



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAşAKşEHİR ÇAM VE SAKURA şEHİR HASTANESİ
İ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIğI TANILI HASTALARDA
KEMİK MİNERAL YOğUNLUğU ÖLÇÜMÜ VE OSTEOPOROZ RİSKİ
ÜZERİNDE ETKİSİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Chanife Moustafa

Tıpta Uzmanlık Tezi

İSTANBUL-2025



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIğI TANILI HASTALARDA
KEMİK MİNERAL YOğUNLUğU ÖLÇÜMÜ VE OSTEOPOROZ
RİSKİ ÜZERİNDE ETKİSİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Chanife Moustafa

TEZ DANIŐMANI: Doç. Dr. Kader İrak

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2025

TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca desteğini, bilgisini ve tecrübesini benimle paylaşan tez danışmanım Doç. Dr. Kader İrak’a,

Asistanlığımın başladığı ilk günden itibaren anne şefkati ile hiçbir fedakârlığı esirgemeyen Prof. Dr. Zeynep Karali’ye,

Destekleri için Doç. Dr. Ayşegül Sakin ve Doç. Dr. Hanife Usta Atmaca’ya,

Yol göstericiliği, ablalığı, pratik çözümleri ile hiçbir zaman kapısından çevrilmediğim Doç. Dr. Rabia Deniz’e,

Eğitim sürecimde birlikte çalıştığım Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi İç Hastalıkları kliniği, uzmanları ve asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığın tüm zorluklarını kolay kılan, iş arkadaşından çok kardeş olduğum çok kıymetli Dr. Nihan Güner Korkmaz, Dr. Merve Meryem Delice ve Dr. Kübra Uğur’a,

Hayatım boyunca her fedakârlığı benim için düşünmeden yapan, güç kaynağım ve bu günlere gelmemde büyük payı olan annem, babam ve kardeşime,

Her zaman yanımda olan, varlığı ve sevgisi ile hayatımı güzelleştiren, hayattaki en büyük şansım sevgili eşim Dr. Mourat Chasan’a,

Ve neşe kaynağım hayata bakış açımı değiştiren biricik kızım Betül’e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Chanife Moustafa

İstanbul-2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1 TANIM	3
2.2 EPİDEMİYOLOJİ	4
2.3 ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ	5
2.3.1 Genetik Faktörler	5
2.3.2 Çevresel Faktörler	6
2.3.3 Mikrobiyota	8
2.3.4 İmmün Sistem	9
2.4 ÜLSERATİF KOLİT	11
2.4.1 Tanım	11
2.4.3 Tanı	12
2.3.4 Sınıflama/Aktivite indeksleri	15
2.3.5 Tedavi	19
2.3.6 Komplikasyonlar	24
2.4 CROHN	25
2.4.1. Tanım	25
2.4.2 Klinik ve Semptomlar	26
2.4.3 Tanı	27
2.4.4 Sınıflama /Aktivite İndeksi	29
2.4.5 Hastalık Aktivitesi	30
2.4.6 Tedavi	32
2.4.7 Komplikasyonlar	36
2.5 OSTEOPOROZ	36
2.6 İBH ve OSTEOPOROZ	40

3-GEREÇ VE YÖNTEMLER	42
3.1 Çalışmanın Yeri ve Tipi	42
3.2 Etik Kurul	42
3.3 Çalışmanın Evreni ve Örneklemi	42
3.4 Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	42
3.5 Değerlendirilen Değişkenler	43
3.6 Verilerin Analizi	43
4-BULGULAR	44
5-TARTIŞMA	52
6-SONUÇ VE ÖNERİLER	56
7-KAYNAKÇA	58
8-EKLER	82
8.1 EK 1 ETİK KURUL ONAYI	82
8.2 EK 2 ÖZGEÇMİŞ	85

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

- İBH:** İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
- KMY:** Kemik Mineral Yoğunluğu
- DEXA:** Dual X-ray absorbsiyometri
- ÜK:** Ülseratif Kolit
- CH:** Crohn Hastalığı
- NOD2:** Nucleotide-binding oligomerization domain 2
- NSAİİ:** Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
- OP:** Osteoporoz
- TH:** T yardımcı Hücreleri
- Treg:** Düzenleyici T hücreleri
- TNF:** Tümör Nekrozis Faktör
- NK:** Doğal Öldürücü Hücreler
- FK:** Fekal Kalprotektin
- TLR:** Toll-benzeri reseptörler
- CRP:** C- Reaktif Protein
- TGF-β:** Dönüşüm Büyüme Faktörü-beta
- MRI:** Manyetik Rezonans Görüntüleme
- SCCAI:** Simple Clinical Colitis Activity
- Index **ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- p-ANCA:** Perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor
- ASCA:** Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies
- EMA :** Avrupa İlaç Ajansı
- IV:** İntravenöz
- USG:** Ultrasonografi
- 5-ASA:** 5-Aminosalisilik Asit

EUS: Endoskopik Ultrasonografi

VKE: Video Kapsül Endoskopi

CHAI: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi

HBI: Harvey Bradshaw İndeksi

IMM: İmmunmodülatör **TPMT:**

Tiopürin Metiltransferaz **DSÖ:**

Dünya Sağlık Örgütü **ALP:**

Alkalen Fosfataz

SD: Standart Deviasyon



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hastalık süresi ilişkisi	46
Şekil 2. T-skoru karşılaştırması	47
Şekil 3. Z skoru karşılaştırması	49



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Montreal sınıflaması	16
Tablo 2. Truelove Witts İndeksi	16
Tablo 3. Mayo skorlaması	17
Tablo 4. Racmilewitz sınıflaması	18
Tablo 5. SCCAI skorlaması	19
Tablo 6. Montreal Sınıflaması	30
Tablo 7. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi	31
Tablo 8. Harvey Bradshaw İndeksi (HBI)	32
Tablo 9. Sekonder Osteoporoz Nedenleri	38
Tablo 10. DSÖ osteoporoz tanımı	40
Tablo 11. Tanımlayıcı bilgiler karşılaştırılması	44
Tablo 12. DEXA sonuçları değerlendirmesi	45
Tablo 13. IBH hastalarının hastalık süresine göre karşılaştırılması	45
Tablo 14. Steroid durumuna göre karşılaştırma yer almaktadır	50
Tablo 15. Biyokimyasal veriler karşılaştırılması	50
Tablo 16. Çoklu lojistik regresyon analizi	51

ÖZET

Amaç: Ülseratif kolit (ÜK)ve Crohn (CH) hastalarında ekstraintestinal tutulum olarak görülen osteoporoz ve osteopeni gelişmesinin değerlendirilmesi. Ekstra karşılaştırmak amaçlı 30 adet kontrol hasta grubu da çalışmaya dahil edilmiştir. Erken tanı ve Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) ile yakın takiplerde tedavi ve osteoporoza ilerleme, fraktür gibi komplikasyonların en aza indirgenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Poliklinik ve Kliniğinde Ocak 2020-Ocak 2024 tarihleri arasında ülseratif kolit, crohn tanılı hastaların ve kontrol hastalarının dosyaları retrospektif olarak taranarak gerçekleştirildi. Çalışmaya 18 yaş üstü ve 65 yaş altı, İBH tanılı, DEXA görüntülemesi ve laboratuvar tetkikleri bulunan 175 adet hasta dahil edildi. Yine 30 kontrol hastası da istenmiş olan KMY ve laboratuvar tetkikleriyle birlikte dahil edildi. Komorbid hastalıkları ve malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya katılan hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar gibi demografik verileri ve hastalığın başlangıç yılı,steroid kullanımı, KMY sonuçları incelendi. Verilerin analizinde SPSS versiyon 27 (IBM Co. USA) kullanılırken, grafiklerin dizaynında Graphpad Prism 9 kullanıldı. Saptanan verilerden p değeri 0,05'in altında olan bulgular anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Toplam 205 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 30'u kontrol grubu hastalarıdır.175'i İBH tanılı hastalardır. Çalışmamızda kontrol hastalarının 26 (%86,7)'sı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastaların 103 (%58,85)'ü kadın idi. 30 kişilik kontrol grubunun % 63,3 normal, %23,3 osteopenik ve %13,3 osteoporotik olarak saptanmıştır. 87 adet ÜK hastalarının %46 normal, %39,1 osteopenik ve %14,9 osteoporoz tanıları var iken 88 adet CH %45,5 normal, %33 osteopenik ve %21,6 hastalarda osteoporoz tespit edilmiştir. Osteoporoz ve osteopeni hastalarında ortalama hastalık süresi normal hastalara göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır (p=0,010). Kontrol hastalarının ortalama t skoru -0,98±1,02 iken, İBH hastalarının ortalama t skoru -1,25±1,29 olarak saptandı. İBH hastalarının t skoru anlamlı ölçüde daha düşük saptandı (p=0,192). ÜK hastalarının ortalama t skoru -1,07±1,34 olarak saptandı ve kontrol grubuna göre daha düşük saptansa da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,397). CH ortalama t skoru -

1,55±1,87 olarak saptandı. CH ortalama t skoru, kontrol hastalarına göre anlamlı ölçüde düşük gözlemlendi (p=0,048). Ülseratif kolit ve Chron hastaları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (p=0,095). Steroid kullanımına göre hastaların Z ve T skorları arasında karşılaştırma yapıldı. Steroid kullanımı olan 107 hastanın ortalama Z skoru -0,83±1,28 iken, kullanmayanların ortalama Z skoru -0,55±1,25 olarak saptandı ve aralarında anlamlı bir farklılık görülmedi (p=0,446). T Skoru steroid kullanmayanlarda (-0,92±1,26) saptanırken, steroid kullananlarda (-1,42±2,58) olarak saptanmıştır, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,291). Çalışmamızda kontrol grubu olan hastaların d-vitami düzeyi ortalama 23,20±10,26 olarak saptanırken, CH ortalama d-vitami düzeyi 18,46±9,96 olarak ÜK hastalarının d- vitamini düzeyi 20,44±10,99 olarak saptandı ve aralarında anlamlı fark görüldü (p=0,028). Kalsiyum (9,53±0,53), fosfor (3,23±0,55) ve alkalen fosfataz (81,23±24,26). İBH hastalarının kalsiyum (9,20±0,45), fosfor (3,40±0,65) ve alkalen fosfataz (79,44±35,73) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Fakat yapılan çoklu lojistik regresyon analizinde kalsiyumun inflamatuvar bağırsak hastalıkları arasında ilişki saptandı ve odds oranı 0,219 olarak gözlemlendi. (p=0,005).

Sonuç olarak, çalışmamız İBH hastalarının hastalığa bağlı ekstraintestinal tutulum ve sekonder osteoporoz gelişiminde öngörülebilecek klinik ve laboratuvar değerlerini osteoporoz tanısı konulmadan veya tanı sonrası kontrol altına alınabilmesi, rutin kemik sağlığının takibi ve tedavi desteğinin erken başlanabileceği ihtimalinin göstermektedir. Daha fazla hasta sayısı ile prospektif olarak yapılacak çalışmalar bu konuda katkı sağlayabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, crohn, ülseratif kolit, Kemik mineral yoğunluğu, osteoporoz.

ABSTRACT

Objective: This study aims to evaluate the development of osteoporosis and osteopenia as extraintestinal manifestations in patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). Additionally, a control group of 30 patients was included for comparison. The study sought to minimize complications such as disease progression to osteoporosis and fractures through early diagnosis, bone mineral density (BMD) monitoring, and timely treatment interventions.

Materials and Methods: The study was conducted retrospectively at the Gastroenterology Outpatient Clinic and Ward of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital, Istanbul, between January 2020 and January 2024. The medical records of patients diagnosed with ulcerative colitis, Crohn's disease, and those in the control group were reviewed. A total of 175 patients aged 18–65 years with inflammatory bowel disease (IBD) who had undergone DEXA imaging and laboratory tests were included in the study. Additionally, 30 control patients were included based on the requested BMD and laboratory tests. Patients with comorbidities or malignancies were excluded. Demographic data, including age, gender, and comorbidities, as well as disease onset, steroid use, and BMD results, were analyzed. Statistical analyses were performed using SPSS version 27 (IBM Co., USA), and graphical representations were designed using GraphPad Prism 9. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 205 patients were included in the study, with 30 in the control group and 175 diagnosed with IBD. Among the control patients, 26 (86.7%) were female, while 103 (58.85%) of the IBD patients were female. In the control group, 63.3% had normal BMD, 23.3% were osteopenic, and 13.3% were osteoporotic. Among the 87 UC patients, 46% had normal BMD, 39.1% were osteopenic, and 14.9% were osteoporotic. Among the 88 CD patients, 45.5% had normal BMD, 33% were osteopenic, and 21.6% had osteoporosis. The average disease duration was significantly higher in osteoporotic and osteopenic patients than in those with normal BMD ($p=0.010$). The mean T-score was -0.98 ± 1.02 in the control group and -1.25 ± 1.29 in the IBD group, with a significantly lower T-score in IBD patients

($p=0.192$). The mean T-score of UC patients was -1.07 ± 1.34 , significantly lower than the control group ($p=0.397$). The mean T-score of CD patients was -1.55 ± 1.87 , which was significantly lower than the control group ($p=0.048$). No significant difference was found between UC and CD patients ($p=0.095$).

BMD Z and T scores were compared based on steroid use. Among 107 patients using steroids, the mean Z-score was -0.83 ± 1.28 , whereas in non-users, it was -0.55 ± 1.25 , with no significant difference observed ($p=0.446$). However, the mean T-score was -0.92 ± 1.26 in non-users and -1.42 ± 2.58 in steroid users, showing a significant difference ($p=0.291$). The mean vitamin D level was 23.20 ± 10.26 in the control group, 18.46 ± 9.96 in CD patients, and 20.44 ± 10.99 in UC patients, with a significant difference between groups ($p=0.028$). Calcium (9.53 ± 0.53), phosphorus (3.23 ± 0.55), and alkaline phosphatase (81.23 ± 24.26) levels showed no significant differences between IBD patients (calcium: 9.20 ± 0.45 , phosphorus: 3.40 ± 0.65 , alkaline phosphatase: 79.44 ± 35.73). However, a multivariate logistic regression analysis revealed an association between calcium levels and IBD, with an odds ratio of 0.219 ($p=0.005$).

Conclusion: This study highlights the potential clinical and laboratory parameters that could predict secondary osteoporosis and extraintestinal involvement in IBD patients. Early intervention and routine bone health monitoring could facilitate osteoporosis prevention and management before diagnosis or after diagnosis. Further prospective studies with larger patient cohorts are needed to support these findings

1-GİRİŞ VE AMAÇ

1.GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH); nedeni tam olarak bilinmemekle beraber genetik olarak yatkın bireylerde çeşitli çevresel faktörlerin etkisiyle mukozal immün sistemin anormal aktivasyonu ile meydana gelen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden bir grup kronik sistemik iltihabi süreçtir (1). İBH'nın; ülseratif kolit (ÜK), Crohn Hastalığı (CH) olmak üzere iki ana klinik formu vardır.

Ülseratif kolit; kolonun mukozal tabakasıyla sınırlı, tekrarlayan inflamasyon atakları ile karakterizedir. Genellikle rektumu tutar ve kolonun diğer kısımlarını içerecek şekilde proksimal kolona, arada normal mukoza olmayacak şekilde ilerleyebilir (2).

Crohn hastalığı, transmural enflamasyon ile karakterizedir ve ağızdan anüse kadar lüminal gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmını tutabilir (3). En sık görülen semptomlar, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilen karın ağrısı ve ishaldir.

Hastalığın tanısı için spesifik bir test bulunmamaktadır. Anamnez ve fizik muayene, laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri kullanılmakta ve ayırıcı tanıdaki diğer hastalıkların dışlanması ile tanı konulmaktadır.

İBH'da tedavi hedefi endoskopik, klinik ve histolojik olarak tam bir mukozal iyileşme görülmesidir (4). Tedavi seçiminde hastalığın şiddeti ve tutulum yeri önem arz etmekte olup, 5-aminosalisilik asit ve sülfapiridin gibi aminosalisilatlar; kortikosteroidler; azatiopürin ve 6-merkaptopürin gibi immünmodülatör ilaçlar; infliksimab, adalimumab gibi tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) inhibitörleri; anti-integrin ankoru olan vedolizumab; IgG1 monoklonal antikor olan ustekinumab ve janus kinaz inhibitörü olan tofasitinib gibi biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (5)(6).

Dünyada en sık görülen metabolik kemik hastalığı olan osteoporoz (OP), İBH olan hastalarda yüksek oranda (%32 -77) görülmektedir. Bu çalışmada İBH olanlarda

osteoporoz nedenlerini saptayarak; ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hasta- larını KMY ve Dual enerjili x-ray absorpsiyometrisi (DEXA) açısından karşılaştırmak; her iki grupta kırık sıklığını ve kırık varlığında şiddetini saptamak hedeflenmiştir. Yaş ortalamaları 43 olan her iki grupta cinsiyet,hastalık yaşı, tutulum yeri,kalsiyum,D vitamini alkale fosfataz ile KMY arası ilişki değerdendirmesi yapılması amaçlanmıştır.



2-GENEL BİLGİLER

2.1 TANIM

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemde alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyreden, kronik inflamasyonla karakterize bir hastalık grubudur (7). Bu grup, çoğunlukla genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve immün sistem regülasyon bozukluklarının etkisiyle ortaya çıkar (8). Temelde iki ana klinik formu bulunur: Crohn Hastalığı (CH) ve Ülseratif Kolit (ÜK). Bunun yanında mikroskopik kolitler, kollajenöz kolit ve lenfositik kolit de daha az yaygın olmakla birlikte İBH sınıfında yer alır (9,7,8).

CH, gastrointestinal kanalın ağızdan anüsüne kadar tüm bölgelerini tutabilen, segmenter ve transmural inflamasyonla karakterize bir hastalıktır (3). Hastalığın tutulum alanları çeşitlilik gösterir, %30-40'ında yalnızca ileum, %40-55'inde ileum ve kolon, %15-25'inde ise yalnızca kolon tutulumu mevcuttur. Perianal hastalık, vakaların %5-15'inde görülmektedir (8). CH'nin öne çıkan komplikasyonları fibrostenoz, perforasyon ve fistül oluşumudur (8,3,10).

ÜK ise, rektumdan başlayarak proksimale doğru ilerleyen, mukoza ile sınırlı inflamasyon ve ülserasyonlarla karakterize bir hastalıktır. Bu tutulumda kolonun etkilenmesi atlamasız bir şekilde devam eder. Hastalığın tanısında klinik, radyolojik, endoskopik ve histopatolojik değerlendirmeler önemlidir (7,9).

İBH hastalarının %10-15'inde CH ve ÜK arasında kesin bir ayrım yapılamaz. Bu klinik tablo indeterminate koli olarak adlandırılır (11). Mikroskopik kolitler ise daha nadir olmakla birlikte kollajenöz kolit ve lenfositik kolit olarak iki alt gruba ayrılır (8).

İBH sistemik etkileri olan bir hastalık grubudur ve gastrointestinal semptomların yanı sıra eklem, deri, göz ve karaciğer gibi organlarda da belirtiler gözlemlenebilir (12,13,24).CH ve ÜK'nin seyri, inflamasyonun yaygınlığına ve şiddetine bağlı olarak hastadan hastaya farklılık gösterebilir (9,15). Sonuç olarak, İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları hem lokal hem de sistemik etkileri olan, multidisipliner yaklaşım gerektiren kompleks bir hastalık grubudur (16,17).

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

İBH insidansı ve prevalansı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. 1990 yılında dünya genelinde yaklaşık 3,7 milyon kişinin İBH' den etkilendiği bildirilirken, 2019 itibarıyla bu sayı 4,9 milyona yükselmiştir (18,19). Yıllardır Batı ülkelerinin bir hastalığı olarak bilinen İBH, son yirmi yılda araştırmalar sıklığının hızla arttığını gösteren sanayileşmiş ülkeler olan Orta Doğu, Asya, Güney Amerika olarak gösteriyor (20). Çin ve ABD'de 2019 yılında bölgesel ve uluslararası düzeyde en yüksek kişi sayısı bildirilmiştir (sıra ile 911.00 ve 762.890) (18).

Türkiye'de yapılan epidemiyolojik bir araştırmada 2009 yılında CH 100.000 de 2,2, ÜK 100.000 de 4,4 olarak belirlenmiştir. Genellikle 30-40 yaşlarında teşhis edildiği belirtilmiştir (21). İBH'nin bimodal yaş dağılımı olduğu ve erkek cinsiyette daha sık karşımıza çıktığı bildirilmiştir. 20-30 yaş ve 50-70 yaş pik yaşlarıdır (21,22).

Cinsiyet dağılımı açısından CH, kadınlarda %20-30 oranında daha sık görülürken, ÜK erkeklerde benzer oranlarda yaygın izlenmektedir (23). Hormonal faktörlerin bu dağılımda etkili olabileceği düşünülmektedir (12). Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, ÜK'nin prevalansı 100.000 de 4,9, insidansı ise 100.000 de 0,59-0,89 olarak belirlenmiştir (13). Çok merkezli bir araştırmada ÜK insidansı 100.000 de 4,4, CH insidansı ise 100.000 de 2,2 olarak bulunmuştur (21). (2010-2016) ve (2016-2022) tanı alan hastalar iki bölüme ayrılmış. Son yıllarda ÜK prevalansının yükseldiği gözlenirken ilk yıllarda CH daha baskınmış.60 yaş üzeri hastalarda, erkek cinsiyette daha sık rastlandığı (%64,4'e karşı %55,9; $p<0,001$) ve ÜK sıklığının (%62,2'ye karşı %52; $p<0,001$) 60 yaş altı hastalara kıyasla daha artmış olduğu belirlenmiştir (24).

Çin'de yapılan bir araştırmada bütün yaş gruplarında İBH tanı alma sıklığının artarak devam edeceğini,1990-1994 arasındaki 298.412 kişi sayısının 2030-2039 da 490.887 olacağı ve erkeklerde olan görülme sıklığının aynen devam edeceği düşünülmektedir (25). Mortalite yönünden değerlendirilecek olursak 24.295 ölüm 1990 yılında. 40.998 ölüm 2019 yılında kayıtlara geçmiştir. Ölümcül olmayan yük artmaya devam ederken ölümcül yükü düşük kalmıştır.2017 de sindirim hastalıkları arasında YLD (engellikle geçen yıl) yönünden beşinci sıradan dördüncü sıraya yükselmiştir (19).

