



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÜLSERATİF KOLİT VE CROHN HASTALARINDA STRAİN
EKOKARDİYOĞRAFI İLE SOL VENTRİKÜL KONTRAKTİL
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTALIK
AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali TURUNÇ

TEZ DANIŞMANI

Dr.Öğrt. Üyesi Sezgin BARUTÇU

GAZİANTEP-2022

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

**ÜLSERATİF KOLİT VE CROHN HASTALARINDA STRAİN
EKOKARDİYOĞRAFI İLE SOL VENTRİKÜL KONTRAKTİL
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTALIK
AKTİVASYONU İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali TURUNÇ

TEZ DANIŞMANI

Dr.Öğrt. Üyesi Sezgin BARUTÇU

GAZIANTEP-2022

ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tezin adı: Ülseratif Kolit Ve Crohn Hastalarında Strain Ekokardiyografi İle Sol Ventrikül Kontraktil Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi Ve Hastalık Aktivasyonu İlişkisinin Araştırılması

Dr. Ali TURUNÇ

24.06.2022

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Can DEMİREL

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof.Dr. Özlem USALAN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Sezgin BARUTÇU

TEZ JÜRİSİ:

Prof.Dr. Özlem USALAN

Dr. Öğr. Üyesi Sezgin BARUTÇU

Doç. Dr. Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN

Doç.Dr. Zeynel Abidin SAYINER

Dr. Öğr. Üyesi Özlem Nuray SEVER

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerimi, ilgisini bizlerden esirgemeyen, deneyimlerinden ve bilgilerinden yararlandığım başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı

başkanı Sayın Prof. Dr. Özlem USALAN' a olmak üzere, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli tüm hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Gerek uzmanlık eğitimim, gerekse tez çalışmalarımın her aşamasında, bana yol gösteren, değerli vaktini bana ayıran tez danışmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi Sezgin BARUTÇU hocama en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımın en önemli kısmı Ekokardiyografi ölçümleri konusunda yardımını esirgemeyen Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan sayın Doç. Dr. İrfan Veysel DÜZEN ve sayın Dr. Mert Deniz SAVCILIOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım saygıdeğer uzman ve asistan arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.

Eğitim hayatımın her aşamasında yanımda olan, sevgili annem ve babam Fevruze TURUNÇ ve Besim TURUNÇ'a, sevgili kardeşlerime, hayatımın her anında desteğini ve sevgisini benden esirgemeyen hayat arkadaşım sevgili Hülya TURUNÇ'a ve hayatımıza girdiği günden beri her günümüze neşe ve güzellik katan sevgili oğlum Deniz'e çok teşekkür ederim.

Dr. Ali TURUNÇ

Gaziantep, 2022

ÖZET

**ÜLSERATİF KOLİT VE CROHN HASTALARINDA STRAİN
EKOKARDİYOĞRAFİ İLE SOL VENTRİKÜL KONTRAKTİL
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTALIK
AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ali TURUNÇ
Uzmanlık Tezi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Sezgin BARUTÇU
2022, 65 sayfa

Amaç: İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), remisyon ve relaps dönemleri ile karakterize yaşam boyu süren kronik immün aracılı bir hastalıktır. İBH'nin kardiyak tutulumu nadiren görülebilir. Bu çalışmanın amacı; İBH hastalarında inflamasyonla ilişkili kardiyak risklerin erken dönemde ön görülebilmesini tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya prospektif olarak Ağustos 2021- Şubat 2022 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, endoskopik, klinik ve histopatolojik olarak Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı tanısı almış, aktif hastalığı bulunan hastalar dahil edildi. Aktif hastalığı bulunan hastalara tedavi öncesi Longitudinal Strain Ekokardiyografi yapıldı. Tedavi sonrası klinik aktivasyon indekslerine göre remisyon sağlanan hastalara kontrol Longitudinal Strain Ekokardiyografi tekrarlanarak her iki ölçümdeki GLSAvg verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Tüm hastaları içeren karşılaştırma grubunda aktif dönem ve remisyon dönemi longitudinal strain ölçümleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,196$). Ülseratif Kolit grubunda yapılan değerlendirmede aktif dönem ve remisyon dönemi longitudinal strain ölçümleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p=0,906$). Crohn Hastalığı grubunda yapılan değerlendirmede de ölçümler arasında anlamlı fark oluşmadı ($p=0,067$). Klinik aktivasyon skorları ve strain ölçümleri arasında yapılan analizde Mayo skoru, CDAI ve Harvey-Bradshaw indekslerine göre anlamlı korelasyon görülmedi. Ayrıca aktif dönem strain ölçümlerinde erkekler ve kadınlar arasında anlamlı fark saptanmazken ($p=0,077$), kadınlarda remisyon ölçümleri erkeklere göre anlamlı düşük bulunmuştur ($P=0,006$).

Sonuç: İBH hastalarının kardiyak fonksiyonlarında etkilenme olsa bile, hastalık aktivite durumu ile kardiyak kontraktıl fonksiyonlar arasında bir ilişki olmadığını düşündürmüştür. Çalışma sonucuna göre kadınlarda remisyonda ölçülen strain değerlerinde erkeklere göre anlamlı düşüş görülmesi, remisyon sağlanan İBH tanılı kadınlarda miyokard doku deformasyonunda düzelme eğilimi olduğunu düşündürmüştür. Elde edilen bulgulara göre sigara kullanan İBH hastalarında kardiyak risklerin arttığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: İnflamatuar Barsak Hastalıkları, Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, Strain Ekokardiyografi



ABSTRACT

**EVALUATION OF LEFT VENTRICLE CONTRACTILE FUNCTIONS AND
INVESTIGATION OF THEIR RELATIONSHIP WITH DISEASE
ACTIVATION IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLIT AND CROHN
PATIENTS.**

Dr. Ali TURUNÇ

Department of Internal Medicine
Internal Medicine Specialization Thesis
Supervisor: Dr. Öğr. Üyesi Sezgin BARUTÇU
2022

Aim: Inflammatory bowel disease (IBD) is a lifelong chronic immune-mediated disease characterized by periods of remission and relapse. Cardiac involvement of IBD is rarely seen. The aim of this study; It is to determine the early prediction of cardiac risks associated with inflammation in IBD patients.

Materials and Methods: Patients with active disease, who were diagnosed with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease, endoscopically, clinically and histopathologically, who applied to Gaziantep University Faculty of Medicine Gastroenterology outpatient clinic between August 2021 and February 2022, were included in this study. Longitudinal Strain Echocardiography was performed before treatment in patients with active disease. Control Longitudinal Strain Echocardiography was repeated in patients who achieved remission according to clinical activation indices after treatment, and GLSAvg data in both measurements were statistically compared.

Results: There was no significant correlation between active and remission longitudinal strain measurements in the comparison group that included all patients ($p=0.196$). In the evaluation made in the ulcerative colitis group, no significant correlation was found between the active and remission longitudinal strain measurements ($p=0.906$). In the evaluation made in the Crohn's Disease group, there was no significant difference between the measurements ($p=0.067$). In the analysis made between clinical activation scores and strain measurements, no significant correlation was found according to Mayo score, CDAI and Harvey-Bradshaw indexes. In addition, while there was no significant difference between men and women in active period strain measurements ($p=0.077$), remission measurements in women were found to be significantly lower than in men ($P=0.006$).

Conclusion: Although cardiac functions of IBD patients are affected, it has been suggested that there is no relationship between disease activity status and cardiac contractile functions. According to the results of the study, the significant decrease in strain values measured in remission in women compared to men suggested that there is a tendency to improve myocardial tissue deformation in women with IBD who achieved remission. According to the findings, it was determined that cardiac risks are increased in IBD patients who smoke.

Key words: Inflammatory Bowel Diseases, Ulcerative colitis, Crohn's disease, Strain Echocardiography

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	v
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER	x
ŞEKİLLER.....	xiv
TABLolar	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İnflamatuar Barsak Hastalığı	2
2.2. İnflamatuar Barsak Hastalıklarında Epidemiyoloji	2
2.3. İnflamatuar Barsak Hastalıklarında Genetik	3
2.4. İnflamatuar Barsak Hastalıklarında Etyoloji ve Patogenez	4

2.5. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Klinik Bulgular	10
2.5.1. Ülseratif Kolitte Klinik Bulgular	10
2.5.2. Crohn Hastalığında Klinik Bulgular	12
2.6. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Öykü ve Fizik Muayene Bulguları.....	13
2.6.1. Ülseratif Kolitte Öykü ve Fizik Muayene Bulguları.....	13
2.6.2. Crohn Hastalığında Öykü ve Fizik Muayene Bulguları.....	14
2.7. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Laboratuvar Bulguları	15
2.8. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Endoskopik Bulgular	17
2.8.1. Ülseratif Kolitte Endoskopik Bulgular.....	17
2.8.2. Crohn Hastalığında Endoskopik Bulgular	19
2.9. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Doğal Seyri ve Klinik Aktivite Skorları	20
2.9.1 Ülseratif Kolutin Doğal Seyri ve Klinik Aktivite Skorları	20
2.9.2 Crohn Hastalığının Doğal Seyri ve Hastalık Aktivite Skorları	23
2.10. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Tedavi	26
2.10.1. Ülseratif Kolitte Tedavi	26
2.10.2. Crohn Hastalığında Tedavi	28
2.11. Strain Ekokardiyografi ve Klinik Kullanımı.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4.BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
7.KAYNAKLAR	52

KISALTMALAR

- AIDS: Edinsel bağışıklık yetmezlik sendromu
ASCA: Anti Saccharomyces Cerevisiae Antikoru
ACCA: Antichitobiyozid Karbonhidrat IgA Antikoru
AIEC: Adherent invaziv Escherichia coli
ALCA: Antilaminaribiyozid Karbonhidrat IgG Antikoru
ALP: Alkale fosfataz
AMCA: Antimannobiyosid Karbonhidrat IgG Antikoru
AZA: Azatioprin
BMI: Vücut kitle indeksi
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CARD: Caspase Recruitment Domain
CD: İnsan lökosit farklılaşma antijenleri
CDAI: Crohn hastalığı aktivite indeksi
CDH1: Cadherin-1
CH: Crohn Hastalığı
CRP: C Reaktif Protein
DC: Dendritik Hücre
EN: Eritema nodosum
ER: Endoplazmik Retikulum
ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
GİS: Gastrointestinal Sistem
GLS: Global longitudinal strain

GLSAvg: Ortalama Global longitudinal strain
GNA12: Guanin nükleotid bağlayıcı protein alfa
GWAS: Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları
HBI: Harvey-Bradshaw indeksi
Hct: Hematokrit
Hgb: Hemoglobin
HIF: Hipoksi indüklenmiş faktör
HIV: Human immunodeficiency virus
HLA: İnsan lökosit antijeni
HNF4A: Hepatosit Nükleer Faktör 4 Alfa
Hsp: Isı şok protein
ILC: İntestinal Lenfosit
IFN: İnterferon
IgA: İmmünglobülin A
IgG: İmmünoglobülin G
IL: İnterlökin
ITLN1: İntelektin-1
IV: İntravenöz
İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı
MMP9: Matriks Metalloproteinaz-9
MP: Metilprednizolon
MPV: Ortalama eritrosit hacmi
MST1: Makrofaj stimülan-1
MTX: Metotreksat
MUC19: Müsin-19
NK: Natural Killer Hücre
NOD2: Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2
NSAID: Non steroid antiinflamatuvar ilaç
OmpC: Outer Membran Porin C
p-ANCA: Perinükleer Anti Nötrofil Antikor
PDE4: Fosfodiesteraz-4
PML: Progresif multifokal lökoensefalopati
PLT: Platelet sayısı
PSK: Primer sklerozan kolanjit
PTPN: Protein Tirozin Fosfataz
RİA: Rahim içi araç
RDW: Eritrosit dağılım genişliği
SD: Standart deviasyon
SS: Standart sapma
Th: Yardımcı T lenfosit
Treg: Regülatör T lenfosit
TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TNF- α : Tumor Nekrozis Faktör –alfa
TSH: Tiroit Stimulan Hormon
UV: Ultraviyole
ÜK: Ülseratif Kolit
WBC: Lökosit sayısı
5-ASA: 5-aminosalisilik asit
6-MP: 6-merkaptopurin

ŞEKİLLER

Şekil-1: İnflamatuar bağırsak hastalığı patogenezi.....	5
Şekil-2: İnflamatuar barsak hastalıklarında immün yanıtta bozulma.....	6
Şekil-3: Ülseratif kolitte Mayo endoskopik skoru.....	19
Şekil-4: Crohn hastalığında kolonun endoskopik görünümü.....	20
Şekil-5 : Çalışmanın Dizayını.....	35
Grafik-1: Strain ölçüm sonucunun tüm hasta grubunda aktif ve remisyon dönemlerinde karşılaştırılması için Error bar grafiği.....	39
Grafik-2: Strain ölçüm sonucunun aktif ve remisyon dönemlerinin hastalık gruplarında karşılaştırılması için Error bar grafiği.....	40

TABLÖLAR

Tablo-1: Ülseratif Kolitte Truelove-Witts Sınıflandırması.....	22
Tablo-2: Ülseratif Kolitte Mayo skorlaması.....	23
Tablo-3: Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI).....	24
Tablo-4: Crohn hastalığında Harvey-Bradshaw indeksi.....	25
Tablo-5: Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri.....	33
Tablo-6: Çalışmaya dahil edilen hastalara ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....	36
Tablo-7: Çalışmaya dahil edilen hastalara ilişkin diğer tanımlayıcı istatistikler.....	37
Tablo-8: Strain ölçüm sonucunun aktif ve remisyon dönemleri arasında karşılaştırılması.....	38
Tablo-9: Aktif ve remisyon dönemi Strain ölçümlerinin diğer değişkenler ile arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.....	41
Tablo-10: Her iki hasta grubunda aktif ve remisyon dönemi Strain ölçümlerinin değişkenler ile arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.....	44

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), genellikle genç erişkinlik döneminde başlayan, remisyon ve relaps dönemleri ile karakterize yaşam boyu süren kronik immün aracılı hastalıklardır [1, 2]. İBH'nin iki ana formu, Crohn hastalığı ve Ülseratif kolittir. Crohn hastalığı gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü tutabilir, ancak en sık tutulum olan yerler ileum ve proksimal kolondur. Histolojik olarak, hastaların beşte birinde gastrointestinal duvar yapısında bozulma ve granülomlarla birlikte kronik inflamatuvar infiltrat ile prezente olmaktadır. Transmural tutulum patolojik veya radyolojik değerlendirme ile saptanır. Hastalık seyrinde perianal fistüller, internal fistüller, striktürler ve apseler gibi komplikasyonlara yol açan ilerleyici bağırsak hasarı ile karakterizedir [1,2]. Buna karşılık, ülseratif kolit, Crohn hastalığı ile önemli ortak genetik riske sahip olmasına rağmen, esas olarak submukoza ile sınırlı olan ve yalnızca kolonun tutulumu ile sınırlı olan, genellikle rektumda başlayan ve daha proksimal yayımlı inflamasyon ile karakterizedir. Darlıklar veya fistüller gibi transmural inflamasyonla ilişkili komplikasyonlar ülseratif kolitte nadirdir.

İBH'nin bağırsak dışı belirtileri yaygın olmasına rağmen kardiyak tutulum nadiren görülebilir. Bu çalışmanın amacı; İBH hastalarında inflamasyonla ilişkili kardiyak risklerin erken dönemde ön görülebilmesini tespit etmek ve sol ventrikül kontraktıl bozukluklarının erken dönemde strain ekokardiyografi ile değerlendirilerek hastalık aktivasyonu ile ilişkisinin olup olmadığını ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalığı

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), genellikle genç erişkinlik döneminde başlayan, remisyon ve relaps dönemleri ile karakterize yaşam boyu süren kronik immün aracılı hastalıklardır [1,2]. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) tanısı klinik, endoskopik ve histopatolojik bulgulara dayandırılır. Bu hastalıkları anlamaya yönelik önemli gelişmeler olmasına rağmen etiyojileri halen bilinmemektedir.

2.2. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Epidemiyoloji

Kuzey Amerika ve Avrupa'da ülseratif kolit insidansı 100.000 kişide 0,6 ila 24,3 arasında değişirken, Asya'da 100.000 kişide 0,1-6,3 daha düşük bir insidans mevcuttur [2-6]. Crohn hastalığı benzer bir insidansa sahiptir, Kuzey Amerika'da 100.000 kişide 0,3 ila 20,2 ve Asya'da 100.000 kişide 0,1-5,0 arasında değişmektedir [2-7]. Yakın tarihli bir sistematik derleme çalışmasında, bu iki hastalığın görülme sıklığındaki küresel eğilimleri inceledi. Daha eski metaanalizler, hem batı hem de doğu yarımkürede sürekli bir artış olduğunu öne sürmüştü. Son analizler, batıda insidansında plato eğilimi olduğunu ya da azaldığını, Asya, Latin ve Güney Amerika'da ise insidansın artmaya devam ettiğini göstermektedir [4]. Hastalık dağılımındaki epidemiyolojik eğilimler, İBH'nın patogenezi hakkında fikir vermektedir. Özellikle Asya'da, insidans ve prevalansta en önemli artışın olduğu bölgeler, geleneksel olarak yüksek riskli kabul edilen bölgelerden, yani Avrupa ve Kuzey Amerika'dan genetik olarak farklıdır; bu, genetik ile birlikte değişen dış veya iç faktörlerin (mikrobiyom) hastalık patogenezinin katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Crohn hastalığının pik yaptığı tanı yaşı 20-30 yaşları arasındadır ve ülseratif kolit için yaklaşık on yıl sonra 30-40 yaşdır. Tüm çalışmalarda olmasa da bazılarında insidansta bimodal bir tepe dağılımı tanımlanmıştır.

Son altmış yılda hastalık insidansındaki nispeten hızlı değişiklikler ve göç ile hastalık riskindeki değişiklikler ile birlikte monozigotik ikizlerde bile genel olarak sınırlı uyum gözlenmesi, çevresel faktörlerin hastalık patogenezinde önemli bir rol oynadığını

göstermektedir. Sigara içmek en erken ve en tutarlı şekilde tanımlanan risk faktörüdür, ancak ilginç bir şekilde Crohn hastalığı ve ülseratif kolit üzerinde farklı bir etkiye sahiptir [2,7,8,10], Crohn hastalığı riskini artırırken ülseratif kolit riskini azaltır. Diğer çevresel etkiler, sigara içme ve otofaji gibi bağışıklık fonksiyonu üzerindeki etkileri veya diyet gibi bağırsak mikrobiyomunun modelini etkilemesi yoluyla potansiyel olarak etkilerine aracılık edebilir. Bu nedenle, bu hastalıkların patogeneğinde yer alan farklı bileşenler arasında karmaşık etkileşimler mevcuttur [9].

2.3. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Genetik

Son yıllarda yapılan çalışmalar, Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin patogeneğinde genetiğin rolüne önemli ölçüde ışık tutmuştur. Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve sağlıklı kontrolleri olan 75.000'den fazla hastayı içeren geniş bir uluslararası ortak çalışmada, genom çapında anlamlılık eşiklerini karşılayan 163 farklı genetik risk lokusu tanımlanmıştır [15]. Bu lokusların birçoğunun da her iki hastalık için ortak olduğu ortaya çıkmıştır. Tanımlanan gen lokusların Crohn hastalığı ve ülseratif kolit üzerinde zıt etkileri olabilmektedir; Örneğin hem PTPN22 hem de NOD2, Crohn hastalığı riskini artırır, ancak ülseratif kolite karşı koruyucu etkiler sağlar. Bu lokusların birçoğu, doğuştan gelen immün yanıt, bağırsak bariyer fonksiyonunun korunması, otofaji, endoplazmik retikulum (ER) stresi, mikrobiyal savunma ve antimikrobiyal aktivite, goblet hücre fonksiyonu, epitelyal restitüsyon, dahil olmak üzere birçok önemli mekanizma üzerine etkilidir [15,16].

