

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞINDA GÖRÜLEN
SARKOPENİNİN KLİNİK AKTİVASYONLA İLİŞKİSİ
VE
PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mine TÜRKMEN DENİZ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2023

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞINDA GÖRÜLEN
SARKOPENİNİN KLİNİK AKTİVASYONLA İLİŞKİSİ
VE
PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

DR. MİNE TÜRKMEN DENİZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Göksel BENGİ

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	i
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	viii
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1 İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları.....	3
2.1.1 Epidemiyoloji.....	3
2.1.2 Etiyoloji ve Patogenez.....	4
2.1.3 Patoloji	7
2.1.4 Crohn Hastalığı	9
2.1.4.1 Klinik Bulgular.....	9
2.1.4.2 Klinik Sınıflandırma.....	10
2.1.4.3 Ekstraintestinal Bulgular	13
2.1.4.4 Komplikasyonlar	14
2.1.4.5 Tanı.....	15
2.1.4.6 Tedavi	17
2.1.4.6.1 Remisyon İndüksiyonu.....	17
2.1.4.6.1.1 Hafif-Orta Hastalık	17
2.1.4.6.1.2 Orta-Şiddetli Hastalık.....	18
2.1.4.6.2 Remisyon İdamesi	21
2.1.4.6.3 Perianal Fistülizan Hastalığın Tedavisi	21
2.1.4.6.4 Cerrahi Tedavi	21
2.1.5 Ülseratif Kolit.....	22
2.1.5.1 Klinik Bulgular	22
2.1.5.2 Klinik Sınıflandırma.....	23
2.1.5.3 Ekstraintestinal Bulgular	25
2.1.5.4 Komplikasyonlar	26
2.1.5.5 Tanı.....	27

2.1.5.6 Tedavi	30
2.1.5.6.1 Remisyon İndüksiyonu	30
2.1.5.6.1.1 Hafif-Orta Hastalık	30
2.1.4.6.1.2 Orta-Şiddetli Hastalık	31
2.1.5.6.2 Remisyon İdamesi	32
2.1.5.6.2.1 Hafif-Orta Hastalık	32
2.1.5.6.2.2 Orta-Şiddetli Hastalık	33
2.1.5.6.3 Akut Şiddetli Kolit Tedavisi	33
2.1.5.6.4 Cerrahi Tedavi	35
2.2 Sarkopeni	35
2.2.1 Epidemiyoloji	36
2.2.2 Patogenez	36
2.2.3 Tanı	38
2.2.3.1 Sarkopeni Parametrelerinin Ölçülmesi	38
2.2.3.1.1 Kas Gücü	38
2.2.3.1.2 Kas kütlesi	39
2.2.3.1.3 Fiziksel Performans	41
2.2.3.2 Biyobelirteçler	42
2.2.4 Tedavi	43
2.3 İnflamatuvar Barsak Hastalığında Sarkopeni	44
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	46
3.1 Araştırmanın Tipi	46
3.2 Etik Kurul Onayı	46
3.3 Araştırmanın Yeri, Zamanı,Örnekleme	46
3.4 Veri Toplama Araçları ve Çalışma Materyali	47
3.5 Değişkenlerin Sınıflandırılması	47
3.6 İstatistiksel Analiz	48
4. BULGULAR	49
4.1 Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	49
4.2 Sarkopeni Tanısı Alan Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi	52
4.3 BMI, PNI, SII, NLR, PLR ve LDH/Albumin Oranının Sarkopeni Tanısı İçin Prediktif Gücünün Değerlendirilmesi	57
4.4 Sarkopeni İçin Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi	62

5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇLAR	75
7. KAYNAKLAR.....	76



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1: Crohn Hastalığının Sınıflandırılması -Montreal Klasifikasyonu	10
Tablo 2: Harvey-Bradshaw İndeksi	11
Tablo 3: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI)	12
Tablo 4: Truelove-Witts Sınıflandırması	23
Tablo 5: Ülseratif Koliitte Montreal Sınıflandırması	24
Tablo 6: Mayo Skorlaması	25
Tablo 7: Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Özellikleri	49
Tablo 8: Sarkopeni Gruplarına Göre Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	54
Tablo 9: İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Sarkopeni Tanısı İçin Prediktif Değerinin Belirlenmesi (ROC Analizi).....	61
Tablo 10: PNI, SII ve PLR Risk Gruplarında Sarkopeni Görülme Oranları.....	61
Tablo 11: Sarkopeni İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi (Regresyon Analizi)	63

KISALTMALAR DİZİNİ

ANTI-TNF: Anti Tümör Nekrozis Faktör

5-ASA: 5-Aminosalisilik Asit

ASCA: Anti Saccharomyces Cerevisiae Immünglobulin A

ASM: Apendiküler İskelet Kas Kitlesi

AZA: Azatiyopürin

AWGS: Asya Çalışma Grubu

BIA: Biyoelektrik Empedans Analizi

BMI: Body Mass İndeks

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BTE: Bağırsak Transparan Endoskopi

CDAI: Clinical Disease Activity İndeks

CH: Crohn Hastalığı

CMV: Sitomegalovirüs

CRP: C-reaktif protein

DEXA: Dual Enerjili X-ray Absorpsiyometrisi

DHEA: Dehidroepiandrosteron

EİB: Ekstraintestinal Bulgu

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

EWGSOP: Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu

FFM: Yağsız Kitle Hacmi

FM: Yağ Kitlesi

GH: Growth Hormon

HUAC: Kas Yoğunluğu

IL: İnterlökin

İBH: İnflamatuvar Barsak Hastalığı

KFPBC: Kısa Fiziksel Performans Test Bataryası

LAR: LDH Albümin Oranı

LCFA: Uzun Zincirli Yağ Asitleri

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MMI: Kas Kitle İndeksi

MRCP: Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi

MRE: Manyetik Rezonans Enterografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MP: Merkaptopürin
NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı
NOD-2: Nucleotide Binding Oligomerization Domain Containing 2
NSAI: Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar
P-ANCA: Perinükleer Antinötrofilik Sitoplazmik Antikor
PLR: Trombosit Lenfosit Oranı
PML: Polimultifokal Lökoensefalopati
PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks
PPAR- γ : Peroksizom Proliferatör Aktivasyon Reseptörü Gamma
PSK: Primer Sklerozan Kolanjit
SCFA: Kısa Zincirli Yağ Asitleri
SII: Sistemik İnflamatuar İndeks
SMI: İskelet Kası İndeksi
SMM: Toplam İskelet Kas İndeksi
TBW: Toplam Vücut Suyu
TNF-Alfa: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TPI: Total Psoas Kas Alanı İndeksi
TPMT: Tiyopürin Metil Transferaz
USG: Ultrasonografi
ÜK: Ülseratif Kolit
VKI: Vücut Kitle İndeksi

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında destek ve yardımını esirgemedi bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, mesleki olarak her zaman örnek alacağım tez danışmanım değerli hocam sayın Doç.Dr Göksel Bengi'ye,

Hayatımın her anında benim için her türlü fedakârlığa katlanan, her zaman manevi destekçim olan, bana güvenen, beni yüreklendiren annem ve anneanneme,erken yaşta kaybettiğim bu günleri görse çok gururlanacağından emin olduğum canım babama,

Hayatıma girdiği ilk günden beri desteğini benden hiç esirgemeyen,üniversite sıralarından bugüne her daim sevgisini hissettiğim biricik eşim Okan Deniz'e ve onu yetiştiren değerli ailesine,

Bugünlere gelmemde emeği olan ismini sayamadığım herkese...

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Mine Türkmen Deniz

İZMİR,2023

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞINDA GÖRÜLEN SARKOPENİNİN KLİNİK AKTİVASYONLA İLİŞKİSİ VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr.Mine Türkmen Deniz

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Gastroenteroloji Bilim Dalı,35340 İnciraltı/İZMİR

ÖZET

Amaç: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH) gastrointestinal sistemin kronik, tekrarlayıcı inflamasyonu ile karakterize olan hastalıklardır.Crohn Hastalığı,Ülseratif Kolit ve İndetermine Koliti kapsar.Sarkopeni olarak adlandırılan kas iskelet kitlesinde azalma durumu, İBH'lı hastalarda artan oranlarda raporlanmaya başlanmıştır. İBH ve sarkopeni ile ilgili çalışmalar bulunmasına rağmen, azalmış kas iskelet kitlesi ve İBH'nin prognozu arasındaki ilişki hala tam olarak aydınlatılamamıştır.Nötrofil lenfosit oranı (NLR),Trombosit Lenfosit Oranı(PLR) ve serum LDH Albumin oranı(LAR) sistemik inflamatuvar yanıtın göstergesi olarak kullanılan biyobelirteçlerdir.İBH'da sarkopeni ile bahsi geçen belirteçler arasındaki ilişki hakkında daha önce yapılan bir çalışma bulunmamaktadır Bu nedenle, çalışmamızın temel amacı İBH tanısı alan hastalarda bazı sistemik biyobelirteçler ve demografik özelliklerin sarkopeniye olan etkisini araştırmak ve sarkopeni gelişme riskini belirleyecek bir faktör bulmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif, kesitsel bir kohort çalışmasıdır. Çalışmaya 01/01/2010-01/01/2023 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı İBH polikliniğine başvuran Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı tanıları ile takip edilen herhangi bir nedenle bir kez çekilmiş Batın BT'si olan >18 yaş olan 261 hasta dahil edilmiştir.Hastaların demografik ve klinik verileri, Abdomen BT tarihi, almış olduğu tedaviler, cerrahi öyküsü, Abdomen BT'nin çekildiği ya da ona en yakın tarihteki labaratuvar değerleri retrospektif olarak kaydedilmiştir. Bu parametrelerden SII, BMI, PNI, NLR, PLR ve LDH/Albümin Oranı hesaplanmıştır. Sarkopeni tanısı ve derecesi batın BT görüntüleri kullanılarak hesaplanmıştır. Görüntüleme için üçüncü lomber disk düzlemi (L3)seçilmiştir. L3 SMI (cm/m²) elde etmek için enine kesit alanının ortalama değeri alınıp, hastanın boyunun karesine bölünmüştür. Elde edilen verilerin sarkopeniye olan etkisi araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda 134 kadın 127 erkek toplam 261 hastanın yaş ortalaması $50,0 \pm 14,7$ olarak saptandı. Hastaların BMI ortalamaları $25,8 \pm 4,8$ olarak hesaplandı. %65,5 hastada sigara kullanma öyküsü vardı. En sık saptanan komorbidite %21,8 ile HT idi. %65,5 hastanın Crohn, %34,5 hastanın ÜK tanısı almış olduğu belirlendi. En sık saptanan Crohn tutulum yeri %45,6 ile ileokolonik bölge en sık Crohn tipi %65,5 oranında İnflamatuvar tipti. Sol kolit %38,9 ile ÜK için en sık saptanan tutulum idi. Ekstraintestinal tutulum oranı %28,7 idi. Crohn tanılı hastaların %29,8 ile en çok aldığı tedavi Biyolojik Ajan + AZT iken ÜK tanılı hastaların %46,7 ile 5-ASA tedavisiydi. Hastaların %34,5'i aktif Anti-TNF tedavisi almaktaydı. Cerrahi öyküsü olan hasta oranı %19,9 ve en sık uygulanan cerrahi tedavi %36,5 oranında darlık rezeksiyonuydu. Hastaların %19,9'unda sarkopeni saptandı. Sarkopeni tanısı alan hastaların yaş ortalaması daha yüksekti ($p=0,075$). İBH tanı yaşında da sınırda istatistiksel olarak anlamlılık bulundu ($p=0,056$). Cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark saptanmadı. BMI değeri sarkopeni grubunda daha düşük bulundu ($p<0,001$). Sigara kullanım oranında sınırda istatistiksel anlamlılık varken komorbiditelerden HT oranı sarkopeni gözlenen grupta anlamlı bir şekilde daha düşüktü ($p=0,045$). CH'da sarkopeni görülme oranı %20,5 iken ÜK 'da %18,9 olarak belirlendi. Crohn tutulum yerleri, Crohn tipleri, ÜK tutulum yerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastaların aktif tedavi oranları, medikal tedavi türleri, kullanılan biyolojik ajan türleri, cerrahi tedavi oranları ve cerrahi tedavi türleri karşılaştırıldığında sarkopeni olan ve olmayan grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. İmmün inflamasyon belirteçlerinden PNI ortanca değeri sarkopeni olan grupta daha düşük ($p=0,006$), SII değeri ve PLR değeri sarkopeni olan grupta daha yüksek (sırasıyla; $p=0,012$ ve $p=0,001$) olarak bulundu. NLR ve LDH/Albumin oranı için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı.

Sonuç: Çalışmamız İBH tanısı alan hastalarda bazı sistemik biyobelirteçler ve demografik özelliklerin sarkopeniye olan etkisini göstermektedir. İBH tanılı hastalarda sarkopeni son yıllarda artan oranda raporlanmaya başlamıştır. Bu nedenle erken tanı ve tedavisi önem arz etmektedir. Bizim çalışmamızda sarkopeni sıklığı %19,9 saptanmıştır. Yaşlandıkça sarkopeni artar ancak cinsiyetin sarkopeni gelişiminde etkisi bulunmamaktadır. BMI'ı düşük olan, sigara içen, HT olmayan hastalarda sarkopeni gelişme riski yüksektir. CH'da ÜK 'ya göre daha fazla sarkopeni gelişmektedir. Ancak Crohn tutulum yeri ve Crohn tipi, ÜK tutulum yeri sarkopeni gelişme riskini etkilememektedir. Hastaların medikal tedavi türlerinin, kullanılan biyolojik ajan türlerinin ve cerrahi tedavi türlerinin sarkopeniye etkisi bulunmamaktadır. İnflamatuvar aktivitesi yüksek olan hastalarda sarkopeni daha fazla

gelişmektedir.Literatürde İBH tanılı hastalarda görülen sarkopenide biyobelirteçlerle alakalı bir çalışma mevcut olmayıp NLR ve LDH/Albumin oranının sarkopeni açısından belirleyiciliği saptanmamıştır.Fakat PNI, SII ve PLR oranları yeni tanı alan IBH tanılı hastalarda sarkopeni gelişme riski açısından değerlendirilebilecek belirteçler olarak kullanılabilir. Bu belirteçler sarkopeninin erken tespitinde non-invaziv yöntemler olarak yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar Barsak Hastalığı, Sarkopeni, Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı



THE RELATIONSHIP BETWEEN SARCOPENIA IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND ITS CLINICAL ACTIVATION AND PROGNOSTIC IMPACT

Dr. Mine Türkmen Deniz

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine

Department of Gastroenterology 35340 İnciraltı/İZMİR

ABSTRACT

Objective: Inflammatory Bowel Diseases (IBD) are characterized by chronic, recurrent inflammation of the gastrointestinal system, encompassing Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, and Indeterminate Colitis. A decrease in skeletal muscle mass, referred to as sarcopenia, has been increasingly reported in patients with IBD. Despite studies on IBD and sarcopenia, the relationship between reduced skeletal muscle mass and the prognosis of IBD remains not fully elucidated. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), Platelet-lymphocyte ratio (PLR), and Serum LDH/Albumin ratio (LAR) are biomarkers used as indicators of systemic inflammatory response. There is no previous study on the relationship between sarcopenia in IBD and these mentioned biomarkers. Therefore, the primary aim of our study is to investigate the impact of certain systemic biomarkers and demographic characteristics on sarcopenia in patients diagnosed with IBD and to identify factors that determine the risk of developing sarcopenia.

Materials and Methods: Our study is a retrospective, cross-sectional cohort study. A total of 261 patients, aged >18, who presented to the IBD outpatient clinic of Dokuz Eylül University Faculty of Medicine's Division of Gastroenterology with diagnoses of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease and had undergone abdominal CT scans for any reason between 01/01/2010-01/01/2023 were included. Demographic and clinical data, abdominal CT dates, received treatments, surgical history, and laboratory values from the date of the abdominal CT or the nearest date were retrospectively recorded. From these parameters, Systemic Immune-Inflammation Index (SII), Body Mass Index (BMI), Prognostic Nutritional Index (PNI), NLR, PLR, and LDH/Albumin Ratio were calculated. The diagnosis and degree of sarcopenia were determined using abdominal CT images. The third lumbar disc plane (L3) was selected for imaging, and L3 Skeletal Muscle Index (SMI, cm/m²) was calculated by taking the average value of the cross-sectional area and dividing it by the square of the patient's height. The impact of the obtained data on sarcopenia was investigated.

Results: In our study, the average age of 261 patients (134 female, 127 male) was determined as 50.0 ± 14.7 years. The BMI averages were calculated as 25.8 ± 4.8 . A smoking history was present in 65.5% of the patients, and the most frequently observed comorbidity was hypertension (HT) with 21.8%. Crohn's disease was diagnosed in 65.5% of the patients, while 34.5% had Ulcerative Colitis. The most common Crohn's involvement site was the ileocolonic region (45.6%), and the most common Crohn's type was the inflammatory type (65.5%). Left-sided colitis (38.9%) was the most common involvement in Ulcerative Colitis. The rate of extraintestinal involvement was 28.7%. The most common treatment for Crohn's patients was Biological Agent + AZT (29.8%), and for Ulcerative Colitis patients, it was 5-ASA treatment (46.7%). Active Anti-TNF treatment was received by 34.5% of the patients. The rate of patients with a surgical history was 19.9%, with the most frequently applied surgical treatment being stricture resection (36.5%). Sarcopenia was detected in 19.9% of the patients. The average age of patients diagnosed with sarcopenia was higher ($p=0.075$). A borderline statistical significance was found in the age of IBD diagnosis ($p=0.056$). There was no significant difference in gender distribution. BMI was lower in the sarcopenia group ($p<0.001$). While there was a borderline statistical significance in the smoking rate, the rate of HT among comorbidities was significantly lower in the group with sarcopenia ($p=0.045$). The rate of sarcopenia was determined as 20.5% in Crohn's disease and 18.9% in Ulcerative Colitis. There was no statistically significant difference among Crohn's involvement sites, Crohn's types, and Ulcerative Colitis involvement sites. When comparing the rates of active treatment, types of medical treatment, types of biological agents used, rates of surgical treatment, and types of surgical treatment between the sarcopenia and non-sarcopenia groups, no statistically significant difference was found. Among the immune-inflammatory markers, the median value of PNI was lower in the group with sarcopenia ($p=0.006$), while SII and PLR values were higher in the sarcopenia group ($p=0.012$ and $p=0.001$, respectively). There was no statistically significant difference in NLR and LDH/Albumin ratio between the two groups.

Conclusion: Our study demonstrates the impact of certain systemic biomarkers and demographic characteristics on sarcopenia in patients diagnosed with IBD. Sarcopenia has been increasingly reported in patients with IBD in recent years, emphasizing the importance of early diagnosis and treatment. In our study, the prevalence of sarcopenia was found to be 19.9%. Sarcopenia increases with age, but gender does not have an effect on the development of sarcopenia. Patients with lower BMI, smokers, and those without hypertension are at a higher risk of developing sarcopenia. Sarcopenia is more prevalent in Crohn's disease compared to Ulcerative Colitis. However, Crohn's involvement site and type, as well as Ulcerative Colitis

involvement site, do not affect the risk of developing sarcopenia. The types of medical treatment, types of biological agents used, and types of surgical treatment do not have an impact on sarcopenia. Sarcopenia develops more in patients with high inflammatory activity. There is currently no study related to biomarkers in sarcopenia in IBD patients and the determinative role of NLR and LDH/Albumin ratio in sarcopenia has not been established. However, PNI, SII, and PLR values can be used as markers for assessing the risk of sarcopenia in newly diagnosed IBD patients. These markers can serve as non-invasive methods for the early detection of sarcopenia.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Sarcopenia, Ulcerative Colitis, Crohn's Disease



1-GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemin kronik, tekrarlayıcı inflamasyonu ile karakterize olan hastalıklardır. İBH Crohn Hastalığı, Ülseratif Kolit ve İndetermine Koliti kapsar. İBH'nin nedenleri arasında genetik, çevresel ve immünolojik faktörler yer alır. İBH, mukozal inflamasyon ve absorpsiyon bozukluğu nedeniyle yüksek oranda nütrisyonel ve metabolik bozukluklarla ilişkilidir(1) ve birçok komplikasyona yol açmaktadır. Bu komplikasyonların en önemlilerinden biri de sarkopenidir. İBH tanılı hastalarda sarkopeni, kronik inflamasyonun, malnütrisyonun ve azalmış fiziksel aktivitenin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bu hastaların kas kitlesi, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla %60'a varan oranlarda azalmıştır(2).

Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu'nun (EWGSOP) raporuna göre sarkopeni; iskelet kas kitlesi ve gücünün genel ve ilerleyici kaybı ve buna bağlı fiziksel düşkünlük, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi sonuçlara neden olabilen bir sendromdur(3). Sarkopeni tanısında, antropometrik ölçümlere ek olarak radyolojik yöntemler de kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında, iskelet kası indeksi (SMI) olarak adlandırılan 3. Lomber vertebra hizasından yapılan ölçüm, total psoas kas alanı/indexi (TPI) ve kas yoğunluğu (HUAC) olarak ifade edilen Hounsfield üniteleriyle yapılan ölçüm gibi yöntemler yer almaktadır. Bu yöntemler, klinik pratikte sarkopeniyi doğru ve kesin bir şekilde belirlemekte yardımcı olmaktadır.

Yapılan çalışmalar, Crohn hastalarında cerrahi gerektiren durumlar ve postoperatif komplikasyonlarla sarkopeni arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmalar, sarkopeninin Crohn Hastalığında önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, sarkopeni tanısının cerrahi gerektiren Crohn hastalarında büyük önem taşıdığını vurgulamaktadır. Sarkopeni varlığı, cerrahi sonrası komplikasyon riskini artırabilir. Bu nedenle, sarkopeni tanısının konulması ve uygun tedavi yaklaşımlarının uygulanması, Crohn hastalarının cerrahi sonrası sonuçlarını iyileştirebilir. Sarkopeni, fizyolojik rezervin önemli bir göstergesi ve kırılmanın bir parçası olarak kabul edilmektedir. İBH sürecinde ve cerrahi sonrası sonuçlarda olumsuz etkilere yol açabilmesi nedeniyle sarkopeni, erken aşamada tanınmalı ve önlem alınmalıdır. Daha önce yapılan araştırmalar, biyolojik ajanların kullanımının iskelet kas kitle indeksinde (SMI) artışa neden olduğunu göstermiştir. Ancak, steroidlerin sarkopeni üzerinde etkili olmadığı sonucuna varılmıştır(4).

İBH tanılı hastalarda (özellikle Crohn Hastalığı) sarkopeni düşük kas kitlesi, kötü beslenme ve inflamasyona bağlı olarak kas protein sentez yollarının (özellikle iGF-1-Akt yolu) bozulmuş aktivasyonu ile ilişkili olabilir(5). İBH tanılı tüm hastalarda malnütrisyondun tespiti son derece önemlidir. Geleneksel yöntemlerle saptanması zor olan, özellikle fazla kilolu hastalarda var olan malnütrisyondun tanımlanmasına yardımcı olmak için sarkopeni gibi objektif bulguların kullanılması oldukça önemlidir. Sarkopeni, vücut kitle indeksi (VKİ) normal veya yüksek olan hastalarda da (sarkopenik obezite olarak adlandırılır) görülebilir(6).

Uzun süreli malnütrisyondun, İBH tanılı hastalarda çeşitli olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bu durum, hastaların yaşam beklentisini azaltabilir ve cerrahi sonrası enfeksiyonların veya komplikasyonların riskini artırabilir(7). Ayrıca, malnütrisyondun, immünsupresif tedavilerin toksisitesini artırabilir ve İBH tanılı hastaların genel yaşam kalitesinin düşmesine neden olabilir(8). Bu nedenle beslenme durumundun değerlendirilmesi ve sarkopeni riskinin taranması İBH tanılı hastaların tedavi ve izleminin önemli parçalarıdır. Bozulmuş vücut kompozisyonundun bir parçası olan ve “sarkopeni” olarak adlandırılan kas iskelet kitlesinde azalma durumu, İBH tanılı hastalarda artan oranlarda raporlanmaya başlanmıştır(9). İBH ve bozulmuş vücut kompozisyonu ile ilişkili olan sarkopeni ile ilgili çalışmalar bulunmasına rağmen, azalmış kas iskelet kitlesi ve İBH’nun prognozu arasındaki ilişki hala tam olarak aydınlatılamamıştır.

Bu nedenle, çalışmamızın temel amacı, sarkopeni ve İBH arasındaki ilişkiyi literatürde daha önce ağırlıklı olarak cerrahi perspektife odaklanan çalışmalardan farklı bir şekilde ele almak ve sarkopeninin İBH tanılı hastalarda prevalansını, klinik seyrini, hastalığın aktivitesini, tutulum yerini, kullanılan ilaçları, ekstraintestinal manifestasyonları ve cerrahi ile ilişkisini araştırmaktır. Çalışmamız, İBH ile ilişkili olan sarkopeninin geniş bir perspektifle değerlendirilmesini hedeflemektedir. Bu sayede, İBH tanılı hastalarda sarkopeni yaygınlığı ve hastalığın seyri üzerindeki etkileri daha kapsamlı bir şekilde anlaşılacaktır. Cerrahi perspektifin ötesine geçerek, diğer önemli faktörleri de dikkate alarak İBH ile sarkopeni arasındaki ilişkiyi daha ayrıntılı bir şekilde incelemeyi, sarkopeni gelişme riskini belirleyecek bir faktör bulmayı amaçlamaktayız.

2-GENEL BİLGİLER

2.1 İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH), dünya genelinde birçok insanı etkileyen kronik hastalıklardan biridir. İBH, bağırsaklarda kronik iltihaplanmayla karakterize olan Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı ve İndeterminate Kolit olarak bilinen üç ana türü içeren genel bir terimdir. Bu hastalıkların ortak özellikleri karın ağrısı, ishal ve kanlı dışkılamadır(10). Ülseratif Kolit kolon tutulumu ile giderken, Crohn Hastalığı gastrointestinal sistemin ağızdan perianal bölgeye kadar herhangi bir bölgesinde tutulum yapabilir(11). ÜK'ye kolon mukozasının ve submukozanın sürekli iltihaplanması neden olurken, CH'de iltihaplanma transmural, atlamalıdır(12).

2.1.1 Epidemiyoloji

Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığının prevalansı zamana ve coğrafyaya göre değişkenlik gösterir. İBH'nin insidansı ve prevalansı, etnik olarak Yahudi, ırksal olarak beyaz ve coğrafi olarak Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha yüksektir. Her iki hastalık da kuzey enlemlerinde güney enlemlerinden daha yaygındır (13,14). Avrupa'da en yüksek oran İskandinav ülkelerinde iken, en düşük oran Akdeniz Bölgesi ülkelerindedir(15). Bu eğilim, daha az güneş ışığı ve D vitamini maruziyetinin İBH risk faktörlerinden birini oluşturması ile ilgili olabilir(16,17).

Dünya genelinde İBH'den etkilenen bireylerin sayısı 1990'da 3.7 milyonken, 2017'de 6,8 milyona yükselmiştir(18). Her iki hastalığın da insidansı 5/100.000 ve prevalansı 50/100.000'dir. İBH en sık 15-25 ve 55-65 yaşları arasında görülmesine karşın her yaşta ortaya çıkabilir. İBH insidansının yaşa, coğrafi konum ve zamana göre değişkenlik göstermesi, hastalığın gelişmesinde çevresel faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir(10,14,19).

ÜK insidansı Kuzey Avrupa'da her 100.000 kişide 11.4, Güney Avrupa'da her 100.000 kişide 8'dir. CH insidansı Kuzey Avrupa'da her 100.000 kişide 6.3, Güney Avrupa'da her 100.000 kişide 3.6'dır. Ülkemizde Buran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre İBH insidansı CH için 100.000 kişide 1.4, ÜK için her 100.000 kişide 2.6 ve olarak bildirilmiştir(20).

İBH prevalans çalışmalarında ülkemizde ise farklı sonuçlar göze çarpmıştır. Trakya bölgesinde 2003 tarihli yapılan araştırmada ÜK prevalansı 100.000'de 4.9, insidansı ise 100.000'de 0.59- 0.89 bulunmuştur(21).

