inflamasyon tespit edilmiş ve başlangıçta 'basit ülseratif kolit' olarak adlandırılan bu durum, bir yüzyıl sonra Crohn hastalığı olarak tanımlanmıştır [33].

Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) tanısı genellikle klinik ve histolojik değerlendirmelerle konur. Ancak, bazen nadir durumlarda bu hastalıklar arasındaki ayrım yapılamayabilir. Bu durumdaki hastalar için 'undiferansiye kolit' terimi kullanılır. Kolektomi örneklerinin patolojik incelenmesi sonucunda hâlâ kesin bir ayrım yapılamıyorsa, bu hastalar için 'indetermine kolit' terimi kullanılır [34].

2.1.2 Epidemiyoloji

İnflamatuvar bağırsak hastalığı prevalansı coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte küresel olarak artmaktadır. Dünya genelinde İBH'dan etkilenen bireylerin sayısı 1990'da 3,7 milyondan 2017'de 6,8 milyona yükselmiştir. Bölgesel düzeyde, İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı'nın (İBH) yaşa standardize edilmiş en yüksek yaygınlık oranları Kuzey Amerika'da (100.000 nüfus başına 422,0 vaka) tespit edilirken, en

düşük yaşa standardize edilmiş yaygınlık oranları ise Karayipler'de (100.000 nüfus başına 6,7 vaka) gözlemlenmiştir [2].

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı'nın epidemiyolojisi dünya genelinde ve coğrafi bölgeler arasında önemli çeşitlilikler göstermektedir. İBH'nin ulusların sanayileşmesiyle ilişkili olduğu düşünülmekte olup, bu hastalığın en yüksek insidans ve prevalans oranları Kuzey Amerika ve Avrupa gibi bölgelerde gözlenmektedir [35] Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin insidans ve prevalansı Asya ve Orta Doğu'da daha düşük görünmektedir; ancak Afrika, Asya ve Güney Amerika'daki bazı yeni sanayileşmiş ülkelerde İBH görülme sıklığı artış göstermektedir [36].

Kuzey bölgelerinde, Güney enlemlerine kıyasla hem Crohn hastalığı hem de Ülseratif Kolit insidans oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmektedir. Avrupa'da, en yüksek oran İskandinav ülkelerinde tespit edilmişken, en düşük oran Akdeniz Bölgesi ülkelerinde gözlenmiştir [37] Bu eğilim, İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı'nın (İBH) risk faktörlerinden birinin, özellikle Kuzey bölgelerinde daha az güneş ışığına ve dolayısıyla D vitamini maruziyetine sahip olma durumuyla ilişkili olabileceğine dair bir gösterge olarak değerlendirilebilir [38].

Ülseratif Kolit (ÜK) insidansı Kuzey Avrupa'da her 100.000 kişide 11.4 iken, Güney Avrupa'da bu oran 8'dir. Crohn Hastalığı (CH) insidansı ise Kuzey Avrupa'da her 100.000 kişide 6.3, Güney Avrupa'da ise her 100.000 kişide 3.6 olarak kaydedilmiştir. Bu benzer eğilimler Amerika ve Kanada'da da gözlenmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise, İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) insidansı ÜK için her 100.000 kişide 2.6 ve CH için 100.000 kişide 1.4 olarak rapor edilmiştir [3].

İnflamatuvar bağırsak hastalığı en sık genç adölesan ve erken erişkin çağda görülür ancak her yaşta tanı alabilir [4] Ayrıca 50 ile 70 yaş arasındaki bireylerde meydana gelen ikinci bir pik ile bimodal bir yaş dağılımına sahiptir [5].

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) insidansı ile ilgili olarak, cinsiyet arasında küçük farklılıklar bildirilmiştir. Erişkin başlangıçlı Crohn hastalığı vakalarında hafif bir kadın baskınlığı gözlenmiştir; bu durum, hormonal faktörlerin

hastalığın ortaya çıkmasında olası bir rol oynayabileceği hipotezini doğrular. Öte yandan, ülseratif kolitte ise hafif bir erkek baskınlığı görülebilmektedir.[39]

2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

İnflamatuvar bağırsak hastalığının (İBH) patofizyolojisi, henüz tam olarak anlaşılamamış olup, genetik yatkınlık, bağırsak florası, yaşam tarzı ve bağışıklık sistemi gibi ana faktörler tarafından etkilenmektedir [40].

Sağlıklı bireylerde, potansiyel bir patojene karşı bağırsak inflamasyonu oluşabilir; ancak patojen bağırsaktan uzaklaştırıldığında normalde tolerans durumuna geri döner. Buna karşılık, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerde inflamasyon down-regüle edilemediği için mukozal bağışıklık sistemi sürekli olarak aktif kalır ve bağırsak kronik olarak iltihaplanmış bir durumda kalır [41].

Geleneksel olarak, Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarının patogenezinde, Th1 ve Th2 hücrelerinin aracılık ettiği olarak kabul edilmekteydi. Ancak immünoloji alanındaki gelişmelerle birlikte, Th17, Th9, Tre gibi daha fazla Th hücre alt tipi keşfedilmiştir. Bu hücre tipleri arasında, bağırsak mukozasındaki immün yanıtta ve otoimmün hastalıklara katılımda önemli bir rol oynayan Th17 hücreleri, son yıllarda ön plana çıkmıştır. Th17, IL-6 ve IL-23 uyarısı altında naif T hücrelerinden farklılaşan bir yardımcı T hücresidir. Genellikle IL-17 ve IL-22 gibi proinflamatuvar faktörleri salgılar ve inflamatuvar hastalıklarda önemli bir rol oynar [42]

IL-23, bağırsak traktındaki önemli bir inflamatuvar faktör olarak tanımlanmıştır ve daha da önemlisi, Th17 hücrelerinin farklılaşmasını ve çoğalmasını uyarabilir, bu da geniş bir inflamatuvar hastalık yelpazesinde rol oynayabileceğini göstermektedir.[42] IL-23 yolağında rol oynayan genlerin, NK2, NKX2-3, SMAD3, STAT3, ZMIZ1 ve c-REL gibi transkripsiyon faktörlerinin ülseratif kolit (ÜK) ve crohn hastalığı (CH) ile belirgin bir ilişkisi olduğu gözlemlenmiştir. CH odaklı ilişkiler, NOD2 ve otofajiyi düzenleyen genleri içermektedir. ÜK'de baskın ilişki sinyali 6p21 kromozomunda yer alır ve HLA sınıf 2 genlerinin yanındadır. Bu baskın

lokus ayrıca epitelyal savunma fonksiyonunu düzenlemede de görev alır. IL-23 yolağının işlevinde rol alan genler, aynı zamanda psoriasis ve ankilozan spondilit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ve çölyak hastalığı arasında 14 duyarlılık lokusu paylaşılır, bu da patofizyolojide önemli bir örtüşmeyi gösterir[43].

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ile majör histokompatibilite kompleksi (MHC) lokusları arasındaki potansiyel ilişkileri değerlendiren bir dizi çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların birleşik analizi sonucunda, HLA-DR2'nin özellikle Japon hastalarda Ülseratif Kolit (ÜK) ile ilişkilendirildiği ve Crohn hastalığının (CH) ekstraintestinal belirtilerinin HLA-A2, HLA-DR1 ve DQw5 allellere sahip hastalarda daha sık gözlemlendiği gösterilmiştir. Japon nüfusunu inceleyen bir genom geniş kapsamlı ilişki analizi (GWAS) çalışmasında, HLA-Cw1202-B5201-DRB11502 haplotipi ÜK'ye karşı artmış duyarlılıkla ilişkilendirilmiş, ancak CH için risk azalmıştır. Avrupa kökenli İBH üzerine yapılan en büyük çalışma, HLA'nın rolünü inceleyen çalışmalardan biridir ve çok sayıda HLA aleliyle ilişkilendirilmiştir, bu aleller arasında HLA-DRB101:03'ün belirleyici bir rol oynadığı saptanmıştır. Ayrıca, ÜK ve CH'de zıt etkilere sahip bazı alellerde önemli farklar tespit edilmiştir. Ek olarak, HLA-DRB101:03 ve HLA-DRB107:01 için CH'deki etki büyüklüğü hastalığın lokalizasyonuna bağlı olarak değişkenlik göstermiştir [44]

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı'nın (İBH) kalıtsal riskine dair en güçlü klinik kanıtlar, ikiz çalışmalarından elde edilmiştir. Bu çalışmalar aynı zamanda genetik faktörlerin Crohn hastalığında (CH) Ülseratif Kolit'e (ÜK) göre daha önemli olabileceğini öne sürmektedir [45]Örneğin, İBH tanılı 80 ikizin yer aldığı bir çalışmada, tek yumurta ikizlerindeki uyum oranı CH'de ÜK'ye göre belirgin şekilde yüksek bulunmuş (%50'ye karşı %19) ve zaman içinde artmıştır [46]

İnflamatuvar bağırsak hastalığı hastalarının birinci dereceden akrabaları, genel nüfusa kıyasla hastalığı geliştirme açısından yaklaşık olarak 3 ila 20 kat daha fazla risk altındadır. CH hastalarının birinci dereceden akrabalarının CH geliştirme riski ÜK'ye kıyasla daha yüksekken, bu akrabalarda ÜK geliştirme riski genel nüfusa göre daha fazladır. Benzer şekilde, ÜK hastalarının birinci dereceden akrabalarının ÜK geliştirme riski CH'ye kıyasla daha yüksekken, bu akrabalarda CH geliştirme riski

genel nüfusa göre daha fazladır. Bir raporda, hem anne hem de baba IBD (CH veya ÜK) hastalığına sahip olan çocukların, 28 yaşına kadar İBH geliştirme olasılığının %33'e kadar çıktığı gösterilmiştir [47] Ayrıca, CH hastalığına sahip bir kardeşe sahip olmanın, genel nüfusa kıyasla CH geliştirme riskini 30 kat artırabileceği bilinmektedir [48] Yaklaşık olarak kardeş çiftlerinin üçte ikisi birbirinden on yıl içinde teşhis edilir [49]. İBH hastalığına dair olumlu bir aile öyküsü taşımak, İBH geliştirme açısından en güçlü risk faktörü olarak kalmaktadır.

Çevresel faktörler bağırsak mikrobiyotası üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Ayrıca bağışıklık tepkisini ve bağırsak epitel bariyerinin bütünlüğünü de etkiler. Çevresel faktörlerin İBH'da de önemli bir rol oynadığına dair birçok kanıt mevcuttur. Genetik faktörlerin değiştirilemeyeceği göz önünde bulundurulduğunda, çevresel risk faktörlerinin tespit edilmesi hastalığın önlenmesinde ve doğal seyrinin iyileştirilmesinde önemli bir öneme sahiptir [50].

Sigara içmek CH için bir risk faktörü iken ÜK için değildir[51]. Bu ikilemin temeli henüz tam çözülmemiş olmasına karşın, nikotin ve/veya sigara yan ürünlerinin mukozal bağışıklık tepkilerini, düz kas tonusunu, bağırsak geçirgenliğini ve mikrovasküler damar sistemini doğrudan etkileyebilmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir [52]. 200.000'den fazla kadını içeren bir kohort çalışmasında hem mevcut hem de eski sigara içenlerin, hiç sigara içmemiş olanlara kıyasla CH geliştirme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. ÜK riski, hiç sigara içmemiş bireylerle karşılaştırıldığında mevcut sigara içenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir; bununla birlikte, eski sigara içenler ömür boyu hiç sigara içmemiş olanlara göre ülseratif kolit riskinde artış göstermişlerdir [51]. Sigara içme ayrıca crohn hastalığından kaynaklanan komplikasyon riskini (örn., strüktür, fistül) ve cerrahi ihtiyacı artırır [53].

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, İBH gelişim riskinde diyet faktörünün de potansiyel bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Elde edilen verilere göre, özellikle meyve ve turpgillerden yüksek miktarda diyet lifi alımı, ÜK değil, CH riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Diyetle toplam yağ, hayvansal yağ ve çoklu doymamış yağ asitlerinin alımının artışı, ÜK ve CH ile ilişkilendirilmiş ve ülseratif kolitli hastalarda nüksetme insidansının artışıyla ilişkilendirilmiştir [54]. Diyetle

bulunan emülgatörler ve katkı maddelerinin, mikrobiyotada meydana gelen değişikliklerde ve İBH riskinde rol oynayabileceği gözlemlenmektedir [55].

Oral kontraseptifler ve NSAİİ'ler, hastalığın alevlenmesine neden olabileceği düşünülen ve yaygın olarak kullanılan ilaçlardır [56].

Yapılan çalışmalarda, apendektomili bireylerde ÜK ve CH gelişme riskinin ve insidansının, apendektomili olmayan bireylere göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir [57]

2.1.4. Patoloji

Crohn hastalığı genellikle terminal ileum ve perianal bölge olmak üzere gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü etkileyebilen transmural tutulum ile karakterizedir. Ülseratif kolit ise rektum ve kolonla sınırlı tutulum gösteren mukozal inflamasyon ile karakterizedir [30].

Ülseratif kolit kolon mukozası ile sınırlı yaygın tutulum ile karakterizedir. Genel olarak, rezeke edilen örnekte ülserasyonla birlikte veya ülserasyon olmaksızın yaygın mukozal granülatire, ödem ve eritem görülmektedir. Bununla birlikte vasküler patern kaybı ve kolonik haustrasyon kaybı da görülebilmektedir. Bu mukozal değişiklikler rektumu ve süreklilik halinde değişken uzunlukta proksimal kolonu içerir.[58]Hastalığın tutulum yerine göre isimlendirme yapılmaktadır. Rektosigmoid bileşkenin distalinde rektum ile sınırlı olduğunda proktit, splenik fleksuranın distalinde kolorektal tutulum durumunda sol tutulumlu kolit, proksimal kolonun da dahil olduğu tüm kolon mukozasının tutulumu durumunda ise pankolit olarak adlandırılır. Pankolit ile birlikte terminal ileumun da 1-2 cm'lik kısmını içeren tutulum olduğunda backwash ileit olarak adlandırılmaktadır [59]. ÜK'da bağırsak duvarı normal kalınlığını korur ve transmural tutulum olmadığından darlık, fistül traktı gibi durumlar gelişmez. Uzun süreli hastalık durumunda mukozal polipler gelişebilir [58]

Tedavi edilmemiş ÜK genellikle kronik aktif kolitin özelliklerini gösterir. Kronik mukozal hasara aktif inflamasyon eşlik eder. Aktivite nötrofil aracılı epitelyal hasarı ile tanımlanır. Patolojik bulgular olarak; nötrofillerin kript epitelinin infiltrasyonu

etmesi ile kriptit, kript lümeninin nötrofiller ile kaplanması ile kript apseleri oluşur [58]. Kript distorsiyonu ve bazal plazmasitozis de görülebilmektedir [60].

Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar sindirim sisteminin herhangi bir kısmını segmental şekilde transmural olarak tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Granülomatöz bir inflamasyon mevcuttur. En sık terminal ileum tutulurken sıklıkla sağ kolon ile birliktelik gösterir. Rektum dışında kolonu yaygın olarak tutan şekli ise Crohn koliti olarak adlandırılır. CH'da fissür, fistül, apse, ülserasyon ve strüktür gibi perianal komplikasyonlar gelişebilir. Perianal tutulumlu Crohn hastalığının ise bağırsak tutulumunda yıllar önce ortaya çıkabilir [60]

Klasik olarak, CH'nın bir rezeksiyon örneğinde süreklilik göstermeyen atlamalı bir inflamasyon paterni gözlenir. CH'nin gözle görülür en erken mukozal lezyonu lenfoid foliküller üzerinde gelişen küçük aftöz ülserlerdir. Derin ayrık ülserlerle ayrılmış, ödemli, ülsere olmayan mukoza adacıkları klasik kaldırım taşı görünümüne neden olabilir. Fibrozis ve fibromüsküler proliferasyonla birlikte transmural inflamasyon görülen bölgelerde darlıklar gelişebilir. Hastalık ilerledikçe bağırsak duvarı kalınlaşabilir ve sertleşebilir. Sonuç olarak makroskopik özellikler de ÜK ve CH ayrımı açısından önemli bilgiler vermektedir [60]

Crohn hastalığında mikroskobik olarak inflamasyonun eşlik ettiği veya etmediği şekilde kript düzensizliği görülebilir. Lenfoid agregatlar ve granülomlar CH'da görülebilecek önemli mikroskopik bulgulardır. Granülomlar CH'nın en iyi histolojik ayırıcı özelliğidir. CH'deki granülom, genellikle belirsiz şekilde tanımlanan epiteloid histiyositlerin (monosit/makrofaj hücreleri) birikimidir. Multinükleer dev hücreler tipik değildir ve nekroz genellikle belirgin değildir. Sadece kript hasarı ile ilişkili olmayan lamina propria'daki granülomalar, CH'nin doğrulayıcı bir özelliği olarak kabul edilebilir. Kript hasarı ile ilişkili granülomalar daha az güvenilir özelliktedir. Kazeifiye olmayan granülomlar, küçük epiteloid histiyositler ve dev hücreler enfeksiyöz kolitte görülebilir ve CH için kanıt olarak kabul edilmemelidir. Tüberküloz prevalansının yüksek olduğu bölgelerde yaşayan veya bu bölgelerden gelen hastalarda, CH şüphesi olan hastalarda bağırsak tüberkülozunun dışlanması önemlidir [60].

2.1.5 Klinik

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) genel terimi altında sınıflandırılan ülseratif kolit ve crohn hastalığında hem ortak hem de farklı özelliklere sahip klinik sunum ve bulgular görülmektedir [61]

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının her ikisinde de ilk ve en sık görülen şikayet kronik ishal olup buna kanlı ve mukuslu dışkılama da eşlik edebilir.

2.1.5.1 Ülseratif kolit:

Ülseratif kolit (ÜK), kronik inflamatuvar bir hastalık olup, kolonun devamlılık gösteren mukozal inflamasyonuna sebep olan bir durumdur. Bu hastalık, rektumu ve kolonun diğer segmentlerini etkileyebilir, relaps ve remisyonlarla seyreder. Ülseratif kolitte baskın semptom kronik ishaldir. Kronik bir ishal söz konusudur ve buna genellikle kanama eşlik eder. Kanlı ishalin yanı sıra dışkıda mukusta görülebilir. Ayrıca karın ağrısı, tenesmus, urgency, ateş, halsizlik ve kilo kaybı da gelişebilir. Distal tutulumlu hastalık durumunda ise kabızlık gelişebilecek semptomlardan biridir. Tipik olarak, yakınmalar yavaş bir başlangıç gösterir, aralıklarla ortaya çıkar ve zamanla şiddetlenir. Ancak, bazen hastalık ilk atakta fulminan kanlı diyare şeklinde de ortaya çıkabilir [62]. Semptomların şiddeti, kanlı veya kansız, günde dört veya daha az dışkılama ile hafif hastalıktan, şiddetli kramplar ve sürekli kanama ile birlikte günde 10'dan fazla dışkılama ile ciddi hastalığa kadar değişebilir [61].