İBH'ta tanımlanan koruyucu varyantlara bakıldığında, GWAS çalışmalarında tanımlanan CARD9 ve IL-23R lokusunda koruyucu varyantlar da tanımlanmıştır [23].

Spesifik genetik varyantlar, İBH'lı hastalarda ekstraintestinal belirtilerin ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilebilir [17-22]. Birkaç HLA varyantı artropati, üveit ve primer sklerozan kolanjit (PSK) ile ilişkilendirilmiştir [17-19].

İBH'lı hastalarda ankilozan spondilit, romatoid artrit, astım, psöriazis ve multipl skleroz insidansında artış mevcuttur [24-25]. Ülseratif kolit risk lokuslarının birçoğu,

MST1, IL2, CARD9 ve REL [26] dahil olmak üzere PSK ile paylaşılmaktadır ve bu, her iki hastalığa da yaygın olarak birlikte görülen ortak bir genetik yatkınlığı düşündürmektedir.

2.4. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Etyoloji ve Patogenez

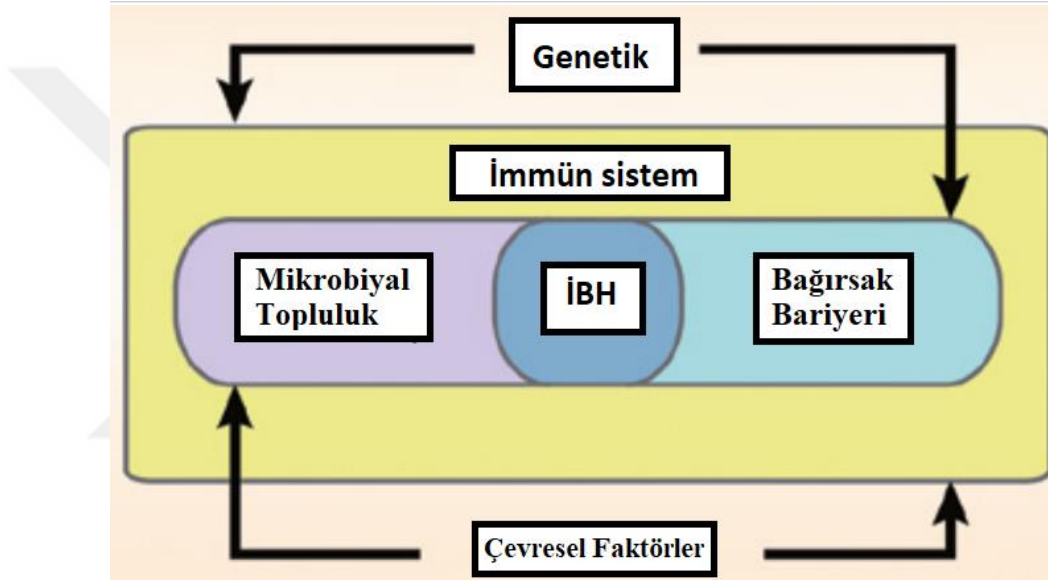
İBH patogenezi ele alındığında bağırsak epiteli, bağırsak bariyerinin korunmasında ve lümen antijenlerinin dolaşıma girmesini önlemede önemli bir rol oynar. Bu bariyer işlevi kısmen hücreler arası bağlantılar ve sıkı bağlantılar, bağırsak epitel hücrelerinin bağışıklık düzenleyici işlevleri, antimikrobiyal peptitlerin salgılanması ve goblet hücreleri tarafından mukus üretimi yoluyla sağlanır. CDH1, HNF4A, GNA12, MUC19 ve ITLN1 dahil olmak üzere İBH risk lokuslarıyla ilişkili genlerin birçoğu, bağırsak epitel bariyerinin korunmasında önemli bir rol oynar [27-31]. IL-18 dahil olmak üzere çeşitli sitokinler, epitelyal bariyerin düzenlenmesinde rol oynayabilir [32].

Bağırsak epitelinin oksidatif strese verdiği yanıt, bağırsak bariyerinin korunmasında rol oynar. Hipoksi ile indüklenebilir faktörler (HIF) ile ilişkili varyantlar, fosfokreatin kinaz sistemi aracılığıyla aracılık edilebilen bir etki olan kolit gelişimi ile ilişkilidir [33].

Eksojen diyet kreatin takviyesi, hayvan modellerinde inflamatuvar yanıtı ve şiddetini azaltır [33,34]. Lif, D vitamini ve çinko gibi çeşitli diyet bileşenleri, bağırsak epitel hücrelerinin bütünlüğü ve bariyer bütünlüğünün korunması üzerindeki etkileri yoluyla Crohn hastalığı veya ülseratif kolit riskini değiştirebilir [35-38]. Mukus glikoproteinleri ve antimikrobiyal peptitler, başka bir bağırsak bariyeri katmanına katkıda bulunur [39]. İBH, özellikle ülseratif kolit, kolon mukus bariyerindeki süreksizlik ile karakterizedir [40-41].

Bağışıklık yanıtı belirtildiği gibi, bağırsak epitelyal bariyeri, bağışıklık yanıtı ve bağırsak mikrobiyomu arasındaki homeostazın bozulması, İBH'nin gelişiminden sorumlu olan temel mekanizma gibi görünmektedir (Şekil-1) [42]. Bu nedenle, bağırsak

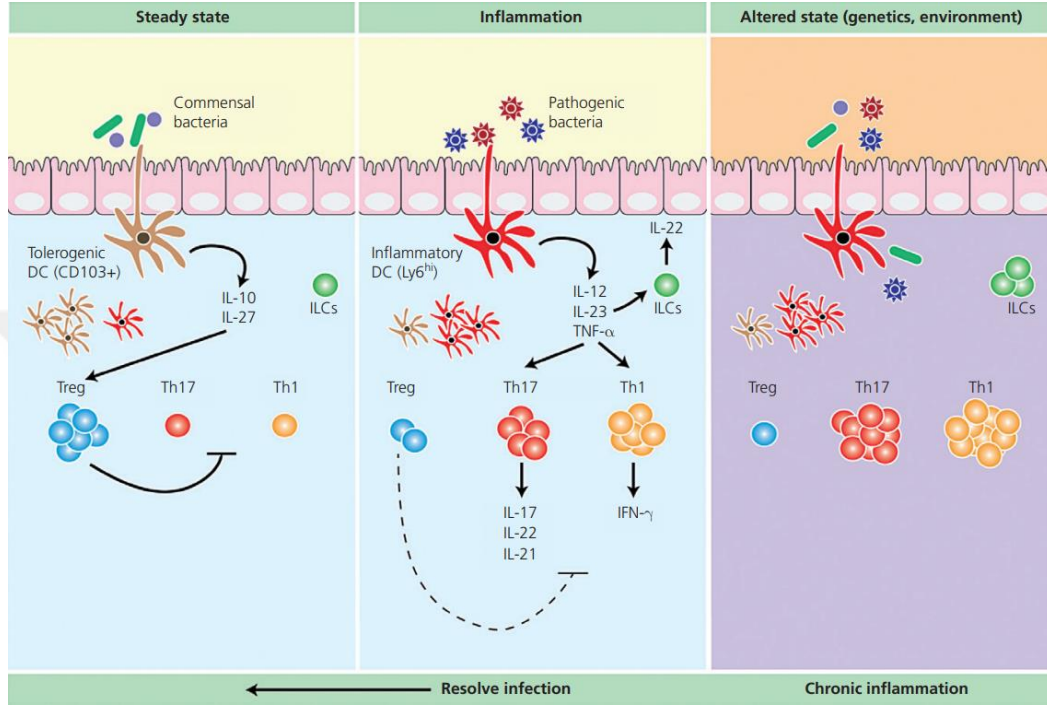
mikrobiyatasında, diğer lümen antijenlerinde değişiklik, antijenin makrofajlara ve diğer antijen sunan hücrelere maruz kalmasıyla sonuçlanan epitelyal bariyerin bozulması, bu tür antijenlere karşı doğuştan gelen bağışıklık yanıtının düzenlenmesi ve bağışıklık yanıtının kontrolünün bozulması gibi faktörler Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gelişimine katkıda bulunur (Şekil-1).



Şekil-1: İnflamatuar bağırsak hastalığı, bağırsak mikrobiyal topluluğundaki disbiyoz, bağırsak bariyerinin bozulması ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkmaktadır. [43] (İBH: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı)

Doğuştan gelen bağışıklık yanıtı, patojenlere karşı spesifik olmayan bağışıklık yanıtlarıdır ve lümen antijenlerine karşı ilk savunma hattını temsil eder. Dendritik hücreler, makrofajlar, bağırsak epitel hücreleri, doğuştan gelen lenfoid hücreler ve miyofibroblastlar dahil olmak üzere doğuştan gelen bağışıklık tepkilerinde çeşitli hücre türleri yer alır. Doğuştan gelen bağışıklık yanıtında yer alan hücreler, patojenle ilişkili moleküler kalıpların tanınması yoluyla bağırsak mikrobiyotasını algılar. Bir antijen, makrofaj veya antijen sunan hücreye maruz kaldığında, dendritik hücrelerin ve

makrofajların yüzeyinde bulunan HLA sınıf II molekülleri ile birlikte tanınır ve HLA ile sunulmuş doğuştan gelen bağışıklık yanıtını aktive eder [44]. (Şekil-2)



Şekil-2: İnflamatuvar barsak hastalıklarında immün yanıtta bozulma. Konak genetiğinde ve çevrede meydana gelen değişiklikler, kronik inflamatuvar barsak hastalıklarında inflamasyon. DC, dendritik hücre; IFN, interferon; IL, interlökin; ILC, intestinal lenfositler; Th1, Th1 T helper hücre; Th17, Th17 helper T hücre; TNF, tümör nekrozis faktör; Treg, regulator T hücre. [44]

Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oluşumuna yol açan oksidatif stresin de İBH'nin gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.[45] Crohn hastalığı olan hastalarda, klinik remisyon sırasında bile sistemik oksidatif stres belirteçlerinde artış gözlemlenmektedir [45]. Çevresel faktörlerin etkilerinin bir kısmı oksidatif stresler yoluyla ortaya çıkmaktadır. Örnek olarak sigara dumanına maruz kalan, Crohn hastalığı olan ancak ülseratif koliti olmayan hastalardan veya sağlıklı kontrollerden alınan mononükleer hücreler, ısı şoku proteini Hsp70'in azaltılmış üretimi yoluyla oksidatif strese karşı koruma gösterebileceği saptanmıştır [7].

İBH'da edinsel immün yanıtın büyük bir kısmı, CD4+ T helper hücreleri ile ilişkilendirilmiştir. İBH patogeneğinde yer alan üç tip Th hücresi vardır. Th1 ve Th17 hücreleri, Crohn hastalığının gelişiminde rol oynar. Crohn hastalığı olan hastaların bağırsak mukozasında, CD4+ Th1 hücrelerinin aktivasyonuna yanıt olarak üretilen anahtar proinflatuar sitokinler olan TNF- α ve interferon (IFN)- γ konsantrasyonlarında artış görülür. Hem TNF-a hem de IFN-y doğrudan epitel hasarına katkıda bulunur ve IFN-y bağırsak geçirgenliğini artırır. IL-1 üretimi, daha fazla T hücresi aktivasyonuna yol açarken, IL-8 nötrofilik infiltrasyona yol açar. IL-2, IL-8, IFN-y ve TNF- α 'daki artış, Crohn hastalığı olan hastalarda ülseratif kolit hastalarından daha fazladır [39,46]. Buna karşılık, ülseratif kolit patogenezi Th2 hücre aracılı yanıtlara bağlı olduğu öne sürülmüştür. Th2 hücreleri, IL-4, IL-5 ve IL-13 üretimi ile ilişkilidir [47,48]. Ülseratif koliti olan hastalarda bulunan mukozal T hücreleri, Crohn hastalığı olan hastalarda bulunan mukozal hücrelerden daha fazla IL-5 üretir ve bu tür hastalardan alınan natural killer (NK) T hücreleri de daha fazla miktarda IL-13 salgılar [39].

Bağırsak mikrobiyatasının patogeneze katkısı ele alındığında; yetişkin insan mikrobiyomu, 1014 bakteri hücresi ve tahminen 1000 farklı bakteri türü içerir. Bireyler arasında mikrobiyal dağılımda önemli farklılıklar vardır. Tek yumurta ikizlerinde bile dışkıdaki filumların %40'ından azı ortaktır [49]. İnsan bağırsağındaki en büyük mikrobiyal topluluk, daha küçük bir Firmicutes oranına sahip Bacteroidetes'tir. Diğer önemli gruplar Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria ve Verrucomicrobia'dır. Bir bireyin mikrobiyal bileşimi çevresel faktörler tarafından bozulabilir. Diyet, sigara içme ve uzun süreli diyet kalıpları ile antibiyotik kullanımı, konakçı enterotiplerini etkiler [50]. Ayrıca, epidemiyolojik çalışmalar erken yaşamda veya yetişkinlikte antibiyotiklere maruz kalma ile İBH gelişme riskinin artması arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir [51]. Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olan hastalardan alınan mukozal biyopsiler, Firmicutes ve Bacteroidetes miktarının azaldığını ve Proteobacteria ve Actinobacteria'da bir artış olduğunu gösterir [52]. Çeşitlilikteki genel azalmanın yanı sıra, spesifik bakteri filumlarında hem artışlar hem de azalmalar bildirilmiştir. Sağlıklı bireylerde iç mukozal tabakada genellikle bakteri bulunmazken, özellikle İBH

hastalarında enterroadherent invaziv E. coli iç mukozada tabakada bakteriler bulunabilir [53-55].

Bacteroides ve Clostridium cinslerine ait bazı bakteri türleri, düzenleyici T hücrelerinin genişlemesi ve farklılaşması yoluyla bağırsak inflamasyonunu azaltır. Bu bakterilerin koruyucu etkiler uyguladığı diğer mekanizmalar, patojen kolonizasyonunun önlenmesini, patojenik bakterilerle rekabeti veya inflamatuvar sinyal yollarının düzenlenmesini içerebilir [56-60].

Bakteriler, İBH'ye duyarlılığı etkileyen bağırsak mikrobiyomunun tek bileşenleri değildir. Spesifik gen-virüs etkileşimleri, Paneth hücre fonksiyonu dahil olmak üzere bağırsak homeostazının düzenleyicilerini de etkileyebilir ve hayvan modellerinde kolit gelişimine yol açabilir [61]. İBH'de mantar çeşitliliğinde de bir artış vardır [62]. Bu bakteriyel olmayan organizmaların İBH patogenezindeki rolünü daha iyi anlamak için daha ileri çalışmalar gereklidir.

İBH patogenezinde çevresel tetikleyicilerin önemli rolü mevcuttur. Aile öyküsü İBH için en güçlü risk faktörü olmasına ve 200'den fazla farklı genetik risk allelinin tanımlanmasıyla gösterildiği gibi genlerin önemli bir rol oynamasına rağmen, önemli epidemiyolojik veriler çevre için önemli bir rolü desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda, son elli yılda İBH insidansı, genetik ile açıklanamayan bir eğilimde önemli bir artış göstermiştir. İnsidanstaki artış batı yarımkürede sabitlenmiş olsa da, genetik olarak batıdan farklı olan ancak yaşam tarzının son yıllarda batıya benzemeye başladığı Asya ve Güney Amerika'nın gelişmekte olan bölgelerinde dik bir artış olmaya devam etmektedir [4]. Yaşam tarzının “batılılaşmasına” paralel olarak, daha önce nadir görülen alanlarda İBH'nin ortaya çıkması da hastalık patogenezinde çevrenin önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir.

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit insidansını etkileyen en erken ve en tutarlı şekilde tanımlanan çevresel faktör sigaradır [63,64]. Halihazırda sigara içenlerde, Crohn hastalığı riskinde iki kat artış vardır. Buna karşılık, eskiden sigara içmiş olmak, bıraktıktan sonraki 1 yıl içinde ülseratif kolit riskinde önemli bir artış ile

ilişkilendirilirken, mevcut sigara içimi koruyucu gibi görünmektedir [65]. Benzer bir farklı etki, yerleşik hastalık üzerindeki etkisinde de görülür. Mevcut sigara içimi, daha agresif Crohn hastalığı, daha fazla tedavi artışı ihtiyacı, daha yüksek cerrahi oranları ve cerrahi rezeksiyon sonrası nüks ile ilişkilidir. Buna karşılık, ülseratif kolitte, devam eden sigara içimi, daha hafif bir seyir ve daha düşük ameliyat oranları ile ilişkili görünmektedir. Bu durumun sebebi henüz çözülmemiş olsa da, nikotin ve/veya sigara yan ürünlerinin, mukozal immün yanıtları, düz kas tonusunu, bağırsak geçirgenliğini ve mikrovaskülariteyi doğrudan etkileyebileceği düşünülmektedir [65].

Daha yakın tarihli çalışmalarda, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit ile ilişkili birkaç yeni çevresel risk faktörü tanımlanmıştır. Yukarıda belirtildiği gibi, İBH'li hastaların bağırsak mikrobiyomu, hastalık patogenezinde rol oynamaktadır. Buna paralel olarak, özellikle yaşamın erken dönemlerinde antibiyotik kullanımı ile bağırsak mikrobiyom bileşiminin bozulmasının hastalık riskini değiştirebileceği düşünülmüştür [51].

Bazı çalışmalarda İBH insidansı, düşük UV maruziyeti ile ilişkili olarak kuzey enlemlerinde daha yüksek hastalık insidansı ile kuzey-güney gradyanı gösterir. Bu durum, bağışıklık sistemi üzerindeki bilinen düzenleyici etkisi ve kolitin kimyasal modellerine karşı duyarlılığa aracılık etme yeteneği ile D vitamininin İBH patogenezinde rol oynayabileceğini varsaymalarına yol açmıştır [35-37]. Düşük D vitamini, Crohn hastalığı olan hastalarda cerrahi ve hastaneye yatış riskinin artmasıyla da ilişkilidir ve D vitamini düzeylerinin normalleşmesi, cerrahi ve hastalık nüks olasılığını azalttığı saptanmıştır [36,37].

Diyetin hem Crohn hastalığının hem de ülseratif kolitin patogenezinde oynayabileceği rol uzun süredir tartışılmaktadır. Bununla birlikte, hastalık öncesi diyeti doğru bir şekilde çalışmanın zorlukları nedeniyle yüksek kaliteli kanıt elde etmenin zor olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bazı çalışmaları, diyet ve İBH arasındaki ilişkiye yönelik kanıtlar sağlayabilmiştir. EPIC kohortundan yapılan analizlerde, linoleik asit alımı ve araşidonik asit alımının her ikisi de ülseratif kolit riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur [66,67].

Bunun dışında, hem pediatrik vaka kontrol hem de yetişkin kohort çalışmaları, özellikle meyve ve sebzelerden alınan lifli gıda alımı ile Crohn hastalığı riski arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir [68,69].

Crohn hastalığı veya ülseratif kolit riski ile ilişkili olduğu bildirilen diğer çevresel faktörler arasında depresif semptomlar veya yaşam stresi [70], nonsteroid antiinflatuar ilaçlar [71], oral kontraseptif kullanımı [72], postmenopozal hormon tedavisi [73] ve bazı enterik enfeksiyonlardır. Özellikle Clostridium difficile enfeksiyonu, İBH'li hastalarda daha sık görülür ve sıklıkla hastalık ataklarını tetikleyebilmektedir [74-76].