İBH görülme sıklığında cinsiyete göre de farklılık bulunmaktadır. Erişkin yaştaki Crohn Hastalığında, kadın cinsiyette hormon etkisiyle minimal farklılık olduğu saptanmıştır. ÜK hastalarında ise erkeklerde minimal düzeyde farklılık göze çarpmıştır(13,22). Her iki hastalık da sosyoekonomik düzeyi yüksek olan gruplarda ortaya çıkmaya meyillidir(23,24).

2.1.2 Etiyoloji ve Patogenez

İnflamatuvar Barsak Hastalığının sebepleri tam olarak aydınlatılamamıştır ancak genetik yatkınlık, çevresel etmenler, mikrobiota ve immün yanıtın etyopatogeneizde ön planda olduğu düşünülmektedir. Barsak mikrobiyotası, barsak epitel hücreleri ve barsak dokusundaki immüniteden sorumlu hücreler arasında bir denge vardır. Genetik açıdan riskli bireylerde bu immün dengenin hem çevresel ve hem de mikrobiyal faktörlerin etkisiyle olumsuz yönde değişip kronik süreçte inflamatuvar barsak hastalığının ortaya çıktığı düşünülmektedir(25).

Sağlıklı insanlarda, potansiyel bir patojene tepki olarak bağırsak iltihaplanır, ardından patojen bağırsaktan yok edildiğinde tolerans durumuna geri döner. Bununla birlikte, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerde inflamasyon down-regüle edilemediği için mukozal bağışıklık sistemi kronik olarak aktif kalır ve bağırsak kronik olarak iltihaplı kalır(26).

Yapılan çalışmalar İBH’da genetik duyarlılığın önemli bir rol oynadığını göstermiştir. CH’deki ekstraintestinal tutulumlar HLA-A2, HLA-DP1 ve HLA-DQW5 ‘e sahip olan hastalarda daha sık görülür. ÜK’de ekstraintestinal tutulumlar HLA-DR103 haplotipi ile ilişkilidir. ÜK’de Primer Sklerozan Kolanjit (PSK) olasılığının artması, HLA-B8/D33.2 ile bağlantılıdır(27). CH’de genetik katkı ÜK’ye oranla daha fazladır. Kromozom 16 perisentromerik bölgesinde ilk CH genetik lokusu tanımlanmış olup bu bölge İBH1 yatkınlık lokusu olarak adlandırılmıştır (İBD1). Bu lokus üzerinde bulunan Nucleotide- binding-oligomerization domain containing-2 (NOD-2) geni tarafından kodlanan protein, CH’na yatkınlık oluşturmaktadır (28). NOD-2 gen lokusu homozigot olan kişilerde hastalık riski 20-40, heterozigot olan kişilerde ise 2-4 katlık bir artış saptanmıştır(29). IL-23 yolağında fonksiyon gören genlerin, NK2, NKX2-3, SMAD3, STAT3, ZMIZ1 ve c- REL’i içeren transkripsiyon faktörlerinin ÜK ve CH ile belirgin ilişkili olduğu gösterilmiştir. CH-predominant bağlantılar NOD2 ve otofajiyi düzenleyen genleri içerir. ÜK’de predominant bağlantı sinyali 6p21 kromozomunda, HLA sınıf 2 genlerinin yanındadır. IL-23 yolağında görev alan genler, aynı zamanda Psöriazis ve Ankilozan Spondilit gibi hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir. İBH ve

Çölyak Hastalığı arasında 14 kadar duyarlılık lokusu paylaşılır ve bu da patofizyolojide önemli bir örtüşme olduğunu gösterir(30).

IBH'da diğer önemli bir faktör immün yanıtta meydana gelen değişikliklerdir. CD4 T hücreleri, CD8 T hücreleri, B hücreleri, CD14 monositleri ve Natural Killer hücreleri patogeneze önemli bir rol oynamaktadır(31). Crohn Hastalığı için temel mekanizmanın, proinflamatuvar (interlökin 1,2,6,8,12, interferon gamma, tromboksan A2, lökotrien B4, TNF-alfa) ve antiinflamatuvar (interlökin 1R,4,10,11,13, prostaglandin E2, TNF bağlayıcı protein) sitokinler arasındaki dengenin bozulması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Yardımcı T1 (Th1) hücreleri proinflamatuvar sitokinleri salgılar, ancak yardımcı T2 (Th2) hücreleri antiinflamatuvar sitokinleri salgılar. Crohn Hastalığında, bu denge proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi nedeniyle Th1 tarafına doğru kaymıştır(32). Ayrıca, son yapılan araştırmalarda, Crohn Hastalığı gelişiminde Interlökin-23 reseptör (IL-23R) üzerindeki polimorfizmlerin rol oynadığı belirlenmiştir. T hücrelerinde IL-23R sinyali, yardımcı T17 hücrelerin (TH17) yanıtının artmasına, düzenleyici T (Treg) hücrelerinin farklılaşmasının azalmasına ve antiinflamatuvar IL-10 üretimine neden olmaktadır. IL-12 ve IL-23, sırasıyla CD4 T hücrelerinin Th1 ve Th17 hücrelerine farklılaşmasını sağlar. IL-6 ve Transforming Growth Factor β (TGF β) ile makrofajlar tarafından salgılanan IL-23, Th17 yanıtlarını sürdürmektedir(33).

Ülseratif Kolit hastalarının kolon mukozasında, düzenleyici ve efektör T hücreleri arasındaki denge bozulmuş durumdadır. Yapılan araştırmalar, ÜK'nin atipik bir T hücre yanıtı ile ilişkilendirildiğini ve bu yanıtın interlökin 5 (IL-5) ve IL-13 tarafından üretildiğini göstermektedir. IL-13'ün, apoptozun indüklenmesi ve epitel hücrelerinde bulunan sıkı bağlantı protein birleşimlerinin değiştirilmesi gibi sitotoksik etkilere sahip olması, bu bağlamda önemlidir. İltihaplı kolon mukozasında doğal öldürücü T hücrelerinin arttığı ve çeşitli sitokinleri üretebildiği gözlemlenmiştir. Bu sitokinler arasında öncelikle IL-4, hemen ardından hızla IL-13 üretilir. IL-13'ün doğal öldürücü T hücrelere pozitif geri besleme etkisi, doku hasarını artırabilir. Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) seviyeleri de bu hastalarda kan, dışkı örnekleri ve mukozada yükselmiştir. Anti-TNF ajanlarının tedavideki etkinliği, patogeneze TNF- α 'nın önemini doğrulamaktadır(34). ÜK tanılı hastalarda, interlökinlerin salınımıyla birlikte dolaşımdaki lökositler, iltihaplı mukozaya doğru yönlendirilir ve bu durum inflamatuvar yanıtın amplifikasyonu için önemlidir. Proinflamatuvar sitokinler, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak bu yönlendirmeye katkı sağlar. MadCAM-1, $\alpha 4\beta 7$ integrin ile etkileşim kurarak inflamasyon sırasında barsakla ilişkili lenfoid dokuya yönlendirilen

lenfositlere aracılık etmektedir. MadCAM-1 ve onun ligandı olan $\alpha 4\beta 7$ 'ye karşı geliştirilen antikorların tedaviye yanıt verdiği, bu da tedavi sürecinde patogeneze etkili olduklarını göstermektedir(35,36).

İnflamatuvar barsak hastalığında güçlü risk faktörlerinden biri de pozitif aile öyküsüdür. İBH patogenezinde genetiğin etkisi, ilk olarak ailesel kümelenme çalışmaları ve ikiz çalışmalarından elde edilmiştir. CH'lerin %2 -14'ünde, ÜK'li hastaların, %8-14'ünde ailede İBH öyküsü olduğu gösterilmiştir(37). Bir bireyin her iki ebeveyninde de İBH öyküsü mevcutsa, 30 yaşından önce İBH olma riskinin üçte bir oranında olduğu belirtilmiştir(38).

Diğer kronik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi, İBH'de de çevresel faktörlerin önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir(39–41). Gelişmiş ülkelere göre kentsel alanlarda kırsal kesimlere göre daha fazla izlenmektedir. Bunun nedeninin beslenme tarzı ve artan stres faktörü olduğu düşünülmektedir. Batı diyetindeki karbonhidrat ağırlıklı beslenme, kırmızı et oranının yüksek olması ve düşük lif içeriği İBH gelişimine neden olmaktadır. Crohn Hastalığı için lifli beslenmenin koruyucu özellik taşımaktadır(42). Yine Ülseratif Kolit ve Crohn için stresin aktif rol oynadığı, düşük stres seviyesindeki bireylerde hastalık görülme oranının daha az olduğu anlaşılmıştır(43). En çok araştırılmış olan çevresel faktör ise sigaradır. Sigara, ÜK ve CH'de farklı etkileri olan, İBH için önemli bir çevresel faktördür. Hiç sigara içmemek ve eskiden sigara içmek ÜK riskini artırırken, sigara içmek CH'nin seyrini şiddetlendirir(44). Diyet ve yiyeceklerdeki katkı maddelerinin inflamatuvar bağırsak hastalıklarının klinik prezentasyonunu artırdığı ve inflamatuvar atak riskinde artma meydana getirdiği gösterilmiştir(45,46). Leslie ve ark. yaptığı çalışma ise İBH olan bireylerin vitamin D düzeylerinin düşük olduğuna ve Vitamin D eksikliğinin İBH riskinde artmaya neden olduğu gösterilmiştir(47).

Appendektominin ÜK ve CH üzerindeki etkileri farklıdır. 50 yaşından önce appendektomi yapılan hastalarda appendektominin ÜK üzerinde koruyucu etkisi olabileceği bunun aksine, CH için appendektomiden sonraki 20 yılda hastalık görülme oranının normal popülasyona oranla daha fazla saptandığı görülmüştür(29).

Aspirin ve Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİ) İBH ile ilişkili bulunmuştur (48). Ananthakrishnan ve ark, aspirin kullanım süre, doz ve sıklığının İBH riskini artırmadığını fakat yüksek doz NSAİ 'in uzun süre kullanımının ÜK ve CH riskini arttırdığını göstermişlerdir(44). Son dönemde yapılan bir çalışma erken çocukluk dönemindeki antibiyotik

kullanımının İBH riskini arttırdığını bunu barsak mikrobiyotasını değiştirerek yaptığı gösterilmiştir. CH için bu risk ÜK'den daha fazladır. Ancak, Asya'da yapılan geniş çaptaki bir çalışmada ise antibiyotik kullanımının inflamatuvar barsak hastalıkları için koruyucu bir faktör olduğu iddia edilmiştir(45–47).

Kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar), patojenik bakterilere direnç için uygun koşullar yaratır ve koliti önler, böylece bağırsak homeostazının korunmasını sağlar. İBH ve Psöriatik artritli hastalarda daha düşük SCFA seviyeleri bulunmuştur. Uzun zincirli yağ asitleri (LCFA'lar) İBH ile karşıt bir ilişkiye sahiptir. İBH'nin morbiditesi, yeme alışkanlıklarına (uzun zincirli çoklu doymamış omega-6/omega-3 yağ asitleri (PUFA'lar) ve bol miktarda doymuş yağ) bağlı olarak önemli bir artış göstermiştir., LCFA'ların hem büyük lezyona neden olduğu hem de histopatolojik değişiklik üzerinde, bağırsak hasarını artırdığı belirtilmiştir (48).

2.1.3 Patoloji

Crohn Hastalığı, gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü transmural biçimde etkilerken, Ülseratif Kolit genellikle rektumdan başlayarak kolonun diğer bölümlerinin mukozasında inflamasyonla karakterizedir(49).

Ülseratif Kolit, kolon mukozasıyla sınırlı, bitişik ve simetrik yaygın inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Genellikle alınan örnek, yaygın mukozal granülerite, ödem ve eritemle birlikte ülserasyonlu veya ülserasyonsuz olabilir. Bu mukozal değişiklikler, rektumdan başlayarak proksimal kolonun farklı uzunluklarda etkilendiği bir seyir gösterebilir(50). ÜK'da bağırsak duvarı, transmural inflamasyon olmadığında normal kalınlığını sürdürür ve yağ sargısı, darlık veya fistül traktı bulunmaz. Kronik ve şiddetli vakalarda, distal kolonda bazen “Arnavut Kaldırımı” benzeri bir doku görünümü ve hafif yaygın daralma gözlemlenebilir. Uzun süreli hastalık durumunda, mukoza polipleri sesil, saplı veya ince uzun konfigürasyonlarda da karşımıza çıkabilir(50).

Ülseratif Kolit, genellikle kronik mukozal hasarın belirgin olduğu, aktif inflamasyonun varlığına işaret eden bir histolojik paterni yansıtır. Aktivite genellikle nötrofil aracılı epitelyal hasarın varlığı ile tanımlanır. Nötrofillerin kript epitelinin infiltre etmesi sonucunda kriptit meydana gelirken, kript lümeninin nötrofillerle kaplanması kript abselerine yol açabilir. Ayrıca, diffüz kızarıklık, şişlik ve birçok inflamatuvar polip, rektumdan başlayarak sol kolon, transvers kolon ve hepatik fleksürde gözlemlenebilir. Sağ kolon ve terminal ileum genellikle normal görünür, ancak bazen yüzey epiteli mukozal ülserasyonla birlikte veya ülser olmadan nötrofil infiltrasyonu gösterebilir. Kroniklik, kriptlerin mimari yapısının bozulduğu bir durumu

tanımlar. Bu bozukluklar arasında bazal lenfoplazmasitozis veya Paneth hücresi metaplazisi yer alabilir. Mimari bozukluklar, kriptlerin kısalması ve dallanması şeklinde kendini gösterir. Normal bir mukoza dokusunda, kriptler düzenli bir şekilde yerleşir, muskularis mukozaya dikey olarak sıralanır ve kript temelleri muskularis mukozanın üst sınırıyla uyum içindedir. Bazal lenfoplazmasitozis, kript tabanı ile muskularis mukoza arasında lenfoplazmatik infiltrasyonun mevcudiyetine işaret eder. Paneth hücreleri genellikle sağ kolonda bulunur, ancak sol kolonda görülmesi, kronik kript epitelyal hasara bağlı metastatik bir sürecin bir işareti olabilir. Nadiren, Ülseratif Kolit vakalarında pilorik bez metaplazisi de gözlemlenebilir. Kronik aktif kolitin mikroskop altındaki bu değişiklikleri, genellikle yaygın ve düzenli bir şekilde dağılmıştır: Tutulan kolondan alınan her biyopsi örneği benzer şekilde hasar ve inflamasyonu gösterir(50).

Crohn Hastalığı, sindirim sisteminin herhangi bir bölgesini etkileyen kronik bir granüloamatöz ve inflamatuvar hastalıktır. Bu hastalık, genellikle sindirim kanalının farklı bölümlerine transmural (duvarın tüm katmanlarını içeren) ve segmental (bölgesel) olarak yayılır. Crohn Hastalığındaki inflamasyon, dokuların kalınlaşmasına yani fibrozise veya patolojik kanal veya tüp oluşumlarına yani fistüllere neden olabilir. En sık olarak terminal ileumu (%40) etkilerken, hastaların %5'inde üst gastrointestinal sistem, %25'inde kolon ve %30'unda ince bağırsak ve kolon birlikte etkilenebilir(51).

Granülomlar, hastalığın tipik bir belirtisidir ve genellikle submukozal bölgede bulunurlar. Bununla birlikte, muskularis propria, seroza, lenf bezleri ve mezenter gibi diğer bölgelerde de kazeifiye olmayan lenfoid yapılar şeklinde görülebilirler. Kazeifiye olmayan granülomlar, Crohn Hastalığının histolojik olarak en önemli özelliklerindendir. Nonkazeifiye granülomlar, Crohn Hastalığı olan hastaların %15-36'sında görülebilen bir histolojik özelliktir. Ayrıca, ülserler ve aftöz erozyonlardan alınan biyopsiler, granülomların yüksek oranda tespit edilmesine yardımcı olabilir(52).Granülomlar, genellikle bozulmuş kript veya kript abselerinin yakınında bulunduğu, genellikle psödogranülomlar olarak kabul edilir ve Crohn Hastalığının varlığına dair olumsuz bir gösterge olarak değerlendirilir. İnce bağırsak veya kalın bağırsak biyopsi örneklerinde pilorik bez metaplazisi varlığı ise Crohn Hastalığının teşhisine destek sağlayabilir, çünkü bu, kronik mukozal inflamasyonun bir göstergesi olarak görülebilir(53).

2.1.4 Crohn Hastalığı

2.1.4.1 Klinik Bulgular

Crohn Hastalığı, sindirim kanalının ağızdan anüse kadar herhangi bir bölgesini transmural ve segmental olarak etkileyen kronik granülomatöz ve inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın tutulum yeri ile ilgili olarak, ileal, kolonik veya ileokolonik olarak sınıflandırılabilir. En sık olarak ise hastalık terminal ileumu etkiler. Bununla birlikte, ağız, dil, özofagus, mide ve duodenum gibi proksimal gastrointestinal sistem bölgeleri nadiren etkilenebilir(51).

Crohn Hastalığı, inflamatuvar, fistülizan ve fibrostenozan gibi farklı tutulum tiplerine ayrılabilir. İnflamatuvar Crohn Hastalığı, gastrointestinal sistemin inflamasyonu ile karakterizedir ve genellikle striktür veya fistül olmayan bir seyir gösterir. Bu tür hastalıkta sıklıkla ateş, ishal ve karın ağrısı gibi semptomlar ortaya çıkar. Crohn Hastalığındaki bu inflamasyon, fibroze (doku kalınlaşması) ve bağırsak lümeninde daralmaya yol açabilir ve bu tür hastalar genellikle striktürel Crohn Hastalığı olarak sınıflandırılır. Bir kez fibrostenotik değişiklikler oluşuktan sonra, bu durumu geri çevirebilecek bir tedavi yöntemi genellikle cerrahi müdahale dışında mevcut değildir. Aynı şekilde devam eden transmural inflamasyon, fistülizan (penetran) Crohn Hastalığının belirgin bir özelliği olan sinüs veya fistül traktının gelişmesine neden olabilir. Fistül, barsak ile komşu olan herhangi bir organ arasında oluşabilir ve ilerleyen dönemlerde karın içi apse oluşturabilir. Perforasyon riski, Crohn Hastalığı'nın fistülizan formunda daha sık görülme eğilimindedir.

Crohn Hastalığında, bu alt tiplerin yanı sıra perianal komplikasyonlar da meydana gelebilir. Perianal hastalık, genellikle hastalığın kendi fenotipinden bağımsız olarak ortaya çıkan bir komplikasyon olarak kabul edilir(54,55). Crohn Hastalığında kilo kaybı, Ülseratif Kolit'e kıyasla daha belirgin bir sorun olabilir ve bu genellikle gıda alımının azalması ve kusma gibi faktörlere bağlıdır(56). Ciddi terminal ileum tutulumu veya rezeksiyonu, safra tuzu depolarının boşalmasına neden olarak yağ malabsorbsiyonuna yol açabilir. Bu durumda, ciddi beslenme eksikliği, pıhtılaşma sorunları, osteomalazi ve hipokalsemi gelişebilir.

2.4.1.2 Klinik Sınıflandırma

Hastalığın yerine bakıldığında, Crohn Hastalığı gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü etkileyebilir. Hastaların yaklaşık %50'sinde terminal ileum ve kolon tutulumu, %30'unda sadece ince bağırsak tutulumu ve %20'sinde sadece kolon tutulumu görülebilir(54) Hastalığın sınıflandırılmasını standart hale getirmek için 1998'de Viyana Sistemi geliştirilmiş, daha sonra 2005'te güncellenerek Montreal Sistemi oluşturulmuştur (Tablo 1)(57,58).

Tablo1: Crohn Hastalığının Sınıflandırılması- Montreal Klasifikasyonu

Tanı Yaşı	A1: ≤ 16 A2: 17-40 A3: >40
Lokasyon	L1: Terminal İleum L2: Kolonik L3: İleokolonik L4: Üst Gis
Davranış	B1: Non Striktüran, Non Penetran B2: Striktüran B3: Penetran

Tablo 2: Harvey-Bradshaw İndeksi

Genel İyilik Hali	0=Çok iyi 1=Hafif Etkilenmiş 2=Kötü 3=Çok Kötü 4=Berbat
Karın Ağrısı	0=Yok 1=Hafif 2=Orta 3=Şiddetli
Abdominal Kitle	0=Yok 1=Şüpheli 2=Kesin 3=Belirgin
Komplikasyonların her biri için 1 puan	Artralji, Üveit, Eritema Nodosum, Aftöz Ülser, Pyoderma Gangrenosum, Anal Fissür, Yeni Fistül, Abse

Klinik hastalık aktivitesi, remisyon, hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 2). Harvey-Bradshaw indeksi <5 remisyon, 5-7 hafif, 8-16 ılımlı, >17 şiddetli olarak değerlendirilir.

Hastalığın başka bir sınıflandırma şekli, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesine dayanır. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için birçok indeks geliştirilmiştir ve en yaygın kullanılanı CDAI (Crohn's Disease Activity Index) olarak bilinir (Tablo 3). CDAI (Crohn's Disease Activity Index), ilk kez 1976'da tanımlandı ve Crohn Hastalığındaki hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan bir araçtır. CDAI, hastalığın tedaviye verdiği yanıtı ve remisyon durumunu tanımlamak için kullanılır. CDAI skoru <150 olan hastalar Crohn

Hastalığında remisyonunda kabul edilirken, CDAI skoru >450 olanlar şiddetli aktiviteli hastalık olarak değerlendirilir(59).CDAI skoru 150-220 aralığında olan hastalar, hafif-orta şiddette Crohn Hastalığı olarak kabul edilir ve genellikle ayaktan medikal tedaviyi iyi tolere edebilirler. CDAI skoru 221-450 arasında olan bir diğer grup ise orta-şiddetli Crohn Hastalığı olarak tanımlanır.(60).CDAI skorunda >70 azalma, tedaviye cevap olarak kabul edilir(55).

Tablo 3: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI)

Değişken	Tanım	Puan	Çarpan
Sulu Dışkı Sayısı	Son 7 günün toplamı		X2
Karın Ağrısı	Son 7 günün toplamı	0 = yok 1 = hafif 2 = orta 3 = şiddetli	X5
Genel Durum	Son 7 günün toplamı	0 = genel olarak iyi 1 = iyinin biraz altında 2 = kötü 3 = çok kötü 4 = berbat	X7
Ekstraintestinal Komplikasyonlar	Listenen Komplikasyon Sayısı	Artrit, artralji, iritis, üveit, eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, aftöz stomatit, anal fissür/ fistül/ apse, ateş>37.8 (Her bir var olan komplikasyon için x20, komplikasyon yoksa 0 olarak alınır)	X20
İshal Nedeni ile Antidiyareik İlaç Kullanımı	Son 7 gün içinde kullanım	0 = hayır 1 = evet	X30

Abdominal Kitle Varlığı		0 = hayır 2 = şüpheli, 5 = kesin	X10
Hematokritin Mutlak Sapması		Erkeklerde %47 – ölçülen hematokrit, Kadınlarda %42 – ölçülen hematokrit	X6
Standart Kilodan Sapma Yüzdesi		(Standart ağırlık – Mevcut ağırlık) /Standart ağırlık	X100

2.1.4.3 Ekstraintestinal Bulgular

İnflamatuvar Barsak Hastalığı, birden fazla organı etkileyen sistemik bir hastalık olduğundan hastalar sıklıkla ekstraintestinal bulgularla (EİB) da karsımıza çıkmaktadır. Tanı anındaki hastalık şiddeti, ekstraintestinal bulguların gelişimi ile ilişkilendirilir. Crohn Hastalığı, cilt, eklem, göz, karaciğer, damar yapıları ve böbrekleri etkileyebilen ekstraintestinal bulgularla bir araya gelebilir(49).

Artrit, Crohn Hastalığında %25 oranında görülebilen en yaygın ekstraintestinal bulgudur. Hem periferik hem aksiyal iskeleti tutabilmektedir. Semptomlar barsak hastalığının aktivitesi ile ortaya çıksa da barsak hastalığı tedavi edildikten sonra da devam edebilmektedir. İnflamatuvar barsak hastalığı ilişkili artritte sinovyal hasar görülmemektedir. Ankilozan spondilit ve sakroileit aksiyal artropatilerdendir

Crohn Hastalığında en sık görülen iki cilt lezyonu eritema nodozum ve pyoderma gangrenozumdur. Eritema nodozum hastalık aktivitesini gösterirken, pyoderma gangrenozum hastalık aktivasyonundan bağımsızdır(61).

Primer sklerozan kolanjit ÜK'de daha sık görülmesine rağmen CH'de de ortaya çıkabilmektedir. Ancak barsak aktivasyonunu yansıtmamaktadır(62). Üveit, osteoporoz, sklerit, psöriazis, renal taş, vitamin eksiklikleri, derin ven trombozu, depresyon, kronik bronşit, bronşiektazi, pediatrik hastalarda gelişme geriliği CH ile ilişkilendirilmektedir(54,62).

2.1.4.4 Komplikasyonlar

Crohn Hastalığında karın ağrısı, ateş gibi semptomlarla başvuran hastalarda abse ve peritonit gibi ciddi komplikasyonlar akılda tutulmalıdır. Hastalarda bu enfektif tabloya sekonder akut faz reaktanlarında ciddi artış görülebilmektedir(63). Barsak duvarında daha önceden var olan inflamasyona sekonder fibrozis gelişebilmekte, buna bağlı olarak hastalarda ileus tablosu görülmektedir. Karın ağrısı, bulantı, kusma ile başvuran hastalarda ileus unutulmaması gereken bir durumdur.

Bu hastalıkla ilişkilendirilen önemli bir komplikasyon da fistüllerin oluşmasıdır. Fistüller, bağırsaklar veya bağırsak dışındaki bölgeler arasında anormal bir bağlantı veya geçiş yolu oluşturan bir durumdur. Crohn hastalarının yaklaşık %35'i hastalık seyrinde en az bir fistülle karşılaşırken, üçte birlik bir kısım tekrarlayan fistüllerle karşımıza çıkmaktadır. Vakaların çoğunda perianal (%54) fistül varken %24'ünde enteroenterik, %9'unda rektovajinal fistül görülmektedir. Enterokutanöz ve enterovezikal fistüller diğerleri kadar sık olmasa da görülebilmektedir(64). Fistül türlerine göre farklı klinik belirtiler ortaya çıkabilir. Enteroenterik fistüller genellikle asemptomatiktir veya palpabl bir kitle oluşturabilir. Enteroenterik fistüllerin yanı sıra enterovezikal fistüller de meydana gelebilir. Enterovezikal fistüller, idrarla dışkının karışması, pnömotüri (gazla idrar çıkarma) ve sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına yol açabilir. Fistül oluşmamış sinüs traktları, abse gelişimine neden olabilir ve bu durumda ateş, karın ağrısı ve karın bölgesinde hassasiyet gibi belirtiler ortaya çıkabilir.(60). Kolonik Crohn hastalarında fistül daha sıklıkla görülmektedir(65).

CH tanısı alan hastaların %80'i bir noktada hastaneye yatış gereksinimi duyabilir. Ancak, tanı sonrası yıllar içinde yıllık hastaneye yatış oranı azalmıştır. CH'de 10 yıllık minör abdominal cerrahi riski genellikle %40 ila %55 arasındadır, ancak son çalışmalar, bu riskin son yıllarda %30'a kadar düşmüş olabileceğini göstermektedir. Crohn Hastalığında cerrahi sonrası semptomların tekrarlama oranı genellikle %50 civarındadır. Ayrıca, genel nüfusa kıyasla CH tanılı hastalarda hafif bir şekilde artmış bir mortalite riski bulunmaktadır. Bu hastaların ölüm nedenleri arasında gastrointestinal hastalıklar, gastrointestinal kanser, akciğer hastalıkları ve

akciğer kanseri yer almaktadır. Kolonik tutulumu olan hastalarda kolorektal kanser riski artar. Bu riski etkileyen faktörler hastalığın süresi, kolonik tutulumun varlığı, primer sklerozan kolanjit mevcudiyeti, aile geçmişinde kolorektal kanser öyküsü bulunması ve kolonik inflamasyonun şiddetidir(60).