İrksal ve etnik faktörler de İBH insidansında belirleyici rol oynamaktadır. Yahudi kökenli bireylerde hastalık daha sık gözlenirken, siyahi ve Hispanik popülasyonlarda daha düşük insidans oranları tespit edilmiştir (26,27). Bunun yanı sıra, şehirlerde yaşayan bireylerde İBH'nin kırsal bölgelere göre daha yaygın olduğu belirlenmiştir (28). Beslenme alışkanlıkları İBH gelişimiyle ilişkilendirilmektedir. Aşırı yağlı ve işlenmiş gıdalarla beslenmenin bağırsak florasında dengesizlik oluşturarak İBH riskini artırabileceği bildirilmiştir (29).

Sonuç olarak, İBH'nin küresel yaygınlığı artış göstermekte olup, hastalık en sık genç erişkin yaş grubunda ortaya çıkmaktadır. Çevresel faktörler, genetik yatkınlık, bağırsak mikrobiyotası ve bağışıklık sistemi regülasyonu gibi çoklu etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir (30).

2.3 ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının (İBH) etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlık, çevresel faktörler, mikrobiyata ve immün sistemindeki düzensizlikler hastalığın gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (31,32,33). İBH'nin ortaya çıkışında barsak epitelinin geçirgenliğinde artış, doğal bağışıklık sisteminin mikroorganizmaları etkili bir şekilde ortadan kaldıramaması ve aşırı aktive olmuş kazanılmış bağışıklık yanıtı temel mekanizmalar arasında yer almaktadır (31).

2.3.1 Genetik Faktörler

İnsan Genom Projesi'nin tamamlanmasının ardından DNA analizi ve sekanslama teknolojilerindeki ilerlemeler, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ve uluslararası veri tabanları sayesinde İBH ile ilgili genetik araştırmalar büyük bir ivme kazanmıştır (35,36).

Aile çalışmaları, Crohn hastalığında (CH) %1,5 ile %28, ülseratif kolitte (ÜK) ise %1,5 ile %24 arasında değişen oranlarda pozitif aile öyküsü bulunduğunu göstermektedir (37,38). CH hastalarının birinci derece akrabalarında İBH gelişme riski sekiz kat artarken, ÜK hastalarında bu risk yaklaşık dört kat daha fazladır (39). Bununla birlikte, ikizlerde dahi konkordans oranlarının %100 olmaması, hastalığın yalnızca genetik faktörlere bağlı olmadığını, penetransın tam olmadığını ve çevresel faktörlerin de önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (40,41).

İBH ile ilişkili yaklaşık 240 gen lokusu belirlenmiş olup, bunlardan 30'unun hastalığın patogeneğinde doğrudan rol oynadığı tespit edilmiştir (42). Nucleotide-binding oligomerization domain 2 (NOD2) geni, CH hastalarında mutasyona uğrama oranı en yüksek olan genlerden biridir ve hastaların yaklaşık üçte birinde bu mutasyon görülmektedir özellikle ileal tutulum, genç yaşta başlangıç ve fibrostenotik hastalık formu ile ilişkilidir (43,44,45,46). Popülasyonlar arasında NOD2 mutasyon sıklığı değişkenlik gösterirken, Türkiye'de 2006 yılında yapılan bir araştırmada bu oran %10,7 olarak tespit edilmiştir (47). Bunun yanı sıra, otofaji mekanizmalarında rol alan ATG16L1, IRGM ve LRRK genlerinin de CH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (48,49).

Sonuç olarak, İBH'nin genetik temelleri üzerine yapılan çalışmalar hastalığın multifaktöriyel bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir. Genetik yatkınlık, çevresel etmenler ve bağışıklık sistemi etkileşimi, hastalığın ortaya çıkışında birlikte rol oynamaktadır. Gelecekte yapılacak genetik araştırmalar, hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayacaktır (42,45).

2.3.2 Çevresel Faktörler

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının (İBH) gelişiminde çevresel faktörlerin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. İBH'ye dair bilgi birikimi arttıkça, çeşitli çevresel faktörlerin hastalığın patogeneğine etkisi daha iyi anlaşılmaktadır.

Sigara Kullanımı: Sigara tüketimi, ÜK açısından koruyucu bir etki gösterirken, CH'yi kötüleştiren bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Sigaranın hücrel ve humoral bağışıklık sistemini etkileyerek kolonik mukus üretimini artırdığı belirtilmiştir. Ayrıca, CH'nin patogeneğinde önemli bir mekanizma olarak düşünülen otofaji sürecini bozduğu yönünde kanıtlar bulunmaktadır (46)

Fiziksel Aktivite: Yapılan çalışmalar, fiziksel aktivitenin CH riskini azaltabileceğini göstermiştir. Özellikle CH tanısı almış bireylerde fiziksel aktivitenin hastalık aktivitesinin azalmasıyla ilişkili olduğu belirlenmiş, ancak ÜK ile doğrudan bir ilişki tespit edilememiştir (47).

Diyet: Epidemiyolojik veriler, diyetin İBH gelişimiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Eliminasyon diyetleri, İBH hastalarında semptomları

hafifletebilmekte, ancak inflamasyon belirteçleri üzerinde doğrudan bir etkisi bulunmamaktadır (48). Akdeniz, ketojenik, spesifik karbonhidrat ve yüksek lif içeren diyetlerin hastaların yaşam kalitesini iyileştirdiği ve inflamatuvar biyobelirteçleri farklı derecelerde etkilediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmaların metodolojik sınırlamalar içerdiği belirtilmiştir (48). Yüksek lif tüketiminin CH riskini azalttığı bildirilirken, ÜK ile olan ilişkisi net değildir. Ayrıca, total yağ, hayvansal yağ ve çoklu doymamış yağ asitleri tüketiminin hem CH hem de ÜK riskini artırabileceği öne sürülmüştür (49).

Antibiyotik Kullanımı: Antibiyotiklerin İBH gelişimiyle ilişkisi olduğu öne sürülse de bu ilişkinin nedensel olup olmadığı kesin olarak belirlenememiştir. 24.000 hastayı kapsayan bir olgu-kontrol çalışmasında, özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklere maruz kalmanın İBH tanısı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (50).

Nonsteroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ): NSAİİ'lerin gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri iyi bilinmekte olup, yüksek dozda ve uzun süreli kullanımının hem CH hem de ÜK riskini artırabileceği belirtilmiştir (51).

Oral Kontraseptifler ve Hormonal İlaçlar: Oral kontraseptif kullanımı ve hormon replasman tedavisinin İBH gelişimiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüş, ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (52,53).

Apendektomi: Apendektominin, CH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu, ancak ÜK açısından koruyucu bir etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir (54).

Psikolojik Faktörler: Yapılan çalışmalarda, düşük stres seviyesine sahip bireylerde İBH gelişme riskinin daha düşük olduğu öne sürülmüştür. Ancak, psikolojik faktörlerin hastalık gelişimi üzerindeki etkisi konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır (55).

Bebeklik Dönemi Maruziyetleri: Erken postnatal dönemde bağırsak epitel bariyerinin gelişimi ve mikrobiyota dengesinin sağlanması, bağışıklık sisteminin homeostazını düzenlemede kritik rol oynamaktadır. Çalışmalar, anne sütü ile beslenmenin bağırsak bariyerinin gelişimini desteklediğini, mikrobiyota kolonizasyonunu şekillendirdiğini ve bağışıklık sisteminin gelişmesini hızlandırdığını göstermektedir (56,57,58). Perinatal dönemde ve erken bebeklik döneminde bağırsak

mikrobiyotasını etkileyebilecek doğum şekli, emzirme durumu ve antibiyotik kullanımı gibi faktörlerin İBH gelişimi için risk oluşturabileceği belirlenmiştir (56,59).

Diğer Faktörler: Kentsel yaşamın ve hava kirliliğinin, CH ve ÜK riskine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir. Özellikle sanayileşme ile İBH'nin görülme sıklığının arttığı gözlemlenmiştir. Hava kirliliğinin, inflamasyon belirteçleri olan polimorfonükleer lökositler ve plazma sitokin düzeylerinde artış ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (51).

Sonuç olarak, İBH gelişimi genetik yatkınlığın yanı sıra çeşitli çevresel faktörlerle de yakından ilişkilidir. Sigara kullanımı, beslenme alışkanlıkları, ilaç kullanımı, stres düzeyi ve erken dönem mikrobiyota maruziyetleri gibi faktörlerin hastalık patogenezi üzerinde belirleyici olabileceği düşünülmektedir (46,59).

2.3.3 Mikrobiyota

Son yıllarda bağırsak mikrobiyotası, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının patogeneze yönelik araştırmalarda büyük bir ilgi odağı haline gelmiştir (60). Bağırsak mikrobiyotası, T yardımcı hücreleri (TH hücreleri) ile düzenleyici T hücreleri (Treg) arasındaki dengeyi koruyarak proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar yanıtlar arasında bir uyum sağlamaktadır. Bu fonksiyon, konağın sağlığını ve metabolik süreçlerini düzenlemede kritik bir rol oynamaktadır. Bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen bileşimsel veya işlevsel değişiklikler, mikrobiyal homeostazın bozulmasına yol açarak bağırsak inflamasyonunu tetikleyebilir. İBH da görülen disbiyozis ve inflamasyon amino asitler, kısa zincirli yağ asitleri, lipidler, karbonhidratlar ve proteinler gibi çeşitli metabolik yolların düzenlenmesini de etkileyerek hastalık seyrini değiştirebilmektedir (61).

Disbiyozis ve İBH ilişkisi bağırsak mikrobiyotasında dengesizlik anlamına gelen disbiyozis, bakteriyel çeşitlilikte azalma, toplam bakteri sayısındaki değişimler ve mikrobiyom stabilitesinin bozulmasıyla karakterizedir. Araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasındaki bu anormal değişikliklerin İBH gelişimi ile yakından ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır (62). İBH hastalarında faydalı kommensallerin ve bunların türetilmiş metabolitlerinin eksikliğinin yaygın olduğu bildirilmiştir (62). Sağlıklı bireylerde bağırsak bakterilerinin %99'u Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria ve Actinobacteria filumlarından oluşmakta olup, Firmicutes ve

Bacteroidetes türleri toplam mikrobiyomun yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır (60,63,64). Ancak, İBH hastalarında mikrobiyal çeşitliliğin azalması, Firmicutes ve Bacteroidetes oranında düşüş ve Proteobacteria oranında artış gözlenmektedir (65). İBH hastalarında genellikle Roseburia, Faecalibacterium, Dorea, Blautia, Christensenellaceae, Collinsella, Ruminococcus gibi bütirat üreten faydalı bakteriler azalmışken, Enterobacteriaceae, Fusobacterium, Enterococcus, Megasphaera, Campylobacter, Gammaproteobacteria ve Deltaproteobacteria gibi bakterilerin fekal örneklerde ve bağırsak mukozasında arttığı tespit edilmiştir (66,67,68). Mikrobiyom bileşenlerindeki bu değişikliklerin farklı İBH fenotipleri üzerinde etkili olabileceği yönünde kanıtlar bulunmaktadır (68).

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı Arasındaki Mikrobiyom Farklılıkları sağlıklı bireyler ile İBH hastaları arasında bağırsak mikrobiyotası açısından önemli farklılıklar olduğu gibi, ÜK ve CH arasında da belirgin farklılıklar gözlenebilmektedir (69,70). Ancak, bazı araştırmalar ÜK ve CH hastalarında mikrobiyom kompozisyonunun anlamlı şekilde farklı olmadığını öne sürmektedir (61).

Bugüne kadar yapılan araştırmalarda, İBH hastalarında bağırsak mikrobiyomunun değiştiğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte, bağırsak mikrobiyotası beslenme, ilaç kullanımı, etnik yapı ve coğrafi faktörler gibi çevresel değişkenlerden kolayca etkilenmektedir. Dolayısıyla, mikrobiyal değişikliklerin İBH'nin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu konusundaki belirsizlik devam etmektedir (61).

2.3.4 İmmün Sistem

Mukozal immünite ve T hücre yanıtı, İBH patogenezinde uzun süredir araştırılan konular arasındadır. Doğal ve edinsel bağışıklık mekanizmalarındaki düzensizlikler, bağırsak epitel bariyerinde anormal inflamatuvar yanıtların gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, İBH'nin gelişiminde anormal adaptif immün yanıtın belirleyici bir rol oynadığını ortaya koymuştur (51).

İBH'da gözlemlenen bağışıklık sistemindeki değişiklikler şu temel başlıklar altında incelenmektedir:

- Epitelyal bariyerin düzensizliği

- İmmün hücrelerdeki fonksiyon bozuklukları
- Proinflamatuvar mediyatörlerin aşırı üretimi

İBH'da bu düzensizlikler, epitel bütünlüğünün bozulması anormal mukus üretimi, hatalı doku onarımı, bağırsak mikrobiyotası ve immün hücrelerin (T ve B lenfositleri, makrofajlar, dendritik hücreler, nötrofiller) aktivasyonu ile karakterize edilmektedir. Lamina propriada biriken inflamatuvar hücreler, tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-1 β (IL-1 β), interferon-gama (IFN- γ) ve IL-23/Th17 yolağı sitokinleri gibi proinflamatuvar moleküllerin yüksek düzeyde üretilmesine neden olmaktadır (46).

Doğal (İnnate) Bağışıklık Sistemi

Doğal bağışıklık sistemi, patojenlere karşı vücudun ilk savunma hattını oluşturur. Spesifik olmayan bir yapıya sahip olup, dakikalar veya saatler içinde hızlı bir yanıt üretme kapasitesine sahiptir (51). Bu sistem, epitelyal hücreler, nötrofiller, dendritik hücreler, monositler, makrofajlar ve doğal öldürücü (NK) hücrelerden oluşan geniş bir hücresel yelpazeye sahiptir (46).

Bağışıklık yanıtı, hücre yüzeyinde bulunan Toll-benzeri reseptörler (TLR) ve hücre içi NOD-benzeri reseptörler aracılığıyla mikrobiyal ajanların tanınması ile başlar. Çalışmalar, İBH hastalarında hem TLR'lerin hem de NOD proteinlerinin ekspresyon ve işleyişlerinde belirgin değişiklikler olduğunu göstermektedir (51).

Edinsel (Adaptif) Bağışıklık Sistemi

Edinsel bağışıklık, T ve B lenfositler tarafından oluşturulur ve spesifik bir bağışıklık yanıtı üretmek için birkaç gün süren bir süreç gerektirir. Bu yanıt, T hücrelerinin türüne ve miktarına bağlı olarak şekillenir. T helper 1 (Th1) hücreleri, interlökin-12 (IL-12) tarafından uyarılır ve yüksek miktarda IFN- γ üretir. Th2 hücreleri ise IL-4, IL-5 ve IL-13 salgılar (46,51).

Crohn hastalığının anormal bir TH1 bağışıklık yanıtı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, CH hastalarından elde edilen mukozal T hücrelerinin, ÜK hastalarına veya sağlıklı bireylere kıyasla daha fazla IL-2 ve IFN- γ ürettiği tespit edilmiştir. Ülseratif kolitte ise atipik doğal öldürücü (NK) T hücrelerinin,

kontrol grubuna ve CH hastalarına kıyasla daha fazla IL-13 salgıladığı gösterilmiştir. Bu nedenle CH'nin TH1 aracılı bir bağışıklık yanıtı ile, ÜK'nin ise TH2 ağırlıklı bir yanıtla karakterize olduğu düşünülmektedir (51).

TH17 hücreleri, büyük miktarlarda IL-17A, IL-17F, IL-21 ve IL-22 üreten bir T hücre alt grubudur. Bu hücreler, IL-6 ve dönüşüm büyüme faktörü-beta (TGF- β) birleşimi ile uyarılır ve IL-23 tarafından uyarılan bir ekspansiyon sürecine girerler. CH ve ÜK hastalarının bağırsak mukozasında, sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek seviyelerde IL-17A transkriptleri tespit edilmiştir. Ayrıca in vitro çalışmalarda İBH hastalarından alınan enflamatuvar bağırsak mukozasının, kontrol grubuna kıyasla daha fazla IL-17A ürettiği belirlenmiştir (51).

2.4 ÜLSERATİF KOLİT

2.4.1 Tanım

Birbirini izleyen alevlenme ve remisyon dönemleri ile devam eden, kronik bir hastalıktır. Sadece kolon tutulumu olan bir hastalıktır. Kolon mukozasının ve submukozasının yüzeyel tarafında inflamasyon vardır. Fulminan hastalık durumunda daha derin kısımlar tutulabilir. %95 olguda hastalık rektumdan başlar, proksimale doğru ilerler, yaygın bir yayılım gösterir, lezyonların başladığı ve bittiği taraflar arasında sağlam alan bulunmaz (71).

Ülseratif kolit kolonu etkileyen kronik, idiyopatik inflamatuvar bir hastalık olup, genellikle 30-40 yaş arasındaki yetişkinlerde daha sık görülmektedir. Hastalık, rektumdan başlayarak proksimal kolona doğru ilerleyen, ataklar ve remisyonlarla seyreden mukozal inflamasyon ile bilinmektedir. ÜK hastaları çoğunlukla dışkıda kan ve ishal şikayetleri ile başvurmakta olup, vakaların yaklaşık %15'i ağır semptomlar ile seyretilmektedir (72).

Semptomlar örneğin dışkılama sıklığında artış, mukuslu ve/veya kanlı yumuşak kıvamlı dışkılama, acil dışkılama hissi, mukus şeklinde akıntı, gece dışkılamaları, fekal inkontinans, genellikle sol alt kadranda hissedilen kramp tarzında karın ağrısı ve yorgunluk yer almaktadır. Hastalığın şiddetli seyrettiği vakalarda ateş ve kilo kaybı da izlenebilmektedir (73).

ÜK'nin klinik tablosu, hastalığın yayılımına bağlı olarak farklılık göstermektedir. Örneğin, yalnızca rektal tutulum olan proktit vakalarında en sık karşılaşılan semptomlar aciliyet hissi ve tenesmusa neden olurken, pankolit vakalarında kanlı ishal ve şiddetli karın ağrısı daha belirgin hale gelmektedir. Hafif şiddette seyreden hastalarda fizik muayene sıklıkla normaldir. Ancak orta ve ağır vakalarda karın palpasyonu ile hassasiyet, ateş, hipotansiyon, taşikardi ve solgunluk gibi bulgular gözlenebilir. Rektal muayene esnasında kanama tespit edilebilir.

Uzun süredir devam eden ishal semptomları, kilo kaybı ve beslenme yetersizliğine bağlı olarak kas kitlesi kaybı, cilt altı yağ dokusunda azalma ve periferik ödem gelişimi ile sonuçlanabilmektedir. Sürekli ishal nedeniyle anal bölgede tahrişe bağlı fissürler ve deri katlantıları skin tag oluşabilir. Karında şişlik ve perküsyonda timpan ses duyulması, kolonik dilatasyon bulgusu olup acil radyolojik bakı gerektirebilir.

Semptomların şiddeti hastadan hastaya değişkenlik gösterebilmektedir. Hafif ÜK olgularında, günde dört veya daha az dışkılama ve minimal kanama ile seyreden bir klinik tablo izlenir. Ağır ÜK vakalarında, şiddetli kramplar, sürekli kanamalar ve günde 10'dan fazla dışkılama gibi belirtiler görülebilmektedir (15).

ÜK'nin klinik yönetimi, hastalığın seyrine ve şiddetine bağlı olarak değişkenlik göstermekte olup, erken tanı ve tedavi ile hastalığın ilerlemesi ve komplikasyonlarının önlenmesi hedeflenmektedir.

2.4.3 Tanı

İnflamatuvar bağırsak hastalığının tanısını kesin olarak koyabilecek tek bir semptom, klinik bulgu veya tanısal test bulunmamaktadır. Bu nedenle teşhis süreci, hastanın klinik semptomlarının radyolojik, endoskopik, biyokimyasal ve çoğunlukla histopatolojik değerlendirmeleri ile bir bütün olarak ele alınmasını gerektirir. İlk değerlendirme aşamasında detaylı hastanın öyküsü alınmalı, fizik muayene yapılmalı ve temel laboratuvar testleri uygulanmalıdır. Tanı sürecinde multidisipliner yaklaşım benimsenerek, farklı klinik ve görüntüleme yöntemleri birlikte kullanılmalıdır.

2.4.3.1 Anamnez ve fizik muayene

Kanlı dışkılama, gaita kıvamı, mukus gözlenmesi, ishal, karın ağrısı, acil dışkılama hissi ile başvuran ve ön planda ÜK düşünülen hastalarda; fekal inkontinans, yakın zamanda seyahat öyküsü, apendektomi öyküsü, sigara kullanımı, beslenme alışkanlıkları, gastroenterit geçmişi, aile öyküsü, GİS malignitesi, kilo kaybı, ateş, ishalin süresi enfeksiyöz vakalardan ayıran, 4 haftadan uzun süren diyare ve akut faz reaktan yüksekliği çoğu zaman İBH ilişkili koliti düşündürür, sorgulanmalıdır. Sistemik bulgular açısından da hastadan ayrıntılı anamnez alınmalıdır.

2.4.3.2 Laboratuvar

İBH da spesifik bir laboratuvar parametresi olmamakla birlikte tanıda bize yardımcı bazı tetkikler bulunmaktadır.

Anemi hemogram parametrelerinde gözlenen bir bulgudur (74). Artmış inflamasyon yanıtına karşı lökositoz, reaktif trombositoz görülebilir (75,76). C-reaktif protein (CRP), her ne kadar nonspesifik olsa da CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksekliği ileri tetkik gerektirebilir. Atak döneminde yüksek olup remisyonda normal görülür (75,77,78). Yine inflamasyon sonucunda artış gözlenen pozitif akut faz reaktanları ferritin, seruloplazmin, fibrinojen, CRP, serum amiloid A, alfa-1 antitripsindir (79). Gaita incelemesinde taze dışkı örneğinde endoskopiden önce kültür, c.difficile enfeksiyonu için PCR, Entamoeba histolytica trofozoiti ve parazit için inceleme bakılmalıdır. Serolojik testler Perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor (p-ANCA), Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies (ASCA): ÜK ve Kolonik tutulumlu CH pozitif saptansalar bile ayıramazlar, rutin tanıda kullanıma uygunluğu yoktur (81).