2.5. İnflamatuar Barsak Hastalıklarında Klinik Bulgular

2.5.1. Ülseratif Kolitte Klinik Bulgular

Ülseratif kolitin (ÜK) ayırt edici özelliği, genellikle rektumda başlayan ve kolonun bitişik bölümlerini içeren proksimale uzanan yüzeysel ve yaygın inflamasyondur. ÜK kolonla sınırlıyken, pankoliti olan hastaların yaklaşık %10-20'sinde backwash ileit olarak adlandırılan hafif ileal inflamasyon olabilir [77]. İzole distal hastalığı olan bazı hastalarda çekum tabanında ve peri-apendiks alanında “çekal patch” olarak adlandırılan bir endoskopik inflamasyon yaması olabilir. Bunun spesifik bir klinik önemi yoktur ve bu tür hastaların prognozu, distal hastalığı olan diğer hastalarinkine benzerdir. ÜK'nin klinik özellikleri ve prognozu genellikle inflamasyonun boyutuyla ilişkilidir. ÜK hastalarında Montreal sınıflamasına göre, inflamasyon rektumla sınırlıysa, tutulum proktit olarak kategorize edilir. Anal sınırın 15-20 cm ötesindeki sigmoid kolona uzanım proktosigmoidit olarak adlandırılır. Sol taraflı kolit ve ekstensif kolit, sırasıyla splenik fleksuraya kadar olan ve ötesindeki inflamasyonu ifade eder. Proktosigmoidit ve sol kolit birlikte distal kolit olarak adlandırılır. Tanı anında hastaların yaklaşık üçte birinde rektumla sınırlı hastalık, diğer üçte birinde splenik fleksuraya kadar uzanım vardır ve diğer üçte birinde hastalık splenik fleksura proksimalindedir. Splenik fleksuranın proksimalini tutan tutulum türü kendi içerisinde sağ kolonun

tutuluma göre Pankolit ve Ekstensif Kolit olarak ayrılabilir [78]. Ekstensif tipte hepatik fleksuraya kadar uzanım söz konusudur. Tüm ÜK hastalarının yaklaşık dörtte birinde tüm kolonu tutan pankolit görülür [78]. Distal hastalık ön tanısı olan hastaların üçte birinde proksimal uzanım gelişebilir; pankolit gerilemesi nadirdir [79,80].

ÜK'nin ayırt edici özelliği ishal ve rektal kanamadır. Çoğu hastada, başlangıç sinsidir ve klinik belirtiler sigara kullanan hastalarda, sigara tüketiminin kesilmesine veya azaltılmasına kadar izlenmeyebilmektedir. Rektal kanama miktar olarak değişkendir ve genellikle mukusla karıştırılabilmektedir. İzole proktitli hastalarda dışkı sıklığında herhangi bir artış olmaksızın kanama baskın semptom olabilir. Proktit veya rektal tutulumu olan hastalarda acil dışkılama hissi, tenesmus semptomları ve dışkılama sonrası rahatlayamama hissi de yaygındır. Çoğu zaman hastalar, birden fazla bağırsak semptomunun bir arada kümелendiğini veya gaz, kan ve dışkıyı ayırt edemediğini bildirmektedir. Proktit veya proktosigmoiditi olan hastalarda, gecikmiş kolon geçişi nedeniyle kabızlık olabilir. Hafif ve orta dereceli ÜK'de şiddetli karın ağrısı beklenmez, ancak bağırsak hareketlerinden önce sol taraflı kolik şeklinde karın ağrısı yaygındır. Yaygın koliti olan hastalarda genellikle ishal ve aşikar kanama görülmesi beklenir. Rektumda başlayan tutulum nedeniyle, bu tür hastalarda yukarıda açıklanan distal semptomlar da olabilir [81,82].

Sistemik bulgular, yaygın koliti olan hastalarda daha sık görülür. Kilo kaybı ve anemi en yaygın görülen sistemik bulgulardır. Küçük bir hasta alt grubu, genellikle yaygın kolit bağlamında fulminan kolit veya toksik megakolon ile ortaya çıkabilir. Bu hastalarda muayenede belirgin ateş, şiddetli karın ağrısı, şişkinlik ve karında hassasiyet ve peritoneal bulgular vardır. Crohn hastalığına benzer şekilde, hastalar kolit ile ilk başvurularında ,anemi ve hipoalbuminemiye bağlı halsizlik, yorgunluk, dispne, periferik ödem, Eritema nodozum, piyoderma gangrenosum, Sweet sendromu, üveit, episklerit, konjunktivit perikardit, ankilozan spondilit, sakroileit, artrit, aftöz stomatit, kolelitiazis, yağlı karaciğer, otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit, perikolanjit, tromboembolizm, cilt vaskülit ve bronşiolit gibi ekstraintestinal belirtiler gösterebilirler. Bu tür belirtiler, yaygın koliti olanlarda daha yaygındır [83]. ÜK'yi tutulum derecesine göre sınıflandırmak için çeşitli puanlama sistemleri geliştirilmiştir. Hafif hastalığı olan

hastalarda günde dörtden az bağırsak hareketi olur, dışkılarında sadece aralıklı kan bulunur ve sistemik özellikler yoktur. Buna karşılık, şiddetli hastalığı olan hastalarda günde altıdan fazla bağırsak hareketi, sık rektal kanama, ateş, taşikardi, anemi ve yüksek inflamasyon belirteçleri vardır [93]. Şiddetli hastalığı olan hastalarda gece semptomları yaygındır. Artan karın ağrısı veya şişkinliği ile birlikte bağırsak hareketlerinin aniden kesilmesi, toksik megakolon şüphesini tetiklemelidir.

2.5.2. Crohn Hastalığında Klinik Bulgular

Crohn hastalığı (CH), fokal transmural inflamasyon ile karakterize ilerleyici bir inflamatuvar hastalıktır. Ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemdeki herhangi bir bölgeyi tutabilir. Ülseratif kolitteki (ÜK) inflamasyon yaygın ve yüzeysel iken, CH'deki inflamasyon genellikle derin ve lokaldir ve etkilenen alanlar arasında "atlama lezyonları" olarak adlandırılan farklı normal doku alanları bulunur [84]. Ek olarak, inflamasyonun transmural doğası nedeniyle, CH sıklıkla fistül veya striktür gelişimine yol açar. CH olan hastaların dörtte üçünden fazlasında ileum distalinde tutulum görülür. Yaklaşık üçte birinde tek başına ileal tutulum, yarısında hem ileal hem de kolon hastalığı ve beşte birinde ise kolonla sınırlı hastalık görülmektedir. Kolonik CH'li hastaların yarısında rektum korunur. Hastaların üçte biri eşlik eden perianal hastalığa sahiptir[85]. CH'li yetişkin hastaların daha küçük bir oranı (%5-15), ağız, özofagus veya gastroduodenal bölgeyi içeren üst gastrointestinal tutulumu görülür. Tanı anında çoğu hastada inflamatuvar bir davranış olacaktır ve her biri %10-20'den daha azında tanı anında striktür veya penetran komplikasyonlar ile kendini gösterir [86]. Bununla birlikte, hastaların çoğunda zaman içinde striktür veya fistülizasyon gelişmesi beklenir.

CH'nin klinik belirtileri, hastalığın yeri ve davranışına ve perianal veya ekstraintestinal hastalığın bir arada bulunmasına bağlıdır. Özofagus, mide veya duodenumun CH tutulumu, daha seyrek görülmekle birlikte şiddetli olabilir. Özofagus tutulumlu hastalarda odinofaji veya disfaji görülebilir veya gastroözofageal reflü hastalığını taklit edebilir. Gastrik veya duodenal tutulumu olanlarda, dispepsi, karın

ağrısı ve şişkinlik veya iyileşmeyen ülserler şeklinde kendini gösterebilir. Erken doyma, karın şişliği ve kusma semptomlarıyla sonuçlanan gastrik çıkış obstrüksiyonu da meydana gelebilir. Nadiren biliyer obstrüksiyon veya duodenobiliyer fistül oluşur. Tekrarlayan ülserler veya olağandışı bir bölgede ülser varlığı ve nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAID'ler) kullanımı veya Helicobacter pylori varlığı gibi bilinen risk faktörlerinin yokluğunda gastroduodenal tutulumlu CH şüphesini tetiklemelidir. Jejunoileal CH, karın ağrısı, ishal veya kusma olarak ortaya çıkar. Malabsorpsiyon, ince barsak tutulumu ile daha yaygın olabilir. Fokal segmental ince barsak striktürleri, kısmi barsak obstrüksiyonu epizodları olarak ortaya çıkabilir. Jejunal tutulum, ileal tutulumla kıyasla artmış cerrahi ve obstrüktif atak olasılığı ile de ilişkilidir. İleal ve ileoçekal CH en sık görülen tutulum paternleridir ve tipik olarak sağ alt kadranda karın ağrısı ve diyare ile ortaya çıkar ve genellikle aşırı kanama olmaz. İleoçekal apse gibi penetran komplikasyonlar gelişen hastalar daha baskın karın ağrısı, ateş ve gece terlemesi gibi sistemik semptomlarla başvurabilirler [87,88].

CH'li hastaların yaklaşık %20'sinde bazen ÜK'den ayırt edilmesi zor olan izole kolonik tutulum bulunur. Tipik olarak diyare ve rektal kanama bu hastalarda görülebilir. Perianal tutulumlu CH'nin belirtileri, mukopus akıntısı olarak ortaya çıkan fistüllerden pelvik ağrı veya perianal ağrı olarak ortaya çıkan perianal apselere kadar değişebilir. Bazen perianal hastalık şiddetli olabilir ve perineumda belirgin skar ve deformiteye yol açabilir [88].

2.6. İnflamatuar Barsak Hastalıklarında Öykü ve Fizik Muayene Bulguları

2.6.1. Ülseratif Kolitte Öykü ve Fizik Muayene Bulguları

Ülseratif Kolit teşhisi sırasındaki kapsamlı bir öykü, hastalığın ciddiyetini, ÜK'yi taklit edebilecek ayırıcı tanılarını, ekstraintestinal belirtileri ve potansiyel çevresel etkileri değerlendirmeyi amaçlamalıdır. Bağırsak hareketlerinin sıklığı ve karakteri, kanama miktarı ve sıklığı hakkında öykü alınmalıdır. Karın ağrısı, kramp, tenesmus, acil dışkılama hissi ve dışkıladıktan sonra rahatlayamama hissi, distal hastalığın şiddetini belirlemede yardımcı olabilir. Ayrıca gece barsak hareketlerinin varlığı ve sıklığı ve

barsak hareketlerinin kümelenmesi hakkında da bilgi edinilmelidir. Kilo kaybı gibi sistemik özellikler, hastalığın ciddiyetini tahmin etmede yardımcı olur. IBH'nin potansiyel çevresel tetikleyicileri veya alternatif tanımlar için ipuçları, yakın zamanda seyahat öyküsü, non steroid antiinflatuar ilaçların (NSAID'ler) kullanımı, mevcut ve geçmişte sigara kullanımı, diyet, diğer otoimmün hastalıkların kişisel öyküsü ve IBH'nin aile öyküsü sorgulanmalıdır. Enfeksiyonlara duyarlılık, kalp hastalığı, eşlik eden demiyelinizan hastalık veya diğer romatolojik durumlar dahil olmak üzere potansiyel tedavilerle ilişkili artan komplikasyon riskini belirleyebilen klinik faktörler hakkında da bilgi edinilmelidir. Gelecekteki gebelik planlarını içeren bir üreme öyküsü not edilmelidir.

Fizik muayenede, Hafif sol karın hassasiyeti dışında fizik muayene normal olabilir. Komplike olmayan ÜK'de fizik muayenede rebound veya defans nadirdir ve toksik megakolon gibi transmural komplikasyonlar için şüphe uyandırmalıdır. Bağırsak sesleri genellikle normaldir ancak toksik megakolonlu hastalarda azalmış olabilir veya hiç alınmayabilir. Belirgin anemi durumunda solukluk ve eşlik eden primer sklerozan kolanjit (PSK) açısından sarılık varlığına dikkat edilmelidir. Eritema nodozum lezyonları ÜK'ye eşlik edebilir ve alt ekstremitelerde, küçük nodüller görülebilir. Artrit varlığında, iltihaplı eklemlerde kızarıklık, şişme ve hassasiyet saptanabilir [89].

2.6.2. Crohn Hastalığında Öykü ve Fizik Muayene Bulguları

Crohn Hastalığında hastalarda kapsamlı bir öykü, hastalıkla ilgili semptomların, ekstraintestinal belirtilerin, onu diğer nedenlerden ayırt edebilecek özelliklerin ortaya çıkarılmasının, hastalığın olası komplikasyonları ile ilgili semptomların talep edilmesinin ve hastalıkla ilgili advers olaylar için risk faktörlerinin belirlenmesinin değerlendirilmesini içermelidir. Öykü alma, aile öyküsünü ve hastalık riskine veya doğal seyrine katkıda bulunan potansiyel çevresel risk faktörlerinin değerlendirmesini de içermelidir. Sigara içimi, daha agresif bir hastalık seyri ile ilişkili olduğundan önemli ve değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Enterik enfeksiyonlar ve NSAID'ler CH'li hastalarda nüks için tetikleyici rol oynayabilmektedir. Antibiyotiğe bağlı Clostridium difficile

enfeksiyonu hastalık alevlenmeleri ile ilişkili olduğundan, antibiyotik kullanımı hakkında bilgi edinilmelidir. Depresyon ve anksiyete CH tanılı hastalarda sık görülen, yaşam kalitesini ve sosyal işlevselliği etkileyebilen bir unsurdur [90,91]. Kapsamlı bir öykü ayrıca perianal belirtiler, obstrüktif ince bağırsak tutulumu veya kolonik hastalığı düşündüren semptomlar ve ekstraintestinal belirtilerin varlığı dahil olmak üzere CH komplikasyonlarının değerlendirilmesini de içermelidir.

Fizik muayenede kilo kaybı, anemi bulguları ve beslenme yetersizliğine bağlı bulgular görülebilir. Ayrıntılı muayene ayrıca ekstraintestinal bulguların varlığını da ortaya çıkarabilir. Apse, fistül, deri ekleri veya anal darlık gibi perianal komplikasyonları belirlemek için kapsamlı bir perianal muayene gereklidir. Fizik muayene ayrıca eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, artrit ve oküler belirtiler gibi ekstraintestinal bulguların olup olmadığının araştırılmasını da içermelidir.

2.7. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Laboratuvar Bulguları

Antikorların doku antijenlerine karşı yönlendirildiği diğer otoimmün hastalıkların aksine, Crohn hastalığında tanımlanan serolojik biyobelirteçlerin çoğu, özellikle bakteri ve maya olmak üzere mikrobiyal hedeflere yönelik antikorlardır. Buna karşılık, ülseratif kolitte spektrum çok daha dardır ve perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (pANCA) ile sınırlıdır. Crohn hastalığında en yaygın antimikrobiyal antikor, ilk olarak Main ve ark. tarafından bildirilen anti-Saccharomyces cerevisiae antikorudur (ASCA IgA ve IgG). 1988'de Saccharomyces maya mantarının hücre duvarına karşı tanımlanmıştır [8]. Crohn hastalığı olan hastaların %29-69'unda ve ülseratif koliti olan hastaların %0-29'unda bulunurlar, ancak diğer gastrointestinal hastalıkları olan hastaların %0-23'ünde de pozitif saptanabilir, bu da tanı ve taramadaki faydalarını sınırlar [9]. Ek olarak tanımlanmış diğer antikorlar da mevcut olup, bu antikorlar mikrobiyomun rolüyle ilgili ipuçları sunar. Escherichia coli'nin OmpC taşıma proteinine karşı anti-OmpC antikor, Crohn hastalığı olan hastaların %24-55'inde görülür ve ileal tutulum gösteren Crohn hastalığı olan hastalarda adherent-invaziv E. coli (AIEC) prevalansının arttığını gösteren çalışmalarla uyumludur. Bir diğer antikor, Crohn

hastalığı olan hastaların %50-56'sında tanımlanan anti-Cbir1 antikoru olup, bakteriyel flagelin Cbir1'e yöneliktir. Antilaminaribiyozid karbonhidrat IgG antikorları (ALCA), antichitobiyozid karbonhidrat IgA antikorları (ACCA) ve antimannobiyozid karbonhidrat IgG antikorları (AMCA) dahil olmak üzere bakteri hücre duvarında bulunan çeşitli karbonhidratlara karşı IgA yapısında antikorlar daha az oranlarda bulunur [10]. Bu antikorlar, Crohn hastalarında daha küçük oranlarda bulunur (%5-20), ancak bu belirteçlerin ASCA negatif olan hastalarda faydası olabilir [9]. Yerleşik hastalıkta, antikorların daha yüksek titreleri ve çoklu antimikrobiyal antikorların varlığı, daha agresif bir Crohn hastalığı fenotipi, penetran ve striktür komplikasyonları riski ve abdominal cerrahi ihtiyacı ile ilişkilidir [11-14]. Ancak bu antikorların gelişimi İBH tanısından önce ortaya çıkabilir [14]. Bununla birlikte, serolojik belirteçlerin hiçbiri noninvaziv olarak tanı koymak için yeterli olmadığından ve tedaviye yanıtı tahmin etmede yetersiz performans gösterdiğinden, mevcut biyobelirteçlerin klinik kullanımında önemli sınırlamalar bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu belirteçlerin tedaviyi ne derece etkilemesi gerektiği henüz belirlenmemiş olsa da, prognozda bir rolleri olabileceği düşünülmektedir.

İBH'dan şüphelenilen tüm hastalarda tam kan sayımı ve böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri dahil olmak üzere biyokimyasal parametreler tetkik edilmelidir. Artmış trombosit sayısı, ESR artışı, C-reaktif protein (CRP) artışı, anemi ve düşük serum albümini aktif hastalıkta sık görülür ve genellikle hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Aktif ÜK'li hastaların %50-60'ında CRP yükselmesi görülür [92]. CH tanılı hastaların %70 ila %100'ü yüksek CRP değerlerine sahiptir; daha az bir kısmında, ESR'de yükselme görülür [98,99]. C-reaktif protein, nüksü öngörmede önemli bir biyobelirteçtir. CRP ve ESR'nin, hem tanı anında hem de hastalık aktivitesinin takibi için kullanılması yararlı bulunmuştur [106]. Alkalen fosfatazın (ALP) izole yükselmesi, ÜK ile birlikte var olan PSK'nin varlığının tek ipucu olabilir. İBH'den şüphelenilen tüm hastalara enterik patojenler, Clostridium difficile enfeksiyonu ve paraziter enfeksiyon için gaita testleri yapılmalıdır. Fekal lökositler bazen hastalarda yüksek bulunabilir, bu da ishallerinin inflamatuvar etiyolojisini yansıtır. Gaitada gizli kan testi, bazıları tarafından

hastalık şiddetinin bir ölçüsü olarak önerilmiştir, ancak yaygın olarak kullanılmamaktadır. Granülosit türevli kalsiyum bağlayıcı protein kalprotektin, bağırsak inflamasyonun önemli bir gaita belirteçidir. ÜK'li 228 hasta ve 52 sağlıklı kontrolden oluşan prospektif bir çalışmada, endoskopik hastalık aktivitesi, klinik indeksler ($r=0.682$), CRP ($r=0.556$) veya hemoglobin ($r=$) ile karşılaştırıldığında fekal kalprotektin ($r=0.821$) ile daha üstün korelasyon saptanmıştır [94]. Fekal kalprotektin, endoskopik aktivitenin derecelerini ayırt etmede de faydalı bulunmuştur [94]. Yeni tanı konmuş ÜK'de ilk tedaviden 3 ay sonra fekal kalprotektin seviyelerinin, takipte hastalık seyrini öngörebileceği saptanmıştır [95-97].