Özellikle hafif hastalığı olanlarda fiziksel muayene genellikle normaldir. Orta şiddette ve şiddetli ülseratif kolit hastalarında, batında hassasiyet, ateş, hipotansiyon, taşikardi ve solgunluk görülebilir. Uzun süreli ishal belirtileri olan hastalarda, kas kaybı, subkütan yağ kaybı ve ayrıca kilo kaybı ve malnütrisyon nedeniyle periferik ödem belirtileri görülebilir.

Hastalığın seyrinde masif hemoraji, toksik megakolon ve perforasyon gibi hayatı tehdit eden akut komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Ülseratif kolit hastalarındaki hastalığın şiddeti, klinik yönetimi yönlendirmede önemli bir rol oynar ve uzun vadeli sonuçları tahmin edebilir. Hastalık aktivitesinin şiddeti, klinik bir hastalık aktivite indeksi kullanılarak nesnel olarak ölçülebilir.

Montreal sınıflandırması, ülseratif kolitin şiddetini, ishalin sıklığı ve şiddeti, sistemik semptomların varlığı ve laboratuvar anormalliklerine dayanarak hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandıran bu tür bir indekstir. (Tablo 2.1)

Tablo 2.1: Ülseratif Kolit – Montreal Klasifikasyonu [59]

	Terim	Dağılım	Tanım
Kapsam	E1	Proktit	Rektumda sınırlı tutulum
	E2	Sol taraflı	Tutulum splenik fleksuranın distaliyle sınırlı
	E3	Genişletilmiş	Tutulum splenik fleksuranın proksimaline uzanır, pankolit dahildir.
Şiddet	S0	Klinik remisyon	Aseptomatik
	S1	Hafif ÜK	Kanlı veya kansız günde dört veya daha az dışkısı vardır, sistemik toksisite belirtisi yoktur ve normal eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) vardır.
	S2	İlımlı ÜK	Sık sık gevşek, kanlı dışkı (günde >4), hafif anemi ve şiddetli olmayan karın ağrısı vardır. Hastalarda düşük dereceli ateş de dahil olmak üzere minimal sistemik toksisite belirtileri vardır.
	S3	Şiddetli ÜK	Şiddetli kramplarla birlikte sık sık gevşek, kanlı dışkılar (günde ≥ 6) ve ateş (sıcaklık $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), taşikardi (KAH ≥ 90 atım/dk.) ile gösterilen sistemik toksisite belirtileri bulunur. Anemi (hemoglobin $< 10,5$ g/dL) veya yüksek ESR (≥ 30 mm/saat)

KAH: Kalp atım hızı

Ülseratif kolitte Mayo skorlama sistemi de hastalık şiddetini değerlendirmek ve tedavi sırasında hastaları izlemek için de kullanılabilir. (Tablo 2.2)

Tablo 2.2: Mayo Skorlaması

Dışkı sıklığı	0= Normal 1=1-2 dışkılama/gün (normalden fazla) 2=3-4 dışkılama/gün (normalden fazla) 3=>4 dışkılama/gün (normalden fazla)
Mukozal kanama	0= Yok 1= Dışkılamanın yarısından azında görülebilir kan 2= Dışkılamanın yarısında ve yarısından fazlasında görülebilir kan 3= Tek başına kanama olması
Endoskopideki mukozal görünüm	0= Normal veya inaktif hastalık 1= Hafif hastalık (eritem, vasküler paternin azalması, hafif aşınma) 2= Orta/ılımlı hastalık (işaretli eritem, vasküler paternin yokluğu, aşınma, erozyon) 3= Şiddetli hastalık (spontane kanama, ülserasyon)
Doktorun hastalık aktivite yorumu	0= Normal 1= Hafif 2= Orta/ılımlı 3= Şiddetli

Tablo 2.3: Ülseratif kolitin tanısal özellikleri

	Özellikler
Klinik	Diyare Kanlı dışkılama Karın ağrısı İntestinal enfeksiyonun dışlanması
Laboratuvar	Demir eksikliği anemisi Trombositoz Hipoalbuminemi Antikor (ASCA, ANCA) pozitifliği Fekal kalprotektin yüksekliği
Endoskopik bulgular	Rektumdan başlayıp kolon proksimaline doğru seyreden, mukozanın diffüz, devamlı bir tutulumu Vasküler paternin kaybı Haustraların kaybı Mukozal erozyonlar ve mukozanın kırılganlığı Mukozanın eritematöz, ödematöz olması Psödopolip varlığı Mukopürülan eksüda
Histolojik bulgular	Lamina Propria'da mononükleer inflamasyonun artışı Müsin kaybı Goblet hücresi kaybı Kript distorsiyonu, dallanması ve atrofisi Kript abseleri

Ülseratif kolit, temel olarak bağırsak sistemini etkileyen bir patoloji olmasına rağmen, diğer organ sistemlerindeki belirtilerle de ilişkilidir. İnflamatuar barsak hastalığı (İBH) teşhisi konulan hastaların ilk başvurularında ekstraintestinal bulguların görülme sıklığı yüzde 10'un altında olmasına rağmen, hastaların yaşamları boyunca yaklaşık yüzde 25'inde ekstraintestinal bulgular gözlemlenmektedir. Artrit/Artropati, İBH'nin en yaygın ekstraintestinal belirtisidir. İBH, hem büyük eklemleri temel alan non-destrüktif periferik artrit hem de ankilozan spondilit ile ilişkilidir. En sık görülen oküler belirtiler üveit ve episklerittir. İBH ile ilişkili olarak en sık görülen cilt lezyonları eritema nodosum ve piyoderma gangrenozumdur. Hepatobiliyer olarak ise primer sklerozan kolanjit ve otoimmün karaciğer hastalığı İBH ile ilişkilendirilmiştir. Primer sklerozan kolanjitli hastalar genellikle asemptomatiktir ve yalnızca serum alkalın fosfataz konsantrasyonunda yükseklik görülebilir. Hastalar yorgunluk, kaşıntı, ateş, üşüme, gece terlemesi ve sağ üst kadrın ağrısı ile başvurabilirler.[63] Ayrıca İBH'li hastalar hem venöz hem de arteriyel tromboembolizm gelişiminde normal popülasyona göre artış gözlemlenmiştir [64]

Ülseratif kolit (ÜK) tanısı alan bireylerde kolorektal kanser riskinin arttığı bilinmektedir. Tanı konulduktan sonraki 10 yıl içinde bu risk %2, 20 yıl sonra %8 ve 30 yıl sonra %18'e kadar yükselmektedir. Risk faktörleri arasında hastalığın süresi, primer sklerozan kolanjit mevcudiyeti, ailede kolorektal kanser öyküsü ve genç yaşta tanı almak bulunmaktadır [65].

2.1.5.2 Crohn hastalığı:

Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar sindirim sisteminin herhangi bir kısmını segmental şekilde transmural olarak tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. En sık terminal ileum tutulur [30] CH'nin başlıca semptomları arasında ishal (kanamalı veya kanamasız), karın ağrısı, yorgunluk ve kilo kaybı yer alır. En sık görülen semptom ishaldir. Safra tuzlarının kaybına bağlı olarak steatore gelişebilir. Kramp şeklinde karın ağrısı, hastalık dağılımına bakılmaksızın CH'nin yaygın bir belirtisidir. Hastalığı distal ileum ile sınırlı olan bir hasta sıklıkla sağ alt kadrın karın ağrısıyla başvurur. Enflamatuar süreçte fibrotik darlıklar gelişebilir. Bu darlıklar sıklıkla tekrarlayan karın

ağrısı ve ince bağırsak tıkanıklığına veya daha az sıklıkla kolon tıkanıklığına yol açabilir. Kilo kaybı genellikle oral alımın azlığıyla ilgili olmakla birlikte malabsorbsiyona bağlı da olabilir. Ateş daha az sıklıkta ortaya çıkar ve iltihaplanma sürecinin kendisinden kaynaklanabilir veya karın içi apse ile komplike olan bağırsak perforasyonunun sonucu olabilir [18].

Transmural inflamasyon, seröz membranlara nüfuz edebilen ve fistül oluşumlarına sebep olabilen sinüs yollarıyla ilişkilidir. Bağırsak duvarının penetrasyonu genellikle şiddetli karın ağrısının ani başlangıcına değil, daha çok yavaş bir süreçle ortaya çıkar. Tüm sinüs yolları, fistülasyona sebep olmamakla birlikte, karın muayenesinde palpasyonla tespit edilebilen, bakteriyel enfeksiyonu olmayan duvarla çevrili inflamatuvar bir kitle olan flegmon oluşturabilir. Sağ alt kadranda meydana gelen bu kitle, ileal tutulumu düşündürebilir. Bazı sinüs yolları, apse oluşumuna neden olarak, ateş, karın ağrısı ve hassasiyetle birlikte lokalize peritonitin akut bir tablosunu sergileyebilir. Crohn hastalığının seyri sırasında, hastaların yaklaşık üçte birinde perianal hastalığa bağlı semptom ve bulgular gelişebilir. Örneğin, perianal fistülü olan hastalar, perianal ağrı ve akıntı şikayetleriyle başvurabilirken, perianal apsesi olan hastalar perianal ağrı, ateş, ve pürülan akıntı ile başvuruda bulunabilirler [66]

Crohn hastalığı (CH) gastrointestinal tutulumun diğer bölgelerinin klinik belirtileri ile ilgili değişkendir ve ileokolonik tutulumdan daha düşük sıklıkta ortaya çıkar. Örneğin, ağız tutulumu aftöz ülserlerle veya ağızda ve dış etlerinde ağrıyla kendini gösterebilir. Özofagus tutulumu odinofaji veya disfaji belirtileri ile ortaya çıkabilir. Gastroduodenal tutulum ise hastaların yüzde 15'ine kadar görülebilir ve üst karın ağrısı, bulantı ve/veya yemek sonrası kusma gibi belirtilerle kendini gösterebilir [66]

Montreal klasifikasyonu, Crohn hastalığını hastalık süresi, tutulum yeri ve hastalık davranışına göre sınıflandıran bir sistemdir. (Tablo 2.4)

Tablo 2.4: Crohn hastalığı - Montreal Klasifikasyonu [61]

Tanı yaşı	A1: 16 yaş ve altı A2: 17 ve 40 yaş arası A3: 40 yaş üstü
Lokasyon	L1: Terminal ileum L2: Kolonik L3: İleokolonik L4: Üst GIS'te izole
Davranış	B1: Non strüktiran, non penetran B2: Strüktiran B3: Penetran

GIS: Gastrointestinal sistem

Klinik hastalık aktivitesi remisyon, hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 2.5). Harvey-Bradshaw indeksi <5 ise remisyon, 5-7 arası hafif, 8-16 arası ılımlı, >17 ise şiddetli olarak değerlendirilir.

Tablo 2.5: Harvey-Bradshaw indeksi [67]

Genel iyilik hali	0=Çok iyi 1=Hafif etkilenmiş 2=Kötü 3=Çok kötü 4=Berbat
Karın ağrısı	0=Yok 1=Hafif 2=Orta 3=Şiddetli
Abdominal kitle	0=Yok 1=Şüpheli 2=Kesin 3=Belirgin
Komplikasyonların her biri için 1 puan	Artralji, üveit, eritema nodosum, aftöz ülser, pyoderma gangrenosum, anal fissür, yeni fistül, abse

Tablo 2.6: Crohn Hastalığının klinik, laboratuvar, endoskopik, histolojik özellikler

	Özellikler
Klinik	Diyare Kanlı dışkılama Karın ağrısı İntestinal enfeksiyonun dışlanması İnkontinans, nokturnal diyare
Laboratuvar	Demir eksikliği anemisi Trombositoz Hipoalbuminemi CRP Fekal lactoferrin yüksekliği Fekal kalprotektin yüksekliği
Endoskopi	İleokolonoskopi (ayrılmış rektum, ileal inflamasyon, atlamalı lezyonlar, kaldırım taşı manzarası, fissürler ve longitudinal ülserler, strüktürler, fistüller)
Histoloji	Fokal kript düzensizliği ile inflamatuvar hücre infiltratı (lenfositler, plazma hücreleri) Bağımsız granülomlar

Crohn hastalığında en sık gelişen komplikasyonlardan biri fistüllerdir. Fistüller, iki epitel hücre tabakası ile kaplı organları birbirine bağlayan geçiş yolları veya iletişim yollarıdır. Örneğin, fistüller bağırsak ile mesane arasında (enterovesikal), cilt ile (enterokütanöz), bağırsak ile (enteroenterik) veya vajina ile (enterovajinal) bağlantı kurabilir. Fistülün klinik belirtileri, hastalıklı bağırsak segmentine bitişik olan bölgeye bağlıdır. Enteroenterik fistüller asemptomatik olabilir veya palpe edilebilir bir kitle olarak ortaya çıkabilir. Enterovesikal fistüller, sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına, genellikle birden fazla organizmanın katılımına ve pnömotüriye yol açar. Retroperitoneumda oluşan fistüller, psoas absesine veya üreter tıkanıklığına ve hidronefroza neden olabilir. Enterovajinal fistüller, gaz veya dışkının vajina yoluyla geçişi ile kendini gösterebilir. Enterokütanöz fistüller bağırsak içeriğinin cilt yüzeyine drene olmasına neden olabilir [68]

Crohn hastalığında ekstraintestinal manifestasyonlara bağlı belirtiler de gelişebilir. Hastaların yaklaşık %20'sinde sinoviyal tahribat olmaksızın genellikle büyük eklemleri içeren, artrit, en yaygın ekstraintestinal belirtidir. Merkezi veya aksiyal artrit, örneğin sakroileit veya ankilozan spondilit şeklinde de ortaya çıkabilir. Diferansiye edilmemiş bir spondiloartropati veya ankilozan spondilit, CH'nin

başlangıç belirtisi olabilir [69]. Hastaların yaklaşık %5'inde gözle ilgili belirtiler ortaya çıkar ve bunlar arasında üveit, iritis ve episklerit gibi durumlar bulunmaktadır [70]. Hastaların yaklaşık yüzde 10'unda dermatolojik bulgular ortaya çıkar ve bunlar arasında eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum bulunur. Nadiren CH'nin vulvar tutulumu ağrı, ödem, eritem ve ülserasyon şeklinde ortaya çıkabilir [71]. Primer sklerozan kolanjit, Crohn hastalığına sahip bireylerin tipik olarak %5'inde görülen bir durumdur ve genellikle asemptomatik olan ancak serum alkalik fosfataz konsantrasyonu yüksek olan bireyleri içerir. Sekonder amiloidoz çok nadirdir ancak böbrek yetmezliğine ve diğer organ sistemi tutulumuna yol açabilir. Kalsiyum oksalat ve ürik asit böbrek taşları steatore ve ishalden kaynaklanabilir. Ürik asit taşları dehidrasyon ve metabolik asidozdan kaynaklanabilir. Glukokortikoid kullanımı ve D vitamini ve kalsiyum emiliminin bozulması sonucu metabolik kemik hastalığı ortaya çıkabilir [72]

2.1.6 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Tanı

İnflamatuvar bağırsak hastalığı teşhisinde, hastanın semptomları, fizik muayene bulguları, laboratuvar parametreleri, radyolojik görüntüleme testleri, endoskopi ve histolojik bulgular kullanılmaktadır. Kesin tanı için endoskopi ve histopatolojik inceleme önemlidir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı şüphesi oluşturacak semptomların başında ishal, kanlı dışkılama, karın ağrısı ve acil dışkılama hissi gelmektedir. İBH tanısı için spesifik bir laboratuvar bulgusu bulunmamakla birlikte anemi, eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) artış, CRP artışı, elektrolit bozuklukları, hipoalbuminemi gibi bulgular tanıyı destekleyebilir. Hastalık süresi ve şiddeti arttıkça laboratuvar bulguların görülme olasılığı artar. Ayrıca malabsorbsiyon, inflamasyon ve kanlı dışkılamaya bağlı olarak demir eksikliği anemisi ve B12 eksikliği gelişebilir [73]

Ülseratif Kolit durumunda endoskopik bulgular, anal girişten başlayarak distalden proksimale doğru ilerlerken azalan bir inflamasyon gösterir. Kesintisiz ve çevresel tutulum, etkilenen bölgelerde sağlam mukoza görülmemesi ve atlama alanlarının olmaması, ÜK tanısını destekleyen faktörlerdir. Ödem, eritem, damarsal yapının kaybı, mukozal granülarite, fragil ülserler, psödopolipler ve haustrasyon kaybı

da ÜK'nin endoskopik bulgularını oluşturur [74]. Crohn Hastalığı'nda, kaldırım taşı manzarası, aftöz ülserasyonlar ve atlamalı tutulum, tanıya özgü ve Ülseratif Kolit'ten ayırt edici bulgulardır. Rektum tutulumu olmaksızın kolonun diğer bölgelerinde lezyonlar bulunması veya izole terminal ileum tutulumu, CH tanısını destekleyebilir. CH'de, fistüller ve darlıkların endoskopik inceleme ile değerlendirilmesi de önemlidir. Kapsül endoskopi, tüm ince barsak mukozasını doğrudan görme imkanı sağladığından, CH'de kullanılabilir. Ancak ince bağırsak striktürü olan hastalarda kapsül endoskopi uygulanamaz [75]

2.1.7 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Tedavi

Hastalığın tedavi hedefi hastaların semptomlarını azaltmak veya ortadan kaldırmak, remisyon sağlamak ve bunu idame ettirmek ve cerrahi tedaviye ihtiyacını önlemektir. Hastalığın şiddeti ve tutulum yeri dikkate alınarak tedavi şekline karar verilmektedir.

