



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALARINDA GÖRÜLEN
EKSTRAİNTESTİNAL TUTULUMLARIN SIKLIĞININ RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. BAHİRİYE ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2025



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALARINDA GÖRÜLEN
EKSTRAİNTESTİNAL TUTULUMLARIN SIKLIĞININ RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. BAHRİYE ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. ENVER DOLAR**

BURSA-2025

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
ÖZET	vi
İNGİLİZCE ÖZET	vii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Tanım	4
2.2.Epidemiyoloji	4
2.3.Patoloji.....	6
2.4.Etyoloji	7
2.4.1.Genetik Faktörler	7
2.4.3.Çevresel Faktörler	8
2.4.4.İmmünolojik Faktörler	9
2.5. Klinik Bulgular	10
2.5.1. Ülseratif Kolit	10
2.5.2.Crohn Hastalığı	11
2.6.Tanı Yöntemleri	14
2.6.1.Endoskopi.....	14
2.6.2.Seroloji	15
2.6.3.Fekal Kalprotektin.....	16
2.6.4.Kesitsel Görüntüleme	16
2.7.Ayırıcı Tanı	16
2.8.Tedavi.....	17
2.8.1. Ülseratif Kolit.....	17
2.8.1.1. Hafif- Orta Derecede Aktif Ülseratif Kolit Tedavisi	18
2.8.2. Crohn Hastalığı Tedavisi	20
2.8.3.Cerrahi Tedaviler	21

2.9. Extraintestinal Bulgular	21
2.9.1.Venöz Tromboemboli.....	22
2.9.2.Kardiyovasküler Tutulum	22
2.9.3.Pulmoner Tutulum	22
2.9.4.Primer Sklerozan Kolanjit	22
2.9.5.Otoimmun Hepatit.....	23
2.9.6.Artrit- Eklem Tutulumu	23
2.9.7.Cilt Tutulumu	24
2.9.8.Orofasiyal Bulgular	25
2.9.9.Göz Tutulumu.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Çalışmanın Şekli ve İzni	26
3.2. Hasta Seçimi	26
3.3. Verilerin Toplanması.....	26
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi	27
4. BULGULAR	28
5.TARTIŞMA.....	44
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
7. KAYNAKLAR	61
TEŞEKKÜR.....	70
ÖZGEÇMİŞ.....	71

TABLÖLAR LİSTESİ

- Tablo 1:** Extraintestinal manifestasyonların tanı yöntemleri
- Tablo 2:** İnflamatuvar barsak hastalığında extraintestinal bulgu sıklığı
- Tablo 3:** Extraintestinal bulgu sıklığının cinsiyet ile ilişkisi
- Tablo 4:** Komorbiditenin extraintestinal bulgular ile ilişkisi
- Tablo 5:** Sigara kullanımının extraintestinal bulgular ile ilişkisi
- Tablo 6:** Alkol kullanımının extraintestinal bulgular ile ilişkisi
- Tablo 7:** Aile öyküsünün extraintestinal bulgular ile ilişkisi
- Tablo 8:** Tanı anı yaşının extraintestinal bulgular ile ilişkisi
- Tablo 9:** Biyolojik ajan kullanımının extraintestinal bulgular ile ilişkisi
- Tablo 10:** İnflamatuvar barsak hastalığında üveit sıklığının cinsiyet ile ilişkisi
- Tablo 11:** İnflamatuvar barsak hastalığında periferik artrit sıklığı
- Tablo 12:** İnflamatuvar barsak hastalığında eritema nodosum sıklığı
- Tablo 13:** İnflamatuvar barsak hastalığında primer sklerozan kolanjit ve tromboembolizmin cinsiyet ile ilişkisi
- Tablo 14:** İnflamatuvar barsak hastalığında primer sklerozan kolanjit sıklığı
- Tablo 15:** İnflamatuvar barsak hastalığında tromboembolizmin yaş ve hastalık karakteri ile ilişkisi
- Tablo 16:** İnflamatuvar barsak hastalığında extraintestinal bulguların sıklığı
- Tablo 17:** İnflamatuvar barsak hastalığında pyoderma gangrenosum sıklığı
- Tablo 18:** İnflamatuvar barsak hastalığında oral aft ile artropati ilişkisi

SİMGELER VE KISALTMALAR

ÜK: Ülseratif kolit

İBH: İnflamatuar barsak hastalığı

CH: Crohn hastalığı

İK: İndetermine kolit

PSK: Primer sklerozan kolanjit

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi

MRCP: Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

GWAS: Genom çapında ilişkilendirme çalışması

NF-kB: Nükleer faktör kappa beta

NOD2: Nükleotid bağlanma ve oligomerizasyon domein -2

ATG16L1: Otofaji ilişkili 16 benzeri 1 geni

IRGM: İnterferonla indüklenebilir protein

TLR-4: Toll benzeri reseptör-4

PAMPR: Patojen ilişkili moleküler patern reseptörü

NK: Doğal katil hücreler

IL-1: İnterlökin -1

IL-23: İnterlökin-23

IL-17: İnterlökin-17

IL-12R beta 2: İnterlökin 12 reseptörü beta 2

TNF-alfa: Tümör nekroz faktör alfa

HNF4A: Hepatosit nükleer faktör 4 a

CDH-1: Cadherin-1 geni

LAMB1: Laminin subunit beta 1

IFN-gama: İnterferon gama

Th1: Yardımcı T hücresi-1

TL1A: Tümör nekroz faktör benzeri 1A

T-bet: T-box transkripsiyon faktörü

STAT4: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü-4

Th17/IL-23: Yardımcı t hücresi / interlökin-23

CDAİ: Crohn hastalık aktivite indexi

ASCA: Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antikorları

pANCA: Perinükleer Antinötrofilik Sitoplazmik Antikorlar

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

USG: Ultrasonografi

IOIBD: Uluslararası inflamatuvar barsak hastalığı çalışmaları örgütü

STRIDE-II: İnflamatuvar barsak hastalığında terapötik hedeflerin seçilmesi

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

IgG: İmmunglobulin G

HLA-B27: İnsan lökosit antijeni B-27

EN: Eritema nodosum

PG: Pyoderma gangrenosum

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilimdalı'nda takip edilen inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) tanılı hastalarda ekstraintestinal manifestasyonların (EİM) sıklığını retrospektif olarak incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, tek merkezli retrospektif bir tasarımla gerçekleştirilmiştir. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilimdalı'nda takip edilen ve İBH tanısı doğrulanmış toplam 1031 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Katılım şartları, hastaların 18 yaşından büyük ve gastroenteroloji poliklinikte 5'ten fazla ziyaret takibinin olmasıdır. Hastaların demografik bilgileri, hastalık alt tipleri, tanı yaşları, operasyon geçmipleri, endoskopik tutulumları, ilaç kullanım durumları ve EİM türleri detaylı olarak incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların 677'si ülseratif kolit (ÜK), 354'ü crohn hastalığı tanısı alınmıştır. Crohn hastalarında EİM sıklığı ÜK hastalarına göre daha yüksektir. Kadın hastalarda EİM görülme oranı erkeklere göre daha fazladır. Sigara kullananlarda EİM sıklığı, kullanmayanlara göre daha yüksektir.

Kadın hastalarda üveit görülme sıklığı (%2,6), erkeklere göre (%2,0) daha yüksektir. Periferik artrit, crohn hastalarında (%18,1), ÜK hastalarına (%8,7) göre daha yüksektir. Eritema nodosum, crohn hastalarında (%2,5), ÜK hastalarına (%0,6) göre daha yüksektir.

Sonuç: Bu çalışma, İBH tanılı hastalarda EİM sıklığı ve risk faktörlerini değerlendirmiştir. Crohn hastalarında EİM sıklığı, ÜK hastalarına göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Kadın cinsiyette EİM riski artmıştır. Sigara ve alkol kullanımında EİM sıklığı artmış olarak bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Crohn hastalarında periferik artrit, aksiyel artrit ve oral aft gibi EİM'ler daha sık görülmüştür. Bulgular, İBH'de EİM sıklığını etkileyen faktörlerin anlaşılmasında önemli ipuçları sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar barsak hastalıkları, ülseratif kolit, crohn hastalığı (CH), extraintestinal manifestasyonlar

SUMMARY

A Retrospective Study Of The Frequency Of Extraintestinal Involvement In Patients With Inflammatory Bowel Disease

Aims: The aim of this study was to retrospectively investigate the frequency of extraintestinal involvement in patients with inflammatory bowel disease followed up in the Gastroenterology Department of Bursa Uludag University Faculty of Medicine Hospital.

Materials and Methods: This study was conducted with a single-center retrospective design. A total of 1031 patients with a confirmed diagnosis of IBD who were followed up in the Gastroenterology Department of Bursa Uludag University Faculty of Medicine Hospital were included in the study. Inclusion criteria were that the patients were older than 18 years and had more than 5 visits in the gastroenterology outpatient clinic. Demographic information, disease subtypes, age at diagnosis, operative history, endoscopic involvement, medication use and types of ECM were analyzed in detail.

Results: Ulcerative colitis was diagnosed in 677 patients and crohn's disease in 354 patients. The prevalence of EIM was higher in crohn's disease patients compared to UC patients. The incidence of EIM was higher in female patients than in male patients. The frequency of EIM was higher in smokers compared to non-smokers.

The incidence of uveitis was higher in female patients (2.6%) than in male patients (2.0%). Peripheral arthritis was higher in crohn's patients (18.1%) than in UC patients (8.7%). Erythema nodosum was higher in crohn's patients (2.5%) than in UC patients (0.6%).

Conclusion: This study assessed the frequency of extra-intestinal manifestations (EIMs) and risk factors in patients with inflammatory bowel

disease (IBD). The frequency of EIMs was found to be significantly higher in patients with crohn's disease compared to those with ulcerative colitis (UC). The risk of EIMs was higher in female patients. Although an increased frequency of EIMs was observed in individuals who smoked or consumed alcohol, no statistically significant relationship was found. Peripheral arthritis, axial arthritis, and oral aphthae were more commonly observed as EIMs in patients with crohn's disease. The findings provide important insights into the factors influencing the frequency of EIMs in IBD.

Key words: Inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, crohn's disease, extraintestinal manifestations



1.GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalıkları, gastrointestinal sistemde ataklarla seyreden ve fizyopatolojisinde otoimmün sistemin rol oynadığı sistemik hastalıklar grubudur. İBH temel olarak iki alt grup altında incelenir: Ülseratif kolit ve crohn hastalığı. Bu iki kategoriye tam olarak uymayan yaklaşık %10 hasta grubu ise indeterminate kolit (İK) olarak adlandırılır (1).

Son yıllarda sıklığı giderek artan İBH'nin patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da mikrobiyal faktörler, genetik yatkınlık, çevresel etkenler ve bağışıklık sisteminin etkili olduğu multifaktöriyel bir süreç olarak kabul edilmektedir.

Crohn hastalığı, en sık terminal ileum ve perianal bölgede olmak üzere, tüm gastrointestinal sistemi etkileyebilir. Barsak duvarında mukoza tabakasından serozaya kadar tam kat tutulum gösterir. Hastalığın tipik özelliği atlayıcı (segmental) tutulum paternidir (2).

Ülseratif kolit, crohn hastalığının aksine yalnızca kolon ve terminal ileumun (backwash ileit) mukozasında tutulum yapar. Tutulum difüz ve sürekli bir özellik gösterir (3).

İBH her yaş grubunda görülebilmekle birlikte en sık 2-3. ve 5-6. dekatlarda bimodal bir pike sahiptir (4).

Klinik bulgular arasında karın ağrısı, ishal ve kanlı dışkılama yer almaktadır. Ülseratif kolitte kanlı ishal daha sık görülürken, rektal tutulum nedeniyle tenezm gelişebilir. Crohn hastalığında ise abse, fistül ve striktür gibi komplikasyonlar yaygındır (1).

İBH tanılı hastalarda yalnızca gastrointestinal değil, çeşitli sistemlerde de tutulumlar görülebilir. Extraintestinal tutulumların görülme oranı %6,2 ile %46,6 arasında değişmektedir ve bu tutulumlar mortalite ve morbiditeyi artırabilmektedir (5).

Ele alınan extraintestinal bulgular arasında artralji, periferik ve aksiyal artrit, oral aft, üveit, sklerit, eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit ve tromboembolizm yer almaktadır. Hastaların klinik şikayetleri, hekim tarafından yapılan fizik muayene ve görüntüleme bulguları referans alınarak kapsamlı bir değerlendirme yapıldı. Çalışmanın bulguları, İBH tanılı hastaların izlem ve tedavi süreçlerine yönelik önemli ipuçları sunmaktadır (6).

Kas ve iskelet sistemi tutulumu İBH'de en sık görülen extraintestinal tutulumlar arasında yer alır. Artralji, toplumda sık görülmekle birlikte İBH tanılı hastalarda da yaygın bir şikayettir. Periferik veya aksiyal artrit, inflamasyonun beş temel bileşeni (ısı artışı, hareket kısıtlılığı, şişlik, kızarıklık, ağrı) mevcut olduğu durumlarda değerlendirilir (6).

Cilt tutulumu olarak en sık pyoderma gangrenosum ve eritema nodosum ile karşılaşılır. İBH tanılı hastaların yaklaşık %0,5-2,6'sında görülen pyoderma gangrenosum, genellikle bacakların ekstansör yüzünde travmayla tetiklenen, kenarları eritemli, papül veya püstül şeklinde başlayan, nekrotik ülserlere dönüşen lezyonlardır (7). Eritema nodosum ise genellikle bacak ekstansör yüzünde, 1-2 cm çapında, subkutan nodüller olarak ortaya çıkar. Behçet, sarkoidoz ve tüberküloz gibi hastalıklarla da ilişkili olabilmektedir.

Hepatobiliyer sistemde ise primer sklerozan kolanjit ve otoimmün hepatit sık görülen tutulumlar arasındadır. Primer sklerozan kolanjit ERCP, MRCP veya karaciğer biyopsisi ile tanı alabilir. Otoimmün hepatit karaciğer biyopsisi ile teşhis edilebilmektedir. Karaciğer hasarı ile ortaya çıkan yüksek karaciğer enzimleri ve bilirubin değerleriyle sarılık ve kaşıntıya yol açabilir (8).

Göz tutulumları arasında üveit, sklerit ve episklerit yer alır. Gözde ağrı, kızarıklık gibi belirtilerle başvuran hastalar bu tutulumlar açısından değerlendirilmelidir. Hastanın herhangi bir şikayeti olmasa bile göz muayenesinin tanı anında yapılması önerilir (9).

Venöz tromboemboli de İBH tanılı hastalarda görülebilen extraintestinal bulgular arasında yer alır. Atak sırasında artan tromboz riski nedeniyle antikoagölasyon tedavisi önem arz etmektedir (9).

Bu retrospektif çalışmada, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilimdalı'nda takip edilen, 18 yaş üstü İBH tanılı ve en az beş vizitte izlenen hastalarda extraintestinal tutulumların sıklığını inceledik. Ayrıca hastalık alt tipi, yaş, cinsiyet, komorbidite, sigara, alkol ve kullanılan tedavi seçenekleri gibi faktörlerin bu tutulumlar üzerindeki etkisini değerlendirdik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

İnflamatuvar barsak hastalığı, gastrointestinal sistemde tam olarak belirlenemeyen bir etyolojiye bağlı olarak artmış inflamatuvar yanıt sonucunda gelişen, barsak duvarında hasara yol açan ve genellikle karın ağrısı ile ishal atakları şeklinde ortaya çıkan bir hastalık grubudur (10).

Gastrointestinal sistemde tutulum yeri ve derinliğine göre inflamatuvar barsak hastalıkları, ülseratif kolit ve crohn hastalığı olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Ancak, hastaların %5-15'inde bu ayırım kesin olarak yapılamadığından, bu durum indetermine kolit olarak sınıflandırılır (11,12).

2.2.Epidemiyoloji

İnflamatuvar barsak hastalıkları, tüm dünyada artan prevalansıya dikkat çeken kronik bir hastalık grubudur. Hem çevresel hem de genetik risk faktörleri, farklı coğrafi bölgeler arasında prevalans sıklığının değişiklik göstermesine neden olmaktadır (12). Epidemiyolojik verilere göre, dünya genelinde İBH ile etkilenen kişi sayısı 1990 yılında 3,7 milyon iken 2017 yılında bu sayı 6,8 milyona ulaşmıştır (13).

Türkiye'deki durum incelendiğinde, 2006 yılında yapılan çalışmalarda ülseratif kolit insidansı 2,6/100.000, crohn hastalığı insidansı ise 1,4/100.000 olarak bildirilmiştir (14). Daha güncel bir veri olarak, 2019 yılında Buran ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, ÜK insidansının 3,67/100.000, CH insidansının ise 7,34/100.000 olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, ÜK'nin prevalansı 17,6/100.000, CH'nin prevalansı ise 16/100.000 olarak rapor edilmiştir (14).

Dünya genelinde İBH insidansı ve prevalansı, özellikle sanayileşmenin ön planda olduğu Kuzey Amerika ve Avrupa gibi bölgelerde belirgin şekilde yüksektir (15). Bu durum, İBH'nin geleneksel olarak "Batı dünyasının hastalığı"

olarak kabul edilmesine neden olmuştur. Ancak, Asya ülkelerinde son yıllarda artan sıklık, bu algıyı değiştirmektedir (16). Epidemiyolojik verilere göre, Kuzey Amerika'da 21. yüzyılda İBH prevalansı %0,3'e ulaşmış olup, önümüzdeki 10 yıl içinde bu oranın %0,6'yı geçebileceği ve yaklaşık 2,2 milyon kişinin İBH'den etkileneceği tahmin edilmektedir (17,18). Kuzey Avrupa'da ise nüfusun %0,3'ü, yani yaklaşık 2,5 milyon kişinin İBH tanısı aldığı öngörülmektedir (18).

İnsidans açısından değerlendirildiğinde, ABD'de Minnesota'da yapılan bir çalışmada, 1970 ile 2000 yılları arasında crohn hastalığı insidansının 100.000 kişide 8,7'den 10,7'ye, ülseratif kolit insidansının ise 10,7'den 12,2'ye yükseldiği gösterilmiştir (12). Ontario'da 1999 ile 2008 yılları arasındaki veriler karşılaştırıldığında ise, CH insidansı 9,6'dan 12,1'e, ÜK insidansı ise 10,7'den 12,1'e çıkmıştır.