Anemi, İBH'de yaygın bir laboratuvar anormalliğidir ve demir, vitamin B12, folik asit eksikliğinden, kronik gastrointestinal kan kaybından veya kronik hastalık anemisinden kaynaklı multifaktöriyel olabilir. Demir ve ferritin seviyeleri başlangıçta monitörize edilmelidir, ancak bir akut faz proteini olan ferritin, aktif inflamasyon kaynaklı da yükselebilir. İleal tutulumu olan CH tanılı hastalarda B12 vitamini eksikliği sık görülür. Birçok hastada D vitamini eksikliği vardır. İdrar tetkiki, böbrek taşı oluşumunda kalsiyum oksalat kristallerinin veya idrarda eritrosit varlığını ortaya çıkarabilir.

2.8. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Endoskopik Bulgular

2.8.1. Ülseratif Kolitte Endoskopik Bulgular

Kolonoskopi, ÜK tanısı için altın standarttır. Enflamasyon hemen her zaman (>%95) rektumda başlar ve proksimale doğru atlamasız uzanır. Karakteristik endoskopik bulgular eritem, normal kolonik vasküler işaretlerin kaybı ve granüler görünümdür. Spontan kanama veya derin ülserasyonlar nadirdir ve ciddi hastalığı gösterir. Oral sistemik tedavi ve sonraki sürveyans aralıklarına olan ihtiyacı belirleyebileceğinden, tanı anında inflamasyonun boyutunu belirlemek genellikle yararlıdır. Bununla birlikte, başvuru sırasında ciddi hastalığı olan hastalarda, artan perforasyon riski nedeniyle tam kolonoskopi yapılmaması tavsiye edilir. Yukarıda belirtildiği gibi, distal hastalığı olan bazı hastalarda çekum veya periapendiks bölgesinde izole bir inflamasyon yaması

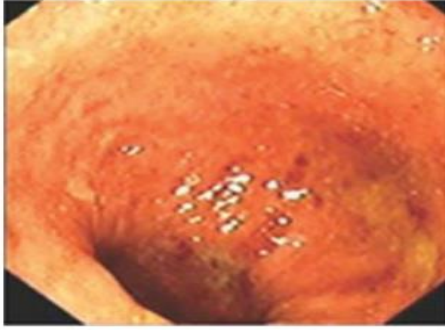
olabilir. Bunun klinik önemi belirsizdir, ancak daha şiddetli bir hastalık seyrini veya bir CH tanısını işaret ettiğini belirten kanıtlar bulunmamaktadır. Mukus veya eksüdalar yaygındır. Pankoliti olan hastaların %20 kadarında backwash ileit olarak adlandırılan yüzeyel ileal eritem olabilir. Bununla birlikte, derin ileal ülserler nadirdir ve görülmesi durumunda CH için şüphe uyandırmalıdır. Mukozanın tedavisi ve iyileşmesi ile birlikte, granülasyon dokusunun yığılma bölgelerine karşılık gelen inflamatuvar psödopolipler gelişebilir. Bunlar nadiren semptomatiktir ve genellikle neoplastik potansiyele sahip değildir, ancak yaygın psödopolipozisi olan hastalarda kolon kanseri riskinde ılımlı bir artış olabilir. Bununla birlikte, bu psödopoliplerin varlığı bazen adenomatöz ve displastik olmayan inflamatuvar lezyonları ayırt etmeyi zorlaştırabilir. Endoskopik inflamasyonun şiddetini ölçmek için birkaç endoskopik skor geliştirilmiştir. En yaygın olarak kullanılanlardan biri, hastaları normal, hafif, orta veya şiddetli hastalık olarak sınıflandıran Mayo endoskopik skorudur (Şekil-3) [100]. 0 puan, normal veya inaktif hastalığı temsil eder; 1 puan, eritem, azalmış vasküler patern ile karakterize edilir; 2 puan, belirgin eritem, frajilite ve ülserasyon varlığını gösterir; ve 3 puan şiddetli hastalığı temsil eder ve spontan kanama ve ülserasyon ile karakterizedir.



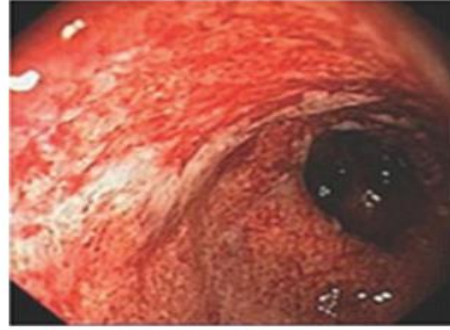
0-Normal veya inaktif hastalık



1-Eritem, azalmış vasküler patern



2-Belirgin eritem, frajilite ve ülserasyon



3-Şiddetli hastalık (spontan kanama ve ülserasyon)

Şekil-3: Ülseratif kolitte hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan Mayo endoskopik skoru (Mayo subskorlaması) [100].

2.8.2. Crohn Hastalığında Endoskopik Bulgular

Kolonoskopi, CH tanısını koymak, onu ÜK'den ayırt etmek, hastalığın yaygınlığını ve şiddetini belirlemek, tedaviye yanıtı değerlendirmek ve displazi taraması için esastır. ÜK'li hastalarda >%95 rektal inflamasyon varlığı ile karşılaştırıldığında, kolonik tutulumlu CH'li hastaların yaklaşık yarısında rektal tutulum görülür. ÜK'deki atlamasız inflamasyon paterninin aksine, CH'de normal görünen bağırsak segmentleri (atlama alanları) tutulmuş kolon segmentleri arasında araya girerek süreksiz olma eğilimindedir. İnflamasyon, ince bir eritemli doku kenarı ile çevrili küçük, ayrı ülserler olan fokal ülserasyon veya aftöz ülserler olarak ortaya çıkar. CH'de görülen diğer ülser türleri arasında serpijinöz ve lineer ülserler, delinmiş ve derin ülserler, çapraz çizgili

ülserasyonlarla kesişen nodüler mukozayı temsil eden parke taşı oluşumu ve büyük yıldızlı birleşik ülserler bulunabilir (Şekil-4)[101].



Şekil-4: Crohn hastalığında kolonun endoskopik görünümü, geniş ülserasyonlar, ödem ve araya giren normal mukoza alanları [101].

Günümüzde çoğu endoskopun erişemeyeceği ince bağırsağı değerlendirme ihtiyacından dolayı, kablosuz kapsül endoskopisi CH'de ÜK'den daha fazla yarar sağlar. CH şüphesi olan hastaları içeren dokuz çalışmanın meta-analizinde, kapsül endoskopi verimi ileokolonoskopi (%63'e karşı %23), bilgisayarlı tomografi enterografisi (%30) veya manyetik rezonans görüntüleme (%22) üstün bulunmuştur [102].

2.9. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Doğal Seyri ve Klinik Aktivite Skorları

2.9.1 Ülseratif Kolinin Doğal Seyri ve Klinik Aktivite Skorları

ÜK'li hastaların çoğunda değişen zamanlarda remisyon dönemleri ve alevlenmeler görülür. Hastaların az bir kısmında ilerleyici veya kalıcı semptomlar olabilir. Nüksleri tahmin etmek genellikle zordur, ancak bazen tıbbi tedaviye uyumsuzluk, nonsteroidal ajan kullanımı veya enterik enfeksiyonlar gibi fark edilebilir tetikleyiciler olabilir. Nükslerin ciddiyetini tahmin etmek genellikle zordur.

Danimarka'da yapılan bir kohortta, tanının ilk yılında hastalık aktivitesi hastaların %9'unda fulminan, %71'inde orta ila yüksek ve hastaların sadece %20'sinde düşük olarak saptanmıştır [103]. Tanının ilk yılında, ÜK'li hastaların %50'sinde nüks görülmüştür [104]. Norveç'teki IBSEN kohortunun 10 yıllık takibinde, hastaların %55'inde meydana gelen, başlangıçtaki şiddetli alevlenmeyi takiben hafif aralıklı alevlenmeler en yaygın hastalık aktivitesi olarak saptanmıştır [105]. Kronik aralıklı semptom seyri, hastaların üçte birinde (%37) meydana gelen bir sonraki en yaygın hastalık paterni olarak saptanmıştır. Tanıdan 1, 5 ve 10 yıl sonra kümülatif kolektomi oranları sırasıyla 4, 8 ve %10 şeklinde tespit edilmiştir. Yaygın koliti olanlarda (%19), sol taraflı koliti (%8) veya proktiti (%5) olanlardan daha fazla cerrahi gerekliliği olduğu saptanmıştır [105]. Kolektomilerin yaklaşık yarısı tanıdan sonraki ilk 2 yıl içinde yapılmıştır.

ÜK'yi hastalık derecesine göre sınıflandırmak için çeşitli puanlama sistemleri geliştirilmiştir. En sık kullanılan ölçeklerden biri, ÜK tedavisinde kortizonun etkinliğini belirleyen ilk dönüm noktası çalışması için Truelove ve Witts tarafından geliştirilmiştir [93]. Kriterler, dışkı sıklığı, dışkıda kan varlığı, sıcaklık, nabız ve iki laboratuvar parametresi olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve hematokrit gibi klinik parametrelere dayalı olarak hafif, şiddetli ve fulminan hastalık şeklinde tanımlanmıştır. (Tablo-1).

Tablo-1: Ülseratif Kolitte Truelove-Witts sınıflandırması [93].

	Hafif	Orta	Şiddetli
Kanlı ishal/gün	<4 / gün	>4 / gün	>6 / gün
Nabız	90/dk	<90/dk	>0/dk
Sıcaklık	<37.5 °C	<37.8 °C	>37.8 °C
Hemoglobin	>11.5 g/dL	>10.5 g/dL	<10.5 g/dL
ESH/1 saat	<20 mm/saat	<30 mm/saat	>30 mm/saat
Veya CRP	Normal	<30 mg/L	>30 mg/L

ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı, CRP: C Reaktif Protein

Hafif hastalığı olan hastalarda günde dörtten az bağırsak hareketi olur, dışkılarında sadece aralıklı kan bulunur ve sistemik özellikler yoktur. Buna karşılık, şiddetli hastalığı olan hastalarda günde altıdan fazla bağırsak hareketi, sık rektal kanama, ateş, taşikardi, anemi ve yüksek inflamasyon belirteçleri vardır. Şiddetli hastalığı olan hastalarda gece semptomları yaygındır. Artan karın ağrısı veya şişkinliği ile birlikte bağırsak hareketlerinin aniden kesilmesi, toksik megakolon şüphesini tetiklemelidir.

Mayo skoru ise hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve tedaviye yanıtın görülmesi için klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. Dışkılama sayısı, rektal kanama, endoskopi bulguları ve klinisyenin değerlendirmesi olmak üzere 4 değişkene sahip olup 0-12 puan arasında değer hesaplanmaktadır. Fonksiyonel değerlendirme karın ağrısı ve genel durumu içerir. Klinik yanıt ve remisyon Mayo skoruna göre tam veya parsiyel olarak değerlendirilir [112]. Mayo skoru ≤ 2 remisyon, 3-5 arası hafif, 6-10 arası orta, 11- 12 şiddetli aktiviteye sahip olarak değerlendirilmektedir (Tablo-2).

Tablo-2: Ülseratif Kolitte Mayo skorlaması [112].

	0	1	2	3
Defekasyon Sıklığı	Normal	Normalden 1-2 fazla	Normalden 3-4 fazla defekasyon	Normalden 5 veya fazla defekasyon
Rektal Kanama	Yok	İnce çizgilenme şeklinde kan görülmesi	Belirgin şekilde kan görülmesi	Sadece kan gelmesi
Klinisyenin Değerlendirmesi	Normal	Hafif dereceli hastalık aktivitesi	Orta derecede hastalık aktivitesi	Ciddi hastalık aktivitesi

2.9.2 Crohn Hastalığının Doğal Seyri ve Hastalık Aktivite Skorları

CH'nin önemli bir özelliği, ilerleyici bağırsak hasarı oluşması ve hastalık davranışının inflamatuvar hastalıktan penetran ve striktür komplikasyonlarına ilerleme eğilimidir. CH'li 1199 hastadan oluşan bir kohortta, %60'ında sonunda striktür veya penetran bir komplikasyon gelişti. 20 yılda inflamatuvar, striktür veya penetran fenotip oranı sırasıyla %12, 18 ve %70 olmuştur [86]. Bununla birlikte, hastalığın yeri, prognozun önemli bir belirleyicisiydi. Kolonik tutulumu olan hastaların, inflamatuvar özellikler sergilerler ve uzun yıllar nispeten komplikasyonsuz takipte kaldığı, buna karşın ileal tutulumlu hastaların daha hızlı ve daha büyük oranda komplikasyonlarla karşılaştığı saptanmıştır [88]. Hastalık davranışındaki değişimin aksine, CH'nin tutulum yeri zamanla sabit kalma eğilimindedir. Tanıdan on yıl sonra, kolon tutulumu olan hastalarda ince bağırsağa veya tanı anında ince bağırsak tutulumu olan hastalarda kolona yayılması, hastaların %20'sinden azında görülmüştür [107]. Tanıdan 20 yıl sonra kümülatif perianal fistül riski %45'tir ve özellikle rektal tutulumu olan bireylerde kolonik olanlarda ileal tutulumu olanlardan daha fazla görüldüğü saptanmıştır [108].

CH'de tanıdan 5, 10 ve 20 yıl sonra majör abdominal cerrahinin kümülatif olasılığı sırasıyla %38, 48 ve 58'dir [109].

CH'deki hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için kullanılan birkaç indeks vardır. Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI), sıvı dışkılama sayısı, karın ağrısı, genel iyilik hali, ekstraintestinal komplikasyonların varlığı, antidiyareik veya narkotik ihtiyacı, fizik muayenede abdominal kitle varlığı ve hematokrit yüzdesi olmak üzere her biri puanlamada farklı ağırlığa sahip sekiz faktörden oluşur [110]. CDAI, klinik deneylerde yaygın olarak kullanılmasına rağmen, inflamasyonun objektif belirteçleri ile zayıf bir korelasyona sahiptir ve rutin klinik uygulamaya dahil edilmesi zahmetlidir. 150'nin altındaki bir CDAI klinik remisyona işaret ederken, 220 ile 450 arasındaki değerler orta düzeyde hastalık aktivitesini gösterir, 450'nin üzerindeki değerler şiddetli hastalık aktivitesini temsil eder (Tablo-3).

Tablo-3: Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI): <150 remisyonu, 150-220 hafif hastalığı, 220-450 orta hastalığı, >450 ise ağır hastalığı belirtir [110].

Parametler	Ağırlık Faktörü
Günlük sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	x2
Abdominal ağrı (0-3 arası derecelendirilmiş)	x5
Genel iyilik hali (0-4 arası, 0:iyi, 4:çok kötü)	x7
Ekstraintestinal bulgu	x20
Anti diyare ilaç kullanımı	x30
Abdominal kitle varlığı (0-5 arası, 0:yok, 2:şüpheli, 5:kesin)	x10
Hematokrit erkeklerde<%47, kadınlarda<%42 ise aradaki fark	x6
İdeal vücut ağırlığıyla arasındaki fark	x1

Harvey-Bradshaw indeksi gibi diğer indeksler CDAI ile benzerlikler gösterir ve klinik uygulamaya dahil edilmesi daha kolay olabilir [111] (Tablo-4).

Tablo-4: Crohn hastalığında Harvey-Bradshaw indeksi [111].

Remisyon <5 Hafif hastalık 5-7 Orta şiddetli hastalık 8-16 Şiddetli hastalık >16	Genel durum	Çok iyi = 0 puan Hafif rahatsız = 1 puan Kötü = 2 puan Çok kötü = 3 puan Çok çok kötü = 4 puan
	Karın ağrısı	Yok = 0 puan Hafif = 1 puan Orta = 2 puan Ciddi = 3 puan
	Dışkılama sayısı	0-1 dışkı:0 puan 2-3 dışkı:1 puan 4-5 dışkı:2 puan 6-7 dışkı:3 puan 8-9 dışkı:4 puan >10 dışkı:5 puan
	Abdominal kitle	Yok = 0 puan Şüpheli = 1 puan Belirgin = 2 puan Belirgin ve ağrılı = 3 puan
	Komplikasyonlar (Her biri 1 puan)	Artralji Uveit Eritema nodozum Aftöz ülser Piyoderma gangrenozum Anal fissür Yeni fistül Abse

2.10. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Tedavi

2.10.1. Ülseratif Kolitte Tedavi

Ülseratif kolit tedavisi, hastalığın tutulum bölgesine ve aktivitesine göre değişkenlik gösterir. Rektuma sınırlı olan hafif ve orta şiddetli vakalarda tedavide ilk aşamada topikal preparatlar kullanılmalıdır . Suppozituar 5-ASA preparatları ilk tedavi seçeneği olup vakaların %31-80'inde remisyona sağlar [113-114]. İkinci basamakta topikal mesalazinin oral mesalazin veya topikal kortikosteroid ile kombine edilmesi önerilir [115]. İkinci basamak tedavisine rağmen remisyona girmeyen proktit varlığında, hasta şiddetli kolit gibi tedavi edilmelidir.

Distal tip kolitte hafif-orta dereceli vakalarda başlangıç tedavisinde topikal 5-ASA ve oral mesalazin kombinasyonu tercih edilmelidir [115]. Topikal steroidler veya mesalazin tek başına da yeterli olabilmekle birlikte kombinasyon tedavisi daha başarılıdır. Kombine tedavi verilen hastada tedaviye 10-14 gün devam edilmesine rağmen rektal kanama devam ediyorsa, sistemik steroid (prednisolon 40-60 mg/gün, tek doz) tedaviye eklenmelidir [115].

Pankolit şeklinde prezente olan klinik açıdan hafif-orta kolitli hastalarda ilk tedavi seçeneği oral sulfasalazin (4-6 g/gün) veya oral ve topikal meselamin kombinasyonudur [116]. Oral ve topikal aminosalisilat tedavisine 10-14 gün içinde cevap vermeyen veya şiddetli semptomu olan vakalarda oral veya intravenöz kortikosteroid tedavisi verilmelidir [116].

Lokalizasyondan bağımsız olarak ciddi ülseratif koliti olan ve herhangi bir sistemik toksisite bulguları olanların hayati risk oluşturabilen toksik megakolon ve perforasyon ihtimaline karşılık yoğun tedavi ve gözlem amacıyla hastaneye yatırılması önerilir. İntravenöz kortikosteroid (MP 60mg/gün veya hidrokortizon 400 mg/gün) tedaviye eklenerek hastanede takip edilmelidir. İntravenöz kortikosteroid tedavisine intoleransı olan hastalara intravenöz siklosporin verilebilir [115,116].

İntravenöz steroid tedavisine yanıt yaklaşık 3. günde gerçekleşir. Söz konusu süre içerisinde klinik, biyokimyasal, radyolojik belirleyicilerde düzelme yoksa steroid dirençli ÜK kabul edilip 2. Basamak tedaviye (Siklosporin/infliximab/takrolimus)

geçilmelidir. 2. basamak tedaviye geçildikten sonraki 4-7 günde düzelme yok ise kolektomi düşünülebilir [117].

Oral steroid refrakter, persistan olarak aktif ÜK vakalarında, hastalar Azotiyopürin/merkaptopürin ile tedavi edilmelidir. İntravenöz steroid, Anti-TNF ajanlar veya kalsinörin inhibitörleri de tedavi alternatifi olarak değerlendirilebilir [117].