Fekal kalprotektin(FK): Nötrofil granüllerinden salınan bir protein olup, İBH' da en duyarlı laboratuvar biyobelirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir. FK düzeyleri, hastalığın aktivitesini gösteren endoskopik indekslerle güçlü bir korelasyon içindedir ve tanı sürecinin yanı sıra, nükslerin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi gibi çeşitli klinik aşamalarda önemli bir role sahiptir (82).

İBH ile fonksiyonel bağırsak hastalıklarını kesin bir sınır değeriyle ayırt etmek mümkün olmasa da, 150 µg/g eşik değerinin yüksek tanısal doğruluk sağladığı

bildirilmiştir (83). Güncel çalışmalarda, ülseratif kolit hastalarında FK'nin 60 µg/g sınır değerinin, Mayo Endoskopik Skoru (MES) 0 ile 1-3 arasında ayırım yapmak için %97 spesifiteye sahip olduğu saptanmıştır (84).

Özellikle kanlı diyare durumlarında FK seviyeleri yüksek çıkabileceğinden, bu tür hastalarda FK testi önerilmemektedir (85). Ayrıca, FK düzeyleri yalnızca İBH'yi değil, bağırsak inflamasyonuna neden olabilecek diğer durumları da yansıttığından, spesifik bir tanı koymada tek başına yeterli değildir.

2.4.3.3 Endoskopik tanı

Deskriptif özellikleri olarak devamlı, simetrik inflamasyon tanımlanabilir. Erken dönemde mukozal eritem, ödem, vasküler paternin kaybı görülmektedir. Ağır inflamasyon döneminde ülserasyon, spontan kanama, mukozal fragilite ile seyrediyor. Bulguların uzun süreli devam ettiği durumlarda ise endoskopik olarak inflamatuvar psödopolipler, haustra kaybı ve kas hipertrofileri gözlenmektedir (86).

2.4.3.4 Radyolojik tanı

Ayakta Direk Grafi; Şiddetli seyreden ülseratif kolit vakalarında, toksik megakolon varlığını değerlendirmek amacıyla düz karın radyografisi kullanılmalıdır. Ayrıca, bu görüntüleme yöntemi, bağırsak perforasyonu durumunda serbest hava tespiti açısından da önem taşımaktadır. Özellikle yüksek doz steroid tedavisi uygulanan hastalarda, perforasyon belirtilerinin maskelenme ihtimali göz önünde bulundurmak gereklidir. Günlük takip sürecinde düz radyografi klinik değerlendirmeye katkı sağlayabilir (87,88).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI); Kolonik mural kalınlaşma (>3 mm), ödem, haustra kaybı, vaza rekta engorjmanı, perikolonik lenf nodları tespit edilebilir (89). Avantajı, radyasyon maruziyeti yok fakat pahalı, zaman alıcı, hazırlık gerektirir, erişim zorluğu olan bir görüntüleme tekniğidir (90).

Bilgisayarlı Tomografi (BT); Bağırsak duvarında kalınlaşma, artmış kontrastlanma, mural tabakalanma, perikolonik lenf nodları gözlenebilir (91). Bu görüntüleme çeşidinde de kolay erişilebilirlik mevcut ama radyasyon maruziyeti dezavantajı vardır (92).

Ultrasonografi (USG); Sigmoid ve inen kolonda yüksek, rektumda düşük sensitiftir. Artmış doppler akımı, duvar kalınlaşması, bağırsak kompresibilitesinin kaybı bulgularını verir. Kolay uygulanabilir, ucuz, hazırlık gerektirmemesi avantajları. Rektumda ve hastalık yaygınlığını değerlendirmede düşük duyarlılığından dolayı ilk tercilerde yer almamaktadır (88,91).

2.3.4.5 Patolojik tanı

Ülseratif kolit gastrointestinal sistemde rektumdan proksimal kolona kadar tutulum yapabilmektedir (75). ÜK tanısı konulabilmesi için rektum, sigmoid kolon, asendan kolon, desendan kolon ve ileumu içeren 5 farklı bölgeden multiple biyopsiler alınması önerilmektedir (75). Geniş yüzeysel, devamlı inflamasyon eritemli, granüler, fragil mukoza bulguları tanıyı desteklemekte yardımcı olmaktadır. Fokal veya yaygın bazal plazmositoz, yaygın mukozal veya kript mimari distorsiyonu, mukozal atrofi ve düzensiz veya villöz mukozal yüzey şeklinde tanıya bizi yaklaştırmaktadır. İBH tanısının klinik, endoskopik bulguların birlikte korelasyonu ve patolojinin bunu onaylayıcı niteliğe sahip olduğu, tek bir tanı koydurucu patolojik özellik olmadığı aklımızdan çıkartılmamalıdır (92).

2.3.4 Sınıflama/Aktivite indeksleri

İnflamatuvar bağırsak hastalığının yönetiminde, hastalığın özelliklerine uygun şekilde sınıflandırılması, prognoz ve tedavi planı için büyük önem taşımaktadır. ÜK için hastalığın anatomik yayılımı ve aktivite düzeyi değerlendirilmektedir. Bu amaçla, Montreal sınıflaması yaygın olarak kullanılmakta olup, pediatrik hasta grubunu kapsayacak şekilde revize edilen Paris sınıflaması da klinik uygulamada giderek daha fazla benimsenmektedir (75,93). Montreal sınıflamasına göre tutulum sadece rektumda ise E1, inen kolondan proksimale geçmiyorsa E2, splenik fleksurda da dahil ya da proksimalde tutulum varsa E3 olarak sınıflandırılmaktadır. Montreal sınıflaması hastalığın kolondaki yayılımını değerlendirmek için kullanılır (94).

Tablo 1. Montreal sınıflaması

E1	Proktit	Rektum
E2	Proktosigmoidit	Rektum, sigmoid kolon
E2	Sol tutulumlu Kolit	Rektum, sigmoid kolon, inen kolon
E3	Ekstansif kolit	Splenik fleksura proksimaline geçen tutulum
E3	Pankolit	Tüm kolonun tutulumu

Klinik aktivite indeksleri içerisinde en eski indeks Truelove Witts indeksidir ve hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastalık şiddetini hafif, orta, ağır olarak 3'e ayıran bu indeks yeterli ölçüde dinamik değildir ve kantitatif değerlendirme yapamamaktadır (95). Bu indekse göre günde 2 ve altında kansız dışkılama, taşikardi ve ateş olmaması, hemoglobin ve ESH'nin normal veya normale dönmekte olması ve kilo alımı remisyon olarak değerlendirilmektedir (95,96).

Tablo 2. Truelove Witts İndeksi

	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
Dışkılama Sayısı/gün	< 4	4-6	>6
Dışkıda Kan	Seyrek	Sıklıkla	Her zaman
Vücut Sıcaklığı C°	< 37.5	<37.8	>37.8
Nabız (atım/dk)	<90	<90	>90
Hemoglobin (g/dL)	>11.5	>10.5	<10.5
ESH (mm/s)	<20	<30	>30

Tek başına klinik veya endoskopik bulguların aktivite değerlendirilmesinde yetmeyeceği düşüncesiyle her iki indeksi de içinde bulunduran kombine indeksler belirlenmiştir. Mayo indeksi bunlardan biridir. Endoskopik subskor günümüzde en yaygın olarak kullanılanı olup 0-3 arasında değer almaktadır. 0-1 puan remisyon, 0 puan endoskopik mukozal iyileşme olarak kabul edilmektedir. Mayo klinik subskoru

0-9 puan arasında olup dışkılama sıklığı, rektal kanama ve klinisyenin fikrini içermektedir. Mayo klinik subskoru ve endoskopik subskorunun birlikteliğiyle total mayo indeksi oluşmakta olup 0-12 arasında puanlanmaktadır. 2 ve altı remisyon, 3-5 hafif, 6-10 orta, 11-12 şiddetli aktivite belirtmektedir. Tedavi değerlendirilmesi yapılırken bazal skorda 3 puandan fazla düşüş olması veya rektal kanama subskoru 0-1 olduğunda; ya da rektal kanama subskorunda 1 puan düşüşle beraber total skorda %30 azalma varsa klinik cevap olarak kabul edilir. Klinisyene göre göreceli olması skorlamanın dezavantajıdır (97,80,98).

Tablo 3. Mayo skorlaması

	0	1	2	3
Gaita sıklığı	Normal sıklıkta	Normalden 1-2 fazla	Normalden 3-4 fazla	Normalden >5 daha fazla
Rektal Kanama	Yok	Çizgi şeklinde	Gaita ile beraber belirgin kan	Sadece kan
Endoskopi Bulguları	Normal/inaktif	Hafif aktiviteli	Orta aktiviteli	Ağır aktiviteli
Klinisyenin değerlendirmesi	Normal	Hafif aktiviteli	Orta aktiviteli	Ağır aktiviteli

Racmlewitz indeksi, bir endoskopik indeks olup 0-12 puan arasında skorlanmaktadır (80,99).

Tablo 4. Racmilewitz sınıflaması

Granülasyon	Yok	0
	Var	2
Vaskülarite	Normal	0
	Azalmış	1
	Kaybolmuş	2
Frajilite	Yok	0
	Dokunmayla	2
	Spontan	4
Mukozal Hasar	Yok	0
	Hafif	2
	Belirgin	4

Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) hastaların daha çok yaşam kalitesini ön plana alan parametrelerin çoğunlukta olan bir klinik skorlama indeksidir (101). 0-19 arasında değerlendirme yapılmakta olup <2 remisyon olarak değerlendirilmektedir. Total değer 2 puandan fazla düşüş tedaviye cevap olarak belirtilir (101).

Tablo 5. SCCAI skorlaması

Gaita Sıklığı	1-3	0
	4-6	1
	7-9	2
	>9	3
Gece Dışkılama	1-3	1
	4-6	2
Dışkılama aciliyeti	Sıkışarak	1
	Hemen	2
	İnkontinans	3
Dışkıda Kan	Eser	1
	Arada sırada	2
	Genellikle belirgin	3
Genel İyilik Hali	Çok iyi	0
	Normalin hafif altında	1
	Kötü	2
	Çok kötü	3
	Korkunç	4
Ekstrakolonik Bulgular	Her birisine 1 puan	

2.3.5 Tedavi

Ülseratif kolit tedavisinin planlanmasında, hastalığın yerleşim bölgesi proktit, sol taraf tutulumu, yaygın hastalık ve hastalığın aktivite düzeyi, uygulanacak tedavi yönteminin ve ilacın formunun belirlenmesinde temel unsurlardır. İlk tedaviye yanıt genellikle 2 ila 4 hafta içinde gözlemlenirken, tam ve optimal etkinin değerlendirilmesi için ortalama 12-16 hafta süre gerekmektedir. Tedavinin esas hedefi, yalnızca klinik düzelme sağlamak değil, aynı zamanda endoskopik ve histolojik remisyonu elde ederek hastalığın tekrarlamasını önlemektir (4).

Hafif-Orta Şiddetli Ülseratif Kolitte Remisyon İndüksiyon Tedavisi

Oral Mesalazin:Hafif ve orta dereceli ÜK tedavisinde oral mesalazinin, hem klinik yanıt hem de remisyon sağlama açısından plaseboya kıyasla daha üstün olduğu kanıtlanmıştır. Aynı çalışmada, endoskopik yanıt açısından da oral mesalazin kullanımının olumlu etkiler sağladığı görülmüştür (102).

Topikal Mesalazin ve Topikal Steroid:Distal ÜK tedavisinde, topikal mesalazin 5-aminosalisilik asit (5-ASA) ve topikal steroidlerin etkinliği karşılaştırıldığında, 5-ASA'nın remisyon indüksiyonunda daha üstün olduğu belirlenmiştir.Ancak bazı çalışmalarda rektal mesalazin ve rektal kortikosteroid kombinasyonunun, özellikle başlangıçta tek başına 5-ASA tedavisine yanıt vermeyen ÜK proktit hastalarında fayda sağlayabileceği öne sürülmüştür (103).

Oral Mesalazin + Topikal Mesalazin Kombinasyon Tedavisi:ÜK'de remisyon sağlamak amacıyla oral ve topikal mesalazin kombinasyon tedavisinin etkinliği incelenmiş ve bu yaklaşımın oral mesalazin monoterapisinden daha etkili olabileceği belirtilmiştir (101).

Kolonik Salınlı Oral Steroid:Hafif ve orta şiddette aktif ÜK hastalarında kolonik salınlı kortikosteroidlerin, özellikle budesonidin klinik remisyon sağlama ve endoskopik yanıtı artırmada plaseboya üstün olduğu saptanmıştır (101,104,105,106).

Sistemik Steroid:Hafif ve orta dereceli ÜK tedavisinde sistemik kortikosteroidler, mesalazin tedavisine yanıt alınmadığında ikinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (107).

Tiopürinler:ÜK tedavisinde tiopürinler arasında yer alan azatiopürinin remisyon indüksiyonundaki etkisi plasebo arasında klinik remisyon sağlama açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Diğer tiopürinler olan merkaptopürin ve tioguanin için ise benzer çalışmalar mevcut değildir (101,108,109).

Hafif- Orta Şiddetli Ülseratif Kolitte Remisyon İdamesi Tedavisi

Oral Mesalazin: ÜK tedavisinde, oral mesalazinin idame tedavisindeki etkinliği iki ayrı randomize kontrollü çalışmada değerlendirilmiş olup, bu çalışmalarda 2 g/gün veya üzeri dozlarda kullanılan mesalazinin, 48 ila 52 hafta süresince klinik remisyonu sürdürmede plaseboya üstün olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, endoskopik remisyon

sağlama açısından mesalazinin, plaseboya kıyasla anlamlıya yakın bir üstünlüğe sahip olduğu saptanmıştır (101,110,111).

Topikal Mesalazin:Distal kolit veya proktiti olan hastaların idame tedavisinde topikal (5-ASA) kullanımının etkinliği dört farklı plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir ve düzenli kullanımının aynı zamanda endoskopik remisyon idamesi açısından da plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (112).

Tiopürinler:Dört farklı plasebo kontrollü çalışma, steroid bağımlı veya 5-ASA intoleransı olan ÜK hastalarında, azatiopürinin birinci yıl sonunda klinik remisyonu sürdürmede plasebodan daha etkili olduğunu göstermiştir (101,108,109,113,114). Azatiopürinin yalnızca klinik remisyon idamesinde etkinlik sağlamakla kalmadığını, aynı zamanda kolektomi ihtiyacını da azalttığını ortaya koymuştur (115,116).

Orta Şiddetli-Şiddetli Ülseratif Kolit Remisyon İndüksiyon Tedavisi

Sistemik Steroid:Orta dereceli ve şiddetli ÜK indüksiyon tedavisinde dünya çapında sistemik steroidlerle geniş klinik tecrübe vardır. Bu ilaçların sınırlı zamanda indüksiyonda kullanımının getireceği faydasının zararlarından fazla olacağı tahmin edilmektedir (117,118).

Anti-TNF (İnfliksimab, Adalimumab, Golimumab):ECCO'nun (European Crohn's and Colitis Organisation) yakın zamanlı ÜK tedavi rehberinde, anti-TNF ajanlar klinik remisyon ve mukozal iyileşme sağlamada plasebodan daha yüksek bulunmuştur. Yakın zamanlı 2 network meta-analizde infliksimabın klinik cevabı(119,120) ve endoskopik iyileşmede (120) diğer 2 anti-TNF'e (adalimumab ve golimumab) üstün olduğu gösterilmiştir. İndüksiyon için anti-TNF tedavisine immünmodülatör eklenmesi ile ilgili randomize kontrollü araştırmalarda infliksimabın azatioprin ile birleşimi, infliksimab monoterapisinden üstün olduğu gösterilmiştir(121). Çalışmalarda benzeri etkinin adalimumab ile de olduğunu göstermiştir (122).

Anti-integrinler (Vedolizumab):Orta ve şiddetli derecede aktif ÜK tedavisinde vedolizumabın etkinliği ve güvenilirliği üzerine yapılan çalışmalarda, 6-10 hafta boyunca takip edilmiş ve vedolizumabın klinik ve endoskopik remisyon indüksiyonunda plasebodan daha etkili olduğu belirlenmiştir. Daha güncel bir meta-

analiz, vedolizumabın anti-TNF tedavisine maruz kalmamış hastalarda daha güçlü bir etki gösterdiğini ortaya koymuştur (123,124).

IL-12/23 Hedefli Tedaviler (Ustekinumab):Ustekinumab, biyolojik veya konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen ya da steroid bağımlılığı bulunan orta-şiddetli aktif ÜK hastalarında değerlendirilmiş ve klinik remisyona, endoskopik iyileşme ve genel klinik yanıt açısından plaseboya üstün olduğu saptanmıştır (125).Ayrıca, yapılan dolaylı karşılaştırmalarda, anti-TNF deneyimli hastalarda ustekinumabın vedolizumab ve adalimumaba göre daha üstün bir etkinlik gösterdiği belirlenmiştir (120).

Janus Kinaz İnhibitörleri (Tofasitinib, Upadasitinib): ECCO'nun 2022 yılında yayımlanan kılavuzunda, iki randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi gerçekleştirilmiş ve konvansiyonel veya biyolojik tedaviye yanıt vermeyen 1220 ÜK hastasında, tofasitinibin klinik remisyona sağlamada plasebodan üstün olduğu belirlenmiştir (101,126,127). Aynı zamanda dolaylı karşılaştırmalar, tofasitinibin anti-TNF tedavilerine ve biyolojik ajanlara karşı üstünlüğünü ortaya koymuştur(101,119,120). Upadasitinibin orta-şiddetli ÜK hastalarında etkinliği iki farklı randomize kontrollü çalışmada incelenmiş ve hastaların büyük çoğunluğunun daha önce en az bir biyolojik tedavi aldığı belirlenmiştir(128). Meta-analiz sonuçları, özellikle 2, 4 ve 6. haftalarda klinik remisyona sağlama açısından upadasitinibin en hızlı etki gösteren ajanlardan biri olduğunu ortaya koymuştur (129). Janus Kinaz İnhibitörleri >65 yaş ve kardiyovasküler hastalık risk grupları akılda tutularak uygun hastalara verilmelidir.

Orta Şiddetli-Şiddetli Ülseratif Kolitte Remisyon İdamesi Tedavisi

Anti-TNF (İnfliksimab, Adalimumab, Golimumab): Orta ve ileri düzeyde ülseratif kolitte remisyonun sürdürülmesinde anti-TNF ajanlarının etkinliği, klinik ve steroid olmadan remisyon sağlama, yaşam kalitesini artırma ve remisyon sürecini devam ettirme açısından plaseboya üstün olduğu belirlenmiştir (101).

Anti-integrinler (Vedolizumab):48 gözlemsel çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, vedolizumabın remisyon sağlama oranının %45 olduğu ve biyolojik ajan kullanmamış hastalarda bu oranın daha yüksek seyrettiği tespit edilmiştir (130).

IL-12/23 Hedefli Tedaviler (Ustekinumab): ÜK'de ustekinumabın etkinliğini yapılan araştırmalar sonucunda klinik ve steroidsiz remisyon açısından plaseboya üstün olduğu görülmüştür (101,125). Uzun dönemli takip sürecinde kortikosteroid kullanılmaksızın remisyon oranlarının biyolojik tedavi almamış hastalarda daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Uzun süre kullanımında majör kardiyovasküler yan etki, ölüm veya tüberküloz bildirilmemiştir (131).

Janus Kinaz İnhibitörleri (Tofasitinib, Upadasitinib): Tofasitinibin uzun dönem etkinliği, klinik ve steroidsiz remisyon sağlamada plaseboda daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak tofasitinibin enfeksiyon riskini artırdığı tespit edilmiştir. Upadasitinib indüksiyon tedavisinde 15 mg veya 30 mg dozlarında takip edilmiş ve her iki dozun da plaseboya göre klinik ve endoskopik remisyon sağlama açısından üstün olduğu belirlenmiştir (128). Yaklaşık 4,5 yıl süren güvenlik analizlerinde, tofasitinibin daha yüksek doz kullanımı ile riskin arttığı belirlenmiş, bu nedenle Avrupa İlaç Ajansı (EMA), tofasitinibin en düşük etkili dozda kullanımını önermiştir (132,101). Janus kinaz inhibitörlerinin avantajları arasında oral yoldan uygulanabilmesi, immünojenisite riskinin olmaması, özellikle upadasitinibde daha hızlı etki göstermesi avantajları vardır. Bu nedenle, tedavi seçiminde hasta bazlı risk-fayda analizi yapılmalıdır.

Şiddetli Aktif Kolit Tedavisi

İleri düzeyde aktif ülseratif kolit tedavisinde öncelikli seçenek sistemik kortikosteroidlerdir. Kortikosteroid tedavisinin yanıtı olmayan hastalar için alternatif tedavi seçenekleri uygulanmaktadır. Bu hastalarda intravenöz siklosporin veya infliksimab tedavisi önerilmektedir (133). Siklosporin kullanımında optimal tiopürin idame tedavisi alan hastalarda veya kısa süre önce infliksimab infüzyonu almış hastalarda immünsupresyonun artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (134). Infliksimab tedavisi genellikle standart protokolde uygulanmaktadır. Şiddetli aktif ÜK tedavisinde biyolojik ajanlara yanıt vermeyen hastalarda tofasitinib kullanımı umut verici sonuçlar vermiştir. Biyolojik tedaviye dirençli, özellikle daha önce anti-TNF veya tiyopurin tedavisinden fayda görmemiş hastalarda siklosporin ile indüksiyonun ardından vedolizumab ile idame tedavisi başarılı sonuçlar vermektedir (133).

Cerrahi tedavi

Ülseratif kolit hastalarında cerrahi tedavi genellikle iki temel durumda gereklidir:

Ağır Şiddetli ÜK: Hastalığın ciddi seyrettiği ve medikal tedaviye yeterli yanıt alınamayan durumlar.

Medikal Tedaviye Dirençli Kronik Aktif Kolit: Uzun süreli ilaç tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan vakalar.