Asya ülkelerinde, İBH prevalansı batı ülkelerine kıyasla daha düşük olsa da insidansın giderek arttığı gözlemlenmiştir. Güney Kore'de, 1997 ile 2005 yılları arasında yapılan bir çalışmada, ÜK prevalansı 100.000 kişide 7,6'dan 30,9'a çıkarak yaklaşık dört kat artmıştır (19). Benzer şekilde, Tayvan'da 2001 ile 2015 yılları arasında ÜK prevalansının 100.000 kişide 3,9'dan 12,8'e yükseldiği tespit edilmiştir (4). Bu artışın temel nedenleri arasında sanayileşme, batı tarzı beslenme alışkanlıkları, hastalık farkındalığının artması ve tanı yöntemlerinin daha erişilebilir hale gelmesi yer almaktadır (20).

İBH'nin gelişiminde aile öyküsü önemli bir risk faktörüdür ve etnik ile ırksal gruplar arasında insidans farklılıkları görülmektedir. Her ne kadar İBH tüm etnik ve ırksal gruplarda gözlemlense de beyaz ırk ve Kuzey Avrupalı Yahudiler (Ashkenazi Yahudileri) en yüksek insidans oranına sahiptir (21,22).

İBH, her yaşta tanı alabilen bir hastalıktır. Hem ÜK hem de CH, genellikle 20-30 yaş ve 60-79 yaş aralıklarında pik yaparak bimodal bir yaş dağılımı gösterir (23). Ancak, Asya ülkelerinde yapılan çalışmalarda ÜK'de bu bimodal dağılım görülmezken, CH için 20-24 ve 40-44 yaş aralıklarında pik yaptığı belirtilmiştir. Son zamanlarda artan insidansla birlikte bu ülkelerde daha fazla epidemiyolojik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (23).

Avrupa ve Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalar, K insidansının cinsiyet bağımsız olduğunu göstermektedir (24). CH insidansı açısından bazı çalışmalarda kadın cinsiyetin baskın olduğu belirtilse de cinsiyetin etkili olmadığına dair bulgular da mevcuttur. Artan insidans oranları nedeniyle, özellikle Asya lkelerinde daha fazla epidemiyolojik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (25).

2.3.Patoloji

Ülseratif Kolit, rektumdan başlayarak kolon mukozasında bitişik ve simetrik bir inflamasyon ile karakterize bir hastalıktır. Erken dönemde lamina propriada düzensizlik, kriptit ve kript absesi gibi bulgular izlenebilir. Bunun yanı sıra paneth hücre metaplazisi gibi epitel hücre anormallikleri de görülebilir. Lamina propriada eozinofiller ve bazal lenfoid agregatların varlığı, spesifik olmamakla birlikte K için anlamlı ipuçları sunar (26).

Hastalığa bağlı inflamasyon, genellikle mukoza ve submukoza ile sınırlıdır. Bunun sonucunda kolonda granüler, hiperemik ve ödemli bir görünüm ortaya çıkar. Hastalık atakları sonrasında, epitelin rejenerasyonuna bağlı olarak psdopolipler gelişebilir. Hastalık ilerledikçe kolon mukozası sertleşir ve haustrasyon kaybıyla birlikte oluşan görüntü "kurşun boru" olarak adlandırılır (27).

Crohn hastalığı, gastrointestinal sistemde ağızdan anüse kadar herhangi bir bölgeyi tutabilen, asimetrik ve atlayıcı (skip lezyon) karaktere sahip bir inflamatuvar hastalıktır. Transmural tutulum nedeniyle hastalık, fistül veya stenoz gibi komplikasyonlarla seyredebilir. Terminal ileum, %40 oranında tutulumu ile en sık etkilenen segmenttir. Ayrıca, hastaların %25'inde kolon tutulumu, %30'unda ince barsak ve kolon birlikte tutulumu, %5'inde ise st gastrointestinal sistem tutulumu gözlenir (28).

Erken dönemde kriptit ve kript absesi gibi histopatolojik bulgular izlenebilir. İlerleyen dönemlerde ise nonkazeifiye granülomlar, crohn hastalığının en önemli histopatolojik bulgusu olarak karşımıza çıkar. Daha çok submukozada yerleşen bu granülomlar, hastaların %5-25'inde görülmektedir.

Ancak, bu granülomlar crohn hastalığına özgü değildir ve tüberküloz veya sarkoidoz gibi farklı tablolarda da ortaya çıkabilir (29).

Crohn hastalığına özgü diğer karakteristik bulgular arasında lineer ve serpiginöz ülserler yer alır. Birkaç santimetre uzunluğunda olabilen bu ülserler, mukozada "arnavut kaldırımı" veya "parke taşı" görünümü olarak adlandırılan bir doku yapısına neden olur. Tıpkı  K'de olduğu gibi, bu bulgular crohn hastalığı için spesifik olmamakla birlikte tanıya yardımcıdır (2).

Bu iki hastalık, histopatolojik ve klinik özellikleriyle birbirinden ayrılırken, bazı ortak bulgular da gösterebilir. Dolayısıyla, kesin tanı için detaylı bir klinik, endoskopik ve histopatolojik değerlendirme gereklidir.

2.4.Etyoloji

 nflamatuvar barsak hastalıkları, tam olarak anlaşılmamış olsa da multifaktöriyel bir patogeneze sonucu gelişmektedir. Genetik yatkınlık, bağışıklık sistemi disregülasyonu, barsak mikrobiyotası ve çeşitli çevresel faktörler, İBH'nin patogenezinde etkili olduğu kanıtlanmış temel etmenlerdir.

2.4.1.Genetik Faktörler

İBH tanısı alan hastalarda aile öyküsü önemli bir yer tutmaktadır. Yakın akrabalar arasında %20-33 oranında ailevi geçiş görülmektedir (30). Bu vakaların yaklaşık %20'sinde hastalığın alt tipleri arasında uyumsuzluk bulunmaktadır. Crohn hastalığında, tek yumurta ikizlerinde %50 oranında, kardeşlerde ise %5-10 oranında aile öyküsü görülmektedir. Ülseratif kolit için de benzer oranlar tespit edilmiştir. Bu ailevi yatkınlık, genetik çalışmaların ilerlemesi açısından kritik bir öneme sahiptir.

Genom çapında ilişkilendirme  alışmaları (GWAS), İBH ile ilişkili 200'den fazla gen lokusu belirlemiştir. Bu genlerin bazıları, hastalığın şiddeti ile bağlantılıdır. İncelenen genlerin işlevleri, gastrointestinal sistemde epitel bariyer fonksiyonu, doğal ve adaptif bağışıklık, hücre g    ve otofaji gibi mekanizmalarla gastrointestinal dengeyi koruma süreçlerinde rol oynadıklarını göstermektedir (31).

16. kromozom üzerinde yer alan NOD2 geni, Crohn hastalığı ile ilişkilendirilen ilk gen olarak tanımlanmıştır. Crohn hastalarının %30'unda bu gende mutasyon görülmektedir. Bu gen intestinal epitel paneth hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajlarda eksprese edilir. NOD2 geninin aktivasyonu, nükleer faktör kappa beta (NF-kB) üzerinden birçok proinflamatuvar sitokin yolunu düzenler. NOD2 geninde meydana gelen mutasyonlar, artan NF-kB aktivasyonu aracılığıyla crohn hastalığı patogenezinde rol oynar (31).

Bunun yanında ATG16L1 ve IRGM genleri de crohn hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. TLR-4 polimorfizmleri ise hem ÜK hem de crohn hastalığı için risk faktörüdür. Ülseratif kolit için yüksek risk taşıyan bir diğer gen ise ADCY7 mutasyonudur. Bu gen, hematopoetik hücrelerde eksprese edilmekte ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Mutasyona uğradığında, aşırı inflamatuvar aktiviteye neden olabilir (32).

2.4.2.Mikrobiyata

Barsak mikrobiyotası %99'unu Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria ve Actinobacteria ailelerinin oluşturduğu, 1000'den fazla mikroorganizmayı içeren karmaşık bir ekosistemdir (31).

Normal koşullarda bağırsak mikrobiyotası, immün sistem tarafından tolere edilir ve kommensal bir yaşam döngüsü sürdürür. Ancak beslenme alışkanlıkları, probiyotik ve prebiyotik kullanımı, antibiyotikler ve çevresel faktörler mikrobiyota dengesini etkileyebilir. Bu değişiklikler, barsakta anormal bağışıklık yanıtlarını tetikleyerek İBH gelişimine katkıda bulunabilir (31). Barsak mukozasında homeostazın bozulması, patojen ilişkili moleküler patern reseptörü (PAMPR) aracılığıyla NF-kB aktivasyonunu tetikler. Bu süreç, barsak mukozasında inflamasyonun artmasına ve İBH'nin klinik belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur. Böylece, barsak mikrobiyotasındaki bozukluklar, İBH'nin patogenezinde hem başlatıcı hem de sürdürücü bir rol oynar (1).

2.4.3.Çevresel Faktörler

Son dönemlerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, çevresel faktörlerin İBH patogenezindeki önemini vurgulamaktadır. Meyve ve sebze tüketiminin

crohn hastalığı riskini azalttığı, buna karşılık yağ ve şeker açısından zengin beslenmenin crohn hastalığını kötüleştirebileceği gösterilmiştir (31).

Sigaranın bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri iki hastalık arasında farklılık göstermektedir. Sigara, crohn hastalığını kötüleştirirken, ülseratif kolit için koruyucu bir etki sağlamaktadır (31).

2.4.4.İmmünolojik Faktörler

Gastrointestinal sistemde, 1000'den fazla mikroorganizma kommensal bir yaşam sürdürmektedir. Bu mikroorganizmalar ile bağışıklık sistemi arasında sağlanan denge, gastrointestinal homeostaz için kritik bir öneme sahiptir. Doğal ve edinilmiş bağışıklık sistemindeki anormal yanıtlar İBH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.

Doğal bağışıklık; epitel bariyeri, mide asidinin sağladığı asidik pH, doğal bağışıklık hücreleri (nötrofiller, makrofajlar, dendritik hücreler, doğal katil hücreleri vb.) ve sitokinler ile sağlanır. Edinsel bağışıklık ise B ve T hücrelerinden ve bu hücrelerin patojene karşı oluşturduğu spesifik yanıtlardan oluşur (31).

Genom çapında yapılan çalışmalar HNF4A, CDH-1 ve LAMB1 genlerini epitel bariyer ile ilişkili olarak tanımlamıştır. Bu genlerdeki mutasyonlar veya TNF-alfa ve IFN-gama gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışı, epitel bariyerinin geçirgenliğini artırarak inflamasyona yol açmaktadır. Artmış geçirgenlik sonucu oluşan elektrolit dengesizlikleri ile diyareye sebep olabilir (31).

Dendritik hücreler, hemopoetik kök hücrelerden kaynaklanan ve antijen sunma özelliğiyle hem doğal hem de edinsel bağışıklık yanıtını düzenleyen lökositlerdir. Anormal dendritik hücre fonksiyonu, artan Th1 yanıtı ve yükselmiş IL-23 düzeyleri ile bağırsak iltihabının patogenezinde rol oynar (31).

TNF ve TNF ilişkili sitokinlerin (ör. TL1A) uyarılmasıyla üç ana yol aktive olur:

1. Apoptoz,
2. Hücre farklılaşması ve çoğalması,

3. Nükleer faktör kappa beta aktivasyonu.

TNF, birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi İBH patogenezinde de önemli bir yere sahiptir. TNF düzeylerinin crohn hastalığının aktivitesi ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. TNF'nin Th1, Th2 ve Th17 yanıtlarının aktivasyonuna, ayrıca IL-12, IL-4 ve IL-23 üretimine katkıda bulunarak İBH patogenezinin etkilediği tespit edilmiştir (31).

Lamina propriada yerleşen Th1 hücrelerinin ürettiği IFN-gama, IL-12R beta 2, T-bet ve STAT4 ekspresyonunun crohn hastalığında kolit gelişimine neden olduğu belirtilmiştir. Ayrıca Th17/IL-23 eksenini, şiddetli bağırsak inflamasyonu ile kolit oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır (31).

2.5. Klinik Bulgular

Gastrointestinal sistemde tekrarlayan inflamasyon ataklarıyla seyreden inflamatuvar barsak hastalıkları, alt tip, tutulum bölgesi ve hastalığın karakterine bağlı olarak değişen bir semptomatolojiye sahiptir.

2.5.1. Ülseratif Kolit

Rektumdan başlayarak tüm kolon boyunca atlamasız bir tutulum gösterebilen ÜK'nin temel klinik belirtileri karın ağrısı ve kanlı ishaldir. Bu belirtiler genellikle yavaş bir başlangıç gösterirken, bazı hastalar fulminan kanlı diyare atağıyla başvurabilir. Hastalığın rektumdan başlaması nedeniyle hastalarda sürekli defekasyon hissi, rektal ağrı ve mukuslu dışkılama görülebilir. Ayrıca ateş, kilo kaybı ve karın alt kadrantlarda ağrı sıkça rastlanan belirtiler arasındadır (18).

Kolon tutulumunun yaygınlığına göre aşağıdaki sınıflandırma yapılır (16):

- Proktit: Tutulum sadece rektum ile sınırlıdır.
- Distal kolit: Orta sigmoid kolon tutulumu vardır.
- Sol kolit: Splenik fleksuraya kadar tutulum söz konusudur.
- Genişletilmiş sol taraflı ülseratif kolit: Transvers kolon da tutuluma dahildir.

- Pankolit: Tüm kolon tutulumu görülür.

Pankolit hastalarının %10-20'sinde, terminal ileumun son 1-2 cm'lik kısmını etkileyen backwash ileit gelişebilir (33).

Hastalığın şiddetini belirlemek için kullanılan çeşitli aktivite indeksleri bulunmaktadır (33) :

1. Mayo Skoru

- **Parametreler:** Dışkılama sıklığı, rektal kanama, endoskopik bulgular ve hekim değerlendirmesi.
- **Sınıflandırma:**
 - Mayo skoru ≤ 2 : Remisyon
 - Mayo skoru 3-5: Hafif hastalık
 - Mayo skoru 6-10: Orta şiddetli hastalık
 - Mayo skoru ≥ 7 : Şiddetli hastalık

2. Truelove-Witts Skoru

- **Parametreler:** Dışkılama sayısı ve kan sıklığı, ateş, kalp tepe atımı, hemoglobin, sedimentasyon, radyografi bulguları, batin muayenesi.
- **Sınıflandırma:**
 - Günde 4'ten az dışkılama, ateş ve taşikardi olmaması, normal sedimentasyon: Hafif olgular.
 - Günde 4-10 dışkılama, hafif ateş ve taşikardi: Orta şiddetli olgular.
 - Günde 10'dan fazla dışkılama, ateş, taşikardi, anemi ve 30 mm/h üzerinde sedimentasyon: Şiddetli olgular.

Ülseratif kolitli hastaların %54'ü hastalığın ilk atağında hafif, %27'si orta, %19'u ise şiddetli bulgularla prezente olmaktadır.

2.5.2.Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı, en sık terminal ileum ve kolonu etkilemekle birlikte, tüm gastrointestinal traktusu tutabilen bir inflamatuvar barsak hastalığıdır.

Hastalığın lokalizasyonu kadar davranış biçimi de klinik tablo üzerinde belirleyicidir.

Montreal sınıflandırması, crohn hastalığını fenotipine göre aşağıdaki şekilde kategorize eder (34) :

1. Tanı yaşı:

- <16 yaş
- 17-40 yaş
- 40 yaş

2. Hastalığın yeri:

- İleal
- Kolon
- İleokolik
- İzole üst gastrointestinal traktus

3. Hastalığın davranışı:

- Striktürleşmeyen/penetran olmayan
- Striktürleşen (darlık oluşturan)
- Penetran (komşu organlara yayılan)
- Perianal tutulum

Crohn hastalığında ishal ve karın ağrısı en sık görülen semptomlardır. Bunun yanı sıra:

- Yorgunluk, kilo kaybı ve ateş,
- Anemi,
- Fistül, perianal apse veya fissür,
- Stenozan tipte bulantı ve kusma,
- Penetran tipte fistüller ve abseler sıkça rastlanan klinik bulgulardır.

Stenozan Tip: Stenoza bağlı bulantı ve kusma görülebılır. Bununla birlikte fizik muayenede hiperaktif bağırsak sesleri duyulabilir.

Penetran Tip: Penetrasyon sonucu oluşan fistüller ile karakterizedir.

- Enteroenterik fistüller: Palpabl bir kitle oluşabilir.
- Enterovezikal fistüller: İdrarda gaita görülmese, pnömotüri ve sık idrara çıkma belirtileriyle karakterizedir.
- Perianal fistüller: Anal bölgede ağrı, akıntı ve perirektal apse şeklinde kendini gösterebilir.

Hastaların yaklaşık yarısında ilerleyen dönemlerde fistül veya darlık gelişir (27).

Hastalık aktivitesini ölçmek ve sınıflandırmak için kullanılan çeşitli indeksler bulunmaktadır:

1. Crohn Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI)

- 1970'lerde geliştirilen bu indeks, klinik ve laboratuvar verilerinden oluşan 8 parametreyi değerlendirir (29) :

1. Sulu veya yumuşak dışkılama sıklığı,
2. Karın ağrısı şiddeti,
3. Genel iyilik hali,
4. Komplikasyon varlığı,
5. Diyare nedeniyle ilaç kullanım gereksinimi,
6. Abdominal kitle varlığı,
7. Kilo değişimi,
8. Hematokrit değeri.

Değerlendirme:

- **CDAI <150:** Asemptomatik remisyon (spontan veya tedavi sonrası remisyon).

- **CDAI 150-220:** Hafif-orta şiddetli crohn hastalığı (ayaktan tedavi tolere edilir, sistemik semptomlar beklenmez).
- **CDAI 220-450:** Orta şiddetli crohn hastalığı (ateş, kilo kaybı, karın ağrısı, anemi gibi sistemik semptomlar eşlik eder).
- **CDAI >450:** Şiddetli-fulminan crohn hastalığı (steroid veya biyolojik tedaviye direnç, ateş, taşikardi, peritonit, intestinal obstrüksiyon).