2.1.4.5 Tanı

Crohn Hastalığının tanısı, klinik belirtilerin yanı sıra gastrointestinal traktın fokal, asimetrik ve transmural granülomatoz inflamasyonunu gösteren endoskopik, radyolojik, histolojik ve patolojik bulguların bir araya gelmesiyle konur(66,67).Laboratuvar testleri, hastalığın şiddetini ve olası komplikasyonlarını değerlendirmek için önemli bir tamamlayıcı araçtır. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının önde gelen semptomlarından biri ishaldir. Ancak, dikkatlice alınmış bir hastalık öyküsü, hastalığın etiyojisi hakkında önemli ipuçları sunabilir. Özellikle akut başlangıç, hastanın çevresinde benzer şikayetlerin olduğunu bildirmesi, şüpheli bir bölgeye seyahat etmiş olması, kontamine yiyecek veya içecek tüketimi, antibiyotik kullanımı, hastaneye yatış geçmişi veya ateş gibi belirtiler, başlangıçta enfeksiyöz koliti düşündürebilir(68).Sigara kullanımı ve ailede inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü, Crohn Hastalığında risk faktörleri olarak kabul edildiği için hastanın anamnezinde bu konular mutlaka sorgulanmalıdır(69).

Hastalar, bütüncül bir fizik muayene ile değerlendirilmelidir. Crohn hastalarının çoğu, Ülseratif Kolit hastalarının aksine düşük kilolu olabilirler. Aynı zamanda, birçok hasta halsizlik ve güçsüzlük gibi şikayetlerle gelebilir. Yapılan muayene sırasında artmış kalp hızı ve soluk oral mukoza, anemi belirtileri olarak değerlendirilebilir. Anormal bağırsak sesleri, abdominal hassasiyet ve ağrının varlığı, sıkça görülen fizik muayene bulgularıdır. Özellikle sağ alt kadrandaki ağrı, ileal tutulumlu Crohn Hastalığında sıkça görülebilir. Bu belirtiler, hastalığın teşhisinde ve yönetiminde önemli bilgiler sunabilir. Crohn Hastalığında anal bölgenin muayenesi sırasında perianal fistül, fissür veya abse gibi bulgular görülebilir. Ayrıca, cildin ve oral mukozanın muayenesi, geçmişteki veya mevcut mukokutanöz lezyonlara dair önemli kanıtlar sunabilir. Bu muayeneler, hastalığın genel seyrini ve tedavi planını belirlemede yardımcı olabilir(70).

Crohn tanısı için spesifik laboratuvar testi yoktur. Crohn Hastalığında tam kan sayımında en sık rastlanan değişiklikler anemi ve trombositozdur. Hastalarda görülen anemiler, genellikle demir eksikliği anemisi, kronik inflamasyon kaynaklı anemiler ve B12 vitamin eksikliği nedeniyle ortaya çıkabilir. Ayrıca, hastalığın aktivitesini değerlendirmek için C-reaktif

protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gibi akut faz yanıtını gösteren laboratuvar tetkikleri sıkça kullanılır. CRP, Crohn Hastalığı aktivitesi ile ilişkilidir. Bu nedenle, CRP seviyeleri hastalığın şiddetini değerlendirmek için sıkça kullanılır. Öte yandan, ESR, CRP'ye göre hastalık aktivitesini daha az doğrulukla yansıtır. ESR seviyeleri hastalığın aktivitesi arttıkça yükselir, ancak ESR, ileal hastalığa göre kolonik tutulumu olan hastalarda daha iyi bir korelasyon gösterebilir. Yani, ESR, Crohn Hastalığının lokalizasyonuna göre değişebilir, bu nedenle hastalığın türü ve yeri göz önüne alınarak değerlendirilmelidir(71,72).

Fekal Kalprotektin ve Laktoferrin aktif inflamasyon tanısında faydalıdır. Fekal Kalprotektin düzeyi, 50 µg/g üzerinde olduğunda aktif hastalığın bir göstergesi olarak kabul edilir. Fekal Kalprotektin seviyeleri, inflamasyon ile iyi bir ilişki gösterir ve nüks riskini öngörebilir, ancak spesifik değildir ve mikroskobik kolit, aktif çölyak hastalığı, alerjik kolit, enfeksiyöz kolit veya NSAİİ kullanımı gibi diğer durumlarda da yükselme gösterebilir(73).

Hastaların yaklaşık %60-70'inde, serumlarında anti-mikrobiyal antikorlar tespit edilebilir. Bu antikorlar arasında en sık görüleni Anti-Saccharomyes Cerevisiae İmmünglobulin A Antikoru (ASCA)'dur. Ancak, ASCA gibi bu antikorların ve diğer otoantikor gruplarının tanı için sensitivite ve spesifiteleri oldukça düşük olabilir. Bu nedenle, bu antikorların tek başına kullanılması genellikle yetersizdir ve diğer klinik ve laboratuvar bulgularıyla birlikte değerlendirilmeleri gerekebilir(74,75).

Abdominal grafik, acil durum endikasyonlarında kullanılır ve özellikle akut batın gibi acil durum hastalarında hızlı bir tanı aracı olarak kabul edilir. Bu inceleme, örneğin bir perforasyon durumunda intraperitoneal hava birikimini veya ileusta hava-sıvı seviyelerini gösterebilir. Abdominal BT taramaları, direkt grafiklere neredeyse eşdeğer sensitivite ve spesifiteye sahiptir, ancak genellikle daha yüksek maliyetlidir. Son dönemde MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) de İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları tanısında popülerlik kazanmıştır. MRG, özellikle Crohn Hastalığında inflamatuvar ve fibrostenotik lezyonları ayırma konusunda etkili olabilir. Non-iyonize radyasyon kullanımı, hamilelikte ve üreme çağında güvenle kullanılabilir. Crohn Hastalığında MRG enteroklizis, stenozları tespit edebilir. Ayrıca, Transabdominal Ultrasonografi (USG) hızla gelişen bir diğer görüntüleme yöntemidir(70).Endorektal MRG, Endoanal Ultrasonografi ve Perineal USG, perianal tutulumu olan Crohn hastalarında perianal fistül varlığını tespit etmek için kullanılabilir(76).

Crohn Hastalığı tanısı için altın standart, ileokolonoskopi sırasında yapılan biyopsilerdir. Kromoendoskopi, geleneksel biyopsi yöntemlerine göre daha iyi displazi tespiti sağlayabilen bir teknik olarak kullanılabilir. Dar bant görüntüleme gibi alternatifler, kısa sürede yapılabilen tetkikler olabilir, ancak artan kaçırılmış displazi oranları nedeniyle teknik olarak

önerilmemektedir. Kapsül endoskopi gibi yöntemler, radyolojik görüntülemelerin yetersiz kaldığı veya şüphe bulunan vakalarda faydalıdır(77).

Crohn Hastalığının endoskopik özellikleri, normal görülen mukoza alanları ile inflame (hiperemi, granüler görünüm, aftöz lezyonlar, ülserler ve stenoze alanlar) mukoza alanlarının birlikte görüldüğü atlamalı bir tutulum olmasıdır. CH ülserleri, longitudinal bir yapıya sahip olup, özellikle ileum ve kolon gibi bölgelerde kaldırım taşı benzeri görünüm oluşturabilir. Bu transmural tutulum, Crohn Hastalığında fistül ağızları ve darlıklara yol açabilir. Ancak rektum genellikle korunmuş kalır. Şiddetli tutulum, anatomik olarak kas tabakasını aşındıran derin ülserler veya submukozal tutulumla beraber kolon segmentinin üçte birinden fazlasına uzanan mukozal ayrışmalar ve ülserasyonlarla tanımlanabilir. Şiddetli aktif hastalık durumunda, tam kolonoskopinin faydası sınırlıdır, çünkü bağırsak perforasyon riski artar. Bu tür durumlarda önce fleksibl sigmoidoskopi yapılmalı ve ileokolonoskopi, klinik durum daha istikrarlı hale gelene kadar ertelenmelidir(69,78,79).

2.1.4.6 Tedavi

Crohn Hastalığı, ömür boyu devam eden bir hastalık olduğu için tedavi, kısa ve uzun vadede remisyonu hedefler. Kronik ve tedavi edilmemiş inflamasyonun yol açabileceği komplikasyonları önlemek amacıyla erken müdahale ve dikkatli gözlem önerilmektedir. Hastalığın tedavisini belirlerken birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Bu faktörler arasında hastalığın lokalizasyonu, hastalığın aktivitesi ve şiddeti, daha önce verilen tedaviye olan yanıt ve mevcut komplikasyonların varlığı bulunmaktadır. İlaç tedavisine ek olarak, hastaların sigara bırakmaları teşvik edilmelidir. Ayrıca, beslenme alışkanlıkları gözden geçirilmeli ve düzenlenmelidir. Tedavi sırasında oluşabilecek yan etkilere dikkat edilmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır. Aynı zamanda, aşılama ve osteoporoz gibi durumlar da değerlendirilmelidir(80).

2.1.4.6.1 Remisyon İndüksiyonu

2.1.4.6.1.1 Hafif-Orta Hastalık

Hafif-Orta şiddetteki Crohn Hastalığı vakalarında 5-aminosalisilat (5-ASA) kullanımı yaygın olsa da remisyonun başlatılmasında 5-ASA'nın önerilmediği bilinmektedir.

Meselamin gibi, antibiyotiklerin de Crohn Hastalığı remisyonunu başlatmak için etkili olduğu kanıtlanmamıştır. Antibiyotiklerle ilgili en iyi veriler, perianal fistülün kısa süreli

tedavisi için Anti-TNF tedavisiyle birlikte kullanıldığında elde edilmiştir. Ayrıca süpüratif komplikasyonları tedavi etmek için de antibiyotikler kullanılabilir. Siprofloksasin ve metronidazol, bu amaçla en sık kullanılan ajanlardır(81,82)

Budesonid, özellikle ileum veya çıkan kolona sınırlı tutulum gösteren hafif-orta şiddetteki Crohn Hastalarının remisyona indüksiyonu için önerilir. Sistemik kortikosteroidlerle karşılaştırıldığında, budesonid yüksek derecede lokal anti-enflamatuvar etkiye sahiptir, düşük sistemik emilime ve biyoyararlanıma sahiptir. Bu nedenle, daha yüksek bir güvenlik profiline sahiptir(60,83). Budesonid, genellikle günde 9 mg'lık bir dozda 10-12 hafta süreyle kullanılmak üzere uygun bir seçenektir. Ancak, bu ilacın hastalığın remisyonunu sürdürmedeki rolü tam olarak netleştirilmemiştir(84).

2.1.4.6.1.2 Orta-Şiddetli Hastalık

Aktif, orta-şiddetli Crohn Hastalığı olan grupta, klinik yanıtın ve remisyon indüksiyonu için sistemik kortikosteroidlerin kullanılması önerilir. Steroidler hızlı etki başlangıcına sahip olduğu için remisyonun başlatılmasında etkilidir, ancak remisyonun sürdürülmesine yardımcı olma özellikleri yoktur. Ayrıca, perianal Crohn Hastalığında da steroidlerin etkili olduğu gösterilmemiştir. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı tanısı konulan hastalarda steroid yanıtı genellikle üç ana kategoriye ayrılır: steroid yanıtı, steroid bağımlı ve steroid yanıtı. Steroid yanıtı hastalar genellikle klinik olarak bir veya iki hafta içinde iyileşir ve steroid dozu azaltıldığında veya kesildiğinde remisyonu sürdürebilirler. Steroid bağımlı hastalar da glukokortikoidlere yanıt verirler, ancak doz azaltıldığında semptomların nüks etme eğilimi gösterir(85). Steroidlere yanıt vermeyen hastalar, yüksek doz steroid tedavisine rağmen iyileşme göstermezler. İBH tanılı hastaların yaklaşık %40'ı steroidlere yanıt verirken, %30-40'ı kısmi yanıt verir veya steroid bağımlıdır ve %15-20'si steroide yanıt vermez.

Başlangıçta, prednizolon dozları genellikle 40-60 mg/gün arasında kullanılır. Nadiren daha yüksek dozlar daha etkili olur(86). Glukokortikoid dozu, haftalar ve aylar içinde yavaşça azaltılır. Ancak, yavaş doz azaltma yöntemi kullanılsa bile, steroid tedavi süresini en aza indirmeye çalışmak önemlidir. İntravenöz tedavi, genellikle semptomların hızlı bir şekilde iyileşmesini ve maksimum fayda sağlamayı amaçlar ve genellikle 8-10 gün boyunca uygulanır. Hastanın semptomları iyileşmeye başladığında, prednizon dozu her hafta 5-10 mg azaltılarak günde 15-20 mg dozuna ulaşana kadar düşürülür. Bu doz, ilacın tamamen kesilmesi öncesinde her hafta 2.5-5 mg azaltılarak sürdürülür. Temel amaç, hastalığın remisyonunu sürdürmek ve hastaların kortikosteroidlerden mümkün olan en kısa sürede kurtulmalarını

sağlamaktır. Sistemik kortikosteroidlerin kullanıldığı hastalarda, remisyon sağlandığında uzun süreli steroid kullanımından kaçınılmalıdır. Prednizolon dozu günde 40 mg'ın üzerinde olduğunda, ilacın yan etki riski artar. Steroidlerin uzun süreli kullanımı, Cushing sendromu, obezite, katarakt, akne, osteoporoz, glokom, hipertansiyon, diyabet gibi yan etkilere neden olabilir. Özellikle Crohn Hastalığı tanısı konulan bireylerde abdominal ve pelvik apse gibi enfektif durumlarla karşılaşma riski artabilir. Bu nedenle, steroidlerin uzun süreli kullanımından kaçınılmalı ve alternatif tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır(60,87,88).

Orta-şiddetli Crohn Hastalığı tedavisinde kullanılan bir diğer ilaç grubu ise immünsupresanlardır. Bu kategori içinde Tiyopürinler, Metotreksat (MTX) ve Monoklonal Antikorlar gibi çeşitli ilaçlar bulunmaktadır. Bu sınıftaki hastalarda Tiyopürin grubunun remisyon indüksiyonu için monoterapi olarak kullanılması önerilmemektedir(80).

Tiyopürinler içerisinde azatiyopürin (AZA) ve merkaptopürin (MP) bulunur ve bu ilaçlardan yanıt alabilmek için genellikle 6-12 hafta beklemek gerekebilir. Bu bekleme süresi boyunca remisyonu sağlamak ve hastalığın alevlenmesini önlemek amacıyla steroidlerle tedaviye devam edilir. Bu ilaçları kullanmaya başlamadan önce, Tiyopürin Metiltransferaz (TPMT) aktivitesi ve karaciğerin ilacı nasıl metabolize ettiği değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme sonucuna göre ilacın dozu ayarlanmalıdır. Tiyopürin grubu ilaçların yan etkileri arasında sitopeniler, transaminaz seviyelerinde yükselme, bulantı, kusma, alerjik reaksiyonlar, akut pankreatit gibi durumlar sıkça görülürken, daha nadir olarak melanom dışı cilt kanserleri, T hücreli lenfoma, servikal displazi gibi durumlar da görülebilir(89–91). Kemik iliği süpresyonu, lökopeni, anemi, trombositopeni, fırsatçı enfeksiyonlar, hepatit doz bağımlı etkileridir. Lökosit sayısı 3000/mm³ altı, trombosit sayısı 50000/mm³ altına düşerse ilaç kesilir. İlaç kaynaklı pankreatit, hastaların yaklaşık %3 ila %5'inde meydana gelir ve genellikle tedavinin başlangıcının ilk altı haftasında ortaya çıkar(92). Pankreatit, tedaviyi sürdürmenin önerilmediği bir durumdur.

Azatiyopürin 2-2,5 mg/kg, 6-MP 1,5 mg/kg dozuyla verilir. Azatiyopürin ve 6-MP'nin başlangıç dozu 50 mg/gündür. Terapötik faydası Merkaptopürinde 50-100 mg/gün dozunda, Azatiyoprinde 75-150 mg/gün dozunda görülmeye başlar. İlimli lökopeni ilacın etkili olduğunu destekler ve hastaya fayda sağladığının göstergesidir. Tedavinin başlangıç fazında olan, aktif hastalığı olan hastaların 2 haftada bir ve idame tedavi alanlarda 3 ayda bir tam kan sayımına bakılması gereklidir(93). Metotreksat da Tiyopürin grubu ilaçlar gibi yavaş etki başlangıcına sahiptir ve etki başlangıcı genellikle 8-16 hafta arasında değişir. Bu ilaç, oral yoldan alındığında sınırlı etkinliğe sahip olduğu için cilt altı veya kas içi enjeksiyon şeklinde önerilir. Remisyon

sağlamak için kullanımıyla ilgili net bir görüş olmamakla birlikte, bazı yayınlarda subkutan enjeksiyonun remisyon indüksiyonunda etkili olabileceği belirtilmektedir. Metotreksatın yan etki profili oldukça geniştir ve gebelikte kullanımı kontrendikedir. Bu ilaç kullanımı sırasında bulantı, kusma, hepatotoksisite, miyelosüpresyon gibi yan etkiler görülebilir. Ayrıca, Tiyopürin grubu ilaçlara benzer şekilde melanom dışı cilt kanseri ve lenfoma riskini artırabileceği gösterilmiştir. Anti-folat etkisi nedeniyle anemi ve stomatit riski de vardır, bu nedenle Metotreksat kullanıldığında folik asit replasmanı önerilir(69,94,95).

Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF-alfa) inhibitörlerinin (anti-TNF) ise konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen orta-şiddetli Crohn Hastalığının remisyonunu sağlamak amacıyla kullanılması önerilir. Bu ajanlar hızlı ve güçlü bir anti-inflamatuar etkinliğe sahiptir. Onay almış olan bazı anti-TNF ilaçları arasında İnfliksımab, Adalimumab ve Sertolizumab pegol bulunur. Bu ajanlar, remisyon sağlamak için tek başlarına kullanılabildikleri gibi, Tiyopürinlerle bir arada kullanılabilmektedirler. Son kılavuzlara göre, Adalimumab ile Tiyopürin kombinasyonu, klinik remisyon ve yanıt elde etmek için önerilmezken, İnfliksımab tedavisine başlandığında bir Tiyopürinle kombinasyonu önerilmektedir(80).Bu ajanların Hepatit B ve Tüberküloz reaktivasyonu riskini göz önünde bulundurarak, tedaviye başlamadan önce bu hastalıklar açısından mutlaka tarama yapılmalıdır. Bu ilaçların en sık görülen yan etkileri, enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar veya infüzyona bağlı reaksiyonlar olarak ortaya çıkar(96).Nadir olsa da sitopeni ve karaciğer toksisitesine dair vakalar bildirilmiştir. Anti-TNF kullanımı, melanom riskinde hafif bir artışla ilişkilendirilmiş olsa da diğer malignitelerin riski henüz belirsizdir. Ayrıca, fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilirler. Kombinasyon tedavilerinde nadiren görülse de T hücreli lenfoma riski bulunmaktadır(97,98).Orta-şiddetli Crohn Hastalığına sahip hastalarda konvansiyonel tedavi ve anti-TNF tedavisine yetersiz yanıt alındığında, remisyon indüksiyonu için Ustekinumab önerilmektedir. Ustekinumab, interlökin-12 (IL-12) ve interlökin-23 (IL-23)'ün p-40 alt birimine karşı tamamen insanlaştırılmış bir monoklonal antikor olarak kullanılır. Anti-TNF ajanlara benzer şekilde, bu ilaca başlamadan önce Tüberküloz ve Hepatit C açısından hastaların tetkik edilmesi önemlidir. Bu ilacın etkisi, anti-TNF grubuna benzer bir şekilde etki başlangıcı olarak görünmekle birlikte, yanıt genellikle 6 hafta içinde ortaya çıkar(80,99).

Diğer bir tedavi seçeneği ise, yine konvansiyonel tedavi ve anti-TNF tedavisine yanıt vermeyen orta-şiddetli hastalıklarda kullanılan Vedolizumab tedavisidir. Vedolizumab, barsak seçici adezyon molekülü inhibitörü olarak çalışan ve Monoklonal İmmünglobulin G (IgG) antikor olan bir ilaçtır. Natalizumab'ta da olduğu gibi Vedolizumab'ta Polimultifokal Lökoensefalopati (PML) gibi bir yan etki rapor edilmemiştir. Vedolizumabın etki başlangıcı

oldukça yavaştır ve genellikle ilaca başladıktan sonraki ilk 12 hafta içinde yanıt görülmektedir(80,100,101).

2.1.4.6.2 Remisyon İdamesi

Konvansiyonel tedaviler arasında, Crohn Hastalığının remisyonunu sürdürmek için oral 5-Aminosalisilik Asit ve kortikosteroidlerin kullanılması tavsiye edilmez. Steroide bağımlı Crohn Hastalığına sahip olan hastalar için remisyonun sürdürülmesi için immünsüpresanlar arasından Tiyopürinlerin kullanılması önerilmektedir. Metotreksatın da parenteral olarak verildiğinde remisyonun sürdürülmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Biyolojik tedaviler arasında anti-TNF ajanları ile remisyon sağlanan Crohn Hastalığı tanısı konulan bireyler için, aynı tedavi ile remisyonun idame edilmesi önerilir. Vedolizumab ve Ustekinumab için de aynı tavsiye geçerlidir. Anti-TNF ve immünsüpresanların kombinasyonu ile remisyon sağlanan hastaların remisyonun sürdürülmesi için anti-TNF ilacının tek başına kullanılması önerilmektedir. Uzun süreli remisyonunda kararlı bir seyir gösteren hastalarda tedavinin kesilip kesilmemesi, nüks riski, hastalığın ilerlemesi, komplikasyonların gelişme olasılığı ve muhtemel yan etkiler gibi faktörler göz önünde bulundurularak, son kararı hastayla birlikte hekimin vereceği bir konudur(80).

2.1.4.6.3 Perianal Fistülizan Hastalığın Tedavisi

Perianal hastalığın tıbbi tedavisine dair kanıtlar, antibiyotikler ve Tiyopürinlerin tek başına kullanımını desteklememektedir. En yüksek kalitedeki kanıtlar, ilk tercih olarak İnfliksımab +Azatiyopürin kullanımını önermektedir. İnfliksımaba dirençli veya tolere edemeyen vakalarda Adalimumab kullanımı da düşünülebilir. Vedolizumab ve Ustekinumab kullanımına dair yeterli veri olmamasına rağmen, anti-TNF ajanlarının etkisiz olduğu veya kontrendike olduğu durumlarda, başka bir tedavi seçeneği olmadığında ve eşlik eden lümen hastalığı varsa, bu iki ilacın kullanımı düşünülebilir(80). Bununla birlikte, Takrolimus perianal ve kutanöz fistüllerin kısa süreli tedavisi için kullanılabilir. İnfliksımab ile antibiyotik kullanımının tedavi açısından daha etkili olduğu düşünülmektedir(60).

2.1.4.6.4 Cerrahi Tedavi

Crohn Hastalığında cerrahi müdahale, inatçı kanama, perforasyon, kalıcı veya tekrarlayan obstrüksiyon, apse, displazi, kanser veya tedaviye dirençli durumlar gibi çeşitli endikasyonlar için gerekebilir. Ancak, en sık karşılaşılan cerrahi endikasyonlardan biri, ince barsakta fibrostenotik darlık kaynaklı obstrüksiyondur. Barsak rezeksiyonu için ikinci en

yaygın endikasyon ise penetran Crohn Hastalığıdır. Darlık durumlarında, genellikle en etkili tedavi yöntemi barsak rezeksiyonu olmasına rağmen, kısa barsak sendromu riski taşıyan hastalarda barsak koruyucu bir önlem olarak striktüroplasti de düşünülebilir(102).

2.1.5 Ülseratif Kolit

2.1.5.1 Klinik Bulgular

Ülseratif Kolit, semptomların şiddeti ile inflamasyonun derecesi arasında yakın bir ilişki taşır. Semptomlar başladıktan sonra, hastalar genellikle haftalar ıla aylar süren bir süreç sonucunda tanı alırlar. Ülseratif Kolitin temel belirtisi, inflamasyonun etkilediği kolon içeriğinin hızla geçmesine bağlı olarak ortaya çıkan ishaldir. İshal, genellikle yemek sonrası başlar ve bazen gece de ortaya çıkabilir. İshalin şiddeti, inflamasyonun ciddiyeti ile yakından ilişkilidir ve bu nedenle hastalığın seyrini belirlemek için önemli bir göstergedir. Rektal inflamasyon, sık ve küçük hacimli barsak hareketlerine yol açabilir ve bu durum genellikle mukusun sık geçişi ile ilişkilidir. Ülseratif Kolitin daha proksimal bölgelerinde ise pankolite kadar olan hastalıklarda daha büyük hacimli ve şiddetli sıvı dışkıyla seyreden diyare daha yaygın görülebilir. Ülseratif Kolitin yaygın bir semptomu olan kanlı ishal, çoğu hastada mevcut olabilir ve kanamanın şiddeti, kolonun iltihap derecesi ile yakından ilişkilidir. Hastalık proksimal bölgelere doğru yayıldıkça, kanın dışkıya karışma olasılığı artar ve sonuç olarak aşırı kanlı ishal daha sık görülebilir hale gelebilir. Ülseratif Kolit hastalarının yaklaşık %10'u gibi bir bölümünde şiddetli kanama görülebilir. Bu hastaların yaklaşık %1 ila %3'lük kısmında ise cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyabilecek kadar ciddi bir masif kanama epizodu gözlenmektedir(103).

Ülseratif Kolitin diğer yaygın belirtileri arasında tenesmus ve karın ağrısı yer almaktadır. Karın ağrısı, hafif kolik tarzında ağrılardan şiddetli kramplara kadar değişebilir ve hastanın genel yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Ayrıca, Ülseratif Kolitli hastalarda yorgunluk, kilo kaybı, ateş gibi sistemik semptomlar da görülebilir. Ülseratif Kolitin uzun süren bir seyri olan hastalarda, bağırsaklarda darlık gelişebilir ve bu darlıklar ağrı ve tıkanıklık belirtilerine yol açabilir. Özellikle hastalığın distal bölgelerini etkileyenlerde kabızlık da sıkça görülebilir. Ülseratif Kolitli hastaların yaklaşık %15'inde, fulminan kolit veya toksik megakolon gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir, bu da hastalarda acil cerrahi gerektiren perforasyon riski taşır(104,105).

2.1.5.2 Klinik Sınıflandırma

Ülseratif Kolit, hastalığın şiddeti ve bağırsak tutulumunun yaygınlığına göre sınıflandırılan bir hastalıktır. Hastalığın şiddeti değerlendirilirken, genellikle Truelove -Witts kriterleri kullanılır. Bu kriterler, semptomların ve hastalığın ciddiyetinin belirlenmesine yardımcı olur. Hastalık aktivasyonu için bir de Mayo sınıflaması bulunmaktadır. Öte yandan, hastalık tutulumuna göre sınıflandırma için Montreal sınıflandırması kullanılır.

Truelove-Witts kriterlerine göre, Ülseratif Kolit hafif, orta, şiddetli veya fulminan olarak sınıflandırılır. Hafif hastalık durumunda, hastanın sistemik toksisite belirtileri olmaz, inflamasyon belirteçleri normal düzeyde bulunur ve günlük dışkılama sayısı 4'ten azdır. Orta dereceli Ülseratif Kolitte, hastanın minimum sistemik toksisite belirtileri göstermesine rağmen günlük dışkılama sayısı 4'ten fazladır. Bu hastalarda sistemik toksisiteye işaret eden belirtiler minimum düzeydedir. Şiddetli Ülseratif Kolitte ise hastaların sistemik toksisite belirtileri olarak ateş, taşikardi, anemi ve yüksek inflamatuvar belirteçler bulunurken, günlük dışkılama sayısı 6 veya daha fazladır. Fulminan hastalığı olan grupta ise günde 10'dan fazla dışkılama, abdominal distansiyon, kan transfüzyon ihtiyacı ve radyografik olarak kolonik dilatasyon gibi bulgular görülebilmektedir(105–107)

Tablo 4: Truelove-Witts Sınıflandırması

Değişken	Hafif	Şiddetli	Fulminan
Günlük Dışkılama Sayısı	<4	>6	>10
Kanlı Dışkılama	Aralıklı	Sıklıkla	Sürekli
Ateş	Normal	>37.5 °C	>37.5 °C
Nabız	Normal	>90/dakika	>90/dakika
Hgb Düzeyi	Normal	<10.5 g/dl	Transfüzyon ihtiyacı olan
Esr Düzeyi	≤30 mm/saat	>30 mm/saat	>30 mm/saat
Görüntülemelerde Kolonik Bulgular	Normal	Ödemli Duvar Görünümü, Parmak İzi Bulgusu	Genişleme
Klinik İşaretler	Normal	Karında Hassasiyet	Karında Şişkinlik ve Hassasiyet

Montreal Sınıflandırması, Ülseratif Kolitin bağırsak tutulumunun türüne ve yaygınlığına göre hastalığı gruplandırmaktadır. Sadece rektuma sınırlı olan vakalar ‘Proktit’ olarak sınıflandırılırken, rektum ve sigmoid kolonun etkilendiği durumlar ‘Distal Kolit’ olarak adlandırılır. Sol kolit terimi, hastalığın rektum ve sigmoid kolon ile sınırlı olduğu durumu ifade eder. Yani, splenik fleksuraya kadar olan bölgeyi içerir. Ancak ‘Yaygın Hastalık’ tanımı, splenik fleksuranın ötesine, yani sol kolonun ötesine yayılan hastalık tutulumunu içerir(108).