Şiddetli ÜK vakalarında, ilk atakta kolektomi gereksinimi %10-20 oranında görülürken, hastalığın kronikleştiği durumlarda bu oran %30-40'a kadar çıkabilmektedir (135). En yaygın kabul gören cerrahi yöntemlerden biri restoratif total proktokolektomi ve ileal poş-anal anastomoz işlemidir. Ancak bazı hastalarda, rektum koruyucu total kolektomi gibi alternatif cerrahi seçenekler değerlendirilebilir (136). Bazı özel durumlarda kalıcı end ileostomi, hasta için en uygun çözüm olabilir. Cerrahi müdahale kararı; hastanın yaşı, cerrahi sonrası yaşam kalitesi beklentisi, gebelik planları gibi çeşitli faktörler göz önüne alınarak multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmelidir.

Proktokolektomi ameliyatı, temel olarak restoratif ve non-restoratif olmak üzere iki ana grupta incelenir. Restoratif cerrahi prosedür, hastaya bağlı olarak tek aşamalı, iki aşamalı veya üç aşamalı şekilde uygulanabilir. Hangi yöntemin hasta için daha uygun olduğu, gastroenterolog ve cerrahın ortak değerlendirmesiyle belirlenmeli ve hasta detaylı şekilde bilgilendirilmelidir.

2.3.6 Komplikasyonlar

Perforasyon: Mortal seyreden, kolonik inflamasyonun ağır bir komplikasyonudur. Genelde toksik megakolona eşlik etmektedir. %50'nin üstünde ölümcül olma riski vardır (137).

Darlık (Striktür): Striktür gelişimi en sık kolonun sonlanım bölgesindedir ve rekürren inflamasyon ataklarına bağlı oluşur. Striktürler tıkaçıcı semptomlara neden olabilir (138). Karsinom açısından dikkat edilmelidir. (139).

Toksik Megakolon: Ülseratif kolitin en ciddi klinik bulgusudur ve sıklıkla pankolit hastalarında gözlemlenir. Ağır inflamasyon varlığında inflamasyonun

mukozal tabakadan kas tabakasına uzanması durumunda kolon motilitesi bozulur ve dilatasyon oluşması ile toksik megakolon tablosu görülebilir (140,141,142). Toksik megakolon direk grafide, kolon çapının ≥ 6 cm, çekum çapının >9 cm olması ve sistemik toksisite; karın ağrısı, ateş, halsizlik ciddi karın hassasiyeti varlığı ile karakterizedir (141).

Adenokarsinoma: Hastalık süresi genelde 8-10 yılı geçen ve tüm kolonu tutan hastalarda ortaya çıkan komplikasyondur. Bu komplikasyon için her yıl yaklaşık %1'lik risk artışı olur. Öncü lezyonları bağırsak mukozasındaki displastik değişikliklerdir. Bundan dolayı pankolitli hastalarda 10 yıldan sonra, sol kolon tutulumu gösteren hastalarda ise 12-15 yıldan sonra, 1-2 yılda bir kolonoskopi yapılmalı ve bağırsağın farklı kısımlarından biyopsi alınmalıdır. (143,144,145,146)Kolorektal kanser riskini artıran diğer faktörler; endoskopik ve histolojik olarak inflamasyonun şiddeti, sporadik kolorektal kanserler için pozitif aile hikayesi (iki kat artmış risk), postinflamatuvar psödopolipler (iki kat artmış risk) ve PSK varlığıdır (dört kat artmış risk) (147).

2.4 CROHN

2.4.1. Tanım

Crohn hastalığında gastrointestinal sistem, ağızdan anüse kadar farklı bölgelerde sıçramalı olarak etkilenir. Hastalığın en sık görüldüğü bölge terminal ileum olup, bunu sol kolon ve ince bağırsak tutulumu takip eder. Bağırsaktaki inflamasyon, yalnızca mukozayı değil, tüm bağırsak katmanlarını etkileyerek çevredeki mezenter ve lenf bezlerini de içine alabilir. Bu durum bağırsak duvarında kalınlaşmaya ve bağırsak lümeninde daralmaya neden olabilir. Tanı, endoskopik görüntüleme ve biyopsi ile mikroskobik değerlendirme yoluyla konulmaktadır (148).

Hastalığın segmental ve atlamalı tutulum göstermesi, bağırsak duvarında kısılmalar ve daralmalara yol açabilir. Etkilenen bağırsak segmentlerinin normal bağırsak dokusuyla ayrılması, Crohn hastalığının belirleyici özelliklerinden biridir. Endoskopi ve direkt grafi incelemelerinde, hastalığa özgü “kaldırım taşı manzarası” olarak adlandırılan görünüm gözlemlenebilir. Kriptik apseler ve aftöz ülserler, Crohn hastalığında ortaya çıkan ilk lezyonlardır. Mikroskobik olarak incelendiğinde bu apseler, makrofaj kümeleri içerirken, aftöz ülserler çıplak gözle görülebilir. Hastalığın

tanısal bulgularından biri de bağırsak duvarında non-kazeifiye granülomların bulunmasıdır. Ancak biyopsi örneklerinin yaklaşık yarısında bu granülomlara rastlanmaktadır (149).

2.4.2 Klinik ve Semptomlar

Hastaların en sık karşılaştığı semptomlar arasında karın ağrısı, ishal, yorgunluk, ateş ve kilo kaybı yer almaktadır (150). Özellikle distal ileumun tutulduğu vakalarda hastalar genellikle sağ alt kadranda karın ağrısı ile başvurur. İnflamasyonun bağırsak duvarının tüm katmanlarını etkilemesi fibrotik darlıklara neden olabilir. Bu darlıklar, tekrar eden karın ağrıları, ince bağırsak obstrüksiyonları ve daha nadir olarak kolon tıkanıklıkları ile kendini gösterebilir. Şiddetli inflamasyon, fistül oluşumu ve abse gelişimi gibi komplikasyonlara da yol açabilir.

İshal, CH'da yaygın bir semptom olup, ince ve kalın bağırsak inflamasyonuna bağlı aşırı sıvı sekresyonu, sıvı emiliminde azalma, terminal ileumun inflamasyonuna bağlı safra tuzu malabsorbsiyonu ve enteroenterik fistüller nedeniyle gelişmektedir. Ateş, inflamasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkabileceği gibi, intra-abdominal abse ve bağırsak perforasyonu gibi komplikasyonlar sonucunda da görülebilir (151).

CH'nin transmural inflamasyonu fistül ve abse gelişimine yol açabilir. Fistüller, iki epitel kaplı organı birbirine bağlayan anormal yollar olup, enterovezikal, enterokutanöz, enteroenterik ve enterovajinal gibi farklı tiplerde olabilir. Enteroenterik fistüller genellikle asemptomatik olmakla birlikte, bazı hastalarda ishale neden olabilir. Enterovezikal fistüller sık idrar yolu enfeksiyonlarına, retroperitoneal fistüller üretral obstrüksiyonlara yol açabilir. Enterovajinal fistüller ise vajinadan gaz veya dışkı çıkışı ile kendini gösterirken, enterokutanöz fistüller cilt yüzeyinde akıntıya neden olabilir (152).

Üst gastrointestinal sistem tutulumu olan CH'da ağız içinde aftöz ülserler ve diş etlerinde hassasiyet görülebilir. Özofagus tutulumu olan hastalarda yutma güçlüğü ve ağrılı yutma meydana gelebilir. Gastroduodenal tutulum durumunda ise üst karın ağrısı, mide bulantısı ve yemek sonrası kusma gibi belirtiler gözlenebilir (153).

2.4.3 Tanı

2.4.3.1 Anamnez ve fizik muayene

CH etiyojisinde ailede İBH öyküsü ve sigara en iyi bilinen risk faktörleridir. Anamnezinde kesinlikle sorulmalıdır. Geçirilmiş gastroentrit öyküsü, seyahat öyküsü ile kullanılan ilaçlar, beslenme alışkanlıkları, karın ağrısı, defekasyon alışkanlıkları yine anamnezde sorgulanması gerekmektedir.

Fizik muayenede; yetersiz beslenme, malabsorbsiyon, dehidratasyon, sistemik toksik durum, anemi veya karın ağrısı bulguları değerlendirmelidir. Sağ alt kadranda belirginleşmiş barsak kısımlarına bağlı, tümör veya apse bulunabilir. CH'dan şüphelenen hastalarda perianal bölgenin muayenesi yapılması gerekmektedir. Perianal hastalık karşımıza apseli veya apsesiz fistüller, cilt lezyonları (ülserler ve skin tag), anal kanal lezyonları (stenoz, fissürler ve ülserler) çıkmaktadır. Düzensiz yerleşimli fissürler, semptomu olmasa dahi klinisyeni CH açısından düşündürmelidir.(154).

2.4.3.2 Laboratuvar

Crohn Hastalığı laboratuvar testlerinden hiçbir tanı koydurucu değildir. Hastalığın tanısında ve komplikasyonlarını saptamada bütünleyici olarak kullanılır.

Periferik kanda lökositoz, trombositoz ve anemi özellikle aktif hastalıkta görülebilir. Lökosit sayısında ciddi artış abse veya komplikasyonları düşündürmelidir. Aktif hastalıkta akut faz reaktanı olarak trombosit sayısında yükselme görülebilir. İleal tutulumda veya ileal rezeksiyonda emilim bozukluğuna bağlı B12 vitamini eksikliği karşımıza çıkabilir (155,156).

Diffüz ince bağırsak tutulumunda hipoalbuminemi görülebilir. Hastaların yaklaşık %40-80'inde ASCA pozitif saptanabilir. ASCA pozitifliği tanıda düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (157,158).

Fekal kalprotektin kronik ishali olan hastalarda fonksiyonel barsak hastalığı ve İBH ayırımında yararlıdır (159,160). CH'da fekal kalprotektin endoskopik aktivite ile ilişkilidir. Klinik rekürrensini belirlenmesi, hastalık şiddetinin ve tedavi cevabının değerlendirilmesi, ayrıca cerrahi sonrası nüks riskinin takip edilmesi açısından elzem bir belirteçtir (161,162).

2.4.3.3 Endoskopik tanı

Crohn Hastalığı ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal traktı etkilemesine rağmen, en sık tutulan bölge ileoçekal bölgedir. Rektum tutulumu nadirdir, bu bulgu ÜK ile ayırımında önemlidir.

Tanımlayıcı özellikleri; Devamlılık göstermeyen aftöz erozyonlar, stellat ülserler, kaldırım taşı görünümü, lümende daralmadır. Erken dönemde karşımıza normal mukoza zemininde dağınık, iyi sınırlı, küçük aftöz ülserler çıkmaktadır. Şiddetli inflamasyonda dağınık, büyük ülserler, geniş yayımlı küçük ülserler, çoklu, geçişe izin veren stenozlar, fistül görülmekte ve son olarak kronik dönemde ise geniş ülserler, striktürler, fistüller görülmektedir.

2.4.3.4 Radyolojik tanı

Transabdominal ultrasonografi (USG), genellikle karın ağrısının diğer nedenlerini (örneğin biliyer veya jinekolojik patolojiler) dışlamak amacıyla kullanılır. Bununla birlikte, lüminal CH aktivitesini değerlendirmede de etkili bir yöntemdir. Özellikle, CH'nin takibinde intestinal USG'nin önemi büyüktür. Endoskopik ultrasonografi (EUS) ise CH ile ÜK arasındaki farkı belirlemede sınırlı bir fayda sunarken, perianal hastalıkların değerlendirilmesinde daha fazla katkı sağlamaktadır.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI), CH'nin teşhisinde endoskopik değerlendirmeyi tamamlayan yöntemler arasında yer alır. BT ve MRI enterografi, IV kontrast tutulumu kullanılarak inflamasyon, bağırsak duvar kalınlaşması, obstrüksiyon ve fistül gelişimini belirlemeye yardımcı olur. Standart BT, mukozal detayları yeterince gösteremediği için erken evre CH'de normal sonuçlar verebilir. Buna karşın, oral kontrastlı BT enterografi, hem mukozal değişikliklerin hem de bağırsak dışı bulguların (ekstraluminal patolojilerin) daha iyi değerlendirilmesine olanak tanır.

Pelvik veya anal MRI; özellikle pelvik, perirektal ve perianal apselerin değerlendirilmesinde ve CH'ye bağlı fistül oluşumunun saptanmasında tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Yapılan çalışmalar, BT enterografinin CH tanısındaki duyarlılığını %82, spesifitesini ise %89 olarak bildirmektedir. Bu nedenle, MRI ve BT

enterografi, CH'nin hem tanı sürecinde hem de hastalık yayılımını ve aktivitesini belirlemede kritik rol oynayan yöntemlerdir (163).

Enteroskopi; Crohn hastalığından şüphelenildiğinde, hastaların tanı sürecinde ince bağırsağın detaylı olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu amaçla intestinal ultrasonografi, manyetik rezonans enterografi (MR enterografi), kapsül endoskopi ve enteroskopi gibi ileri görüntüleme yöntemleri kullanılabilir.

Çift balon enteroskopi; İnce bağırsak mukozasının doğrudan gözlemlenmesine, biyopsi alınmasına ve çeşitli terapötik işlemlerin uygulanmasına olanak tanır. Deneyimli merkezlerde bu yöntemin tanısal doğruluğu %80'e kadar çıkabilmekte olup, komplikasyon oranı %1.2-1.6 arasında değişmektedir.

Video Kapsül Endoskopi (VKE); VKE, CH tanısında önemli bir görüntüleme yöntemidir. En az üç bağırsak ülserinin tespit edilmesi ve hastanın son bir ay içinde NSAİİ kullanmamış olması durumunda, CH tanısı yüksek olasılıkla değerlendirilmelidir. Ancak VKE, gastrointestinal sistemde obstrüksiyon, striktür veya yutma güçlüğü gibi durumlar mevcut olduğunda kontrendike olup, bu gibi hastalarda alternatif görüntüleme yöntemleri tercih edilmelidir (164).

2.4.3.5 Patolojik tanı

Rezeksiyonda derin, transmural inflamasyon, serozal abse, yamalı-atlamalı tutulum gözlenebilir. Biyopsi kompakt, iyi sınırlı granülomlar, aktif bölgelerde müsün, kalınlaşmış fibröz stroma Granülom yokluğunda CH'yi düşündüren en az üç histolojik özellik (segmental kript yapısı anormallikleri ve müsün deplesyonu, aktif bölgelerde müsün varlığı ve kript atrofi olmaksızın fokal kronik inflamasyon), granülom varsa + 1 özellik daha tanısaldır (165).

2.4.4 Sınıflama /Aktivite İndeksi

Crohn hastalığının uluslararası ilk sınıflandırması 1998'de yapılan Viyana sınıflamasıdır. Bu sınıflamada hastalığın başlangıç yaşı (A), tutulum yeri (L) ve hastalık davranışını (B) kapsamaktadır. 2005'te Viyana sınıflaması modifiye edilmiş ve Montreal sınıflaması geliştirilmiştir. Montreal sınıflamasında yaş kategorisi

ayrıntılılandırılmış ve üst gastrointestinal tutulum ile daha önce inflamatuvar davranış içinde değerlendirilen perianal hastalık da kategorize edilmiştir (166).

Tablo 6. Montreal Sınıflaması

Parametreler	Montreal	
Tanı Yaşı	<16	A1
	17-40	A2
	>40	A3
Tutulum Yeri	İleal hastalık	L1
	Kolonik hastalık	L2
	İleokolonik hastalık	L3
	İzole üst gastrointestinal hastalık	L4
Hastalık Davranışı	İnflamatuvar (Striktüran, penetran olamayan)	B1
	Striktüran	B2
	Penetran	B3
	Perianal tutulum	B4

2.4.5 Hastalık Aktivitesi

Crohn hastalığında klinik semptomların farklılık göstermesi nedeniyle standardizasyonu sağlamak, hastalığın durumunu belirlemek ve tedavi etkinliği değerlendirilmektedir. Klinik, endoskopik ve histolojik olarak aktivasyon indeksleri belirlenmiştir. Klinik olarak en sık kullanılan 1976'da tanımlanan Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CHAI) ve 1980'de tanımlanan Harvey Bradshaw İndeksi'dir (HBI)(167,168). Günlük sulu defekasyon sayısı, kilo kaybı, abdominal kitle varlığı, karın ağrısı, hematokrit ve genel iyilik durumu gibi bazı parametreler ön planda hesaplanır (Tablo 7). CHAI'ye göre hastalık aktivitesi klinik remisyon (CHAI<150), hafif CH (CHAI 150-220), orta-şiddetli CH (CHAI 220-450), şiddetli fulminan hastalık (CHAI>450) olmak üzere dört gruba ayrılır (150). CHAI <150 olan hastalar asemptomatiktir. Hafif aktiviteli hastalarda %10'dan daha az kilo kaybı vardır; abdominal hassasiyet, ateş, taşikardi gibi sistemik semptomlar, obstrüksiyon semptom veya bulguları yoktur. Bu hastalar genellikle poliklinik kontrolü ile tedavi edilirler. Tedaviye yanıt alınamayan veya karın ağrısı ve hassasiyeti, kilo kaybı, ateş, anemi, aralıklı bulantı veya kusma gibi belirgin sistemik hastalık semptomları ve

bulguları olan hastalar orta şiddette CH sınıfındadır. Şiddetli veya fulminan hastalıkta ise kortikosteroid veya biyolojik ajan kullanmasına rağmen hastaların semptomları devam eder veya sürekli kusma, yüksek ateş, kaşeksi, barsak obstrüksiyonu veya apse bulguları vardır.

Tablo 7. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi

Klinik ve Laboratuvar Değişkenleri		Katsayı
Yedi gün boyunca her bir gün sıvı veyaumuşak dışkılama sayısı		X2
Yedi gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti	0:Hafif 1:Orta 2:Şiddetli 3:Çok şiddetli	X5
Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali	0: İyi 1: Normalin hafif altında 2: Daha kötü 3: Oldukça kötü: 4: Çok kötü	X7
Komplikasyon varlığı	-Artrit veya artralji -İritis veya üveitis -Eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, aftöz stomatit -Fissür, anal fistül ve perirektal abse -Diğer intestinal fistüller -Ateş (>38°C,son haftada) (herbiri için birer puan eklenir)	X20
İshal nedeniyle antidiyareik ilaç kullanımı	0: Yok 1: Var	X30
Abdominal kitle varlığı	0: Yok 2: Şüpheli 5: Kesin	X10
Hematokrit	Erkek<%47 Kadın <%42	X6
Hasta kilosunda değişim	100 X (Sağlıklı bir insanın kilosuna-Hastanın kilosunu)/Sağlıklı bir insan kilosunu)	X1

Harvey Bradshaw İndeksine göre; <5 klinik remisyon, 5-7 arası hafif

hastalık, 6-16 arası orta şiddette hastalık, >16 şiddetli hastalık olarak sınıflandırılır (Tablo 3). HBI ve CHAI korele olduğu gösterilmiştir (169). CHAI 'de 100 puan azalma, HBI'de 3 puanlık bir azalmaya denk gelmektedir.

Tablo 8. Harvey Bradshaw İndeksi (HBI)

Semptom		Puan
Genel İyilik Hali	Çok İyi Ortalamanın Altında Zayıf Çok zayıf Çok kötü	4
Abdominal Kitle	Yok Şüpheli Kesin Kesin ve Hassas	0 1 2 3
Sıvı Dışkı Sayısı	Her sıvı dışkı için +1	

2.4.6 Tedavi

Crohn hastalığında tedavi tercihinde hastalığın tutulum yeri (ileokolonik, kolonik, ileal, üst gis), hastalık fenotipi (inflamatuvar, penetran, obstrüktif), hastalık şiddeti (hafif, orta, ağır), komplikasyonların varlığı (striktür, fistül, abse), hastanın risk profili önem taşımaktadır (170). Tedavide hedef klinik remisyonun indüksiyonundan sonra remisyonun idamesiyle devam etmesidir.

Hafif-Orta Aktif, Düşük Riskli Crohn

5-ASA bileşikleri: İntestinal lümeninde etkili topikal anti-inflamatuvar ajandır.

Sülfasalazin (Sülfapiridin + 5-ASA): Kolonik/ileokolonik tutulumda 3-6 g/gün dozunda semptomların tedavisinde etkilidir ancak izole ileal hastalıkta etkili değildir. Rektal mesalazin preparatları (suppozituar/enema): Yaygın kullanımda fakat faydası sınırlıdır. Her üç formun da mukozal iyileşme sağlamada plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (150).

Kortikosteroidler: Konvansiyonel sistemik kortikosteroidler, akut alevlenme dönemlerinde semptomları kontrol altına almak ve remisyonu sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Bu ajanlar, immünmodülatör veya biyolojik tedavilerin etkisi ortaya çıkana kadar geçici bir köprü görevi görmektedir. Hafif ve orta şiddetteki hastalıklarda

genellikle oral form tercih edilirken, daha ağır olgularda intravenöz uygulama önerilmektedir (150). Budesonid MMX, özellikle ileoçekal bölgeyi tutan Crohn hastalığında kısa süreli remisyon sağlamak amacıyla kullanılabilir. Düşük sistemik biyoyararlanım ve yüksek lokal etkisi sayesinde, yan etki riski azaltılmıştır.

Antimikrobiyal tedavi: Crohn hastalığında aktif luminal hastalığın remisyon indüksiyonunda metronidazol ve siprofloksasinin plaseboya üstünlüğü kanıtlanamamıştır. Ancak, geniş spektrumlu antibiyotikler, piyojenik komplikasyonların yönetiminde etkili olabilir (171). Metronidazol, Crohn hastalığında ameliyat sonrası luminal rekürrensi önlemeye yardımcı olabilir, ancak ilacın kesilmesi durumunda nüksü engelleme konusunda yetersiz kalmaktadır. Hafif ve orta şiddetli hastalıklarda rifaksimmin faydalı olabileceği düşünülmektedir (172). Antimikobakteriyel tedavilerin Crohn hastalığında etkinliği gösterilememiştir (173).