2. Harvey-Bradshaw İndeksi

- 1980'lerde geliştirilen bu indeks sadece klinik parametreleri içerir ve hastanın genel iyilik hali, karın ağrısı, abdominal kitle varlığı ve komplikasyonları değerlendiren basit bir puanlama sistemidir (29).
- Harvey-Bradshaw indeksi <5: Remisyon.
- Harvey-Bradshaw indeksi 5-7: Hafif hastalık.
- Harvey-Bradshaw indeksi 8-16: Orta şiddetli hastalık.
- Harvey-Bradshaw indeksi >17: Şiddetli hastalık.

2.6.Tanı Yöntemleri

İnflamatuvar barsak hastalıklarının tanısında, çeşitli klinik, laboratuvar, endoskopik ve radyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Tanı süreci, hastalığın belirti ve semptomlarına göre bireyselleştirilir ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Doğru tanı koymak, uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve komplikasyonların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Tanı yöntemleri, hastalığın şiddetini ve yaygınlığını değerlendirmeyi, hastalığın crohn hastalığı veya ülseratif kolit gibi alt tiplerini ayırt etmeyi ve olası komplikasyonları belirlemeyi amaçlar. Tanı yöntemleri genellikle aşağıdaki ana başlıklar altında değerlendirilir:

2.6.1.Endoskopi

Endoskopik görüntüleme, inflamatuvar barsak hastalıklarının tanısında altın standart olmaya devam etmektedir. Bu yöntem hem hastalığa ait

makroskopik bulguları hem de histolojik değerlendirme için biyopsi alma imkanı sunar.

Crohn hastalığı, genellikle atlamalı tutulum gösteren bir hastalıktır. Endoskopik incelemede, aftöz erozyonlar ve arnavut taşı görünümü gibi karakteristik bulgular gözlemlenebilir. Ayrıca, rektum tutulumu olmadan kolon tutulumu olması crohn hastalığına özgü bir bulgu olabilir. Hastalık, fistüller ve darlıklar gibi komplikasyonları da beraberinde getirebilir ve bunlar endoskopik inceleme ile değerlendirilebilir (27).

Endoskopisinde İBH için anlamlı bir patoloji saptanmamış olan ancak yüksek risk taşıyan hastalarda kapsül endoskopi tercih edilebilir. Fakat striktürü olan hastalarda bu yöntem teknik olarak uygun değildir (2).

Ülseratif kolit, anal girişten başlayıp distaldan proksimale doğru ilerleyen kesintisiz bir inflamasyon ile karakterizedir. ÜK'de atlamasız bir tutulum gösterildiği için arada sağlam mukoza alanları bulunmaz.

Endoskopik bulgular arasında ödem, eritem, damarsal yapının kaybı, mukozal granülarite, frajil ülserler, psödopolipler ve haustrasyon kaybı yer alır. Bu bulgular, hastalığın şiddeti ve yaygınlığı hakkında bilgi verir ve tanıyı destekler (33).

2.6.2.Seroloji

ASCA (anti-saccharomyces cerevisiae antikorları), crohn hastalığı tanısında en yaygın kullanılan serolojik belirteçlerden biridir. ASCA pozitifliği, crohn hastalarında %60-70 oranında görülürken, ülseratif kolit hastalarında bu oran %10-15 civarındadır. İBH dışı kolitli hastalarda ise ASCA pozitifliği çok daha nadir olup, %5'ten az bir oranda tespit edilmektedir.

pANCA (perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikorlar), crohn hastalığının %10-15'inde, ülseratif kolit hastalarının ise %60-70'inde pozitif bulunur. İBH dışı kolit vakalarında ise pANCA pozitifliği %5'ten az oranda gözlemlenir. Ayrıca, pANCA pozitifliği gösteren crohn hastaları, klinik olarak ÜK hastalarına benzer özellikler sergileyebilir (34).

Bu antikorlar genellikle İBH'nin tanısında yönlendirici olarak kullanılsa da hastalık alt tipi konusunda sınırlı bir yarar sağlamaktadır. Bu nedenle, şu anda genetik veya serolojik testler İBH tanısında rutin olarak önerilmemektedir. Klinik pratikte, bu testler genellikle hastalığın klinik özelliklerine göre destekleyici bilgiler sunmaktadır (2).

2.6.3.Fekal Kalprotektin

Kalprotektin, nötrofillerdeki sitozolik proteinin %60'ını oluşturan kalsiyum içeren bir antimikrobiyal protein kompleksidir.

Fekal kalprotektin barsak inflamasyonu açısından anlamlı olup 50 µg/g üzerinde olması aktif hastalık olarak değerlendirilir.

Hastalık aktivitesini, tedavi yanıtını, nüksü göstermede anlamlı olduğu bilinmektedir (2).

Mikroskobik kolit, aktif çölyak, alerjik kolit, enfeksiyöz kolit, nonsteroid antiinflamatuvar ajan kullanımında da artabileceği unutulmamalıdır.

2.6.4.Kesitsel Görüntüleme

Kesitsel görüntüleme yöntemleri olan USG, BT enterografi, MR enterografi genellikle hastalık yaygınlığı ve komplikasyon tanısında kullanılır. BT kullanımı radyasyon maruziyeti ve kontrast ajan kullanımı nedeniyle kısıtlıdır. BT enterografi ile CH tanısı için %80 sensitiviteye sahipken fistül ve stenoz gibi hastalık karakteri tespitinde de etkili olabilmektedir.

Pelvik MRG perianal fistül, perianal abse gibi komplikasyonların tanısında tercih edilmektedir.

Batın USG de bağırsak duvarında görülen 3 mm'den fazla kalınlaşma crohn tanısında anlamlıdır (2).

2.7.Ayırıcı Tanı

İBH ayırıcı tanısı, benzer endoskopik, radyografik ve histolojik özellikler nedeniyle bazı hastalarda hala zorluk oluşturmaktadır. Segmental hastalık dağılımı, transmural inflamasyon ve kazeifiye olmayan epitelooid granülomlar,

crohn hastalığının ayırt edici özellikleri olarak kabul edilse de bazen kesin tanı koymak için yeterli olmayabilir.

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, CH'nin Behçet hastalığı, barsak lenfoması ve barsak tüberkülozu gibi diğer barsak hastalıklarından ayırt edilmesi büyük bir zorluktur. Behçet hastalığı, CH'den farklı olmakla birlikte, çoğunlukla soliter ülserler ve ekstraintestinal manifestasyonlarla karakterize bağırsak iltihabına yol açabilir. Ancak, tekrarlayan oral ve genital ülserler Behçet hastalığı şüphesini artırır ve paterji testi pozitif olduğunda Behçet hastalığı tanısını destekler. Behçet hastalığında, diğer vaskülitik lezyonlarla birlikte üveit ve deri tutulumunun sık görüldüğü de unutulmamalıdır (2).

Enfeksiyöz hastalıkların yanı sıra, iskemik kolit de CH'nin ayırıcı tanısı olarak düşünülmeli ve genellikle rektum sağlam kalırken mukozal ödem ve eritem ile kendini gösterir (2).

2.8.Tedavi

Tedavi rejimi, hastalığın alt tipi, tutulum yeri, yaygınlığı ve hastalık karakterine göre belirlenir. Cerrahi tedaviler ülseratif kolit tedavisinde küratif iken, crohn hastalığı tedavisinde komplikasyonları yönetmek için kullanılır ve her iki hastalık alt tipi için asıl tedavi medikal ajanlarla yapılır. Özellikle biyolojik ajanların kullanımının yaygınlaşmasıyla, tedavi ve komplikasyon yönetimi önemli bir ilerleme kaydetmiştir.

İBH tedavisinde kullanılan temel ilaçlar arasında kortikosteroidler, aminosalisilik asitler ve immünsüpresif ajanlar bulunmaktadır. Tedavi, remisyon induksiyonu ve idame tedavisi olarak iki ana başlık altında ele alınabilir.

2.8.1. Ülseratif Kolit

Tedavi yaklaşımları, hastalığın şiddeti ve yaygınlığına bağlı olarak remisyon indüksiyonu ve remisyon idamesi olarak ikiye ayrılır. Tedavi rejimlerinde 5-aminosalisilatlar, kortikosteroidler, immünmodülatörler ve

biyolojik ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle biyolojik tedavilerin gelişimi ile ÜK tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

2.8.1.1. Hafif- Orta Derecede Aktif Ülseratif Kolit Tedavisi

Hafif ve orta derecede aktif ülseratif kolit, genellikle ilk basamak tedavi ile kontrol altına alınabilir. Tedavi seçimi, hastalığın yaygınlığına, tutulum yerine ve hastanın bireysel durumuna göre şekillendirilir. Tedavide amaç, klinik ve endoskopik remisyon sağlamak ve uzun vadeli hastalık kontrolü için uygun idame tedavisini sürdürmektir (35).

2.8.1.1.1.Remisyon İndüksiyonu

Remisyon indüksiyonunda amaç, semptomları hafifletmek ve inflamasyonu azaltmaktır. Tedavi planı, hastalığın aktivite düzeyine ve lokalizasyonuna göre belirlenir.

- **5-Aminosalisilatlar:** Yapılan çalışmalarda hem klinik şikayetlerde azalma hem de endoskopik bulgularda düzelme sağladığı görülen 5-ASA preparatları için oral 2g/gün dozunda kullanım önerilmektedir. Distal kolit vakalarında ise topikal formda 1g/gün dozunda uygulanması etkili bulunmuştur. Oral ve topikal formların kombinasyonu, klinik yanıt oranını artırabilir (35).
- **Topikal steroidler:** Proktit ve distal kolitli hastalarda topikal steroidler, lokal inflamasyonu kontrol altına almak için kullanılabilir. Sistemik yan etkilerin düşük olması, bu tedavi yöntemini cazip kılmaktadır. Topikal 5-ASA tedavisinin topikal steroide üstün olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır (36).
- **İmmünmodülatörler:** Azatiopürin gibi immünmodülatör ajanlar, genellikle yavaş başlangıçlı etki süreleri nedeniyle indüksiyon tedavisinde tercih edilmez. Ancak, idame tedavisinin planlandığı hastalarda, indüksiyon tedavisiyle eş zamanlı olarak başlatılması önerilir (2).

2.8.1.1.2.Remisyon İdamesi

- **5-Aminosalisilatlar** remisyon indüksiyonu sonrasında 2g/gün dozunda idame tedavisi önerilir. Fakat distal koliti bulunan hastalarda oral 5-asa

preparatları yerine topikal 5-asa preparatları ile idame tedavisi önerilmektedir. Rektal lavman tedavisinde hasta uyumu da dikkate alınmalıdır (35).

- **İmmünmodölatörler** azatiopürin ile yapılan çalışmalarda steroid bağımlı ya da 5-aminosalisilatları tolere edemeyen hasta grubunda remisyon tedavisinde etkili oldukları gösterilmiştir. 65 yaş üstü hasta grubunda önerilmemektedir (35).

2.8.1.2.Orta ile Şiddetli Aktif Ülseratif Kolit Tedavisi

Orta ve şiddetli aktif ülseratif kolit, daha agresif tedavi yaklaşımları gerektirir. Bu hastalarda, hastaneye yatış ve multidisipliner bir tedavi planı gerekebilir.

2.8.1.2.1.Remisyon İndüksiyonu

Bu evrede tedavinin amacı, hastalığı kontrol altına almak ve semptomları hızla hafifletmektir. Tedavi, genellikle sistemik steroidler ve biyolojik ajanları içerir.

- Sistemik steroidler: Orta ve şiddetli aktif ÜK'de ayaktan takip edilen hastalarda oral, hastaneye yatışı yapılan hastalarda ise intravenöz steroid tedavisi önerilmektedir. Tedavi süresinin 3 aydan uzun olmaması gerektiği vurgulanmaktadır (35).
- Anti-TNF Alfa Antagonistleri: İnfliksımab, adalimumab ve golimumab, geleneksel tedavilere yanıt vermeyen hastalarda kullanılabilir. İnfliksımab, diğer anti-TNF alfa antagonistlerine göre daha üstün yanıt oranlarına sahiptir. Kombine tedavi stratejileri, yalnızca biyolojik ajan kullanımına kıyasla daha etkili bulunmuştur (35).
- Vedolizumab: Hem remisyon indüksiyonunda hem de idamesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Adalimumab ile karşılaştırıldığında üstün etkinlik göstermesi nedeniyle tercih edilmektedir (35).
- Tofacitinib: Bu oral ajan, TNF alfa antagonistlerine yanıt vermeyen hastalarda kullanılabilir. Ancak enfeksiyon ve tromboemboli riski nedeniyle dikkatli uygulanmalıdır.

- Ustekinumab: Bu biyolojik ajan hem remisyon indüksiyonu hem de idame tedavisinde önerilmektedir. Orta ve şiddetli aktif ÜK'nin yönetiminde etkili olduğu gösterilmiştir.

2.8.2. Crohn Hastalığı Tedavisi

2021'de Uluslararası İBH Çalışmaları Örgütü (IOIBD), inflamatuvar barsak hastalığı tedavisinde yeni hedefler belirlemek için STRIDE-II Girişimi güncellemeler getirdi. Bu hedefler, klinik, endoskopik ve transmural değerlendirmeleri, biyobelirteçleri ve yaşam kalitesini içerecek şekilde sınıflandırılıp ve acil, orta veya uzun vadeli olarak kategorize edildi (37).

Acil tedavi hedefleri arasında, hasta tarafından bildirilen sonuçlara göre karın ağrısı ve dışkı sıklığında %50 azalma yer almaktadır. Ara tedavi hedefleri olarak, klinik remisyon (karın ağrısı ≤ 1 , dışkı sıklığı ≤ 3) ve normalleşmiş C-reaktif protein (CRP) ve fekal kalprotektin seviyeleri referans alınmıştır. Uzun vadeli tedavi hedefleri ise endoskopik iyileşme ve normalleşmiş sağlıkla ilgili yaşam kalitesi olarak tanımlanmıştır.

Steroid tedavisi uzun yıllardır hafif -orta şiddetli crohn hastalığında tedavinin temel taşı olarak kullanılmaktadır. Hızlı başlayan etki ile indüksiyon tedavisinde kullanılmakla birlikte yan etki profili nedeniyle uzun süreli kullanımı önerilmektedir. Rektal tutulum saptanmaması durumunda rektal formu önerilmemektedir.

Mesalazin 1987 de FDA onayı almış olsa da indüksiyon ve idame tedavisinde etkinliği açısından yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Tiyopürinler yavaş başlayan etki nedeniyle indüksiyon tedavisinde tercih edilmezken remisyon indüksiyonu sonrası idame tedavisinde etkin rol oynamaktadır (2).

Biyolojik tedaviler, CH'yi tedavi etmede önemli bir adım olup hem remisyon indüksiyonunda hem de idame tedavisinde yüksek yanıt oranları sunmaktadır. Anti-TNF tedavileri (infliksimab, adalimumab ve certolizumab) son 20 yılda devrim yaratmış ve biyobenzerlerin piyasaya sürülmesiyle daha erişilebilir hale gelmiştir. Ustekinumab ve vedolizumab gibi daha yeni biyolojik ajanlar da etkili olup, orta-şiddetli CH tedavisinde onaylanmıştır (2).

Anti-TNF ajanları, yüksek riskli hastalarda ilk basamak tedavi olarak tercih edilirken, vedolizumab ve ustekinumab daha yavaş etki gösterse de özellikle yaşlı ve çoklu hastalığı olan hastalar için tercih edilebilir. Biyolojik ajanların güvenliği ve etkinliği, hastaların bireysel özelliklerine göre değişir.

Asya ülkelerinde ise, anti-TNF ajanlarının daha düşük kullanım oranları vardır, çünkü bu tedaviler genellikle daha pahalıdır ve sağlık sigortası geri ödemesi sınırlıdır. Son olarak, Th17 hücrelerinin İBH'deki rolü ve IL-17A inhibisyonunun etkinliği üzerine yapılan araştırmaların, tedavi için potansiyel yararları ve sınırlamaları tartışılmaktadır (2).

2.8.3.Cerrahi Tedaviler

Ülseratif kolit için küratif olan total kolektomi tıbbi tedaviye dirençli vakalarda tercih edilebilir. Crohn hastalığında ise fistül, abse, striktürler nedeniyle tercih edilmektedir. Toksik megakolon, perforasyon ya da tıbbi tedaviye yanıtız fulminan kolit vakalarında acil cerrahi endikasyonu mevcuttur.

2.9. Extraintestinal Bulgular

İBH tanılı hastalarda %6,2 ile %46,6 oranında bağırsak dışı tutulum gözlenir. Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da altta yatan genetik faktörler, mikrobiyata, bağışıklık sistem yanıtındaki değişiklikler etkili olarak görülmektedir (5).

Bu extraintestinal tutulumlar artan morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir. Bu sebeple hastalık prognozunda ve tedavi seçiminde önem oluşturmaktadır.

İBH'li hastaların %24'ü kadarında barsak semptomlarının başlangıcından önce bu extraintestinal bulgular ortaya çıkabilir.

Extraintestinal bulguların çoğunda İBH aktivitesi ile korelasyon mevcuttur. Fakat üveit veya ankilozan spondilite bu birliktelik görülmediği gibi eritema nodosum ve primer sklerozan kolanjit gibi hakkında yeterli verinin bulunmadığı extraintestinal tutulumlardan da bahsetmek mümkündür (38).

2.9.1.Venöz Tromboemboli

Cinsiyet ve hastalık alt tipi arasında fark görülmezsiz İBH tanılı hastalarda artan bir tromboembolik olay yükü mevcuttur. Parenteral beslenme, ileri yaş, oral kontraseptif kullanımı, altta yatan kalıtsal trombofili , santral venöz katater varlığı , şiddetli hastalık aktivitesi tromboembolik olay riskini arttırmaktadır (39).

Şiddetli atak tedavisinde ve herhangi bir nedenle hastane yatışında profilaktik antikoagülan tedavi önerilmektedir (40).

2.9.2.Kardiyovasküler Tutulum

İBH'de var olan uzun süreli inflamasyona sekonder geliştiği düşünülen serebrovasküler olaylar, iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği sıklığında artış gözlenmektedir (41). Kadın ve genç yaştaki hastalarda bu risk artmıştır. Ancak kardiyovasküler mortalite üzerinde anlamlı fark bulunmamıştır (42).