İmmünmodülatör refrakter vakalarda herhangi bir kontrendikasyon bulunmuyorsa Anti-TNF tedavisi verilmelidir. Bununla birlikte kolektomi açısından cerrahi açıdan değerlendirme yapılabilir [115].

ÜK tedavisinde biyolojik ajanlar (Vedolizumab) ve diğer tedaviler ele alınacak olursa; Vedolizumab humanize edilmiş bir monoklonal antikör olup alpha-4-beta-7 integrini seçici olarak hedefleyip kolona lenfositlerin hareketini durdurarak etkisini göstermektedir. Steroide yanıtızsızlık, direnç veya immünmodülatör ilaçlara yanıtızsızlık durumunda biyolojik ilaçlardan biri ile başlanıp bir anti-TNF'ye karşı yanıtızsızlık durumunda anti-TNF değişikliği veya vedolizumab kullanılmalıdır. GEMINI-1 çalışmasında vedolizumaba yanıt verenlerde vedolizumabın klinik remisyonun devamının sağlanmasındaki etkinliği araştırılmış olup devam eden klinik yanıt, klinik remisyon, mukozal iyileşme ve steroidsiz remisyon, bu ilacı alan tüm gruplarda plasebodan yüksek bulunmuştur [118]. Hem solübl hem de transmembranöz TNF- α ' yı inhibe eden yeni bir anti-TNF- α antikoru olan golimumab da ÜK için FDA onayı alan bir diğer seçenektir. Dirençli vakalarda IL-12 ve IL-23 yolağını bloke ederek etki gösteren ustekinumab da kullanılabilir. Bu tedavilere yanıtızsız vakalarda deneysel tedaviler denenebilir. Metotreksat, Fosfatidilkolin, Tofacitinib (Jak inh), Alicaforsen (intraselüler adezyon molekül inh.), Ozanimod (oral sfingozin 1-fosfat reseptör agonisti), Matrix metalloproteinaz 9 inhibitörleri (MMP-9 inh), Apremilast (PDE4 inh), Mongerson (anti SMAD-7 inh) ve fekal mikrobiota transferi, deneysel tedavilerden bazıları olup umut verici sonuçlar elde edilebilmektedir.

2.10.2. Crohn Hastalığında Tedavi

CH tedavisi üç ana başlık altında sınıflandırılır: remisyon indüksiyonu, idame, perianal fistülizan hastalık tedavisi.

Remisyon indüksiyonunda klinik olarak remisyon sağlanması için kullanılan ilaçlardan budesonid özellikle endoskopik açıdan hafif lezyonların tedavisinde etkilidir. 5-ASA derivelerinin ise remisyon indüksiyonunda tedavi edici etkileri saptanamamıştır. Sistemik steroidler orta ve şiddetli CH'da etkilidirler. Fakat yan etkileri ve uzun dönem kullanımlarında relaps gelişimini engellememelerinden ötürü klinik kullanımları sınırlıdır. İmmünomodülatör ilaçların etki başlangıcı yavaş olduğundan (8-12 hafta) remisyon indüklemeye tek başına tercih edilmezler. Tedavinin başlangıcında steroidlerle birlikte kullanılmaları gerekmektedir.

Orta-şiddetli CH'ı olan hastalarda geleneksel tedavilere yanıt olmadığında veya sınırlı yanıt gözlenmesi durumunda biyolojik ajanlar kullanılabilir. Biyolojik ajanlar arasında, anti-TNF alfa inhibitörleri (infiximab, adalimumab ve certolizumab), ustekinumab ve vedolizumab sayılabilir. Verilecek olan Anti-TNF ajanlar Azatiyopürin gibi immünomodülatör ajanlarla kombine edilebilmektedir. Anti-TNF tedavilere rağmen remisyon sağlanamadığında vedolizumab ve ustekinumumab tedavide tercih edilebilecek diğer ajanlardır [119].

CH'da immünosupresanlar ve biyolojik ajanlar remisyonun idamesinde en etkili tedavilerdir. Tiyopürinler ve MTX gibi immünsüpresif ajanlar kullanılırken ilaç seçimi hastanın bireysel özellikleri, tercihleri, güvenlik profili ve ilaç bulunabilirliği göz önünde bulundurularak yapılır. Birçok gözlemsel çalışmada tiopürinlerle tedavi edilen hastalarda lenfoma ve cilt kanseri riskinde artış olduğu bildirilmiştir. Biyolojik ajanların kullanımı ile ilgili olarak remisyon indüksiyonu bu ajanlarla sağlanan CH'da idamede aynı ajanın kullanılması önerilir [119].

Perianal fistülizan hastalığı olanlarda fistülün tedavisinde antibiyotikler veya tiopürinler ile monoterapinin yeri yoktur. En güvenilir kanıtlar, infliksimabın ilk tercih olarak kullanılmasını desteklemektedir. İnfliksimaba dirençli veya tolere edemeyen hastalarda alternatif ajan olarak öncelikle adalimumab tercih edilir. Mevcut kanıtlar klinik uygulamalarda ustekinumab ve vedolizumab kullanımını desteklemek için çok

sınırlıdır. Ustekinumab veya vedolizumab ancak anti-TNF'lerin etkisiz veya kontrendike olduğu hastalarda düşünülür. İmmünsüpresif tedaviler uyulanırken septik komplikasyonlar geliştiğinde tedavi stoplanmalıdır. Kompleks perianal fistül varlığında intersfinkterik fistül traktı ligasyonu ve otolog kök hücre temelli tedaviler gibi yaklaşımlarda tedavide kullanılmaktadır [119].

2.11. Strain Ekokardiyografi ve Klinik Kullanımı

İBH'nin bağırsak dışı belirtileri yaygın olmasına rağmen kardiyak tutulum nadiren görülür. İBH ile birliktelik gösterbilen bazı kardiyovasküler hastalıklar miyokardit, perikardit, endokardit, kardiyomiyopati, kalp blokları, venöz tromboembolizm ve arterittir. Kardiyovasküler komplikasyonların toplam sayısının üçte ikisinden fazlasını perikardit oluşturur [120-124]. İBH hastalarında kardiyak tutulumun patogenezi tam olarak anlaşılammıştır, ancak subklinik sistolik bozukluğun gelişimini açıklığa kavuşturmak için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Endotel disfonksiyonundan plak rüptürü ve tromboza kadar aterosklerozun tüm evrelerinde rol oynadığı bilindiğinden, İBH'deki kronik inflamasyon önemli bir neden olarak suçlanmaktadır. Ayrıca, kalıcı inflamasyona kronik maruz kalma, lipid metabolizmasında değişikliklere yol açar. Benzer şekilde, çeşitli organlarda, kardiyak hücre dışı matris proteinlerinde ve endokardiyal liflerde kronik iltihaplanma ortamına yanıt olarak kolajen birikimi aynı şekilde etkilenebilir [125]. Bir başka olası mekanizma, beslenme eksiklikleri sonucu bu patolojilere yol açan kronik malabsorpsiyon durumudur [126]. En mantıklı açıklama, bu faktörlerin birlikte kalp tutulumuna katkıda bulunuyor gibi görünmesidir.

Miyokardiyal strain, bir miyokard segmentinde yüzde olarak orijinal uzunluğuna oranla meydana gelen değişimi ölçerek miyokardiyal doku deformasyonunu değerlendirir, global ve segmental miyokard mekaniği hakkında değerli bilgiler sağlar. Pozitif strain, ventriküler sistol sırasında miyokardiyal uzamayı gösterirken; negatif strain, sistol sırasında miyokardiyal kısalmayı gösterir. Strain rate, doku deformasyonunun meydana gelme hızını tanımlar. Strain görüntüleme, spektral Doppler kullanarak ölçülen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve diyastolik parametreler gibi geleneksel değerlendirmelere göre miyokard fonksiyonunun daha hassas ve

tekrarlanabilir bir ölçümü olarak kabul edilir [128]. Strain ekokardiyografi son yıllarda kullanılmaya başlanan yeni bir ekokardiyografik tekniktir. Strain deformasyon ölçütüdür, doku boyutundaki değişim miktarının ilk boyuta oranıdır, yüzde (%) ile ifade edilir. Strain rate ise doku boyutundaki değişim hızının ölçütüdür, deformasyon miktarının zamana oranı ile elde edilir [127]. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal olan hastalarda longitudinal strain ölçümleri erken dönemde miyokardın sistolik fonksiyonunda subklinik bir bozulma olduğunu göstermektedir. Longitudinal deformasyon genellikle miyokardın hastalıklarında ilk etkilenen ve subendokardiyal hastalığı düşündürülen bulgudur. Sirkumferansiyel ve radial deformasyon ise hastalık sürecinde nispeten geç etkilenir ve transmural hasarı temsil eder. Söz konusu ölçümlerin miyokard disfonksiyonunu erken dönemde saptamak ve hastalarda gelişebilecek kalp yetmezliğinin erken dönemde ön görebileceği düşünülmektedir [127,128].

Miyokard fonksiyonunun daha iyi anlaşılabilmesi için miyokard duvar hareketi ile duvar deformasyonunun ayrımının yapılabilmesi önemlidir. Velosite ve doku yer değişimi duvar hareketlerini gösterirken, strain ve strain rate duvar deformasyonunu göstermektedir. Doku hareket ölçütleri (velosite, yer değişim) miyokardiyal segmentlerin aktif ve pasif hareketlerini ayıramazken, deformasyon analizi (strain ve strain rate) miyokardiyal segmentlerin aktif ve pasif hareketlerini ayırabilmektedir [127].

Kalbin 3 boyutlu deformasyonu strain ile ölçülebilir:

Longitudinal yönde: uzama – kısalma

Radyal yönde: kalınlaşma – incelme

Sirkumferansiyel yönde: uzama - kısalma hareketleri yapar [127].

Son yıllarda yapılan çalışmalar, miyokard disfonksiyonu ve buna bağlı olarak gelişebilecek kalp yetmezliğinin patogeneğinde kronik inflamatuvar hastalıkların rolü olabileceğini düşündürmüştür. Yapılan çalışmalara bağlı olarak en çok kabul gören hipotez kronik inflamasyona bağlı dolaşımdaki TNF alfa, IL-6 ve IL-1 beta ve benzer etkilere sahip sitokinlerin miyokard dokusunda harabiyete yol açması şeklindedir [129-132].

Dolayısıyla İBH'ın da doğrudan kardiyovasküler tutulumu nadir görülmesine rağmen, kronik inflamasyonun etkilerine bağlı olarak kalp yetmezliği riskini artırabileceği öne sürülmüştür. Bu amaçla İBH tanılı hastalarda Strain Ekokardiyografinin erken dönemde kalp yetmezliği riskini belirlemede faydalı olabilme ihtimaline yönelik çalışmalar yapılmıştır [133,134]



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya prospektif olarak, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, endoskopik, klinik ve histopatolojik olarak Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı tanısı almış, aktif hastalığı bulunan toplam 85 hasta dahil edildi. Aktif hastalık ve remisyon dönemlerini belirlemede Ülseratif Kolit tanılı hastalarda Mayo skoru ve Crohn tanılı hastalarda Crohn Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI) ve Harvey-Bradshaw İndeksi kullanıldı. ÜK hastalarında Mayo skoruna göre Mayo skoru ≤ 2 remisyon, 3-5 arası hafif, 6-10 arası orta, 11- 12 şiddetli aktiviteye sahip olarak değerlendirildi (Tablo-2). CH grubunda CDAI skoru < 150 olan hastalar remisyonda olarak kabul edilirken, > 150 olan hastalar aktif hastalık olarak kabul edildi. HBI < 5 olan hastalar remisyonda kabul edilirken, 5-7 arası skorlar hafif aktivite, 8-16 arası orta aktivite, > 16 şiddetli aktivite olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri Tablo-5'te belirtildiği gibidir.

Tablo-5: Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;	Dışlama kriterleri;
<ul style="list-style-type: none">• 18 yaş üzeri olmak,• Ülseratif Kolit veya Crohn Hastalığı tanısı almış olmak,• ÜK tanısı olanlarda Mayo skoruna göre hastalığın aktif dönemde olması,• CH tanısı olanlarda CDAI ve Harvey-Bradshaw indeksine göre hastalığın aktif dönemde olması,• Tedavi sonrası hedeflenen sürede klinik aktivasyon skorlarına göre hastalığın remisyonuna girmiş olması	<ul style="list-style-type: none">• Tedavi başlandığı tarihten itibaren hedeflenen sürede remisyon sağlanamaması veya bu süreçte tedavi rejiminin değiştirilmesi,• İBH dışında herhangi bir kronik inflamatuvar hastalığın eşlik etmesi,• Son 6 ayda cerrahi öyküsü olması,• Kardiyovasküler hastalık öyküsü olması,• Şiddetli karaciğer yetmezliği veya terminal dönem karaciğer hastalığı olması,• Şiddetli böbrek yetmezliği (Kreatinin klerensi < 30 ml/dak) veya diyaliz gerektiren terminal dönem böbrek hastalığı olması,• Gebelik durumu,• Emzirme döneminde olması,• Çocuk doğurma potansiyeline sahip olup çalışma öncesi dönemde etkili bir doğum kontrol yöntemi (RİA, oral kontraseptif, fallop tüp ligasyonu) kullanmadığı saptanması ve gebelik testine onay vermemesi,• Malignite varlığı,• Takip ve tedaviye uyumsuzluk• Solid organ transplantasyonu• HIV/AIDS varlığı• Son 3 ay içinde lokal veya sistemik enfeksiyon geçirilmesi

ÜK: Ülseratif Kolit, CH: Crohn Hastalığı, İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, RİA: Rahim içi araç, HIV: Human Immundeficiency Virus, AIDS: Edinsel bağışıklık yetmezlik sendromu

Hastalara uluslararası kılavuzlarda belirtilen şekilde tedavileri başlandı. Aktif hastalığı bulunan hastalara tedavi öncesi General Electric VIVID E90 Ultrasound cihazıyla Longitudinal Strain Ekokardiyografi yapıldı. Tüm hastaların ekokardiyografik incelemeleri, hastanın klinik bilgisinden habersiz deneyimli bir kardiyolog tarafından yapıldı. Parasternal ve apikal görüntülerde 16 cm derinlikte 3.5 MHz dönüştürücü ile veri alımı yapıldı. Ekokardiyografik görüntüler apikal 2-,3-,4-boşluk görünümünden, parasternal uzun eksen görünümünden ve apekte, mitral kapak seviyesinde ve papiller kas seviyesinde üç kısa eksen düzleminden elde edildi. Kare hızı saniyede 60 ile 80 kare arasında ayarlandı. Standart M-modu, 2D ve renk kodlu TDI görüntüleri, nefes tutma

sırasında elde edildi, beş ardışık kalp atımından cine-loop formatında veri alındı ve daha fazla çevrimdışı analiz için bir veri tabanına aktarıldı. Strain analizi, özel bir yazılım olan EchoPAC 6.1(GE Vingmed; Horten, Norveç) kullanılarak hastaların klinik bilgilerinden habersiz bir klinisyen tarafından çevrimdışı olarak yapıldı. Sol ventrikül üzerindeki gerinim değerlerinin değerlendirilmesi, iki ve dört boşluklu apikal uzun eksen görünümünde 2DSTE uygulanarak yapıldı. Sol ventrikül, her apikal görünümde altı bölüme ayrıldı. Ortalama global longitudinal strain (GLSAvg) değerleri, altı segmental tepe sistolik longitudinal strain değerlerinin ortalamasından türetilmiştir. Çalışmada genellikle miyokard hastalıklarında ilk etkilenen ve subendokardiyal hastalığı gösteren Longitudinal Strain ölçümü tercih edilmiştir.

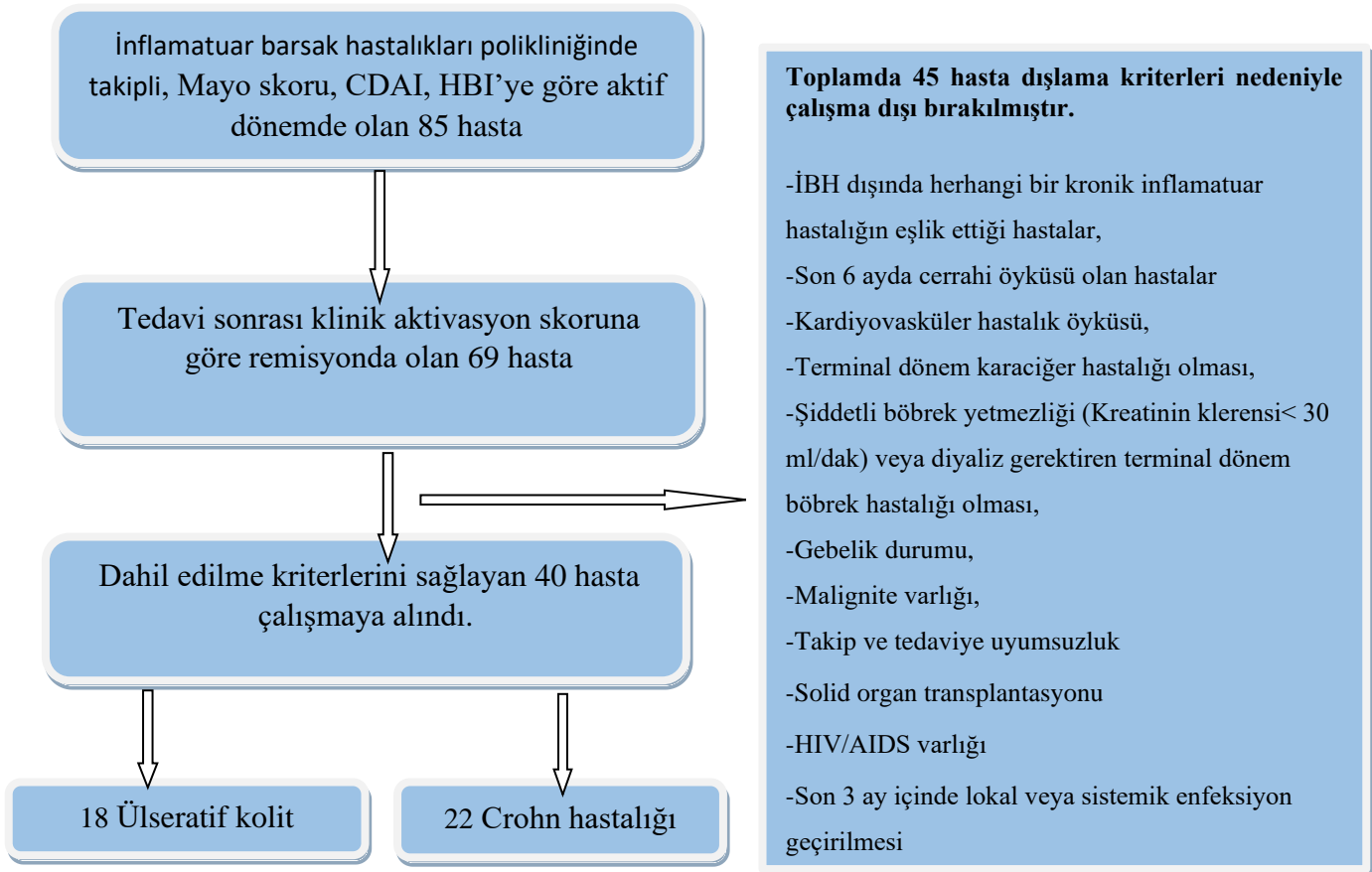
Çalışmaya alınan hastaların 16' sını hedeflenen sürede remisyona girmediğinden, 29 hasta ise dışlama kriterlerine uyduğundan çalışma dışı bırakıldı. Tedavi başlangıcından sonra hedeflenen sürede klinik aktivasyon indekslerine göre remisyona sağlanan ve çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan ÜK (n=18) ve CH (n=22) tanılı hastalara kontrol Strain ekokardiyografi yapıldı (Şekil-5). Aktif ve remisyona dönemlerinde strain ekokardiyografi yapılan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların ortalama global longitudinal strain (GLSAvg) değerleri kayıt altına alındı. Prospektif olarak planlanan çalışmaya katılan bütün hastalardan çalışma hakkında bilgi veren ve rızasının alındığını belgeleyen "Bilgilendirilmiş Olur Formu" imzalatıldı (Ek 1). Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 20.04.2022 tarihli 2022/107 nolu karar ile etik kurul onayı alındı (Ek 2).