Tablo 5: Ülseratif Kolitte Montreal Sınıflandırması

Kapsam	Hastalık Tutulumu	Tutulan Anatomik Bölge
E1	Proktit	İzole Rektum Tutulumu
E2	Sol kolit	Rektum ve Sigmoid Kolonu içeren splenik fleksuranın gerisinde kalan hastalık
E3	Yaygın Hastalık	Splenik Fleksuranın ilerisine geçen tutulum gösteren hastalık

Klinik hastalık aktivitesi remisyon, hafif, orta ve şiddetli olarak gruplandırılmıştır. (Tablo 6) Mayo skoru <2 ise remisyon, 2-4 ise hafif hastalık, >4 ise orta/ılımlı hastalık, >7 ise şiddetli hastalık olarak kabul edilir.

Tablo 6: Mayo Skorlaması

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

2.1.5.3 Ekstraintestinal Bulgular

Ülseratif Kolit, genellikle kolonla sınırlı bir hastalık olsa da vakaların yaklaşık üçte birinde ekstraintestinal bulgularla ilişkilendirilebilir. Bu ekstraintestinal bulgular arasında en yaygın olarak cilt, akciğer, gözler ve karaciğer etkilenebilir(109,110).

Ülseratif Kolit hastalarının ekstraintestinal bulguları arasında en yaygın görülenlerden biri artropatilerdir. Ülseratif Kolit ile ilişkilendirilen artropatiler, diğer bazı inflamatuvar eklem

hastalıklarından farklıdır; çünkü Ülseratif Kolit ile ilişkilendirilen artropatiler seronegatif olup, eklem erozyonu göstermezler. Bu artropatiler arasında aksiyal tutulum gösteren artritler, Ankilozan Spondilit ve Sakroileit olarak tanımlanır(111,112).

Ülseratif Kolitte deri tutulumu sıklıkla görülür ve en yaygın iki immünolojik deri lezyonu Eritema Nodosum ve Pyoderma Gangrenozumdur. Bu deri lezyonları, hastalığın bağırsaklardaki aktivitesi ile ilişkili olabileceği gibi, Pyoderma Gangrenozum hastalık aktivitesinden bağımsız olarak da ortaya çıkabilir. Bu nedenle, Ülseratif Kolitli hastalarda deri tutulumunun izlenmesi ve tedavi edilmesi önemlidir. Eritema Nodosum için barsak hastalığına yönelik tedavi genellikle olumlu sonuçlar verirken, Pyoderma Gangrenozum tedavisi genellikle intralezyonel tedavilere ihtiyaç duyar. Pyoderma Gangrenozum, deri altında yaraların olduğu bir durumdur ve bu nedenle lokal tedaviye ihtiyaç duyabilir.

Ülseratif Kolitli hastalarda, ek olarak deri lezyonlarının yanı sıra tekrarlayan aftöz stomatit, keilitis glossit ve pellegra gibi ek belirtiler de görülebilir(110,113).

Primer Sklerozan Kolanjit, Ülseratif Kolutin lümen hastalığından bağımsız bir ekstraintestinal bulgu olarak karşımıza çıkar. Bu durumda çoğu hasta tanı anında semptom göstermez. Ancak laboratuvar testlerinde yüksek transaminaz ve alkalen fosfataz seviyeleri dikkat çekebilir. Primer Sklerozan Kolanjitin kesin tanısı genellikle Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRCP) ile konulur(114).

2.1.5.4 Komplikasyonlar

Ülseratif Kolutin seyrinde, fibröz striktürler gelişebilir ve bu durum genellikle kronik hastalığı olanlarda daha sık görülür. Bu striktürler en sık rektum ve sigmoid kolon bölgesinde ortaya çıksa da kolonun herhangi bir bölgesinde herhangi bir zamanda gelişebilirler. Fibröz striktürler, bağırsaklarda darlık veya tıkanıklığa neden olarak semptomlara yol açabilir(115).

Ülseratif Kolutin komplikasyonları arasında toksik megakolon gelişimi de önemli bir yer tutar. Bu komplikasyon genellikle hastalığın başlangıcından itibaren kısa bir süre içinde kolonun tamamının etkilendiği, yani pankolit denilen durumlarda görülmektedir. Toksik megakolon, kolonun genişlemesi ve şişmesiyle karakterizedir ve ciddi bir acil tıbbi durumu temsil eder. Barsak duvarındaki ciddi hasar ve inflamasyon sonucu ortaya çıkan bir durum, elektrolit dengesizliği ve hipoproteinemi ile karakterize olabilir. Bu durum klinik olarak, hastalarda ateş, taşikardi, karın distansiyonu ve hassasiyeti, dehidratasyon gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Hastalarda, Ülseratif Kolute bağlı olarak barsak duvarındaki ciddi hasar ve inflamasyona bağlı olarak sekonder perforasyon kliniği de gelişebilir. Radyografik olarak,

transvers kolonda 6 cm'yi aşan bir dilatasyon anlamlı bir bulgu olarak kabul edilir. Bu durum potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyonu temsil eder ve hastanın acil tıbbi müdahalesi gerekebilir(116,117).

Ülseratif Kolitli hastalarda kolorektal kanser riski, hastalığın uzun süre devam ettiği durumlarda normal popülasyona göre daha yüksektir. Bu artış, kronik inflamasyon alanlarında oluşan tek veya çok odaklı displazilerin varlığından kaynaklanır. Ayrıca, hastalığın tutulum alanı arttıkça kolorektal kanser riski de artma eğilimindedir. Bu nedenle, Ülseratif Kolitli hastaların düzenli olarak endoskopik incelemeler ve takipler ile izlenmesi önemlidir. Ülseratif Kolitli hastalarda kolorektal kanser riskini artıran bir dizi faktör bulunmaktadır. Bu faktörler arasında endoskopik ve histolojik inflamasyonun şiddeti, aile geçmişinde kolorektal kanser öyküsü bulunması, kolonda striktürlerin varlığı, tübüler kolon segmentinin kısalmış olması, inflamasyon sonrası oluşan psödopolipler ve eş zamanlı olarak primer sklerozan kolanjit tanısı yer almaktadır. Yüksek dereceli displazi saptanan Ülseratif Kolitli hastalarda kolorektal kanser gelişimini önlemek amacıyla kolektomi önerilebilir(35,118,119).Hastaların bir kısmında, Ülseratif Kolit ile ilişkilendirilebilen perirektal lezyonlar görülebilir. Bu lezyonlar arasında hemoroidler, fissürler, apseler veya perianal bölgede fistüller bulunabilir(116).

2.1.5.5 Tanı

Ülseratif Kolit tanısı, hastanın klinik bulgularının, daha nesnel ve objektif verileri sunan endoskopik incelemelerin ve alınan histopatolojik doku örneklerinin birleştirilmesiyle ve diğer potansiyel tanımlar dışlandığında konur.Tanı, ayrıntılı bir tıbbi geçmiş ve fiziksel muayene ile başlamalıdır. Seyahat geçmişi ve bulaşıcı hastalıklarla temas hakkında yakın tarihli bilgi almak önemlidir. Ayrıca, Non-Steroid Antiinflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler ve diğer kullanılan ilaçlar hakkında da sorgulama yapılmalıdır. Hastaların anamnezinde Ülseratif Kolit tanılı aile üyelerinin olup olmadığı ve sigara kullanıp kullanmadığı gibi önemli ayrıntılar da bulunmalıdır(104).

Hastalığın lokalizasyonu, yaygınlığı ve hastalık aktivitesine bağlı olarak semptomlar ve bulgular değişebilir. Ülseratif Kolit hastalarının remisyon dönemlerinde, bazı hastalarda hiçbir klinik belirti görülmeyebilirken, diğerlerinde ise irritabl kolon sendromuna benzer semptomlar, örneğin diyare ve karın ağrısı gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Ülseratif proktitli hastalar genellikle sistemik semptomlar yaşamazlar. En sık rastlanan yakınmalar arasında hematokezya, mukuslu dışkılama, anal kanalda hassasiyet ve tenezm bulunur. Kan genellikle dışkı ile karışmış

veya dışkı yüzeyini kaplamış taze bir şekildedir. Karın ağrısı ise nadiren görülür. Hastalık rektumun daha proksimal bölgelerine yayıldıkça ve aktivitesi arttıkça semptomlar da şiddetlenebilir(120).Hastalar, şiddetli kolit şikayetleriyle başvurduğunda, bazı durumlarda ateş, peritoneal bulgular ve karın hassasiyeti gibi ek bulgular da tespit edilebilir. Ayrıca, komplikasyonlar geliştikçe, örneğin toksik megakolon gibi durumlarda, sekonder muayene bulguları da gözlemlenebilir(121).Semptomların sürekli tekrarlanması veya uzun bir süre boyunca devam etmesi, tanı sürecinde kritik bir faktördür. Öte yandan, semptomlarının aniden başlaması ve net bir başlangıç tarihi belirtmesi, genellikle tanı koymayı daha zor hale getirebilir veya farklı bir sağlık sorununu işaret edebilir(122).

Laboratuvar sonuçları, hastalığın aktivitesini tespit etme ve izleme sürecinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda, tam kan sayımı, ESR, CRP, kapsamlı metabolik panel, ferritin, D vitamini ve B12 vitamini düzeylerinin ölçülmesi gerekmektedir. Demir, vitamin B12 ve albümin düzeyleri, beslenme durumunun değerlendirilmesinde önemli parametrelerdir. Ayrıca, düşük serum albümin düzeyleri şiddetli hastalığı, biyolojik ilaçlara zayıf yanıt verme olasılığını ve kolektomi gerekliliğini öngörmede kullanılabilir(123,124).

Fekal Kalprotektin, barsakta artan nötrofillerle ilişkilendirilen bir protein olup dışkı örneğinde tespit edilebilir. Düşük serum seviyeleri, inflamatuvar barsak hastalıklarına yakalanma riskini azaltabilir, ancak bu protein, farklı barsak inflamasyonları arasında net bir ayırım yapma yeteneğine sahip olmadığı için Ülseratif Kolit gibi hastalıkların kesin tanısı için kullanılmaz(125,126).

Serolojik testler arasında, Perinükleer Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor (p-ANCA) bazen Ülseratif Kolit hastalarında yükselmiş olabilir, ancak bu belirli bir tanı için spesifik değildir. Bu nedenle, düşük duyarlılık nedeniyle p-ANCA testinin bir tanı aracı olarak önerilmediğini belirtmek önemlidir(127).

Ülseratif Kolit tanısı konmuş hastaların değerlendirilmesinde dışkı örneklerinin incelenmesi son derece önemlidir. Bu hastalarda Clostridium Difficile, Escherichia Coli, Salmonella ve Shigella gibi patojenleri dışlamak için dışkı örnekleri incelenmelidir. Ayrıca, diğer enfeksiyon etkenlerini düşündüğünüzde, ilgili enfeksiyöz dışkı tetkiklerinin de yapılması gerekmektedir. Bu yöntemler, hastanın tanısının kesinleştirilmesi ve uygun tedaviye başlanması açısından büyük önem taşır. Şiddetli ve tedaviye dirençli Ülseratif Kolit vakalarında, Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu açısından da tetkiklerin yapılması önemlidir. CMV

enfeksiyonu, bu tür hastalarda komplikasyonlara yol açabilen bir faktör olabilir ve tedavi yaklaşımını etkileyebilir(105,128).

Ülseratif Kolit tanısı koymak, hastalığın ne kadar yayıldığını belirlemek ve şiddetini değerlendirmek için endoskopik değerlendirme altın standart olarak kabul edilmektedir. Endoskopik işlem sırasında ileumun da dahil olduğu tam bir ileokolonoskopi yapılması önerilmektedir. Bu yöntemler, hastalığın teşhis edilmesi ve takip edilmesi süreçlerinde kritik bir rol oynamaktadır(129). Ülseratif Kolit endoskopik incelemede anal girişten başlayarak distalden proksimale doğru azalan bir inflamasyon gösterir. Sürekli ve çevresel olarak tutulmuş mukoza, sağlam mukoza alanlarının bulunmaması ve atlama bölgelerinin olmaması, ÜK teşhisini destekler. Ödem, kızarıklık, damar yapısının kaybı, mukozanın granüler yapısı, hassas ülserler, psödopolipler ve haustrasyon kaybı, ÜK'nin endoskopik bulgularını oluşturur(130). Histopatolojik bir tanı için, ileokolonoskopi sırasında net hastalık bölgelerinden doku örnekleri alınmalıdır. Bu örnekler, ileumdan rektuma kadar dahil olmak üzere en az beş farklı bölgeden en az iki biyopsi alınmalıdır. Tanıyı desteklemek ve hastalığın histolojik durumunu tam olarak değerlendirmek için, normal dokudan da bazı biyopsiler alınmalıdır(104).

Radyolojik görüntüleme genellikle bir tanı koymak için sınırlı bir kullanıma sahip olabilir, ancak sıkça komplikasyonları değerlendirmek için başvurulanan bir yöntemdir. Özellikle düz karın grafisi, toksik megakolon veya perforasyon gibi komplikasyonları ekarte etmek için sıkça kullanılmaktadır. Barsak duvarındaki inflamasyona bağlı olarak kalınlaşma meydana geldiğinde, parmak izi bulgusu gözlemlenebilir. Kronik Ülseratif Kolit tanısı konmuş hastalarda ise kolonun iç yüzeyindeki haustraların kaybına bağlı olarak kolonda kurşun boru görünümü oluşabilir ve bu değişiklik düz karın grafiklerinde gözlemlenebilir(131).

Çift kontrast baryumlu grafiler, mikroskobik ülserasyonların düzgün veya kaba bir görünüm sergileyip sergilemediğini gösterebilir. Ayrıca, hastalığın proksimal yayılma gösterdiği durumlarda bu grafikler, yaygın ve diffüz ülserasyonları, devamlılık gösteren simetrik yapıları açığa çıkarabilir. Ülseratif Kolitte mukozadaki küçük ülserasyonlar baryumlu grafiklerde mukozal düzensizliklerin varlığıyla birlikte “testere dişi ülserler” şeklinde görülebilir. Ayrıca, bu grafiklerle birlikte psödopolipler, etkilenen segmentte haustrasyon kaybı, darlık, kolonun kısalması ve rektum ile sakrum arasındaki mesafenin azalması gibi değişiklikler de gösterilebilir. Ülseratif Kolitte ağır barsak hastalığı durumlarında, toksik megakolon ve perforasyon riski nedeniyle baryumlu grafilerden kaçınılması önemlidir. Toksik megakolon özellikle ÜK ile ilişkilendirilse de diğer inflamatuvar barsak hastalıkları ve enfeksiyonlarda da ortaya çıkabilir(132).

Bilgisayarlı tomografi, akut karın semptomları olan hastalarda sıklıkla tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir ve batin içi diğer organları da değerlendirme imkânı sunar. Ancak, Ülseratif Kolitte mukozal anormallikleri saptamada pek duyarlı değildir. Ülseratif Kolit için BT’de ayırt edici olan bulgu, normal kolon duvarının kalınlığının yaklaşık 2-3 mm olduğu halde, ÜK hastalarında bu kalınlığın ortalama olarak 8 mm civarında olmasıdır(133,134).

2.1.5.6 Tedavi

Ülseratif Kolitte tedavinin temel amacı, öncelikle klinik remisyonu sağlamak ve ardından bu remisyonu steroid kullanımı olmadan sürdürmek, aynı zamanda uzun vadede oluşabilecek komplikasyonları önlemektir. Remisyon, bu hastalıkta barsak hareketlerinin normalleşmesi ve kanamanın durması anlamına gelir. Tedavi, hastalığın aktivitesine ve tutulumuna bağlı olarak değişebilir.(105,135)

2.1.5.6.1 Remisyon İndüksiyonu

2.1.5.6.1.1 Hafif- Orta Hastalık

Hafif ila orta derecede aktif Ülseratif Kolit hastalarında remisyon elde etmek için 5-ASA preparatlarının kullanılması önerilir(136,137). Şu anda pek çok farklı 5-ASA preparatı bulunmaktadır. Bu preparatlar arasında Meselamin, Sülfasalazin ve Balsalazide bulunan formülasyonlar yer almaktadır. Meselamin için yapılan çalışmalar, günlük olarak 2 gram veya daha yüksek dozların, daha düşük dozların kullanılmasına kıyasla daha etkili olduğunu göstermektedir.5-ASA preparatları hem oral hem de rektal kullanım için mevcuttur. Yan etkileri arasında baş ağrısı, bulantı ve ishal gibi belirtiler görülebilir. Ayrıca, tedavi sırasında ishalin paradoksal olarak kötüleşebileceği durumlar da gözlemlenebilir. Sülfasalazin gibi 5-ASA preparatlarının kullanımına bağlı olarak nadir vakalarda hemolitik anemi, lökopeni ve hepatit gibi ciddi yan etkiler bildirilmiştir. 5-ASA kullanımına bağlı olarak nadiren interstisyel nefrit vakaları bildirildiğinden, hastaların böbrek fonksiyon testleri ve idrar tetkikleri düzenli olarak değerlendirilmelidir(138).Proktit, sigmoidit veya şiddetli rektal semptomları olan hastalarda, tedaviye rektal olarak Meselamin fitil veya lavman eklenmesi önerilir. Sol taraflı kolitte, splenik fleksura ulaşmak için 5-ASA tedavisi uygulanırken, fitil yerine lavman kullanılması önerilebilir. Sol taraflı veya yaygın koliti olan hastalar için ise oral 5-ASA’nın, topikal 5-ASA ile verilmesi önerilir. Bu kombinasyon tedavisi, hastalığın farklı bölgelerini hedefleyerek daha etkili sonuçlar elde etmeye yardımcı olabilir(136,139).

5-ASA tedavisi genellikle günde 2,0 ila 2,4 gram dozunda başlatılır ve ihtiyaca göre 4,8 grama kadar artırılabilir. Günde bir kez alınan 5-ASA dozu, bölünmüş dozlara benzer bir etkiye

sahiptir. Hastalar genellikle tedavinin başlamasından itibaren 14 gün içinde bir yanıt görmeye başlayabilirler, ancak tam klinik remisyon sağlamak için bu süre 8 haftaya kadar uzayabilir. İlaç tedavisinin süresi ve yanıt hastanın bireysel durumuna ve hastalık şiddetine bağlı olarak değişebilir. 5-ASA ilaçlarının sadece remisyon elde etmekle kalmayıp aynı zamanda remisyonun korunmasında da etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, 5-ASA ile remisyon elde edilen hastalar genellikle aynı ilaca devam etmelidir(136).

Rektal semptomlarının şiddetli olduğu ve hastalığın kontrol altına alınamadığı durumlarda, topikal steroidler de kullanılmaktadır. Bununla birlikte, Budesonid (günlük 2-8 mg) ve Hidrokortizon (günlük 100 mg) gibi topikal steroidler, topikal Meselamin tedavisine göre daha az etkili olduğu gözlemlenmiştir(140).

Remisyon indüksiyonu aşamasında, Tiyopürin grubu ilaçların monoterapi olarak kullanılması genellikle önerilmez(137).

2.1.5.6.1.2 Orta-Şiddetli Hastalık

Orta-şiddetli hastalık durumlarında remisyonun indüksiyonu için kortikosteroid grubundan oral prednizolon kullanımı genellikle önerilir. Prednizolon, ÜK'de remisyon indüksiyonu için 5-ASA'dan üstündür. Eğer rektal kanama, oral kortikosteroid ve 5-ASA kombinasyon tedavisi ile 10-14 gün boyunca devam ederse, tedaviye sistemik bir steroid olan prednizolon (günde 40-60 mg, tek doz) eklenmelidir. Genellikle ilk hafta 40 mg/gün, ikinci hafta 30 mg/gün ve daha sonra 20 mg/gün bir ay süreyle devam edildikten sonra, doz haftada 5 mg/gün azaltılarak steroid kesilir. Ancak, kortikosteroidlerin geniş bir yan etki yelpazesi bulunmaktadır. Bu nedenle, uzun süreli kullanımdan kaçınılmalı ve remisyonun sürdürülmesi için daha uzun vadeli bir alternatif tedavi düşünülmelidir(105,141,142).

Risk faktörleri (örneğin, genç yaşta hastalık başlangıcı, yaygın ve derin ülserasyonlar) taşıyan hastalar için, eğer bir yıl içinde iki veya daha fazla steroid tedavisi gerekiyorsa veya steroid dozu azaltılamıyorsa, tedavi seçenekleri gözden geçirilmeli ve biyolojik ajanlar gibi alternatif tedavilere başlanmalıdır. Bunlar içerisinde özellikle İnfliksimab, Adalimumab ve Golimumab tercih edilmektedir(137). Çoğu durumda, remisyonu sağlamak için İnfliksimab gibi biyolojik ajanlar genellikle kortikosteroidlerle birlikte kullanılır. İnfliksimabın diğer iki biyolojik ajan olan Adalimumab ve Golimumab'a göre daha yüksek remisyon indüksiyonu ve mukozal iyileşmeye neden olduğu düşünülmektedir. Ancak, bu biyolojik ajanların kullanımıyla enfeksiyon riski artabilir. Latent Tüberküloz ve Kronik Hepatit B enfeksiyonu gibi potansiyel sağlık sorunları, biyolojik ajanlar gibi immünsüpresif tedavilere başlamadan önce kesinlikle ekarte edilmelidir. Tedaviye başlamadan önce bu tür enfeksiyonların varlığı veya riskleri

değerlendirilmelidir. Ayrıca, bu tür tedavilerin yan etkileri arasında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma gibi etkiler bulunabilir. Nadiren de olsa melanom ve lenfoma riskinde artış gibi ciddi yan etkiler de görülebilir. Tedaviye cevap ilk dozdan 3 gün sonra görülebilmese rağmen mukozal iyileşmenin sağlanması 6-12 hafta sürebilmektedir(143,144).

Anti-TNF inhibitörleri dışında, inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalar için Vedolizumab, Tofacitinib ve Ustekinumab gibi tedavi seçenekleri de önerilmektedir(137). Vedolizumab, orta-şiddetli Ülseratif Kolit tedavisi için onaylanan ilk anti-integrin ilaçtır. Bu ilaç, bağlanma özelliği olan bir anti-integrin ajanıdır. Vedolizumab, bağırsakta bulunan $\alpha 4\beta 7$ -heterodimer adezyon molekülünü hedef alarak bağlanmasını engeller. Bu selektif bağlantı, bağırsaklardaki inflamasyonun kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir. İlaç yanıtı 6 hafta içinde bir miktar alınabilse de ana etkisi 4-6 ay sonra görülebilmektedir. Başlıca yan etkisi enfeksiyonlardır. Teorik olarak progresif multifokal lökoensefalopati gelişimi için bir risk oluşturmaktadır(145–147).

Tofacitinib, bir Janus Kinaz inhibitörüdür. Bu ilacın etkinliği, tedaviye başladıktan sonraki ilk 6 hafta içinde görülebilir. Ancak, her hasta farklıdır ve yanıt süresi kişiselleştirilmiş tedaviye bağlı olarak değişebilir. Tofacitinib'in en yaygın yan etkilerinden biri enfeksiyonlardır ve özellikle Herpes Zoster gibi virüslerin yeniden aktivasyonuna neden olabilen bir risk taşıyabilir(148).

2.1.5.6.2 Remisyon İdamesi

2.1.5.6.2.1 Hafif-Orta Hastalık

Ülseratif Kolit hastalarında remisyonun idamesi için 5-ASA kullanımı önerilir. Bu tedavi, hastalığın kontrol altında tutulmasına yardımcı olabilir. Özellikle 5-ASA'nın günlük 2 gramın üzerindeki dozlarda kullanılması önerilir. Ayrıca, distal yüzeylere (rektum gibi) sınırlı olan ÜK vakalarında remisyonun idamesi için topikal (rektal) 5-ASA kullanımı da önerilir(137)

Steroid bağımlı veya steroidlere yanıt vermeyen (steroid refrakter) Ülseratif Kolit hastalarında remisyonun sağlanması ve idame etmek için Azatioprin (2,5 mg/kg/gün) veya 6-Merkaptopurin (1,5 mg/kg/gün) gibi immünosüpresif ilaçların kullanılması önerilebilir(105). Tiyopürin ve benzeri ilaçlar, tedaviye başladıktan sonra farmakolojik olarak kararlı hale gelmeleri için genellikle 2-3 hafta kadar bir süre gerektirirler. Ancak, bu ilaçların terapotik etkilerinin tam anlamıyla görülmesi, 12 haftaya kadar uzayabilen bir süreç olabilir. Bu nedenle, tedaviye tiyopürin gibi ilaçlarla başlandığında, hastalığın semptomlarını hızla

hafifletmek ve kontrol altına almak için birlikte ya da başlangıçta kortikosteroid kullanımı sıkça tercih edilebilir.

2.1.5.6.2.2 Orta-Şiddetli Hastalık

Anti-TNF (Tümör Nekrozis Faktörü) grubundan bir ilaçla (İnfliksimab, Adalimumab, Golimumab) remisyon indüksiyonu sağlanan hastalarda, remisyonun idamesi için aynı ilaçla devam etmek genellikle önerilir. Vedolizumab ile remisyon indüksiyonu elde edilen hastalarda remisyonun idamesi için Vedolizumab kullanılması önerilebilir. Vedolizumabın Adalimumaba göre orta-şiddetli hastalık grubunda remisyon indüksiyon ve idamesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Tofasitinib ve Ustekinumab ile indüksiyon tedavisinde cevap alınan hastalarda yine indüksiyonda yanıt alınan ilaçla idame tedavisinin devamı önerilmektedir.

ÜK hastalarında kolon mukozasında yüksek düzeyde TNF- α üretimi gözlenir. Bu nedenle, Ülseratif Kolit tedavisinde TNF- α 'yı hedef alan tedavi yöntemleri oldukça etkilidir. İnfliksimab, intravenöz yolla (günlük 5 mg/kg dozunda) uygulanan bir anti TNF- α Monoklonal Antikordur ve bu tedavi yöntemi sıklıkla kullanılır. İlk dozdan sonra, tedavi 2. Ve 6. Haftada bir kez daha verilir. Sonrasında, düzenli olarak her 8 haftada bir doz uygulanır. Remisyonun sürdürülebilmesi için, İnfliksimab tedavisi en az 6 ay süresince düzenli olarak devam ettirilmelidir. Steroid ve/veya immünmodülatör tedavilere yanıt vermeyen orta-ciddi/akut ciddi Ülseratif Kolit hastalarında, İnfliksimab gibi biyolojik tedavilerin kullanımı ile klinik remisyonun indüksiyonu, klinik yanıtın artırılması ve mukozal iyileşmenin hızlandırılması konusunda etkili olduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca, bu tedavilerin kolektomi ihtiyacını kısa dönemde azaltmada da olumlu sonuçlar elde edilmiştir(149).

Metotreksatın ise Ülseratif Kolit tedavisinde kullanımıyla ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Genel olarak, mevcut literatürler ve klinik uygulama, Metotreksatın Ülseratif Kolit tedavisinde önerilen bir terapi olmadığını göstermektedir(150).