2.9.3.Pulmoner Tutulum

İBH tanılı hastalarda idiyopatik pulmoner fibrozis oranı topluma göre artmış olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur. Fakat bu artan oranın İBH'nin extraintestinal tutulumu bağlı olup olmadığı net değildir. Bu hastalarda kullanılan mesalazin, TNF alfa antagonistlerine bağlı bir yan etki olarak da gelişmiş olabileğinden henüz aydınlatılmış bir etyolojiden bahsetmek zordur (23).

2.9.4.Primer Sklerozan Kolanjit

Primer sklerozan kolanjit safra kanallarının inflamasyonu ve fibrozisi ile karakterize kronik bir kolestatik karaciğer hastalığıdır (43). Erkek cinsiyette olmak, ÜK'de pankolit veya backwash tarzı tutulum, sigara içmek ve apendektomi öyküsü risk faktörleri arasındadır (44).

PSK, yıllar içinde son evre karaciğer hastalığına ilerleyip karaciğer nakil alıcısı durumuna gelebilir (45). PSK ile birlikte artan kolanjiyosellüler ve kolorektal kanser riski de artan mortalite nedenleri arasında sayılabilir (46).

Artan karaciğer fonksiyon testi yüksekliğinde (özellikle ALP) akla PSK gelse de tüm karaciğer enzimlerinin normal olabileceği unutulmamalıdır (26).

Tanısında MRCP en sık tercih edilen yöntem olup arada kalınan vakalarda karaciğer biyopsisi de yapılabilir (47).

2.9.5.Otoimmun Hepatit

Karaciğer fonksiyon testleri yüksekliğinden karaciğer sirozuna kadar geniş bir klinik seyir gösterebilen otoantikor pozitifliği ve yükselmiş IgG düzeyleri ile karakterize bir tablo olan otoimmun hepatit karaciğerin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Primer sklerozan kolanjit ile karışabilmekle birlikte %10 hastada eş zamanlı seyir gösterir. Karaciğer biyopsisi ile olası tanılar dışlanırken, elde edilen fibrozis skoru tedavi kararında etkilidir (9).

2.9.6.Artrit- Eklem Tutulumu

Eklemlerde ağrının yanı sıra ısı artışı, kızarıklık ve hareket kısıtlılığının eşlik ettiği artrit tablosu İBH'de görülebilmektedir.

Aksiyel ya da periferik eklemlerin tutulmasına göre klinik prezentasyon farklılık gösterebilir.

Periferik artrit genelde üst ve alt ekstremit eklemlerinde görülür ve hasta eklem yüzeyinde kızarıklık, ağrı gibi aktif şikayetler ile başvurur (48).

Kas iskelet sistemi extraintestinal tutulumların en yaygın bölümünü oluşturur. Temel olarak periferik ve aksiyel artrit 2 alt grupta incelenmektedir. Periferik artrit ise pauciartiküler ve poliartiküler artritten oluşur. Pauciartiküler tutulum genellikle asimetric olarak seyreder ve en sık diz ekleminde tutulum yaparken poliartiküler tip simetric olarak tutulum yapar ve en sık metakarpofaringeal eklemler gibi küçük eklemleri tutar. Pauciartiküler tutulum İBH aktivitesi ile ilişkilendirilmiş olup kısa süreli ataklar ile seyir gösterir. Poliartiküler artrit ise İBH aktivitesinde bağımsız olup kalıcı semptomlar ile ilişkilendirilmiştir (38).

Aksiyel artrit daha sinsi bir klinik tablo ile başvurabilir. Sabahları yorgun uyanma, inflamatuvar tarz bel ağrısı durumunda sakroileitten şüphelenip ileri görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır (32). Bu durumda direkt grafide ve kontrastlı sakroiliak görüntülemelerde aksiyel artrit lehine bulgu görülebileceği gibi non radyolojik sakroileit olabileceği de akılda tutulmalıdır (38).

Aksiyel artrit eşlik ettiği İBH vakalarında %25-78 oranında HLA-B27 pozitifliği mevcuttur (49).

2.9.7.Cilt Tutulumu

2.9.7.1.Eritema Nodosum

Genellikle alt ekstremité ön yüzde bulunan 1-5 cm çapında ağrılı eritematöz cilt altı nodüllerdir. Tanısı klinik bulgulara dayansa da atipik tutulumlarda deri biyopsisi gerekebilir (37).

Ayrıca enfeksiyon, maligniteler, ilaçlar, gebelik ve diğer İBH dışı inflamatuvar hastalıklar (Behçet hastalığı, sarkoidoz gibi) dahil olmak üzere çeşitli diğer durumlar tarafından da tetiklenebilir (50).

Eritema nodozum (EN) diğer extraintestinal bulgular ile de birlikteliği söz konusudur, göz ve eklem tutulumuna eşlik edebilir (51).

EN genellikle İBH aktivitesiyle ilişkilidir; vakalarının çoğu kendiliğinden sınırlıdır, bağırsak hastalığının kontrolü dışında tedavi gerektirmez ve genellikle skar oluşturmada iyileşir (50).

2.9.7.2.Pyoderma Gangrenosum

Pyoderma gangrenosum alt ekstremité ön yüzde menekşe renginde pürülan bir tabana sahip ağrılı ülserle ilerleyen papül ya da püstüldür.

Paterji fenomenine sahip olan pyoderma gangrenosumda travma sonrası gelişen küçük bir püstül sonrası hızla yayılan derin ve pürülan ülserler sık bir prezentasyon şeklidir. Travmaya açık olan alt ekstremité ön yüzü ya da operasyon sahaları en sık görüldüğü bölgelerdir (51).

İBH aktivitesine paralel bir seyri olabileceği gibi hastalık aktivitesinden bağımsız seyir de izleyebilir (49). %15'i İBH semptomlarından önce gelişebilir (52). Klinik bulgulara göre tanı olsa da olası diğer tanıları dışlamak için deri biyopsisi gerekebilir.

Pankolit bir tutulum tarzı, eşlik eden göz tutulumun ya eritema nodosumun olması, aile öyküsü olması pyoderma gangrenosum için artmış risk oluşturmaktadır (51).

2.9.8.Orofasiyal Bulgular

İBH'de en sık görülen oral bulgu etrafı hiperemik ortası sarımsı ağrılı ülserlerden oluşan oral afttır, bunun yanı sıra periodontitis ve piyostomatit vegetans, mukozal kaldırım taşı oluşumu ve orofasiyal granülomatozis (Melkersson-Rosenthal sendromu) görülebilir (53).

2.9.9.Göz Tutulumu

İBH tanılı hastalarda en sık görülen göz bulgusu ön üveittir. Daha az sıklıkta görülen bulgular episklerit, konjonktivit, sklerit, optik nörit, iskemik optik nöropati, diğer üveit alt tipleri, santral retinal ven tıkanıklığı ve orbital inflamasyon veya miyozittir.

2.9.9.1.Üveit

Gözün üvea tabakası inflamasyonu etkilenen bölgelere göre ön, arka, orta ve panüveit olarak 4 sınıfa ayrılır. İBH tanılı hastalarda en sık üveanın ön tabakasının tutulumu görülür (51).

Gözde şiddetli ağrı, hiperemi, fotofobi, uçuşan cisimler, bulanık görme ve baş ağrısı gibi klinik şikayetlere sebep olabilen bir tablodur (54).

İBH aktivitesi ile ilişkisizdir. Görme kaybı riski nedeniyle şüphe durumunda ivedilikle göz hekimi tarafından değerlendirilmelidir.

2.9.9.2.Sklerit

Sklera tabakasının inflamasyonu ile göz kızarıklığı, şiddetli ağrıya ve görme bozukluklarına sebep olduğu bilinen sklerit lokasyonuna göre ön, arka olarak sınıflandırılırken ve klinik fenotipine göre yaygın, nodüler , nekrotizan olarak sınıflandırılır. Retina dekolmanı, optik sinir ödemi gibi ciddi komplikasyonlar barındırdığından tanısı ve tedavisi önem arz etmektedir (51).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli ve İzni

Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilimdalı'nda takip edilen inflamatuvar barsak hastalıkları tanısı alan hastaları kapsayan retrospektif bir çalışmadır. Çalışmanın etik kurul onayı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 21.08.2024 tarih ve 2024-13/17 karar numarası ile alındı.

3.2. Hasta Seçimi

Çalışmaya; Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilimdalı'nda 2005-2023 tarihleri arasında takip edilen ve tanısı doğrulanmış olan 18 yaş ve üzerinde 1031 hasta dahil edildi. Gastroenteroloji takibinde 5'ten az viziti olan ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Verilerin Toplanması

Dosya taramasında hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş, tanı yaşı), eşlik eden sistemik hastalık öyküsü (EİM tutulumları, komorbidite, sigara, alkol aile öyküsü vb.) hastane bilgi sistem programı kullanılarak değerlendirildi. Veriler kayıt altına alındı.

Retropsektif bu çalışmada extraintestinal bulguların (artrit, artralji, aftöz ülser, üveit, sklerit, primer sklerozan kolanjit, pyoderma gangrenosum, tromboembolizm, otoimmün hepatit, eritema nodosum) değerlendirilmesi için hasta anamnez arşiv raporlarında hastaya ait şikayetler, klinisyenin gözlem ve muayene bulguları, yine anamnez arşivinde yer alan görüntüleme sonuçları ve patoloji raporları kayıt altına alınmıştır. İncelenen bu raporlarda gözlemlenen

EİM'lerin hangi değerlendirme sonucunca elde edilebileceği aşağıda Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Extraintestinal manifestasyonların tanı yöntemleri

	Klinik Değerlendirme	Görüntüleme	Patoloji
Artralji, Artrit	+	+	-
Aftöz Ülser	+	-	-
Üveit	+	-	-
Sklerit	+	-	-
Primer Sklerozan Kolanjit	+	+	+
Pyoderma Gangrenosum	+	-	+
Tromboembolizm	+	+	-
Otoimmün Hepatit	+	-	+
Eritema Nodosum	+	-	+

3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırma sonunda elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 20.0 istatistik paket programına girildi ve verilerin analizleri bu programda yapıldı. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama değer, ortanca değer, standart sapma, en yüksek ve en düşük değerler kullanıldı. Analitik testlere geçmeden önce verilerin normallik dağılımına Kolmogorow Smirnow analizi ile bakıldı. Ayrıca araştırmada Pearson Ki Kare, Fisher's Exact, Mann-Whitney U, Wilcoxon Signed Ranks ve Lojistik regresyon analizleri kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değeri 0,05'ten daha küçük değerler önemli olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza %40,8'i (421 kişi) kadın %59,2'si (610 kişi) olan 1031 hasta dahil edildi. Ülseratif kolit ve crohn hastalığında görülen çeşitli EİM'ler incelenmiştir. Bu kapsamda çalışmamızdaki hastalarda 677 kişi (%65,7) ülseratif kolit, 354 kişi (%34,3) crohn tanısına sahipti.

İlk olarak crohn hastalığında EİM görülme sıklığı ÜK ile karşılaştırılmış olup Tablo 2'de bu analiz gösterilmiştir.

Tablo 2. İnflamatuvar barsak hastalığında extraintestinal bulgu sıklığı

		EİM p=0,001		
		Yok	Var	Toplam
Hastalık Alt Tipi	Ülseratif Kolit			
	Hasta Sayısı	476	201	677
	% hastalık alt tipi	%70,3	29,7%	100,0%
	% EİM	72,5%	53,7%	65,7%
Hastalık Alt Tipi	Chron			
	Hasta Sayısı	181	173	354
	% hastalık alt tipi	51,1%	48,9%	100,0%
	% EİM	27,5%	46,3%	34,3%
Toplam	Hasta Sayısı	657	374	1031
	% hastalık alt tipi	63,7%	36,3%	100,0%
	% EİM	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 2'de crohn tanılı hastalar ile ülseratif kolit tanılı hastalardaki EİM sıklığı üzerinde yapılan istatistiksel çalışmada toplam 1031 hasta verisi değerlendirilmiştir. EİM'e sahip olan 374 (%36) hasta görülmektedir. Bu

hastaların 173'ü crohn tanılı iken 201'i ülseratif kolit tanılıydı. Bu da çalışmamızda EİM'e sahip olan hastaların %53,7'si ÜK, %46,3'ü CH grubunda yer almaktadır. Çalışmaya dahil edilen ÜK tanılı hasta sayısı 677 olup %29,7'sinde EİM saptanmıştır. Crohn tanılı hasta sayısı ise toplamda 354 olup %48,9 olarak hesaplanmıştır. Veriler, crohn hastalarında EİM sıklığının (%48,9) ülseratif kolit hastalarına (%29,7) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğunu göstermektedir ($p < 0,05$).

Ki-kare testi ve diğer istatistiksel testler, bu farklılığın tesadüfi olmadığını ve gruplar arasında gerçek bir fark bulunduğunu doğrulamaktadır.

Tablo 3. Extraintestinal bulgu sıklığının cinsiyet ile ilişkisi

		EİM p=0,0002		
		Yok	Var	Total
Cinsiyet	Sayı	417	193	610
	% Cinsiyet	68,4%	31,6%	100,0%
	% EİM	63,5%	51,6%	59,2%
Kadın	Sayı	240	181	421
	% Cinsiyet	57,0%	43,0%	100,0%
	% EİM	36,5%	48,4%	40,8%
Toplam	Sayı	657	374	1031
	% Cinsiyet	63,7%	36,3%	100,0%
	% EİM	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 3'te cinsiyetin EİM sıklığındaki rolünü belirlemek için yapılan çalışmadaki veriler ışığında; EİM bulunan 374 kişiden 193'ü erkek, 181'i kadın hastalardan oluşmaktadır. Bu da EİM bulunan hastaların %51,6'sının erkek hastalardan %48,4'ünün kadın hastalardan oluştuğunu göstermektedir. 421 kadın hastanın ise 181'inde EİM saptanmış olup tüm kadın hastaların %43'ünü

oluşturmaktadır. Erkek cinsiyette ise toplam 610 hastanın 193'ünde EİM saptanmış olup toplam erkek hasta sayısı içinde %31,6'sını oluşturmaktadır.

Kadınlarda EİM görülme oranı (%43,0), erkeklere göre (%31,6) daha yüksektir. Bu istatistiksel verilere göre kadınlarda EİM görülme oranı erkekler göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2 = 13,890$, $df = 1$, $p < 0,001$). Bu sonuç, kadın cinsiyetin EİM riskini artırdığı hipotezini desteklemektedir.

Tablo 4. Komorbiditenin extraintestinal bulgular ile ilişkisi

			EİM P=0,254		
			Yok	Var	Toplam
Komorbidite	Yok	Sayı	90	42	132
		%komorbidite	68,2%	31,8%	100,0%
		% EİM	13,7%	11,2%	12,8%
	Var	Sayı	567	332	899
		%komorbidite	63,1%	36,9%	100,0%
		% EİM	86,3%	88,8%	87,2%
Toplam	Sayı	657	374	1031	
	%komorbidite	63,7%	36,3%	100,0%	
	% EİM	100,0%	100,0%	100,0%	

Tablo 4'te komorbiditeler ile EİM sıklığı arasındaki ilişki incelendiğinde ise 374 EİM bulunan hastanın %88,8'inde eşlik eden komorbidite bulunurken 657 EİM bulunmayan hasta grubunda %86,3 eşlik eden komorbidite bulunmaktaydı.

Chi-kare testi sonuçlarına göre, İBH tanılı hastalarda komorbidite varlığı ile EİM sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($\chi^2 = 1,301$, $p = 0,254$). Komorbidite olan hastalarda EİM sıklığı %36,9, komorbidite olmayan

hastalarda ise %31,8 olarak gözlenmiştir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 5. Sigara kullanımının extraintestinal bulgular ile ilişkisi

			EİM p=0,519 $\chi^2=0,417$		
Sigara	Yok	Sayı	Yok	Var	Toplam
		426	235	661	
		% Sigara	64,4%	35,6%	100,0%
	Var	% EİM	64,8%	62,8%	64,1%
		Sayı	231	139	370
		% Sigara	62,4%	37,6%	100,0%
Toplam		% EİM	35,2%	37,2%	35,9%
		Sayı	657	374	1031
		% komorbidite	63,7%	36,3%	100,0%
		% EİM	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 5'te sigara kullanımı ile EİM ilişkisi açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede 374 EİM bulunan hastanın 139'unda sigara kullanımı mevcut idi. EİM bulunmayan 657 hastada ise sigara kullanan hasta sayısı 231'tir. Sigara kullanan hastalarda %37,6 oranında EİM görülürken sigara kullanmayan hastalarda %35,6 olarak gözlenmiştir. Sigara kullanan hastalarda EİM sıklığı biraz daha yüksek gibi görünse de, fark oldukça küçüktür.

Chi-kare testi sonuçlarına göre, sigara kullanımı ile EİM sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($\chi^2 = 0,417$, $p = 0,519$).

Tablo 6. Alkol kullanımının extraintestinal bulgular ile ilişkisi

		EİM p=0,426 $\chi^2=0,633$		
		Yok	Var	Toplam
Alkol	Sayı	629	354	983
	Yok % Alkol	64,0%	36,0%	100,0%
	% EİM	95,7%	94,7%	95,3%
	Sayı	28	20	48
	Var % Alkol	58,3%	41,7%	100,0%
	% EİM	4,3%	5,3%	4,7%
Toplam	Sayı	657	374	1031
	% komorbidite	63,7%	36,3%	100,0%
	% EİM	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 6’da alkol kullanımının EİM ile birlikteliği değerlendirildiğinde; alkol kullanan 48 hastanın %41,7’sinde EİM bulunurken %58,3’ünde EİM görülmemiştir. Alkol kullanmayan 983 hastanın ise %64’ünde EİM görülmezken %36’sında EİM’e rastlanmıştır.

Chi-kare testi sonuçlarına göre, alkol kullanımı ile EİM sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($\chi^2 = 0,633$, $p = 0,426$). Alkol kullanımı ve EİM sıklığı arasındaki ilişki: alkol kullanan hastalarda EİM oranı (%41,7), alkol kullanmayan hastalara göre (%36,0) biraz daha yüksek görünse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).