2.1.7.1 Medikal tedaviler

Aminosalisilik asit, antibiyotikler, kortikosteroidler, immünomodülatör ilaçlar ve biyolojik ajanlar İBH tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Genellikle ilaçlar aşamalı olarak başlanır. İlk olarak, daha az zararlı ilaçlar tercih edilir; eğer bu ilaçlar istenen rahatlamayı sağlamazsa, tedavi için bir sonraki basamak ilaca geçilir. Önceden özellikle 5-aminosalisilatlar ve kortikosteroidlere yanıt vermeyen İBH hastaları için kullanılan immünomodülatör ve biyolojik tedaviler, günümüzde hastalığın doğal seyrini değiştirmek amacıyla daha erken aşamalarda uygulanmaya başlanabilmektedir [76]

Aminosalisilatlar: Hafif ve orta şiddetli İBH'de başlangıç tedavisi olarak 5-ASA ve türevi ilaçlar kullanılır. Hastalığın tutulum yerine göre oral ya da topikal formu kullanılabilir. Rektuma sınırlı tutulumda rektal form tercih edilirken distal kolitte oral form tercih edilmektedir. 5-ASA'ların antiinflamatuvar özellikleri vardır ve lokal olarak etki gösterdikleri düşünülmektedir. Farklı etki mekanizmaları öne sürülmüştür, bunlar arasında sitokin, prostaglandin ve lökotrien sentezinin inhibisyonu, serbest radikal temizleme, immünsupresif aktivite ve beyaz hücre adezyonu ile fonksiyonunun bozulması bulunmaktadır [77]

Kortikosteroidler: Hem ÜK hem de CH'nin atak tedavisinde kortikosteroidler kullanılmaktadır. Hastalığın tutulum şekline göre oral veya rektal kullanılırken acil durumlarda intravenöz uygulanabilir. İBH tanılı hastalarda steroid yanıtı genellikle üç sınıfa ayrılmaktadır: steroid yanıtı, steroid bağımlı ve steroid yanıtı. Steroid yanıtı hastalar genellikle klinik olarak bir veya iki hafta içinde düzelme gösterir ve steroid dozu azaltıldığında veya kesildiğinde remisyonu sürdürebilirler. Steroid bağımlı hastalar da glukokortikoidlere yanıt verir, ancak doz azaltıldığında semptomlar tekrar ortaya çıkar [78]. Steroide yanıtı olmayan hastalar, yüksek doz steroid tedavisine dahi yanıtıdır. Hastaların yaklaşık %40'ı steroide yanıt verirken, %30-40'ı kısmi yanıt veya steroid bağımlılığı gösterir, %15-20'si ise steroide yanıtıdır. Steroidler, bazen steroid bağımlı hastaların semptomlarını kontrol altına almak için uzun süreli kullanılabilir. Ancak, steroide yanıtın bozulması durumunda immünsüpresif ilaçlar ve infliksimab gibi alternatif tedavilerin düşünülmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Steroidler, İBH'de remisyonu sürdürme konusunda etkili değildir [79]. Kortikosteroidlerin yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda sürekli kullanımı mümkün olmamakla birlikte mümkün olduğunca kısa süreli kullanılması önerilmektedir.

İmmünomodülatör ilaçlar: İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olan hastaların seyri genellikle immünomodülatörlerin kullanımına yol açar. Azatioprin (AZA), 6-merkaptopürin (6-MP) ve metotreksat gibi ilaçlar İBH'li birçok hastada hastalık sürecini kontrol etmede etkilidir. İmmünsüpresif ajanların bazı yan etkileri olabilir, ancak genellikle uzun süreli kortikosteroid tedavisinden daha güvenilirdir ve daha iyi tolere edilirler [78]

Biyolojik ajanlar (monoklonal antikorlar): TNF α 'yı hedef alan ve nötralize eden biyolojik ajanların geliştirilmesi, Crohn hastalığının tedavisinde devrim niteliğinde bir ilerleme olmuştur ve bunun sonucunda mukozal iyileşmeyi de içeren klinik sonuçlarda iyileşmelere yol açmıştır. Geleneksel Crohn hastalığı yönetimi, kortikosteroidlerin, immünomodülatörlerin ve ardından anti-TNF ajanlarının sıralı kullanımını içeren "adım adım" bir yaklaşımı içermektedir. Ancak, son zamanlarda rehberler, orta ila şiddetli Crohn hastalığında anti-TNF biyolojik ajanların daha erken kullanımını vurgulamaktadır [80] İnfliksimab, sertolizumab, adalimumab,

vedolizumab ve ustekinumab başlıca kullanılan Anti-TNF tedaviler arasındadır. İlk ve en sık tercih edilen ajan infliksimabdır. İnfliksımab 5 mg/kg dozunda intravenöz uygulanmaktadır. 0. 2. ve 6. Haftalarda indüksiyon dozu sonrasında 8 haftada bir idame tedavi rejimi ile uygulanmaktadır. Antikor gelişme riski yüksek olması nedeniyle steroid ile birlikte kullanılması önerilmektedir [81].

Antibiyotikler: Acil Ciddi Ülseratif Kolit (ÜK) vakalarında, geniş spektrumlu intravenöz antibiyotik uygulaması rutin bir pratisyen değildir. Bununla birlikte, hastanın klinik tablosunda peritoneal belirtiler, ateş (≥ 37.8 derece) varlığı veya fulminan kolit/toksik megakolon kriterlerini karşılaması durumunda, antimikrobiyal tedavi başlatılması önerilebilir. Bu seçilmiş hastalarda, septik komplikasyonların azaltılması ve perforasyon kaynaklı peritonit riskinin önlenmesi amacıyla siprofloksasin ve metronidazol gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması önerilmektedir. Antibiyotiklerin rutin kullanımı, tıbbi tedaviye yanıt verme olasılığını artırmaz veya kolektomi oranını düşürmez [82], [83].

2.1.7.2 Cerrahi tedaviler

Perforasyon, aşırı kanama, fulminan kolit, perforasyon ve toksik megakolon gelişen vakalarda acil cerrahi endikedir. Elektif cerrahi, tıbbi tedaviye direnç geliştiğinde, kanser profilaksisi, displazi veya kanser varlığında ve ekstraintestinal komplikasyonlarda endikedir. Total kolektomi, ülseratif kolit'i tamamen ortadan kaldıracaktır. Öte yandan, Crohn hastalığı için cerrahi prosedürler, yan etkileri azaltma, semptomları hafifletme ve malignitenin büyümesini durdurma konularında fayda sağlayabilir. Striktür, perianal hastalık, fistüller, obstrüksiyonlar, abseler, kanser gibi komplikasyonların gelişmesi durumunda cerrahi endikasyonlar ortaya çıkabilir.

2.2 NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), belirgin bir alkol kullanımı olmadan ve ikincil bir neden olmadan hepatositlerde yağ birikimi ile karakterize bir hastalıktır. NAYKH olan hastalarda inflamasyon ve fibrozun eşlik ettiği veya etmediği hepatik steatoz vardır.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), alkolsüz yağlı karaciğer (NAYK) ve alkolsüz steatohepatit (NASH) olarak alt kategorilere ayrılmaktadır. NAYK'de, belirgin inflamasyon bulguları olmaksızın hepatik steatoz mevcutken, NASH'te, hepatik steatoz alkole bağlı steatohepatit ile histolojik olarak ayırt edilemeyen hepatik inflamasyon gözlenmektedir [27].

2.2.1 Epidemiyoloji

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), küresel ölçekte yaygın bir sağlık sorunudur ve Batılı endüstrileşmiş ülkelerde karşılaşılan en sık karaciğer hastalığıdır. NAYKH'nin ana risk faktörleri arasında genellikle bu ülkelerde yaygın olarak görülen merkezi obezite, tip 2 diyabet mellitus, dislipidemi ve metabolik sendrom yer almaktadır [84].

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansı coğrafi bölgelere ve etnik kökenlere bağlı olarak değişmektedir. Orta Doğu, Güney Amerika ve Asya, en yüksek prevalansa sahiptir (%27'den fazla), ancak Afrika kıtasında prevalans daha düşüktür (%14) [85]. Yaşam tarzı faktörleri, yani diyet, fiziksel aktivite ve sosyoekonomik durum, ayrıca çevresel faktörler, hastalığın sıklığını, şiddetini ve seyrini etkilemektedir. NAYKH prevalansı, metabolik hastalıkları olan bireylerde genel topluma kıyasla daha yüksek bir orana sahiptir. Obezitesi bulunan bireylerin %75-80'inde, Tip 2 Diyabet mellitus (T2DM) hastalarının %56-70'inde, Metabolik Sendrom (MetS) tanılı bireylerin yaklaşık %70'inde ve dislipidemisi olan bireylerin %70'inde NAYKH tespit edilmektedir. Ancak, NAYKH ve NASH olan bireylerde de metabolik bozuklukların daha sık görüldüğü gözlemlenmektedir [86].

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı insidansının belirlenmesine yönelik yapılan çalışmalar sınırlıdır. NAYKH insidansı, tanıda kullanılan yöntemle ilişkilidir ve farklılık göstermektedir. NAYKH insidansı, ultrasonografi (USG) bulguları ve/veya karaciğer enzim yüksekliği olanlarda 20-86/1000 olarak tespit edilirken, manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri ile hesaplanan insidans 34/1000 olarak belirlenmiştir [87]

Metabolik risk faktörleri ile birlikte, yaş, cinsiyet ve etnik köken, NAYKH gelişiminde önemli derecede etkili olan faktörlerdir. Cinsiyet dağılımı farklılık gösterse de, NAYKH, erkeklerde, ileri yaşlarda ve Hispanik kökenli bireylerde daha

sık görülmektedir. Hastalar genellikle 40-50 yaşları arasında tanı almaktadırlar ve yaş ilerledikçe hastalık prevalansında artış gözlemlenmektedir [88].

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı hastaları, genel popülasyona kıyasla daha yüksek bir mortalite riskine ve daha kısa bir sağkalım süresine sahiptir. Morbidite ve mortalite, genellikle karaciğer hastalığından ve/veya eşlik eden metabolik hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Bu hastalarda öncelikli ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere ikinci sırada ise karaciğer dışı kanserler yer almaktadır [89]. Karaciğerle ilgili ölüm nedenleri, hepatosellüler karsinom (HSK) dahil olmak üzere üçüncü sırada yer almaktadır. ABD kaynaklı istatistiklere göre genel toplumda karaciğer hastalığına bağlı ölümler 12. sırada yer alırken, NAYKH hastalarında ise 3. sıradadır [90]

Karaciğer fibrozis düzeyi, NAYKH'nin klinik seyrini ve karaciğerle ilgili mortaliteyi öngörebilen güvenilir bir belirleyicidir. Fibrozis skorundaki +1 ilerlemenin, NASH durumunda yaklaşık 7 yıl, NAFL durumunda ise yaklaşık 14 yılda ortaya çıktığı rapor edilmiştir [91]

2.2.2 Etiyoloji ve Patogenez

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, metabolik anormallikler (insülin direnci, dislipidemi, santral obezite ve hipertansiyon) gelişimi ile yakından ilişkilidir. Çeşitli metabolik anormalliklere sahip olmanın, NASH'ın histolojik ilerlemesi ve tüm nedenlere bağlı ölüm riski açısından daha da yüksek bir risk oluşturduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca kadın cinsiyet, ileri yaş (>50), T2DM, ferritin yüksekliği de NAYKH açısından olumsuz yönde etki gösteren faktörlerdir [92] NAYKH ve metabolik eşlik eden hastalıklar arasındaki ilişki, karaciğer ile pankreas, yağ dokusu, kas gibi diğer endokrin organlar arasındaki karşılıklı etkileşimleri yansıtabilir. Bu etkileşimler, yağ asidi metabolizmasını düzenleyen hepatokinler (karaciğer kaynaklı peptidler), insülin etkisini ve glukoz metabolizmasını düzenleyen adipokinler ve miyokinler aracılığıyla gerçekleşebilir [93], [94]

Non-alkolik steatohepatit varlığının Tip 2 Diyabet (T2DM) riskini 2-5 kat, kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini ise 2-3 kat arttırdığı belirtilmektedir. NAYKH'a eşlik eden ve genellikle altta yatan en önemli mekanizma insülin direnci (IR)'dir. NAYKH'da retinol bağlayan protein 4 (RBP4), fetuin-A ve fibroblast büyüme

faktörü 21 (FGF-21) gibi diyabetojenik hepatokinlerin artmış sekresyonu, C-reaktif protein, tümör nekrozis faktör alfa ve interlökin 6 gibi inflamatuvar biyobelirteçlerin artışı, hepatik glukoneogenez ve glikojen sentezinin artması T2DM gelişme riskinde artışa neden olur. Bununla birlikte, hepatik lipit (diaçil gliserol) birikimi de insülin sinyalini bozarak IR'ye yol açarak diyabet gelişimine katkı sağlar [95]–[97].

Günümüzde sağlıksız beslenme ve hareketsiz yaşam tarzıyla birlikte, özellikle fruktoz tüketiminin artması, karaciğerde de novo lipogenezi artırarak her yaş grubunda NAYKH gelişimine neden olmaktadır [97] Fruktoz, oksidatif stresi artırarak, mitokondriyal disfonksiyona ve endoplazmik retikulum (ER) stresine neden olarak hepatosteatoz oluşumuna katkıda bulunmakla birlikte mevcut hastalığın ilerlemesini hızlandırmada rol almaktadır [98]

Genetik faktörlerden özellikle PNPLA3 ve TM6SF2 gen polimorfizmi, fibrozis gelişiminde risk faktörü olarak görülmekte, ancak günümüzde rutin klinik pratikte yaygın olarak kullanılmamaktadır [99]

Tablo 2.7: NAYKH ile ilişkili hastalıklar ve risk faktörleri

Majör Risk Faktörleri	Minör Risk Faktörleri
Kilolu olmak/Obezite	Hiperürisemi
Tip 2 Diyabetes Mellitus	Hipotiroidizm
İnsülin Direnci	Bağırsak mikrobiyotası
Hipertansiyon	Uyku apne sendromu
Metabolik Sendrom	Polikistik over sendromu
Dislipidemi	Genetik faktörler: PNPLA3, TM6SF2
	Epigenetik faktörler: DNA metilasyonu, mikro RNA'lar

2.2.3 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Tanı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığındaki tanısal testler, tanıyı koymak, inflamasyon derecesini belirlemek, fibrozis evresini saptamak ve ayırıcı tanı yapmak amacıyla kullanılmaktadır. Tanısal testler, biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik olarak gruplandırılabilir. NAFL ve NASH arasındaki ayrımı yapmak, fibrozis gelişme riskini değerlendirmek için önemlidir [100]

Karaciğer biyopsisi, fibrozis evresini değerlendirmede bir referans olarak kabul edilmektedir. Ancak, örnekleme değişkenliği, patolog değerlendirmesindeki değişkenlik ve işleme bağlı gelişebilecek komplikasyonlar göz önüne alındığında, günümüzde genellikle seçilmiş durumlarda kullanılmalıdır. Non-invaziv testler (NIT), genellikle rutin uygulamada istenen biyokimyasal verilerle oluşturulan formüllerden hesaplanabilir [101] NAYKH’da fibrozisin değerlendirilmesi için kullanılacak ilk non-invaziv test olarak FIB-4 skoru önerilmektedir.

Tablo 2.8: NAYKH hastalarında fibrozis derecesini saptamada kullanılan skorlar

Test	Gerekli Parametreler
APRI (AST/Platelet oran indeksi)	AST, trombosit sayısı
BARD	VKİ, AST, ALT, DM
FIB-4 (Fibrozis 4)	Yaş, AST, ALT, trombosit
NFS (NAYKH fibrozis skoru)	Yaş, VKİ, DM, AST, ALT, albumin, trombosit

APRI: Aspartat aminotransferaz/platelet oran indeksi, AST: Aspartat aminotransferaz, VKİ: Vücut kitle indeksi, ALT: Alanin aminotransferaz, DM: Diabetes Mellitus, FIB-4: fibrozis indeks-based 4. NAFLD: Alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında, abdominal USG, bilgisayarlı tomografi (BT), ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulunmaktadır. USG, kolay erişilebilir olması ve iyonizan radyasyon içermemesi nedeniyle sıklıkla ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir.

Ultrasonografide NAYKH, karaciğer parankim ekojenitesinde diffüz artış olarak tanımlanır, bu durum böbrek veya dalakla karşılaştırıldığında gözlemlenir. NAYKH'nin USG ile derecelendirilmesi şu şekildedir:

Derece 1: Hafif diffüz ekojenite artışı,

Derece 2: Orta derecede ekojenite artışıyla birlikte portal ven duvarı ve diyaframın görülebilirliğinde azalma,

Derece 3: İleri derecede ekojenite artışıyla birlikte portal ven duvarı, diyafram ve karaciğerin posteriyor kısmının gözlemlenmemesi.