2.1.5.6.3 Akut Şiddetli Kolit Tedavisi

Şiddetli Ülseratif Kolit, günde altıdan fazla kanlı ishalin yanı sıra ateş (vücut sıcaklığı $>37,8$ °C), taşikardi (kalp atış hızı >90 vuruş/dakika) ve anemi (hemoglobin seviyesi $<10,5$ g/dL), ayrıca yüksek ESR (eritrosit sedimentasyon hızı >30 mm/s) veya CRP (C-reaktif protein seviyesi >30 mg/L) gibi sistemik bulguların bir arada görülmesi ile tanımlanır. Ülseratif Kolit hastalarının %15-25'i, hastalıklarının seyri sırasında bir dönemde akut ve şiddetli bir atak geçirerek hastaneye yatış gerektirebilir(151). Akut şiddetli Ülseratif Kolit, yaklaşık olarak %1'lik önemli morbidite ve mortalite riski taşır. Bu durum, toksik megakolon ve perforasyon

gibi hayatı tehdit edebilen komplikasyonların gelişme riskini içerir. Bu nedenle, akut şiddetli Ülseratif Kolit tanısı konulan hastaların tedavi ve gözlem amacıyla hastaneye yatırılması önerilir(105).

Ülseratif Kolit hastalarının başlangıçta yaklaşık %65'i intravenöz kortikosteroidlerle tedavi edilir. Bu hastalarda İ.v. Metilprednisolon (günde 60 mg) veya Hidrokortizon (günde 400 mg) gibi kortikosteroidler, remisyon sağlamak için temel tedavi seçenekleridir (105). Daha yüksek dozlar kullanmanın gerçek bir avantajı bulunmamakta olup, bolus uygulama ile sürekli infüzyon aynı derecede etkilidir. Tedavinin 7-10 gün süresinden daha uzun devam ettirilmesi, ek bir fayda sağlamak yerine toksisite riskini artırabilir. İ.v. kortikosteroidlere yanıt vermeyen hastalarda ise, 3 ile 5 gün içinde ikinci basamak kurtarma tedavisi olarak Siklosporin, İnfliksımab veya cerrahi seçenekler düşünülebilir. Steroid tedavisinin kontrendike olduğu veya steroidlere direnç gösteren vakalarda, cerrahi tedaviden hemen kaçınmak için sürekli i.v. Siklosporin (günde 4 mg/kg), Takrolimus veya İnfliksımab (günde 5 mg/kg) gibi ikinci basamak tedaviler düşünülebilir. İkinci basamak tedaviye geçildikten sonraki 4-7 günlük bir süre içinde düzelme gözlenmiyorsa, kolektomi önerilmektedir.

Siklosporin, özellikle steroid tedavisine yanıt vermeyen ve şiddetli hastalığı olanlarda etkili olan bir kalsinörin inhibitörü ilaçtır. İlk aşamada, intravenöz olarak uygulanan Siklosporin (günde 4 mg/kg) ile remisyon elde edildikten sonra, kısa bir süre içinde Azatioprin (günde 2,5 mg/kg) tedavisine eklenmelidir. Daha sonra, intravenöz Siklosporin tedavisinden oral Takrolimus (günde 0,1-0,2 mg/kg) tedavisine geçilmeli ve sonrasında 3-6 ay içinde doz kademeli olarak azaltılmalıdır. Siklosporin ve Takrolimus idame tedavide kullanılmamaktadır.(150). İntravenöz Siklosporin tedavisi alan hastaların yaklaşık %50 ila 80'inde kısa süre içinde belirgin bir düzelme gözlenebilir. Ancak uzun vadeli takiplerde, bu hastaların %58 ila 88'i arasında, tedavi sonrası 7 yıl içinde kolektominin gerektiği rapor edilmiştir(152,153). Bu nedenle, birçok vakada Siklosporinin temel etkisi, hastayı acil cerrahi operasyondan koruyarak daha az riskli olan elektif cerrahiye olanak tanımaktır(154). Elde edilen verilere göre, Takrolimusun kullanımı sırasında potansiyel yan etkileri arasında nefrotoksisite, nöbet, anafilaksi ve hatta ölüm riski bulunmaktadır. Takrolimus, hem oral yolla (günlük 0,1-0,2 mg/kg dozunda) hem de intravenöz yolla (günlük 0,01-0,02 mg/kg dozunda) verilebilen bir kalsinörin inhibitörüdür. Ancak genellikle oral formu, intravenöz formuna tercih edilmektedir.

Lökosit Aferezi, Ülseratif Kolit gibi bağırsak iltihaplarının tedavisinde önerilen bir alternatif tedavi seçeneğidir, ancak etkinliği konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bu tedavi yönteminin temel amacı, kolon iltihabına katkıda bulunan aktive olmuş immün hücreleri dolaşımdan uzaklaştırmaktır. Son zamanlardaki uluslararası çalışmalarda Lökosit Aferezinin ÜK'de remisyon sağlamada etkisinin olduğu gösterilememiştir(155). Bununla beraber Ülseratif Kolit hastalarını içeren yedi farklı randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi, granülosit ve monosit aferezinin klasik tedavi yöntemlerine göre anlamlı bir şekilde daha fazla klinik remisyon sağladığını rapor etmiştir. Bu çalışmalara katılan 594 hasta, aferez tedavisinin ÜK tedavisindeki potansiyel faydalarını göstermektedir(156).

2.1.5.6.4 Cerrahi Tedavi

Cerrahi müdahale gerektiren durumlar, tıbbi tedaviye yanıt vermeyen hastalıklar, kanamaların kontrolsüz hale gelmesi, perforasyon, kolorektal kanser teşhisi ve endoskopi ile çıkarmaya uygun olmayan displastik lezyonlardır. ÜK da hayatı tehdit eden bir komplikasyon geliştirse, acil cerrahi müdahale gerekebilir. Tedaviye yanıt vermeyen toksik megakolon, perforasyon riski ve hayatı tehdit eden şiddetli gastrointestinal kanama, acil cerrahi gerektiren komplikasyonlar arasındadır(157). Toksik megakolonda cerrahi tedavi, subtotal kolektomi ve uzun rektal güdük ile end ileostomi gerektirirken, perforasyon durumunda total veya subtotal kolektomi yapılır ve tıbbi tedaviye dirençli akut fulminan kolitte rektum koruyucu end ileostomili total abdominal kolektomi ile Hartmann poşu bırakılması tercih edilir(158).

Akut fulminan kolitte ise steroidlere ve anti-TNF- α ajanlarına dirençli olan hastalar için acil cerrahi müdahale gereklidir(159,160).

İmmünosupresif tedaviye dirençli kronik kolit, malignite veya displazi varlığı, total veya kısmi tıkanıklığa yol açan striktürün varlığı, elektif cerrahi için endikasyon oluşturur. Elektif cerrahi sırasında sıklıkla tercih edilen tedavi yöntemi, total proktokolektomi ile ileal-J poş anal anastomoz yapılmasıdır(161).

2.2 Sarkopeni

Sarkopeni, kas-iskelet sistemi bozukluğu olarak tanımlanan bir durumdur ve genellikle azalmış fiziksel aktivite, kas kütlelerinde azalma ve fonksiyon kaybı ile ilişkilendirilir. Bu terim, ilk kez 1989 yılında Rosenberg tarafından tanımlanmıştır. Sarkopeni, günümüzde Avrupa konsensüsü tarafından tanımlanırken, bu tanımda düşük kas kuvveti, azalmış kas miktarı veya kalitesi ve düşük fiziksel performans gibi çeşitli ölçütler bir arada değerlendirilmektedir(162,163).

Sarkopeni risk faktörleri arasında ileri yaş bulunur. Yaş ilerledikçe, kas kütlesi ve fonksiyonu doğal olarak azalma eğilimindedir. Beslenme eksiklikleri, sarkopeni riskini artıracak önemli bir faktördür. Protein eksikliği ve yetersiz beslenme, kas sağlığını olumsuz etkileyebilir. Sedanter bir yaşam tarzı sürdürmek, fiziksel aktivitenin yetersizliği nedeniyle kas kaybına yol açabilir. Protein sentezi ve yenilenme süreçlerindeki azalma, kasların kendini tamir yeteneğini etkileyebilir ve sarkopeni riskini artırabilir. Kronik inflamasyon, sarkopeni ile ilişkilendirilen bir diğer faktördür. Hormonlar ve sitokinlerin dengesiz salınımı da sarkopeni riskini etkileyebilir(164,165).

2.2.1 Epidemiyoloji

Kas gücü ve kütlesi, genellikle 40 yaşına kadar en yüksek seviyeye ulaşır ve yaşlandıkça azalmaya başlar. 50 yaşından sonra her yıl yaklaşık %1-2 oranında kas kütle kaybı ve 1,5-5% arasında kas gücü kaybı yaşanabilir. Bu nedenle yaş ilerledikçe, kasların kaybı kaçınılmaz bir süreç haline gelebilir(166). Uluslararası Sarkopeni Girişimi'nin 50 yaş ve üzeri kişileri değerlendirdiği sistematik bir derleme, sarkopeninin toplumda her 20 kişiden birinde görüldüğünü ortaya koymaktadır. Ayrıca, huzurevlerinde kalan yaşlılarda sarkopeni prevalansının 3 kişiden 1'inde gibi yüksek bir orana ulaştığı belirlenmişti. Yapılan son çalışmalar, 40-79 yaş aralığındaki Avrupalı erkek ve kadınların toplamda %1,6'sının sarkopenik olduğunu göstermektedir. Bu oran, 85 yaşındaki İngiliz erkek ve kadınlarda ise %3,6'ya yükselmektedir(167).109 çalışmanın derlendiği bir çalışma, toplumda yaşayan erişkinlerde sarkopeninin %9,9 ila %40,4 arasında değişen bir yaygınlığa sahip olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, sarkopeninin yaygınlığının farklı popülasyonlarda ve yaş gruplarında değişebileceğini göstermektedir(168).

2.2.2 Patogenez

Karmaşık ve çok faktörlü bir hastalık olan sarkopeninin gelişimine, periferik ve merkezi sinir sistemi farklılıkları, hormonal dengesizlikler, immünolojik değişiklikler, fiziksel aktivite eksikliği, yetersiz beslenme, kas metabolizması değişiklikleri ve nöromusküler bağlantıların dejenerasyonu gibi birçok etken katkıda bulunmaktadır(169).

Yaşlı popülasyonda sıkça görülen durumlar arasında, progresif nörodejenerasyon, omurilikteki α -motor nöronlarının azalması, periferik sinir liflerinin kaybı gibi nöropatik süreçler ve kas hücresi apoptozisinin motor nöronların ölümüne yol açması bulunmaktadır. Bu nedenle, yaş ilerledikçe kas liflerinin sayısı önemli ölçüde azalmaktadır. Bu azalma, genellikle

50 yaşından itibaren kademeli olarak başlamakta ve 80 yaşına geldiğinizde kas liflerinin yaklaşık olarak %50'sinin kaybedilmesine yol açmaktadır. Yaşlanma süreciyle birlikte Tip I ve Tip II kas liflerinde kayıplar görülse de sarkopenik hastalarda özellikle Tip II lif kaybı daha belirgin bir şekilde ortaya çıkar(170,171).

Östrojen, testosteron, büyüme hormonu, androjen, insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve D vitamini üretiminde yaşla beraber olan değişiklikler sarkopeni patogenezinde önemlidir(172,173). D vitamini yetersizliği kas kuvveti kaybına, GH eksikliği kas kütlesi kaybına ve insülin direnci veya insülinopeni sarkopeninin artmasına neden olabilir(173). Hem testosteron hem de östrojenin katabolik sitokinler, özellikle IL-1 ve IL-6 gibi, üretimini engelleyebileceği düşünülmektedir. Bu hormonların eksikliği veya düşük düzeyleri, kas dokusuna doğrudan ve dolaylı olarak katabolik etkiler yapabilir(174).

Myostatin, iskelet kaslar tarafından üretilen ve kas kütlesini negatif olarak düzenleyen bir sitokindir. Bu sitokin, Transforming Growth Factor ailesinin bir üyesidir. Myostatin, kas hücrelerinin büyümesini ve gelişimini kontrol eden bir faktör olarak işlev görür ve fazla üretimi kas kütlesinde azalmaya neden olabilir(175). Yaşlandıkça özellikle tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), IL-6 ve IL-1 gibi proinflatuar sitokinlerde artış gözlenmektedir. Bu artış, inflamasyonun yaşlanma süreci ile ilişkilendirilir. Bu proinflatuar sitokinlerin artışı, sarkopeni patogenezi ile ilişkilendirilmektedir çünkü bu sitokinler kas hücrelerine zarar verebilir, kas protein sentezini etkileyebilir ve kas kaybını hızlandırabilir(176).TNF- α nın katabolizmayı uyarabileceği kas büyümesini düzenleyen ve doku hassasiyetini etkileyen hormonların dolaşımdaki seviyelerini etkileyeceği uzun zamandır biliniyor. TNF- α , katabolik sitokinlerin üretimini tetikleyerek ve aynı zamanda anoreksiye yol açarak kas kaybını dolaylı olarak teşvik edebilir. Bu etkiler, kasların azalmasına neden olabilir(177).

Sarkopeni, daha yaygın olarak yaşlı popülasyonda görülse de genç erişkinlerde de karşımıza çıkabilen bir durumdur. Ancak, sarkopeni bazı durumlarda belirgin bir nedenle ilişkilendirilebilirken, bazen net bir neden belirtilememektedir. Sarkopeni yaşlılık dışında herhangi bir nedenle ilişkilendirilemiyorsa, bu durum birincil sarkopeni olarak belirtilir. Ancak bir veya daha fazla belirli neden tanımlanabiliyorsa, bu durum ikincil sarkopeni olarak adlandırılır.İkincil sarkopeni, aktivite eksikliğine, hastalıklara ve beslenme sorunlarına bağlı olarak sınıflandırılmıştır. Aktiviteye bağlı sarkopeni, yatak istirahati veya sedanter yaşam gibi durumlarla ilişkilendirilirken, hastalığa bağlı sarkopeni, kanser, ileri organ yetmezlikleri, inflamatuvar hastalıklar ve bazı endokrin hastalıklar gibi sağlık sorunlarına bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Beslenme ilişkili sarkopeni de ise gastrointestinal bozukluklar, malabsorpsiyon, yetersiz protein ve enerji alımı gibi nedenler öne sürülmektedir(178).Buna ek olarak

EWGSOP2 (Yaşlı İnsanlarda Sarkopeni Üzerine Avrupa Çalışma Grubu'nun güncel önerileri) sarkopeni konusunda önemli bir ayırım yaparak akut ve kronik sarkopeni olmak üzere iki tür sarkopeniyi tanımlamaktadır. Akut sarkopeni, bir hastalık veya yaralanma ile ilişkilendirilen ve yaklaşık 6 ay veya daha kısa bir süre içinde gelişen bir sarkopeni türüdür. Kronik sarkopeni ise bir kronik süreç sonucu gelişir ve yaklaşık 6 aydan daha uzun bir süre boyunca devam eder(179).

2.2.3 Tanı

Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP) tarafından 2010 yılında ilk kez tanımlanan ve 2018 yılında yenilenen kriterlere göre, sarkopeni tanısı, kas kuvveti, kas miktarı ve kas kalitesi ile fiziksel performansın değerlendirilmesiyle konur. Düşük kas kuvveti saptandığında olası sarkopeni olarak kabul edilir. Düşük kas miktarı veya kalitesinin varlığında sarkopeni tanısı doğrulanır. Düşük kas kuvveti, düşük kas miktarı/kalitesi ve düşük fiziksel performansın bir arada olduğu durumlar sarkopeninin şiddetli bir formu olarak kabul edilir(179).

Sarkopeniyi taramak için ise SARC-F anketi kullanılması önerilmektedir. SARC-F, sarkopeni taraması için kullanılan beş sorudan oluşan bir ankettir. Bu anketin adı, içerdiği beş ana bileşiği temsil eder: kuvvet (Strength- S), yürüyebilmek (Ability to Walk- A), sandalyeden kalkmak (Rising from a Chair- R), merdiven çıkmak (Climbing Stairs- C) ve düşmek (Falls- F). Hastalara bu beş soru yönlendirilir ve verdikleri yanıtların, bu beş bileşikle ilgili ne kadar güçlü veya zayıf olduklarını yansıttığına göre puanlama yapılır. Anketin içerdiği faaliyetleri yapabilen bireyler için 0 puan verilir. Biraz yapabilenler için 1 puan verilir. Hiç yapamayanlar için ise 2 puan verilir. SARC-F skoru, bu puanların toplamıdır. SARC-F skoru 4 veya daha yüksek olan bireyler, sarkopeni açısından anlamlı bir risk taşıdığı kabul edilir(179–181).SARC-F, genellikle düşük-orta duyarlılığa sahip bir sarkopeni tarama aracı olarak kabul edilirken, düşük kas gücünü tahmin etmede yüksek özgüllüğe sahiptir(182).

2.2.3.1 Sarkopeni Parametrelerinin Ölçülmesi

2.2.3.1.1 Kas Gücü

Kas gücünü değerlendirmek için önerilen yöntemlerden ikisi kavrama gücü ölçümü ve sandalyede yükselme testidir.

Kavrama gücünü ölçmek, sarkopeni taraması için kullanılan kolay ve maliyeti düşük bir yöntemdir. Doğru bir ölçüm için kalibrasyonu düzgün yapılmış bir el dinamometresinin kullanılması önemlidir. El dinamometresi, özellikle kol ve bacak gücü ölçümleri için güvenilir

bir tetkik olarak kabul edilir. Ayrıca kullanımının kolay olması, klinik uygulamalarda sıklıkla tercih edilmesini sağlar. Hastanın elini kullanamayacağı durumlarda veya alt ekstremitte (bacak) kuvvetini değerlendirmek amacıyla izometrik yöntemler kullanılabilir. İzometrik yöntemler, kas kuvvetini değerlendirmek için statik bir pozisyonda (hareketsiz) kas kasılması ölçümünü içerir. Kavrama kuvvetinin düşük olması, bir dizi olumsuz sonuçla ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar arasında hastanede yatış süresinin uzaması, fonksiyonel kısıtlılığın artması, yaşam kalitesinin düşmesi ve hatta ölüm riskinin artması gibi etkenler bulunmaktadır. Ayrıca kavrama kuvvetinin ölçülmesi kolay ve hızlı bir işlem olduğundan, rutin olarak kullanılması önerilir(183–186).

Sandalye yükselme testi, bacak kaslarının kuvvetini ölçmek amacıyla kullanılan bir testtir. Bu test, kişinin oturur pozisyonda, kollarını kullanmadan beş kez ardışık olarak kalkma süresini değerlendirir. Kuvvet ve dayanıklılık gerektiren bu test hem nitelikli bir kuvvet ölçüsü hem de oldukça uygun bir seçenek olarak kabul edilir(179).

2.2.3.1.2 Kas Kütlesi

Vücut bileşenlerini doğrudan in vivo ölçmek hala mümkün olmadığı için, bu nedenle dolaylı yöntemler ve modeller geliştirilmiştir. Her bir yöntem, hastaların total iskelet kası kütlesi, apendiküler iskelet kası kütlesi veya özel bir kasın kesit alanı gibi parametreleri ölçerek sarkopeni kriterlerini belirlemeyi hedefler(187).

Vücut kitle indeksi (Body Mass Index; BMI), deri kıvrım kalınlığı ve çevre ölçümü gibi (örneğin uyluk, kol, bel, baldır) antropometrik değerlendirmeler, ucuz ve invazif olmayan ölçüm yöntemleri sunmaları sebebiyle herhangi bir klinik ortamda kolayca kullanılabilirler. Bununla birlikte, bu teknikler kas kütlesini değerlendirmek için yeterince kesin sonuçlar sağlama konusunda sınırlı olabilirler(188)Kas kütlesini ölçmek için başka yöntemler de bulunmaktadır. Bu yöntemler arasında manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi, çift enerjili x-ışını absorpsiyometrisi (DEXA), biyoelektrik empedans analizi (BIA), ve ultrasonografi gibi seçenekler bulunmaktadır(179,189).

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme kas kütlesini değerlendirmek için kullanılan invazif olmayan ölçüm yöntemleri arasında en güvenilir olarak kabul edilir(179). Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme verileri arasında son derece yüksek bir korelasyon bulunmaktadır. MRG, kas içi ödem, kas elastikiyeti, kas kasılması ve fibröz dokularla ilgili detaylı bilgiler sunar. MRG'nin avantajlarından biri radyasyon içermemesidir.

Ancak, MRG'nin yaygınlaşmasını sınırlayan faktörler arasında protokol standardizasyonunun eksikliği ve yüksek maliyetler bulunmaktadır(190,191).

Bilgisayarlı tomografi, kas kütlesini ve kalitesini değerlendirmek için kullanılan en etkili tıbbi görüntüleme yöntemlerinden biridir. Özellikle beslenme açısından hassas hastalarda, vücut bileşimi analizi ve anormal vücut bileşimi fenotiplerinin teşhisinde standart bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Bu nedenlerin arasında, bilgisayarlı tomografinin farklı hasta grupları arasında geniş bir kullanım alanı bulmasının yanı sıra, son zamanlarda BT taramalarının artmasının da etkili olduğu belirtilebilir. Ancak, bilgisayarlı tomografinin önemli bir dezavantajı radyasyon maruziyetidir. Bu nedenle, sarkopeni taraması için herhangi bir BT çekim nedeni gerekmeyen hastalarda bilgisayarlı tomografinin kullanılması önerilmemektedir. Vücuttaki tüm iskelet kas kütlesini değerlendirmek amacıyla, bu tür görüntülemelerde genellikle lomber 3 (L3) veya lomber 4 (L4) omurga seviyesinde yer alan psoas kası veya karın kaslarının kesitsel alanları hesaplanır. Bu anatomik bölgelerde kas kütlesi, temel olarak fiziksel aktivitelerden etkilenir. Karın bölgesine odaklanan bilgisayarlı tomografi taramalarında, L3 vertebra seviyesinde transversus abdominis, rektus abdominis kuadratus lumborum, iç ve dış oblik kaslar, psoas 40inör, psoas 40inör ve erektör spina gibi kaslar değerlendirilebilir(192–195).

Dual enerjili X-ray absorbsiyometrisi (DEXA), kas miktarını (toplam vücut yağsız doku kütlesi, toplam iskelet kası kitlesi (SMM) veya apendiküler iskelet kas kitlesi (ASM)) belirlemek için yaygın bir noninvaziv yöntemdir. Ancak, farklı DEXA cihaz markalarının farklı sonuçlar üretebileceği de bilinmektedir(196). Kas kütlesi temelde vücut boyutu ile ilişkilidir. Bu nedenle vücut ağırlığına dayalı kas kütlesi ölçümlerinin boy, vücut kitle indeksi gibi faktörlerle birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Ayrıca, DEXA, bilgisayarlı tomografi taramalarına göre daha düşük radyasyon maruziyeti sağlar(179,197).DEXA'nın karın içi organları ayırt edememesi nedeniyle, gövdedeki yağ ve kas oranlarını değerlendirmekte bazı sınırlamaları olabilir. Ayrıca, ödem ve değişen hidrasyon durumları da ölçümlere olumsuz etki edebilir ve sonuçlarda sapmalara neden olabilir(198).

Biyoimpedans analizi, Sarkopeni ve Kaşeksi Konsensüsü tarafından sarkopeniyi tanımlamak için onaylanmış bir yöntemdir. Bu yöntemin avantajları arasında taşınabilir olması, düşük maliyeti ve hastalar tarafından iyi tolere edilmesi bulunmaktadır. Hidrasyon durumu normal olan ve aşırı obez olmayan bireylerde kas kütlesi tahmini için biyoempedans analizi daha değerli bir araç olarak kabul edilir. Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP) ve Asya Çalışma Grubu (AWGS) tarafından sarkopeni araştırmalarında kas kütlesi değerlendirmek için biyoempedans analizi önerilmektedir. Biyoempedans analizi, vücut dokusunun elektriksel

özelliklerini ölçerek vücut kompozisyon parametrelerini tahmin eder. Bu parametreler arasında toplam vücut suyu (TBW), yağ kitlesi (FM) ve yağsız kitlenin (FFM) hacmi bulunur(199). Biyoimpedans analizi, düşük voltajlı bir akımın vücuttan geçirilmesi sırasında empedansın ölçülmesini sağlar. Bazı çalışmalarda iskelet kası kitlesi (SMM) hastanın boyunun karesine bölünür ve kas kitle indeksi (MMI) hesaplanır ve bu değer sarkopeniyi tanımlamak için kullanılmıştır. Diğer bir grup çalışmada ise yağsız kütle indeksi kullanılmıştır(200).

Ultrasonografi, sıkça kullanılan bir araç olmasının yanı sıra, kullanım kolaylığı, tekrarlanabilirlik, iyonize radyasyon riski olmaması, taşınabilirlik ve ulaşım kolaylığı gibi avantajlara sahiptir. Bu yöntem hem kas miktarını hem de kas kalitesini ölçmek amacıyla kullanılabilir(201). Ultrasonografi kullanılarak kesit alanı, eko yoğunluğu, kas kalınlığı, pennasyon açısı, fasikül uzunluğu, fizyolojik kesit alanı, kontrastlı damarlanma değerlendirmesi ve elastografi gibi bir dizi kas parametresi incelenebilir. Bu parametreler, özellikle sarkopeninin bölgeye özgü olduğu durumlarda daha anlamlı olabileceğini göstererek sarkopeni tanısında ultrasonografinin rolünü vurgulamaktadır(189).

Antropometrik ölçümler yaşlı hastalarda beslenme durumu hakkında bilgi sağlamak amacıyla kullanılsa da kas kütlelerini değerlendirmede yeterince doğru bir ölçü değildir(202). Yaşla birlikte vücuttaki yağ dokusunun artışı ve derinin elastisitesinin azalması gibi faktörler göz önüne alındığında, antropometrik ölçümler yaşlı bireylerde kas kütlelerini doğru bir şekilde yansıtmayabilir. Ayrıca, bu ölçümlerin kişiden kişiye değişmesi de güvenilirliğini etkileyebilir, bu nedenle klinik pratikte sık kullanımı önerilmemektedir. Bununla birlikte, üst-orta kol çevresi ölçümünün yaşlı bireylerde sağ kalımı ve performansı tahmin etmede kullanışlı olduğu gösterilmiştir.

2.2.3.1.3 Fiziksel Performans

Fiziksel performansın ölçülmesi için birkaç farklı yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemler arasında yürüme hızının değerlendirilmesi (örneğin, 6 veya 4 metre üzerinde yapılan testler), zamanlı kalkma ve yürüme testi, kısa fiziksel performans test bataryası (KFPB), ve 400 metre yürüme testi (6 dakika içinde 400 metrelik bir mesafeyi tamamlama yeteneği) gibi testler yer almaktadır(203). Zamanlı kalk ve yürü testi, yalnızca hastanın sandalyeden kalkarak 3 metre yürümesi ve geri dönerek sandalyeye oturması süresini ölçmek amacıyla kullanılan bir testtir. Bu test, kas performansını değerlendirmek için kullanılır. EWGSOP uzlaşısı raporuna dayanarak, 6 metrelik yürüme hızının 1 metre/saniyenin altında veya 4 metrelik yürüme hızının 0,8 metre/saniyenin altında olmasının sarkopeni riskini gösteren bir işaret olduğu

belirlenmiştir(204).Kısa fiziksel performans test bataryası (KFPB), farklı testlerin birleşiminden oluşan bir değerlendirme aracıdır. Bu test bataryası, yürüme hızı, statik denge, zamanlı sandalyeden kalkma gibi testleri içerir ve bu testler, KFPB'nin temel bileşenlerini oluşturur. KFPB, kişinin yürüme yeteneği, denge, güç ve dayanıklılığını değerlendirmek için kullanılır. Kısa fiziksel performans test bataryası (KFPB), yaşlı hastalarda alt ekstremitte fonksiyonlarının değerlendirilmesi için yaygın bir kullanılan testtir. Özellikle kronik hastalıkların mevcut olduğu durumlarda, bu hastalıkların sekonder sarkopeniye yol açabileceği göz önüne alındığında, KFPB'nin uygulanması önerilir. KFPB, fiziksel performansla ilgili daha derinlemesine bilgi sağlayabilir ve alt ekstremitte fonksiyonlarındaki değişiklikleri izlemek için önemli bir araç olabilir. KFPB maksimum skoru 12'dir ve bu testte elde edilen skorun 8 veya daha düşük olması, sarkopeni açısından bir risk faktörü olarak kabul edilir(205).