Çalışmaya alınan tüm hastaların anamnez bilgileri, yaş, cinsiyet, tutulum tipi, ekstraintestinal tutulum olup olmaması, hastalık yaşı, vücut kitle indeksi, sigara öyküsü, ve takiplerde rutin olarak bakılan sedimentasyon hızı (ESR), C Reaktif Protein (CRP), Lökosit sayısı (WBC), Nötrofil sayısı, Lenfosit sayısı, Trombosit sayısı (PLT), Hematokrit (HCT), Ortalama Trombosit hacmi (MPV), Eritrosit dağılım genişliği (RDW), BUN, Kreatinin, TSH değerleri ve aldıkları tedavi rejimleri kayıt altına alınıp, Longitudinal Strain ölçüm sonuçlarıyla (GLPS_Avg) korelasyon analizi yapıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalarda aktif dönem ve remisyondaki ÜK için Mayo skoru (Tablo-2), CH için ise CDAI (Tablo-3) ve HBI (Tablo-4) hesaplandı. Hastaların aktif

dönem ve remisyon dönemindeki Ortalama Longitudinal Strain (GLS_Avg) ölçümleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Bununla birlikte aktivasyon skorları ile hastaların strain ölçümlerinin korelasyon analizi yapıldı. Ölçümler arası ilişki değerlendirildi. Literatürde yapılan çalışmalara göre longitudinal strain ölçümlerinde cutt-off değer -19,7 olarak kabul edildi [144].

İstatiksel yöntemde; verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro wilk testi ile test edilmiştir. 2 bağımsız grupta sayısal verilerin karşılaştırılmasında Student t ve remisyon ve aktif dönem karşılaştırmalarında ise eşleştirilmiş t test kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS 22 windows versiyonu kullanılmış ve P değerinin 0,05 den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Şekil-5 : Çalışmanın Dizaynı



4.BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların %55'i CH tanılı (n=22), %45'i ÜK tanılı (n=18), %65'i erkek (n=26), %35'i kadın (n=14) idi. Hastaların %22,5'inde (n=9) ekstraintestinal tutulum vardı, %77,5'inde (n=31) ekstraintestinal tutulum yoktu. Tutulum tiplerine göre ÜK ve CH tanılı hastalar ayrı ayrı sınıflandırıldı. Çalışmaya katılan hastaların %37,5'inin (n=15) sigara kullanımı mevcuttu. Aktif hastaların %65'ini (n=26) yeni tanı hastalar oluşturuyordu, %35'i (n=14) 6 ay ve üzeri hastalık yaşına sahip hastalardan oluşuyordu (Tablo-6).

Tablo-6: Çalışmaya dahil edilen hastalara ilişkin tanımlayıcı istatistikler

		n	%
Tanı	Crohn	22	55,0
	Ülseratif kolit	18	45,0
Cinsiyet	Erkek	26	65,0
	Kadın	14	35,0
Ekstraintestinal tutulum	Var	9	22,5
	Yok	31	77,5
TUTULUM TİPİ	Distal kolit (Ülseratif Kolit)	6	15,0
	İleokolonik (Crohn)	8	20,0
	Kolonik (Crohn)	2	5,0
	Ekstansif kolit (Ülseratif Kolit)	8	20,0
	Proktit (Ülseratif Kolit)	4	10,0
	Terminal ileum (Crohn)	12	30,0
SİGARA	Var	15	37,5
	Yok	25	62,5

Tanı süresi	Yeni tanı	26	65,0
	6 ay ve üzeri	14	35,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $35,05 \pm 13,3$ olup, hastalık yaşı 0 ile 11 yıl arasında değişkenlik gösteriyordu, ÜK tanılı hastaların aktif dönemdeki Mayo skoru ortalaması $4,67 \pm 1,46$ idi. Remisyonda bu ortalama $0,56 \pm 0,51$ şeklinde bulundu. CH tanılı hastalarda aktif dönemde CDAI ortalama değeri $237 \pm 92,94$, Harvey-Bradshaw indeksi ortalama değeri $6,5 \pm 3,11$ olarak tespit edildi. Remisyondaki hastalarda ise CDAI ortalama $82,27 \pm 29,12$, HBI ortalaması ise $1,14 \pm 1,08$ idi. (Tablo-7).

Tablo-7: Çalışmaya dahil edilen hastalara ilişkin diğer tanımlayıcı istatistikler

Değişkenler	Tanımlayıcı istatistikler		
	n	Ortalama \pm SS	Medyan (Min-Max)
YAŞ	40	$35,05 \pm 13,3$	33 (18 -72)
Hastalık süresi	40	$1,87 \pm 3,21$	0 (0-11)
Mayo skoru (aktif dönem)	18	$4,67 \pm 1,46$	5 (3 -8)
Mayo skoru (remisyon)	18	$0,56 \pm 0,51$	1 (0 -1)
Harvey bradshaw indeksi (aktif dönem)	22	$6,5 \pm 3,11$	5 (5 -16)
Harvey bradshaw indeksi (remisyon)	22	$1,14 \pm 1,08$	1 (0 -4)
CDAI (aktif dönem)	22	$237 \pm 92,94$	199 (160 -532)
CDAI (remisyon)	22	$82,27 \pm 29,12$	82 (38 -148)
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ	40	$23,8 \pm 5,39$	23 (15,1 -45,7)
LÖKOSİT	40	$9872,5 \pm 3664,73$	9300 (3800 -22100)
NÖTROPİL	40	$6650 \pm 3580,72$	5850 (2000 -20100)
LENFOSİT	40	$2235,25 \pm 869,77$	2090 (800 -4200)
HEMOGLOBİN	40	$12,6 \pm 2,55$	12,8 (7 -17,7)
PLATELET SAYISI	40	$401350 \pm 190432,38$	362500 (187000 -1143000)
MPV	40	$9,59 \pm 0,78$	9,45 (8,2 -11)

RDW	40	15,11 ± 3,15	13,95 (11,7 -24,7)
CRP	40	27,15 ± 48,35	9,5 (0,3 -264)
SEDİMANTASYON	40	31,35 ± 25,25	24 (2 -92)
BUN	40	12,17 ± 4,35	12 (2,8 -21)
KREATİNİN	40	0,64 ± 0,18	0,6 (0,3 -1)
TSH	40	1,37 ± 0,67	1,2 (0,4 -2,9)

CDAI: Crohn Hastalık Aktivasyon İndeksi, CRP: C-reaktif protein, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, MPV: Ortalama eritrosit hacmi, BUN: Kan Üre Azotu, TSH: Tiroit Stimulan Hormon

Total hasta grubunda aktif dönem GLS ortalaması $-17,53 \pm 2,38$, remisyonda ise $-18,06 \pm 2,45$ olarak saptanmıştır. CH grubunda aktif dönemde ortalama $-17,01 \pm 2,54$, remisyonda $-18,16 \pm 2,06$ bulunmuştur. ÜK grubunda aktif dönem ortalama $-17,91 \pm 2,66$, remisyon $-18,24 \pm 2,23$ şeklinde saptanmıştır.

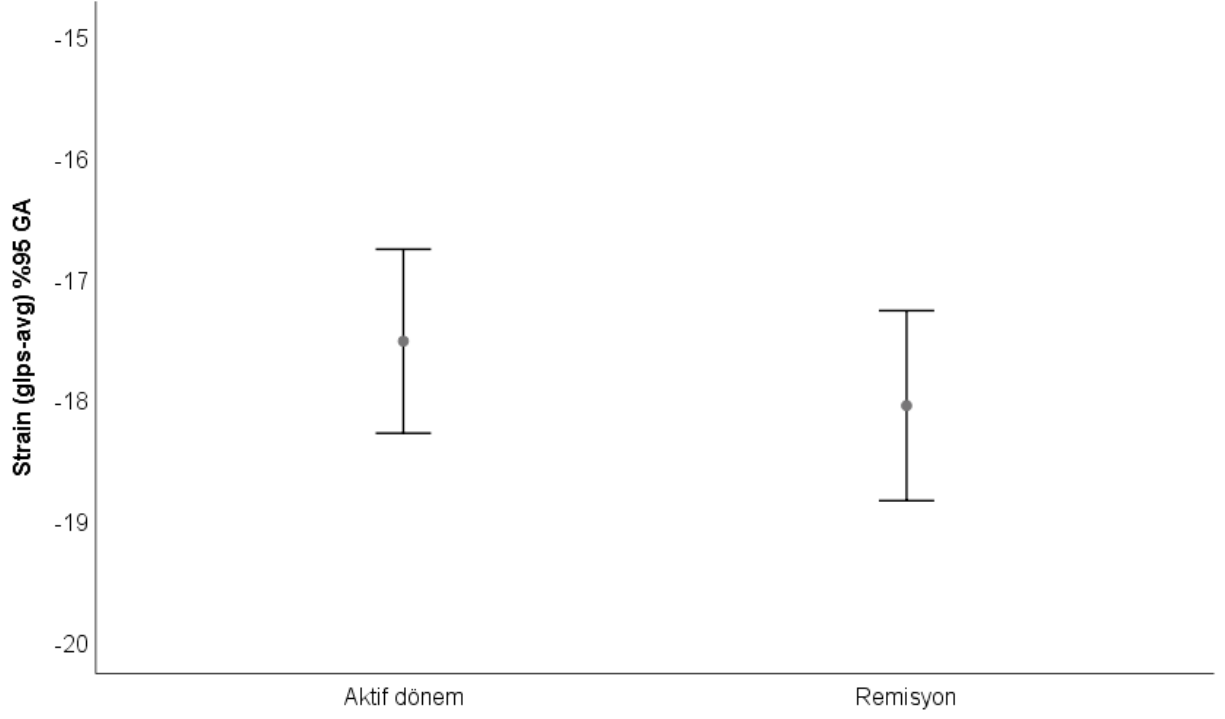
Tüm hastaları içeren karşılaştırma grubunda Aktif dönem ve Remisyon dönemi strain ölçümleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,196$) (Tablo-8) (Grafik-1). ÜK grubunda yapılan değerlendirmede de strain ölçümleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p=0,906$) (Tablo-8) (Grafik-2). CH grubunda yapılan değerlendirme de ise ölçümler arası anlamlı fark oluşmasa da pozitif korelasyon yönünde meyil tespit edildi ($p=0,067$) (Tablo-8) (Grafik-2).

Tablo-8: Strain ölçüm sonucunun aktif ve remisyon dönemleri arasında karşılaştırılması

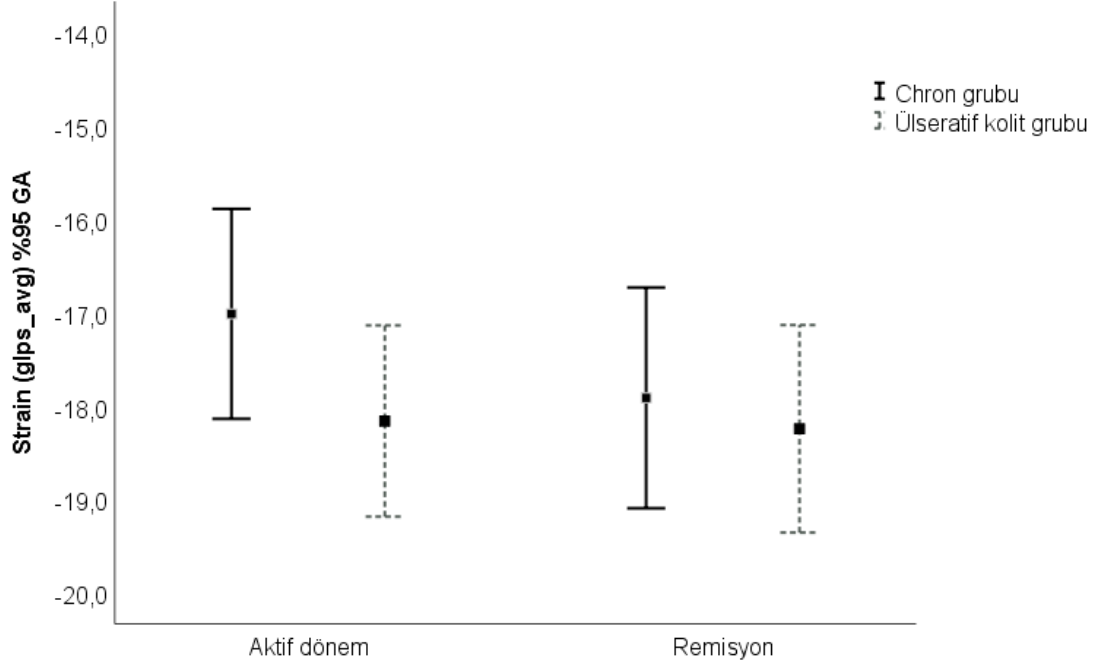
Gruplar	Aktif	Remisyon	P
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Total (n=40)	$-17,53 \pm 2,38$	$-18,06 \pm 2,45$	0,196
Crohn (n=22)	$-17,01 \pm 2,54$	$-18,16 \pm 2,06$	0,067
Ülseratif kolit (n=18)	$-17,91 \pm 2,66$	$-18,24 \pm 2,23$	0,906

*0,05 düzeyinde anlamlı; Eşleştirilmiş t testi.

Grafik-1: Strain ölçüm sonucunun tüm hasta grubunda aktif ve remisyon dönemlerinde karşılaştırılması için Error bar grafiği



Grafik-2: Strain ölçüm sonucunun aktif ve remisyon dönemlerinin hastalık gruplarında karşılaştırılması için Error bar grafiği



Çalışmaya alınan hastaların sınıflandırıldığı diğer veriler tüm hasta grubu, ÜK grubu ve CH grubu olarak ayrı ayrı değerlendirildi (Tablo-9).

Bu değerlendirmede yapılan korelasyon analizine göre; Strain ölçümleri bakımından tüm veride Remisyon ve aktif dönem arasında pozitif yönde orta şiddette anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,479$, $P=0,002$), ayrıca Crohn grubunda Remisyon ve aktif dönem pozitif yönde güçlü bir anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,684$, $P=0,001$). Bu bulguya göre Total grup ve CH grubundaki hastaların iki ölçüm değeri arasında bağlantı olduğu ve yüksek ölçüm değerine sahip hastaların remisyonunda da diğer hastalara göre daha yüksek ölçüm sonuçlarına sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Ülseratif kolit grubunda Remisyon ve aktif dönem ölçümleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($r=0,107$, $P=0,673$).

Aktif ve remisyon dönemi Strain ölçümlerinin diğer değişkenler ile arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde Total hasta grubu, ÜK grubu ve CH grubu ele alındığında yaş, vücut kitle endeksi, Ekstraintestinal tutulum varlığı, WBC, nötrofil, lenfosit, hemogloblin düzeyi, trombosit sayısı, MPV düzeyi, CRP, ESR, BUN, Kreatinin ve TSH düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo-9).

Ülseratif kolit grubunda RDW ile Strain (aktif) ölçümleri arasında negatif yönde orta şiddette anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0,480$, $P=0,044$). Fakat total grupta ve CH grubunda anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo-9).

Her üç grupta da ekstraintestinal tutulum varlığının aktif ve remisyon dönemi Strain ölçümleri ile anlamlı korelasyonu saptanmadı (Tablo-9).

ÜK grubunda Mayo skoru ile aktif ve remisyon dönemi Strain ölçümleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo-9).

CH grubunda CDAI ve HBI ile aktif ve remisyon dönemi Strain ölçümleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (Tablo-9).

Tablo-9: Aktif ve remisyon dönemi Strain ölçümlerinin diğer değişkenler ile arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.

		Total (n=40)		Crohn (n=22)		Ülseratif kolit (n=18)	
		Strain (aktif)	Strain (remisyon)	Strain (aktif)	Strain (remisyon)	Strain (aktif)	Strain (remisyon)
Strain ölçüm sonucu (remisyon)	r	0,479**	1,000	0,684**	1,000	0,107	1,000
	P	0,002		0,001		0,673	
Yaş	r	0,197	0,036	0,303	-0,044	-0,159	0,149
	P	0,224	0,827	0,171	0,847	0,528	0,554
Vücut Kitle İndeksi	r	-0,158	-0,054	0,144	-0,096	-0,438	0,080
	P	0,331	0,742	0,524	0,671	0,069	0,753
Ekstraintestinal tutulum	r	0,035	0,065	-0,129	-0,129	-0,239	0,171
	P	0,831	0,689	0,568	0,568	0,340	0,498

Mayo skoru (aktif dönem)	r	0,201	0,199			0,201	0,199
	P	0,424	0,429			0,424	0,429
Mayo skoru (remisyon)	r	-0,065	0,076			-0,065	0,076
	P	0,799	0,766			0,799	0,766
Harvey bradshaw indeksi (aktif dönem)	r	0,194	0,285	0,194	0,285		
	P	0,388	0,198	0,388	0,198		
Harvey bradshaw indeksi (remisyon)	r	0,061	0,291	0,061	0,291		
	P	0,787	0,188	0,787	0,188		
CDAI (aktif dönem)	r	-0,068	0,206	-0,068	0,206		
	P	0,764	0,359	0,764	0,359		
CDAI (remisyon)	r	0,128	0,166	0,128	0,166		
	P	0,570	0,461	0,570	0,461		
Lökosit	r	-0,132	0,105	-0,159	0,126	-0,290	-0,081
	P	0,418	0,520	0,479	0,576	0,243	0,750
Nötrofil	r	-0,143	0,003	-0,158	0,040	-0,319	-0,263
	P	0,380	0,988	0,483	0,858	0,196	0,291
Lenfosit	r	0,032	0,230	0,239	0,341	-0,348	0,025
	P	0,844	0,153	0,284	0,120	0,158	0,922
Hemoglobin	r	0,301	0,129	0,406	0,101	0,353	0,155
	P	0,059	0,428	0,061	0,653	0,151	0,538
Platelet Sayısı	r	0,015	0,031	-0,079	0,155	0,102	-0,136
	P	0,927	0,848	0,726	0,490	0,687	0,589
MPV	r	-0,065	-0,027	-0,017	-0,077	-0,146	0,068
	P	0,689	0,868	0,941	0,735	0,564	0,788
RDW	r	-0,128	-0,147	-0,057	0,018	-0,480*	-0,440
	P	0,430	0,365	0,801	0,938	0,044	0,068
CRP	r	-0,024	0,006	-0,184	-0,070	-0,052	0,021
	P	0,884	0,972	0,413	0,757	0,838	0,935

Sedimentasyon	r	0,006	-0,079	-0,080	-0,025	0,004	-0,267
	P	0,970	0,629	0,724	0,912	0,989	0,285
BUN	r	0,079	0,170	0,020	-0,147	0,019	0,023
	P	0,628	0,294	0,929	0,513	0,942	0,928
KREATİNİN	r	0,126	0,144	0,242	0,056	0,103	0,300
	P	0,438	0,374	0,278	0,803	0,685	0,227
TSH	r	0,305	0,088	0,420	0,157	0,034	-0,137
	P	0,055	0,588	0,052	0,485	0,893	0,587

r:Spearman rank korelasyon katsayısı, *0.05 düzeyinde anlamlı. CDAI: Crohn Hastalık

Aktivasyon İndeksi, CRP: C-reaktif protein, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, MPV: Ortalama eritrosit hacmi, BUN: Kan Üre Azotu, TSH: Tiroit Stimulan Hormon

Her iki hasta grubunda aktif ve remisyon dönemi Strain ölçümlerinin değişkenler ile arasındaki korelasyonun Student t testi ile değerlendirilmesinde cinsiyet, sigara ve hastalık yaşı değişkenleri kullanıldı.