Ultrasonografinin operatöre bağımlı ve subjektif bir değerlendirme olması, obez hastalarda kullanım zorlukları ve %30'un altındaki histolojik yağlanmada düşük

duyarlılık gibi kısıtlılıkları bulunmaktadır. Karaciğer biyopsisiyle karşılaştırmalı çalışmalarda, USG'nin duyarlılığı %55-100 ve özgüllüğü %26-100 gibi geniş aralıklarda değişmektedir. Karaciğerde $\geq$ %20-30 histolojik steatozun saptanmasında, USG'nin ortalama duyarlılığı %85 ve ortalama özgüllüğü %94 olarak rapor edilmiştir [102]

Ultrason elastografi yöntemlerinden olan pSWE (point shear-wave elastography) ve 2D (2 boyutlu) SWE, son dönemde NAYKH'a eşlik eden fibrozisin değerlendirilmesinde kullanılan ultrasonografi yöntemleridir. Yapılan çalışmalar ışığında, 2D SWE ve pSWE'nin NAYKH hastalarında F2, F3 fibrozis tanısında yüksek performansa sahip olduğu saptanmıştır [103]

Fibroscan [Vibration-controlled transient elastography (VCTE)] karaciğer sertliğini değerlendirmek için kullanılan en yaygın yöntemdir ve önemli karaciğer fibrozisini dışlamak için kullanılabilir. Son yapılan bir meta-analiz, özellikle FIB-4'ten sonra sıralı olarak kullanıldığında, VCTE türetilmiş karaciğer sertliği ölçümünün (LSM) <8 kPa'nın ileri fibrozisi dışlamak için kullanılabileceğini önermiştir [104] VCTE tarafından ölçülen LSM'lerin 8 ile 12 kPa arasında olması fibrotik NASH ile ilişkili olabilir, ve LSM'nin >12 kPa olması ileri fibrozis olasılığı yüksek olan durumlarla ilişkilidir, ancak pozitif prediktif değeri düşüktür [105]. Karaciğer sertliğindeki değişiklikler, hastalık ilerlemesini belirlemede de kullanışlı olabilir, bu nedenle VCTE veya MRE üzerindeki karaciğer sertliğinde %20'lik bir artış, hastalık ilerlemesi ve uzun vadeli klinik sonuçlarla ilişkilendirilebilir olabilir [106]. Sirozlu hastaların tanımlanmasında, FIB-4 değerinin >3.48 ve VCTE tarafından ölçülen LSM'nin ≥ 20 kPa olması, %90 özgünlük sağlamıştır [104]

Kontrastsız Bilgisayarlı Tomografi (BT) yöntemi ile değerlendirme yapılırken karaciğer parankim dansitesinde diffüz azalma gözlenmesi karaciğer yağlanması açısından anlamlıdır. Dansite ölçümünde kullanılan Hounsfield birimi (HU) değerindeki düşüş, yağlanma miktarı ile ilişkilidir. Karaciğer parankiminden yapılan ölçümde 40 HU'nun altında ölçülen değer, %30 ve üzeri yağlanma olarak sınıflandırılabilir. Ancak iyonizan radyasyon içermesi, klinik pratikte BT incelemesinin kullanımını kısıtlamaktadır [107]

Manyetik Rezonans Elastografi (MRE), karaciğer fibrozunun evre ≥ 2 'sini tespitite VCTE'den daha duyarlıdır ve NAYKH'de fibrozun en doğru non-invaziv, görüntüleme temelli biyobelirteci olarak kabul edilir [108]. MRE, NAYKH'lı bir hastada risk sınıflandırmasının birinci basamak yaklaşımı olmasa da, klinik belirsizlik varsa, eş zamanlı kesitsel görüntüleme gerekiyorsa veya diğer elastografi teknikleri mevcut değilse önemli bir araç olabilir. Sirotik hastalarda, MRE ile belirlenen başlangıç LSM değeri, gelecekteki olaylarda karaciğer dekompanasyonu ve ölüm riskini öngörebilir [109]. Fibrozun evresi ile ilişkili LSM değerlerinin aralığı teknik bağımlıdır. MRE ile yapılan LSM değeri ≥ 5 kPa, siroz düşündürmektedir [110]. MRE tarafından değerlendirilen karaciğer sertliği dekompanasyon riskini değerlendirmek için de kullanışlı olabilir [109]

2.2.4 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Patolojisi

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının temel morfolojik özelliği makrosteatozdur ve hepatositlerin adaptif bir yanıtını temsil eder [111]. Bu durum, hepatosellüler hasar belirtileri ve inflamasyonun yanı sıra fibrozis ile birlikte görülebilir. Bulgular genellikle parankim ağırlıklıdır ve tipik olarak asiner zon-3'ten (perisantral zon) başlayarak diğer asiner zonlara doğru yayılır [112] Ancak, özellikle pediatrik yaş grubunda meydana gelen bazı NAYKH vakalarında, metabolik sendrom dışı olanlar da dahil olmak üzere, morfolojik değişiklikler genellikle portal ve periportal alanlarda ağırlıklı olarak görülür [113]

Patoloji raporu, steatozun paterni ve derecesi, inflamasyon, balonlaşma değişiklikleri ve fibrozisin ayrıntılı bir açıklamasını içermelidir [114] Fibrozis aşaması, çok değişkenli analizlerde uzun vadeli sonuçların en iyi belirleyicisi olmasına rağmen, balonlaşma hasarı ve portal inflamasyon, fibrozisin ilerlemesi veya gerilemesinin kısa vadeli belirleyicileri olarak kabul edilir ve genellikle hastalık şiddeti ölçülerinin birleştirilmiş hali olarak kullanılırlar [115] NAYKH aktivite skoru (NAS) ve steatoz, aktivite, fibroz skorı gibi kompozit histolojik skorlar, klinik çalışmalarda ciddiyetin yapılandırılmış genel bir değerlendirmesini sunmak amacıyla kullanılmaktadır [116]. Biyopsi, hücresel hasar, inflamasyon ve fibrozis arasındaki karmaşık anatomik ilişkilerin ve mimarinin bilgisini sağlama konusunda en etkili yöntem olarak değerini sürdürmektedir.

Non-alkolik steatohepatit tanısına yönlendiren temel morfolojik bulgu, hücresel hasarı yansıtan balonlaşma dejenerasyonunun tespitidir. Yağlı karaciğer progresyon inhibisyonu (FLIP) algoritmasında, NASH tanısı için balonlaşmanın yanı sıra lobüler inflamasyonun varlığına da ihtiyaç duyulmaktadır. NASH, hasar süreci boyunca fibrojenezi başlatır ve ileri evre fibrozis (siroz) ile sonuçlanabilir. Fibrojeniz belirginleştikçe, karaciğerde yağlanma oranı azalır ve sirotik evrede tamamen ortadan kalkabilir [117], [118]

Tablo 2.9: NAFLD Aktivite Skoru (NAS)

Derece	Yağlanma	Balonlaşma Dejenerasyonu	Lobüler İnflamasyon (X200 büyütme)
0	<%5	Yok	Yok
1	%5 – 33	Hafif (az sayıda, perisantral)	< 2 odak
2	%33 – 66	Belirgin (çok sayıda, dağınık)	2 – 4 odak
3	>%66		> 4 odak

NAS = Yağlanma derecesi + Balonlaşma derecesi + Lobüler inflamasyon derecesi. NAS Skorunun değeri 0-8 arasındadır.

Tablo 2.10: Non Alkolik Steatohepatit Klinik Araştırma Ağı (NASH-CRN) Evreleme Sistemi

EVRE	Tanımlama
1	A Perisantral sinüzoidal fibrozis, hafif (ancak, kollajen boyaları ile saptanabilen)
	B Perisantral sinüzoidal fibrozis, belirgin (H&E boyalı kesitlerde fark edilebilen)
	C Portal fibrozis ve/veya periportal fibrozis
2	Perisantral sinüzoidal fibrozis (+) portal/periportal fibrozis
3	Köprüleşme fibrozisi (santral-santral, santral-portal, portal-portal)
4	Siroz (inkomplet veya komplet)

2.2.5 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Tedavi

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında (NAYKH), düşük kalorili diyet ve düzenli egzersiz tedavinin temelini oluşturur. Hatta kilo verme ihtiyacı olmasa bile, sağlıklı diyet ve artan egzersiz, sadece karaciğer sağlığını değil, aynı zamanda kardiyovasküler sağlığı da destekler. Ayrıca kilo verme NAYKH'a eşlik eden T2DM, metabolik sendrom, hipertansiyon gibi hastalıkların yönetimini kolaylaştırır ve bu hastalıklara bağlı morbidite ve mortalitede azalma sağlar [119]

2.2.5.1 Diyet

Aşırı kalori içeren bir diyet, özellikle aşırı doymuş yağlar, rafine edilmiş karbonhidratlar ve şekerle tatlandırılmış içecekler içeren bir diyet, obezite ve NAYKH ile ilişkilidir [120] Özellikle aşırı fruktoz tüketimi, kalori alımından bağımsız olarak NAYKH, NASH ve ileri fibrozis riskini artırır [121]. Diyet bileşimindeki değişiklikler (örneğin, düşük karbonhidratlı vs. düşük yağlı diyetler, doymuş vs. doymamış yağ diyetleri, aralıklı oruç, Akdeniz diyeti, vb.) ve farklı kalori kısıtlama şiddetleri, NAYKH/NASH'ı iyileştirmedeki yetenekleri açısından benzer görünmektedir [122]. Bazı veriler, genetik polimorfizmalara sahip hastalarda diyet müdahalesinin faydalarının artabileceğini öne sürmektedir [123] Akdeniz diyeti, kardiyovasküler sağlıkta iyileşme ve karaciğer yağında azalma ile ilişkilendirildiği için genellikle NAYKH'li hastalara önerilmektedir [124]

2.2.5.2 Fiziksel aktivite

Egzersiz, kilo kaybından bağımsız olarak, hepatik, kardiyak ve metabolik faydalar sağlar ve rutin olarak önerilmeli ve hastanın tercihlerine ve fiziksel yeteneklerine uygun hale getirilmelidir. Bazı çalışmalar düzenli orta düzeyde egzersizin haftada en az 5 kez, toplamda 150 dakika veya haftada 60 dakikadan fazla aktivite seviyesinde bir artışın, NAYKH'yi önleyebileceğini veya iyileştirebileceğini göstermektedir [125], [126]

Diğerleri ise NASH histolojisini iyileştirmek için daha yoğun egzersizin gerekli olduğunu, fibrozisi azaltmak için ise daha yüksek yoğunluklu egzersizin gerektiğini öne sürmektedir [127] Diyetle egzersizi birleştiren çalışmalar, müdahalenin yoğunluğuna orantılı olarak karaciğer yağında azalmaların sürekli olarak görüldüğünü göstermektedir. Bu nedenle, egzersizin optimal süresi ve yoğunluğu bireyselleştirilmelidir, ancak hastalara mümkün olan en çok egzersiz yapmaları konusunda teşvik edilmelidir [126], [128]–[130]

2.2.5.3 Medikal tedavi

a. Tiyazolidinediyonlar: Tiyazolidinediyonlar, peroksizom proliferatör-aktif edici reseptör γ için ligandlardır ve Tip 2 Diyabet (T2DM) tedavisi için onaylanmıştır. NASH'lı hastalarda, prediyabet veya T2DM ile birlikte olsun veya olmasın, pioglitazon tedavisi histolojiyi ve insulin direncini iyileştirir. Pioglitazon kullanımı aynı zamanda serum lipid profillerini de düzeltir [131], [132].

NAYKH ve NASH tedavisi üzerine birçok çalışma yapılmıştır, bu çalışmalardan biri de PIVENS çalışmasını içeren 5 randomize kontrollü çalışmanın yer aldığı bir meta-analizdir. Bu meta-analizde, pioglitazonun fibrozisi azaltma açısından (F3-F4 fibrozisli hastalarda F0-F2'ye gerileme) Odds Ratio (OR) değeri 10.2 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, fibrozisi en az 1 puan düşürme açısından OR değeri 1.8 ve steatohepatit (SH) düzelmesi açısından OR değeri 3.7 olarak bulunmuştur. Hem diyabetik hem de diyabetik olmayan NAYKH'li hastalarda pioglitazonun faydalı etkisinin kanıtlandığı belirtilmiştir [133]–[136]

b. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) agonistleri: Bu grupta yer alan ilaçların lipidler, glukoz metabolizması, kilo kaybı ve kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki biyolojik etkileri, onları NASH tedavisi için faydalı olabileceği düşünülen ajanlar haline getirmiştir. Bu sınıftan bazıları diyabet tedavisi için onaylanmış, hatta ikisi obezite tedavisi için de onaylanmıştır. T2DM tedavisi için birçok GLP-1RA onaylanmış olmasına rağmen, hiçbir NASH tedavisi için resmi onay almamıştır. NASH'lı hastalarda yapılan kısıtlı ölçekli bir çalışma, liraglutidin plaseboya göre steatozu iyileştirdiğini ve fibrozis ilerlemesini azalttığını göstermiştir. NASH ile ilişkili fibrozun tedavisinde semaglutidin daha geniş kapsamlı, üçüncü faz bir çalışması şu anda devam etmektedir. T2DM tedavisi için yeni onaylanan bir glukagon benzeri peptid-1/glukoz bağımlı insulinotropik polipeptit reseptör agonisti olan tirzepatid, diyabet olmayanlarda %20.9'a kadar olan kilo kaybını plasebo grubundaki %3.1'e kıyasla göstermekte ve karaciğer yağ içeriğinde mutlak bir azalmayı da %8.1 olarak sunmaktadır, bu da NASH'ta potansiyel bir fayda olabileceğini düşündürmektedir. Benzer karaciğer yağı azalmaları diğer denemelerde de gözlemlenmiştir [137]

c. SGLT-2i: SGLT-2 inhibitörleri, glomerüler filtrattan renal glukoz rezorpsiyonunu hedefler ve T2DM tedavisi için onay almıştır. Ayrıca, %2-3'lük bir kilo kaybına neden olur ve kardiyorenal koruyucu faydalar sağlar. SGLT-2i'nin NAFLD/NASH tedavisindeki rolünü değerlendiren mevcut çalışmalar, göreceli olarak küçük örnek büyüklükleri ve histolojik sonuç eksikliği nedeniyle sınırlıdır. Bu sınırlamalar içindeki mevcut veriler, SGLT-2i'nin hepatik steatozu üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu öngörmektedir; ancak, SGLT-2i'nin karaciğer histolojisi üzerindeki terapötik etkisi daha iyi tanımlanmalıdır [137]

2.3 ULTRASON ELASTOGRAFI VE KARACİĞER FİBROZİSİ

2.3.1 Ultrason Elastografi

2.3.1.1 Tanım ve Tarihçe

Ultrason elastografi (UE) doku sertliğini niceliksel ölçümlerle objektif olarak gösteren yeni nesil bir ultrason yöntemidir. UE ile ilgili deneysel çalışmalar 1970'lerde başlamış olup, klinikte kullanılmaya başlanması 1990'ları bulmuştur. UE dokuların elastikiyetini ses dalgaları ile değerlendirerek doku sertliğinin derecesi hakkında kantitatif bir değer sunmaktadır.

2.3.1.2 Ultrason Elastografi Teknikler

Ultrason Elastografi genellikle iki temel kategoriye ayrılabilir: strain elastografisi(SE) ve shear wave elastografisi(SWE). SE, doku deformasyonunu dış mekanik kuvvetlere yanıt olarak değerlendirir. Ancak, bu dış kuvvetlerin zor ölçülebilmesi nedeniyle, SE doku sertliğini kesin ölçümlerle sağlayamaz, bu durum da klinik uygulamada kullanımını sınırlar. Karaciğer fibrozisini değerlendirmede de SE öncelikli olarak kullanılmamaktadır.

Shear wave elastografi, birçok modern ultrason sistemlerinde bulunan ve yaygın kullanılan bir tekniktir. SWE'de, akustik radyasyon kuvveti kullanılarak mikrometrelik doku yer değişimi oluşturulur ve bu da dik kayma dalgalarının oluşumuna ve yayılmasına yol açar. Dokunun elastisitesi ölçülürken birim olarak Young modülü hesaplanarak kilopaskal (kPa) kullanılır. Akustik radyasyon kuvveti bir konumda uygulanabilir; buna “nokta” shear wave elastografisi denir veya birden fazla

konumda uygulanabilir, buna “2D-SWE” denir. 2D-SWE teknikleri, bir 2D elastografik doku haritası üretir [138]

2.3.1.3 Ultrason Elastografi ve Karaciğer Fibrozisi

Son yıllarda, ultrasonografi alanında yaşanan önemli gelişmelerden biri, sonoelastografi teknolojisinin geniş bir şekilde kullanılmaya başlamasıdır. Bu yöntem, özellikle karaciğer patolojilerinin değerlendirilmesinde giderek artan bir şekilde benimsenmektedir. Özellikle kronik karaciğer parankim hastalıklarında, fibrozisin invaziv olmayan bir yöntem ile değerlendirilmesi ve derecelenmesi açısından birçok ülkede standart uygulamalar arasında yerini almaya başlamıştır. Ancak, yöntemin daha da geliştirilmesi ve geniş bir şekilde benimsenmesi için çalışmalar devam etmektedir. Özellikle farklı firmalar tarafından sunulan teknolojinin versiyonlarının karşılaştırılabilir bir şekilde standardize edilebilmesi, şu anda üzerinde yoğun bir şekilde çalışılan ve büyük bir öneme sahip olan bir alandır [139]

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMA TÜRÜ

Çalışmamız prospektif, kesitsel, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılacak, tek merkezli bir çalışma olarak planlandı. Çalışmamız için Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 20.09.2023 tarihli "165-2023" karar numarasıyla etik kurul onamı alındı.

3.2 KATILIMCI SEÇİMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran 37 tane Ülseratif Kolit ve 27 tane Crohn Hastalığı olmak üzere toplam 64 adet İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Uygulanacak işlemler ayrıntılı olarak anlatılarak hastalardan yazılı aydınlatılmış onam belgesi alındı.

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı tanılı hastalar
2. 18 yaşından büyük olma

Dışlama Kriterleri

1. 18 yaşından küçük olma
2. Viral hepatit, otoimmün hepatit, karaciğer sirozu, primer sklerozan kolanjit, primer biliyer kolanjit, otoimmün kolanjit, karaciğer tümörü tanılı karaciğer hastalığı olanlar
3. Kalp yetmezliği tanılı hastalar
4. Diyabetes mellitus tanılı(HbA1c>6,4, açlık kan glukozu>180 mg/dL, antidiyabetik ilaç kullanan) hastalar
5. Morbid Obezite
6. Kronik alkol kullanımı

3.3 ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ

İBH tanılı hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, bel çevresi gibi demografik özellikleri, sigara ve alkol kullanım durumları, ek hastalıkları, hastalık süresi, tanı alma yaşı, İBH için kullanılan ilaçlar, tedavi süresi ve hastane veri sisteminden laboratuvar verileri (tam kan sayımı, AST, ALT, GGT, ALP, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, ferritin, CRP, kreatinin) kaydedildi.

Hastalar NAYKH açısından transabdominal ultrasonografi ile, eş zamanlı olarak karaciğer fibrozisi açısından 2D-SWE ile incelendi. Tüm hastalara ultrason incelemesi öncesinde 4-6 saat aç kalmaları söylendi. Ultrason elastografi incelemesi tek bir odada uzun süreli abdominal radyoloji deneyimi olan tek bir radyolog (S.Ö.) tarafından Mindray Resona 7 ultrason cihazı ile SC6-1U konveks probu kullanılarak gerçekleştirildi. Önce supin pozisyonda karaciğer rutin gri skalada değerlendirildi, sonra hastalar 30 derece sol lateral dekübit pozisyonda yatırıldı, prob interkostal aralığa yerleştirilerek SWE yapıldı. Elastografi ölçümleri için hastalara sakın solunum sırasında nefes tutmaları söylendi. Örneklem kutusu karaciğer kapsülüne yaklaşık 2 cm uzaklığa ve kapsüle paralel olacak şekilde yerleştirildi. Vasküler yapılardan uzak parankimden, beş kere ölçüm yapıldı. Değerler kilopascal cinsinden mean, median olarak kaydedildi. İnterquartil range /median (IQR/M) değerler %21'in altında olan değerler güvenli kabul edildi.