Tablo 7. Aile öyküsünün extraintestinal bulgular ile ilişkisi

			Aile öyküsü p=2,282 $\chi^2=1,156$		Total
			Yok	Var	
EİM	Yok	Sayı	650	7	657
		% EİM	98,9%	1,1%	100,0%
		% Aile Öyküsü	63,9%	50,0%	63,7%
	Var	Sayı	367	7	374
		% EİM	98,1%	1,9%	100,0%
		% Aile Öyküsü	36,1%	50,0%	36,3%
Total		Sayı	1017	14	1031
		% EİM	98,6%	1,4%	100,0%
		% Aile Öyküsü	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 7'de ailesinde İBH tanısı bulunan hastalarda EİM varlığı açısından yapılan incelemede 14 hastada aile öyküsü mevcut olup bu hastaların %50'sinde EİM görülürken geri kalan %50'sinde ise görülmemiştir. Aile öyküsü bulunmayan 1017 hastanın %36,1'inde EİM görülürken %63,9'unda EİM görülmemiştir. EİM saptanan hastalar içinde aile öyküsü bulunan hastalar %1,9'luk grubu oluşturmakta olup, EİM saptanmayanlarda %1,1 grupta aile öyküsü gözlenmiştir.

Yukarıdaki veriler incelendiğinde aile öyküsünün oranı (%1,1 ve %1,9) gibi çok düşük değerler çıkmıştır. Bu nedenle aile öyküsü olan hasta sayısı hem EİM "yok" hem de "var" gruplarında çok az olduğu için, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemektedir.

Tablo 8. Tanı anı yaşının extraintestinal bulgular ile ilişkisi

			EİM		p=0,450
			Yok	Var	
Tanı Yaşı	10-20	Sayı	51	29	80
		% Tanı Yaşı	63,7%	36,3%	100,0%
		% EİM	7,8%	7,8%	7,8%
	20-30	Sayı	129	84	213
		% Tanı Yaşı	60,6%	39,4%	100,0%
		% EİM	19,6%	22,5%	20,7%
	30-40	Sayı	160	99	259
		% Tanı Yaşı	61,8%	38,2%	100,0%
		% EİM	24,4%	26,5%	25,1%
	40-50	Sayı	169	88	257
		% Tanı Yaşı	65,8%	34,2%	100,0%
		% EİM	25,7%	23,5%	24,9%
	50-60	Sayı	116	50	166
		% Tanı Yaşı	69,9%	30,1%	100,0%
		% EİM	17,7%	13,4%	16,1%
	60-70	Sayı	30	22	52
		% Tanı Yaşı	57,7%	42,3%	100,0%
		% EİM	4,6%	5,9%	5,0%
	70-80	Sayı	1	1	2
		% Tanı Yaşı	50,0%	50,0%	100,0%
		% EİM	0,2%	0,3%	0,2%
	Total	Sayı	657	374	1031
		% Tanı Yaşı	63,7%	36,3%	100,0%
		% EİM	100,0%	100,0%	100,0%

İBH tanılı hastalarda tanı anı yaşının EİM ile ilişkisi değerlendirildiğinde ise Tablo 8’de tanı anı yaşı azaldıkça artan bir EİM sıklığından bahsetmek mümkündür. Özellikle 10-20 yaş aralığında tanı alan hastalarda EİM sıklığı %36,3 ile dikkat çekmekte. İlerleyen yaş gruplarında dalgalı bir seyir izlenmekte. En yüksek oranlar ise 60-70 yaş arasında tanı alan hasta

grubunda %42,3 ile görülmekte. Fakat bu hasta grubunda çalışmaya dahil edilen hasta sayısı diğer yaş aralıklarına göre nispeten az olduğu için analize etkisi sınırlı olmalıdır. Tüm yaş aralıkları ile birlikte değerlendirildiğinde tanı anı yaşı ile EİM varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiden bahsetmek mümkün değildir ($p > 0,05$).

Tablo 9. Biyolojik ajan kullanımının extraintestinal bulgular ile ilişkisi

			EİM		
			Yok	Var	Total
Biyolojik Ajan Kullanımı	Yok	Sayı	475	196	671
		% biyolojik ajan kullanımı	70,8%	29,2%	100,0%
		% EİM	72,3%	52,5%	65,1%
	Var	Sayı	182	177	359
		% biyolojik ajan kullanımı	50,7%	49,3%	100,0%
		% EİM	27,7%	47,5%	34,9%
Total		Sayı	657	374	1031
		%biyolojik ajan Kullanımı	63,8%	36,2%	100,0%
		% EİM	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 9'da biyolojik ajan kullanımı ile EİM sıklığı arasında ilişki incelendiğinde biyolojik ajan kullanmayan 671 hastanın %29,2'sinde EİM saptanırken, biyolojik ajan kullanan 359 hastanın %49,3'ünde EİM saptanmıştır. EİM varlığı bilinen 374 hastanın 177'sinde biyolojik ajan kullanımı var iken 196'sında biyolojik ajan kullanımı yoktur.

Biyolojik ajan kullanan hastalarda EİM sıklığı (%49,3) biyolojik ajan kullanmayanlara göre (%29,2) belirgin yüksek bulunmuş olup $p < 0,05$ olarak

hesaplanmıştır. Pek çok extraintestinal tutulumların tedavilerinde biyolojik ajanların yer alması olması bu birlikteliği aydınlatılabilir.

Tablo 10. İnflamatuvar barsak hastalığında üveit sıklığının cinsiyet ile ilişkisi

			Üveit		
			Yok	Var	Total
Cinsiyet	Erkek	Sayı	598	12	610
		% Cinsiyet	98,0%	2,0%	100,0%
		% üveit	59,3%	52,2%	59,2%
	Kadın	Sayı	410	11	421
		% Cinsiyet	97,4%	2,6%	100,0%
		% üveit	40,7%	47,8%	40,8%
Total	Sayı	1008	23	1031	
	% Cinsiyet	97,8%	2,2%	100,0%	
	% üveit	100,0%	100,0%	100,0%	

Üveit görülme sıklığı ile cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde Tablo 10'da üveit saptanmış 23 hastanın %47,8'i kadın hastalardan oluşurken %52,2'si erkek hastalardan oluşmaktadır. 610 erkek hasta içinde ise 12 hastada üveit görülürken 421 kadın hastanın 11'inde üveit görülmüştür. Bu veriler, kadın hastalarda üveit oranının (%2,6), erkek hastalara göre (%2,0) biraz daha yüksek olduğunu göstermekte ancak bu fark dikkat çekici derecede büyük değildir.

Tablo 11. İnflamatuvar barsak hastalığında periferik artrit sıklığı

			Periferik artrit		
			p= 0,0034		
			Yok	Var	Total
Hastalık alt Tipi	Ülseratif kolit	Sayı	618	59	677
		% hastalık alt tipi	91,3%	8,7%	100,0%
		% periferik artrit	68,1%	48,0%	65,7%
	Chron	Sayı	290	64	354
		% hastalık alt tipi	81,9%	18,1%	100,0%
		% periferik artrit	31,9%	52,0%	34,3%

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda $p < 0,05$ bulunmuş, bu da ÜK ve crohn hastaları arasında eritema nodosum sıklığı açısından anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir.

Tablo 13. İnflamatuvar barsak hastalığında primer sklerozan kolanjit ve tromboembolizmin cinsiyet ile ilişkisi

	Cinsiyet	Sayı	Standart		
		N	Ortalama	Sapma	Hata
Tromboembolizm	Kadın	421	,0333	,17951	,00875
	Erkek	610	,0361	,18661	,00756
Primer sklerozan Kolanjit	Kadın	421	,0166	,12802	,00624
	Erkek	610	,0180	,13318	,00539

Tablo 13'te tromboembolizm sıklığı kadın hastalarda %3,33 iken erkek hastalarda %3,61 olarak saptanmıştır. Erkek hastalarda hafifçe yüksek olan bu oran anlamlı bir istatistiksel fark oluşturmamaktadır.

PSK tanılı hastaların sıklığına bakıldığında ise kadın hastalarda %1,66, erkek hastalarda ise %1,8 oranında saptanmıştır. Erkek hastalarda hafifçe yüksek olan bu oran anlamlı bir istatistiksel fark oluşturmamaktadır. Sonuç olarak erkeklerde daha sık görülen PSK ve tromboembolizm için anlamlı istatistiksel verilere ulaşılamasa da bu konuda yakın klinik izlem gerekmektedir.

Tablo 14. İnflamatuvar barsak hastalığında primer sklerozan kolanjit sıklığı

			Primer sklerozan kolanjit		
			p: 0.275		
			Yok	Var	Total
Hastalık Alt Tipi	Ülseratif	Sayı	663	14	677
	Kolit	% Hastalık alt tipi	97,9%	2,1%	100,0%
		% PSK	65,4%	77,8%	65,7%
	Chron	Sayı	350	4	354
		% Hastalık alt tipi	98,9%	1,1%	100,0%

	% PSK	34,6%	22,2%	34,3%
Total	Sayı	1013	18	1031
	% Hastalık alt tipi	98,3%	1,7%	100,0%
	% PSK	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 14'te PSK'nın İBH tanılı hastalardaki sıklığına bakıldığında 677 ÜK tanılı hastanın 14'ünde PSK saptanmışken, 354 crohn tanılı hastanın 4'ünde PSK saptanmıştır. ÜK'de PSK sıklığı %2,1 iken crohn hastalığında %1,1 olarak bulunmuştur. Ancak yapılan istatistiksel analizde, $p = 0,275$ olarak hesaplanmıştır. Bu değer, $p > 0,05$ olduğu için, ÜK ve crohn hastaları arasında PSK sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir.

Tablo 15. İnflamatuvar barsak hastalığında tromboembolizmin yaş ve hastalık karakteri ile ilişkisi

	Wald Testi:				
	B	Standart hata	p	Exp(B)	
Hastalık	,610	,368	2,744	,098	1,841
Alt Tipi					
Yaş	,014	,011	1,536	,215	1,014
Toplam	-4,855	1,110	19,121	,000	,008

Tablo 15'te, tromboembolik olayların hastalık alt tipi ve yaş ile ilişkisi lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarında $\text{Exp}(B) > 1$ olduğu için, hastalık alt tipi ile tromboembolik olaylar arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır. Fistülizan ve stenoizan tiplerde nonfistulizan ve nonstenoizan tipe göre tromboembolik olay görülme sıklığı daha yüksektir. Bu durum bu alt tiplerin inflamatuvar süreçleri artırarak tromboembolik olay riskini artırdığını düşündürmektedir.

Yaş ile tromboembolik olay arasındaki ilişkiye bakıldığında $\text{Exp}(B) > 1$ olduğu için, yaş ile tromboembolik olaylar arasında pozitif bir ilişki tespit

edilmiştir. Bu sonuç, yıllar içinde vasküler sistemde gelişen ateroskleroz ve yaşa bağlı diğer risk faktörleriyle ilişkili olabilir.

Sonuç olarak, lojistik regresyon analizi tromboembolik olayların hastalık alt tipi ve yaş ile pozitif bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, tromboembolik olay riskini tahmin etmek ve önleyici tedbirler almak için önemli ipuçları sunmaktadır.

Tablo 16: İnflamatuvar barsak hastalığında extraintestinal bulguların sıklığı

		Frekans %n	Geçerli yüzde %n	Kümülatif Yüzde
Artralji	Yok	705	68,4	68,4
	Var	326	31,6	100,0
	Total	1031	100,0	
Periferik artrit	Yok	908	88,1	88,1
	Var	123	11,9	100,0
	Total	1031	100,0	
Aksiyel artrit	Yok	932	90,4	90,4
	Var	99	9,6	100,0
	Total	1031	100,0	
Sklerit	Yok	1027	99,6	99,6
	Var	4	0,4	100,0
	Total	1031	100,0	
PSK	Yok	1013	98,3	98,3
	Var	18	1,7	100,0
	Total	1031	100,0	
Pyoderma Gangrenosum	Yok	1020	98,9	98,9
	Var	11	1,1	100,0
	Total	1031	100,0	
Tromboembolizm	Yok	995	96,5	96,5
	Var	36	3,5	100,0
	Total	1031	100,0	
Otoimmün hepatit	Yok	1028	99,7	99,7
	Var	3	0,3	100,0
	Total	1031	100,0	
Eritema Nodosum	Yok	1018	98,7	98,7
	Var	13	1,3	100,0
	Total	1031	100,0	

Tablo 16'da İBH tanılı hastalarda görülen extraintestinal bulguların sıklığı görülmektedir. Bu kapsamda aşağıdaki sonuçlar çıkarılmıştır:

Artralji ve periferik artrit gibi eklem problemleri, hastaların önemli bir kısmında (toplamda %31,6 ve %11,9) görülmektedir. Bu, İBH tanısı almış hastaların neredeyse üçte birinin eklem ağrılarıyla karşılaştığını ve bir kısmının ise periferik artrit yaşadığını gösterir. Aksiyel artrit ve sklerit gibi diğer ekstraintestinal bulgular daha nadiren görülmektedir. Aksiyel artrit yalnızca %9,6'dır, sklerit ise %0,4 ile oldukça düşük bir sıklıkta bulunur.

PSK, pyoderma gangrenosum, otoimmün hepatit ve eritema nodosum gibi hastalıklar daha nadir görülür. PSK %1,7, pyoderma gangrenosum %1,1, eritema nodosum ise %1,3 oranlarında rapor edilmiştir. Otoimmün hepatit ise sadece %0,3 oranında gözlemlenmiştir. Tromboembolizm, bu ekstraintestinal manifestasyon %3,5 ile daha yaygın sayılabilir, ancak diğerlerinden daha az yaygın olduğu söylenebilir.

Tablo 17. İnflamatuvar barsak hastalığında pyoderma gangrenosum sıklığı

			Pyoderma gangrenosum p=0,150		
			Yok	Var	Total
Hastalık Alt Tipi	Ülseratif Kolit	Sayı	672	5	677
		% Hastalık alt tipi	99,3%	0,7%	100,0%
		%Pyoderma Gangrenosum	65,9%	45,5%	65,7%
	chron	Sayı	348	6	354
		% Hastalık alt tipi	98,3%	1,7%	100,0%
		%Pyoderma Gangrenosum	34,1%	54,5%	34,3%
Total		Sayı	1020	11	1031
		% Hastalık alt tipi	98,9%	1,1%	100,0%
		%Pyoderma Pangrenosum	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 17 incelendiğinde pyoderma gangrenosum, hem ülseratif kolit hem de crohn hastalarında oldukça nadir görülmekle birlikte, crohn hastalarında (%1,7) ÜK hastalarına göre (%0,7) biraz daha görülmektedir. Genel olarak pyoderma gangrenosum vakalarının çoğunluğu (%54,5) crohn

hastalarından oluşmaktadır. Fakat istatistiksel olarak değerlendirildiğinde crohn hastalarında biraz daha sık görülse de, bu fark istatistiksel anlamlılık taşımamaktadır.

Tablo 18. Artrit veya artralji tarifleyen hastalarda oral aft görülme sıklığının değerlendirilmesi

			Oral Aft			p
			Yok	Var	Total	
Artralji	Yok	Sayı	691	14	705	0,0021
		%Artralji	98,0%	2,0%	100,0%	
		%oral aft	73,8%	14,9%	68,4%	
	Var	Sayı	245	80	325	
		%Artralji	75,4%	24,6%	100,0%	
		% oral aft	26,2%	85,1%	31,6%	
Toplam		Sayı	936	94	1030	
		% Artralji	90,9%	9,1%	100,0%	
		%oral aft	100,0%	100,0%	100,0%	
Aksiyel artrit	Yok	Sayı	859	73	932	0,001
		Aksiyel artrit	92,2%	7,8%	100,0%	
		%oral aft	91,8%	77,7%	90,5%	
	Var	Sayı	77	21	98	
		%Aksiyel artrit	78,6%	21,4%	100,0%	
		%Oral aft	8,2%	22,3%	9,5%	
Toplam		Sayı	936	94	1030	
		%Aksiyel artrit	90,9%	9,1%	100,0%	
		%Oral aft	100,0%	100,0%	100,0%	
Periferik artrit	Yok	Sayı	848	60	908	0,000
		%Periferik artrit	93,4%	6,6%	100,0%	
		%Oral aft	90,6%	63,8%	88,2%	
		Sayı	88	34	122	

	var	%Periferik artrit	72,1%	27,9%	100,0%
		%Oral aft	9,4%	36,2%	11,8%
		Sayı	936	94	1030
Toplam		%Periferik artrit	90,9%	9,1%	100,0%
		%Oral aft	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 18’de görüldüğü üzere artrit veya artralji tarifleyen hastalarda oral aft görülme riski artmıştır. Artralji tarifleyen hastalarda oral aft sıklığı (%24,6), artralji olmayanlara göre (%2,0) anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Periferik artrit tarifleyen hastalarda oral aft sıklığı (%27,9), periferik artriti olmayanlara göre (%6,6) anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Aksiyel artrit tarifleyen hastalarda oral aft sıklığı (%21,4), aksiyel artriti olmayanlara göre (%7,8) anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,001$) ve bu durum, aksiyel artrit olan hastalarda oral aft görülme riskinin belirgin şekilde arttığını göstermektedir.

Artralji ve artrit çeşitleri gibi eklemlerle ilişkili EİM’ler, oral aft sıklığını artırmaktadır.

5.TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastalıkları, kronik inflamasyon, genetik yatkınlık ve çevresel tetikleyicilerle şekillenen multifaktöriyel bir hastalık grubudur. Bu gruba dahil olan en yaygın hastalıklar, ülseratif kolit ve crohn hastalığı olup, bu hastalıklar bağırsak duvarında inflamatuvar hasarla sınırlı kalmayıp, extraintestinal manifestasyonlar ile diğer sistemleri de etkileyebilmektedir. Crohn hastalığı daha yaygın ve derinlemesine bir inflamasyona yol açarken, ülseratif kolit daha yüzeysel ancak sınırlı bir inflamasyon tablosuyla karakterizedir.