Cinsiyete göre değerlendirmede aktif dönem strain ölçümlerinde erkekler ve kadınlar arasında anlamlı fark saptanmazken ($p=0,077$), kadınlarda remisyon ölçümleri erkeklere göre anlamlı düşük bulundu ($P=0,006$) (Tablo-10).

Bir diğer değişken olan sigara kullanımının değerlendirilmesinde, aktif dönem strain ölçümlerinde sigara kullanımıyla ilgili anlamlı fark saptanmazken ($p=0,429$), sigara içmeyenlerde remisyon ölçümleri içenlere göre anlamlı düşük bulundu ($P=0,050$) (Tablo-10).

Aktif dönem strain ölçümleriyle hastalık yaşı arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,937$). Remisyon ölçümlerinde de benzer şekilde hastalık yaşıyla strain ölçümü arasında anlamlı fark bulunmadı ($P=0,550$) (Tablo-10).

Tablo-10: Her iki hasta grubunda aktif ve remisyon dönemi Strain ölçümlerinin değişkenler ile arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.

		Strain ölçümleri Aktif dönem	Strain ölçümleri Remisyon
Cinsiyet	n	Ortalama±SS	Ortalama±SS
Erkek	26	-17,04 ± 2,25	-17,3 ± 2,06
Kadın	14	-18,44 ± 2,41	-19,47 ± 2,57
		P=0,077	P=0,006*
SİGARA			
Var	15	-17,14 ± 2,19	-17,09 ± 2,15
Yok	25	-17,76 ± 2,5	-18,65 ± 2,48
		P=0,429	P=0,050*
Tanı süresi			
Yeni tanı	26	-17,51 ± 2,23	-17,75 ± 1,99
6 ay ve üzeri	14	-17,57 ± 2,71	-18,64 ± 3,14
		P=0,937	P=0,278

*0.05 düzeyinde anlamlı, Student t testi.

5. TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), genellikle genç erişkinlik döneminde başlayan, remisyon ve relaps dönemleri ile karakterize yaşam boyu süren kronik immün aracılı hastalıklardır [129]. Patogenezle ilgili hipotezlerde multifaktöriyel mekanizmaların rol oynadığı öne sürülse de her iki inflamatuvar bağırsak hastalığının da patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır [129].

İBH hastalarında en sık artropati ve artrit olmak üzere, metabolik kemik hastalığı, göz tutulumu, cilt tutulumu, hepatik, pankreatik ve biliyer tutulumlar, nörolojik, ürogenital, pulmoner tutulumlar, koagülopati ve kardiyak tutulum gibi çok sayıda ekstraintestinal manifestasyonlar bildirilmiştir [129]. Kardiyak tutulum İBH'de nadir görülmekte olup patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak subklinik sistolik bozukluğun gelişimini açıklığa kavuşturmak için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Bunlardan bir tanesi olan İBH'deki kronik inflamasyon, endotel disfonksiyonundan plak rüptürü ve tromboza kadar aterosklerozun tüm evrelerinde rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, miyokard disfonksiyonu ve buna bağlı olarak gelişebilecek kalp yetmezliğinin patogenezinde kronik inflamatuvar hastalıkların rolü olabileceğini düşündürmüştür. Yapılan çalışmalara bağlı olarak en çok kabul gören hipotez kronik inflamasyona bağlı dolaşımdaki TNF alfa, IL-6 ve IL-1 beta ve benzer etkilere sahip sitokinlerin miyokard dokusunda harabiyete yol açması şeklindedir [130-132]. Kjeldsen J ve ark. yaptığı çalışmada, kalıcı inflamasyona kronik maruz kalmanın, lipid metabolizmasında değişikliklere yol açtığı belirtilmektedir. Yine bu çalışmada, çeşitli organlarda, kardiyak hücre dışı matris proteinlerinde ve endokardiyal liflerde kronik inflamasyon ortamına yanıt olarak kolajen birikiminin de olabildiği vurgulanmıştır [125].

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal olan hastalarda longitudinal strain ölçümleri erken dönemde miyokardın sistolik fonksiyonunda subklinik bir bozulma olduğunu göstermektedir. Longitudinal deformasyon genellikle miyokardın hastalıklarında ilk etkilenen ve subendokardiyal hastalığı düşündüren bulgudur. Söz konusu ölçümlerin miyokard disfonksiyonunu erken dönemde saptayabileceği ve hastalarda gelişebilecek kalp yetmezliğinin erken dönemde ön görülebileceği düşünülmektedir [127,128]. Yingchoncharoen ve ark. strain parametrelerinin normal aralıklarını belirlemek için yaptıkları metaanalizde, toplam 2597 sağlıklı kişiden oluşan

24 çalışma analiz edilmiş olup; global longitudinal strain (GLS) ölçüm düzeyi (-15.9)- (-22.1) (ort: -19.7) olarak bulunmuştur. Bu metaanalize göre sayı değeri -19.7'den daha büyük ölçümler bozulmuş miyokardiyal strain olarak değerlendirilebilir [144]. Bizim çalışmamızda da İBH hastalarında elde edilen ortalama strain ölçüm değerlerine göre longitudinal strain ölçümlerinin bozulduğu tespit edilmiş olup literatürle uyumludur. Kivrak ve ark. tarafından yapılan, bir çalışmada, CH grubuyla kontrol grubu karşılaştırılmış, konvansiyonel ekokardiyografi sonuçları benzer olmasına rağmen Longitudinal strain ölçümleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur [134]. ÜK hastalarının dahil edildiği diğer bir strain çalışmasında ise ÜK grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre strain ölçümlerinde anlamlı düzeyde bozulma olduğu tespit edilmiştir [143]. Ancak her iki çalışmada da hastalar aktif ve remisyon dönemi olarak ayrılmadan sağlıklı grupla karşılaştırılmıştır. Sari ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada aktif dönem, remisyon ve kontrol grubu hastaları çalışmaya alınmış olup İBH hasta grubuyla kontrol grubu arasında hem longitudinal hem sirküferensiyel ölçümlerde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Fakat farklı hastalardan oluşan aktif dönem ve remisyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır [133]. Bu çalışmaya benzer metodolojide pediatrik İBH hastalarında Hensel ve ark. tarafından yapılan çalışmada da hasta grupları, farklı hastalardan oluşan, aktif dönem, remisyon ve sağlıklı kontrol grubu olarak belirlenmiş ve erişkin hasta gruplarında yapılan çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir [133,142].

Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak klinik aktivasyon skorlarına CH grubunda Harvey-Bradshaw indeksi de eklenmiştir. Çalışma metodunda en temel farklılık olarak aktif dönem ve remisyonunda olan farklı hasta grupları yerine, aynı hasta grubu hem aktif dönemde hem de remisyonuna girdikten sonra incelenmiştir. Bizim çalışmamızda da aktif dönem ve remisyon dönemi arasında hem ÜK (p=0,906) hem de CH (p=0,067) grubunda GLS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte CH grubunda pozitif korelasyon yönünde meyil olduğu tespit edildi. Bu sonucun hasta sayısının kısıtlı olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızdaki temel amaçlardan biri de hastalık aktivasyonu ile strain ölçümleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktı. Literatürde yapılan çalışmalarda, ÜK hastalarında Mayo skoru ile strain ölçümleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır [133]. Ancak bunun aksine farklı bir çalışmada ÜK hastalarında Mayo skoruyla strain ekokardiyografideki miyokardiyal bozulma arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [143]. CH'de ise Kivrak ve ark. tarafından yapılan çalışmada CDAI skoruyla strain ekokardiyografideki miyokardiyal bozulma arasındaki ilişki incelenmiş ve pozitif korelasyon saptanmıştır [134]. Harvey-Bradshaw indeksiyle strain ekokardiyografi korelasyonunu inceleyen literatürde başka herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ise hesaplanan klinik aktivite skorlarından ÜK'da Mayo skoru, CH'da CDAI ve Harvey-Bradshaw indeksine göre strain ölçümleriyle korelasyon analizleri yapıldı. Her üç indekste de strain ölçümleriyle herhangi bir korelasyon saptanmadı.

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen dağılım göstermesine rağmen genel olarak başlangıç yaşı 15-30 yaş civarındadır. Hastalık başlangıcının yaşa göre dağılımı bimodal dağılım gösterir. Buna göre en fazla yığılım adolesan ve genç erişkinlerde olup, ikinci pik 55-65 yaşları arasındadır [152]. Ülkemizdeki yaş dağılımını incelemek amacıyla yapılan çok merkezli, epidemiyolojik bir çalışmada da İBH için tanı yaşlarının daha çok 20-39 ve 40-49 yaşları arasında olduğu saptanmıştır [78]. Bizim çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması $35,05 \pm 13,3$ şeklinde saptanmıştır. Hasta yaşının aktif dönem ve remisyonda ölçülen strain GLPS_Avg değerleriyle herhangi bir korelasyonu saptanmamıştır. Daha önce İBH ve crohn gruplarının strain ile incelendiği benzer iki çalışmada da hasta yaşıyla strain ölçümleri arasında korelasyon bulunmamıştır [133,134].

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %65'i erkek (n=26), %35'i kadındı (n=14). Çalışmada strain ölçümlerinin cinsiyete göre değerlendirmesinde aktif dönem strain ölçümlerinde erkekler ve kadınlar arasında anlamlı fark saptanmazken ($p=0,077$), kadınlarda remisyon ölçümleri erkeklere göre anlamlı düşük bulundu ($P=0,006$). Remisyonda ölçülen strain değerlerinde erkeklere göre anlamlı düşüş görülmesi remisyona giren İBH tanılı kadınlarda miyokard doku deformasyonunda düzelme

eğilimi olduğunu düşündürmüştür. Literatürde 147 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmada miyokardiyal strain bozukluğunun yaşla beraber arttığı, fakat erkek ve kadın cinsiyet arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır [136]. İBH hastalarının strain ile incelendiği benzer çalışmada cinsiyet ile ölçümler arasında anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir [133].

Çalışmamızda ÜK grubunda tutulum yerlerine göre Proktit %33, Distal kolit %22, Ekstantif Kolit %44 şeklinde dağılım mevcuttu. Çalışmaya alınma kriterlerinin klinik aktivasyon skorlarıyla belirlenmesinden dolayı, daha şiddetli kliniğe sahip olan Ekstansif Kolit grubunun çoğunlukta olması bununla açıklanabilir. CH'da tutulum oranları %54,5 terminal ileum, %9,1 kolonik, %36,3 ileokolonik tutulum şeklinde olup literatürle uyumluydu.

Çalışmaya dahil edilen tüm gruplarda hastaların %22,5'inde ekstraintestinal bulgu mevcuttu. Ekstraintestinal tutulum varlığı ile strain ölçümleri arasında korelasyon saptanmadı. Benzer çalışmalara bakıldığında literatürde İBH'da ekstraintestinal tutulum ve strain ölçümlerinin korelasyonunu analiz eden herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Sigaranın içeriğinde otonom sinir sistemi aktivasyonu, kan basıncı artışı, oksidatif stres, inflamasyon ve endotel disfonksiyonu gibi farklı mekanizmalarla miyokardiyal hasara neden olabilen 200'den fazla toksik madde bulunmaktadır. Bu maddelere bağlı olarak meydana gelen miyokard hücrelerinde mitokondriyal şişme ve fosforilasyon artışı gibi mekanizmalarla DNA hasarı meydana gelebilir [141]. Sigara kullanımının miyokardiyal strain üzerine etkilerini araştırmak üzere Bostan ve ark. tarafından sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada, sigara kullananlarda miyokardiyal strain ölçümlerinin kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde bozulma gösterdiği saptanmıştır [141]. Bizim çalışmamızda hastaların %37,5'i sigara kullanıyordu. Hastalığın aktif döneminde yapılan strain ölçümlerinde sigara kullananlar ve kullanmayanlar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,429$). Ancak remisyon döneminde sigara içmeyenlerde strain ölçümleri içenlere göre anlamlı düşük bulundu ($P=0,050$). İBH hastalarında daha önce yapılan benzer çalışmalarda sigara kullanımı ile strain ölçümleri arasında korelasyon analizi tespit edilememiştir. Bu bilgilere göre sigara

kullanımının İBH tanısından bağımsız miyokardiyal dokuda deformasyon yapabileceği düşünülebilir.

Çalışmaya alınan hastalar hastalık yaşı yönünden 2 grupta incelendi. Yeni tanı grubu total grubun %65'ini, 6 aydan eski tanı grubu %35'ini oluşturuyordu. Çalışmamızda strain ölçümleri ve hastalık yaşı arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Literatürde strain ölçümüyle İBH hastalık yaşı korelasyonunu karşılaştıran çalışma bulunmamıştır.

Total hasta grubu ele alındığında ortalama VKİ $23,8 \pm 5,39$ şeklindeydi. Literatürde VKİ düşük olan hastalarda özellikle ÜK hastalık aktivitesinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [145]. Fakat strain ölçümleriyle VKİ ilişkisini gösteren çalışmalar mevcut değildir. Bizim çalışmamızda VKİ ve strain ölçüm sonuçlarıyla yaptığımız analizde herhangi bir korelasyon tespit edilememiştir.

İnflamasyon belirteçleri ve laboratuvar parametrelerinin strain ölçümleriyle korelasyon analizi yapıldığında; Lökosit, nötrofil ve lenfosit sayısı, hemoglobin düzeyi, trombosit sayısı, MPV düzeyi, CRP, ESR, kreatinin ve TSH düzeyleri ile strain ölçümleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Yapılan benzer çalışmalarda nötrofil/lenfosit oranıyla longitudinal strain arasında zayıf korelasyon, trombosit sayısı ile longitudinal strain arasında negatif korelasyon saptanmış olup, diğer inflamatuvar belirteçlerle yapılan analizlerde anlamlı korelasyon bulunmamıştır [133]. CH hastalarının dahil edildiği başka bir çalışmada ise trombosit sayısı ile miyokardiyal strain arasında zayıf korelasyon saptanmış, inflamasyonu gösteren diğer laboratuvar parametreleriyle anlamlı korelasyon saptanmamıştır [134].

Çalışmada incelenen bir diğer laboratuvar parametresi RDW ile strain ölçümleri arasında total grupta ve CH grubunda anlamlı korelasyon saptanmazken, Ülseratif kolit grubunda aktif dönem strain ölçümleriyle negatif yönde orta şiddette anlamlı korelasyon saptanırken ($r=-0,480$, $P=0,044$), remisyon döneminde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Eroglu ve ark. tarafından kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmada da, bizim çalışmamızda bulunan sonuca benzer şekilde RDW düzeyiyle Longitudinal strain ölçümleri arasında negatif korelasyona rastlanmıştır [150]. Fang ve

ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, bizim çalışmamızdan farklı olarak RDW düzeyiyle Longitudinal strain ölçümleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur [149].

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar vardı. Bunlardan ilki hasta sayısının yetersizliği nedeniyle strain ölçümlerinin diğer parametrelerle korelasyon analizi yapılırken ÜK ve CH için ayırımın yapılamayıp tüm İBH hastaları arasında analiz edilmesidir. Bir diğer kısıtlılık ise her ne kadar strain ölçümleri yüksek oranda tekrarlanabilir ve gözlemciler arası değişkenlikten en az düzeyde etkilenir gibi görünse de, strain görüntüleri tek bir deneyimli kardiyolog tarafından analiz edildiğinden bu değişkenlik bu çalışmada test edilememiştir. Bunun dışında sigara kullanan hastaların tedavinin devamında sigarayı kesip kesmediklerinin bilinmemesi çalışmanın diğer kısıtlılıklarındandır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- İBH hastalarında meydana gelen inflamasyona sekonder endotel disfonksiyonu ve buna bağlı olarak miyokardiyal deformasyon meydana gelebilmektedir. Fakat bu çalışma sonucunda hastalarda meydana gelen miyokard deformasyonu ve endotel disfonksiyonunun hastalık aktivitesiyle ilişkili olmadığı düşünülmüştür.
- 2- Bu çalışma, klinisyenlerin kardiyak tutulum belirtileri konusunda daha dikkatli olmalarını sağlayabilir ve kardiyak bozulmadan şüpheleniliyorsa, hastaların daha ileri ekokardiyografi prosedürleri için sevk edilmesini teşvik edebilir. Benzer klinik prezentasyona sahip olan ÜK ve CH hastalarında kardiyak riskler hastalık aktivasyonundan bağımsız olarak farklılık gösterebileceğinden tanı alan her hasta belirli aralıklarla kardiyak değerlendirme için yönlendirilmelidir.
- 3- Çalışma sonucuna göre kadınlarda remisyonunda ölçülen strain değerlerinde erkeklere göre anlamlı düşüş görülmesi, remisyon sağlanan İBH tanılı kadınlarda miyokard doku deformasyonunda düzelleme eğilimi olduğunu düşündürmüştür.
- 4- Elde edilen bulgulara göre sigara kullanan İBH hastalarında kardiyak risklerin arttığı saptanmıştır. Bu çalışma klinisyenlerin sigara kullanımını konusunda hastaları detaylı bilgilendirmesi ve sigaranın bırakılması konusunda teşvik etmesini sağlayabilir. Sigara kullanımını İBH'den bağımsız olarak da kardiyak riskleri artırdığından, sigara kullanımı ve İBH hastalarında miyokardiyal strain bozulması arasındaki ilişkiyi saptayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Franck C, Parc R, Gendre JP. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*2002;**8**:244.
2. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*2011;**140**:1785.
3. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, A.Ghali W, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*2012;**142**:46; quiz e30.
4. Ng SC, Tang W, Ching JY, MayWong, MoChow C, A.J.Hui, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology*2013;**145**:158.
5. Thia, K. T., Loftus Jr, E. V., Sandborn, W. J., Yang, S. K. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008;**103**:3167.
6. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, H. Duerr R, P. McGovern D, Ken Y. Hui et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*2012;**491**:119.
7. Bergeron V, Grondin V, Rajca S, Maubert MA, Pigneur B, Thomas G, et al. Current smoking differentially affects blood mononuclear cells from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: relevance to its adverse role in the disease. *Inflamm Bowel Dis*2012;**18**:1101.
8. Main J, McKenzie H, Yeaman GR, Kerr MA, Robson D, Pennington CR, Parratt D. Antibody to *Saccharomyces cerevisiae* (bakers' yeast) in Crohn's disease. *BMJ*1988;**297**:1105.
9. Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*2012;**18**:1340.