Barr ve ark. tarafından karaciğer UE ile ilgili son yayınlanan konsensus raporu, viral etiyolojiler ve NAFLD için ARFI teknikleri için "dört kural" (5, 9, 13, 17 kPa) önermektedir: Karaciğer sertliği, 5 kPa (1.3 m/sn) veya daha düşük olanların normal olma olasılığı yüksektir; diğer bilinen klinik belirtiler olmadan 9 kPa (1.7 m/sn)'dan düşük karaciğer sertliği, cACLD (kompanse ileri kronik karaciğer hastalığı)'yi dışlamaktadır; 9 kPa (1.7 m/sn) ile 13 kPa (2.1 m/sn) arasındaki değerler, cACLD'yi düşündürmekle birlikte doğrulama için ek testlere ihtiyaç duyabilir; ve 13 kPa (2.1 m/sn)'den büyük değerler, cACLD'nin yüksek olasılığını gösterir. 17 kPa (2.4 m/sn) üzerindeki karaciğer sertliği değerleri ile CSPH olasılığı bulunsa da, ek hasta testleri gerekebilir. NAYKH'lı bazı hastalarda, cACLD için kesme değerleri daha düşük olabilir ve 7 ile 9 kPa arasındaki değerlere sahip olanlarda takip veya ek test önerilmektedir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda da genel itibariyle ≤ 5 kPa

değerinin karaciğer sertliği açısından normal (F0) ve ≥ 7 kPa değerinin ise F2 olarak değerlendirildiği gözlemlenmiştir. Çalışmamızda karaciğer sertliği ≤ 5 kPa olanları F0, 5-7 kPa arasında olanları F1 ve ≥ 7 kPa olanları F2 fibrozis olarak değerlendirilmiştir [140].

3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 20.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için normal dağılım koşulu sağlandığında ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, koşul sağlanmadığında median ve çeyrekler arası aralık olarak verildi. Bağımsız gruplarda oranlar Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student t Test ile normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Bağımsız ikiden çok grupta sayısal değişken normal dağılım koşulu sağlandığından One-Way ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Sayısal veriler arası ilişkiler normal dağılım koşulu sağladığı durumda Pearson Korelasyon analizi, sağlamadığı koşulda Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran 37 Ülseratif Kolit, 27 Crohn hastalığı tanısı olan toplam 64 adet hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar NAYKH olan ve olmayan hastalar olarak 2 gruba ayrıldı.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan ve olmayan hasta grupları arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo, BMI, bel çevresi, hastalık tipi, hastalık süresi, tedavi tipi, tedavi süresi, steroid kullanım durumu, steroid kullanan hastaların kullanım süresi karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş ortalaması $37,7 \pm 8,8$ idi ve 24'ü kadın (%37,5), 40'ı erkekti (%62,5). İstatistiksel olarak erkeklerde NAYKH varlığı kadınlara göre daha yüksektir ($p=0,005$).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan ve olmayan gruplar kilo, bel çevresi ve BMI değerleri açısından değerlendirildiğinde; tüm hastaların kilo ortalaması $72,7 \pm 14,9$ idi, NAYKH olmayan hastaların kilo ortalaması $69,0 \pm 14,2$ iken, NAYKH olan hastaların kilo ortalaması $85,1 \pm 9,5$ idi. İstatistiksel olarak NAYKH bulunanların kilo ortalaması NAYKH bulunmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Tüm hastaların BMI değerlerinin ortalaması $25,1 \pm 4,0$ idi. NAYKH olmayan hastaların BMI ortalama değeri $24,2 \pm 3,9$ iken, NAYKH olanların ortalama BMI değeri $27,9 \pm 3,3$ idi. İstatistiksel olarak NAYKH bulunan hastaların BMI değeri NAYKH bulunmayanlara göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,001$). Tüm hastaların bel çevresi ortalaması $87,9 \pm 12,4$ idi. NAYKH olmayan hastaların bel çevresi ortalaması $84,5 \pm 11,2$ iken, NAYKH olan hastaların bel çevresi ortalaması $99,0 \pm 9,3$ idi. NAYKH olan hastaların bel çevresi ortalaması NAYKH olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan ve olmayan hasta grupları hastalık tipi (ÜK/CH), tedavi tipi, tedavi süresi, steroid kullanımı ve kullanım süresi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

Biyolojik ajan kullanım süresi, NAYKH olan hastalarda NAYKH olmayan hastalara göre anlamlı yüksek olarak belirlendi ($p=0,033$).

Hasta grupları tanı süresi açısından karşılaştırıldığında NAYKH olan hastaların tanı sürelerinin NAYKH olmayan hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu belirlendi (p=0,036).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan ve olmayan hastalar rezeksiyon varlığı açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0,132).

Tablo 4.1: Katılımcıların demografik özellikleri, hastalık tanı ve tedavi özellikleri

		NAYKH			p
		Total	Yok n=49	Var n=15	
Cinsiyet	Erkek	40 (62,5)	26 (53,1)	14 (93,3)	0,005*
	Kadın	24 (37,5)	23 (46,9)	1 (6,7)	
Yaş		37,7±8,8 (20-56)	36,2±8,8 (30-56)	42,5±7,0 (20-56)	0,015*
Boy (cm)		169,8±9,5 (148-185)	168,3±9,5 (158-190)	174,5±8,0 (148-190)	0,028*
Kilo (kg)		72,7±14,9 (44-100)	69,0±14,2 (63-100)	85,1±9,5 (44-100)	<0,001*
BMI (kg/m²)		25,1±4,0 (16,7-31,9)	24,2±3,9 (23,7-34,6)	27,9±3,3 (16,7-34,6)	0,001*
Bel çevresi (cm)		87,9±12,4 (63-111)	84,5±11,2 (86-120)	99,0±9,3 (63-120)	<0,001*
Hastalık tipi	ÜK	37 (57,8)	29 (59,2)	8 (53,3)	0,688
	CH	27 (42,2)	20 (40,8)	7 (46,7)	
Tanı süresi (yıl)		7 [4-10,75]	6 [3-9]	10 [4-14]	0,036**
Tanı yaşı		30,0±8,5 (14-53)	29,3±8,7 (20-44)	32,4±7,5 (14-53)	0,220*
Tedavi tipi	Aminosalisilatlar	17 (26,6)	16 (32,7)	1 (6,7)	0,089 [#]
	İmmünomodülatör ilaç	14 (21,9)	11 (22,4)	3 (20,0)	
	Biyolojik ajan	33 (51,6)	22 (44,9)	11 (73,3)	
Tedavi süresi (yıl)		6 [3-9,75]	6 [3-8]	10 [4-12]	0,145**
Biyolojik ajan (yıl)		1 [0-3]	0 [0-2]	3 [0-5]	0,033**
Steroid	Kullanmamış	26 (40,6)	21 (42,9)	5 (33,3)	0,511 [#]
	Kullanmış	38 (59,4)	28 (57,1)	10 (66,7)	
Steroid (ay)		2 [0-5]	2 [0-6]	2 [0-3]	0,381**
Rezeksiyon		12 (18,8)	7 (14,3)	5 (33,3)	0,132 [#]
Alkol		1 (1,6)	1 (2,0)	0 (0,0)	1,000 [#]
Sigara		16 (25,0)	12 (24,5)	4 (26,7)	1,000 [#]

[#]Ki Kare testi *n (%)* *Student t Testi *Ort.±SD (Min-Maks)* **Mann Whitney U Testi *Median [IQR]*

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan ve olmayan hasta grupları laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında; ferritin medyan değeri NAYKH olan grupta 70 µg/L iken, NAYKH olmayan grupta 28 µg/L idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,015$).

Total bilirubin değerleri karşılaştırıldığında NAYKH olan hastaların total bilirubin medyan değeri, NAYKH olmayan hastalarinkine göre anlamlı yüksekti (sırasıyla 0,54 mg/dL'e karşı 0,38 mg/dL); fakat fark istatistiksel olarak sınırlıydı ($p=0,020$).

Hasta grupları karşılaştırıldığında NAYKH olan hastaların AST değerleri ortalaması, NAYKH olmayan hastaların AST değerleri ortalamasına göre anlamlı olarak yüksek belirlendi (sırasıyla $19,9\pm3,5$ U/L'e karşı $17,0\pm4,2$ U/L; $p=0,020$). NAYKH olan hastaların ALT değeri NAYKH olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla 27 U/L'e karşı 13 U/L; $p<0,001$). GGT değerleri karşılaştırıldığında ise NAYKH olan hastalarinkinin NAYKH olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla 32 U/L'e karşı 11 U/L; $p<0,001$). ALP değerleri açısından değerlendirildiğinde ise anlamlı bir fark saptanmadı.

Lipid profili açısından NAYKH olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında NAYKH olan hastaların trigliserit değerleri (145 mg/dL) NAYKH olmayanların trigliserit değerlerine (100 mg/dL) göre anlamlı yüksek bulundu; fakat fark istatistiksel olarak sınırlıydı ($p=0,049$). NAYKH olan hastaların HDL-kolesterol değerleri (38 mg/dL) NAYKH olmayanların HDL-kolesterol değerlerine (51 mg/dL) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük belirlendi ($p=0,015$). Hasta grupları total kolesterol ve LDL-kolesterol değerleri açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan ve olmayan gruplar kreatinin değerleri açısından karşılaştırıldığında, NAYKH olan hastaların kreatinin değerleri ortalamasının NAYKH olmayanların kreatinin değerleri ortalamasına göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla $0,90\pm0,15$ mg/dL'e karşı $0,72\pm0,16$ mg/dL; $p<0,001$).

Hasta grupları açlık kan glukozu, lökosit, platelet, CRP ve albümin değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4.2: İBH tanılı hastalarda NAKYH olan ve olmayan gruplarda laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	NAYKH			
	Toplam	Yok	Var	
AKG (mg/dl)	90,9±7,8 (75-116)	90,7±8,3 (77-100)	91,7±6,4 (75-116)	0,650*
Lökosit (10 ³ /μL)	6,4 [5,15-8,575]	6,3 [5,1-8,6]	6,5 [5,4-8,5]	0,800**
PLT (10 ³ /ml)	257,5 [223-313,25]	260 [227,5-329,5]	236 [179-286]	0,103**
CRP (mg/L)	1,9 [0,9-5,3]	1,6 [0,85-5,75]	2,3 [0,9-5,3]	0,975**
Ferritin (μg/L)	33 [10-73,5]	28 [7,5-66,5]	70 [33-87]	0,015**
AST (U/L)	17,7±4,2 (8-29)	17,0±4,2 (14-26)	19,9±3,5 (8-29)	0,020*
ALT (U/L)	14,5 [11-22]	13 [10-17,5]	27 [19-30]	<0,001**
GGT (U/L)	12 [10-22]	11 [9-15,5]	32 [14-37]	<0,001**
ALP (U/L)	81,3±27,8 (34-147)	80,9±27,1 (43-137)	82,5±31,0 (34-147)	0,854*
T. Bil. (mg/dl)	0,385 [0,2425-0,595]	0,38 [0,24-0,515]	0,54 [0,35-0,9]	0,020**
T. chol (mg/dl)	156,5 [139,75-188,5]	154 [133,5-185,5]	161 [148-190]	0,213**
TG (mg/dl)	106,5 [80,5-147,25]	100 [78-124]	145 [89-224]	0,049**
LDL (mg/dl)	91,6±29,7 (34-176)	90,0±30,6 (62-141)	96,8±26,6 (34-176)	0,439*
HDL (mg/dl)	45,5 [38-58]	51 [41-59]	38 [35-47]	0,015**
Kreatinin (mg/dl)	0,76±0,18 (0,38-1,09)	0,72±0,16 (0,59-1,27)	0,90±0,15 (0,38-1,27)	<0,001*
Albumin (g/dl)	46 [43-48]	45 [42,5-47,5]	47 [44-48]	0,092**

*Student t Testi *Ort.±SD (Min-Maks)* **Mann Whitney U Testi *Median [IQR]*

AKG: Açlık kan glukozu, ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C reaktif protein, GGT: γ-glutamilttransferaz, PLT: Platelet, T.chol: Total kolesterol, T.Bil: Total bilirubin

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan ve olmayan hasta grupları, çalışmaya dahil edilen İBH hastalarında gelişen komplikasyonlar ile korelasyon açısından karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen 64 hastadan 7 tanesinde fistül, 4 tanesinde fistül ve strüktür, 2 tanesinde fissür, 2 tanesinde strüktür, 1 tanesinde fistül ile birlikte ileus, 1 tanesinde eritema nodosum ve 1 tanesinde ankilozan spondilit gelişmişti. Komplikasyon gelişen toplam hasta sayısı 18 idi. Komplikasyon varlığı ve NAYKH

varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p=0,326$). (Tablo 4.3)

Tablo 4.3: NAYKH ile İBH komplikasyonları arasındaki korelasyon

		NAYKH			p
		Total	Yok n=49	Var n=15	
Komplikasyon	Yok	46 (71,9)	37 (75,5)	9 (60,0)	0,326
	Var	18 (28,1)	12 (24,5)	6 (40,0)	
	Ankilozan spondilit	1 (1,6)	1 (2,0)	0 (0,0)	
	Eritema nodozum	1 (1,6)	1 (2,0)	0 (0,0)	
	Fissür	2 (3,1)	2 (4,1)	0 (0,0)	
	Fistül	7 (10,9)	4 (8,2)	3 (20,0)	
	Striktür	2 (3,1)	0 (0,0)	2 (13,3)	
	Fistül-ileus	1 (1,6)	1 (2,0)	0 (0,0)	
	Striktür-fistül	4 (6,3)	3 (6,1)	1 (6,7)	

#Ki Kare testi n (%)

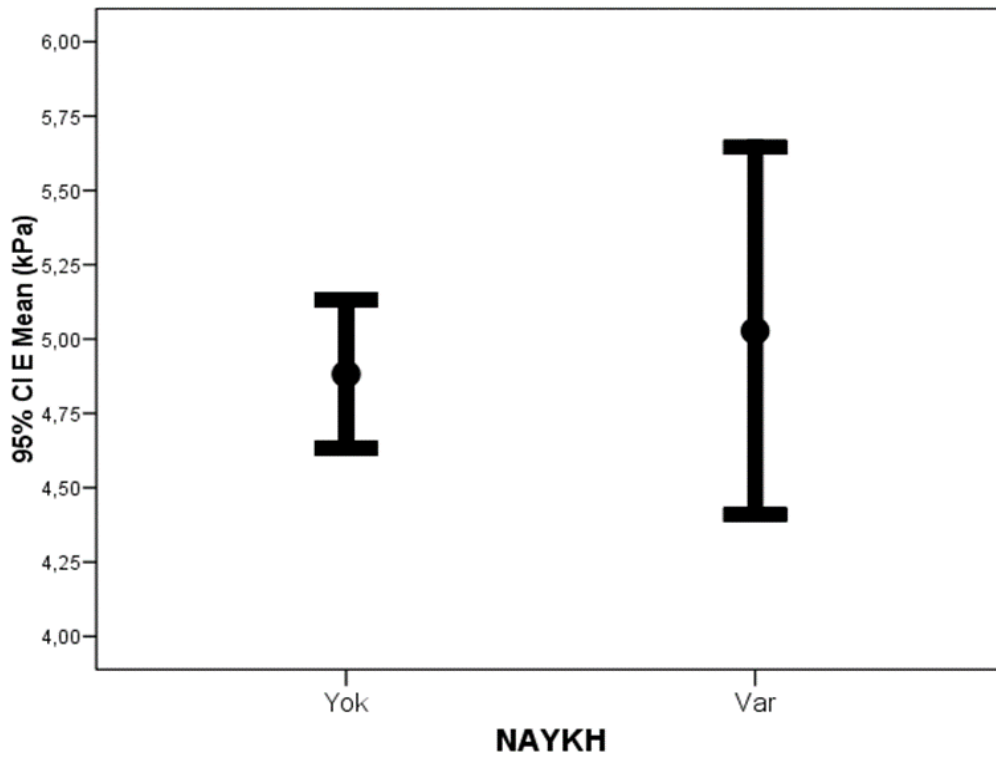
İnflamatuvar bağırsak hastalığı hastalarının 2D-SWE yöntemi ile değerlendirilmesi sonucu elde edilen kPa değerleri ($F0 \leq 5$, $F1=5-7$, $F2 \geq 7$) NAYKH olan ve olmayan hasta grupları arasında karşılaştırıldı. NAYKH olmayanların ortalama kPa değeri $4,88 \pm 0,87$ ve NAYKH olanların ortalama kPa değeri $5,03 \pm 1,12$ olarak belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p:0,599$). (Şekil 1) (Tablo 4.4)

Tüm hastalar arasında fibrozis skoru F0 olan hasta sayısı 35, F1 olan hasta sayısı 27 ve F2 olan hasta sayısı 2 idi. NAYKH olmayan hastaların %55,1'inde fibrozis skoru F0 iken %42,9'unda F1 ve %2'sinde F2 idi. NAYKH olan hastaların %53,3'ünde fibrozis skoru F0 iken %40'ında F1 ve %6,7'sinde F2 idi. NAYKH olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında fibrozis skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,549$). (Şekil 2) (Tablo 4.4)

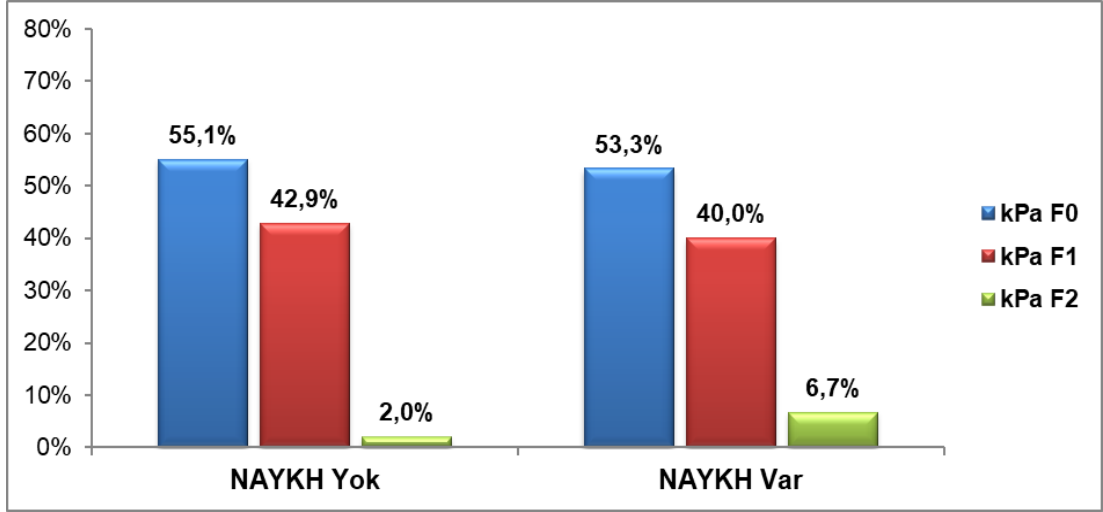
Tablo 4.4: NAYKH olan ve olmayan hastalarda fibrozis skorlarının karşılaştırılması

		NAYKH			p
		Total	Yok	Var	
E Mean (kPa)		4,92±0,93 (3,16-7,89)	4,88±0,87 (3,59-8,05)	5,03±1,12 (3,16-8,05)	0,599*
kPa	F0	35 (54,7)	27 (55,1)	8 (53,3)	0,549#
	F1	27 (42,2)	21 (42,9)	6 (40,0)	
	F2	2 (3,1)	1 (2,0)	1 (6,7)	

#Ki Kare testi *n* (%) *Student t Testi Ort.±SD (Min-Maks)



Şekil 1: NAYKH olan ve olmayan hastalarda ortalama kPa değerleri



Şekil 2: NAYKH olan ve olmayan hastalarda Fibrozis skorlarının karşılaştırılması

Hastaların kPa değerleri istatistiksel olarak kıyaslandığında kadın hastaların kPa değerleri ortalaması $4,86 \pm 0,88$ iken erkek hastaların kPa değerleri ortalaması $4,95 \pm 0,96$ idi. Kadın ve erkekler arasında kPa değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. ($p=0,724$). Hastalık tipi açısından kıyaslandığında ÜK tanılı hastaların kPa değerleri ($4,94 \pm 1,05$) ile CH tanılı hastaların kPa değerleri ($4,88 \pm 0,73$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,790$).