Orta Şiddetli Aktif, Orta-Yüksek Riskli Crohn

Kortikosteroidler: İBH’ da akut atakların yönetiminde kısa süreli olarak tercih edilir. Ancak mukozal iyileşmeyi sağlama amacıyla uzun süreli kullanımı uygun değildir. Çünkü sürdürülebilir bir tedavi yöntemi değildir ve ciddi yan etkilere yol açabilir. Kısa süreli kullanımda dahi osteoporoz, hipertansiyon, hiperglisemi, glokom, uyku bozuklukları, depresyon, kilo alımı ve hipoadrenalizm gibi olumsuz etkiler görülebilir. Kortikosteroidlerin uzun dönem idame tedavisinde yeri bulunmamaktadır. Topikal formlar yaygın olarak kullanılsa da etkinlikleri sınırlıdır. Toplamda en fazla 3 ay içinde kademeli olarak tedavi sonlandırılmalıdır (174).

İmmünmodülatörler (IMM); İBH yönetiminde özellikle remisyonun sürdürülmesi ve steroid bağımlılığının önlenmesi amacıyla kullanılan ajanlardır.

Tiyopürinler (Azatioprin ve 6-Merkaptopürin): Bu ilaçlar idame tedavisinde tercih edilmektedir. Etkilerinin başlaması uzun sürer ve 12 hafta ile 6-9 ay arasında değişebilir. Tedavi öncesinde tiyopürin metiltransferaz (TPMT) aktivitesinin değerlendirilmesi, yan etki riski taşıyan hastaların belirlenmesi açısından önerilmektedir. Olası yan etkiler arasında; kemik iliği baskılanması, pankreatit, ishal,

karın ağrısı, kusma, hipersensitivite reaksiyonları, hepatotoksisite, enfeksiyon riski ve bazı maligniteler (lenfoma, melanom dışı cilt kanserleri) bulunmaktadır (175,176).

Metotreksat: Haftalık 15-25 mg IM/IV olarak uygulanmakta olup, remisyon idamesinde ve steroid bağımlı hastaların yönetiminde etkili olabilmektedir. Ancak teratojenik özellik taşıdığı için üreme çağındaki hastalarda dikkatle değerlendirilmelidir (175,176).

Tiyopürinler ve Metotreksat: Biyolojik ajanlarla birlikte kullanıldığında immünojenisiteyi azaltmada fayda sağlayabilirler. Tedavi süresince düzenli olarak kan sayımı ve karaciğer enzim düzeylerinin takibi gerekmektedir. Bu ajanlar, uygun hasta gruplarında kullanıldığında remisyonun sürdürülmesine katkıda bulunurken, potansiyel yan etkileri nedeniyle yakından izlenmelidir

Biyolojik Tedaviler; Anti-TNF ajanlar (infliksimab, adalimumab, sertolizumab pegol)

İmmünmodülatör ve biyolojik ajanlara yanıt vermeyen veya steroid bağımlılığı gelişen hastalarda anti-TNF ajanlar (infliksimab, adalimumab, sertolizumab pegol) tek başına ya da kombinasyon halinde tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Bu ilaçlar hızlı etki göstererek (yaklaşık 2 hafta içinde) remisyon indüksiyonu, idame tedavisi, steroidsiz remisyon sağlanması ve mukozal iyileşme gibi tedavi hedeflerinde etkili bulunmuştur (150). Özellikle infliksimab, immünmodülatör (IMM) ajanlarla kombine edildiğinde daha iyi klinik sonuçlar elde edilmektedir. IMM ajanların kullanımı, anti-TNF tedaviye karşı antikor gelişimini azaltarak tedavinin etkinliğini artırmaktadır. Ancak adalimumab ve sertolizumab pegol için IMM kombinasyonlarının etkinliği konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır (150).

Tedavi etkinliği açısından bakıldığında, infliksimab ve adalimumab sertolizumab pegol'e kıyasla daha yüksek düzeyde kanıt ile desteklenmektedir (150).

Anti-integrinler (Vedolizumab); Vedolizumab, spesifik olarak bağırsak bölgesine yönelen bir $\alpha 4\beta 7$ integrin inhibitörüdür ve lökosit göçünü kısıtlayarak inflamasyonu azaltır. Anti-TNF veya IMM tedavilere yetersiz yanıt veren, intolerans geliştiren veya yanıt kaybı yaşayan hastalarda kullanılabilir. Ayrıca kortikosteroid bağımlılığı veya intoleransı olan hastalarda da etkili bir seçenek olarak değerlendirilir.

Anti-TNF ajanlara kıyasla etkisi daha geç başlamaktadır. IMM ajanlarla kombine kullanımı, anti-vedolizumab antikorlarının oluşma oranını düşürmekte, CH'da tedavi başarısızlığını azaltmaktadır. Ancak, ülseratif kolitte benzer bir fayda gözlemlenmemiştir.

IL-12/23 Hedefli Tedaviler (Ustekinumab); Anti-TNF naif hastalarda veya kortikosteroid, tiyopurin, metotreksat, anti-TNF ajan başarısızlığında kullanılabilir (179). Güvenlik profili yüksek, ciddi infeksiyon veya malignite risk artışı rapor edilmemiştir (179).

Yeni Tedaviler; Anti-TNF tedavisine başlayan hastaların yaklaşık üçte biri, primer yanıtı veremeyen hastaların yine üçte biri ise zamanla sekonder yanıt veremeyen veya intolerans geliştirebilir. Sekonder yanıt veremeyen hastalarda mevcut tedavinin dozunun artırılması, farklı bir anti-TNF ajanına geçiş veya alternatif biyolojik tedavilere yönelme (anti-integrin, anti-IL-12/23) gibi stratejiler değerlendirilebilir.

Upadasitinib (JAK-1inhibitörü); Mayıs 2023'te ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ve Şubat 2024'te Türkiye'de sağlık otoriteleri tarafından CH'da kullanım için onaylanmıştır. Tamamlanan Faz-3 klinik çalışmalarında, geleneksel tedavi yöntemleri başarısız olan ve biyolojik tedavi deneyimi olan hastalarda 12. haftada klinik ve endoskopik remisyon oranlarının plaseboya kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. İdame tedavide klinik remisyonun doz bağımlı olduğu ve perianal hastalığı olan hastalarda belginin iyileşme sağladığı saptanmıştır.

Risankizumab (anti-IL-23); ABD FDA tarafından Crohn hastalığında endikasyon almış olmasına rağmen, ülkemizde henüz onaylanmamıştır.

Şiddetli Luminal/İnflamatuvar Hastalık

Parenteral metilprednizolon 40-60 mg/gün şiddetli veya fulminan hastalık tedavisinde kullanılabilir. Şiddetli aktif hastalık tedavisinde anti-TNF ajanlar (infliksimab, adalimumab, sertolizumab pegol) kullanılabilir (180).

2.4.7 Komplikasyonlar

Gastrointestinal sistemde fistül, flegmon, apse ve malabsorbsiyon gibi bulgular karşımıza çıkabilir. Fistüller; epitel ile örtülü iki organ arasındaki trakt ya da köprülerdir. Yapılan bir çalışmada tanının 10. ve 20. Yıllarında fistül gelişim riski sırasıyla %33 ve %50 olarak bulunmuştur (152). Fistüllerin prezentasyonu tutulum yerine göre farklılık gösterir. Enteroenterik fistüller bulgu göstermezken, enterovezikal fistüller rekürren üriner enfeksiyonlar olarak karşımıza çıkarlar. Retroperitona olan fistüller psoas absesi ve hidronefroza kadar ilerleyebilen üretral tıkanıklığa neden olabilirler. Enterovajinal fistüllerde vajinadan gaz ve gaita gelmesi bulgusu verebilir. Enterokutanöz fistüllerde bağırsak içeriği cilde çıkabilir.

Flegmonlar bakteri bulundurmayan, duvarla kaplı inflamatuvar kitlelerdir, fizik muayenede ele gelebilir. Apse ise Ateş, karın ağrısı ve hassasiyet bulguları ile karşımıza çıkabilir ve akut sınırlı peritonite yol açarlar. Apse perforasyonu kaynaklı yayılmış peritonit seyrek (181,182). Terminal ileumun 50-60 cm'den fazlası hasta ya da rezeke edilmiş ise safra tuzlarında malabsorbsiyon oluşur. Emilmeyen safra tuzları kolona gelir ve sekretuar ya da safra tuzlu ishale yol açar. Steatore ciddi malabsorbsiyon, pıhtılaşma bozuklukları, osteomalazi ve tetaniye yol açabilecek kadar hipokalsemi görülebilir (183).

2.5 OSTEOPOROZ

Osteoporoz, kemik yoğunluğunun azalması ve kemik dokusunun yapısında meydana gelen bozulmalar sonucu kemiklerin kırılma eğilimine girmesiyle karakterize, ilerleyici bir metabolik kemik hastalığıdır. Bu durum, kırık riskinin artmasına neden olmaktadır (184). Osteoporozun Yaygınlığı, dünya genelinde en sık rastlanan kronik hastalıklardan biridir ve yaş ilerledikçe görülme sıklığı artmaktadır. Mevcut veriler, dünya genelinde 200 milyondan fazla bireyin osteoporozdan etkilendiğini ve bu hastalığa bağlı olarak yılda yaklaşık 8,9 milyon kırık meydana geldiğini göstermektedir (185).

Türkiye nüfus projeksiyonlarına göre, 2010 yılında 75,7 milyon olan ülke nüfusunun 2035 yılına kadar 92,9 milyona ulaşması ve yaşlı nüfusun oranının

artması öngörülmektedir. Yaşın ilerlemesi ile osteoporotik kırık riskinin de yükselmesi beklenmektedir. Özellikle kalça kırıklarının, 2010 yılında kadınlarda 17.807 vaka iken, 2035 yılında bu sayının 49.029'a çıkacağı, erkeklerde ise aynı dönemde 6.554'ten 14.860'a yükselmesi öngörülmektedir (186).

Kemik Yapısı ve Metabolizması; Kemik, sürekli yenilenen dinamik bir dokudur. Kemik dokusu, hem rezorpsiyon (kemik kaybı) hem de formasyon (kemik yapımı) süreçlerini içeren bir denge mekanizmasıyla şekillenir. Doğumdan ergenlik dönemine kadar kemik kitlesi büyüme ve gelişme sürecine girer ve maksimum kemik kütleline ulaşır. Kız çocuklarında genellikle 12-13 yaşlarında, erkeklerde ise 16-17 yaşlarında bu doruk noktaya erişilir. Erişkinlik döneminde kemik kütleli nispeten sabit kalırken, yaşlanma ile birlikte kemik kaybı başlamaktadır. Kadınlarda menopoza sonrası, her iki cinsten ise yaşlanma süreciyle birlikte kemik kaybı belirginleşmektedir. Kemik yapım ve yıkım dengesinin bozulması sonucunda osteoporoz gelişebilir. Osteoporotik kemik kaybı genetik faktörler, cinsiyet, beslenme, fiziksel aktivite ve yaşam tarzı gibi pek çok değişken tarafından etkilenmektedir (184,187,188).

Osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen faktörlere bağlı olarak primer ve sekonder osteoporoz olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (184). Primer osteoporoz, herhangi bir hastalık veya ilaç kullanımı olmaksızın ortaya çıkan kemik kaybı ile karakterizedir ve iki alt gruba ayrılır:

- Tip I Osteoporoz (Postmenopozal Osteoporoz): Menopoz sonrası östrojen eksikliğine bağlı olarak özellikle trabeküler kemikte kayıpla seyreden osteoporoz türüdür.
- Tip II Osteoporoz (Senil Osteoporoz): Yaşlanmaya bağlı olarak hem trabeküler hem de kortikal kemik kaybıyla ortaya çıkan osteoporozdur. Bu tür osteoporoz erkeklerde ve kadınlarda görülebilir, ancak kadınlarda daha sık rastlanmaktadır (184,189).

Sekonder osteoporoz, altta yatan bir hastalığa veya ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen kemik kaybıdır. Sekonder osteoporoz erkeklerde daha yaygındır ve farklı nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir (184).

Tablo 9. Sekonder Osteoporoz Nedenleri

Kategori	Nedenler
Endokrin Bozukluklar	Hipertiroidi, Hipogonadizm, Cushing sendromu, Hiperparatiroidi, Diabetes mellitus
Gastrointestinal Hastalıklar	İnflamatuvar Barsak Hastalıkları, Çölyak Karaciğer hastalıkları, Gastrektomi
İlaçlar	Glukokortikoidler, Antikonvülsanlar, Proton pompa inhibitörleri, Aromataz inhibitörleri, Heparin
Kronik Hastalıklar	Kronik böbrek yetmezliği, Romatoid artrit, Multipl myelom, Sistemik lupus eritematozus
Yaşam Tarzı ve Diğer	Alkolizm, Sigara, Düşük vücut ağırlığı, Yetersiz fiziksel aktivite, Yetersiz D vitamini/kalsiyum alımı

Bunların dışında, osteoporozun diğer alt türleri arasında juvenil osteoporoz, gebelik osteoporozu, premenopozal osteoporoz, lokalize osteoporoz ve idiyopatik osteoporoz yer almaktadır.

Osteoporoz tanısı; KMY ölçümü veya düşük travmalı kırık gelişimi ile konulmaktadır. Tanıya yönelik kapsamlı bir değerlendirme; ayrıntılı hasta öyküsü, fizik muayene, KMY ölçümleri ve vertebral kırıkları saptamak için radyolojik görüntüleme yöntemlerini içermelidir. Osteoporozun kesin teşhisi için en yaygın kullanılan yöntem, DEXA ile yapılan KMY ölçümüdür. Bunun dışında kantitatif ultrasonografi ve konvansiyonel bilgisayarlı tomografi gibi yöntemlerin osteoporoz tanısındaki geçerliliği yeterince kanıtlanmamıştır ve önerilmemektedir.

Osteoporoz taramalarının amacı, kırık riski taşıyan ve önleyici müdahalelerden fayda görebilecek bireyleri belirlemektir. Bu kapsamda, belirli yaş grupları ve risk faktörlerine sahip bireyler için düzenli taramalar önerilmektedir (190).

DEXA, osteoporoz teşhisi, kırık riskinin belirlenmesi, tedaviye başlama kararı ve tedavi sürecinin izlenmesi için en yaygın kullanılan yöntemdir. KMY kemik gücü ile doğrudan ilişkilidir ve yapılan prospektif çalışmalar, KMY'deki azalma ile kırık riskinin arttığını göstermektedir. KMY'de her bir standart sapma azalma, kırık riskini iki katına çıkarmaktadır. DEXA yöntemiyle yapılan ölçümler, klinik olarak önemli kemik bölgeleri hakkında detaylı bilgi sağlar. Ancak ölçüm sonuçları, cihazın kalibrasyonu ve çekim tekniğinden etkilenebilir. Radyasyon maruziyeti düşük seviyededir (191).

DEXA ölçümleri sonrası elde edilen KMY değerleri, osteoporoz açısından doğrudan değerlendirilmez; bunun yerine T ve Z skorları kullanılır (192,193,194).

T skoru, bireyin KMY değerinin, aynı cinsiyetteki genç erişkin bireylerin ortalamasına göre kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunu gösterir. Postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı için T skoru esas alınmalıdır. Z skoru ise bireyin KMY'sinin aynı yaş ve cinsiyetteki kişilerle kıyaslanarak değerlendirilmesini sağlar ve premenopozal kadınlar ile 50 yaş altı erkekler için daha uygun bir ölçümdür. Z skoru -2 SD ve altı ise kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi, -2'nin üzerinde ise kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesinden bahsedilir. Kemik yoğunluğu ölçümüne dayanarak, Dünya Sağlık Örgütü osteoporoz tanımı Tablo 10'de verilmiştir (192).

Tablo 10. DSÖ osteoporoz tanımı

Sınıflama	KMY	T skoru
Normal	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında ya da üzerinde olma	-1 ve üzeri
Düşük kemik kütlesi (Osteopeni)	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1.0 ve 2.5 SD altında olmak	-1 ile -2.5 arası
Osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak	-2.5 ya da daha düşük
Ciddi ya da yerleşmiş osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden frajilite kırığı	-2.5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık

DEXA ölçümlerinde yaşlanma, osteoartroz, skolyoz, vertebral kırıklar, aort kalsifikasyonları ve protez varlığı gibi durumlar kemik yoğunluğu değerlerini olduğundan yüksek gösterebilir. Bu gibi durumlarda, kantitatif bilgisayarlı tomografi ile ek değerlendirme yapılması önerilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF), osteoporoz tanısı için DEXA yöntemini referans teknoloji olarak önermektedir (195).

2.6 İBH ve OSTEOPOROZ

İnflamatuvar Barsak Hastalığı hastaları genel popülasyona göre kemik kaybı açısından daha yüksek risk taşır. Kronik inflamasyon KMY’de azalmaya neden olur ve bu da osteopeni ve osteoporoza yol açar. Kesitsel çalışmalar İBH hastalarında KMY’nin oldukça değişken bir yaygınlığını bildirmiştir. Osteopeni ve osteoporozun yaygınlığı, çalışma popülasyonuna, konuma ve tasarıma bağlı olarak önemli ölçüde değişir, ancak sırasıyla %22-%77 ve %17-%41 arasında değişir(196).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), düşük KMY ile ilişkilidir. Bir çalışmada, İBH hastalarında hastalık şiddeti ile KMY arasındaki ilişki değerlendirildi. Karşılaştırma grubunun da dahil olduğu kesitsel bir prevalans çalışması gerçekleştirildi. Çalışmaya 68 ÜK ve 60 CH olmak üzere toplam 128 hasta dahil edildi. Kontrol grubunu ise 67 sağlıklı birey oluşturdu. Tüm hastalar ve kontrol grubundaki bireylerde KMY ölçümü yapıldı ve İBH hastalarında mevcut ilaç kullanımı, hastaneye yatış öyküsü, Montreal sınıflamasına göre hastalık lokalizasyonu, yayılımı ve fenotipi kaydedildi. Kategorik değişkenleri değerlendirmek için çoklu karşılaştırma analizi uygulandı.

Crohn Hastalığı grubunda hastaların çoğunluğu 17-40 yaş aralığında tanı aldı. En sık görülen hastalık lokalizasyonu ileokolonik bölge, en yaygın hastalık davranışı ise daralmayan ve penetrasyon göstermeyen form olarak saptandı. ÜK hastalarında ise en yaygın hastalık lokalizasyonu yaygın kolit olarak tespit edildi. ÜK ve CH hastalarının osteopeniye sahip olma olasılığı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu. CH grubunda, erkek hastalar, perianal hastalık varlığı, penetran hastalık davranışı ve tanı anındaki yaşın >40 olması düşük KMY ile ilişkili bulundu. Azatioprin ve infliximab kullanımı da osteopeni ile ilişkili görünmekteydi. ÜK grubunda ise düşük KMY ile erkek cinsiyet, sol kolit, kortikosteroid kullanımı ve hastaneye yatış arasında bir ilişki gözlemlendi. CH ve ÜK hastalarında hastalık aktivitesi ile osteopeni veya osteoporoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak, hastalık şiddeti İBH hastalarında osteopeni gelişimi ile ilişkili görünmektedir. Bu çalışmaya benzer birçok çalışmada İBH ve osteoporoz ilişkisi incelendiğinde İBH hastalarında kontrol hastalarına kıyasla osteoporoz riskinin artmış olduğu tespit edilmiştir (197).

3-GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Çalışmanın Yeri ve Tipi

Çalışma için, İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği ve Polikliniğine Ocak 2020-Ocak 2024 tarihleri arasında başvurmuş hastaların dosyaları taranmış, çalışma şartlarına uyan 175 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma tek merkezli ve retrospektif olarak yapılmıştır. 30 adet kontrol grubu çalışmamıza dahil edilmiştir.

3.2 Etik Kurul

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 21.11.2023 tarih ve 612 sayılı kararı ile onaylanmıştır (Ek 1).

3.3 Çalışmanın Evreni ve Örneklemi

Örneklem büyüklüğü hesabı için G*Power 3.1.9.4 paket programı kullanılmıştır. Bu çalışmada, ülseratif kolit ve crohn hastalarının kontrol hastaları ile karşılaştırılarak osteoporoz ve osteopeni artışı ile bir ilişkinin olup olmadığını test etmek için Korelasyon Analizi Testi çözümlenmesi kullanılarak örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. Örneklem büyüklüğü hesaplamalarında yaygın bir şekilde kullanılan etki büyüklüğü hesaplanması gerekmektedir. Etki büyüklüğünün hesaplanması için Cohen (1988) tarafından ρ değeri referans aralıkları önerilmiştir. Ayrıca, ρ değeri 0.10, 0.30 ve 0.50 olmak üzere sırasıyla küçük, orta ve yüksek düzeyde etki büyüklüğü olarak yorumlanmaktadır.

3.4 Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya 18 yaş üzerinde ve 65 yaş altında, ülseratif kolit, crohn hastaları ve kontrol hastalarının tetkikleri ve hasta dosyalarında çalışmada kullanılacak olan ve yeterli veri bulunan hastalar dahil edilmiştir. Dosyalarında yeterli bilgi bulunmayan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Komorbid hastalığı, malignitesi, tiroid hastalığı olan hastalar vitamin D, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz değerlerinin değişmesine neden olabileceğinden çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.5 Değerlendirilen Değişkenler

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ve komorbid hastalıkları dosyalarından temin edildi. Hastaların DEXA sonuçları incelenerek sonuçları değerlendirildi. Kontrol hastalarının ortalama t skoru ile IBH hastalarının ortalama t skoru incelendi. IBH hastalarının t skoru anlamlı ölçüde daha düşük saptandı. ÜK hastalarının ortalama t skoru kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük gözlemlendi. CH ortalama t skoru kontrol hastalarına göre anlamlı ölçüde düşük gözlemlendi Ülseratif kolit ve Crohn hastaları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi.

D-vitamini, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP) değerlerine Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi biyokimya laboratuvarında bakılmış kolorimetrik olarak ölçülmüştü. Hasta dosyalarında bulunan anamnez bilgileri incelenmiştir ve steroid kullananlar osteoporoz ile ilişkilendirilmiştir.