- 10.** Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, Pierik M, Joossens S, Dotan N, et al. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut*2007;**56**:1394.
- 11.** Israeli E, Grotto I, Gilburd B, Balicer RD, Goldin E, Wiik A, Shoenfeld Y. Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease. *Gut*2005;**54**:1232.
- 12.** Lichtenstein GR, Targan SR, Dubinsky MC, Rotter JI, Barken DM, Princen F, et al. Combination of genetic and quantitative serological immune markers are associated with complicated Crohn's disease behavior. *Inflamm Bowel Dis*2011;**17**:2488.
- 13.** Dubinsky MC, Lin YC, Dutridge D, Picornell Y, Landers CJ, Farrior S, et al. Serum immune responses predict rapid disease progression among children with Crohn's disease: immune responses predict disease progression. *Am J Gastroenterol*2006;**101**:360.
- 14.** Desir B, Amre DK, Lu SE, Strickland PO, Dubinsky M, Fisher R, Seidman EG. Utility of serum antibodies in determining clinical course in pediatric Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*2004;**2**:139.
- 15.** Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*2011;**474**:307.
- 16.** Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut*2011;**60**:1739.
- 17.** Ahmad T, Marshall SE, Jewell D. Genetics of inflammatory bowel disease: the role of the HLA complex. *World J Gastroenterol*2006;**12**:3628.
- 18.** Satsangi J, Welsh KI, Bunce M, Julier C, Farrant JM, Bell JI, Jewell DP. Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Lancet*1996;**347**:1212.
- 19.** Stokkers PC, Reitsma PH, Tytgat GN, van Deventer SJ. HLA-DR and -DQ phenotypes in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Gut*1999;**45**:395.
- 20.** Orchard TR, Thiyagaraja S, Welsh KI, Wordsworth BP, Hill Gaston JS, Jewell DP. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*2000;**118**:274.
- 21.** Weizman A, Huang B, Berel D, Targan SR, Dubinsky M, Fleshner P, et al. Clinical, serologic, and genetic factors associated with pyoderma gangrenosum and erythema nodosum in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*2014;**20**:525.

- 22.** Rudwaleit M and Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 2006;20(3), 451–471.
- 23.** Sokol H, Conway KL, Zhang M, Choi M, Morin B, Cao Z, et al. Card9 mediates intestinal epithelial cell restitution, T-helper 17 responses, and control of bacterial infection in mice. *Gastroenterology*2013;**145**:591.
- 24.** Weng X, Liu L, Barcellos LF, Allison JE, Herrinton LJ. Clustering of inflammatory bowel disease with immune mediated diseases among members of a northern california-managed care organization. *Am J Gastroenterol*2007;**102**:1429.
- 25.** Cohen R, Robinson D Jr, Paramore C, Fraeman K, Renahan K, Bala M. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001-2002. *Inflamm Bowel Dis*2008;**14**:738.
- 26.** Janse M, Lamberts LE, Franke L, Raychaudhuri S, Ellinghaus E, Boberg KM et al. Three ulcerative colitis susceptibility loci are associated with primary sclerosing cholangitis and indicate a role for IL2, REL, and CARD9. *Hepatology*2011;**53**:1977.
- 27.** Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*2009;**361**:2066.
- 28.** Turner JR. Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application. *Am J Pathol*2006;**169**:1901.
- 29.** Hedin CR, Stagg AJ, Whelan K, Lindsay JO. Family studies in Crohn's disease: new horizons in understanding disease pathogenesis, risk and prevention. *Gut*2012;**61**:311.
- 30.** D'Inca R, Annese V, di Leo V, Latiano A, Quaino V, Abazia C, Vettorato MG, Sturniolo GC. Increased intestinal permeability and NOD2 variants in familial and sporadic Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*2006;**23**:1455.
- 31.** Muise AM, Walters TD, Glowacka WK, Griffiths AM, Ngan BY, Lan H, et al. Polymorphisms in E-cadherin (CDH1) result in a mis-localised cytoplasmic protein that is associated with Crohn's disease. *Gut*2009;**58**:1121.
- 32.** Scharl M, Paul G, Weber A, Jung BC, Docherty MJ, Hausmann M, et al. Protection of epithelial barrier function by the Crohn's disease associated gene protein tyrosine phosphatase n2. *Gastroenterology*2009;**137**:2030.
- 33.** Glover LE, Bowers BE, Saeedi B, Ehrentraut SF, Campbell EL, Bayless AJ, et al. Control of creatine metabolism by HIF is an endogenous mechanism of barrier regulation in colitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*2013;**110**:19820.

- 34.** Mastrogiannaki M, Matak P, Keith B, Simon MC, Vaultont S, Peyssonnaud C. HIF-2alpha, but not HIF-1alpha, promotes iron absorption in mice. *J Clin Invest*2009;**119**:1159.
- 35.** Ananthkrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*2012;**142**:482.
- 36.** Ananthkrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, Cai T, Cheng SC, Savova G, et al. Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*2013;**19**:1921.
- 37.** Jorgensen SP, Agnholt J, Glerup H, Villadsen GE, Hvas CL, Bartels LE, et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease – a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*2010;**32**:377.
- 38.** Liu W, Chen Y, Golan MA, Annunziata ML, Du J, Dougherty U, et al. Intestinal epithelial vitamin D receptor signaling inhibits experimental colitis. *J Clin Invest*2013;**123**:3983.
- 39.** Geremia A, Biancheri P, Allan P, Corazza GR, Di Sabatino A. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*2014;**13**:3.
- 40.** Strugala V, Dettmar PW, Pearson JP. Thickness and continuity of the adherent colonic mucus barrier in active and quiescent ulcerative colitis and Crohn's disease. *Int J Clin Pract*2008;**62**:762.
- 41.** Fyderek K, Strus M, Kowalska-Duplaga K, Gosiewski T, Wedrychowicz A, Jedynek-Wasowicz U, et al. Mucosal bacterial microflora and mucus layer thickness in adolescents with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*2009;**15**:5287.
- 42.** Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature*2011;**474**:298.
- 43.** Based on Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature* 2011;**474**:298–306.
- 44.** Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, Kalloo AN, Shanahan F, Wang TC, et al. eds. *Yamada's textbook of gastroenterology*. John Wiley & Sons, 2015. s:1370
- 45.** Zhu H, Li YR. Oxidative stress and redox signaling mechanisms of inflammatory bowel disease: updated experimental and clinical evidence. *Exp Biol Med (Maywood)*2012;**237**:474.

- 46.** Fujino S, Andoh A, Bamba S, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut*2003;**52**:65.
- 47.** Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology*2005;**129**:550.
- 48.** Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest*2004;**113**:1490.
- 49.** Turnbaugh PJ, Quince C, Faith JJ, McHardy AC, Yatsunenkov T, Niazi F, et al. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proc Natl Acad Sci U S A*2010;**107**:7503.
- 50.** Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*2011;**334**:105.
- 51.** Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*2010;**105**:2687.
- 52.** Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*2007;**104**:13780.
- 53.** Meconi S, Vercellone A, Levillain F, Payré B, Al Saati T, Capilla F, et al. Adherent-invasive *Escherichia coli* isolated from Crohn's disease patients induce granulomas in vitro. *Cell Microbiol*2007;**9**:1252.
- 54.** Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*2004;**127**:412.
- 55.** Glasser AL, Boudeau J, Barnich N, Perruchot MH, Colombel JF, Darfeuille-Michaud A. Adherent invasive *Escherichia coli* strains from patients with Crohn's disease survive and replicate within macrophages without inducing host cell death. *Infect Immun*2001;**69**:5529.
- 56.** Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*2008;**105**:16731.

- 57.** Miquel S, Martin R, Rossi O, Bermúdez-Humarán LG, Chatel JM, Sokol H, et al. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Curr Opin Microbiol*2013;**16**:255.
- 58.** Martin R, Chain F, Miquel S, Lu J, Gratadoux JJ, Sokol H, et al. The commensal bacterium Faecalibacterium prausnitzii is protective in DNBS-induced chronic moderate and severe colitis models. *Inflamm Bowel Dis*2014;**20**:417.
- 59.** Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*2014;**15**:382.
- 60.** Conway KL, Goel G, Sokol H, Manocha M, Mizoguchi E, Terhorst C, et al. p40phox expression regulates neutrophil recruitment and function during the resolution phase of intestinal inflammation. *J Immunol*2012;**189**:3631.
- 61.** Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, Kalloo AN, Shanahan F, Wang TC, et al., eds. *Yamada's textbook of gastroenterology*. John Wiley & Sons, 2015. s:1365
- 62.** Ott SJ, Kuhbacher T, Musfeldt M, Rosenstiel P, Hellmig S, Rehman A, et al. Fungi and inflammatory bowel diseases: alterations of composition and diversity. *Scand J Gastroenterol*2008;**43**:831.
- 63.** Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis*2004;**10**:848.
- 64.** van der Heide F, Dijkstra A, Weersma RK, Albersnagel FA, van der Logt EMJ, Faber KN, et al. Effects of active and passive smoking on disease course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*2009;**15**:1199.
- 65.** Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*2012;**107**:1399.
- 66.** IBD in EPIC Study Investigators, Tjonneland A, Overvad K, Bergmann MM, Nagel G, Linseisen J, et al. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut*2009;**58**:1606.
- 67.** de Silva PS, Olsen A, Christensen J, Schmidt EB, Overvaad K, Tjonneland A, Hart AR. An association between dietary arachidonic acid, measured in adipose tissue, and ulcerative colitis. *Gastroenterology*2010;**139**:1912.

- 68.** Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*2013;**145**:970.
- 69.** Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol*2007;**102**:2016.
- 70.** Ananthakrishnan AN, Khalili H, Pan A, Higuchi LM, de Silva P, Richter JM, et al. Association between depressive symptoms and incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis: results from the Nurses' Health Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*2013;**11**:57.
- 71.** Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med*2012;**156**:350.
- 72.** 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;**62**:1153.
- 73.** 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;**143**:1199.
- 74.** Ananthakrishnan AN, Issa M, Binion DG. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am*2010;**94**:135.
- 75.** Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with Clostridium difficile in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*2008;**57**:205.
- 76.** Ananthakrishnan AN, Oxford EC, Nguyen DD, Sauk J, Yajnik V, Xavier RJ. Genetic risk factors for Clostridium difficile infection in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*2013;**38**:522.
- 77.** Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Stern J, Lucas M, Autschbach F, Herfarth C, Heuschen G. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology*2001; 120(4), 841–847.
- 78.** Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *Journal of clinical gastroenterology*, 2009, 43: 51-57.

- 79.** Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol*1996;31:260.
- 80.** Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1564.
- 81.** Rao SS, Read NW, Davison PA, Bannister JJ, Holdsworth CD. Anorectal sensitivity and responses to rectal distention in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*1987;93:1270.
- 82.** Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci*1993;38:1137.
- 83.** Monsen U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *American Journal of Gastroenterology*1990; 85:6.
- 84.** Ananthakrishnan AN, Xavier RJ and Podolsky DK. *Inflammatory bowel diseases: a clinician's guide*. John Wiley & Sons, 2017. s:19-20
- 85.** Molodecky NA, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG, Alberta Inflammatory Bowel Disease Consortium. Challenges associated with identifying the environmental determinants of the inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*2011;**17**:1792.
- 86.** Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, Gendre JP. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*2002; 8(4), 244–250.
- 87.** Lazarev M, Huang C, Bitton A, Cho JH, Duerr RH, McGovern DP, et al. Relationship between proximal Crohn's disease location and disease behavior and surgery: a cross-sectional study of the IBD Genetics Consortium. *American Journal of Gastroenterology*2013; 108(1), 106–112. 3
- 88.** Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*2011; 140(6), 1785–1794.
- 89.** Ananthakrishnan AN, Xavier RJ, and Podolsky DK. *Inflammatory bowel diseases: a clinician's guide*. John Wiley & Sons, 2017. s:36
- 90.** Ananthakrishnan AN, Gainer VS, Perez RG, Cai T, Cheng SC, Savova G, et al. Psychiatric co-morbidity is associated with increased risk of surgery in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*2013; 37(4), 445–454. 14

- 91.** 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; 57(10), 1386–1392.
- 92.** Vermeire S, Van Assche G, and Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*2006; 55(3), 426–431.
- 93.** Truelove SC and Witts LJ Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *British Medical Journal*1954; ii(4884), 375–378.
- 94.** Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Safroneeva E, Romero Y, Armstrong D, et al. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflammatory Bowel Diseases*2013; 19(2), 332–341.
- 95.** Lasson A, Simren M, Stotzer PO, Isaksson S, Ohman L, Strid H. Fecal calprotectin levels predict the clinical course in patients with new onset of ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*2013; 19(3), 576–581.
- 96.** De Vos M, Dewit O, D'Haens G, Baert F, Fontaine F, Vermeire S, et al. Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naive patients with ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & Colitis*2012; 6(5), 557–562.
- 97.** Travis S, Satsangi J, and Lemann M. Predicting the need for colectomy in severe ulcerative colitis: a critical appraisal of clinical parameters and currently available biomarkers. *Gut*2011; 60(1), 3–9.
- 98.** Vermeire S, Van Assche G, and Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*2006; 55(3), 426–431.
- 99.** Vermeire S, Van Assche G, and Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*2005; 2(12), 580–586
- 100.** Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, Motoya S, Ito H, Sato N, et al. C-reactive protein is an indicator of serum infliximab level in predicting loss of response in patients with Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology*2014; 49(2), 254–262.
- 101.** Ananthkrishnan AN, Xavier RJ, and Podolsky DK. *Inflammatory bowel diseases: a clinician's guide*. John Wiley & Sons, 2017. s:24
- 102.** Triester SL, Leighton JA, Leontiadis G, Gurudu SR, Fleischer DE, Hara AK, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic

modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *American Journal of Gastroenterology*2006; 101(5), 954–964.

103. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*1991; 26(12), 1247–1256.

104. Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, Aadland E, Sauar J, Lygren I, Schulz T, Stray N, Fausa O. Clinical course during the 1st year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. Results of a large, prospective population-based study in southeastern Norway, 1990–93. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*1997; 32(10), 1005–1012

105. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*2009; 44(4), 431–440.

106. Turner D, Mack DR, Hyams J, LeLeiko N, Otley A, Markowitz J, et al. C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) or both? A systematic evaluation in pediatric ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & Colitis*2011; 5(5), 423–429.

107. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*2001; 49(6), 777–782.

108. Schwartz DA, Loftus EV, Jr Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*2002; 122(4), 875–880

109. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Loftus Jr EV. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970–2004). *American Journal of Gastroenterology*2012; 107(11), 1693–1701.

110. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, and Kern Jr F. Development of a Crohn's disease activity index. *National Cooperative Crohn's Disease Study*1976.

111. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*2002;**122**:512.

112. Schroeder KW, Tremaine WJ, and Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*, 1987, 317: 1625-1629.

- 113.** Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F, Venturi A, Campieri M. Treatment of mild to moderate ulcerative colitis and pouchitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2002. 16: s:13-19.
- 114.** Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*, 1997, 40: 775-781.
- 115.** Kornbluth A, Sachar DB. Practice Parameters Committee of the American College of G. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American college of gastroenterology, practice parameters committee. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105: 501-523.
- 116.** Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2011, 17: 3204.
- 117.** Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacological Reports*, 2011, 63: 629-642.
- 118.** Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*, 2013, 369: 699-710.
- 119.** Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *Journal of Crohn's and Colitis* 2020; 14(1), 4-22.
- 120.** Iizuka B, Yamagishi N, Honma N, Hayashi N. Cardio vascular disease associated with ulcerative colitis. *Nihon Rinsho* 1999; 57: 2540–2545.
- 121.** Vayre F, Vayre-Oundjian L, Monsuez JJ. Pericarditis associated with longstanding mesalazine administration in a patient. *Int J Cardiol* 1999; 68: 243–245.
- 122.** Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2014; 146: 835-848.e6.
- 123.** Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010; 375: 657–663.
- 124.** Owyang C, Miller LJ, Lie JT, Fleming CR. Takayasu's arteritis in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979; 76: 825–828.

- 125.** Kjeldsen J, Rasmussen M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Kronborg O, Junker P. Collagen metabolites in the peripheral and splanchnic circulation of patients with Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1193–1197.
- 126.** Waśko-Czopnik D, Paradowski L. The influence of deficiencies of essential trace elements and vitamins on the course of Crohn's disease. *Adv Clin Exp Med* 2012;21(1):5-11.
- 127.** Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation* 116 (2007) 2597-2609.
- 128.** Edvardsen T, Haugaa KH. Strain Echocardiography: From Variability to Predictability. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):35-7
- 129.** Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. ECCO Guidelines, The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2016, 10.3: 239-254.
- 130.** Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, et al. Framingham Heart Study. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107:1486–1491.
- 131.** Edelmann F, Holzendorf V, Wachter R, Nolte K, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, et al. Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:214–223. doi: 10.1002/ejhf.203.
- 132.** Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ Res*. 2015;116:1254–1268. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302317.
- 133.** Sari C, Sari SO, Karaduman BD, Koseoglu H, Simsek EC . "Assessment of left ventricular contractile functions in inflammatory bowel disease according to disease activity." *Journal of Digestive Diseases* 21.11 (2020): 629-638.
- 134.** Kivrak T, Sunbul M, Cincin A, Kani T, Durmus E, Banzragch M, et al. "Two-dimensional speckle tracking echocardiography is useful in early detection of left ventricular impairment in patients with Crohn's disease." *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci* 20 (2016): 3249-3254.
- 135.** 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.

- 136.** Stefani LD, Trivedi SJ, Ferkh A, Altman M, Thomas L. "Changes in left atrial phasic strain and mechanical dispersion: effects of age and gender." *Echocardiography* 38.3 (2021): 417-426.
- 137.** Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV Jr. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010; 139: 1147-55.
- 138.** Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 21.8 (2015): 1982-1992.
- 139.** Gerhard R, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. "Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management." *Gastroenterology* 161.4 (2021): 1118-1132.
- 140.** Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1399.
- 141.** Can Bostan O, Ozben B, Bayram T, Sayar N, Eryuksel E. The effect of smoking on atrial and ventricular functions in healthy subjects: A speckle tracking echocardiography study. *Journal of Clinical Ultrasound* 48.8 (2020): 462-469.
- 142.** Hensel KO, Abellan Schneyder FE, Wilke L, Heusch A, Wirth S, Jenke AC. Speckle tracking stress echocardiography uncovers early subclinical cardiac involvement in pediatric patients with inflammatory bowel diseases. *Scientific reports* 7.1 (2017): 1-10.
- 143.** Cincin A, Sunbul M, Kivrak T, Atas H, Sari I, Tigen K, et al. "Evaluation of cardiac function by two-dimensional speckle tracking echocardiography in ulcerative colitis patients." *Digestive diseases and sciences* 59.12 (2014): 3004-3011.
- 144.** Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography* 26.2 (2013): 185-191.
- 145.** Stabroth-Akil D, Leifeld L, Pfützer R, Morgenstern J, Kruis W. The effect of body weight on the severity and clinical course of ulcerative colitis. *International journal of colorectal disease*, 2015, 30: 237-242.
- 146.** Arhan M, Onal IK, Tas A, Kurt M, Kalkan IH, Ozin Y, et al. The role of red cell distribution width as a marker in inflammatory bowel disease. *Turk J Med Sci* 2011;41(2):227-34.
- 147.** Basar O, Ertugrul I, Ibis M, Ataseven H, Yüksel I, Ucar E, et al. İnflamatuvar barsak hastalıklarında ortalama trombosit hacmi ölçümünün hastalık aktivitesi ile ilişkisi. *Yeni Tıp Derg* 2000:46-9.
- 148.** Uzun ES, Simsek EE, Tuzun S, Orbay E, Ahishali E, Dabak MR. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Aktivasyonunda İnflamasyon ile Hemogram Parametrelerinin İlişkisi. *Kafkas Journal of Medical Sciences* 8.2: 83-87.

- 149.** Fang S, Zhang Z, Wang Y, Jiang F, Yang K, He F, Zhang C. Predictive value of left ventricular myocardial strain by four-dimensional speckle tracking echocardiography combined with red cell distribution width in heart failure with preserved ejection fraction. *Echocardiography* 36.6 (2019): 1074-1083.
- 150.** Eroglu E, Kilicgedik A, Kahveci G, Bakal RB, Kirma C. Red cell distribution width and its relationship with global longitudinal strain in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a study using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)* 76.3 (2018): 580-585.
- 151.** Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:458.
- 152.** Mylonaki M, Langmead L, Pantas A, Johnson F, Rampton DS. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2004;16(8):775-8.