Hastalar uygulanan tedavi tipine göre aminosalisilat grubu ilaç kullananlar, immünomodülatör grubu ilaç kullananlar ve biyolojik ajan tedavisi uygulanan hastalar olarak 3 gruba ayrılarak kPa değerleri açısından karşılaştırıldı. Aminosalisilat kullanan hastaların kPa değerleri ortalaması $4,84 \pm 1,08$, immünomodülatör ilaç kullanan hastaların kPa değerleri ortalaması $5,37 \pm 1,19$ ve biyolojik ajan kullanan hastaların kPa değerleri ortalaması $4,76 \pm 0,64$ idi. Tedavi tipleri arasından kPa değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,115$). Hastalar steroid kullanan ve kullanmayanlar olarak kPa değerleri açısından kıyaslandığında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,609$).

Hastaların rezeksiyon varlığına göre kPa değerleri karşılaştırıldığında, rezeksiyon öyküsü olan hastaların kPa değerleri ortalaması $4,60 \pm 0,65$ iken rezeksiyon öyküsü olmayan hastaların kPa değerleri ortalaması $4,99 \pm 0,97$ idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,186$)

Tablo 4.5: Fibrozis skorlarının (kPa) karşılaştırılması

		E Mean (kPa)	
		Ort.± SD	p
Cinsiyet	Erkek	4,95.± 0,96	0,724*
	Kadın	4,86.± 0,88	
Hastalık tipi	ÜK	4,94.± 1,05	0,790*
	CH	4,88.± 0,73	
Tedavi tipi	Aminosalisilatlar	4,84.± 1,08	0,115 [‡]
	İmmünomodülatör ilaçlar	5,37.± 1,19	
	Biyolojik ajanlar	4,76.± 0,64	
Steroid	Kullanmamış	4,99.± 1,16	0,609*
	Kullanmış	4,87.± 0,74	
Rezeksiyon	Yok	4,99.± 0,97	0,186*
	Var	4,60.± 0,65	

*Student t Testi Ort.±SD [‡]One-Way ANOVA Ort.±SD

Hastalar fibrozis skorlarına göre F0 ve F1-F2 şeklinde 2 gruba ayrılarak demografik özellikler, hastalık özellikleri ve tedavi özellikleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Cinsiyet, yaş, BMI değeri ve bel çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hasta grupları hastalık tipi, tanı süresi, tedavi tipi, tedavi süresi, biyolojik ajan kullanım süresi, steroid kullanımı, steroid kullanan hastalar için tedavinin kullanım süresi ve rezeksiyon varlığı açısından da karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6: Fibrozis skorlarının demografik özellikler, hastalık özellikleri ve tedavi özellikleri açısından karşılaştırılması

		kPa		
		F0	F1-F2	p
Cinsiyet	Erkek	23 (65,7)	17 (58,6)	0,560 [#]
	Kadın	12 (34,3)	12 (41,4)	
Yaş		36,9±8,8	38,6±8,8	0,443*
BMI (kg/m²)		25,1±3,8	25,1±4,3	0,985*
Bel çevresi (cm)		88,1±12,9	87,8±11,9	0,924*
Tanı yaşı		29,5±8,8	30,6±8,2	0,617*
Hastalık tipi	ÜK	20 (57,1)	17 (58,6)	1,000 [#]
	CH	15 (42,9)	12 (41,4)	
Tanı süresi (yıl)		6 [3-11]	8 [4-10]	0,319**
Tedavi tipi	Aminosalisilatlar	9 (25,7)	8 (27,6)	0,528 [#]
	İmmünomodülatör ilaç	6 (17,1)	8 (27,6)	
	Biyolojik ajan	20 (57,1)	13 (44,8)	
Tedavi sür.(yıl)		6 [3-10]	7 [4-9]	0,834**
Biyolojik ajan(yıl)		1 [0-4]	0,5 [0-3]	0,386**
Steroid	Kullanmamış	14 (40,0)	12 (41,4)	0,911 [#]
	Kullanmış	21 (60,0)	17 (58,6)	
Steroid (ay)		2 [0-5]	2 [0-4,5]	0,871**
Rezeksiyon	Yok	27 (77,1)	25 (86,2)	0,355 [#]
	Var	8 (22,9)	4 (13,8)	

[#]Ki Kare testi *n (%)* *Student t Testi *Ort.±SD* **Mann Whitney U Testi *Median [IQR]*

5. TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları intestinal mukozanın kronik inflamasyonu ile seyreden ve tüm dünyada insidansı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur.[1] NAYKH ise belirgin alkol kullanımı olmadan ve ikincil bir neden olmadan hepatositlerde yağ birikimi ile karakterize bir hastalık olup yine küresel ölçekte yaygın bir sağlık sorunudur. NAYKH’da hepatosellüler hasar ve inflamasyonun yanı sıra fibrozis görülebilir [26], [84]. Çalışmamızda karaciğer steatozu ve karaciğer fibrozisi açısından İBH’nın NAYKH ile ilişkisini transabdominal ultrasonografi ve 2D-SWE kullanarak araştırdık.

Önceki çalışmalar incelendiğinde, İBH hastalarındaki NAYKH yaygınlığı açısından çeşitli bulgular bildirilmiştir. Dünya genelinde NAYKH’nın yaygınlığı %25-30 civarındadır [141]. Younossi ve ark. tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında global ölçekte NAYKH yaygınlığı %25,2 olarak belirlenmiştir [142]. Bazı araştırmacılar İBH hastalarında NAYKH yaygınlığını genel popülasyona göre daha düşük bulurken, bazı araştırmacılar aynı düzeyde veya daha yüksek olduğunu bildirmektedir. İBH hastalarında NAYKH prevalansının, kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak %8-59 arasında değiştiği rapor edilmişti [143], [144]. Silva ve ark. yaptığı çalışmaya göre İBH hastalarında NAYKH yaygınlığı %7,2 olarak belirlenmiştir [145]. İBH hastalarında NAYKH prevalansını inceleyen bir meta-analiz çalışmasında ise bu oran %32 olarak belirlenmiştir [146]. Çalışmamızda İBH hastalarında NAYKH yaygınlığı %23,4 olarak bulunmuş olup genel popülasyondaki yaygınlığına benzer orandadır.

Çalışmamızda İBH hastalarının yaş ortalaması 37,7 iken NAYKH olanların yaş ortalaması 42,5 ve NAYKH olmayanların yaş ortalaması 36,2 olarak belirlendi. NAYKH varlığı erkeklerde kadınlara göre daha yüksekti. NAYKH yaygınlığında ileri yaş ve erkek cinsiyet açısından anlamlı farklılık izlendi. Bu bulgularımız önceki çalışmalarda araştırmacıların ortaya koyduğu bulgularla uyumluydu [39], [147], [148].

Yapılan birçok çalışma NAYKH’da vücut ağırlığı, bel çevresi ve BMI değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmektedir [137]. İBH hastalarında

NAYKH prevalansını inceleyen Zou ve ark. 19 çalışma (5620 hasta) ve Lin ve ark. 27 çalışma (7640 hasta)'nın dahil edildiği yakın zamanda yapılan geniş çaplı iki meta-analizin sonuçlarında ortak verileri; İBH hastalarında NAYKH gelişimi için ileri yaş, obezite, diyabet, İBH için geçirilmiş ameliyat ve İBH'nin daha uzun hastalık süresi benzer risk faktörleri olarak tespit edilmiştir [146], [149]. Bizim çalışmamızda benzer olarak ileri yaş, BMI, bel çevresi, uzun hastalık süresi NAYKH olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Ancak çalışmamızda İBH için geçirilmiş ameliyat bu meta-analizlerden farklı olarak anlamlı risk faktörü olarak saptanmamıştır.

Trifan ve ark. tarafında yapılan çalışmada İBH tanılı, NAYKH olan ve olmayan gruplar laboratuvar değerleri açısından kıyaslandığında AST (U/L), trigliserid (mg/dL) ve ferritin (μ g/L) değerleri NAYKH olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada NAYKH olan hastaların HDL-kolesterol (mg/dL) değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur [150]. Çalışmamızda da benzer şekilde AST (U/L), trigliserid (mg/dL), ferritin (μ g/L) değerleri NAYKH olan grupta anlamlı yüksek saptanmış olup bulgularımız literatürle tutarlılık göstermektedir. Çalışmamızda ayrıca ALT (U/L), GGT (U/L), total bilirubin (mg/dL), trigliserid (mg/dL) ve kreatinin (mg/dL) değerleri de NAYKH olan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Veltkamp ve ark. tarafından yapılan çalışmada İBH hastaları NAYKH gelişimi açısından hastalık tipine göre kıyaslandığında ÜK ve CH arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır [25]. Yine Magri ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada da ÜK ve CH arasında NAYKH gelişimi açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir [151]. Bizim çalışmamızda da NAYKH tespit edilen hastaların %53,3'ü ÜK ve %46,7'si CH olmak üzere NAYKH gelişimi açısından iki hastalık tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,688$).

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları tedavisinde kullanılan ilaçların NAYKH gelişimindeki rolü incelendiğinde Magri ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastalar steroid, immunomodülatör ilaç ve biyolojik ajan kullanımına göre sınıflandırılarak NAYKH gelişimi açısından değerlendirildiğinde bu ilaç gruplarından herhangi biri ile NAYKH gelişim riski açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir [151]. Çalışmamızda da benzer şekilde hastalar aminosalisilat, immünomodülatör ilaç, biyolojik ajan ve

steroid kullanımı belirlenerek NAYKH gelişimi açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Trifan ve ark. yaptığı çalışmada 82 İBH hastasını içeren kohort grubunda 13 hastada bağırsak rezeksiyonu öyküsü olup; NAYKH ile ilişkisi incelendiğinde NAYKH olanlarda rezeksiyon oranı %21 iken NAYKH olmayanlarda %11,3 olarak saptanmış. Bu sonuçlar doğrultusunda rezeksiyon varlığı ile NAYKH gelişimi arasında pozitif korelasyon saptanmış; ancak fark istatistiksel olarak sınırlı ($p=0,022$) [150]. Bizim çalışmamızda ise NAYKH olanlarda rezeksiyon oranı %33 iken NAYKH olmayanlarda %14,3 olarak saptanmış. Bu sonuçlar doğrultusunda rezeksiyon varlığı ile NAYKH gelişimi arasında pozitif korelasyon saptanmış; ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,132$).

Birçok çalışma, İBH süresinin NAYKH gelişimiyle ilişkili olduğunu ileri sürmüştür [25], [150], [151]. Hastalık süresi daha uzun olan hastalar, kronik inflamasyon, bağırsak geçirgenliği, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, eşlik eden metabolik hastalıklar ve hepatotoksik ilaçlar da dahil olmak üzere NAYKH ile ilişkili birçok risk faktörüne potansiyel olarak maruz kalırlar [152]. NAYKH ve İBH'nın patofizyolojisinde proinflamatuvar durum, bağırsak disbiyozu ve genetik dahil olmak üzere bazı benzerlikler vardır [153]. Enflamasyonun her iki süreçte de büyük bir rol oynadığı düşünülmektedir ve bu nedenle iki hastalık arasında bir bağlantıyı temsil edebilir [154]. Çalışmamızda da NAYKH olan ve olmayan gruplar hastalık süresi açısından karşılaştırıldığında NAYKH olanların hastalık süresi istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir ($p=0,036$). İBH hastalarında hastalık süresinin artan NAYKH ile ilişkili olduğuna dair bulgumuz, inflamasyona maruz kalmanın artmasının NAYKH gelişme riskini arttırdığını düşündürülebilir.

Çalışmamızda anti-TNF tedavisi alan İBH hastalarında yüksek NAYKH prevalansı tespit edilmiştir. İBH popülasyonları ile ilgili olarak çoğu çalışma biyolojik tedavi ile NAYKH insidansı veya şiddeti arasında bir ilişki ortaya koymamaktadır [155]. Anti-TNF inhibitörlerinin NAYKH üzerindeki olası herhangi bir faydasının, “geri tepme” etkisi ile ortadan kaldırılabilceği vurgulanmaktadır. Anti-TNF tedavisini takiben kilo alımı gözlenmiştir. Anti-TNF ilaçlar aslında bağırsak iltihabını iyileştirebilir ve hastalık remisyonu sağlayabilir; bu da artan besin emilimi ve artan

iştah nedeniyle BMI ve visseral yağlanmanın artmasına neden olabilir, ancak mevcut çalışmalar gözlemseldir ve bu amaca, yani biyolojik ilaçların İBH hastalarında NAYKH üzerindeki hepatik etkisine yönelik tasarlanmamıştır. [156].

Trifan ve ark. tarafından yapılan 82 İBH hastasının katıldığı çalışmada FibroScan yöntemi ile belirlenen fibrozis dereceleri karşılaştırıldığında; NAYKH olanların ortalaması 6.8 ± 1.9 kPa, NAYKH olmayanları 5.1 ± 1.1 kPa olarak saptanmış ve istatistiksel olarak NAYKH olanların karaciğer sertlik derecesi anlamlı oranda yüksek bulunmuş ($p=0,017$) [150]. Veltkamp ve ark. tarafından yapılan 132 İBH hastasının katıldığı çalışmada ise aynı şekilde karşılaştırıldığında; NAYKH olanların fibrozis değeri 4.2 kPa, NAYKH olmayanları 4.3 kPa olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamış ($p=0,4$) [25]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ultrason elastografi ile fibrozis dereceleri karşılaştırıldığında; NAYKH olanların ortalama fibrozis değeri $5,03 \pm 1,12$ kPa, NAYKH olmayanları $4,88 \pm 0,87$ kPa olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,599$).

Çalışmamızın sınırlamaları, NAYKH'nın gelişimi veya ilerlemesi ile ilişkili öngörücü faktörleri değerlendirecek bir kontrol popülasyonu olmayan, kesitsel bir kohort çalışması olmasıdır. Sınırlı kaynaklarımız göz önüne alındığında; C-reaktif protein, dışkıda kalprotektin veya serum TNF ilaç seviyeleri belirlenmemiştir. Ayrıca hastalarımızın anti-TNF tedavisi alıyor olması ve İBH aktivitelerinin iyi kontrol altında olması nedeniyle çalışmamızda elde edilen NAYKH prevalansı, kontrolsüz İBH'sı olan İBH hastaları, anti-TNF tedavisi almayan veya aktif olarak steroid kullananlar için geçerli olmayacaktır. Ayrıca örneklem büyüklüğü CH ve ÜK için ayrı ayrı alt grup analizi yapmak için çok küçüktü. İBH popülasyonlarında yağlı karaciğer hastalığı prevalansının yüksek olduğu bilinmesine rağmen NAYKH taramasının yararı, NAYKH gelişimi ile ilişkili risk faktörleri ve İBH popülasyonları arasında NAYKH ilerlemesi ile ilişkili öngörücü faktörleri belirlemek için hala ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, İBH varlığı NAYKH ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Kesitsel çalışmamız, anti-TNF tedavisi alan İBH hastalarında NAYKH prevalansının yüksek olduğunu tespit etmiştir. İBH hastalığı aktivitesinin NAYKH ile ilişkisi olup olmadığı konusunda veriler çelişkilidir.

6. KAYNAKLAR

- [1] R. J. Xavier and D. K. Podolsky, "Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease," *Nature*, vol. 448, no. 7152, pp. 427–434, Jul. 2007, doi: 10.1038/NATURE06005.
- [2] S. Alatab *et al.*, "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*, vol. 5, no. 1, pp. 17–30, Jan. 2020, doi: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4.
- [3] "Buran T. İnflamatuvar Barsak hastalığında epidemiyoloj... - Google Akademik." Accessed: Nov. 07, 2023. [Online]. Available: https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Buran+T.+%C4%B0nflamatuvar+Barsak+hastal%C4%B1%C4%9F%C4%B1nda+epidemiyoloji%2C+prevalans+ve+insidans.+Turkiye++Klin+J+Gastroenterohepatol+Top.+2017%3B10%281%29%3A15%E2%80%93937.+&btnG=
- [4] L. Peyrin-Biroulet, E. V. Loftus, J. F. Colombel, and W. J. Sandborn, "The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts," *Am J Gastroenterol*, vol. 105, no. 2, pp. 289–297, Feb. 2010, doi: 10.1038/AJG.2009.579.
- [5] P. G. Andres and L. S. Friedman, "Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease," *Gastroenterol Clin North Am*, vol. 28, no. 2, pp. 255–281, 1999, doi: 10.1016/S0889-8553(05)70056-X.
- [6] S. Danese and C. Fiocchi, "Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases," *World J Gastroenterol*, vol. 12, no. 30, pp. 4807–4812, Aug. 2006, doi: 10.3748/WJG.V12.I30.4807.
- [7] T. Sairenji, K. L. Collins, and D. V. Evans, "An Update on Inflammatory Bowel Disease," *Prim Care*, vol. 44, no. 4, pp. 673–692, Dec. 2017, doi: 10.1016/J.POP.2017.07.010.
- [8] C. N. Bernstein, A. Wajda, and J. F. Blanchard, "The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study," *Gastroenterology*, vol. 129, no. 3, pp. 827–836, 2005, doi: 10.1053/J.GASTRO.2005.06.021.
- [9] Y. F. Wang, H. Zhang, and Q. Ouyang, "Clinical manifestations of inflammatory bowel disease: East and West differences," *J Dig Dis*, vol. 8, no. 3, pp. 121–127, 2007, doi: 10.1111/J.1443-9573.2007.00296.X.
- [10] C. Abraham and J. H. Cho, "Inflammatory bowel disease," *N Engl J Med*, vol. 361, no. 21, pp. 2066–2078, Nov. 2009, doi: 10.1056/NEJMRA0804647.
- [11] W. J. Sandborn *et al.*, "A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease," *Gastroenterology*, vol. 122, no. 2, pp. 512–530, 2002, doi: 10.1053/GAST.2002.31072.