3.6 Verilerin Analizi

Çalışmanın verileri toplandıktan sonra oluşturulan veri tabanı SPSS versiyon 27 kullanılarak analiz edildi. Grafiklerin oluşturulmasında Graphpad Prism 9 Kullanıldı. Verilerin sınıflaması yapıldıktan sonra kategorik veriler yüzde ve frekans olarak tanımlanırken, numerik verilerin tanımlanması öncesinde dağılım analizi yapıldı. Normal dağılıma uyan veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak tanımlanırken, normal dağılıma uymayan verilerin tanımlanmasında ortanca ve çeyrekler arası mesafe (IQR) kullanıldı. Normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında t-test ve ANOVA kullanılırken, normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında non-parametrik testler kullanıldı. Numerik değerlerin birbiri arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Pearson Korelasyon analizi gerçekleştirildi. Bağımsız değişkenin etki gücünün analizinde çoklu lojistik regresyon analizi kullanıldı. Saptanan verilerden p değeri 0,05'in altında olan veriler anlamlı kabul edildi.

4-BULGULAR

Çalışmamıza 87'si ülseratif kolit, 88'i Crohn olan 175 inflamatuvar bağırsak hastalığı olan katılımcı ile 30 kontrol hastası dahil edildi. Kontrol hastalarının 26 (%86,7)'sı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastaların 103 (%58,85)'ü kadındı ve kontrol grubundaki kadın oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,004$). Kontrol hastalarının yaş ortalaması $54,43\pm6,69$ iken inflamatuvar bağırsak hastalarının yaş ortalaması $41,10\pm13,52$ olarak saptandı ve kontrol hastalarının yaş ortalaması, İBH grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). Tablo 11 ve 12'de tanımlayıcı bilgiler gösterilmektedir.

Tablo 11. Tanımlayıcı bilgiler karşılaştırılması

	Kontrol (n=30)	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (n=175)	Ülseratif Kolit (n=87)	Crohn (n=88)	p-Değeri ^a	p-Değeri ^b	p- Değeri ^c
Cinsiyet (n, %)							
Kadın	26 (%86,7)	103 (%58,85)	55 (%63,2)	48 (%54,5)	0,004	0,016	0,002
Erkek	4 (%13,3)	72 (%41,14)	32 (%36,8)	40 (%45,5)			
Yaş (ortalama $\pm$ SD)	54,43 $\pm$ 6,69	41,10 $\pm$ 13,52	42,19 $\pm$ 14,26	40,02 $\pm$ 12,74	<0,001	<0,001	<0,001
Steroid kullanımı (n, %)	0	107 (%61,14)	53 (%60,9)	54 (%61,4)	<0,001	<0,001	<0,001

SD :Standart Deviasyon

A: Kontrol-İBH, B: Kontrol-Ülseratif Kolit, C: Kontrol-Crohn

Tablo 12. DEXA sonuçları değerlendirilmesi

DEXA sonucu (n, %)	Kontrol (n=30)	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (n=175)	Ülseratif Kolit (n=87)	Crohn (n=88)	p-Değeri ^a	p-Değeri ^b	p-Değeri ^c
Normal	19 (%63,3)	80 (%45,71)	40 (%46,0)	40 (%45,5)	0,261	0,229	0,236
Osteopeni	7 (%23,3)	63 (%36,0)	34 (%39,1)	29 (%33,0)			
Osteoporoz	4 (%13,3)	32 (%10,85)	13 (%14,9)	19 (%21,6)			

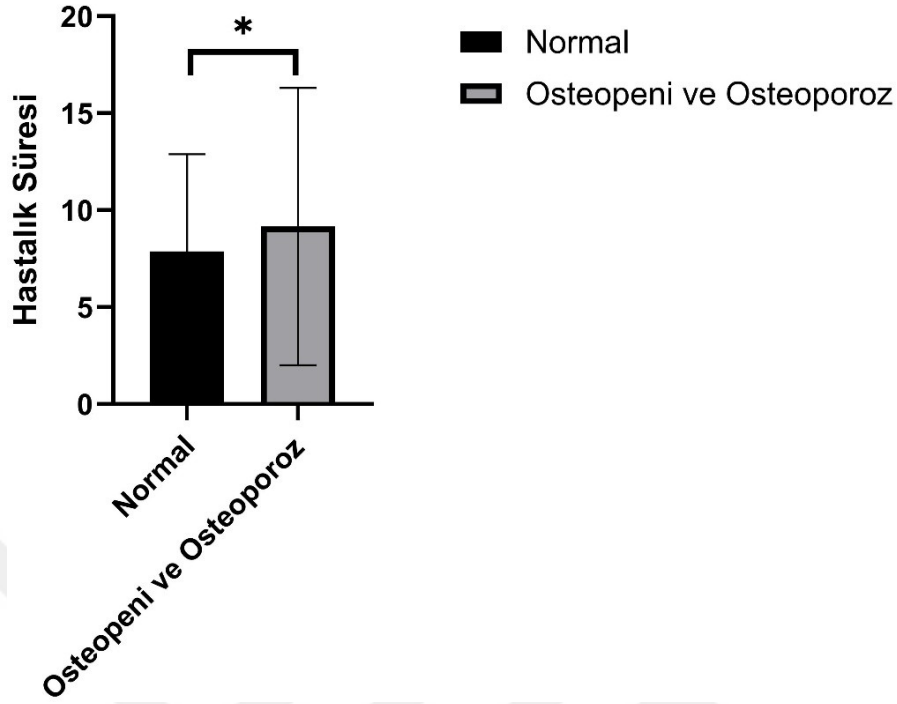
A: Kontrol-İBH, B: Kontrol-Ülseratif Kolit, C: Kontrol-Crohn

Kontrol hastalarının 19 %63,3 normal, 7 %23,3 osteopenik ve %13,3 osteoporotik saptandı. İBH hastalarının 80 %45,71 normal, 63 %36 osteopenik ve 32 %10,85 osteoporotik olarak sonuçlandı (p=0,261). Normal ve patolojik DEXA bulguları olan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,261).

Osteoporoz ve osteopeni olan hastaların ortalama hastalık süresi $9,15 \pm 7,15$ olarak saptanırken, normal olan hastaların ortalama hastalık süresi $7,87 \pm 5,02$ olarak saptandı. Osteoporoz ve osteopeni tanısı alan hastalarda ortalama hastalık süresi, normal kemik mineral yoğunluğuna sahip hastalara kıyasla anlamlı düzeyde daha uzun saptandı (p=0,010). Şekil 3'te hastalık süresine göre osteoporoz ve osteopeni hastaları ile normal hastaların karşılaştırması mevcuttur.

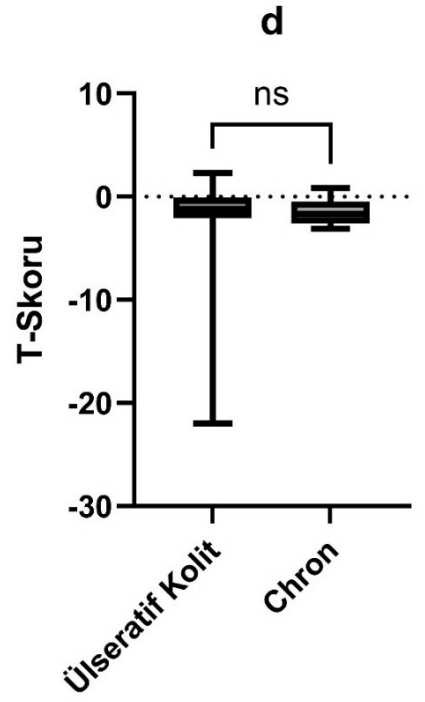
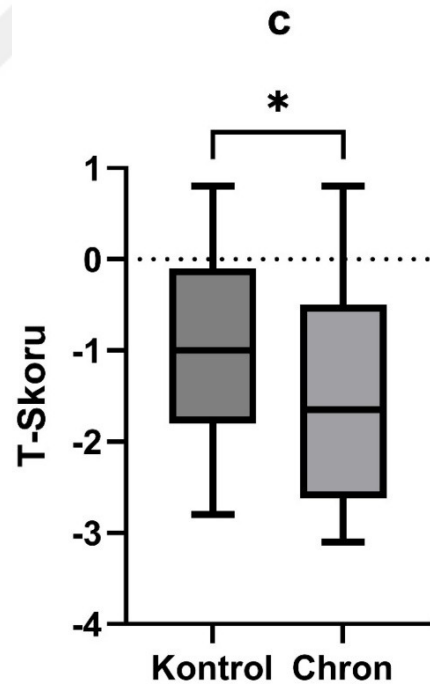
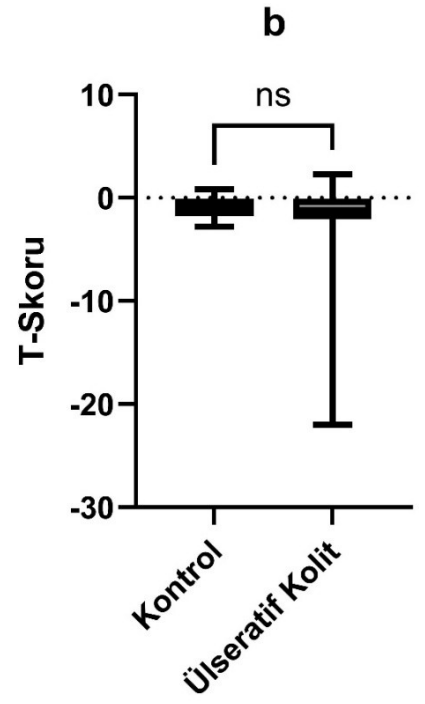
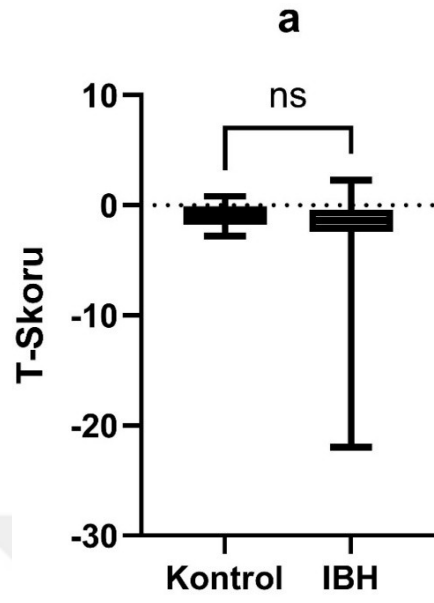
Tablo 13. İBH hastalarının hastalık süresine göre karşılaştırılması

	N	Hastalık Süresi (ortalama $\pm$ SD)
Normal	80	$7,87 \pm 5,02$
Osteopeni	63	$9,00 \pm 6,85$
Osteoporoz	32	$9,46 \pm 7,82$
p-Değeri		0,384



Şekil 1. Hastalık süresi ilişkisi (*p=0,010)

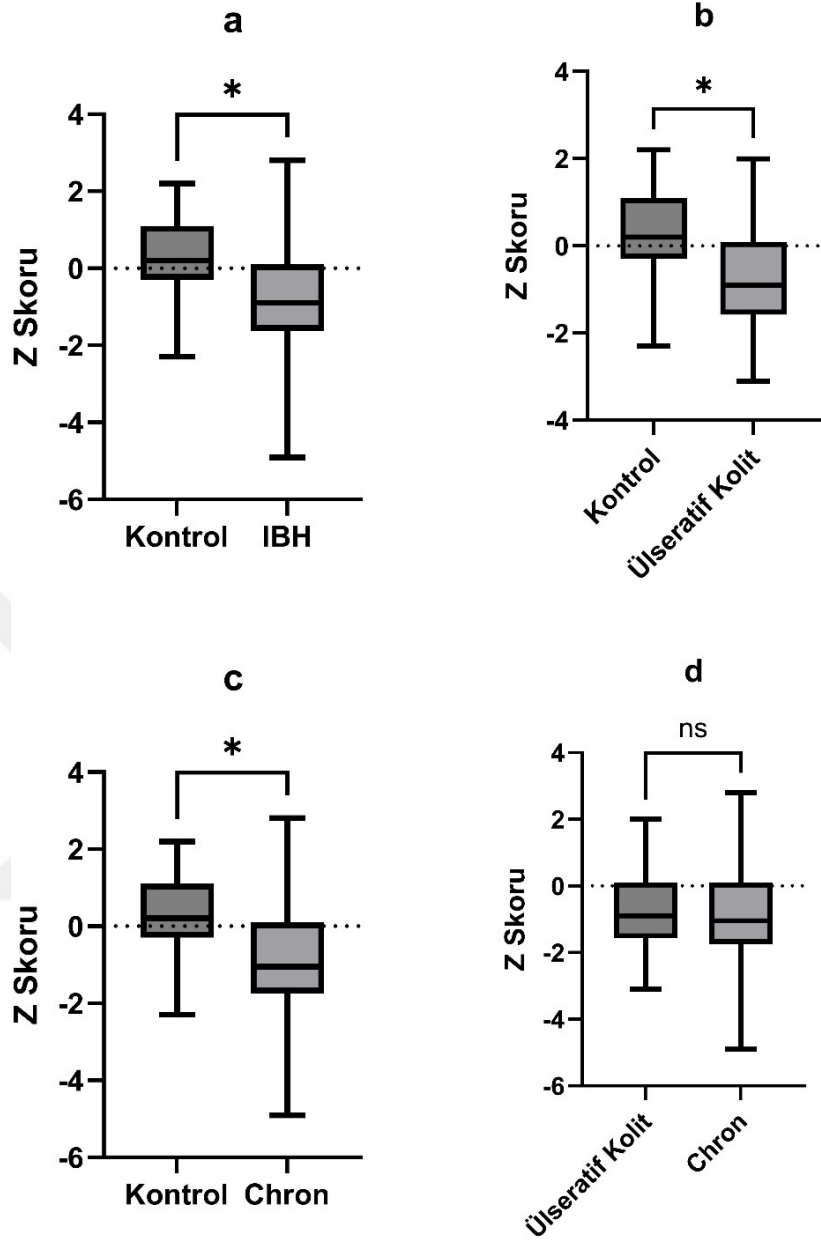
Kontrol hastalarının ortalama t skoru $-0,98 \pm 1,02$ iken, İBH hastalarının ortalama T skoru $-1,25 \pm 1,29$ olarak saptandı. İBH hastalarının T skoru, kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,192$, Şekil 2a). Ülseratif kolit hastalarının ortalama T skoru, kontrol grubuna göre daha düşük saptansa da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,397$, Şekil 2b). Crohn hastalarının ortalama T skoru $-1,55 \pm 1,87$ olarak saptandı. Crohn hastalarının ortalama T skoru, kontrol hastalarına göre anlamlı ölçüde düşük gözlemlendi ($p=0,048$, Şekil 2c). Ülseratif kolit ve Crohn hastaları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,095$, Şekil 2d).



Şekil 2. T-skoru karşılaştırması

Yapılan DEXA incelemesinde Z skorları karşılaştırıldı. Kontrol grubunun Z skoru ortalaması $0,21 \pm 1,39$ olarak saptanırken minimum -2,3 maksimum 1,1 olarak bulundu. İBH hastalarının Z skoru ortalaması $-0,87 \pm 1,26$ olarak saptandı minimum -4,9 gözlenirken maksimum 2,8 saptandı. Aralarında yapılan karşılaştırmada anlamlı bir farklılık görüldü ($p=0,014$, Şekil 3a).

Ülseratif kolit olan hastaların ortalama Z skoru $-0,81 \pm 1,10$ olarak sağlanırken, kontrol hastaları ile arasında anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0,014$, Şekil 3b). Crohn hastalarının ortalama Z skoru $-0,93 \pm 1,39$ olarak saptanırken, kontrol hastaları ile aralarında anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,021$, Şekil 3c). Ülseratif kolit ve Crohn hastaları arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,303$)



Şekil 3. Z skoru karşılaştırması

Steroid kullanımına göre hastaların Z ve T skorları arasında karşılaştırma yapıldı. Steroid kullanımı olan 107 hastanın ortalama Z skoru $-0,83 \pm 1,28$ iken, kullanmayanların ortalama Z skoru $-0,55 \pm 1,25$ olarak saptandı ve aralarında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,446$).

Tablo 14. Steroid durumuna göre karşılaştırma yer almaktadır.

	Steroid Kullanımı		p-Değeri
	Yok (n=98)	Var (n=107)	
Z Skoru	$-0,55 \pm 1,25$	$-0,83 \pm 1,28$	0,446
T Skoru	$-0,92 \pm 1,26$	$-1,42 \pm 2,58$	0,291

Kontrol grubu olan hastaların d-vitamini düzeyi ortalama $23,20 \pm 10,26$ olarak saptanırken, Crohn hastalarının ortalama d-vitamini düzeyi $18,46 \pm 9,96$ olarak saptandı ve aralarında anlamlı fark görüldü ($p=0,028$).

Tablo 15. Biyokimyasal veriler karşılaştırılması.

	Kontrol (n=30)	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (n=175)	Ülseratif Kolit (n=87)	Crohn (n=88)	p-Değeri ^a	p-Değeri ^b	p-Değeri ^c
D-vitamini	$23,20 \pm 10,26$	$19,45 \pm 10,50$	$20,44 \pm 10,99$	$18,46 \pm 9,96$	0,924	0,710	0,028*
ALP	$81,23 \pm 24,26$	$79,44 \pm 35,73$	$77,65 \pm 28,91$	$81,20 \pm 41,48$	0,362	0,429	0,337
Kalsiyum	$9,53 \pm 0,53$	$9,20 \pm 0,45$	$9,21 \pm 0,45$	$9,19 \pm 0,44$	<0,001*	0,006*	<0,001*
Fosfor	$3,23 \pm 0,55$	$3,40 \pm 0,65$	$3,38 \pm 0,75$	$3,42 \pm 0,55$	0,524	0,273	0,970

A: Kontrol-IBH, B: Kontrol-Ülseratif Kolit, C: Kontrol-Crohn, *2-tailed analiz

Çalışmamızdaki kontrol hastalarının kalsiyum $9,53\pm0,53$, fosfor $3,23\pm0,55$ ve alkalen fosfataz $81,23\pm24,26$. İBH hastalarının kalsiyum $9,20\pm0,45$, fosfor $3,40\pm0,65$ ve alkalen fosfataz $79,44\pm35,73$ arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Fakat yapılan çoklu lojistik regresyon analizinde kalsiyumun inflamatuvar bağırsak hastalıkları arasında ilişki saptandı ve odds oranı 0,219 olarak gözlendi. ($p=0,005$)

Tablo 16. Çoklu lojistik regresyon analizi

	Değişken	Standart hata	Wald Değeri	p-Değeri	Odds oranı
PTH	-0,023	0,012	3,573	0,059	0,978
D vitamini	-0,031	0,020	2,533	0,111	0,969
ALP	-0,002	0,007	0,106	0,744	0,998
Kalsiyum	-1,520	0,543	7,824	0,005	0,219
Fosfor	0,269	0,351	0,589	0,443	1,309

5-TARTIŞMA

Çalışmamızda osteoporoz ve osteopeni olan hastaların ortalama hastalık süresi $9,15 \pm 7,15$ olarak saptanırken, normal olan hastaların ortalama hastalık süresi $7,87 \pm 5,02$ olarak saptandı. Osteoporoz ve osteopeni hastalarında ortalama hastalık süresi normal hastalara kıyasla anlamlı düzeyde daha uzun saptandı ($p=0,010$). 30 kişilik kontrol grubunun %63,3 normal, %23,3 osteopenik ve %13,3 osteoporotik olarak saptanmıştır. 87 adet ÜK hastalarının %46 normal, %39,1 osteopenik ve %14,9 osteoporoz tanıları varken 88 adet CH %45,5 normal, %33 osteopenik ve %21,6 hastalarda osteoporoz tespit edilmiştir.

Mohammed ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 62 CH hastalarının %44'ü normal KMY 'ye, %19'u osteopeni ve %37'si osteoporoza sahipken, 28 adet ÜK hastalarının %78'i normal KMY 'ye, %7'si osteopeni ve %25'i osteoporoza sahipti ($p<0,05$) (198).

Cinsiyete göre değerlendirildiğinde çalışmamızda kontrol hastalarının 26 (%86,7)'sı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastaların 103 (%58,85)'ü kadın.

Lima ve arkadaşlarının yapmış olduğu 68 ÜK'li hasta (%53,1) ve 60 CH'li hasta (%46,9). Hastaların çoğu kadındı (%56,3). Bu verilerle literatürde benzer şekilde korelasyon olduğu gözlemlendi (199).

İBH yaş olarak bimodal dağılım göstermekte, ilk pikini 15-30 yaş arasında yapmakta, ikinci pikini 50-80 yaş arasında yapmaktadır (200). Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalaması kontrol grubu $54,43 \pm 6,69$, İBH grubu hastalarının da $41,10 \pm 13,52$ olarak saptanmıştır, kontrol hastalarının yaş ortalaması anlamlı ölçüde yüksek saptandı ($p<0,001$). Retrospektif olarak yapılan çalışmaya veri yetersizliği nedeni ile hastaların tanı alma yaşları eklenmedi.

T skoru, bireyin KMY değerinin, aynı cinsiyetteki genç erişkin bireylerin ortalamasına göre kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunu gösterir. Postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı için T skoru esas alınmalıdır. Çalışmamızda kontrol hastalarının ortalama T skoru $-0,98 \pm 1,02$ iken, İBH hastalarının ortalama T skoru $-1,25 \pm 1,29$ olarak saptandı. İBH hastalarının t skoru kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,192$). ÜK hastalarının ortalama T skoru $-1,07 \pm 1,34$ olarak saptandı ve kontrol grubuna göre daha düşük saptansa da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,397$). CH ortalama T skoru $-1,55 \pm 1,87$ olarak saptandı. CH ortalama T skoru, kontrol hastalarına göre anlamlı ölçüde düşük gözlemlendi ($p=0,048$).