2.2.3.2 Biyobelirteçler

Sarkopeni tanısını ve izlenmesini kolaylaştırmak için bir dizi biyobelirteç, görüntüleme teknikleri, kas fonksiyon testleri ve laboratuvar parametreleri kullanılmaktadır. Ancak sarkopeninin farklı nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilmesi ve hastalar arasında büyük heterojenlik göstermesi, tek bir evrensel biyobelirtecin geliştirilmesini zorlaştırır(206).Birçok önerilen biyobelirteç bulunmasına rağmen, son zamanlarda sarkopeniyi değerlendirmek için serum sistatin C ve serum kreatinin seviyelerini ölçerek bir sarkopeni indeksi oluşturulmuştur. Kreatinin, çoğunlukla iskelet kaslarından kaynaklanan bir bileşik olduğundan, kas kütlesinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ayrıca, serum kreatinin seviyelerinin böbrek fonksiyonu ile ilişkili olması, kas kütlesini tahmin etmek için kreatininin güvenilirliğini sınırlayabilir. Bunun nedeni, böbrek fonksiyonundaki değişikliklerin, serum kreatinin seviyelerine etki etmesidir. Öte yandan, sistatin C, vücuttaki tüm çekirdekli hücrelerde üretilir ve kas kütlesi hacminden etkilenmez. Buna ek olarak, sistatin C, proksimal tüp bölgelerinden tamamen yeniden emilir ve katabolize edilir. Bu nedenle, sistatin C'nin böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için daha güvenilir bir belirteç olarak kabul edilmesine katkı sağlar. Kas kaybı ve işlev bozukluğunun tahmininde, serum kreatinin ve serum sistatin C gibi belirleyicilere dayalı indekslerin kullanılması önerilmektedir. Özellikle, serum kreatinin ve serum sistatin C'nin oranının kas kütlesi ve güç ile pozitif bir ilişki gösterdiği belirtilmektedir(207).

2.2.4 Tedavi

Tedavi yaşam tarzı değişikliği ve medikal tedavi olarak iki gruba ayrılmaktadır. İnsan vücudu, 30 yaşından itibaren her 10 yılda yaklaşık %3 ila %5 oranında kas kütlesi kaybı yaşamaktadır. Aynı şekilde, yıllık kas gücü kaybı ise %1 ile %3 arasında rapor edilmektedir(208).Kas kitlesi kaybı öncesinde, kas kalitesindeki değişiklikler meydana gelir. Bu nedenle, kas fonksiyonlarını geliştirmek ve yaşlanma sürecinde kas rezervini korumak için orta yaşlardan itibaren alınan önlemler son derece önemlidir. Bu önlemler, yaş ilerledikçe kas sağlığını ve fonksiyonlarını sürdürmeye yardımcı olabilir. Orta yaşlarda, kronik hastalıkların etkisiyle kas fonksiyonları düşük olan riskli bir popülasyonun tanımlanması, yaşam tarzı değişiklikleri ve egzersiz gibi kas fonksiyonlarını iyileştirmeye yönelik önlemlerin alınmasını sağlayabilir. Bu tür önlemler, ileri yaşlarda mobilitiyi koruyarak yaşam kalitesini artırabilir(209).Fiziksel direnç egzersizlerinin ilaçsız bir tedavi yöntemi olarak kullanılması, kas kütlesi ve gücünün artırılmasına yardımcı olduğu kanıtlanmıştır. Ancak bu uygulamanın tedavi sonrasındaki etkilerinin ne kadar süreceği net olarak bilinmemekte ve yaşlı bireyler için her zaman uygun bir seçenek olmayabilir, bu da bu tedavinin bir dezavantajıdır(210,211).

Diyette yeterli kalori alımı son derece önemlidir. Eğer hastalar gerekli kaloriyi düzenli yemeklerle alamıyorsa, kalori takviyesi sağlayan ürünler verilmelidir. Bu tür ürünler öğünlerle birlikte değil, öğün aralarında tüketilmelidir. Bu yaklaşım, hastaların ihtiyaç duydukları enerjiyi karşılamalarına yardımcı olabilir. Yaşlı bireylerde çiğneme problemleri, sindirim sorunları, emilim zorlukları, yüksek serum kolesistokinin ve nöropeptid Y düzeyleri gibi nedenlerle tokluk hissi meydana gelebilir. Bu faktörler, yaşlılarda protein alımının azalmasına ve sonucunda sarkopeni gibi kas kaybı sorunlarının riskini artırabilir. Bu nedenle, yaşlıların beslenme gereksinimleri dikkate alınarak uygun önlemler alınmalı ve protein alımı desteklenmelidir. Yaşlı bireylerin, özellikle dallı zincirli aminoasitlerden zengin proteinlerle günlük olarak en az 1,25 gr/kg/gün protein alması önerilmektedir(212).Akut veya kronik hastalık tanısı almış olan genç ve yaşlı popülasyonda, günlük protein alım ihtiyacı artış gösterebilir. Bu tür hastalarda, günlük protein alımı 1,5 gram/kg/gün seviyesine yükseltilebilir ve kritik hastalık durumlarında bu miktar 2 gram/kg/güne kadar artırılabilir(213).

İlaç tedavisi, sarkopeni ile mücadelede önemli bir araştırma alanıdır. Şu anda, bu amaçla birçok çalışma yapılmaktadır, ancak birçoğu henüz net sonuçlar vermemiştir. Bu tedavi yöntemi için araştırılan bazı ajanlar arasında testosteron, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve D vitamini bulunmaktadır. Ancak, bu ilaçların sarkopeni üzerindeki etkileri hala değerlendirilmekte ve daha fazla araştırma gerekmektedir(214).

Testosteronun kas kütlesi üzerindeki etkileri yaşa ve bireysel faktörlere bağlı olarak değişebilir. Gençlere verildiğinde, testosteronun kas kütlesinde artışa yol açtığı gözlemlenmiştir. Ancak, testosteronun kas gücünde aynı derecede etkili olmadığına dair veriler de bulunmaktadır. Yaşlı popülasyona verildiğinde, testosteronun kasların kasılma kuvvetini artırabileceği bilinmektedir. Ancak, yaşlı bireylerde testosteron takviyesi ile ilişkilendirilen ciddi yan etkiler de bulunmaktadır, bu nedenle bu tür kullanımı önerilmemektedir(214,215).

Büyüme hormonu (GH) takviyesi, kas kütlesini artırırken yağ kütlesini azaltabilir. Vücut kompozisyonunu iyileştirmek amacıyla kemik demineralizasyon oranını azaltabilir. Ancak, kas kasılması ve fonksiyonel kapasite üzerinde belirgin bir etkisi bulunmamaktadır. Metabolizmayı olumlu yönde etkilemediği konusunda bazı yayınlar bulunmaktadır. Bununla birlikte, ciddi yan etkilere yol açabilme potansiyeline sahiptir(216,217).

Dehidroepiandrosteron, yaşlı bireyler üzerinde kullanıldığında, kemik yoğunluğunu artırabilir, ancak kas boyutu ve kas kasılmasında herhangi bir belirgin değişiklik gözlenmemektedir. Yeni yayınlar, DHEA'nın sarkopeni tedavisinde kullanımını önermemektedir(218).

D vitamini eksikliği, toplumun büyük bir kesiminde yaygın bir sorundur. Yaşlı bireylerde ise bu eksiklik, %60'a varan seviyelere ulaşabilir. D vitamini eksikliği, kas kütlesi ve kas gücü kaybı ile ilişkilendirilmiş ve özellikle yaşlılarda D vitamini reseptörü gen polimorfizminin kas kütlesi azalması ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir(219). D vitamini düşük düzeylerinin sarkopeniye kesin patofizyolojik etkisi tam olarak bilinmese de düşük D vitamini seviyelerinin düşmeler ve kas performansı ile ilişkilendirildiği göz önüne alındığında, D vitamini (25-OH-D vitamini) sarkopeniyi önlemek amacıyla önerilmektedir(220).

2.3 İnflamatuvar Barsak Hastalığında Sarkopeni

İnflamatuvar barsak hastalığı gastrointestinal sistemin inflamatuvar hastalığı olup sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında %20 ila %60 arasında kas kütlesinde azalma ve erken sarkopeniye neden olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda sarkopeni gelişiminin, inflamatuvar yolaklar ve malnütrisyonun birleşimi sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir. IBH tanılı operasyon öyküsü olan hastalarda yapılan radyolojik değerlendirmeler, %42 oranında sarkopeni olduğunu göstermiştir(1,221,222).

İnflamatuvar barsak hastalıkları, sarkopeniye çeşitli mekanizmalar aracılığıyla neden olmaktadır. Bu mekanizmalar arasında azalmış gıda alımı, karın ağrısı ve ishal gibi çeşitli gastrointestinal semptomlardan kaynaklananlar ile glukokortikoid kullanımına bağlı olanlar

bulunmaktadır. Aynı zamanda, kronik inflamasyona bağlı olarak vücutun enerji tüketiminde bir artış meydana gelir. Barsak epitel bütünlüğü ve taşıma işlevindeki bozulma ile barsak-kas eksenindeki bozukluklar da sarkopeniye katkıda bulunabilir(223,224).

Sarkopeni, İBH tanısı konmuş bireylerde postoperatif komplikasyonların artışı ve hastanede yatış sürelerinin uzaması gibi olumsuz sonuçlara yol açabilir. Ayrıca, sarkopeniye sahip bireylerde biyolojik ajan kullanımına verilen yanıtın daha kısa sürede bozulması gibi durumlar da gözlenebilir(225–227).

2020 yılı sonunda İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Terapötik Hedefler (STRIDE)-II yayınlanmıştır. Buna göre İBH tanılı hastalarda uzun vadeli tedavi hedefi olarak yalnızca klinik remisyon ve mukozal iyileşme değil aynı zamanda yapısal yıkımın ve bağırsak fonksiyon bozukluğunun önlenmesi gerektiği belirtilmiştir. Bu nedenle sarkopeni son zamanlarda daha da önem kazanmıştır ve İBH da sarkopeni gelişimi ile ilgili birçok çalışma yapılmaya başlanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda yaşı hastalarda ,BMI düşük olan, sigara içenlerde daha sık sarkopeni görüldüğü saptanmıştır. Aynı zamanda sarkopeni gelişiminde İBH aktivasyonunun önemli olduğu yüksek sedimentasyon ve CRP değerlerinin sarkopeni açısından öngörücü belirteçler olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.

3-GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Araştırmanın Tipi

Çalışmamız retrospektif, kesitsel bir kohort çalışmasıdır.

3.2 Etik Kurul Onayı

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'nun 19.07.2023 tarihli 2023/23-31 no'lu kararı ile onay alınmıştır.

3.3 Araştırmanın Yeri, Zamanı, Örneklemi

Çalışmaya 01/01/2010-01/01/2023 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı İBH polikliniğine başvuran Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı tanıları ile takip edilen herhangi bir nedenle bir kez çekilmiş Batın BT'si olan >18 yaş olan 261 hasta dahil edilmiş, veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların hastane elektronik kayıt sisteminden demografik verileri, klinik özellikleri, cerrahi öyküleri, laboratuvar değerleri ve BT görüntüleri elde edilmiştir. Demografik bulgularda yaş, cinsiyet, sigara içimi, VKİ gibi parametreler değerlendirilmiş olup klinik özelliklerde ise hastaların tanıları, tanı zamanları, hastalığın tutulum yerleri, İBH tipi, aldıkları tedaviler, eşlik eden komorbiditeleri değerlendirilmiştir..Hastalığın inflamatuvar aktivitesini değerlendirmek için retrospektif olarak Klinik Mayo ya da Harvey Bradshaw skalasını kullanmak mümkün olmadığından CRP değerine bakılarak hastalık aktivitesi değerlendirilmiştir. CRP değerinin 5 mg/L ve üstü olması inflamatuvar aktivite göstergesi olarak kabul edilmiştir. Ayrıca hastaların laboratuvar değerleri de (hemogram, kalsiyum, D vitamini, magnezyum, LDH, albumin, CRP vb.) analize dahil edilmiştir.

.Sarkopeniyi tanımlamak için Avrupa Yaşlı İnsanlarda Sarkopeni Çalışma Grubu 2(EWGSOP2)kriterleri kullanılmıştır.EWGSOP2 kriterleri Avrupa ülkelerinde kullanılmakta olup kadınlar ve erkekler için sırasıyla SMI<32 cm²/m² ve SMI<41.6 cm²/m² olarak hesaplanmaktadır.

Bu hesaplamalar sonucunda hastaların inflamatuvar barsak hastalığı aktivasyonu ile sarkopeni arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup, bazı laboratuvar belirteçlerin ve Sistemik İnflamatuvar Yanıt Biyobelirteçleri'nin (CRP, PNI, NLR, PLR, LAR,SII) sarkopeni üzerine

etkisi ve parametrelerin birbiri ile ilişkisi araştırılmıştır. Aynı zamanda Anti-TNF tedavi alan ve almayan hastalarla cerrahiye giden hastalar da analiz edilerek prognoz üzerine etkisine bakılmıştır.

3.4 Veri Toplama Araçları ve Çalışma Materyali

Verilere DEÜTF Hastanesi elektronik dosya sistemi kayıtları (Probel HBYS) ve Arşiv ve Tıbbi İstatistik Bölümündeki arşiv materyalleri taranarak ulaşılmıştır. Veriler, Kişisel Verileri Koruma Kanunu gözetilerek hazırlanmış ve hasta bilgileri anonimleştirilmiştir.

3.5 Değişkenlerin Sınıflandırılması

18 yaş ve üzerinde olan Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı tanılı, verilerine ulaşılabilen tüm hastaların cinsiyet, doğum tarihi, boy, kilo, vücut kitle indeksi, tanı tarihi, sigara öyküsü, komorbiditeler, Abdomen BT tarihi, İBH alt tipi, hastalıkların tutulum yeri, almış olduğu tedaviler, şu an anti-TNF ajan kullanımı, ekstraintestinal tutulum, cerrahi öyküsü, cerrahi türü, abdomen BT'nin çekildiği ya da ona en yakın tarihteki laboratuvar değerleri retrospektif olarak kaydedilmiştir.

Hastaların tanı aldıkları tarih, klinik ve radyolojik, endoskopik ve histopatolojik bulgularının değerlendirilerek tedavi başlandığı tarih olarak alınmıştır.

Hastaların komorbiditeleri kaydedilirken; Diyabet, Hipertansiyon, Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kalp Hastalığı eşlik edip etmediği kaydedilmiştir. Bunun dışındaki eşlik eden komorbiditeler 'Diğer 'olarak belirtilmiştir.

Hastalar Ülseratif Kolit ve Crohn olarak alt tiplere ayrılmıştır. Hastalığın tutulum yeri Crohn Hastalığı için Montreal Sınıflandırılması kullanılmıştır: İleal, Kolonik, İleokolonik, İzole Üst GİS olarak sınıflandırılmıştır. Hastalığın tutulum yeri Ülseratif Kolit için Rektit, Distal Kolit, Sol Kolit, Ekstansif Kolit, Pankolit olarak sınıflandırılmıştır. Crohn Hastalığı için hastalığın gidişatı; İnflamatuvar, Striktöral ve Fistülizan olarak sınıflandırılmıştır.

Hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar 5-ASA, Azatiyopürin, 5ASA+Azatiyopürin, Biyolojik Ajan, Azatiyopürin+Budenosid, Biyolojik Ajan+Azatiyopürin ve Biyolojik Ajan ile 5-ASA alması olarak sınıflandırılmıştır. Biyolojik Ajana devam eden hastalar da ayrıca

belirtilmiştir. Biyolojik Ajanlar; İnfliksimab, Adalimumab, Vedolizumab, Ustekinumab olarak belirtilmiştir.

Hastaların operasyon öyküsü olup olmadığı belirtilmiştir. Operasyon çeşitleri ise fistüle seton koyma/abse drenajı, darlık rezeksiyonu, perforasyon rezeksiyonu ve malignite nedeni olarak ayrılmıştır.

Hastaların ekstraintestinal tutulumları kaydedilirken; eklem tutulumu, cilt tutulumu, göz tutulumu, vasküler tutulum, nefrolitiazis ve osteoporoz olup olmadığı kaydedilmiştir

Hastaların herhangi bir nedenle çekilmiş olan Abdomen BT'leri kaydedilmiştir. Abdomen BT tarihine en yakın olan Lökosit,Nötrofil,Lenfosit,Monosit,Hemoglobin,Trombosit,Kreatinin,Gfr,AstAlt,Crp,Kalsiyum,Magnezyum,Total Protein,Albümin,LDH,Ferritin,B12,Folat,TSH,T4,HDL,Total Kolesterol,LDL,Vitamin D düzeyi belirtilmiştir.Bu parametrelerden SII (Sistemik İnflamatuvar Index),BMI,PNI(Prognostik Nutrisyonel Index),Nötrofil/Lenfosit Oranı,Trombosit/Lenfosit Oranı ve LDH/Albümin Oranı hesaplanmıştır.SII ,Trombosit x Nötrofil /Lenfosit Oranıyla hesaplanmıştır.PNI ise Albümin + 5xLenfosit olarak hesaplanmıştır.

Sarkopeni tanısı ve derecesi ise Radyoloji bölümünde hastaların daha önce çekilen Batın BT görüntüleri kullanılarak hesaplanmıştır. Görüntüleme için üçüncü lomber disk düzlemi (L3)seçilmiştir. İskelet kaslarının (psoas major, erector spinae, quadratus psoas, transversus abdominis, dış oblik abdominis ve iç oblik abdominis dahil)enine kesit alanlarının toplamı 3D SLICER uygulaması ile hesaplanmıştır. L3 SMI (cm/m²) elde etmek için enine kesit alanının ortalama değeri alınıp, hastanın boyunun karesine bölünmüştür.

3.6 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS-22 programı kullanıldı. Parametrik değerler ortalama±SS, skorlama sistemlerinden elde edilen veriler median, kategorik veriler yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılımı, Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ise pearson ki-kare testi kullanıldı. Parametrik değerlerin karşılaştırmak için normal dağılım varlığında T Test, dağılım normal olmayan verilerde ise Mann-Whitney U veya Kruskal-Wallis testi kullanıldı.Takip değerlendirmesinde sürekli veriler normal dağılıyor ise Paired Test, normal dağılmıyorsa Wilcoxon (signed rank) test, kategorik veriler ise ANOVA testi kullanılarak değerlendirildi

Karıştırıcı faktörlere göre düzenlenerek regresyon analizi uygulandı. P değeri 0.05'in altındaki sonuçlar anlamlı kabul edildi.

4-BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya alınan 134 kadın 127 erkek toplam 261 hastanın yaş ortalaması $50,0 \pm 14,7$ (18,0-82,0) olarak saptandı. İBH tanı yaşı ise $42,1 \pm 14,5$ (8,5-77,8) di. Hastaların BMI ortalamaları $25,8 \pm 4,8$ (16,3-44,1) olarak hesaplandı. %65,5 hastada sigara kullanma öyküsü vardı. Komorbidite oranı 73,2 ve en sık saptanan komorbidite %21,8 ile HT idi (Tablo 7)

Hastaların İBH tanıları değerlendirildiğinde %65,5 hastanın Crohn, %34,5 hastanın Ülseratif Kolit tanısı almış olduğu belirlendi. En sık olarak saptanan Crohn tutulum yeri %45,6 ile ileokolonik bölge, ikinci sık %35,7 ile ileal ve sonra %18,7 ile kolonik bölge olarak tanımlandı. İnflamatuvar Crohn tipi %65,5, Fistülizan tip %24,6 ve Striktural tip %9,9 oranında olduğu belirlendi. Sol kolit %38,9 ile Ülseratif Kolit için en sık saptanan tutulum idi. Ekstraintestinal tutulum oranı %28,7 olarak saptandı (Tablo 7).

Crohn tanılı hastaların %29,8 ile en çok aldığı tedavi Biyolojik Ajan +AZT iken Ülseratif Kolit tanılı hastaların 46,7 ile 5-ASA tedavisiydi. Hastaların %34,5'i aktif Anti-TNF tedavisi almaktaydı. Cerrahi tedavi uygulanan hasta oranı %19,9 ve en sık uygulanan cerrahi tedavi %36,5 oranında uygulanan darlık rezeksiyonuydu. Hastaların aldıkları medikal ve cerrahi tedavi oranları tablo 7'de sunulmuştur.

Radyolojik inceleme sonucunda hastaların %19,9'unun sarkopeni tanısı aldığı belirlendi. Hastalara ait laboratuvar bulgularının ve bu laboratuvar bulguları kullanılarak hesaplanan immün inflamatuvar belirteçlerin ortalama değerleri ve min-max değerleri tablo 7 de sunulmuştur.

Tablo 7: Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Özellikleri

Yaş mean±sd (min-max)	50±14,7 (18,0-82,0)
Yaş Grup n (%)	
<30	27 (10,3)
30-49	97 (37,2)
≥50	137 (52,5)
İBH Tanı Yaşı mean±sd (min-max)	42,1±14,5 (8,5-77,8)
Cinsiyet n (%)	
Kadın	134 (51,3)
Erkek	127 (48,7)

VKI mean±sd (min-max)	25,8±4,8 (16,3-44,1)
Sigara n (%)	171 (65,5)
Komorbidite n (%)	191 (73,2)
DM n (%)	38 (14,6)
HT n (%)	57 (21,8)
Kardiyolojik Hastalık n (%)	27 (10,3)
KBY n (%)	15 (5,7)
Diğer n (%)	167 (64,0)
İBH Alt Tipi n (%)	
Crohn	171 (65,5)
Ülseratif Kolit	90 (34,5)
Crohn Tutulum Yeri n (%)	
İleal	61 (35,7)
İleokolonik	78 (45,6)
Kolonik	32 (18,7)
Crohn Tipi n (%)	
Inflamatuvar	112 (65,5)
Striktural	17 (9,9)
Fistülizan	42 (24,6)
ÜK Tutulum Yeri n (%)	
Rektit	4 (4,4)
Distal	21 (23,3)
Sol Kolit	35 (38,9)
Extansif	3 (3,3)
Pankolit	27 (30,0)
Extraintestinal Tutulum n (%)	75 (28,7)
Aldığı Tedavi n (%)	
5-ASA	66 (25,3)
AZT	13 (5,0)
5-ASA+AZT	71 (27,2)
Biyolojik Ajan	21 (8,0)
Biyolojik Ajan+AZT	55 (21,1)
Biyolojik Ajan+5-ASA	35 (13,4)

Aldığı Tedaviler Crohn (171 hasta)	
5-ASA	24 (14,0)
AZT	13 (7,6)
5-ASA+AZT	45 (26,3)
Biyolojik Ajan	15 (8,8)
Biyolojik Ajan+AZT	51 (29,8)
Biyolojik Ajan+5-ASA	23 (13,5)
Aldığı Tedaviler Ülseratif Kolit (90 hasta)	
5-ASA	42 (46,7)
5-ASA+AZT	26 (28,9)
Biyolojik Ajan	6 (6,7)
Biyolojik Ajan+AZT	4 (4,4)
Biyolojik Ajan+5-ASA	12 (13,3)
Aktif Anti-TNF Tedavi n (%)	90 (34,5)
Biyolojik Ajan Türü n (%)	
Infliximab	41 (36,6)
Adalimumab	43 (38,4)
Vedolizumab	15 (13,4)
Ustekinumab	13 (11,6)
Cerrahi Öykü n (%)	52 (19,9)
Cerrahi Türü n (%)	
Seton Koyma/Abse drenajı	13 (25,0)
Darlık Rezeksiyonu	19 (36,5)
Perforasyon Rezeksiyonu	18 (34,6)
Malignite	2 (3,8)
WBC mean±sd (min-max)	8,3±3,0 (2,1-17,0)
Nötrofil mean±sd (min-max)	5,5±2,7 (0,8-15,6)
Lenfosit mean±sd (min-max)	1,9±0,9 (0,3-9,1)
Monosit mean±sd (min-max)	0,7±0,3 (0,0-3,6)
Hemoglobin mean±sd (min-max)	12,6±2,0 (6,3-17,3)
Platelet mean±sd (min-max)	311,6±120,6 (40,0-1094,0)
Kreatinin mean±sd (min-max)	0,8±0,2 (0,4-2,9)
GFR mean±sd (min-max)	98,1±18,2 (17,0-134,0)

AST mean±sd (min-max)	21,4±9,9 (8,0-69,0)
ALT mean±sd (min-max)	20,9±15,3 (4,0-136,0)
CRP mean±sd (min-max)	20,6±34,8 (0,2-246,0)
İnflamatuvar Aktivite n (%)	154 (59,0)
Ca mean±sd (min-max)	9,3±0,9 (7,0-11,3)
Mg mean±sd (min-max)	0,8±0,1 (0,5-2,2)
Total Protein mean±sd (min-max)	7,0±0,8 (4,5-9,3)
Albumin mean±sd (min-max)	4,0±0,6 (1,4-5,4)
LDH mean±sd (min-max)	183,8±60,8 (96,0-634,0)
Ferritin mean±sd (min-max)	57,2±88,5 (2,6-726,0)
B12 mean±sd (min-max)	306,6±251,6 (67,0-1506,0)
Folat mean±sd (min-max)	8,3±4,4 (1,6-24,4)
TSH mean±sd (min-max)	1,8±1,1 (0,1-8,5)
T4 mean±sd (min-max)	0,9±0,4 (0,3-5,8)
HDL mean±sd (min-max)	51,8±14,1 (15,103,0)
LDL mean±sd (min-max)	116,2±39,4 (18,0-290,0)
Total Kolesterol mean±sd (min-max)	195,1±47,7 (53,0-396,0)
D Vitamini mean±sd (min-max)	20,8±11,1 (3,0-78,2)
PNI mean±sd (min-max)	13,6±4,6 (4,2-48,7)
SII mean±sd (min-max)	1140,7±1111,2 (29,1-7040,7)
NLR mean±sd (min-max)	3,6±3,2 (0,7-26,0)
PLR mean±sd (min-max)	193,2±115,0 (36,4-940,0)
LDH/Albumin oranı mean±sd (min-max)	47,3±18,9 (23,0-167,3)
L3 alanı mean±sd (min-max)	121,0±30,6 (51,5-197,8)
L3 SMI mean±sd (min-max)	42,8±8,8 (22,9-71,9)
Sarkopeni n (%)	
Var	52 (19,9)
Yok	209 (80,1)

4.2 Sarkopeni Tanısı Alan Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Sarkopeni tanısı alan hastaların yaş ortalaması sarkopeni olmayan hastalara göre daha yüksekti ve iki grup arasında sınırda istatistiksel anlam vardı (p=0,075). Benzer şekilde IBH

tanı yaşı sarkopeni olan grupta daha yüksek olacak şekilde sınırda istatistiksel olarak anlamlılık bulundu ($p=0,056$). Cinsiyet dağılımları arasında iki grup karşılaştırıldığında fark yoktu. BMI median değeri sarkopeni grubunda sarkopeni olmayan gruba göre anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu (22,8 (16,3-34,6) vs 25,6 (16,7-44,1) ve $p<0,001$).

Sigara kullanım oranları iki grup arasında karşılaştırıldığında sınırda istatistiksel anlamlılık varken Komorbiditelerden HT oranı sarkopeni gözlenen grupta sarkopeni gözlenmeyen gruba göre anlamlı bir şekilde daha düşüktü ($p=0,045$). Diğer komorbiditeler için gruplar arasında istatistiksel anlamlı farka rastlanmadı.

Sarkopeni ile İBH türleri ve İBH tutulum yerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Crohn Hastalarında sarkopeni görülme oranı %20,5 iken Ülseratif Kolit hastalarında sarkopeni görülme oranı %18,9 olarak belirlendi.

Crohn Hastalığı tutulum yeri ve tipi aynı şekilde Ülseratif Kolit tutulum yerinde sarkopeni olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 8).

Hastaların aktif tedavi oranları, medikal tedavi türleri, kullanılan biyolojik ajan türleri, cerrahi tedavi oranları ve cerrahi tedavi türleri karşılaştırıldığında sarkopeni olan ve sarkopeni olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 8).