- [12] M. Gajendran, P. Loganathan, A. P. Catinella, and J. G. Hashash, "A comprehensive review and update on Crohn's disease," *Dis Mon*, vol. 64, no. 2, pp. 20–57, Feb. 2018, doi: 10.1016/J.DISAMONTH.2017.07.001.
- [13] B. Vucelic, "Inflammatory bowel diseases: controversies in the use of diagnostic procedures," *Dig Dis*, vol. 27, no. 3, pp. 269–277, 2009, doi: 10.1159/000228560.
- [14] T. Wang, M. Camilleri, B. Lebwohl, and A. Lok, "Yamada's Atlas of Gastroenterology," 2022, Accessed: Nov. 02, 2023. [Online]. Available: [https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=w5hEAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT100&dq=Wang+T,+Camilleri+M,+Lebwohl+B.+Yamad+a%27s+Atlas+of+Gastroenterology.+Wiley+Online+Library.+\(6th+ed\)+2022&ots=KtBuPIQjkm&sig=JFuhL3fu-NNjrCzRJaA-6WNv1w8](https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=w5hEAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT100&dq=Wang+T,+Camilleri+M,+Lebwohl+B.+Yamad+a%27s+Atlas+of+Gastroenterology.+Wiley+Online+Library.+(6th+ed)+2022&ots=KtBuPIQjkm&sig=JFuhL3fu-NNjrCzRJaA-6WNv1w8)
- [15] J. Cosnes *et al.*, "Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease," *Inflamm Bowel Dis*, vol. 8, no. 4, pp. 244–250, 2002, doi: 10.1097/00054725-200207000-00002.
- [16] Y. Kayar *et al.*, "Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn disease," *Chin Med J (Engl)*, vol. 132, no. 20, p. 2423, Oct. 2019, doi: 10.1097/CM9.0000000000000489.
- [17] B. Lo *et al.*, "Changes in Disease Behaviour and Location in Patients With Crohn's Disease After Seven Years of Follow-Up: A Danish Population-based Inception Cohort," *J Crohns Colitis*, vol. 12, no. 3, pp. 265–272, Feb. 2018, doi: 10.1093/ECCO-JCC/JJX138.
- [18] G. R. Lichtenstein, E. V. Loftus, K. L. Isaacs, M. D. Regueiro, L. B. Gerson, and B. E. Sands, "ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults," *Am J Gastroenterol*, vol. 113, no. 4, pp. 481–517, Apr. 2018, doi: 10.1038/AJG.2018.27.
- [19] S. Bonovas, L. Peyrin-Biroulet, and S. Danese, "Is Mesalamine Effective for the Induction of Remission in Crohn's Disease?," *Inflamm Bowel Dis*, vol. 23, no. 5, pp. E22–E23, May 2017, doi: 10.1097/MIB.0000000000001124.
- [20] W. J. Sandborn, "Crohn's disease evaluation and treatment: clinical decision tool," *Gastroenterology*, vol. 147, no. 3, pp. 702–705, 2014, doi: 10.1053/J.GASTRO.2014.07.022.
- [21] T. Dassopoulos, S. Sultan, Y. T. Falck-Ytter, J. M. Inadomi, and S. B. Hanauer, "American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease," *Gastroenterology*, vol. 145, no. 6, 2013, doi: 10.1053/J.GASTRO.2013.10.046.
- [22] C. W. Ko *et al.*, "AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis," *Gastroenterology*, vol. 156, no. 3, pp. 748–764, Feb. 2019, doi: 10.1053/J.GASTRO.2018.12.009.

- [23] G. D'Albasio *et al.*, "Combined therapy with 5-aminosalicylic tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis," *Italian Journal of Gastroenterology*, vol. 23, no. 1, pp. 12–14, 1991.
- [24] J. D. Feuerstein *et al.*, "AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis," *Gastroenterology*, vol. 158, no. 5, pp. 1450–1461, Apr. 2020, doi: 10.1053/J.GASTRO.2020.01.006.
- [25] C. Veltkamp, S. Lan, E. Korompoki, K. H. Weiss, H. Schmidt, and H. K. Seitz, "Hepatic Steatosis and Fibrosis in Chronic Inflammatory Bowel Disease," *J Clin Med*, vol. 11, no. 9, May 2022, doi: 10.3390/JCM11092623.
- [26] S. H. Caldwell and D. M. Crespo, "The spectrum expanded: Cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease," *J Hepatol*, vol. 40, no. 4, pp. 578–584, 2004, doi: 10.1016/j.jhep.2004.02.013.
- [27] S. G. Sheth, F. D. Gordon, and S. Chopra, "Nonalcoholic steatohepatitis," *Ann Intern Med*, vol. 126, no. 2, pp. 137–145, 1997, doi: 10.7326/0003-4819-126-2-199701150-00008.
- [28] G. Ferraioli, C. Tinelli, B. Dal Bello, M. Zicchetti, G. Filice, and C. Filice, "Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study," *Hepatology*, vol. 56, no. 6, pp. 2125–2133, Dec. 2012, doi: 10.1002/HEP.25936.
- [29] J. A. Talwalkar, D. M. Kurtz, S. J. Schoenleber, C. P. West, and V. M. Montori, "Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis," *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 5, no. 10, pp. 1214–1220, Oct. 2007, doi: 10.1016/J.CGH.2007.07.020.
- [30] Y. Z. Zhang and Y. Y. Li, "Inflammatory bowel disease: pathogenesis," *World J Gastroenterol*, vol. 20, no. 1, pp. 91–99, Jan. 2014, doi: 10.3748/WJG.V20.I1.91.
- [31] M. 1761-1823 Baillie, "The morbid anatomy of some of the most important parts of the human body," 1793, Accessed: Nov. 07, 2023. [Online]. Available: <https://archive.hshsl.umaryland.edu/handle/10713/2048>
- [32] "Wilks S Morbid appearances in the intestine of Miss... - Google Akademik." Accessed: Nov. 07, 2023. [Online]. Available: <https://scholar.google.com/scholar?q=Wilks+S+Morbid+appearances+in+the+intestine+of+Miss+Banks.+London+Medical+Gazette+1859;+2:+264+>
- [33] J. F. Fielding, "'Inflammatory' bowel disease.," *Br Med J (Clin Res Ed)*, vol. 290, no. 6461, pp. 47–48, Jan. 1985, doi: 10.1136/BMJ.290.6461.47.
- [34] W. J. Tremaine, "Review article: Indeterminate colitis--definition, diagnosis and management," *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 25, no. 1, pp. 13–17, Jan. 2007, doi: 10.1111/J.1365-2036.2006.03159.X.

- [35] M. G. V. M. Russel and R. W. Stockbrügger, "Epidemiology of inflammatory bowel disease: an update," *Scand J Gastroenterol*, vol. 31, no. 5, pp. 417–427, 1996, doi: 10.3109/00365529609006759.
- [36] S. C. Ng *et al.*, "Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies," *Lancet*, vol. 390, no. 10114, pp. 2769–2778, Dec. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
- [37] S. Shivananda *et al.*, "Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD)," *Gut*, vol. 39, no. 5, pp. 690–697, 1996, doi: 10.1136/GUT.39.5.690.
- [38] V. Lagishetty *et al.*, "Vitamin D deficiency in mice impairs colonic antibacterial activity and predisposes to colitis," *Endocrinology*, vol. 151, no. 6, pp. 2423–2432, Jun. 2010, doi: 10.1210/EN.2010-0089.
- [39] R. Shivashankar, W. J. Tremaine, W. S. Harmsen, and E. V. Loftus, "Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010," *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 15, no. 6, pp. 857–863, Jun. 2017, doi: 10.1016/J.CGH.2016.10.039.
- [40] A. Kaser, S. Zeissig, and R. S. Blumberg, "Inflammatory bowel disease," *Annu Rev Immunol*, vol. 28, pp. 573–621, Apr. 2010, doi: 10.1146/ANNUREV-IMMUNOL-030409-101225.
- [41] S. B. Hanauer, "Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities," *Inflamm Bowel Dis*, vol. 12 Suppl 1, no. 5 SUPPL. 1, 2006, doi: 10.1097/01.MIB.0000195385.19268.68.
- [42] J. Zhao *et al.*, "Th17 Cells in Inflammatory Bowel Disease: Cytokines, Plasticity, and Therapies," *J Immunol Res*, vol. 2021, 2021, doi: 10.1155/2021/8816041.
- [43] J. H. Cho and S. R. Brant, "Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease," *Gastroenterology*, vol. 140, no. 6, pp. 1704–1712.e2, 2011, doi: 10.1053/J.GASTRO.2011.02.046.
- [44] Y. Okada *et al.*, "HLA-Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 haplotype increases risk for ulcerative colitis but reduces risk for Crohn's disease," *Gastroenterology*, vol. 141, no. 3, 2011, doi: 10.1053/J.GASTRO.2011.05.048.
- [45] M. Orholm, V. Binder, T. I. A. Sorensen, L. P. Rasmussen, and K. O. Kyvik, "Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study," *Scand J Gastroenterol*, vol. 35, no. 10, pp. 1075–1081, 2000, doi: 10.1080/003655200451207.
- [46] J. Halfvarson, L. Bodin, C. Tysk, E. Lindberg, and G. Järnerot, "Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: A long- term follow-up of concordance and clinical characteristics," *Gastroenterology*, vol. 124, no. 7, pp. 1767–1773, Jul. 2003, doi: 10.1016/S0016-5085(03)00385-8.

- [47] D. Laharie *et al.*, "Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring," *Gastroenterology*, vol. 120, no. 4, pp. 816–819, 2001, doi: 10.1053/gast.2001.22574.
- [48] J. F. Fielding, "The relative risk of inflammatory bowel disease among parents and siblings of Crohn's disease patients," *J Clin Gastroenterol*, vol. 8, no. 6, pp. 655–657, 1986, doi: 10.1097/00004836-198612000-00013.
- [49] J. Satsangi, C. Grootsholten, H. Holt, and D. P. Jewell, "Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease," *Gut*, vol. 38, no. 5, pp. 738–741, 1996, doi: 10.1136/GUT.38.5.738.
- [50] A. N. Ananthakrishnan, "Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: a review," *Dig Dis Sci*, vol. 60, no. 2, pp. 290–298, Feb. 2015, doi: 10.1007/S10620-014-3350-9.
- [51] L. M. Higuchi, H. Khalili, A. T. Chan, J. M. Richter, A. Bousvaros, and C. S. Fuchs, "A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women," *Am J Gastroenterol*, vol. 107, no. 9, pp. 1399–1406, Sep. 2012, doi: 10.1038/AJG.2012.196.
- [52] G. J. Johnson, J. Cosnes, and J. C. Mansfield, "Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease," *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 21, no. 8, pp. 921–931, Apr. 2005, doi: 10.1111/J.1365-2036.2005.02424.X.
- [53] E. Louis *et al.*, "Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype," *Gut*, vol. 52, no. 4, pp. 552–557, Apr. 2003, doi: 10.1136/GUT.52.4.552.
- [54] J. K. Hou, B. Abraham, and H. El-Serag, "Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature," *Am J Gastroenterol*, vol. 106, no. 4, pp. 563–573, Apr. 2011, doi: 10.1038/AJG.2011.44.
- [55] A. S. Bancel, A. M. Sandall, M. Rossi, B. Chassaing, J. O. Lindsay, and K. Whelan, "Food Additive Emulsifiers and Their Impact on Gut Microbiome, Permeability, and Inflammation: Mechanistic Insights in Inflammatory Bowel Disease," *J Crohns Colitis*, vol. 15, no. 6, pp. 1068–1079, Jun. 2021, doi: 10.1093/ECCO-JCC/JJAA254.
- [56] G. Rogler, J. Zeitz, and L. Biedermann, "The Search for Causative Environmental Factors in Inflammatory Bowel Disease," *Dig Dis*, vol. 34 Suppl 1, no. 1, pp. 48–55, Aug. 2016, doi: 10.1159/000447283.
- [57] W. S. Chung, S. Chung, C. Y. Hsu, and C. L. Lin, "Risk of Inflammatory Bowel Disease Following Appendectomy in Adulthood," *Front Med (Lausanne)*, vol. 8, Jun. 2021, doi: 10.3389/FMED.2021.661752.
- [58] T. C. DeRoche, S. Y. Xiao, and X. Liu, "Histological evaluation in ulcerative colitis," *Gastroenterol Rep (Oxf)*, vol. 2, no. 3, pp. 178–192, Aug. 2014, doi: 10.1093/GASTRO/GOU031.

- [59] J. Satsangi, M. S. Silverberg, S. Vermeire, and J. F. Colombel, "The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications," *Gut*, vol. 55, no. 6, p. 749, Jun. 2006, doi: 10.1136/GUT.2005.082909.
- [60] F. Magro *et al.*, "European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease," *J Crohns Colitis*, vol. 7, no. 10, pp. 827–851, Nov. 2013, doi: 10.1016/J.CROHNS.2013.06.001.
- [61] M. S. Silverberg *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*, vol. 19 Suppl A, 2005, doi: 10.1155/2005/269076.
- [62] K. Conrad, D. Roggenbuck, and M. W. Laass, "Diagnosis and classification of ulcerative colitis," *Autoimmun Rev*, vol. 13, no. 4–5, pp. 463–466, 2014, doi: 10.1016/J.AUTREV.2014.01.028.
- [63] B. Gros and G. G. Kaplan, "Ulcerative Colitis in Adults: A Review," *JAMA*, vol. 330, no. 10, pp. 951–965, Sep. 2023, doi: 10.1001/JAMA.2023.15389.
- [64] S. K. Murthy and G. C. Nguyen, "Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: an epidemiological review," *Am J Gastroenterol*, vol. 106, no. 4, pp. 713–718, Apr. 2011, doi: 10.1038/AJG.2011.53.
- [65] P. L. Lakatos and L. Lakatos, "Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies," *World J Gastroenterol*, vol. 14, no. 25, pp. 3937–3947, 2008, doi: 10.3748/WJG.14.3937.
- [66] M. L. Annunziata, R. Caviglia, L. G. Papparella, and M. Cicala, "Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up," *Dig Dis Sci*, vol. 57, no. 6, pp. 1618–1623, Jun. 2012, doi: 10.1007/S10620-012-2072-0.
- [67] A. Echarri *et al.*, "The Harvey-Bradshaw Index Adapted to a Mobile Application Compared with In-Clinic Assessment: The MediCrohn Study," *Telemed J E Health*, vol. 26, no. 1, pp. 80–88, Jan. 2020, doi: 10.1089/TMJ.2018.0264.
- [68] D. A. Schwartz *et al.*, "The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota," *Gastroenterology*, vol. 122, no. 4, pp. 875–880, 2002, doi: 10.1053/gast.2002.32362.
- [69] L. Peyrin-Biroulet, E. V. Loftus, J. F. Colombel, and W. J. Sandborn, "Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts," *Inflamm Bowel Dis*, vol. 17, no. 1, pp. 471–478, Jan. 2011, doi: 10.1002/IBD.21417.
- [70] E. Licona Vera, C. Betancur Vasquez, J. S. Peinado Acevedo, T. Rivera Bustamante, and J. M. Martinez Redondo, "Ocular Manifestations of Inflammatory Bowel Disease," *Cureus*, vol. 15, no. 6, Jun. 2023, doi: 10.7759/CUREUS.40299.

- [71] W. C. Foo, J. A. Papalas, S. J. Robboy, and M. A. Selim, "Vulvar manifestations of Crohn's disease," *Am J Dermatopathol*, vol. 33, no. 6, pp. 588–593, Aug. 2011, doi: 10.1097/DAD.0B013E31820A2635.
- [72] J. A. Silvennoinen, T. J. Karttunen, S. E. Niemelä, J. J. Manelius, and J. K. Lehtola, "A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease," *Gut*, vol. 37, no. 1, pp. 71–76, 1995, doi: 10.1136/GUT.37.1.71.
- [73] J. D. Feuerstein and A. S. Cheifetz, "Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management," *Mayo Clin Proc*, vol. 92, no. 7, pp. 1088–1103, Jul. 2017, doi: 10.1016/J.MAYOCP.2017.04.010.
- [74] S. Reif, I. Klein, F. Lubin, M. Farbstein, A. Hallak, and T. Gilat, "Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease," *Gut*, vol. 40, no. 6, pp. 754–760, 1997, doi: 10.1136/GUT.40.6.754.
- [75] W. J. Hogan, G. T. Hensley, and J. E. Geenen, "Endoscopic evaluation of inflammatory bowel disease," *Med Clin North Am*, vol. 64, no. 6, pp. 1083–1102, 1980, doi: 10.1016/S0025-7125(16)31557-7.
- [76] S. S. Seyedian, F. Nokhostin, and M. D. Malamir, "A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease," *J Med Life*, vol. 12, no. 2, p. 113, 2019, doi: 10.25122/JML-2018-0075.
- [77] E. Burri *et al.*, "Treatment Algorithm for Mild and Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: An Update," *Digestion*, vol. 101 Suppl 1, no. Suppl1, pp. 2–15, Sep. 2020, doi: 10.1159/000504092.
- [78] F. N. Aberra, J. D. Lewis, D. Hass, J. L. Rombeau, B. Osborne, and G. R. Lichtenstein, "Corticosteroids and immunomodulators: Postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients," *Gastroenterology*, vol. 125, no. 2, pp. 320–327, Aug. 2003, doi: 10.1016/S0016-5085(03)00883-7.
- [79] A. B. Pithadia and S. Jain, "Treatment of inflammatory bowel disease (IBD)," *Pharmacol Rep*, vol. 63, no. 3, pp. 629–642, 2011, doi: 10.1016/S1734-1140(11)70575-8.
- [80] D. R. Berg, J. F. Colombel, and R. Ungaro, "The Role of Early Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease," *Inflamm Bowel Dis*, vol. 25, no. 12, p. 1896, Dec. 2019, doi: 10.1093/IBD/IZZ059.
- [81] S. B. Hanauer *et al.*, "Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial," *Lancet*, vol. 359, no. 9317, pp. 1541–1549, May 2002, doi: 10.1016/S0140-6736(02)08512-4.
- [82] R. W. Chapman, W. S. Selby, and D. P. Jewell, "Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis," *Gut*, vol. 27, no. 10, pp. 1210–1212, 1986, doi: 10.1136/GUT.27.10.1210.
- [83] G. J. Mantzaris *et al.*, "A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis,"

Scand J Gastroenterol, vol. 36, no. 9, pp. 971–974, 2001, doi: 10.1080/003655201750305503.