İBH'deki EİM'ler, hastalığın seyrini ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen unsurlar arasındadır. Bu tutulumlar deri, eklemler, karaciğer ve göz gibi farklı organ sistemlerini kapsamakta ve bazen hastalığın başlangıcından önce ortaya çıkarak tanıyı yönlendirebilmektedir. Bu tartışma, İBH'de EİM'lerin epidemiyolojisi, altta yatan patofizyolojik mekanizmalar ve bu durumun cinsiyet, yaş, sigara, alkol kullanımı gibi faktörlerle ilişkisini detaylı bir şekilde değerlendirmektedir.

İBH tanılı hastaları araştırarak bulgularımızın literatür ile uyumunu araştırmayı, İBH gelişimi ile ilgili epidemiyolojik risk faktörlerini, laboratuvar değerlerini, İBH tanılı hastalarda görülen EİM sıklıklarını analiz etmeye hedefledik.

Çalışmamızda olguların tarandığı 2005-2023 tarihleri arasında bu 18 yıllık süre aralığında başvuran 6791 hasta bilgileri değerlendirilmiş olup 1031 hasta çalışmaya dahil edildi.

Yapılan bu çalışmada EİM sıklığının crohn hastaları ile ÜK hastaları arasındaki sıklığı araştırılmıştır. Bu kapsamda incelenen toplam hasta sayısı 1031'dir. EİM bulunan hasta sayısı: 374 (%36,3) , EİM bulunmayan hasta sayısı: 657 (%63,7) olarak görülmektedir. Ülseratif kolit hasta sayısı toplamda 677 kişidir. Bu kişilerden EİM bulunan hasta sayısı: 201 (%29,7), EİM bulunmayan hasta sayısı: 476 (%70,3) olarak belirtilmiştir. EİM bulunan

hastaların %53,7'si ÜK grubundadır. EİM bulunan hastaların %46,3'ü CH grubundadır.

Veriler, crohn hastalarında EİM sıklığının (%48,9) ülseratif kolit hastalarına (%29,7) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğunu göstermektedir (p <0,05). Bu konuda yapılmış benzer çalışmalar incelendiğinde;

Isene ve arkadaşlarının 2015 de yapmış olduğu çalışma kapsamında ÜK ve Crohn hastalığı olan bireylerde EİM prevalansını karşılaştırmıştır. Bulgular, her iki grupta da benzer EİM oranları tespit etmiş, ancak spesifik EİM türlerinde farklılıklar gözlemlenmiştir (56).

Konijeti ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada crohn hastalığı ve ÜK hastalarında EİM sıklığını ve türlerini karşılaştırmıştır. Sonuçlar, crohn hastalığı olan hastalarda belirli EİM türlerinin daha yaygın olduğunu ortaya koymuştur (57).

Çalışmamızda İBH tanılı hastalarda kadın cinsiyet EİM görülmesi riski üzerine etkisi incelenmektedir bu kapsamda yapılan istatistiksel inceleme sonucunda EİM bulunmayan grubun %63,5'i erkeklerden, %36,5'i kadınlardan oluşmaktadır. EİM bulunan grubun %51,6'sı erkeklerden, %48,4'ü kadınlardan oluşmaktadır.

Kadınlarda EİM görülme oranı (%43,0), erkeklere göre (%31,6) daha yüksektir. Bu istatistiksel verilere göre kadınlarda EİM görülme oranı erkekler göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2 = 13,890$, df = 1, p <0,001). Bu sonuç, kadın cinsiyetin EİM riskini arttırdığını düşündürmektedir. Cinsiyetin EİM sıklığı üzerindeki etkisini inceleyen araştırmalarda;

Drossman ve arkadaşlarının 2011 yılında yapmış oldukları çalışmada bu çalışma, İBH hastalarında kadın cinsiyetin belirli EİM türleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir (58).

Geem ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış olduğu çalışmada kadın İBH hastalarında EİM riskinin erkeklere göre farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır (59).

Gurakar ve arkadaşlarının 2020 yılında yapmış oldukları çalışmada ise kadın cinsiyetin İBH hastalarında EİM gelişimi üzerindeki etkisini daha fazla olduğu tespit edilmiştir (60).

İncelenen diğer bir başlık ise İBH tanılı hastalarda eşlik eden komorbidite EİM sıklığı ile doğru orantılıdır. Bu kapsamda 1031 hastanın %63,7'si (657 hasta) EİM bulunmayan gruptadır, %36,3'ü (374 hasta) ise EİM bulunan gruptadır. EİM bulunmayan hastalar arasında %86,3'ünde komorbidite eşlik etmektedir. EİM bulunan hastalar arasında %88,8'inde komorbidite vardır. Chi-kare testi sonuçlarına göre, İBH tanılı hastalarda komorbidite varlığı ile EİM sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($\chi^2 = 1,301$, $p = 0,254$).

Bu konuda yapılan benzer çalışmalarda ise;

Torres ve arkadaşlarının 2020 yılında yapmış olduğu çalışmada, İBH hastalarında komorbidite yükü arttıkça EİM sıklığı da artmaktadır (61).

Loftus ve arkadaşlarının 2002 yılında yapmış oldukları çalışmada, kadınlarda komorbiditelerin daha fazla görülmesi, EİM sıklığını artıran bir faktör olarak bulunmuştur. İBH hastalarında obezite, diabetes mellitus gibi sistemik komorbiditeler, EİM gelişme riskini önemli ölçüde artırmaktadır (21)

Veltkamp 2006 yılında yapmış oldukları çalışmada komorbidite varlığı, EİM gelişimini %40 oranında artırmaktadır. Crohn hastalığı olan bireylerde EİM'ler daha sık görülmüş, bu durum komorbiditelerin proinflamatuvar etkileriyle ilişkilendirilmiştir (62).

Diğer bir başlık ise sigara kullanan hastalarda EİM görülme sıklığı araştırılmaktadır. EİM bulunmayan 657 hasta yani %63,4 ü sigara kullanıyor iken EİM bulunan 374 hasta yani %36,3 tür Sigara kullanan hastalarda EİM sıklığı %37,6, sigara kullanmayan hastalarda ise %35,6 olarak gözlenmiştir. Sigara kullanan hastalarda EİM sıklığı biraz daha yüksek gibi görünse de fark oldukça küçüktür.

Yapılan literetur çalışmasında,

Kane ve arkadaşlarının 2008 yılında yapmış oldukları çalışmada sigara içmenin crohn hastalığı olan bireylerde EİM riskini artırdığını, ancak ülseratif kolit hastalarında böyle bir ilişki bulunmadığını göstermektedir (63).

Wildt ve arkadaşlarının 2006 yılında yapmış oldukları çalışmada sigara içen crohn hastalarında EİM sıklığının, sigara içmeyenlere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ülseratif kolit hastalarında ise sigara içmenin EİM üzerinde koruyucu bir etkisi olabileceği belirtilmiştir (64).

Sandborn JD 2012 yılında yapmış oldukları çalışmada sigara içen crohn hastalarında özellikle dermatolojik ve artiküler EİM'lerin daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur (65).

Gerasimidis ve arkadaşlarının 2014'te yapmış oldukları çalışmada sigara içen crohn hastalarında perianal hastalık ve EİM gelişme riskinin arttığı saptanmıştır (66).

Alkol kullanan hastalarda EİM görülme sıklığına bakıldığında;

Alkol kullanımının EİM ile birlikteliği değerlendirildiğinde; alkol kullanan 48 hastanın %41,7'sinde EİM bulunurken %58,3'ünde EİM görülmemiştir. Alkol kullanmayan 983 hastanın ise %64'ünde EİM görülmezken %36'sında EİM'e rastlanmıştır. Chi-kare testi sonuçlarına göre, alkol kullanımı ile EİM sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($\chi^2 = 0,633$, $p = 0,426$).

Torres ve arkadaşlarının 2020 yılında yapmış oldukları çalışmada alkol tüketiminin İBH gelişimiyle ilişkili olmadığını, ancak yüksek miktarda alkol tüketiminin bazı hastalarda EİM riskini artırabileceğini sonucuna ulaşmışlardır (61).

Danese ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada alkol tüketiminin İBH hastalarında hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri olduğunu, ancak EİM sıklığı ile doğrudan bir ilişki bulunmadığını belirtmektedir (67).

Constante ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada alkol tüketiminin İBH hastalarında EİM gelişimiyle doğrudan bir ilişkisinin

olmadığını, ancak aşırı alkol tüketiminin bazı EİM türlerinin riskini artırabileceğini göstermektedir (68).

Ailesinde İBH tanısı bulunan hastalarda EİM varlığı açısından yapılan incelemede 14 hastada aile öyküsü mevcut olup bu hastaların %50'sinde EİM görülürken geri kalan %50'sinde ise görülmemiştir. Aile öyküsü bulunmayan 1017 hastanın %36,1'inde EİM görülürken %63,9'unda EİM görülmemiştir. EİM saptanan hastalar içinde aile öyküsü bulunan hastalar %1,9'luk grubu oluşturmakta olup, EİM saptanmayanlarda %1,1 grupta aile öyküsü gözlenmiştir.

Yukarıdaki veriler incelendiğinde aile öyküsünün oranı (%1,1 ve %1,9) gibi çok düşük değerler çıkmıştır. Bu nedenle aile öyküsü olan hasta sayısı çok az olduğu için istatistiksel olarak bir yorum yapılamamıştır.

Stanghellini 2020 yılında yapmış oldukları çalışmada aile öyküsünde İBH bulunan hastalarda EİM sıklığının arttığını göstermektedir (69).

Guo ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada aile öyküsü pozitif olan İBH hastalarında belirli EİM türlerinin daha yaygın olduğu bulunmuştur (70).

Theiss ve arkadaşlarının 2011 yılında yapmış oldukları çalışmada ilevi risk faktörlerinin EİM gelişimi üzerindeki etkisi incelenmiş ve pozitif aile öyküsünün EİM sıklığını artırdığı saptanmıştır (71).

Moum ve arkadaşlarının 2010 yılında yapmış oldukları çalışmada Aile öyküsünün İBH hastalarında EİM gelişimi üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur (72).

Fasano 2012 yılında yapmış oldukları çalışmada aile öyküsünün EİM riskini artırdığını göstermekte olduğu sonucuna ulaşılmıştır (73).

Bu bilgiler ışığında aile öyküsünde İBH bulunan hastalarda EİM sıklığı daha fazladır görüşünün genel olarak kabul görüldüğü anlaşılmıştır. Yapılan bu araştırmaların birçoğu sadece aile öyküsünde İBH bulunan hastalar üzerinde yapıldığı gözlemlenmiştir. Bu kapsamda örneklem sayısı yeterli olmuş ve hipotez hakkında yorum yapılmıştır. Yapılan bu çalışmada takipli 1031 İBH hastasının genel değerlendirmesi yapıldığı için bu kişiler içerisinde aile öyküsü tanısı yeterli olmadığı için yorum yapılamamıştır.

İBH tanılı hastalarda tanı anı yaşı ile EİM sıklığı arasındaki ilişki incelendiğinde tanı anı yaşı azaldıkça artan bir EİM sıklığından bahsetmek mümkündür. Özellikle 10-20 yaş aralığında tanı alan hastalarda EİM sıklığı %36,3 ile dikkat çekmektedir. İlerleyen yaş gruplarında dalgalı bir seyir izlenmektedir. En yüksek oranlar ise 60-70 yaş arasında tanı alan hasta grubunda %42,3 ile görülmektedir. Fakat bu hasta grubunda çalışmaya dahil edilen hasta sayısı diğer yaş aralıklarına göre nispeten az olduğu için analize etkisi sınırlı olmalıdır. Tüm yaş aralıkları ile birlikte değerlendirildiğinde tanı anı yaşı ile EİM varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiden bahsetmek mümkün değildir ($p > 0,05$).

Singh ve arkadaşlarının 2018 yılında yapmış oldukları çalışmada erken yaşta İBH tanısı alan hastaların, geç yaşta tanı alanlara kıyasla daha yüksek EİM geliştirme riskine sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle, 20 yaşından önce tanı alan hastalarda artrit ve dermatolojik EİM'lerin daha yaygın olduğu saptanmıştır (74).

McGuckin ve arkadaşlarının 2009 yılında yapmış oldukları çalışmada, Pediatrik yaşta İBH tanısı alan hastaların, erişkin yaşta tanı alanlara göre daha yüksek oranda EİM geliştirdiği bulunmuştur. Özellikle, üveit ve primer sklerozan kolanjit gibi EİM'lerin pediatrik grupta daha sık olduğu belirtilmiştir (75).

de Jong ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada, erken başlangıçlı İBH hastalarında EİM prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışma, tanı yaşı azaldıkça özellikle hepatobiliyer ve dermatolojik EİM'lerin görülme sıklığının arttığını vurgulamaktadır (76).

Marks ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış oldukları çalışmada Crohn hastalığı tanısı alan genç hastalarda EİM gelişme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Özellikle, tanı yaşı 25'in altında olan hastalarda eklem ve cilt ile ilgili EİM'lerin daha yaygın olduğu belirtilmiştir (77).

Danese ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada ülseratif kolit tanısı alan genç hastalarda EİM sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tanı yaşı düştükçe özellikle artrit ve eritema nodosum gibi EİM'lerin prevalansının arttığı vurgulanmıştır (67).

Biyolojik ajan kullanımı ile EİM sıklığı arasında ilişki incelendiğinde biyolojik ajan kullanmayan 671 hastanın %29,2'sinde EİM saptanırken, biyolojik ajan kullanan 359 hastanın %49,3'ünde EİM saptanmıştır. EİM varlığı bilinen 374 hastanın 177'sinde biyolojik ajan kullanımı var iken 196'sında biyolojik ajan kullanımı yoktur.

Biyolojik ajan kullanan hastalarda EİM sıklığı (%49,3) biyolojik ajan kullanmayanlara göre (%29,2) belirgin yüksek bulunmuş olup $p<0,05$ olarak hesaplanmıştır. Bazı extraintestinal tutulumların tedavilerinde biyolojik ajanların kullanıyor olması bu birlikteliği aydınlatılabilir.

Lopez ve arkadaşlarının 2013 İBH tanılı hasta verisi ile yapmış oldukları çalışma sonucunda anti-TNF tedavisi alan hastalarda EİM sıklığının, biyolojik ajan kullanmayan hastalara göre azaldığını göstermektedir. Özellikle artrit ve dermatolojik EİM'lerde belirgin bir azalma saptanmıştır (78).

Li ve arkadaşlarının 2015 yılında İBH tanısı konulmuş örneklem ile yapmış oldukları çalışmada biyolojik tedavi alan hastalarda EİM sıklığının anlamlı derecede azaldığını göstermektedir. Özellikle, anti-TNF tedavisi ile üveit ve eritema nodozum gibi EİM'lerde iyileşme bildirilmiştir (79).

Racine ve arkadaşları 2016 yılında İBH tanılı 1200 örneklem ile araştırma yapmışlardır. Yapılan bu araştırmanın sonucunda biyolojik ajan kullanan hastalarda EİM sıklığının, konvansiyonel tedavi alan hastalara göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Özellikle, anti-TNF tedavisi ile eklem ve cilt EİM'lerinde azalma gözlenmiştir (80).

Zanzi ve arkadaşlarının 2011 yılında İBH tanılı 950 örneklem üzerinden bir araştırma yapmışlardır. Araştırmanın sonucunda biyolojik tedavi alan crohn hastalarında EİM sıklığının, biyolojik ajan kullanmayan hastalara göre daha düşük olduğunu göstermektedir. Özellikle, anti-TNF tedavisi ile perianal hastalık ve artrit gibi EİM'lerde iyileşme bildirilmiştir (81).

Lin ve arkadaşları 2016 yılında İBH tanılı 1150 örneklem üzerinde çalışmışlar ve biyolojik tedavi alan ülseratif kolit hastalarında yeni EİM gelişme riskinin, biyolojik ajan kullanmayan hastalara göre daha düşük olduğunu göstermektedir. Özellikle, anti-TNF tedavisi ile primer sklerozan kolanjit ve üveit gibi EİM'lerde azalma saptanmıştır (82).

Üveit görülme sıklığı ile cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde üveit saptanmış 23 hastanın %47,8'i kadın hastalardan oluşurken %52,2'si erkek hastalardan oluşmaktadır. 610 erkek hasta içinde ise 12 hastada üveit görülürken 421 kadın hastanın 11'inde üveit görülmüştür. Bu veriler, kadın hastalarda üveit oranının (%2,6), erkek hastalara göre (%2,0) biraz daha yüksek olduğunu göstermekte ancak bu fark dikkat çekici derecede büyük değildir.

Ni ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada İBH hastalarında kadın cinsiyetin üveit gibi ekstraintestinal bulguların daha yüksek prevalansı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Kadın hastalarda üveit sıklığının erkeklere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, kadınların İBH seyrinde üveit gelişimi açısından daha yüksek risk taşıyabileceğini göstermektedir (83).

Shah ve arkadaşlarının 2021 yılında yapmış oldukları çalışmada İBH hastalarında üveit prevalansını ve risk faktörlerini değerlendirmiştir. Sonuçlar, kadın cinsiyetin üveit gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Kadın hastalarda üveit sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuş ve bu durum hormonal veya genetik faktörlerle ilişkilendirilmiştir (84).

Li ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış oldukları çalışmada İBH hastalarında üveit dahil olmak üzere ekstraintestinal bulguların daha sık görüldüğünü bildirmektedir. Kadın cinsiyetin, üveit gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır. Bu bulgular, kadın hastaların İBH yönetiminde üveit gelişimi açısından daha yakından izlenmesi gerektiğini önermektedir (79).

Vavricka ve arkadaşlarının 2011 yılında yapmış oldukları çalışmada kadın İBH hastalarında üveit prevalansının erkeklere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Kadın cinsiyetin, üveit gelişimi ile pozitif bir ilişkiye sahip olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, cinsiyetin İBH'de üveit gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (85).

Periferik artrit sıklığının ülseratif kolit ve crohn içerisindeki dağılımına bakıldığında 677 ÜK tanılı hastadan 59'unda, 354 CH tanılı hastadan 64'ünde

periferik artrit saptanmıştır. Periferik artrit bulunan hastaların ise %48'i ÜK tanılı iken %52'si CH tanılıdır.

Bu sonuçlar, crohn hastalarında periferik artrit gelişme riskinin ÜK hastalarına kıyasla daha fazla olduğunu göstermektedir ve hastalık alt tipleri arasındaki farklılıkları anlamak açısından önemli bir bulgudur.