Tablo 8 de gruplar arasında laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması sunulmuştur. CRP düzeyi ve inflamatuvar aktivite oranı sarkopeni olan grupta anlamlı şekilde daha yüksek saptandı (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.003$). Kalsiyum ve Albümin düzeyi sarkopeni olan grupta anlamlı şekilde daha düşük tespit edildi. ($p<0.001$)

Bu laboratuvar değerleri ile hesaplanan immün inflamasyon belirteçlerinden PNI ortanca değeri sarkopeni olan grupta daha düşük ($p=0,006$), SII değeri ve PLR değeri sarkopeni olan grupta daha yüksek (sırasıyla; $p=0,012$ ve $p=0,001$) olarak bulundu. NLR ve LDH/Albumin oranı için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı (Tablo 8)

Tablo 8: Sarkopeni Gruplarına Göre Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

	Sarkopeni var N=52	Sarkopeni yok N=209	P değeri
Yaş median (min-max)	55,6 (17,2-82,0)	50,1 (17,2-77,8)	0,075
Yaş grup n (%)			0,324
<30	5 (9,6)	22 (10,5)	
30-49	15 (28,8)	82 (39,2)	
≥50	32 (61,5)	105 (50,2)	
İBH Tanı Yaşı mean±sd	45,9±15,4	41,2±14,2	0,056
Cinsiyet n (%)			0,252
Kadın	23 (44,2)	111 (53,1)	
Erkek	29 (55,8)	98 (46,9)	
VKI median (min-max)	22,8 (16,3-34,6)	25,6 (16,7-44,1)	<0,001
Sigara n (%)	40 (76,9)	131 (62,7)	0,053
Komorbidite n (%)	41 (78,8)	150 (71,8)	0,303
DM n (%)	9 (17,3)	29 (13,9)	0,530
HT n (%)	6 (11,5)	51 (24,4)	0,045
Kardiyolojik Hast n (%)	6 (11,5)	21 (10,0)	0,752
KBY n (%)	4 (7,7)	11 (5,3)	0,501
Diğer n (%)	35 (67,3)	132 (63,2)	0,577
İBH Alt Tipi Crohn n (%)	35 (20,5)	136 (79,5)	0,761
İBH Ülseratif Kolit n (%)	17 (18,9)	73 (81,1)	0,761
Crohn Tutulum Yeri n (%)			0,370
İleal	9 (25,7)	52 (38,2)	
İleokolonik	19 (54,3)	59 (43,4)	
Kolonik	7 (20,0)	25 (18,4)	
Crohn Tipi n (%)			0,276
Inflamatuvar	24 (68,6)	88 (64,7)	
Striktural	1 (2,9)	16 (11,8)	
Fistülizan	10 (28,6)	32 (23,5)	

ÜK Tutulum Yeri n (%)			0,762
Rektit	0 (0,0)	4 (5,5)	
Distal	4 (23,5)	17 (23,3)	
Sol kolit	7 (41,2)	28 (38,4)	
Extansif	0 (0,0)	3 (4,1)	
Pankolit	6 (35,3)	21 (28,8)	
Aldığı Tedavi n (%)			0,110
5-ASA	9 (17,3)	57 (27,3)	
AZT	1 (1,9)	12 (5,7)	
5-ASA+AZT	21 (40,4)	50 (23,9)	
Biyolojik Ajan	6 (11,5)	15 (7,2)	
Biyolojik Ajan+AZT	8 (15,4)	47 (22,5)	
Biyolojik Ajan+5-ASA	7 (13,5)	28 (13,4)	
Aktif Anti-TNF Tedavi n (%)	19 (36,5)	71 (34,0)	0,727
Biyolojik Ajan Türü n (%)			0,867
Yok	29 (56,9)	119 (56,9)	
Infliximab	6 (11,8)	35 (16,7)	
Adalimumab	9 (17,6)	34 (16,3)	
Vedolizumab	4 (7,8)	11 (5,3)	
Ustekinumab	3 (5,9)	10 (4,8)	
Extraintestinal Tutulum n (%)	15 (28,8)	60 (28,7)	0,984
Cerrahi Öykü n (%)	10 (19,2)	42 (20,1)	0,889
Cerrahi Türü n (%)			0,441
Cerrahi yok	42 (80,8)	167 (79,9)	
Seton Koyma/Abse D.	2 (3,8)	11 (5,3)	
Darlık Rezeksiyonu	2 (3,8)	17 (8,1)	
Perforasyon	6 (11,5)	12 (5,7)	
Rezeksiyonu			
Malignite	0 (0,0)	2 (1,0)	
WBC median (min-max)	7,4 (2,8-16,3)	8,0 (2,1-17,0)	0,295
Nötrofil median (min-max)	5,1 (0,8-13,2)	4,8 (0,9-15,6)	0,852
Lenfosit median (min-max)	1,7 (0,6-3,5)	1,9 (0,3-9,1)	0,054
Monosit median (min-max)	0,6 (0,2-1,7)	0,6 (0,0-3,6)	0,842

Hemoglobin mean±sd	11,6±2,0	12,8±1,9	<0,001
Platelet median (min-max)	318,0 (40,0-1094,0)	282,0 (79,0-618,0)	0,016
Kreatinin median (min-max)	0,7 (0,4-2,9)	0,8 (0,4-1,7)	0,353
GFR median (min-max)	99,5 (17,0-126,0)	101,0 (42,0-134,0)	0,701
AST median (min-max)	17,5 (8,0-58,0)	19 (8,0-69,0)	0,026
ALT median (min-max)	18,0 (5,0-99,0)	12,5 (4,0-136,0)	0,002
CRP median (min-max)	16,6 (0,7-246,0)	5,8 (0,2-224,0)	<0,001
İnflamatuvar Aktivite n (%)	40 (76,9)	114 (54,5)	0,003
Ca median (min-max)	8,9 (7,0-10,4)	9,4 (7,0-11,39)	<0,001
Mg median (min-max)	0,8 (0,5-1,0)	0,8 (0,6-2,2)	0,176
Total Protein median (min-max)	6,9 (4,5-8,9)	7,1 (4,8-9,3)	0,035
Albumin median (min-max)	3,6 (1,4-5,0)	4,2 (2,2-5,4)	<0,001
LDH median (min-max)	181,0 (97,0-634,0)	155,0 (96,0-400,0)	0,013
Ferritin median (min-max)	25,0 (3,7-422,0)	29,8 (2,6-8003,5)	0,332
B12 median (min-max)	236,0 (67,0-1506,0)	240,0 (71,0-1506,0)	0,959
Folat median (min-max)	7,4 (1,6-24,0)	7,2 (2,1-24,4)	0,473
TSH median (min-max)	1,5 (0,1-3,9)	1,6 (0,2-8,5)	0,413
T4 median (min-max)	1,0 (0,7-1,7)	0,9 (0,3-5,8)	<0,001
HDL median (min-max)	48,0 (17,0-94,0)	49,0 (15,0-103,0)	0,234
LDL median (min-max)	118,5 (36,0-211,0)	117,0 (18,0-290,0)	0,526
Total Kolesterol median (min-max)	192,5 (107,0-283,0)	197,0 (53,0-396,0)	0,276
D Vitamini median (min-max)	19,6 (4,2-70,0)	19,1 (0,3-78,2)	0,429
PNI median (min-max)	11,8 (6,3-20,9)	13,8 (4,2-48,7)	0,006
SII median (min-max)	1017,4 (29,1-6278,6)	714,0 /136,3-7040,7)	0,012
NLR median (min-max)	2,9 (0,7-10,7)	2,5 (0,7-26,0)	0,118
PLR median (min-max)	205,7 (36,4-612,5)	154,4 (50,0-940,0)	0,001
LDH/Albumin oranı median (min-max)	44,9 (25,6-145,5)	44,5 (23,0-167,3)	0,358

İstatistik analizler SPSS 22.0 ile yapıldı. Normallik testleri için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Parametrik sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student T test, Non-parametrik sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U test kullanıldı ve sonuçlar mean±sd olarak ve median (min-max) olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-Square test ve Fisher's exact test kullanıldı, sonuçlar n (%) olarak verildi. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

4.3 BMI, PNI, SII, NLR, PLR ve LDH/Albumin Oranının Sarkopeni Tanısı İçin Prediktif Gücünün Değerlendirilmesi

ROC analizi sonuçlarına göre (Figure 1 A, B, C, D, E ve F) PNI'nın 12,2 cut-off değerinde %59,6 sensitivite, %63,2 spesifisite ile (AUC=0,624 ve p=0,006), SII'nın 824,0 cut-off değerinde %67,3 sensitivite, %56,9 spesifisite ile (AUC=0,613 ve p=0,012), PLR'nin 190,8 cut-off değerinde %59,6 sensitivite, %69,4 spesifisite ile (AUC=0,655 ve p=0,001), ve BMI'nın 23,2 cut-off değerinde %59,6 sensitivite, % 74,6 spesifisite ile (AUC=0,675 ve p<0,001), sarkopeni tanısı için öngörü gücü olduğu saptandı (Tablo 9). NLR ve LDH/Albumin oranı için istatistiksel olarak anlamlı AUC değeri olmadığı için cut-off değer saptanamadı (Tablo 9).

Bu cut-off değerlere göre hastalar düşük ve yüksek riskli olarak gruplandırıldığında PNI yüksek riskli grupta olan hastalarda sarkopeni tanısı %28,7, SII yüksek riskli grupta olan hastalarda sarkopeni tanısı %28,0, PLR yüksek riskli grupta olan hastalarda sarkopeni tanısı %32,6 ve BMI yüksek riskli grupta olan hastalarda sarkopeni tanısı %36,9 olarak saptandı (Tablo 10).

Figure 1: İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin ve BMI'nin Sarkopeni Tanısı için Prediktif Değerinin Belirlenmesi (ROC Analizi)

Figure 1A. PNI değerinin sarkopeni tanısı için öngörü gücü

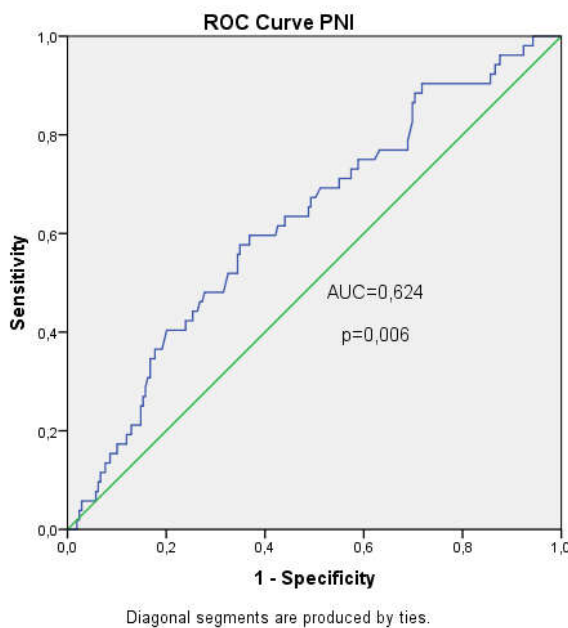


Figure 1B. SII değerinin sarkopeni tanısı için öngörü gücü

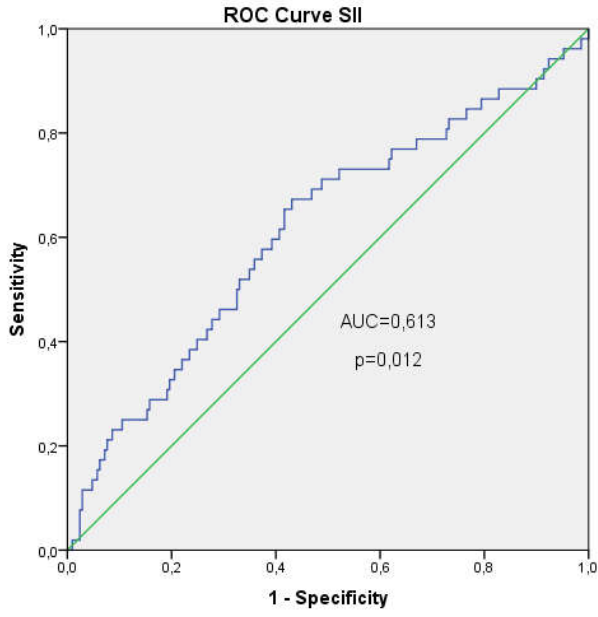


Figure 1C: NLR değerinin sarkopeni tanısı için öngörü gücü

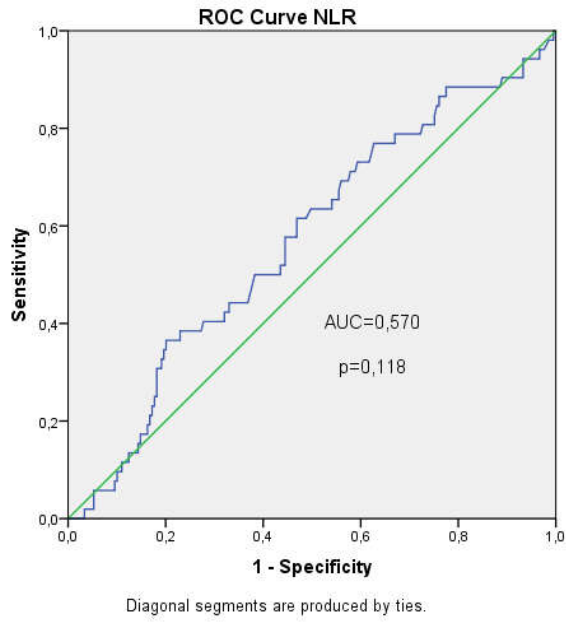


Figure 1D: PLR değerinin sarkopeni tanısı için öngörü gücü

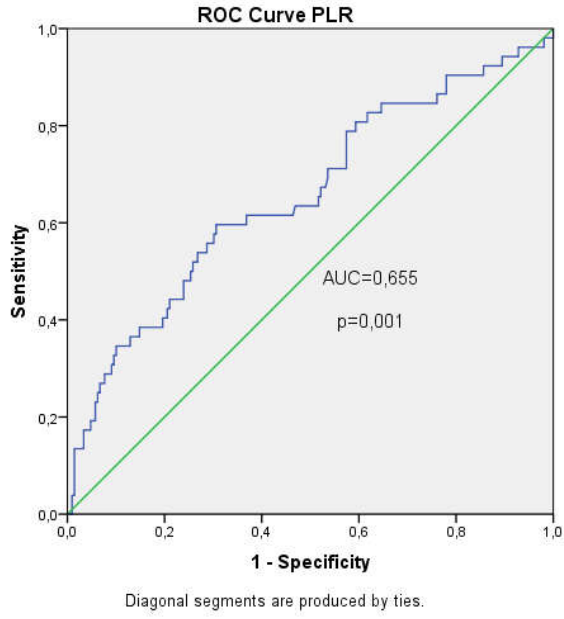


Figure 1E: LDH/Albumin değerinin sarkopeni tanısı için öngörü gücü

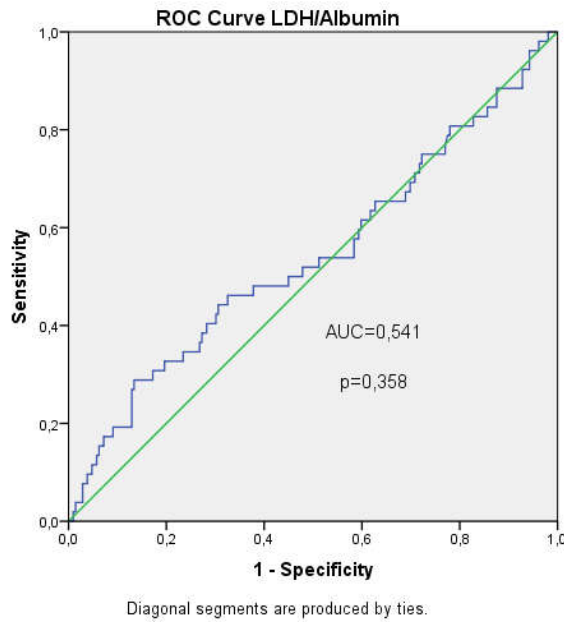
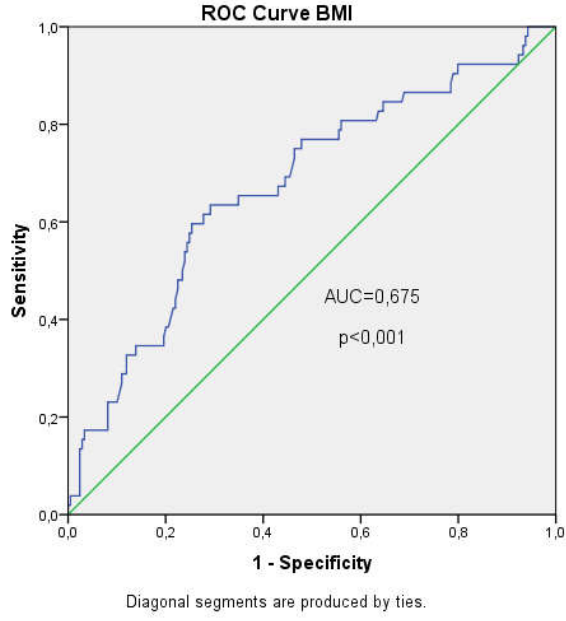


Figure 1F: BMI değerinin sarkopeni tanısı için öngörü gücü



Tablo 9: İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Sarkopeni Tanısı İçin Prediktif Değerinin Belirlenmesi (ROC Analizi)

	AUC	%95GA	P değeri	Cut-off	Sensitivite %	Spesifisite %
PNI	0,624	0,540-0,707	0,006	12,2	59,6	63,2
SII	0,613	0,524-0,702	0,012	823,98	67,3	56,9
NLR	0,570	0,484-0,656	0,118	-	-	-
PLR	0,655	0,567-0,743	0,001	190,83	59,6	69,4
LDH/Albumin	0,541	0,447-0,636	0,358	-	-	-
BMI	0,675	0,591-0,759	<0,001	23,23	59,6	74,6

Tablo 10: PNI, SII ve PLR Risk Gruplarında Sarkopeni Görülme Oranları

	PNI		SII		PLR		BMI	
	Düşük risk >12,2 N=153	Yüksek risk <12,2 N=108	Düşük risk <823,98 N=136	Yüksek risk >823,98 N=125	Düşük risk <190,83 N=166	Yüksek risk >190,83 N=95	Düşük risk >23,23 N=177	Yüksek risk <23,23 N=84
Sarkopeni oranı n (%)	21 (13,7)	31 (28,7)	17 (12,5)	35 (28,0)	21 (12,7)	31 (32,6)	21 (11,9)	31 (36,9)
P değeri	0,003		0,002		<0,001		<0,001	

4.4 Sarkopeni İçin Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Tek değişkenli regresyon analiz sonuçlarına göre sigara içen hastalar içmeyen hastalar göre 2,0 kat ($OR=2,0$ ve $p=0,056$), HT olmayan hastalar HT olan hastalara göre 2,5 kat ($OR=2,5$ ve $p=0,050$), İnflamatuvar aktivitesi olan hastalar olmayanlara göre 2,8 kat ($OR=2,8$ ve $p=0,004$), BMI $<23,2$ olan hastalar $>23,2$ olan hastalara göre 4,4 kat ($OR=4,4$ ve $p<0,001$), PNI $<12,2$ olan hastalar $>12,2$ olan hastalara göre 2,5 kat ($OR=2,5$ ve $p=0,003$), SII $>824,0$ olan hastalar $<824,0$ olan hastalara göre 2,7 kat ($OR=2,7$ ve $p=0,002$), PLR $>190,8$ olan hastalar $<190,8$ olan hastalara göre 3,3 kat ($OR=3,3$ ve $p<0,001$) sarkopeni gelişme riskine sahip olduğu saptandı (Tablo 11). Yaş grupları ve cinsiyet için istatistiksel anlamlı sonuç bulunamadı. Risk faktörleri olan bu parametrelerle oluşturulan modelin çok değişkenli regresyon analiz sonuçlarına göre sigara kullanım öyküsü, İnflamatuvar aktivite varlığı ve BMI değerinin $<23,2$ olması sarkopeni gelişimi için en önemli risk faktörleri olarak belirlendi.

Tablo 11: Sarkopeni İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi (Regresyon Analizi)

	Univariate (tek değişkenli) analiz				Multivariate (Çok değişkenli) analiz			
	Beta	OR	%95 GA	P değeri	Beta	OR	%95 GA	P değeri
Yaş Grup				0,328				
<30 vs 30-49	-0,217	0,805	0,264-2,457	0,703				
<30 vs ≥50	0,293	1,347	0,470-3,827	0,583				
Cinsiyet								
Kadın vs erkek	0,356	1,428	0,775-2,631	0,253				
Sigara								
Yok vs var	0,685	1,985	0,982-4,010	0,056	0,776	2,172	1,005-4,692	0,048
HT								
Var vs yok	0,906	2,475	0,999-6,132	0,050	0,578	1,783	0,668-4,756	0,248
İnflamatuvar Aktivite								
Yok vs var	1,022	2,778	1,379-5,595	0,004	0,838	2,311	1,038-5,149	0,040
VKI								
>23,23 vs <23,23	1,469	4,345	2,301-8,204	<0,001	1,252	3,498	1,720-7,111	0,001
PNI								
>12,2 vs <12,2	0,928	2,531	1,360-4,710	0,003	0,045	1,046	0,434-2,524	0,929
SII								
<823,98 vs >823,98	1,001	2,722	1,434-5,167	0,002	0,344	1,411	0,615-3,236	0,417
PLR								
<190,83 vs >190,83	1,207	3,344	1,786-6,262	<0,001				

5-TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalığında sarkopeni artan oranlarda raporlanmaya başlamıştır.Sarkopeni İBH tanılı hastalarda çeşitli olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalar sarkopenisi olan hastalarda yaşam beklentisinin azaldığını,postoperatif enfeksiyon riski ve komplikasyonların daha sık olduğunu ,malnütrisyon nedeniyle immünsupresif tedavilerin toksisitesinin arttığını göstermiştir.Biz çalışmamızda,İBH tanılı hastalarda cerrahi perspektifin ötesine geçerek sarkopeni yaygınlığı ve hastalığın seyri üzerindeki etkilerini daha kapsamlı bir şekilde araştırmayı,sarkopeni gelişme riskini belirleyecek bir faktör bulmayı hedeflemiş olup çalışmamızın sonuçlarında İBH’da sarkopeni sıklığını %19.9 saptadık.Yaşlı,BMI düşük olan ,sigara içen ve HT komorbiditesi olmayan hastalarda sarkopeniyi daha sık tespit ettik.Crohn Hastalığında ÜK’ye göre daha sık sarkopeni olduğu, Crohn tutulum yeri ve Crohn tipinin, Ülseratif Kolit tutulum yerinin sarkopeni gelişme riskini etkilemediğini saptadık.Hastaların medikal tedavi türlerinin, kullanılan biyolojik ajan türlerinin, cerrahi tedavi türlerinin sarkopeniye etkisinin olmadığını bulduk..Buna karşın inflamatuvar aktivitenin yüksek olmasının sarkopeni gelişimini artırdığını PNI, SII ve PLR oranlarının sarkopeni ile paralelik gösterdiğini ve yeni tanı alan İBH hastalarında sarkopeni gelişme riski açısından değerlendirilecek parametreler olarak kullanılabileceğini saptadık.

Pedersen ve ark. 178 İBH tanılı hastayla yaptığı bir çalışmada, medyan yaş 35 iken(226) Bamba ve ark. İBH üzerine gerçekleştirdiği sarkopeni ile ilgili çalışmada, 72 hastanın dahil olduğu verilere göre medyan yaş ortalaması 34 olarak belirlenmiştir(228).Ünal ve ark. Türkiye’de yaptığı bir çalışmada, 344 İBH tanılı hastanın dahil edildiği verilere göre, medyan yaş ortalaması 49 olarak belirlenmiştir(229).Bizim çalışmamızda ise medyan yaş ortalaması 50,0±14,7 saptanmıştır. Ünal ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile yaş ortalamamız benzer olmasının nedeni 18-80 yaş arası bireyleri çalışmaya dahil etmeleri olabilir.

Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit genellikle geç adolesan dönemi ve erken erişkinlik çağında tanı alır, ancak bu hastalıklara her yaşta rastlanabilir(23).Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı, genellikle 50 ile 70 yaş arasındaki bireylerde ikinci bir, daha küçük bir pikle karakterize edilen bimodal bir yaş dağılımına sahiptir(24).Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde İBH tanı yaşı 42,1±14,5 olarak saptanmıştır.

Ünal ve ark. Türkiye’de gerçekleştirdiği çalışmada, 344 İBH tanılı hastaların %45,9’u kadın, %54,1’i ise erkek olarak rapor edilmiştir(229).Zhang ve ark. İBH üzerine yaptığı sarkopeni ile ilgili çalışmada, 115 İBH hastasının dahil edildiği verilere göre, hastaların %65,8’i

erkek, %34,2'si ise kadındır(230).Bizim çalışmamızda ise %51,3 kadın, %48.7 si erkek olarak belirtilmiştir.

Bhagavathula ve ark. 23.371 İBH tanılı hasta ile yaptığı meta analizde normal kilolu bireylerle karşılaştırıldığında düşük kilolu ($BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$) ve obez($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) bireylerde CH riskinin daha çok arttığını ancak ÜK açısından bir risk oluşturmadığını saptamışlardır(231).Nishikawa ve ark. İBH ve sarkopeni ile ilgili yaptığı çalışmada ise İBH'da %41.4 hastanın normal kiloda olduğu %19.5 oranında fazla kilolu veya obez hasta olduğunu belirtmişlerdir(225).Bizim çalışmamızda ise İBH hastalarının BMI ortalaması $25,8 \pm 4,8$ olarak belirtilmiştir.Hastalarımızın normal veya fazla kilolu olması literatürle uyumlu saptanmıştır.

Çakır ve ark. Türkiye'de gerçekleştirdiği 111 İBH tanılı hastada İBH a eşlik eden komorbidite oranı%18.9 saptanmıştır.Bu komorbiditelerden çoğunluğunu %10.8 ile HT oluşturmaktadır(232).Yarur ve ark. 356 İBH hastası ve 712 kontrol grubuyla yaptığı çalışmada ise İBH tanılı hastalarda geleneksel koroner arter hastalığı risk faktörlerinin(DM,HT,dislipidemi) daha az görüldüğünü belirtmiştir(233).Bizim çalışmamızda ise İBH a eşlik eden komorbidite oranı 73,2 ve en sık saptanan komorbidite %21,8 ile HT ,%14.6 oranında DM idi.Çalışmamızda komorbiditenin sık görülmesinin nedeni olarak kronik inflamasyonun ateroskleroza yol açarak koroner arter hastalığı risk faktörlerinin sayısını artırması ve ayrıca aktif hastalık dolayısıyla steroid kullanımının artması nedeniyle HT ve DM'in yaygınlaşması olarak düşünülmüştür.

Adams ve ark. gerçekleştirdiği 90 İBH hastasının dahil edildiği bir çalışmada hastaların %28'inde sigara kullanımı tespit edilmiştir(6) .Ünal ve ark.Türkiye'de gerçekleştirdiği İBH'nin malnütrisyon ve sarkopeni ile ilişkisini araştıran çalışmada İBH tanısı konmuş 344 hastanın içinde %23,8 oranında aktif sigara içen bireylerin bulunduğu ortaya konmuştur(229).Çalışmamızda ise 261 hastanın %65,5 'unda sigara kullanma öyküsü mevcut olup literatürden farklı olarak sigara öyküsünün yüksek olduğu saptanmıştır.

İBH ve sarkopeni üzerine yapılan literatür taramalarında, Ryan ve ark. gerçekleştirdiği bir çalışmada 658 İBH tanılı hastayı içeren sonuçlara rastlanmıştır. Bu çalışmada %70,8 oranında CH ve %29,2 oranında ÜK tespit edilmiştir(1).Pedersen ve ark.178 İBH tanılı hasta ile yaptığı başka bir çalışmada hastaların %29'u ÜK tanısı almışken, %71'i CH tanısı almıştır (226).Bizim çalışmamızda ise hastaların İBH tanıları değerlendirildiğinde %65,5 hastanın Crohn, %34,5 hastanın Ülseratif Kolit tanısı almış olduğu gözlenmiştir. Bu bakımdan çalışmamız literatür ile uyumludur.