Andreassen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Crohn hastalığı olan 117 hastada yapılan kesitsel bir çalışmada, hastaların %2,5'inin T skorları $-2,5$ SD düşüktü. İBH 'li 79 hastada yapılan yakın tarihli bir çalışmada, kalça ve omurga ortalaması %64 oranında azalmış KMY $T < -1$ SD osteopeni mevcuttu, yine ortalama %23 oranında ise ciddi şekilde azalmış KMY $T < -2,5$ SD osteoporoz olarak gözlenmiştir (201). Mohammed ve arkadaşlarının benzer çalışmada tüm katılımcılardan (her iki grup) 46 hastanın (%51) normal T skoru $-0,27 \pm 0,54$ ve 44 hastanın %49 düşük T skoru $-2,15 \pm 0,77$, ($P < 0,001$) vardı. CH grubunda ÜK grubuna göre daha düşük KMY seviyeleri ve dolayısıyla daha yüksek osteopeni/osteoporoz yüzdeleri tespit edildi. Bulgular tespit edilmiş olup çalışmamızla pozitif korelasyon göstermektedir. (198)

Z skoru, bireyin KMY'sinin aynı yaş ve cinsiyetteki kişilerle kıyaslanarak değerlendirilmesini sağlar ve premenopozal kadınlar ile 50 yaş altı erkekler için daha uygun bir ölçümdür. Z skoru -2 SD ve altı ise kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi, -2 'nin üzerinde ise kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesinden bahsedilir. Çalışmamızda yapılan DEXA incelemesinde Z skorları karşılaştırıldı. Kontrol grubunun Z skoru ortalaması $0,21 \pm 1,39$ olarak saptanırken minimum $-2,3$ maksimum $1,1$ olarak bulundu. İBH hastalarının Z skoru ortalaması $-0,87 \pm 1,26$ olarak saptandı minimum $-4,9$ gözlenirken maksimum $2,8$ saptandı. Aralarında yapılan karşılaştırmada anlamlı bir farklılık görüldü ($p=0,014$).

Von ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ve cinsiyete eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerle Z skoru karşılaştırıldığında, osteopeni $Z < -1$ SD prevalansı %62 iken, osteoporoz $Z < -2$ SD %38'inde görüldü. İBH hastalarının ortalama kemik yoğunluğu osteopenikti. Çalışmamızda kontrol hastalarının 19 %63,3 normal, 7 %23,3 osteopenik ve 13,3 %13,3 osteoporotik saptandı. İBH hastalarının 80 %45,71 normal, 63 %36 osteopenik ve 19 % 10,85 osteoporotik olarak sonuçlandı ($p=0,261$). Normal hastalar ile osteoporoz ve osteopenik hastalar birlikte

karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı. Çalışmamızın sonucu literatürle uyumludur (202).

Steroid kullanımına göre hastaların Z ve T skorları arasında karşılaştırma yapıldı. Steroid kullanımı olan 107 hastanın ortalama Z skoru $-0,83 \pm 1,28$ iken, kullanmayanların ortalama Z skoru $-0,55 \pm 1,25$ olarak saptandı ve aralarında anlamlı bir farklılık görülmedi. Fakat T Skoru steroid kullanmayanlarda $-0,92 \pm 1,26$ saptanırken, steroid kullananlarda $-1,42 \pm 2,58$ saptanmıştır aralarında anlamlı farklılık gözlenmiş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=291$).

Laura ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada steroidler genellikle İBH 'de kemik kaybının patogeneğinde rol oynar. Steroid osteoblast fonksiyonunu inhibe ederken aynı anda osteoklast aktivitesini desteklediği ve hızlı erken kemik kaybına yol açtığı bilinmektedir (203). Silvennoinen ve diğerleri, KMY'deki ortalama bir önceki yıl 2 gramdan fazla steroid almış olan İBH'li kişilerde, steroid almayanlara kıyasla %15 daha düşük olduğunu bildirdi (204). Ayrıca, kırık geçiren İBH 'li tüm kişilerin yarısında yakın zamanda steroid kullanımı öyküsü vardır (205). Benzer şekilde, çalışmamız KMY testinden önceki yılda en az 90 gün boyunca günlük $>7,5$ mg prednizon kullanmış olan kişilerde osteoporoz olasılığında %75 oranında bir artış olduğunu bildirdi (206).

Çalışmamızda kontrol grubu olan hastaların d-vitamini düzeyi ortalama $23,20 \pm 10,26$ olarak saptanırken, CH ortalama d-vitamini düzeyi $18,46 \pm 9,96$ olarak ÜK hastalarının d-vitamini düzeyi $20,44 \pm 10,99$ olarak saptandı ve aralarında anlamlı fark görüldü ($p=0,028$).

Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İBH hastalarının düşük D vitamini düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir. İBH hastalarında dolaşımdaki D vitamini düzeylerinin optimum olmaması, düşük güneş ışığına maruz kalma, diyet malabsorpsiyonu ve aktif metabolitlerin bozuk dönüşümünden kaynaklanıyor olabilir. İBH 'de D vitamini eksikliğinin hastalığın tekrarlama, İBH ile ilişkili hastaneye yatış veya cerrahi ve yaşam kalitesinin bozulma şansını artırabileceğini göstermiştir. Bu nedenle D vitamini takviyesinin, İBH hastalarında alevlenme riskini azalttığı ve yaşam kalitesini iyileştirdiği düşünülmektedir (207).

Çalışmamızdaki kontrol hastalarının Kalsiyum $9,53 \pm 0,53$, fosfor $3,23 \pm 0,55$ ve alkalen fosfataz $81,23 \pm 24,26$. İBH hastalarının kalsiyum $9,20 \pm 0,45$, fosfor $3,40 \pm 0,65$ ve alkalen fosfataz $79,44 \pm 35,73$ arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Fakat yapılan çoklu lojistik regresyon analizinde kalsiyumun inflamatuvar bağırsak hastalıkları arasında ilişki saptandı ve odds oranı 0,219 olarak saptandı ($p=0,005$).

Jahnsen ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada 10 CH hastasının (%17) ve 5 ÜK hastasının (%8) serum alkalen fosfataz ($P < 0,05$) daha yüksekti, ayrıca serum 25-hidroksivitamin ($P < 0,05$) düzeyleri normal aralıkta olan CH hastalarına kıyasla daha düşüktü (208).



6-SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız 01.01.2021-01.01.2024 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Gastroenteroloji polikliniği ve servisine başvuran 18 yaş üstü ve 65 yaş altı randomize seçilen 87 ÜK ,88 CH ve Dahiliye polikliniğine başvurmuş kronik hastalığı olmayan 30 adet randomize seçilmiş kontrol grubu hastanın verilerini içermektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre elde edilen veriler özetle şu şekildedir:

- 1- Kontrol hastalarının yaş ortalaması $54,43 \pm 6,69$ iken inflamatuvar bağırsak hastalarının yaş ortalaması $41,10 \pm 13,52$ olarak saptanmıştır ($p < 0,001$).
- 2- Hastaların kontrol grubu 26 (%86,7)'sı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastaların 103 (%58,85)'ü kadındı ($p = 0,004$).
- 3- 30 kişilik kontrol grubunun %63,3 normal, %23,3 osteopenik ve %13,3 osteoporotik olarak saptanmıştır. 87 adet ÜK hastalarının %46 normal, %39,1 osteopenik ve %14,9 osteoporoz tanıları var iken 88 adet CH %45,5 normal, %33 osteopenik ve %21,6 hastalarda osteoporoz tespit edilmiştir.
- 4- Çalışmada takip edilen İBH hastalarının DEXA sonrası tanılarına göre yapılan karşılaştırmasında, normal olan 80 hastanın ortalama hastalık süresi $7,87 \pm 5,02$ yıl iken, osteopeni hastalarının $9,00 \pm 6,85$ ve osteoporoz hastanın ortalama hastalık süresi $9,46 \pm 7,82$ olarak saptanmıştır. ($p = 0,010$).
- 5- Kontrol hastalarının ortalama T skoru $-0,98 \pm 1,02$ iken, İBH hastalarının ortalama T skoru $-1,25 \pm 1,29$ olarak saptandı. İBH hastalarının T skoru kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,192$).
- 6- Yapılan DEXA incelemesinde Z skorları karşılaştırıldı. Kontrol grubunun Z skoru ortalaması $0,21 \pm 1,39$ olarak saptanırken minimum -2,3 maksimum 1,1 olarak bulundu. İBH hastalarının Z Skoru ortalaması $-0,87 \pm 1,26$ olarak saptandı minimum -4,9 gözlenirken maksimum 2,8 saptandı. Aralarında yapılan karşılaştırmada anlamlı bir farklılık görüldü. ($p = 0,014$) ÜK ve CH arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı bir farklılık görülmedi ($p = 0,303$).
- 7- Z skoru ile hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

- 8- Steroid kullanımına göre hastaların Z ve T skorları arasında karşılaştırma yapıldı. Steroid kullanımı olan 107 hastanın ortalama Z skoru $-0,83 \pm 1,28$ iken, kullanmayanların ortalama Z skoru $-0,55 \pm 1,25$ olarak saptandı ve aralarında anlamlı bir farklılık görülmedi. Steroid kullanan ve kullanmayan hastalar arasında T skoru açısından fark gözlenmiş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,291$).
- 9- Çalışmamızdaki kontrol hastalarının kalsiyum $9,53 \pm 0,53$, fosfor $3,23 \pm 0,55$ ve alkalen fosfataz $81,23 \pm 24,26$. İBH hastalarının kalsiyum $9,20 \pm 0,45$, fosfor $3,40 \pm 0,65$ ve alkalen fosfataz $79,44 \pm 35,73$ arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Yapılan çoklu lojistik regresyon analizinde kalsiyumun inflamatuvar bağırsak hastalıkları arasında ilişki saptandı ve odds oranı 0,219 olarak gözlemlendi. ($p=0,005$).
- 10- Kontrol grubu olan hastaların d-vitamini düzeyi ortalama $23,20 \pm 10,26$ olarak saptanırken, CH ortalama d-vitamini düzeyi $18,46 \pm 9,96$ ve ÜK hastalarının d-vitamini düzeyi $20,44 \pm 10,99$ olarak saptandı ve aralarında anlamlı fark görüldü ($p=0,028$).

Sonuç olarak, çalışmamız İBH hastalarının hastalığa bağlı ekstraintestinal tutulum ve sekonder osteoporoz gelişiminde öngörülebilecek klinik ve laboratuvar değerlerini osteoporoz tanısı konulmadan kontrol altına alınabilmesi, rutin kemik sağlığının takibi ve tedavi desteğinin erken başlanabileceği ihtimalinin göstermektedir. Elde edilen veriler ve öneriler doğrultusunda, sonuçlarımıza destekleyecek daha geniş hasta popülasyonları üzerinde yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7-KAYNAKÇA

1. Bulu A, Yalnız M, Onalan E, Donder E. The retrospective evaluation of response to adalimumab and infliximab treatment in patients diagnosed with inflammatory bowel disease. *Medical Science and Discovery*. 2022;9(8):438-45.
2. Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. UpToDate (Accessed on December 2014). 2020.
3. Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults. UpToDate Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults> Acesso em. 2021;14.
4. D. Turner *et al.*, “STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD,” *Gastroenterology*, vol. 160, no. 5, pp. 1570–1583, Apr. 2021, doi: 10.1053/J.GASTRO.2020.12.031/ATTACHMENT/F1BB64EB-27CC-4F26-9FE8-91734BCE443B/MMC3.PDF.
5. C. W. Ko *et al.*, “AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild- to-Moderate Ulcerative Colitis,” *Gastroenterology*, vol. 156, no. 3, pp. 748–764, Feb. 2019, doi: 10.1053/J.GASTRO.2018.12.009.
6. J. Panés and I. Alfaro, “New treatment strategies for ulcerative colitis,” *Expert Rev Clin Immunol*, vol. 13, no. 10, pp. 963–973, Oct. 2017, doi: 10.1080/1744666X.2017.1343668.
7. Griffiths AM, Buller HB. Inflammatory Bowel Disease. In: Walker, Durie, Hamilton (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease* 3rd edition. Ontario: B.C. Decker Inc; 2000: 613-52.
8. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R. Crohn hastalığının hastalık davranışının uzun vadeli evrimi. *Inflamm Barsak Dis*. 2002;8:244-50. 8. Kornbluth
9. M’koma A.E. Inflammatory Bowel Disease: Clinical Diagnosis and Surgical Treatment-Overview. *Medicina*. 2022;58:567. doi: 10.3390/medicina58050567
10. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *Engl J Med* 2002;347:417- 19.
11. Göktürk S, Akyüz F, Crohn Hastalığı: Klinik Bulgular ve Doğal Seyir. *İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (Dağlı Ü)*. Ankara, TGV. 81-99, 2014.
12. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV Jr. Incidence and prevalence of Crohn’s disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:857-63.

13. Tezel A, Dökmeci G, Eskiocak M, et al. Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey. *J Int Med Res* 2003;31:141-8.
14. Hammoudeh M, Elsayed E, Al-Kaabi S, Sharma M, Elbadri M, Chandra P, et al. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel diseases: A study from the Middle East. *Journal of International Medical Research* 2018;46(9):3837-47.
15. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19(Suppl A):5A-36A.
16. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parcand R, et al. Long- term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8(4):244-50.
17. Rana, Satya Vati, Aastha Malik. Hydrogen breath tests in gastrointestinal diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 29 (4): 398-405, 2014.
18. Wang R, Li Z, Liu S, et al. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ open*. 2023;13(3):e065186
19. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, 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. *The Lancet gastroenterology & hepatology*. 2020;5(1):17-30.
20. 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):2769-2778.
21. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009;43(1):51-57
22. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006;101(7):1559- 68.
23. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940- 1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000;46(3):336-43.
24. Akyuz F, Agargun B, Atug O, et al. P1131 Epidemiological Characteristics of Inflammatory Bowel Diseases in The Last Decade: Multi-Center Türkiye Data. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2024;18 (Supplement_1):i2025-i2027
25. Li C-J, Wang Y-K, Zhang S-M, et al. Global burden of inflammatory bowel disease 1990-2019: A

systematic examination of the disease burden and twenty-year forecast. *World Journal of Gastroenterology*. 2023;29(42):5751.

26. Karlinger K, Györke T, Makö E, Mester A, Tarjan Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 2000;35(3):154-67.

27. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease with in the United States. *Gastroenterology* 1991;100(1):143-9.

28. Niv Y, Abukasis G. Prevalence of ulcerative colitis in the Israeli kibbutz population. *J Clin Gastroenterol* 1991;13(1):98-101.

29. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, Russel MG, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology* 95 (4): 1008-1013, 2000.

30. Nazlıgül Y. Epidemiyoloji. Türkiye Klinikleri İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Özel Sayısı 2005;1(34):1-3.

31. Goldman L, Schafer AI. *Goldman's cecil medicine E-book*: Elsevier Health Sciences; 2011.

32. Saunders MD, Surawicz CM, Crohn's disease of the colon. *Clinical Practice of Gastroenterology*. Volume I. Current Medicine, Inc. Philadelphia, 1999, 685-95.

33. Ardizzone S, Bollani S, Manzionna G, Porro GB. Inflammatory bowel disease approaching the 3rd millennium: Pathogenesis and therapeutic implications? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(1):27-32.

34. El Hadad, J., Schreiner, P., Vavricka, S.R. et al. The Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Mol Diagn Ther* 28, 27–35 (2024). <https://doi.org/10.1007/s40291-023-00678-7>

35. Baig ZA, Majeed A. An insight into genetic landscape of inflammatory bowel disease. *J Pak Med Assoc*. 2023 Dec;73(12):2415-2422. doi: 10.47391/JPMA.9050. PMID: 38083922

36. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut*. 1988 Jul;29(7):990-6. doi: 10.1136/gut.29.7.990. PMID: 3396969; PMCID: PMC1433769

37. Santos MPC, Gomes C, Torres J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2018 Jan-Feb;31(1):14-23. doi: 10.20524/aog.2017.0208. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29333063; PMCID: PMC5759609.

38. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol*. 2015 Apr;110(4):564-71. doi: 10.1038/ajg.2015.50. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25803400.

39. Güray, C. A. N., and Hüseyin Ahmet Tezel. “İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ve genetik.” *Anadolu Güncel Tıp Dergisi* 2.3: 80-86.
40. Torres J, Gomes C, Jensen CB, Agrawal M, Ribeiro-Mourão F, Jess T, Colombel JF, Allin KH, Burisch J. Risk Factors for Developing Inflammatory Bowel Disease Within and Across Families with a Family History of IBD. *J Crohns Colitis*. 2023 Jan 27;17(1):30-36. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac111. PMID: 35943898; PMCID: PMC10410093.
41. Jarmakiewicz-Czaja S, Zielińska M, Sokal A, Filip R. Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update. Vol. 13, *Genes*. MDPI; 2022.
42. Hugot J-P, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard J-P, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):599-603.
43. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):603-6.
44. Yücesoy M. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Etiyoloji ve patogenezi. *Türkiye Klinikleri İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Özel Sayısı* 2005;1(34):4- 9.
45. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019;2019
46. Jones PD, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Sandler RS, Long MD. Exercise decreases risk of future active disease in patients with inflammatory bowel disease in remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 May;21(5):1063-71. doi: 10.1097/MIB.0000000000000333. PMID: 25723616; PMCID: PMC4402239.
47. Gubatan J, Kulkarni CV, Talamantes SM, Temby M, Fardeen T, Sinha SR. Dietary Exposures and Interventions in Inflammatory Bowel Disease: Current Evidence and Emerging Concepts. *Nutrients*. 2023 Jan 22;15(3):579. doi: 10.3390/nu15030579. PMID: 36771288; PMCID: PMC9921630.
48. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):563-73. doi: 10.1038/ajg.2011.44. PMID: 21468064.
49. Nguyen LH, Örtqvist AK, Cao Y, Simon TG, Roelstraete B, Song M, Joshi AD, Staller K, Chan AT, Khalili H, Olén O, Ludvigsson JF. Antibiotic use and the development of inflammatory bowel disease: a national case-control study in Sweden. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;5(11):986-995. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30267-3. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32818437; PMCID: PMC8034612.

50. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 7;20(1):91–9.
51. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Manson JE, Feskanich D, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn’s disease. *Gastroenterology*. 2012 Nov;143(5):1199-1206. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.096. Epub 2012 Jul 27. PMID: 22841783; PMCID: PMC3480540.
52. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Feskanich D, Fuchs CS, Chan AT. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013 Aug;62(8):1153-9. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302362. Epub 2012 May 22. PMID: 22619368; PMCID: PMC3465475.
53. Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J Gastroenterol*. 2010 Jun 9;45(6):571–83.
54. Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, et al. Predicting relapse in Crohn’s disease: a biopsychosocial model. *Gut*. 2008 Apr 29;57(10):1386–92
55. Bertin B, Foligne B, Ley D, Lesage J, Beghin L, Morcel J, Gottrand F, Hermann E. An Overview of the Influence of Breastfeeding on the Development of Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2023 Dec 13;15(24):5103. doi: 10.3390/nu15245103. PMID: 38140362; PMCID: PMC10745409.
56. Ames S.R., Lotoski L.C., Azad M.B. Comparing early life nutritional sources and human milk feeding practices: Personalized and dynamic nutrition supports infant gut microbiome development and immune system maturation. *Gut Microbes*. 2023;15:2190305. doi: 10.1080/19490976.2023.2190305.
57. Wells J.M., Gao Y., de Groot N., Vonk M.M., Ulfman L., van Neerven R.J.J. Babies, Bugs, and Barriers: Dietary Modulation of Intestinal Barrier Function in Early Life. *Annu. Rev. Nutr*. 2022;42:165–200. doi: 10.1146/annurev-nutr-122221-103916
58. Sosna B, Aebischer D, Myśliwiec A, Dynarowicz K, Bartusik-Aebischer D, Oleś P, Cieślak G, Kawczyk-Krupka A. Selected Cytokines and Metalloproteinases in Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 22;25(1):202. doi: 10.3390/ijms25010202. PMID: 38203373; PMCID: PMC10779120
59. Santana PT, Rosas SLB, Ribeiro BE, Marinho Y, de Souza HSP. Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Role and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 23;23(7):3464. doi: 10.3390/ijms23073464. PMID: 35408838; PMCID: PMC8998182.

60. Upadhyay, Khushboo G., et al. "Microbiome and metabolome in inflammatory bowel disease." *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 38.1 (2023): 34-43.
61. Yu J. Gut microbiome and metabolome: The crucial players in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2023 Jan;38(1):5-6. doi: 10.1111/jgh.16098. PMID: 36641630.
62. Mehrmal S, Uppal P, Nedley N, Giesey RL, Delost GR. The global, regional, and national burden of psoriasis in 195 countries and territories, 1990 to 2017: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2017. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 5: 17–30.
63. Wang W, Chen L, Zhou R et al. Increased proportions of Bifidobacterium and the Lactobacillus group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52: 398–406.
64. Zheng J, Sun Q, Zhang J, Ng SC. The role of gut microbiome in inflammatory bowel disease diagnosis and prognosis. *United European Gastroenterol J.* 2022 Dec;10(10):1091-1102. doi: 10.1002/ueg2.12338. Epub 2022 Dec 3. Erratum in: *United European Gastroenterol J.* 2023 Apr;11(3):313. PMID: 36461896; PMCID: PMC9752296.
65. Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 Oct;9(10):599-608. doi: 10.1038/nrgastro.2012.152. Epub 2012 Aug 21. PMID: 22907164.
66. Metwaly A, Reitmeier S, Haller D. Microbiome risk profiles as biomarkers for inflammatory and metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jun;19(6):383-397. doi: 10.1038/s41575-022-00581-2. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35190727.
67. Schirmer M, Garner A, Vlamakis H, Xavier RJ. Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Microbiol.* 2019 Aug;17(8):497-511. doi: 10.1038/s41579-019-0213-6. PMID: 31249397; PMCID: PMC6759048.34. 26.
68. Aron-Wisnewsky J, Warmbrunn M V., Nieuwdorp M, Clément K. Metabolism and Metabolic Disorders and the Microbiome: The Intestinal Microbiota Associated With Obesity, Lipid Metabolism, and Metabolic Health—Pathophysiology and Therapeutic Strategies. *Gastroenterology.* 2021 Jan;160(2):573–99.
69. Lopez-Siles M, Martinez-Medina M, Surís-Valls R, Aldeguer X, Sabat-Mir M, Duncan SH, Flint HJ, Garcia-Gil LJ. Changes in the Abundance of

Faecalibacterium prausnitzii Phylogroups I and II in the Intestinal Mucosa of Inflammatory Bowel Disease and Patients with Colorectal Cancer. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Jan;22(1):28-41. doi: 10.1097/MIB.0000000000000590. PMID: 26595550.

70. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, Hendriksen C, Binder V. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:987-91.

71. Torres J, Billioud V, Sachar DB, et al. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(7):1356-1363.

72. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *The Lancet*. 2007;369(9573):1641-1657.