- [84] Z. M. Younossi *et al.*, “Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008,” *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 9, no. 6, 2011, doi: 10.1016/J.CGH.2011.03.020.
- [85] Z. M. Younossi, A. B. Koenig, D. Abdelatif, Y. Fazel, L. Henry, and M. Wymer, “Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes,” *Hepatology*, vol. 64, no. 1, pp. 73–84, Jul. 2016, doi: 10.1002/HEP.28431.
- [86] Y. Yilmaz *et al.*, “The prevalence of metabolic-associated fatty liver disease in the Turkish population: A multicenter study,” *Hepatology forum*, vol. 2, no. 2, pp. 37–42, May 2021, doi: 10.14744/HF.2021.2020.0033.
- [87] G. Marchesini and A. Mazzotti, “NAFLD incidence and remission: only a matter of weight gain and weight loss?,” *J Hepatol*, vol. 62, no. 1, pp. 15–17, Jan. 2015, doi: 10.1016/J.JHEP.2014.10.023.
- [88] N. Chalasani *et al.*, “The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association,” *Hepatology*, vol. 55, no. 6, pp. 2005–2023, Jun. 2012, doi: 10.1002/HEP.25762.
- [89] M. Lazo *et al.*, “Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study,” *BMJ*, vol. 343, no. 7836, p. 1245, Dec. 2011, doi: 10.1136/BMJ.D6891.
- [90] Z. Younossi and L. Henry, “Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality,” *Gastroenterology*, vol. 150, no. 8, pp. 1778–1785, Jun. 2016, doi: 10.1053/J.GASTRO.2016.03.005.
- [91] R. Pais *et al.*, “A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver,” *J Hepatol*, vol. 59, no. 3, pp. 550–556, Sep. 2013, doi: 10.1016/J.JHEP.2013.04.027.
- [92] F. Bril *et al.*, “Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in nonalcoholic fatty liver disease,” *Hepatology*, vol. 65, no. 4, pp. 1132–1144, Apr. 2017, doi: 10.1002/HEP.28985.
- [93] J. P. G. Camporez *et al.*, “Hepatic insulin resistance and increased hepatic glucose production in mice lacking Fgf21,” *J Endocrinol*, vol. 226, no. 3, pp. 207–217, 2015, doi: 10.1530/JOE-15-0136.
- [94] G. Sabio *et al.*, “A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance,” *Science*, vol. 322, no. 5907, pp. 1539–1543, Dec. 2008, doi: 10.1126/SCIENCE.1160794.

- [95] C. D. Byrne and G. Targher, "NAFLD: a multisystem disease," *J Hepatol*, vol. 62, no. 1 Suppl, pp. S47–S64, 2015, doi: 10.1016/J.JHEP.2014.12.012.
- [96] V. W. S. Wong *et al.*, "Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment," *J Gastroenterol Hepatol*, vol. 33, no. 1, pp. 70–85, Jan. 2018, doi: 10.1111/JGH.13857.
- [97] P. Jegatheesan and J. P. De Bandt, "Fructose and NAFLD: The Multifaceted Aspects of Fructose Metabolism," *Nutrients*, vol. 9, no. 3, Mar. 2017, doi: 10.3390/NU9030230.
- [98] G. Marchesini *et al.*, "EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease," *J Hepatol*, vol. 64, no. 6, pp. 1388–1402, Jun. 2016, doi: 10.1016/J.JHEP.2015.11.004.
- [99] T. J. Severson, S. Besur, and H. L. Bonkovsky, "Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: A systematic clinical review," *World J Gastroenterol*, vol. 22, no. 29, pp. 6742–6756, Aug. 2016, doi: 10.3748/WJG.V22.I29.6742.
- [100] G. Musso, R. Gambino, M. Cassader, and G. Pagano, "Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity," *Ann Med*, vol. 43, no. 8, pp. 617–649, Dec. 2011, doi: 10.3109/07853890.2010.518623.
- [101] A. G. Shah *et al.*, "Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease," *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 7, no. 10, pp. 1104–1112, Oct. 2009, doi: 10.1016/J.CGH.2009.05.033.
- [102] R. Hernaez *et al.*, "Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis," *Hepatology*, vol. 54, no. 3, pp. 1082–1090, Sep. 2011, doi: 10.1002/HEP.24452.
- [103] M. Yoneda *et al.*, "Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography," *Radiology*, vol. 256, no. 2, pp. 640–647, 2010, doi: 10.1148/RADIOL.10091662.
- [104] F. E. Mózes *et al.*, "Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis," *Gut*, vol. 71, no. 5, Jan. 2022, doi: 10.1136/GUTJNL-2021-324243.
- [105] M. S. Siddiqui *et al.*, "Vibration-Controlled Transient Elastography to Assess Fibrosis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease," *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 17, no. 1, pp. 156–163.e2, Jan. 2019, doi: 10.1016/J.CGH.2018.04.043.
- [106] T. Gidener *et al.*, "Change in serial liver stiffness measurement by magnetic resonance elastography and outcomes in NAFLD," *Hepatology*, vol. 77, no. 1, pp. 268–274, Jan. 2023, doi: 10.1002/HEP.32594.
- [107] Y. Kodama *et al.*, "Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver," *AJR Am J Roentgenol*, vol. 188, no. 5, pp. 1307–1312, May 2007, doi: 10.2214/AJR.06.0992.

- [108] K. Imajo *et al.*, "Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography," *Gastroenterology*, vol. 150, no. 3, pp. 626-637.e7, Mar. 2016, doi: 10.1053/J.GASTRO.2015.11.048.
- [109] T. Gidener *et al.*, "Liver Stiffness by Magnetic Resonance Elastography Predicts Future Cirrhosis, Decompensation, and Death in NAFLD," *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 19, no. 9, pp. 1915-1924.e6, Sep. 2021, doi: 10.1016/J.CGH.2020.09.044.
- [110] C. Hsu *et al.*, "Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants," *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 17, no. 4, pp. 630-637.e8, Mar. 2019, doi: 10.1016/J.CGH.2018.05.059.
- [111] E. M. Brunt *et al.*, "Nonalcoholic fatty liver disease," *Nat Rev Dis Primers*, vol. 1, Dec. 2015, doi: 10.1038/NRDP.2015.80.
- [112] E. M. Brunt, C. G. Janney, A. M. Di Bisceglie, B. A. Neuschwander-Tetri, and B. R. Bacon, "Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions," *Am J Gastroenterol*, vol. 94, no. 9, pp. 2467-2474, Sep. 1999, doi: 10.1111/J.1572-0241.1999.01377.X.
- [113] Y. Takahashi and T. Fukusato, "Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis," *World J Gastroenterol*, vol. 20, no. 42, pp. 15539-15548, Nov. 2014, doi: 10.3748/WJG.V20.I42.15539.
- [114] E. M. Brunt *et al.*, "NAFLD: Reporting Histologic Findings in Clinical Practice," *Hepatology*, vol. 73, no. 5, pp. 2028-2038, May 2021, doi: 10.1002/HEP.31599.
- [115] E. M. Brunt, D. E. Kleiner, L. A. Wilson, A. J. Sanyal, and B. A. Neuschwander-Tetri, "Improvements in Histologic Features and Diagnosis Associated With Improvement in Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: Results From the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Treatment Trials," *Hepatology*, vol. 70, no. 2, pp. 522-531, 2019, doi: 10.1002/HEP.30418.
- [116] P. Bedossa *et al.*, "Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease," *Hepatology*, vol. 60, no. 2, pp. 565-575, 2014, doi: 10.1002/HEP.27173.
- [117] P. Bedossa *et al.*, "Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients," *Hepatology*, vol. 56, no. 5, pp. 1751-1759, Nov. 2012, doi: 10.1002/HEP.25889.
- [118] H. K. Drescher, S. Weiskirchen, and R. Weiskirchen, "Current Status in Testing for Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)," *Cells*, vol. 8, no. 8, Aug. 2019, doi: 10.3390/CELLS8080845.
- [119] G. Berná and M. Romero-Gomez, "The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management," *Liver Int*, vol. 40 Suppl 1, no. S1, pp. 102-108, Feb. 2020, doi: 10.1111/LIV.14360.

- [120] E. Vilar-Gomez *et al.*, “High-quality diet, physical activity, and college education are associated with low risk of NAFLD among the US population,” *Hepatology*, vol. 75, no. 6, pp. 1491–1506, Jun. 2022, doi: 10.1002/HEP.32207.
- [121] M. F. Abdelmalek *et al.*, “Higher dietary fructose is associated with impaired hepatic adenosine triphosphate homeostasis in obese individuals with type 2 diabetes,” *Hepatology*, vol. 56, no. 3, pp. 952–960, Sep. 2012, doi: 10.1002/HEP.25741.
- [122] C. Properzi *et al.*, “Ad Libitum Mediterranean and Low-Fat Diets Both Significantly Reduce Hepatic Steatosis: A Randomized Controlled Trial,” *Hepatology*, vol. 68, no. 5, pp. 1741–1754, Nov. 2018, doi: 10.1002/HEP.30076.
- [123] J. Ma *et al.*, “Improved Diet Quality Associates With Reduction in Liver Fat, Particularly in Individuals With High Genetic Risk Scores for Nonalcoholic Fatty Liver Disease,” *Gastroenterology*, vol. 155, no. 1, pp. 107–117, Jul. 2018, doi: 10.1053/J.GASTRO.2018.03.038.
- [124] M. Kouvari *et al.*, “Mediterranean diet is inversely associated with steatosis and fibrosis and decreases ten-year diabetes and cardiovascular risk in NAFLD subjects: Results from the ATTICA prospective cohort study,” *Clin Nutr*, vol. 40, no. 5, pp. 3314–3324, May 2021, doi: 10.1016/J.CLNU.2020.10.058.
- [125] G. Ennequin, P. Sirvent, and M. Whitham, “Role of exercise-induced hepatokines in metabolic disorders,” *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 317, no. 1, pp. E11–E24, 2019, doi: 10.1152/AJPENDO.00433.2018.
- [126] N. A. Johnson *et al.*, “Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss,” *Hepatology*, vol. 50, no. 4, pp. 1105–1112, 2009, doi: 10.1002/HEP.23129.
- [127] K. D. Kistler, E. M. Brunt, J. M. Clark, A. M. Diehl, J. F. Sallis, and J. B. Schwimmer, “Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease,” *Am J Gastroenterol*, vol. 106, no. 3, pp. 460–468, Mar. 2011, doi: 10.1038/AJG.2010.488.
- [128] I. Franco *et al.*, “Physical Activity and Low Glycemic Index Mediterranean Diet: Main and Modification Effects on NAFLD Score. Results from a Randomized Clinical Trial,” *Nutrients*, vol. 13, no. 1, pp. 1–24, Jan. 2020, doi: 10.3390/NU13010066.
- [129] W. K. Abdelbasset, S. A. Tantawy, D. M. Kamel, B. A. Alqahtani, and G. S. Soliman, “A randomized controlled trial on the effectiveness of 8-week high-intensity interval exercise on intrahepatic triglycerides, visceral lipids, and health-related quality of life in diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease,” *Medicine*, vol. 98, no. 12, 2019, doi: 10.1097/MD.00000000000014918.
- [130] L. A. Van Kleef, A. Hofman, T. Voortman, and R. J. De Knegt, “Objectively Measured Physical Activity Is Inversely Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study,” *Am J Gastroenterol*, vol. 117, no. 2, pp. 311–318, Feb. 2022, doi: 10.14309/AJG.0000000000001584.

- [131] R. Belfort *et al.*, "A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis," *N Engl J Med*, vol. 355, no. 22, pp. 2297–2307, Nov. 2006, doi: 10.1056/NEJMOA060326.
- [132] G. P. Aithal *et al.*, "Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis," *Gastroenterology*, vol. 135, no. 4, pp. 1176–1184, 2008, doi: 10.1053/J.GASTRO.2008.06.047.
- [133] G. Musso, M. Cassader, E. Paschetta, and R. Gambino, "Pioglitazone for advanced fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: New evidence, new challenges," *Hepatology*, vol. 65, no. 3, pp. 1058–1061, Mar. 2017, doi: 10.1002/HEP.28960.
- [134] R. Belfort *et al.*, "A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis," *N Engl J Med*, vol. 355, no. 22, pp. 2297–2307, Nov. 2006, doi: 10.1056/NEJMOA060326.
- [135] G. P. Aithal *et al.*, "Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis," *Gastroenterology*, vol. 135, no. 4, pp. 1176–1184, 2008, doi: 10.1053/J.GASTRO.2008.06.047.
- [136] K. Cusi *et al.*, "Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial," *Ann Intern Med*, vol. 165, no. 5, pp. 305–315, Sep. 2016, doi: 10.7326/M15-1774.
- [137] M. E. Rinella *et al.*, "AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease," *Hepatology*, vol. 77, no. 5, pp. 1797–1835, May 2023, doi: 10.1097/HEP.0000000000000323.
- [138] A. Ozturk, M. C. Olson, A. E. Samir, and S. K. Venkatesh, "Liver fibrosis assessment: MR and US elastography," *Abdom Radiol (NY)*, vol. 47, no. 9, pp. 3037–3050, Sep. 2022, doi: 10.1007/S00261-021-03269-4.
- [139] S. S. Özbek, "Karaciğer Elastografisi," 2019, doi: 10.5152/trs.2019.714.
- [140] R. G. Barr, S. R. Wilson, D. Rubens, G. Garcia-Tsao, and G. Ferraioli, "Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement," *Radiology*, vol. 296, no. 2, pp. 263–274, Aug. 2020, doi: 10.1148/RADIOL.2020192437.
- [141] J. D. Browning *et al.*, "Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity," *Hepatology*, vol. 40, no. 6, pp. 1387–1395, Dec. 2004, doi: 10.1002/HEP.20466.
- [142] Z. M. Younossi, A. B. Koenig, D. Abdelatif, Y. Fazel, L. Henry, and M. Wymer, "Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes," *Hepatology*, vol. 64, no. 1, pp. 73–84, Jul. 2016, doi: 10.1002/HEP.28431.
- [143] T. Bessissow, N. H. Le, K. Rollet, W. Afif, A. Bitton, and G. Sebastiani, "Incidence and Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Serum Biomarkers in Patients with

- Inflammatory Bowel Disease," *Inflamm Bowel Dis*, vol. 22, no. 8, pp. 1937–1944, May 2016, doi: 10.1097/MIB.0000000000000832.
- [144] A. Likhitsup *et al.*, "Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease on computed tomography in patients with inflammatory bowel disease visiting an emergency department," *Ann Gastroenterol*, vol. 32, no. 3, p. 283, May 2019, doi: 10.20524/AOG.2019.0371.
 - [145] J. Silva *et al.*, "Frequency of Hepatobiliary Manifestations and Concomitant Liver Disease in Inflammatory Bowel Disease Patients," *Biomed Res Int*, vol. 2019, 2019, doi: 10.1155/2019/7604939.
 - [146] A. Lin, H. Roth, A. Anyane-Yeboah, D. T. Rubin, and S. Paul, "Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis," *Inflamm Bowel Dis*, vol. 27, no. 6, pp. 947–955, Jun. 2021, doi: 10.1093/IBD/IZAA189.
 - [147] Y. Falck-Ytter, Z. M. Younossi, G. Marchesini, and A. J. McCullough, "Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes," *Semin Liver Dis*, vol. 21, no. 1, pp. 17–26, 2001, doi: 10.1055/S-2001-12926.
 - [148] J. C. Rodriguez-Duque *et al.*, "Increased risk of MAFLD and Liver Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease Independent of Classic Metabolic Risk Factors," *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 21, no. 2, pp. 406–414.e7, Feb. 2023, doi: 10.1016/J.CGH.2022.01.039.
 - [149] Z. Y. Zou, B. Shen, and J. G. Fan, "Systematic Review With Meta-analysis: Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Inflammatory Bowel Disease," *Inflamm Bowel Dis*, vol. 25, no. 11, pp. 1764–1772, Oct. 2019, doi: 10.1093/IBD/IZZ043.
 - [150] A. Trifan *et al.*, "Screening for Liver Steatosis and Fibrosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease Using Vibration Controlled Transient Elastography with Controlled Attenuation Parameter," *J Clin Med*, vol. 11, no. 19, Oct. 2022, doi: 10.3390/JCM11195959.
 - [151] S. Magrì *et al.*, "Nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: Beyond the natural history," *World J Gastroenterol*, vol. 25, no. 37, p. 5676, Oct. 2019, doi: 10.3748/WJG.V25.I37.5676.
 - [152] K. Glassner, H. M. Malaty, and B. P. Abraham, "Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Patients with Inflammatory Bowel Disease," *Inflamm Bowel Dis*, vol. 23, no. 6, pp. 998–1003, Jun. 2017, doi: 10.1097/MIB.0000000000001085.
 - [153] J. Yu, S. Marsh, J. Hu, W. Feng, and C. Wu, "The Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Interplay between Diet, Gut Microbiota, and Genetic Background," *Gastroenterol Res Pract*, vol. 2016, 2016, doi: 10.1155/2016/2862173.
 - [154] D. L. Nguyen, M. L. Bechtold, and M. M. Jamal, "National trends and inpatient outcomes of inflammatory bowel disease patients with concomitant chronic liver

disease,” *Scand J Gastroenterol*, vol. 49, no. 9, pp. 1091–1095, 2014, doi: 10.3109/00365521.2014.921326.

- [155] A. Likhitsup *et al.*, “High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor therapy,” *Ann Gastroenterol*, vol. 32, no. 5, p. 463, Aug. 2019, doi: 10.20524/AOG.2019.0405.
- [156] A. Papaefthymiou, S. Potamianos, A. Goulas, M. Doulberis, J. Kountouras, and S. A. Polyzos, “Inflammatory Bowel Disease-associated Fatty Liver Disease: the Potential Effect of Biologic Agents,” *J Crohns Colitis*, vol. 16, no. 5, pp. 852–862, May 2022, doi: 10.1093/ECCO-JCC/JJAB212.