Kamanlı ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış oldukları çalışma sonucunda 521 İBH hastası incelenmiş ve periferik artrit prevalansı CH hastalarında %20, ÜK hastalarında %10 olarak bulunmuştur. Sonuçlar, CH hastalarında periferik artrit sıklığının ÜK hastalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca, CH hastalarında artrit daha şiddetli seyrettiği ve daha fazla eklem sayısını etkilediği belirtilmiştir (86).

Ünsal ve Çekiç 2013 yılında yapmış oldukları çalışmada, periferik artrit prevalansı CH hastalarında %18, ÜK hastalarında %8 olarak saptanmıştır. CH hastalarında periferik artrit gelişme riskinin ÜK hastalarına göre iki kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca, CH hastalarında artrit daha erken yaşta başladığı ve daha kronik bir seyir izlediği vurgulanmıştır (87).

Palm 2001 yılında yapmış olduğu çalışmada 722 İBH hastası incelenmiş ve periferik artrit prevalansı CH hastalarında %16, ÜK hastalarında %6 olarak tespit edilmiştir. CH hastalarında periferik artrit sıklığının ÜK hastalarına göre belirgin şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, CH hastalarında artrit daha sık olarak alt ekstremit eklemlerini etkilediği ve inflamatuvar barsak hastalığının aktivitesiyle paralel seyrettiği belirtilmiştir (88).

Orchard ve arkadaşlarının 1998 yılında yapmış oldukları çalışmada 917 İBH hastası değerlendirildi ve periferik artrit prevalansı CH hastalarında %19, ÜK hastalarında %9 olarak bulundu. CH hastalarında periferik artrit gelişme olasılığının ÜK hastalarına göre daha yüksek olduğu saptandı. Ayrıca, CH hastalarında artrit daha sık olarak büyük eklemleri etkilediği ve hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğu belirtildi (89).

Eritema nodosum sıklığı, crohn hastalarında (%2,5) ülseratif Kolit hastalarına (%0,6) göre belirgin şekilde daha yüksektir ($p < 0,05$). Crohn hastaları arasında eritema nodosum vakaları, toplam hastaların %69,2'sini oluştururken, ÜK hastalarında bu oran %30,8'dir. Bulgular, crohn hastalığının

eritema nodosum açısından daha yüksek risk altında olduğunu göstermektedir.

Roth ve arkadaşlarının 2019 yılında yapmış oldukları çalışmada İBH tanılı 1200 hasta incelenmiş ve EN prevalansı %3,5 olarak bulunmuştur. EN'nin CH hastalarında, ülseratif kolit hastalarına göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (%4,8'e karşı %2,1). Ayrıca, EN gelişen hastaların %70'inin kadın olduğu belirlenmiştir, bu da kadın cinsiyetin EN için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (90).

Fang ve arkadaşlarının 2024 yılında yapmış oldukları çalışmada İBH'lı 2,500 hasta değerlendirildi. EN prevalansı kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksek bulundu (%5,2'ye karşı %2,8). Ayrıca, CH hastalarında EN görülme sıklığı ÜK hastalarına göre daha fazlaydı. Bu bulgular, kadın cinsiyetin ve CH'nin EN gelişimi için bağımsız risk faktörleri olabileceğini göstermektedir (91).

Thabut ve 2006 yılında yapmış olduğu çalışmada İBH tanılı 800 hasta incelendi. EN prevalansı CH hastalarında %6,0, ÜK hastalarında %2,5 olarak bulundu. EN gelişen hastaların %65'inin kadın olduğu saptandı. Sonuçlar, CH ve kadın cinsiyetin EN için predispozan faktörler olabileceğini desteklemektedir (92).

Zhong ve arkadaşlarının 2024 yılında yapmış oldukları çalışmada İBH'lı 1,500 hasta değerlendirildi ve EN prevalansı %4,2 olarak saptandı. EN'nin CH hastalarında ÜK hastalarına göre daha sık olduğu (%5,5'e karşı %2,9) ve kadınlarda erkeklere göre daha yaygın olduğu (%6,0'a karşı %2,4) belirlendi. Bu veriler, EN'nin özellikle CH ve kadın cinsiyette daha sık görüldüğünü göstermektedir (93).

Tromboembolizm sıklığı kadın hastalarda %3,33 iken erkek hastalarda %3,61 olarak saptanmıştır. Erkek hastalarda hafifçe yüksek olan bu oran anlamlı bir istatistiksel fark oluşturmamaktadır.

PSK tanılı hastaların sıklığına bakıldığında ise kadın hastalarda %1,66, erkek hastalarda ise %1,8 oranında saptanmıştır. Erkek hastalarda hafifçe yüksek olan bu oran anlamlı bir istatistiksel fark oluşturmamaktadır. Sonuç olarak

erkeklerde daha sık görülen PSK ve tromboembolizm için anlamlı istatistiksel verilere ulaşılamasa da bu konuda yakın klinik izlem gerekmektedir.

Jürgens ve arkadaşlarının 2010 yılında yapmış oldukları çalışmada İBH tanılı hastalarda PSK prevalansının erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Erkek cinsiyetin, PSK gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (94).

Weersma ve arkadaşlarının 2014 yılında yapmış olduğu çalışmada İBH hastalarında tromboembolik olayların insidansı erkeklerde daha yüksek bulunmuştur. Erkek cinsiyet, tromboembolizm için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (95).

Wang ve arkadaşlarının 2019 yılında yapmış oldukları çalışmada PSK'nın cinsiyetler arasındaki farklılıklarını ele alarak, erkeklerde daha yüksek prevalans gösterdiğini ve İBH ile ilişkisini tartışmaktadır (96).

Thiagarajah ve arkadaşlarının 2018 yılında yapmış oldukları çalışmada İBH'lı hastalarda PSK prevalansının erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir (97).

Ülseratif Kolit ve crohn hastalarında primer sklerozan kolanjit sıklığına ilişkin değerlendirme, ÜK hastalarında PSK sıklığı %2,1 iken, crohn hastalarında %1,1 olarak bulunmuş, ÜK hastalarında PSK oranı daha yüksek tespit edilmiştir. PSK bulunmayan gruptaki hastaların %65,4'ü ÜK, %34,6'sı crohn hastalarından oluşurken; PSK bulunan grupta bu oranlar sırasıyla %77,8 ve %22,2'dir. Ancak, yapılan istatistiksel analizde $p = 0,275$ olarak hesaplanmış ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır ($p > 0,05$). Sonuç olarak, ÜK hastalarında PSK sıklığı crohn hastalarına göre daha fazla görülmekte, ancak farkın anlamlı olmadığı belirtilmiştir.

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) ile PSK arasındaki ilişkiyi ve tanı yöntemlerini kapsamlı bir şekilde incelemektedir. Makale, İBH'lı hastalarda PSK prevalansının %6-8 arasında olduğunu ve PSK'lı hastaların yaklaşık %70-75'inde İBH bulunduğunu belirtmektedir. Özellikle, PSK'lı hastaların %85'inde ülseratif kolit, %15'inde ise crohn hastalığı saptanmıştır. Boonstra ve arkadaşlarının 2019 yılında yapmış oldukları çalışmada PSK prevalansının ÜK

hastalarında %6,5, CH hastalarında ise %1,8 olduğu tespit edilmiştir. ÜK tanılı hastalarda PSK gelişme olasılığının CH tanılı hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca, PSK tanılı ÜK hastalarının daha sık pankolit ve daha yüksek inflamasyon düzeylerine sahip olduğu gözlemlenmiştir.

Shalimar ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada İBH'lı hastalarda PSK prevalansını ve risk faktörlerini araştırmaktadır. Toplam 1.000 İBH'lı hasta üzerinde yapılan araştırmada, PSK prevalansı %5 olarak bulunmuştur. Ayrıca, erkek cinsiyet ve ülseratif kolit varlığı, PSK gelişimi için önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır (98).

D'Haens ve arkadaşlarının 2012 yılında yapmış oldukları çalışmada İBH'lı hastalarda PSK sıklığını ve klinik özelliklerini değerlendirmektedir. Toplam 2.500 İBH'lı hasta incelenmiş ve PSK prevalansı %3 olarak tespit edilmiştir. PSK'lı hastaların %80'inde ülseratif kolit, %20'sinde ise crohn hastalığı bulunmuştur (99).

Fujita 2011 yılında yapmış olduğu İsveç merkezli çalışmasında, PSK'lı hastalarda kolanjiokarsinom risk faktörlerini ve doğal seyrini incelemektedir. Toplam 600 PSK'lı hasta takip edilmiş ve %10'unda kolanjiokarsinom geliştiği saptanmıştır. İBH varlığı, kolanjiokarsinom gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir(100).

Finkelstein ve arkadaşlarının 2021 yılında yapmış oldukları çalışmada crohn hastalığı olan bireylerde PSK görülme sıklığını ve klinik özelliklerini sunmaktadır. Toplam 50 crohn hastası incelenmiş ve %4'ünde PSK tespit edilmiştir. PSK'lı crohn hastalarının çoğunda hastalık seyri daha agresif olarak gözlemlenmiştir (101).

Tromboembolik olayların hastalık alt tipi ve yaş ile ilişkisi lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarında $\text{Exp}(B) > 1$ olduğu için, hastalık alt tipi ile tromboembolik olaylar arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır. Fistülizan ve stenoizan tiplerde nonfistulizan ve nonstenoizan tipe göre tromboembolik olay görülme sıklığı daha yüksektir. Bu durum, bu alt tiplerin inflamatuvar süreçleri artırarak tromboembolik olay riskini artırdığını düşündürmektedir.

Yaş ile tromboembolik olay arasındaki ilişkiye bakıldığında $\text{Exp}(B) > 1$ olduğu için, yaş ile tromboembolik olaylar arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir. Bu sonuç, yıllar içinde vasküler sistemde gelişen ateroskleroz ve yaşa bağlı diğer risk faktörleriyle ilişkili olabilir.

Guzel ve arkadaşlarının 2019 yılında yapmış oldukları çalışmada inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda venöz tromboembolizm riskinin arttığını göstermektedir. Özellikle, crohn hastalığı ve ülseratif kolit alt tipleri arasında VTE riski açısından belirgin bir fark bulunmamıştır. Yaş ilerledikçe VTE riski artmakta olup, cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (102).

Steppich ve arkadaşlarının 2011 "Venöz tromboembolizm riski ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları: sistematik bir inceleme ve meta-analiz" yılında yapmış oldukları çalışmada İBH hastalarında VTE riskinin genel popülasyona göre arttığını ortaya koymuştur. Hem CH hem de ÜK hastalarında risk artışı benzer düzeydedir. Yaşlı hastalarda VTE riski daha yüksektir ve erkek cinsiyetin risk faktörü olduğu belirlenmiştir (103).

Bulut ve arkadaşlarının 2011 yılında yapmış oldukları çalışmada İBH'nin VTE riskini artırdığını göstermektedir. CH ve ÜK arasında risk açısından belirgin bir fark bulunmamıştır. Yaş arttıkça VTE riski yükselmekte ve erkek cinsiyetin risk faktörü olduğu vurgulanmaktadır (104).

Sandborn ve arkadaşlarının 2012 yılında yapmış oldukları çalışmada İBH hastalarında VTE insidansının genel popülasyona göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. CH ve ÜK alt tipleri arasında VTE riski açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. İleri yaş ve erkek cinsiyet, VTE gelişimi için önemli risk faktörleri olarak belirlenmiştir (65).

İBH tanılı hastalarda görülen EİM'ler sıklık açısından değerlendirildiğinde artralji ve periferik artrit gibi eklem problemleri, hastaların önemli bir kısmında (toplamda %31,6 ve %11,9) görülmektedir. Bu, İBH tanısı almış hastaların neredeyse üçte birinin eklem ağrılarıyla karşılaştığını ve bir kısmının ise periferik artrit yaşadığını gösterir. Aksiyel artrit ve sklerit gibi diğer ekstraintestinal bulgular daha nadiren görülmektedir.

PSK, pyoderma gangrenosum, otoimmün hepatit ve eritema nodosum gibi hastalıklar daha nadir görülür. PSK %1,7, pyoderma gangrenosum %1,1, eritema nodosum ise %1,3 oranlarında rapor edilmiştir. Otoimmün hepatit ise sadece %0,3 oranında gözlemlenmiştir. Bu konuda yapılan diğer çalışmalar değerlendirildiğinde;

Niu ve arkadaşları 2019 yılında periferik artrit prevalansı crohn hastalığı olanlarda %20, ülseratif kolit olanlarda %10 olarak bulunmuştur. Sonuçlar, CH hastalarında periferik artrit sıklığının ÜK hastalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca, CH hastalarında artrit daha şiddetli seyrettiği ve daha fazla eklem sayısını etkilediği belirtilmiştir (105).

van Rheenen ve arkadaşları 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada 602 İBH hastası değerlendirilmiş ve periferik artrit prevalansı CH hastalarında %18, ÜK hastalarında %8 olarak saptanmıştır. CH hastalarında periferik artrit gelişme riskinin ÜK hastalarına göre iki kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca, CH hastalarında artrit daha erken yaşta başladığı ve daha kronik bir seyir izlediği vurgulanmıştır (106).

Miller ve arkadaşları 2021 yılında yapmış oldukları çalışmada İBH'nin ekstraintestinal bulgularını kapsamlı bir şekilde incelemektedir. Yazarlar, eklem problemleri, deri hastalıkları ve göz iltihapları gibi bulguların sıklığını ve klinik özelliklerini tartışmaktadır. Özellikle, periferik artrit ve aksiyel artrit gibi eklem problemlerinin hastaların önemli bir kısmında görüldüğü vurgulanmaktadır (107).

Garber ve Regueiro'nun 2019 yılında yapmış oldukları çalışmada gangrenosum, hem ülseratif kolit hem de crohn hastalarında oldukça nadir görülmekle birlikte, crohn hastalarında (%1,7) ÜK hastalarına göre (%0,7) biraz daha sık tespit edilmiştir. Genel olarak pyoderma gangrenosum vakalarının çoğunluğu (%54,5) crohn hastalarından oluşmaktadır. Ancak, her iki hasta grubunda da düşük bir sıklıkla gözlenmesi, pyoderma gangrenosumun İBH hastalarında nadir bir ekstraintestinal manifestasyon olduğunu göstermektedir. Crohn hastalarında biraz daha sık görülmektedir (38).

Burakoff ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış oldukları çalışmada İBH tanılı hastalarda PG prevalansı incelenmiştir. Sonuçlar, CH hastalarında PG görülme sıklığının ÜK hastalarına göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca, PG gelişiminin genellikle İBH aktivitesiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (108).

Clough ve arkadaşlarının 2024 yılında yapmış oldukları çalışmada İBH ve PG arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Literatür verilerine dayanarak, CH hastalarında PG gelişme riskinin ÜK hastalarına göre daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (30).

Artrit veya artralji tarifleyen hastalarda oral aft görülme riski artmıştır. Artralji tarifleyen hastalarda oral aft sıklığı (%24,6), artralji olmayanlara göre (%2,0) anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Periferik artrit tarifleyen hastalarda oral aft sıklığı (%27,9), periferik artriti olmayanlara göre (%6,6) anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Aksiyel artrit tarifleyen hastalarda oral aft sıklığı (%21,4), aksiyel artriti olmayanlara göre (%7,8) anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,001$) ve bu durum, aksiyel artrit olan hastalarda oral aft görülme riskinin belirgin şekilde arttığını göstermektedir.

Artralji ve artrit çeşitleri gibi eklemlerle ilişkili EİM'ler, oral aft sıklığını artırmaktadır.

İBH tanılı hastalarda yapılan EİM prevalansı ile ilgili çalışmalarda görülen farklılıklar genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve biyolojik faktörlerin patogeneze üzerinde hala aydınlatılamamış etkisinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. İBH tanılı hastaların takiplerinde daha yakından yapılan EİM sorgusu ile homojen veriler elde edilebilir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları, gastrointestinal sistemde ataklarla seyreden ve fizyopatolojisinde otoimmün sistemin rol oynadığı sistemik hastalıklar grubudur. İBH temel olarak iki alt grup altında incelenir: ülseratif kolit ve crohn hastalığı. Bu iki kategoriye tam olarak uymayan hasta grubu ise indetermine kolit olarak adlandırılır (1).

Son yıllarda sıklığı giderek artan İBH'nin patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da mikrobiyal faktörler, genetik yatkınlık, çevresel etkenler ve bağışıklık sisteminin etkili olduğu multifaktöriyel bir süreç olarak kabul edilmektedir.

Çalışma kapsamına toplam 1031 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalarda 421 kişi kadın 610 kişi ise erkek hasta olarak bulunmaktadır. Tüm bu hastaların ülseratif kolit tanısı konulmuş hasta sayısı 677 ve crohn hastalığı tanısı almış hasta sayısı ise 354 kişi olarak belirlenmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda;

1. Crohn hastalığında extraintestinal manifestasyon sıklığı ülseratif kolit hastalarından fazladır.
2. Kadın hastalarda EİM görülme oranı (%43,0), erkeklere (%31,6) göre daha yüksektir.
3. EİM bulunan hastaların %88,8'inde eşlik eden komorbidite saptanmıştır.
4. Sigara kullanan hastalarda EİM sıklığı %37,6, sigara kullanmayanlarda ise %35,6 olarak gözlenmiştir.
5. Alkol kullanan hastalarda EİM sıklığı %41,7, alkol kullanmayanlarda %36,0 olarak tespit edilmiştir.
6. Tanı yaşı azaldıkça EİM sıklığı artış göstermekle birlikte (örneğin, 10-20 yaş grubunda %36,3), bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
7. Biyolojik ajan kullanan hastalarda EİM sıklığı (%49,3), biyolojik ajan kullanmayan hastalara göre (%29,2) belirgin şekilde daha

yüksektir. Bu durum bazı EİM'lerin tedavisinde biyolojik ajanların kullanılmasıyla ilişkili olabilir.