73. G. Rogler and S. Vavricka, "Anemia in Inflammatory Bowel Disease: An UnderEstimated Problem?," *Front Med (Lausanne)*, vol. 1, no. JAN, p. 58, 2015, doi: 10.3389/FMED.2014.00058.

74. R. Ungaro, S. Mehandru, P. B. Allen, L. Peyrin-Biroulet, and J. F. Colombel, "Ulcerative colitis," *Lancet*, vol. 389, no. 10080, pp. 1756–1770, Apr. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2.

75. F. Magro et al., "Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders," *J Crohns Colitis*, vol. 11, no. 6, pp. 649–670, Jun. 2017, doi: 10.1093/ECCO-JCC/JJX008.

76. D. T. Rubin, A. N. Ananthakrishnan, C. A. Siegel, B. G. Sauer, and M. D. Long, "ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 114, no. 3, pp. 384–413, Mar. 2019, doi: 10.14309/ajg.0000000000000152.

77. J. Cui, X. Li, Z. Zhang, H. Gao, and J. Li, "Common laboratory blood test immune panel markers are useful for grading ulcerative colitis endoscopic severity," *BMC Gastroenterol*, vol. 22, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/S12876- 022-02634-X.

78. C. Gabay, M. F. Smith, D. Eidlen, and W. P. Arend, "Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute-phase protein," *J Clin Invest*, vol. 99, no. 12, pp. 2930–2940, Jun. 1997, doi: 10.1172/JCI119488.

79. H. Nakase et al., "Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020," *J Gastroenterol*, vol. 56, no. 6, p. 489, Jun. 2021, doi: 10.1007/S00535-021-01784-1.

80. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J Gastroenterol*. Jun 2021;56(6):489-526. doi:10.1007/s00535-021-01784-1

81. Papp M, Norman GL, Altorjay I, Lakatos PL. Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: gadget or magic? *World J Gastroenterol*. Apr 14 2007;13(14):2028-36. doi:10.3748/wjg.v13.i14.2028

82. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. Feb 1 2019;13(2):144-164. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy113
80. Suttichaimongkol T, Coelho-Prabhu N, Bruining DH, Tariq R, Snyder MR, Loftus EV, Jr. Diagnostic Performance of a Fecal Calprotectin Assay as a Biomarker for Mayo Endoscopic Subscore in Ulcerative Colitis: Result From a Tertiary Referral Center. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2024;doi:10.1093/ibd/izae005
83. Vavricka SR, Heinrich H, Buetikofer S, et al. The Vampire Study: Significant elevation of faecal calprotectin in healthy volunteers after 300 ml blood ingestion mimicking upper gastrointestinal bleeding. *United European Gastroenterol J*. Aug 2018;6(7):1007-1014. doi:10.1177/2050640618774416
84. Samuel S, Bruining DH, Loftus EV Jr, Thia KT, Schroeder KW, Tremaine WJ, et al. Validation of the ulcerative colitis colonoscopic index of severity and its correlation with disease activity measures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(1):49- 54.
85. P. Collins and J. Rhodes, "Ulcerative colitis: diagnosis and management," *BMJ*, vol. 333, no. 7563, pp. 340–343, Aug. 2006, doi: 10.1136/BMJ.333.7563.340.
- 86 P. Deepak and D. H. Bruining, "Radiographical evaluation of ulcerative colitis," *Gastroenterol Rep (Oxf)*, vol. 2, no. 3, pp. 169–177, Aug. 2014, doi: 10.1093/GASTRO/GOU026.
87. A. R. Radmard et al., "MR Enterography in Ulcerative Colitis: Beyond Endoscopy," *Radiographics*, vol. 44, no. 1, Jan. 2024, doi: 10.1148/RG.230131/ASSET/IMAGES/LARGE/RG.230131.VA.JPEG.
88. J. Rimola et al., "Role of 3.0-T MR colonography in the evaluation of inflammatory bowel disease," *Radiographics*, vol. 29, no. 3, pp. 701–719, May 2009, doi: 10.1148/RG.293085115.
89. R. F. Thoeni and J. P. Cello, "CT imaging of colitis," *Radiology*, vol. 240, no. 3, pp. 623–638, Sep. 2006, doi: 10.1148/RADIOL.2403050818.
90. L. E. Philpotts, J. P. Heiken, M. A. Westcott, and R. M. Gore, "Colitis: use of CT findings in differential diagnosis," *Radiology*, vol. 190, no. 2, pp. 445–449, 1994, doi: 10.1148/RADIOLOGY.190.2.8284397
91. D. Strobel, R. S. Goertz, and T. Bernatik, "Diagnostics in inflammatory bowel disease: ultrasound," *World J Gastroenterol*, vol. 17, no. 27, pp. 3192–3197, 2011, doi: 10.3748/WJG.V17.I27.3192.
92. Villanacci V, Reggiani-Bonetti L, Salviato T, Leoncini G, Cadei M, Albarello L, Caputo A, Aquilano MC, Battista S, Parente P. Histopathology of IBD Colitis. A practical approach from the pathologists of the Italian Group for the study of the gastrointestinal tract (GIPAD). *Pathologica*. 2021 Feb;113(1):39-53
93. S. M. Adams, "Ulcerative Colitis," 2013. [Online]. Available: www.aafp.org/afp.
94. M. S. Silverberg FRCPC et al., "Toward an integrated clinical, molecular and serological

classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology,” 2005.

95. B. S. Pabla and D. A. Schwartz, “Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis,” *Gastroenterol Clin North Am*, vol. 49, no. 4, p. 671, Dec. 2020, doi: 10.1016/J.GTC.2020.08.003

96. S. Jain et al., “Are Truelove and Witts criteria for diagnosing acute severe colitis relevant for the Indian population? A prospective study,” *Intest Res*, vol. 16, no. 1, pp. 69–74, 2018, doi: 10.5217/IR.2018.16.1.69.

97. K. W. Schroeder, W. J. Tremaine, and D. M. Ilstrup, “Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study,” *N Engl J Med*, vol. 317, no. 26, pp. 1625–1629, Dec. 1987, doi: 10.1056/NEJM198712243172603.

98. F. Magro et al., “Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders,” *J Crohns Colitis*, vol. 11, no. 6, pp. 649–670, Jun. 2017, doi: 10.1093/ECCO-JCC/JJX008.

99. N. Mohammed Vashist et al., “Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis,” *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 1, no. 1, Jan. 2018, doi: 10.1002/14651858.CD011450.PUB2.

100. S. P. L. Travis et al., “Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS),” *Gut*, vol. 61, no. 4, pp. 535–542, Apr. 2012, doi: 10.1136/gutjnl-2011-300486.

101. R. S. Walmsley, R. C. S. Ayres, R. E. Pounder, and R. N. Allan, “A simple clinical colitis activity index,” *Gut*, vol. 43, no. 1, pp. 29–32, 1998, doi: 10.1136/GUT.43.1.29.

102. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178.

103. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(6):549-53. doi: 10.1097/00042737-199606000-00010.

104. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1218-1226.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.08.003.

105. Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut*. 2014;63(3):433-41. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304258.

106. Therapeutic Goods Administration. Extract from: Clinical Evaluation Report for Budesonide. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/ausparbudesonide-160111-cer.pdf>. Accessed 27 October 2021
107. Truelove Sc, Watkinson G, Draper G. Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *Br Med J*. 1962;2(5321):1708-11. doi: 10.1136/bmj.2.5321.1708.
108. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J*. 1974;4(5945):627-30. doi: 10.1136/bmj.4.5945.627.
109. Sood A, Midha V, Sood N, Kaushal V. Role of azathioprine in severe ulcerative colitis: one-year, placebo-controlled, randomized trial. *Indian J Gastroenterol*. 2000 ;19(1):14-6.
110. Miner P, Hanauer S, Robinson M, Schwartz J, Arora S. Safety and efficacy of controlled-release mesalamine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Pentasa UC Maintenance Study Group. *Dig Dis Sci*. 1995;40(2):296-304. doi: 10.1007/BF02065413.
111. Qiu X, Ma J, Wang K, Zhang H. Chemopreventive effects of 5-aminosalicylic acid on inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer and dysplasia: a systematic review with meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(1):1031-1045. doi: 10.18632/oncotarget.13715.
112. Biddle WL, Greenberger NJ, Swan JT, McPhee MS, Miner PB Jr. 5- Aminosalicic acid enemas: effective agent in maintaining remission in left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1988;94(4):1075-9. doi: 10.1016/0016- 5085(88)90569-0. Erratum in: *Gastroenterology* 1989 Jun;96(6):1630.
113. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ*. 1992;305(6844):20-2. doi: 10.1136/bmj.305.6844.20.
114. Sood A, Kaushal V, Midha V, Bhatia KL, Sood N, Malhotra V. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 2002;37(4):270-4. doi: 10.1007/s005350200034.
115. Stournaras E, Qian W, Pappas A, Hong YY, Shawky R; UK IBD BioResource Investigators; Raine T, Parkes M; UK IBD Bioresource Investigators. Thiopurine monotherapy is effective in ulcerative colitis but significantly less so in Crohn's disease: long-term outcomes for 11 928 patients in the UK inflammatory bowel disease bioresource. *Gut*. 2021;70(4):677-686. doi: 10.1136/- gutjnl-2019-320185.
116. Matsumoto S, Mashima H. Real-World Long-Term Remission Maintenance for 10 Years With Thiopurines in Ulcerative Colitis. *Crohns Colitis* 360. 2021 10;3(1):otab003. doi: 10.1093/crocol/otab003.
117. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011. doi: 10.1038/ajg.2011.70.

118. D'Haens G. Systematic review: second-generation vs. conventional corticosteroids for induction of remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(10):1018-1029. doi: 10.1111/apt.13803
119. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Editorial: tofacitinib and biologics for moderate-to-severe ulcerative colitis-what is best in class? Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Feb;47(4):540-541. doi: 10.1111/apt.14486.
120. Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and Second- Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(10):2179-2191.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2020.01.008.
121. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(2):392-400.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.052.
122. Targownik LE, Benchimol EI, Bernstein CN, et al. Combined Biologic and Immunomodulatory Therapy is Superior to Monotherapy for Decreasing the Risk of Inflammatory Bowel Disease-Related Complications. *J Crohns Colitis.* 2020;14(10):1354-1363. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa050.
123. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369(8):699-710. doi: 10.1056/NEJMoa1215734.
124. Motoya S, Watanabe K, Ogata H, et al. Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *PLoS One.* 2019 ;14(2):e0212989. doi: 10.1371/journal.pone.0212989. Erratum in: *PLoS One.* 2019;14(4):e0215491.
125. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al; UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1201-1214. doi: 10.1056/NEJMoa1900750.
126. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al; Study A3921063 Investigators. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2012;367(7):616-24. doi: 10.1056/NEJMoa1112168.
127. Sandborn WJ, Su C, Panes J. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;377(5):496-7. doi: 10.1056/NEJMc1707500.
128. Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet.* 2022;399(10341):2113-2128. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00581-5
129. Ahuja D, Murad MH, Ma C, Jairath V, Singh S. Comparative Speed of Early Symptomatic Remission With Advanced Therapies for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: A Systematic

- Review and Network Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(9):1618-1625. doi: 10.14309/ajg.0000000000002263.
130. Macaluso FS, Ventimiglia M, Orlando A. Effectiveness and Safety of Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Meta-analysis of Observational Studies. *J Crohns Colitis*. 2023;17(8):1217-1227. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad043.
131. Abreu MT, Rowbotham DS, Danese S, et al. Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *J Crohns Colitis*. 2022 Aug 30;16(8):1222-1234. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac030.
132. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR, et al. Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1541-1550. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.035
133. Gisbert JP, García MJ, Chaparro M. Rescue Therapies for Steroid-refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Review. *J Crohns Colitis*. 2023;17(6):972-994. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad004.
134. Molnár T, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Szűcs M, Nyári T, Bálint A, Wittmann T. Long-term outcome of cyclosporin rescue therapy in acute, steroid-refractory severe ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J*. 2014;2(2):108-12. doi: 10.1177/2050640614520865
135. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, Bachmann O, Bettenworth D, Chaparro M, Czuber-Dochan W, Eder P, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gionchetti P, Gisbert JP, Gordon H, Hedin C, Holubar S, Iacucci M, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Lakatos PL, Lytras T, Lyutakov I, Noor N, Pellino G, Piovani D, Savarino E, Selvaggi F, Verstockt B, Doherty G, Raine T, Panis Y. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022 Feb 23;16(2):179-189. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab177. PMID: 34635910.
136. Al-Rashedy M, Mukherjee T, Askari A, Gurjar S. A systematic review of outcomes and quality of life after ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Arab J Gastroenterol*. 2023 May;24(2):79-84. doi: 10.1016/j.ajg.2023.01.007. Epub 2023 Feb 20. PMID: 36813579.
137. Gan SI, Beck PL. A New Look at Toxic Megacolon: An Update and Review of Incidence, Etiology, Pathogenesis, and Management. *Am J Gastroenterol* 2003;98(11):2363-71.
138. Eaden J, Abrams K, Ekbom A. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a casecontrol study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(2): 145-53.
139. Gumaste V, Sachar DB, Greenstein AJ. Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. *Gut* 1992;33(7):938-41.
140. Danovitch SH. Fulminant colitis and toxic megacolon. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18:73
141. Greenstein AJ, Sachar DB, Gorbis A, et al. Outcome of toxic dilation in ulcerative and

Crohn's colitis. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7: 137-44.

142. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2363..

143. Barges JA. Chronic ulcerative colitis associated with malignant disease. *Dis Colon Rectum* 1994;37(7):727-30.

144. Counsell PB, Dukes CE. The association of chronic ulcerative colitis and carcinoma of rectum and colon. *Br J Surg* 1952;39(158):485-95.

145. Devroede GJ, Taylor SF, Sauer WG, Jackman RJ, Stickler GB. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1971;285(1):17-21.

146. Whelan G. Cancer risk in ulcerative colitis. Why are results in the literature so varied? *Clin Gastroenterol* 1980;9(2):469-476.

147. Rubin T, Huo D, Kinnucan JA, Sedrak MS, McCullom NE, Bunnag AP, Turner JR. Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11 (12): 1601- 1608, 2013.

148. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: A statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975;68(4):627- 35.

149. Friedman S, Blumberg RS. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları. Harrison İç hastalıkları. 15. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 2004;1679-92.

150. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481- 517.doi:10.1038/ajg.2018.27.

151. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1518-1532.

152. Schwartz DA, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122(4):875- 880.

153. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, et al. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work up. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57:1618-1623.

154. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. 2017;389(10080):1741-55.

155. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Modern rheumatology*. 2016;26(3):372-6.

156. Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, Mangoni AA, Carru C, Passiu G, et al. Meta- analysis of

neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *European journal of clinical investigation*. 2019;49(1):e13037.

157. Vermeire S, Peeters M, Vlietinck R, Joossens S, Hond ED, Bulteel V, et al. Anti *Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families. *Inflammatory bowel diseases*. 2001;7(1):8-15

158. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, Picornell Y, Nebel J, Wrobel I, et al. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6(10):1105-11.

159. Chang MH, Chou JW, Chen SM, Tsai MC, Sun YS, Lin CC, et al. Faecal calprotectin as a novel biomarker for differentiating between inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Molecular medicine reports*. 2014;10(1):522- 6.

160. Yang Z, Clark N, Park K. Effectiveness and cost-effectiveness of measuring fecal calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel disease in adults and children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(2):253-62. e2.

161. Boschetti G, Moussata D, Stefanescu C, Roblin X, Phelip G, Cotte E, et al. Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2015;110(6):865-72.

162. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Vavricka SR, Bruegger LE, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2010;105(1):162-9.

163. Colombel JF, Solem CA, Sandborn WJ, et al. Quantitative measurement and visual assessment of ileal Crohn's disease activity by computed tomography enterography: correlation with endoscopic severity and C reactive protein. *Gut*. Nov 2006;55(11):1561-7. doi:10.1136/gut.2005.084301

164. Ilvemark JFKF, Hansen T, Goodsall TM, Seidelin JB, Al-Farhan H, Allocca M, Begun J, Bryant RV, Carter D, Christensen B, Dubinsky MC, Gecse KB, Kucharzik T, Lu C, Maaser C, Maconi G, Nylund K, Palmela C, Wilson SR, Novak K, Wilkens R. Defining Transabdominal Intestinal Ultrasound Treatment Response

and Remission in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Expert Consensus Statement. *J Crohns Colitis*. 2022 May 10

165. Villanacci V, Reggiani-Bonetti L, Salviato T, Leoncini G, Cadei M, Albarello L, Caputo A, Aquilano MC, Battista S, Parente P. Histopathology of IBD Colitis. A practical approach from the pathologists of the Italian Group for the study of the gastrointestinal tract (GIPAD). *Pathologica*. 2021 Feb;113(1):39-53

166. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-month*. 2018;64(2):20-57.

167. Harvey R, Bradshaw J. A simple index of Crohn's-disease activity. *The Lancet*. 1980;315(8167):514.

168. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern Jr F. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.

169. Sleisenger MH, Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. (No Title). 2010.

170. Törüner M, Akpınar H, Akyüz F, et al. 2019 Expert opinion on biological treatment use in inflammatory bowel disease management. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2019;30:S913.

171. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Official journal of the American College of Gastroenterology|ACG* 2011;106:661-73.

172. Prantera C, Lochs H, Grimaldi M, et al. Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012;142:473-81. e4

173. Borgaonkar MR, MacIntosh DG, Fardy JM. A meta-analysis of antimycobacterial therapy for Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology* 2000;95:725-9.

174. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008.

175. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12:265-73. e1.

176. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta- analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015;13:847-58. e4.

179. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *New England journal of medicine* 2016;375:1946-60

180. Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, et al. AGA clinical practice guidelines on the medical

management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2021;160:2496-508.

181. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML Jr. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979; 77: 914.

182. Platell C, Mackay J, Collopy B. Anal pathology in patients with Crohn's disease. *Aust N Z J Surg* 1996; 66: 5

183. Göktürk S, Akyüz F, Crohn Hastalığı: Klinik Bulgular ve Doğal Seyir. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (Dağlı Ü). Ankara, TGV. 81-99, 2014.

184. Cosman F, de Beur S J, LeBoff M S, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359–2381.

185. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: A world-wide projection. *Osteoporos Int.* 1992;2(6):285–9.

186. Tuzun S, Eskiurt N, Akarimak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: The FRACTURK study. *Osteoporos Int.* 2012;23(3):949–55.

187. Seeman E, Delmas PD. Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med.* 2006; 354:2250-2261.

188. Riggs B L, Wahner H W, Seeman E, Offord. K P, Dunn W L, et.al. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J Clin Invest* 1982;70:716- 723.

189. Hannan MT, Felson D, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, et al. Risk Factors for Longitudinal Bone Loss in Elderly Men and Women: The Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15(4) :710–720.

190. Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353:164

191. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007;18:1033-1046.

192. Cosman F, Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-2381.

193. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical

practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1802.

194. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19:399.

195. Kanis JA (World Health Organisation Scientific Group). Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level: WHO Scientific Technical Report. Sheffield, UK: WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, 2008

196. Ali T, Lam D, Bronz MS, Humphrey MB. İnflamatuvar bağırsak hastalığında osteoporoz. *Am j Med.* 2009;122:599-604. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.01.022.

197. Bone mineral density and inflammatory bowel disease severity C.A. Lima¹, A.C. Lyra², C.M.C. Mendes³, M.B. Lopes¹, F.G. Coqueiro¹, R. Rocha⁴ and G.O. Santana^{1,5} *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2017) 50(12): e6374, <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X2017637>

198. Mohammed Ewid, Nawaf Al Mutiri, Khalid Al Omar, Amal N Shamsan, Awais A Rathore, Nazmus Saquib, Anas Salaas, Omar Al Sarraj, Yaman Nasri, Ahmed Attal, Abdulrahman Tawfiq, Hossam Sherif 2020 September 21; 26(35): 5343-5353 DOI: 10.3748/wjg.v26.i35.5343 ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)

199. C.A. Lima¹ , A.C. Lyra² , C.M.C. Mendes³ , M.B. Lopes¹ , F.G. Coqueiro¹ , R. Rocha⁴ and G.O. Santana^{1,5} *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2017) 50(12): e6374, <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20176374> ISSN 1414-431X Research Article

200. C. N. Bernstein et al., “The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study,” *Am J Gastroenterol*, vol. 101, no. 7, pp. 1559– 1568, Jul. 2006, doi: 10.1111/J.1572-0241.2006.00603.X.

201. H. Andreassen, J. Rungby, J. F. Dahlerup & L. Mosekilde (1997) Inflammatory Bowel Disease and Osteoporosis, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 32:12, 1247-1255, DOI: 10.3109/00365529709028155

202. Von Tirpitz C, Pischulti G, Klaus J, Rieber A, Brückel J, Böhm BO, Adler G, Reinshagen M. Pathologische Knochendichte bei chronischentzündlichen Darmerkrankungen--Prävalenz und Risikofaktoren [Pathological bone density in chronic inflammatory bowel diseases--prevalence and risk factors]. *Z Gastroenterol.* 1999 Jan;37(1):5-12. German. PMID: 10091278.

203. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoidinduced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001;44(7):1496–503 [Epub 2001/07/24].

204. Silvennoinen J, Lamberg-Allardt C, Karkkainen M, Niemela S, Lehtola J. Dietary calcium intake and its relation to bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 1996;240(5):285–92 [Epub 1996/11/01].
205. Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C, Yogendran M. The association between corticosteroid use and development of fractures among IBD patients in a population- based database. *Am J Gastroenterol* 2003;98(8):1797–801 [Epub 2003/08/09]. [41] Targownik LE, Singh H, Nugent Z, Bernstein CN. Prescription drug use in IBD: a population based study. *Gastroenterology* 2011;140(5(S1)):S778–9.
206. Targownik LE, Bernstein CN, Nugent Z, Leslie WD. Inflammatory bowel disease has a small effect on bone mineral density and risk for osteoporosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(3):278–85 [Epub 2012/10/30].
207. Kim KB, Kim HW, Lee JS, Yoon SM. [Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D]. *Korean J Gastroenterol*. 2020 Dec 25;76(6):275-281. Korean. doi: 10.4166/kjg.2020.160. PMID: 33361704.
208. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2002 Feb;37(2):192-9. doi: 10.1080/003655202753416876. PMID: 11843057.