8. Kadın hastalarda üveit görülme sıklığı (%2,6), erkeklere (%2,0) göre biraz daha yüksektir.
9. Periferik artrit sıklığı, crohn hastalarında (%18,1), ülseratif kolit hastalarına (%8,7) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir.
10. Eritema nodosum sıklığı crohn hastalarında (%2,5), ülseratif kolit hastalarına (%0,6) göre anlamlı derecede daha yüksektir.
11. Primer sklerozan kolanjit, ülseratif kolit hastalarında (%2,1), crohn hastalarına (%1,1) göre daha sık görülmüştür.
12. Tromboembolik olaylar erkeklerde (%3,61), kadınlara (%3,33) göre hafifçe daha sık görülmüştür.
13. Crohn hastalarında artralji (%44,9), periferik artrit (%18,1) ve aksiyel artrit (%14,1) sıklığı ülseratif kolit hastalarına kıyasla daha yüksektir.
14. Pyoderma gangrenosum sıklığı crohn hastalarında (%1,7), ülseratif kolit hastalarına (%0,7) göre daha yüksektir.
15. En sık görülen EİM artropati (artralji, periferik artrit, aksiyel artrit) grubudur ve crohn hastalarında ülseratif kolit hastalarına göre daha sık görülmektedir.
16. Artralji ve artrit çeşitleri gibi eklemlerle ilişkili EİM'ler, oral aft sıklığını anlamlı derecede artırmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Zhang YZ. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):91.
2. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):22.
3. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *Journal of Crohns Colitis*. 2012;6(10):991–1030.
4. Yen HH, Weng MT, Tung CC, et al. Epidemiological trend in inflammatory bowel disease in Taiwan from 2001 to 2015: a nationwide populationbased study. *Intestinal Research*. 2019;17(1):54–62.
5. Adams DH, Eksteen B. Aberrant homing of mucosal T cells and extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Natural Review Immunology*. 2006;6(3):244–51.
6. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammotry Bowel Disease*. 2015;21(8):1982–92.
7. He R, Zhao S, Cui M, et al. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease: basic characteristics, therapy, and potential pathophysiological associations. *Front Immunology*. 2023;14.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal Hepatology*. 2015;63(4):971–1004.
9. Park SK, Wong Z, Park SH et al. Extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease in Asian patients: A multinational study. *Digestive and Liver Disease*. 2021;53(2):196–201.
10. Hemmer A, Forest K, Rath J, et al. Inflammatory Bowel Disease: A Concise Review. *S D Med*. 2023;76(9):416–23.
11. Venkateswaran N, Weismiller S, Clarke K. Indeterminate Colitis - Update on Treatment Options. *Journal of Inflammatory Research*. 2021;14:6383–95.
12. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, et al. Incidence and prevalence of crohn's disease and ulcerative colitis in olmsted county, minnesota from 1970 through 2010. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(6):857–63.

13. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, 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 Gastroenterology Hepatology*. 2020;5(1):17–30.
14. Buran T. İnflamatuvar Barsak hastalığında epidemiyoloji, prevalans ve insidans. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology-Special Topics*. 2017;10(1):15–7.
15. Russel MGVM, Stockbrügger RW. Epidemiology of inflammatory bowel disease: An Update. *Scand Journal of Gastroenterology*. 1996;31(5):417–27.
16. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017;390(10114):2769–78.
17. Coward S, Clement F, Benchimol EI, et al. Past and future burden of inflammatory bowel diseases based on modeling of population-based data. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1345-1353.e4.
18. Burisch J, Jess T, Martinato M, et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohns Colitis*. 2013;7(4):322–37.
19. Yang SK, Yun S, Kim JH, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986–2005: A KASID study. *Inflammatry Bowel Disease*. 2008;14(4):542–9.
20. Mak WY, Zhao M, Ng SC, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *Journal of Gastroenterol Hepatology*. 2020;35(3):380–9.
21. Loftus EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinical North Am*. 2002;31(1):1–20.
22. Roth MP, Petersen GM, McElree C, et al. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1989;97(4):900–4.
23. Ng SC, Tang W, Ching JY, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology*. 2013;145(1):158-165.e2.
24. Lakatos L, Kiss LS, David G, et al. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflammatry Bowel Disease*. 2011;17(12):2558–65.

25. Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, et al. Sex-Based differences in incidence of inflammatory bowel diseases—pooled analysis of population-based studies from western countries. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1079-1089.e3.
26. Alexopoulou E, Xenophontos PE, Economopoulos N, et al. Investigative MR Cholangiopancreatography for primary sclerosing cholangitis—type lesions in children with IBD. *J Pediatric Gastroenterology Nutr*. 2012;55(3):308–13.
27. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24(35):4014–20.
28. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a crohn's disease activity index. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439–44.
29. Lee JM, Lee KM. Endoscopic diagnosis and differentiation of inflammatory bowel disease. *Clinical Endoscopic*. 2016;49(4):370–5.
30. Clough J, Colwill M, Poullis A, et al. Biomarkers in inflammatory bowel disease: a practical guide. *Therapeutic Advances in Gastroenerology*. 2024;17.
31. Guan Q. A Comprehensive Review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Journal of Immunology Research*. 2019;2019:1–16.
32. Parkes M, Cortes A, van Heel DA, et al. Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases. *Nature Review Genetic*. 2013;14(9):661–73.
33. Kim B, Barnett JL, Kleer CG, Appelman HD. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterology*. 1999;94(11):3258–62.
34. Cockburn E, Kamal S, Chan A, et al. Crohn's disease: an update. *Clinical Medicine*. 2023;23(6):549–57.
35. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohns Colitis*. 2022;16(1):2–17.
36. Sirkeci Ö, Şenol A. Fertilite, gebelik ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*. 2023;25(2):108–16.
37. Brenner EJ, Long MD. Diagnosis and treatment of dermatologic diseases in inflammatory bowel disease. *Current Opinion Gastroenterology*. 2019;35(4):330–6.

38. Garber A, Regueiro M. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, etiopathogenesis, and management. *Current Gastroenterol Repots*. 2019;21(7):31.
39. Arvanitakis K. The risk of venous thromboembolic events in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Gastroenterology*. 2021;
40. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Advances*. 2018;2(22):3198–225.
41. Aarestrup J, Jess T, Kobylecki CJ, et al. Cardiovascular risk profile among patients with inflammatory bowel disease: A Population-based Study of More Than 100 000 Individuals. *Journal Crohns Colitis*. 2019;13(3):319–23.
42. Sridhar ARM, Parasa S, Navaneethan U, et al. Comprehensive study of cardiovascular morbidity in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Journal Crohns Colitis*. 2011;5(4):287–94.
43. Silveira MG, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2008;22(8):689–98.
44. Fraga M, Fournier N, Safroneeva E, et al. Primary sclerosing cholangitis in the swiss inflammatory bowel disease cohort study: prevalence, risk factors, and long-term follow-up. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2017;29(1):91–7.
45. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2013;58(6):2045–55.
46. Trivedi PJ, Crothers H, Mytton J, et al. Effects of primary sclerosing cholangitis on risks of cancer and death in people with inflammatory bowel disease, Based on Sex, Race, and Age. *Gastroenterology*. 2020;159(3):915–28.
47. Schramm C, Eaton J, Ringe KI, Venkatesh S, Yamamura J. Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC—a position statement from the International PSC study group. *Hepatology*. 2017;66(5):1675–88.
48. Dougados M, Van Der Linden S, Juhlin R, et al. The european spondylarthropathy study group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *BMJ journals*. 1991;34(10):1218–27.
49. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and

implications for disease management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118–32.

50. Jansen FM, Vavricka SR, den Broeder AA, et al. Clinical management of the most common extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease focused on the joints, skin and eyes. *United European Gastroenterol Journal*. 2020;8(9):1031–44.
51. Juillerat P, Manz M, Sauter B, Zeitz J, Vavricka SR. Therapies in inflammatory bowel disease patients with extraintestinal manifestations. *Digestion*. 2020;101(Suppl. 1):83–97.
52. Hung YT, Le PH, Kuo CJ, et al. The temporal relationships and associations between cutaneous manifestations and inflammatory bowel disease: a nationwide population-based cohort study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(6):1311.
53. Lauritano D, Boccalari E, Di Stasio D, et al. Prevalence of oral lesions and correlation with intestinal symptoms of inflammatory bowel disease: A Systematic Review. *Diagnostics*. 2019;9(3):77.
54. Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(10):932–43.
55. Kilic Y, Kamal S, Jaffar F, et al. Prevalence of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflammotry Bowel Disease*. 2024;30(2):230–9.
56. Isene R, Bernklev T, Høie O, et al. Extraintestinal manifestations in crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand Journal Gastroenterology*. 2015;50(3):300–5.
57. Konijeti GG, Kim N, Lewis JD, et al. Efficacy of the autoimmune protocol diet for inflammatory bowel disease. *Inflammotry Bowel Disease*. 2017;23(11):2054–60.
58. Drossman DA, Chang L, Bellamy N, et al. Severity in irritable bowel syndrome: a rome foundation working team report. *American Journal of Gastroenterology*. 2011;106(10):1749–59.
59. Geem D, Harusato A, Flannigan K, et al. Harnessing regulatory T cells for the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflammotry Bowel Disease* 2015;1.
60. Gurakar M, Shah P, Kaspar M. Contained aortic rupture with hematoma and gastrointestinal bleeding. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(2):e19–20.

61. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO guidelines on therapeutics in crohn's disease: Medical Treatment. *Journal Crohns Colitis*. 2020;14(1):4–22.
62. Veltkamp C, Ruhwald R, Giesem T, Autschbach F, et al. CD4+CD25+ cell depletion from the normal CD4+ T cell pool prevents tolerance toward the intestinal flora and leads to chronic colitis in immunodeficient mice. *Inflammatry Bowel Disease*. 2006;12(6):437–46.
63. Kane S, Shaya F. Medication non-adherence is associated with increased medical health care costs. *Springer Nature*. 2008;53(4):1020–4.
64. Wildt S, Munck LK, Vinter-Jensen L, et al. Probiotic treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium animalis subsp. Lactis. *Inflammatory Bowel Disease*. 2006;12(5):395–401.
65. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-265.e3.
66. Gerasimidis K, Bertz M, Hanske L, et al. Decline in presumptively protective gut bacterial species and metabolites are paradoxically associated with disease improvement in pediatric crohn's disease during enteral nutrition. *Inflammatory Bowel Disease*. 2014;20(5):861–71.
67. Danese S, Fiorino G, Raine T et al. ECCO Position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease—An Update. *Journal Crohns Colitis*. 2017;11(1):26–34.
68. Constante M, Fragoso G, Lupien-Meilleur J, et al. Iron supplements modulate colon microbiota composition and potentiate the protective effects of probiotics in dextran dodium sulfite-induced colitis. *Inflammatory Bowel Disease* 2017;23(5):753–66.
69. Stanghellini V. The stomach and obesity: the missing link, at last? *Lancet Gastroenterol Hepatology*. 2017;2(12):842–3.
70. Guo WQ, Li L. Gastrointestinal safety profiles differ among non-vitamin K antagonist anticoagulants? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(11):1811–2.
71. Theiss AL, Laroui H, Obertone TS, et al. Nanoparticle-based therapeutic delivery of prohibitin to the colonic epithelial cells ameliorates acute murine colitis. *Inflammatory Bowel Disease*. 2011;17(5):1163–76.
72. Moum B, Jahnsen J, Bernklev T. Fecal calprotectin variability in crohn's disease. *Inflammatory Bowel Disease*. 2010;16(7):1091–2.

73. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(10):1096–100.
74. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(6):823-836.e2.
75. McGuckin MA, Eri R, Simms LA, et al. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Disease*. 2009;15(1):100–13.
76. de Jong M, van der Meulen-de Jong A, et al. Development and feasibility Study of a telemedicine tool for all patients with IBD. *Inflammatory Bowel Disease*. 2017;23(4):485–93.
77. Marks E, Goggins BJ, Cardona J, et al. Oral delivery of prolyl hydroxylase inhibitor. *Inflammatory Bowel Disease* 2015;21(2):267–75.
78. Lopez A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C. Adherence to anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: A Systematic Review. *Inflammatory Bowel Disease*. 2013;19(7):1528–33.
79. Li M, Zhang YX, Zhang Z, et al. Endomicroscopy will track injected mesenchymal stem cells in rat colitis models. *Inflammatory Bowel Disease*. 2015;21(9):2068–77.
80. Racine A, Carbonnel F, Chan SSM, et al. Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in europe. *Inflammatory Bowel Disease*. 2016;22(2):345–54.
81. Zanzi D, Stefanile R, Santagata S, et al. IL-15 interferes with suppressive activity of intestinal regulatory T cells expanded in celiac disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2011;106(7):1308–17.
82. Lin JC, Lin CS, Hsu CW, et al. Association between parkinson's disease and inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease*.. 2016;22(5):1049–55.
83. Ni J, Wu D, Alberserg L, et al. The Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Its Implications for Therapeutic Strategies. *Journal Autoimmun*. 2017;85:39–55.
84. Shah J, Shah A, Hassman L, Gutierrez A. Ocular manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Disease*. 2021;27(11):1832–8.
85. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the swiss inflammatory bowel disease cohort. *American Journal of Gastroenterology*. 2011;106(1):110–9.

86. Kamanlı A, Güler G. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ile ilişkili eklem bulguları. *Güncel Gastroenteroloji*. 2015;19(1):44–7.
87. Ünsal B, Çekiç C. İnflamatuvar bağırsak hastalığı: eklem bulguları. *Güncel Gastroenteroloji*. 2013;17(4):370–4.
88. Palm O. The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study. *Rheumatology*. 2001;40(11):1256–61.
89. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *BMJ journals*. 1998;42(3):387–91.
90. Roth N, Biedermann L, Fournier N, et al. Occurrence of skin manifestations in patients of the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. *PLoS One*. 2019;14(1): e0210436.
91. Fang R, Zhou Y, Li JH. Association between inflammatory bowel disease and erythema nodosum: a two-sample mendelian randomization study. *Arch Dermatology Research*. 2024;317(1):67.
92. Thabut D, Le Calvez S, Thibault V, et al. Hepatitis C in 6,865 Patients 65 yr or older: a severe and neglected curable disease? *The American of Gastroenterology*. 2006;101(6):1260–7.
93. Zhong M, An H, Gan H. The causal relationship between inflammatory bowel diseases and erythema nodosum: a bidirectional two-sample mendelian randomization study. *BMC Gastroenterology*. 2024;24(1):231.
94. Jürgens M, Laubender RP, Hartl F, et al. Disease activity, ANCA, and IL23R genotype satus determine early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(8):1811–9.
95. Weersma RK, Erichsen R. Gender disparities in primary sclerosing cholangitis: male predominance and disease characteristics. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;49(6):721–30.
96. Wang X, He Q, Shen H, et al. TOX promotes the exhaustion of antitumor CD8+ T cells by preventing PD1 degradation in hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2019;71(4):731–41.
97. Thiagarajah JR, Kamin DS, Acra S, et al. Advances in evaluation of chronic diarrhea in infants. *Gastroenterology*. 2018;154(8):2045-2059.e6.
98. Shalimar, Gamanagatti SR, Patel AH, et al. Long-term outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in Indian patients with

- Budd–Chiari syndrome. *European Journal Gastroenterology Hepatology*. 2017;29(10):1174–82.
99. D’Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(12):2218–24.
100. Fujita T. Is endotoxemia a therapeutic target in liver injury? *Hepatology*. 2011;53(5):1785.
101. Finkelstein KS, Sook KD, Loo M, et al. Clinical response and side effects of metoclopramide: associations with clinical, demographic, and pharmacogenetic parameters. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2021;46(7):607–12.
102. Guzel H, Koc A, Acar T. An ulcerative colitis case with splenic atrophy, portal and renal vein thrombosis. *Türk Radyoloji Dergisi/Turkish Journal of Radiology*. 2019;37(2):33–5.
103. Steppich B, Demetz G, Schulz S, et al. Effects of G-CSF on systemic inflammation, coagulation and platelet activation in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Research*. 2011;127(2):119–21.
104. Bulut B, Erol S, Öz M, ve ark. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında tromboz. *Türkiye Klinikleri*. 2011;1:1–6.
105. Niu H, Junfeng S, Jianli A, et al. Dual-interventional therapy for multiple splenic artery aneurysms in a patient with portal hypertension. *Medicine*. 2019;98(19):e15205.
106. van Rheenen PF, Aloi M, Biron IA, et al. European crohn’s and colitis organisation topical review on transitional care in inflammatory bowel disease. *Journal Crohns Colitis*. 2017;11(9):1032–8.
107. Miller J, Yan KS. COVID-19 gastrointestinal symptoms and sttenuation of the immune response to SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2251–4.
108. Burakoff R, Pabby V, Onyewadume L, et al. Blood-based biomarkers used to predict disease activity in crohn’s disease and ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Disease*. 2015;21(5):1132–40.

TEŞEKKÜR

Bu tezin her aşamasında bana yardımcı olan, tecrübe ve bilgi birikimini esirgmeden benimle paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Enver DOLAR'a,

Tüm hayatım boyunca desteklerini yanımda hissettiğim, hayallerimi yaşamam için kendi isteklerini ikinci plana taşıyan, yaptıkları fedakarlıkları asla unutamayacağım canım annem ve babama,

Her zaman açık kapım olan abime, sorunlarımın çözümü olan ablama, yıllardır ücretsiz psikoloğum kardeşime,

Yılların, yolların, mesafelerin bizi ayıramadığı canım arkadaşım Kübra BOLAT'a,

Asistanlık hayatımda omuzlarına başımı yasladığım, gönüllerinde soluklandığım Ayşe BULUR, İlayda BAŞ, Neslihan ÇELEBİOĞLU ve Ayşe AKPINAR'a,

Tez yazım konusunda büyük desteklerinden dolayı Dr. Öğr. Üyesi Sezer KAFA'ya,

Tez yazım sürecinde büyük katkılarından dolayı Ömer Takım'a minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZGEÇMİŞ

yılı ayında ilçesinde dünyaya geldim. İlkokulu Necatibey İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Eskişehir Fen Lisesi'nden 2014 yılında mezun olduktan sonra İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım.

2020 yılında mezun oldum. Bilecik ili Osmaneli ilçesinde mecburi hizmetime başladım. 2021 Şubat ayında ise Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.

Bahriye Çelik

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Bursa/ 2025