Magro ve ark. İnflamatuvar barsak hastalığında Montreal Klasifikasyonuna göre yapılan çalışmalarında ÜK hastalarının yaklaşık %30-60'ında proktit, %16-45'inde sol taraflı kolit ve %14-35'inde pankolit olduğu bildirilmiştir(234). Jiang ve ark. Çin'de gerçekleştirdiği 10,218 ÜK hastasını içeren çalışmada, hastaların %70'inde distal kolit tespit edilmiştir. Sol kolit, vakaların %22,5'inde görülürken, %7,3'lük bir oranla pankolit tutulumu rapor edilmiştir(235). Skrzydlo ve ark. 452 ÜK hastası üzerinde gerçekleştirdiği çalışmaya göre, hastaların %45,2'sinde distal kolit, %37'sinde sol kolit ve %17,5'inde ise pankolit tespit edilmiştir(236). Bizim çalışmamızda ise sol kolit %38,9 ile en sık saptanan tutulum iken pankolit %30 luk tutulumla literatüre göre farklılık oluşturmaktadır. Bunun nedeni olarak çalışmaya dahil edilen hastaların heterojenitesi düşünülmüştür.

Montreal sınıflandırmasına göre, Crohn Hastalığına sahip hastaların yaklaşık üçte birinde yalnızca terminal ileit bulunurken, hastaların yaklaşık %50'sinde ileokolit, ve %20'sinde de kolon tutulumu mevcuttur. Thia ve ark. 306 Crohn hastası ile yaptığı çalışmada hastaların %45,1'inde ileum, %32'sinde kolon, %18,6'sında ileokolon, %4,2'sinde üst GİS tutulumu saptanmıştır(237). Smith ve ark. 231 hasta ile yaptığı çalışmada %35,5'inde ileum, %37,7'sinde kolon, %16'sında ileokolon ve %10,8'inde üst GİS tutulumu saptanmıştır(238). Bizim çalışmamız ise Amerika ve İngiltere'de yapılan çalışmalardan farklı olarak Montreal sınıflandırması ile uyumlu olarak sonuçlanmış ve %45,6 ile ileokolonik tutulum en sık görülmüştür. %35,7 ileal tutulum saptanmışken, %18,7 kolonik tutulum tespit edilmiştir. Ancak çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak üst gis tutulumu olan hastaya rastlanmamıştır.

Smith ve ark. 231 Crohn hastası ile yaptığı çalışmada tanı anında hastaların %70'i inflamatuvar, %21 'inde penetran ve %9 'unda striktüral hastalık teşhis edilmiştir(238). Thia ve ark. yaptığı çalışmada ise %81,4 inflamatuvar, %14 penetran ve %4,6 striktüral hastalık saptanmıştır(237). Bizim çalışmamızda ise %65,5 inflamatuvar, %24,6 penetran ve %9,9 striktüral hastalığa rastlanmış olup sonuçlar literatürle uyumlu bulunmuştur.

Danese ve ark. yaptığı çalışmada İBH'de extraintestinal tutulum, %6-47 arasında değişen oranda saptanmıştır(239). Velosso ve ark. yaptığı araştırmada ekstraintestinal bulguların en az bir tanesi, hastaların %26'sında gözlemlenmiştir. Ayrıca CH'de ekstraintestinal bulguların prevalansının Ülseratif Kolit'e kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir(240). Bizim çalışmamızda ekstraintestinal tutulum oranı %28,7 olarak saptanmış olup literatürle benzer olduğu görülmüştür.

İBH için medikal tedavinin amaçları kısa sürede remisyonu sağlamak, hastanın yaşam kalitesini artırmak, uzun süreli steroid kullanım ihtiyacını azaltmak ve hem hastalığın hem de

kullanılan ilaçların potansiyel komplikasyonlarını önlemektir(105).ÜK tedavisinde hem oral hem de lokal 5-ASA tedavilerinin bir arada kullanılmasının, tedavi etkinliğini artırdığı bilinmektedir(241).Çalışmamızda 5-ASA %46.7 ile ÜK tanılı hastalarda en çok kullanılan tedavi şekli olup literatürle uyumludur.Torres ve ark.yayınladığı kılavuzda geleneksel tedaviye yetersiz yanıt veren orta ila şiddetli Crohn Hastalığı olan hastalarda remisyona neden olmak için İnfliximab'a başlarken bir Tiyopurin ile kombinasyon tedavisini önermektedir(80).Çalışmamızda da Crohn tanılı hastaların en çok kullandığı tedavi %29.8 oranında Biyolojik Ajan+AZT olarak saptanmıştır. Bu sonuçların, CH kliniğinin ÜK'ye göre daha agresif seyretmesinden kaynaklı olduğu düşünülmüştür.

Cerrahi açısından değerlendirildiğinde ise Gardiner ve ark.Crohn hastalarında yaptığı çalışmada hastaların %70 ile %90'ının hastalığın seyrinin bir noktasında cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyduğunu göstermektedir.Ameliyat ihtiyacı hastalık bölgesine ve hastalık süresine bağlı olarak değişmektedir.En sık ameliyat ihtiyacının ise darlık ve perforasyon nedeniyle olduğunu belirtmişlerdir(102).Wehkamp ve ark ise Ülseratif Kolit hastalarında cerrahi ihtiyacının Crohn hastalarına göre daha az olduğunu ve %35 gibi bir oranda gerçekleştiğini belirtmişlerdir(242).Bizim çalışmamızda ise cerrahi tedavi uygulanan hasta oranı %19,9 ve en sık uygulanan cerrahi tedavi %36,5 oranında uygulanan darlık rezeksiyonuydu.Çalışmamızda belli yıl aralığındaki hasta popülasyonunu seçmemiz nedeniyle cerrahi oranın daha az sonuçlandığını ve seçilen hastalar daha uzun seyirli takip edildiğinde bu oranın daha yüksek olabileceğini düşündük.

Adams ve ark. 2017 yılında gerçekleştirdiği 70 İBH hastasının dahil edildiği çalışmada BT ile tespit edilen sarkopeni oranının %45 olduğu ifade edilmiştir(6). Bamba ve ark. İBH üzerinde yürüttükleri sarkopeni ile ilgili çalışmaya 72 hasta dahil edilmiş olup, bu hastaların %32'sinde BT taramalarına göre sarkopeni tespit edilmiştir(228) .Pedersen ve ark. gerçekleştirdiği başka bir çalışmada, 178 İBH tanılı hasta incelenmiş ve bu hastaların BT ile belirlenen sarkopeni oranının %24,72 olduğu rapor edilmiştir(226) .Ryan ve çalışma arkadaşlarının beş farklı çalışmayı içeren derlemesinde toplamda 658 İBH tanılı hastada sarkopeni taraması gerçekleştirilmiştir. Bu taramalar genel olarak BT ile yapılmış olup, heterojenlik gözlemlenmiştir. Derlemde, 274 hastanın sarkopenik olduğu belirlenmiş, bu durumda sarkopeni prevalansının %41 olduğu ortaya konulmuştur(1).Bizim çalışmamız da ise sarkopeni oranı %19,9 saptanmıştır. Ryan ve ark. yaptığı 658 hasta içeren çalışmaya göre sarkopeni oranının düşük olmasının nedeni, derlemeye dahil edilen çalışmalardaki hastaların çoğunun ameliyat sonrası dönemde olması ve sarkopeni taramasında kullanılan yöntemlerin heterojeniteliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür.Adams ve ark. ile ,Bamba ve ark. göre düşük

olmasının nedeni ise o çalışmaların daha az hasta popülasyonu ile gerçekleştirilmiş olması düşünülmüştür.

Sarkopeni gruplarına göre demografik ve klinik özellikler incelendiğinde ise çalışmamızda sarkopeni tanısı alan hastaların yaş ortalaması sarkopeni olmayan hastalara göre daha yüksekti .Erős ve ark. yaptığı çalışmada İBH tanılı 885 hasta incelenmiş olup, sarkopenik olan ve sarkopenik olmayan gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir(243).Trinder ve ark. yaptığı çalışmaya 147 İBH tanılı hasta dahil edilmiş olup, sarkopenisi olan ve olmayan gruplar arasında yine yaş açısından anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir(244).Çalışmamızdaki bu farklılığın nedeni olarak ,yaşlılığın sarkopeninin birincil nedeni olması ve çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalamasının yüksek olması düşünülmüştür.

Taleban ve ark. yaptığı İBH ve yaşlılık ile ilgili çalışmada ÜK'lı yaşlı başlangıçlı hastaların son yıllarda arttığı rapor edilmiştir.Yaşlı başlangıçlı yeni tanı İBH larda kırılabilirliğin da arttığı belirtilmiştir(245).Bizim çalışmamızda da benzer şekilde İBH tanı yaşında sarkopeni lehine anlamlı bulunmuştur. Bu bakımdan Taleban ve ark. yaptığı çalışma ile uyumlu bulunmuştur.

Ünal ve ark. Türkiye'de yürüttükleri çalışmada, sarkopenik hastaların %65,7'sinin erkek, %34,3'ünün ise kadın olduğu saptanmış; istatistiksel olarak, sarkopeninin erkeklerde daha olası olduğu belirlenmiştir(229).Bizim çalışmamızda ise %44.2 kadın, %55.8 erkek olduğu saptanmıştır.Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Adams ve ark. 90 İBH tanılı hastayla gerçekleştirdikleri çalışmada, sarkopenik olan grupta BMI daha düşük olduğu gösterilmiştir(6).Erős ve ark.855 İBH tanılı hasta ile yürüttükleri çalışmada, sarkopenisi olan hastalarda, sarkopenisi olmayan hastalara kıyasla daha düşük BMI saptanmıştır(243).Liu ve ark. 110 İBH tanılı hasta ile gerçekleştirdikleri çalışmada, sarkopenisi olan BMI değerinin anlamlı olarak düşük olduğu belirtilmiştir(246).Bizim çalışmamızda BMI median değeri sarkopeni grubunda sarkopeni olmayan gruba göre anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuştur ve BMI <23,2 olan hastaların >23,2 olan hastalara göre 4,4 kat sarkopeni gelişme riski olduğu saptanmıştır.IBH da bozulmuş barsak mukozasının neden olduğu emilim bozukluğu ve hastalığa bağlı kötü beslenme kilo ve kas kaybına neden olabilir.Bu açıdan çalışmamız literatür ile benzerlik göstermiştir.

Bai ve ark. 21.301 katılımcıyla yaptığı çalışmada sarkopeninin hipertansiyonla ilişkili olduğunu ancak kavrama gücü ile hipertansiyon arasında bir ilişki olmadığını belirtmiştir(247).Xing ve ark.ları 60 yaş altı hipertansiyonu olan 165 Çinli bireyin olduğu

çalışmada hipertansiyonu olan yaşlı bireylerde %20.2 oranında sarkopeni olduğunu ortaya koymuştur(248).Veronese ve ark.ları yaş ortalaması 65.4 olan katılımcıdan oluşturulan çalışmalarında diyabetik katılımcılarda daha yüksek oranda sarkopeni gözlemlendiğini belirtmişlerdir(249).Ming Yu ve ark. 123 kronik böbrek yetmezliği olan hastasıyla yaptığı çalışmada kronik böbrek yetmezliği progresyonunun sarkopeni için bağımsız risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir(250).Zhang ve ark. kalp yetmezliği ve sarkopeni ile ilgili olan çalışmaya göre kalp yetmezliği olan hastalarda %34 sarkopeni görüldüğü saptanmış ve kalp yetmezliği ile sarkopeni ilişkisini anlamlı bulmuşlardır(251).Çalışmamızda ise komorbiditelerden HT oranı sarkopeni gözlenen grupta sarkopeni gözlenmeyen gruba göre anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuş ve HT olmayan hastaların HT olan hastalara göre 2,5 kat sarkopeni gelişme riskine sahip olduğu saptanmıştır.Diğer komorbiditeler için gruplar arasında anlamlı farka rastlanmamıştır.Bu bakımdan çalışmamız literatüre göre farklılık oluşturmaktadır.Literatüre göre farklılığın nedeni olarak sarkopeni tanısındaki yöntem heterojeniteliği ve hasta sayısındaki farklılık düşünülmüştür.

Locquet ve ark. geriatrik popülasyon üzerinde yaptığı çalışmada, sigara içenlerde sarkopeni insidansını %35,9 sigara içmeyenlerde ise %16,8 olarak rapor etmiş ve istatistiksel olarak sigara içenlerde sarkopeninin anlamlı bir şekilde daha yüksek görüldüğünü göstermişlerdir(252). Castillo ve ark. geriatrik popülasyon üzerinde yürüttükleri başka bir çalışmada, sarkopenisi olan ve olmayan erkekler arasında sigara tüketimi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır(253) .Ünal ve ark. 344 İBH tanılı hasta ile gerçekleştirdikleri çalışmada, sigara kullanımı ile sarkopeni arasında bir ilişki bulunamamıştır(229) Çalışmamızda ise sigara kullanım oranları sarkopeni olan ve olmayan grup arasında karşılaştırıldığında sınırda istatistiksel anlamlılık mevcuttur ve sigara içen hastalar içmeyen hastalar göre 2,0 kat daha fazla sarkopeni gelişme riskini sahiptir.Çalışmamız bu bakımdan Locquet ve ark.larının yaptığı çalışmayla benzer özellikler taşımaktadır.Sigara içen hastalarda İBH aktivasyonunun daha fazla olması,bu kişilerde öz bakımın yetersiz olmasının sarkopeniye neden olduğu düşünülmüştür.Castillo ve ark ile Ünal ve ark.çalışmalarına göre farklılığın nedeni olarak onların sarkopeni tanısındaki yöntem farklılığı düşünülmüştür.

Nishikawa ve ark. yaptığı İBH ve sarkopeni çalışmasında CH olanların %52 sinde, ÜK olanların %37 sinde sarkopeni saptanmıştır(225) .Dhaliwal ve ark. da Nishikawa ve ark. benzer sonuçlar bulmuşlardır(222).Bizim çalışmamızda ise Crohn Hastalarında sarkopeni görülme oranı %20,5 iken Ülseratif Kolit hastalarında sarkopeni görülme oranı %18,9 olarak tespit

edilmiştir. Crohn Hastalığının transmural seyirli olması, fistül gelişme ihtimali, ÜK'ye göre daha ciddi seyir izlenmesi, gastrointestinal komplikasyonlar nedeniyle daha fazla cerrahi riskinin olması CH'de ÜK'ye göre daha fazla sarkopeni görülmesine neden olabilir. Çalışmamız literatür ile uyumludur ancak oran olarak literatürden daha düşük saptanmıştır. Daha fazla hasta sayısı ile yapılan bir çalışmada literatüre benzer sonuçların çıkabileceği düşünülmüştür.

Grillot ve ark. yaptığı çalışmada, 88 Crohn hastasının %53,4'ünde ileokolonik hastalık, %34,1'inde ileal hastalık ve %12,5'inde kolonik hastalık mevcut olarak belirtilmiştir. Ancak, hastalık tutulumu ile sarkopeni sıklığı arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. (254). Ünal ve ark. 344 İBH tanımlı hasta ile yaptığı çalışmada, Crohn ve Ülseratif Kolit hastalarında hastalık tutulumu ile sarkopeni arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. (229) Yasueda ve ekibinin 56 Crohn hastasıyla gerçekleştirdikleri çalışmada, Crohn Hastalığı tanımlı bireylerde hastalığın tutulum yeri ile sarkopeni sıklığı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (255). Ge ve ark. 254 Ülseratif Kolit hastasıyla yaptıkları çalışmada, hastaların %7,1'inde proktit, %40,6'sında sol kolit, %52,4'ünde ise yaygın hastalık bulunmuştur. Sarkopenisi olan ve sarkopenisi olmayan gruplar arasında hastalığın yaygınlığı açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. (256). İlginç şekilde bizim çalışmamızda da sarkopeni olan ve olmayan grupta hastaların Crohn tutulum yerleri ve Crohn tipleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı şekilde gruplar arasında Ülseratif Kolit tutulum yerleri arasında da anlamlı fark tespit edilmemiştir ancak sarkopeni ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu sonuçlar bize İBH hastalarında sarkopeninin kontrolsüz hastalığın kümülatif sonuçları olabileceğini düşündürdü. Bu nedenle, beslenme durumunun ve vücut kompozisyonunun rutin değerlendirmesi klinik uygulamada bir köşe taşı olarak kabul edilmelidir.

Nardone ve ark. 63 Crohn hastası ile yaptığı çalışmada EIB varlığının artan sarkopeni olasılığı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. (257). Bizim çalışmamızda ise ekstraintestinal tutulum oranı sarkopeni olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Bu açıdan Nardone ve ark. yaptığı çalışmaya göre farklılık göstermektedir. Bu farklılığın nedeni olarak Nardone ve ark. az hasta sayısı ve sadece Crohn tanımlı hastalarla çalışma yapması düşünülmüştür. Buna ek olarak bazı EIB'nin hastalık aktivasyonundan bağımsız olarak gelişebilmesi nedeniyle hastalarda EIB olsa bile sarkopeni olmayabileceği düşünülmüştür.

Cushing ve ekibinin 89 ÜK tanımlı hasta ile yaptıkları çalışmada, kullanılan biyolojik ajanlar, meselamin ve immünomodülatörler ile sarkopeni arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. (258). Schneider ve ark. 82 Crohn hastasıyla gerçekleştirdiği çalışmada,

kümülatif steroid dozu ve immünsüpresan ilaç kullanımı ile sarkopeni arasında bir ilişki tespit edilememiştir(259).Lee ve ark. 79 Crohn hastasıyla gerçekleştirdikleri çalışmada, biyolojik tedavi, immünmodülatör tedavi ve steroid kullanımı ile sarkopeni arasında bir ilişki gösterilememiştir(260). Ünal ve ark. 344 İBH tanılı hastayla gerçekleştirdikleri çalışmada, anti-TNF kullanan vakalarda sarkopeni oranının diğer tedavileri alanlara kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir(229).Bu çalışmada ise sarkopenisi olan ve olmayan gruplar arasında hastaların aldığı tedaviler açısından anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Çalışmamızdaki hastalarımıza fırsat penceresi döneminde anti-TNF tedavi başlanmış olması, hastalarımızın klinik olarak remisyonda olması, hastalık aktivasyonu olmaması nedeniyle hastalarda daha az sarkopeniye rastlanıldığı düşünülmüştür.Ünal ve ark.çalışmasında anti-TNF kullananların daha fazla sarkopenisi olması, bu durumun yüksek hasta sayısı nedeniyle olduğunu düşündürmektedir.

Adams ve ark. gerçekleştirdiği, 90 İBH tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada sarkopeni BMI>25 olan hastalarda cerrahi açısından belirleyiciyken,normal kilolu veya zayıf hastalarda cerrahi öyküsü ile sarkopeni arasında ilişki bulunmadığı belirtilmiştir(6).Berger ve ark. 91 İBH tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada, sarkopeni ile cerrahi öyküsü arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(261).Ge ve ark.254 ÜK tanılı hasta ile yaptığı çalışmada sarkopeninin kolektomi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir(256).Ryan ve ark. 658 İBH tanılı hasta ile yaptığı çalışmada sarkopenili hastalarda cerrahi ihtiyacının ve cerrahi komplikasyonların daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir(1).Bizim çalışmamızda cerrahi tedavi oranları ve cerrahi tedavi türleri karşılaştırıldığında sarkopeni olan ve sarkopeni olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.Bunun nedeni olarak cerrahiye giden hasta sayımızın az olması,cerrahi türlerinde hererojenlik olması düşünülmüştür.Literatürde sarkopeninin cerrahiye gidişi artırdığını belirten çalışmaların çoğunda ise cerrahi olarak sadece barsak rezeksiyonu alınmıştır.

İnflamatuvar Barsak Hastalığında görülen sarkopeni ile laboratuvar belirteçlerini kıyasladığımız çalışmamızda D vitamini seviyeleri sarkopeni olan ve olmayan grupta anlamlı çıkmazken, düşük kalsiyum seviyesi sarkopenik hastalarda anlamlı olarak sonuçlanmıştır.Nishikawa ve ark.yaptığı çalışmada sarkopeni hastalarında D vitamini düşüklüğüne dikkat çekmiştir ve D vitamininin mukozal bariyer korunmasında önemli olduğuna ,düşük D vitamini seviyelerinin sarkopeniyi indüklediğine değinmişlerdir(225).Visser ve ark. 65 yaş üstü 1339 hasta ile yaptığı çalışmada vitamin D

eksikliğinin sarkopenide rolü olduğunu göstermişlerdir(262).Vitamin D yağda çözünen bir vitamindir.İBH hastalarındaki malabsorbsiyon nedeniyle %30-47 oranında eksikliği saptanmıştır.Vitamin D'nin intestinal kalsiyum emilimini artırması nedeniyle eksikliğinde düşük serum kalsiyum seviyeleri görülebilir.Çalışmamızda D vitaminin median değeri $20,8 \pm 11,1$ saptanmıştır.Genel popülasyona göre düşük olan bu düzeyin serum kalsiyum düzeylerini düşürdüğü düşünülmüştür.Sarkopeni açısından değerlendirildiğinde ise BT'nin çekildiği tarihte sarkopeni saptanmayan hastaların vitamin D replasmanı alıp almadığı belirtilmediği için o dönemde hastaların replasman kullanıyor olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda CRP değeri ve inflamatuvar aktivitesi yüksek olan hastalarda sarkopeninin daha fazla olduğu saptanmıştır. İnflamatuvar aktivitesi olan hastalarda olmayanlara göre 2,8 kat daha fazla sarkopeni gelişmiştir.Liu ve ark.larının 110 İBH tanılı hasta ile yaptığı çalışmada daha yüksek CRP ve ESR'nin sarkopeni grubu için anlamlı istatistik farklı olduğu belirtilmiştir(263).Lee C ve ark. 79 Crohn hastası ile ilgili yaptığı çalışmada CRP düzeyinin sarkopeni ile korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir(260).Artmış olan inflamatuvar sitokinlerin protein katabolizması ve azalmış kas protein sentezi ile ilişkili olduğu bilinmektedir.Çalışmamız bu bakımdan literatürle uyumludur.

Sistemik İnflamatuvar İndeksi (SII), trombosit, nötrofil ve lenfosit sayılarının kombinasyonu ile hesaplanan bir ölçümdür. Daha önceki çalışmalarda, yüksek SII değerlerinin malignitelerde, hem hastalığın şiddetini hem de kötü prognozu belirleme konusunda faydalı olduğu gözlemlenmiştir(264).Adanır ve Akıncıoğlu'nun Ülseratif Kolit üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada da Sistemik İnflamatuvar İndeksi değerinin hastalığın aktivasyonu sırasında belirgin bir şekilde arttığı ve diğer inflamatuvar belirteçlerle pozitif bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur(265).Bizim çalışmamız da ise SII'nın %67,3 sensitivite, %56,9 spesifisite ile 2,7 kat daha fazla sarkopeniye yatkınlık oluşturmaktadır. Daha önce İnflamatuvar Barsak Hastalığının aktivasyonu açısından ve malignitelerde prognoz açısından bakılan bu değere, İBH'da sarkopeni belirleyiciliği açısından ilk defa tarafımızca bakılmış olup bu bizim literatüre olan katkımızdır.

Lee ve ark.79 Crohn hastasında yaptığı çalışmada albüminin SMI'da artışa yol açtığını ancak istatistiksel açıdan önem saptayamadığını belirtmişlerdir(260).Liu ve ark.18-60 yaş arası 110 İBH tanısı olan hastalarda yaptığı çalışmada albümin seviyesinin sarkopeni grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptamışlardır(263).Biz de çalışmamızda albümin düzeyinin sarkopeni olan grupta olmayan

gruba göre daha düşük saptadık. Albüminin negatif akut faz reaktanı olması aynı zamanda İBH hastalarındaki protein malabsorbsiyonunun buna yol açtığını düşündük.

Bir diğer incelediğimiz parametre olan PNI (Prognostik Nutrisyonel İndeks) ile ilgili Güven ve ark 402 ÜK hastası ile yaptığı çalışmada PNI'nın ÜK aktivitesi ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu belirtmişlerdir(266). Albümin sentezi sistemik inflamasyon sürecinden olumsuz etkilenir. Ayrıca fonksiyonel inflamatuvar değişiklikler, lenfositlerin apoptozunun düzensizliği nedeniyle lenfosit üretimini azaltabilir. Albümin ve lenfosit değerleri ile hesaplanan PNI indeksinin iki bileşeni birleştirdiği için daha duyarlı olduğunu belirtmişlerdir. Literatürde daha önce malign ve romatolojik hastalıklarda bakılan PNI prognoz ilişkisi mevcut olup İBH da görülen sarkopeni PNI ilişkisiyle ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda PNI'nın %59,6 sensitivite, %63,2 spesifisite ile <12,2 olan hastalarda >12,2 olan hastalara göre 2,5 kat daha fazla sarkopeni geliştiğini saptadık. Bu belirleyicilik ilk defa taramızca yapılmış olup bu bizim literatüre olan katkımızdır.

Fukushima ve ark. ilerlemiş ürotelyal karsinomda artmış LDH oranının sarkopenide belirleyici olduğunu saptamıştır(267). Çalışmamızda LDH düzeyi yüksek olanlarda sarkopeninin anlamlı şekilde daha fazla olduğunu tespit ettik. Artmış LDH seviyesinin karsinomlarda artmış tümör yükü ile ilişkili olduğu biliniyordu. İBH da artmış LDH seviyesinin hastalık aktivasyonu ile korele olduğunu ve bunun da sarkopeniyi artırdığını düşündük. Daha önce literatürde İBH ve LDH ilişkisine direkt bakılmamış olup bu bizim literatüre olan katkımızdır. Buna ek olarak literatürde yaptığımız araştırmalarda daha önce Kolorektal Karsinomda LDH/Albümin oranı incelenmiş olup prognostik faktör olarak değerlendirilebileceği saptanmıştır(268). Metabolik değişiklikler tümörlerin önemli özelliklerinden biridir. Glikoz metabolik yeniden programlama, tümör oluşumunda ve gelişiminde önemli bir rol oynar. Tümör mikro ortamında LDH, glikoz metabolizmasının yeniden programlanmasındaki anahtar enzimlerden biridir ve piruvatın laktik aside dönüşümünü katalize edebilir. Buna ek olarak LDH tümör anjiyogenezini düzenleyebilir Tümör büyümesi ve metastaz ile doku yıkımına bağlı artan serum LDH seviyeleri, LDH'nin kanser için potansiyel bir tanı belirteci olabileceğini düşündürmektedir. Serum ALB seviyesi vücudun beslenme durumunu yansıtabilir ve tümöre bağlı sistemik inflamatuvar yanıtla ilişkilidir. Araştırmalar, yetersiz beslenme ve inflamasyonun albümin sentezini engelleyebileceğini ve albümin ilişkili kombinasyonların malign tümörlerin prognozu ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Biz de çalışmamızda literatürde daha önce bakılmamış olan İnflamatuvar Barsak

Hastalığında LDH/Albümin oranının sarkopeniye etkisini inceledik ve istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptayamadık.

Platelet-Lenfosit oranı (PLR) kronik seyirli sistemik inflamatuvar hastalıkların seyrini değerlendirmek için kullanılan, ulaşımı kolay ve pratik bir yöntemdir. Önceki araştırmalarda, PLR'nin maligniteler, inflamatuvar hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi belirlenmiştir(269,270). Adanır ve ark.272 ÜK hastası ile yaptığı çalışmada PLR'nin remisyondaki hasta grubuna kıyasla aktif grupta daha yüksek olduğunu tespit etmiştir(265). İnflamasyon durumunda artan trombosit sayısı aynı zamanda reaktif olarak anemi durumunda da artabilir. IBH da hastalık aktivasyonunda gelişen anemi ve enflamasyon nedeniyle bu değerin yüksek olduğu düşünüldü. Çalışmamızda PLR'nin %59,6 sensitivite, %69,4 spesifisite >190,8 olan hastalarda <190,8 olan hastalara göre 3,3 kat sarkopeni gelişme riskine sahip olduğu saptandı. Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde PLR'nin IBH'da sarkopeni belirleyiciliğine ilk defa tarafımızca bakılmış olup bu bizim literatüre olan katkımızdır.

Nötrofil-Lenfosit oranı (NLR), hemogram verilerinden hesaplanan ve inflamasyonun bir belirleyeni olarak kabul edilen bir parametredir. Nötrofil sayısı inflamasyon durumlarında artarken, lenfosit sayısı azaldığında kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu iki parametrenin oranı, kronik inflamasyonla seyreden hastalıklarda önemli bir yol gösterici olabilir. Langley ve ark. NLR nin IBH yönetiminin her aşamasında belirleyici olan bir parametre olduğunu saptamışlardır(271). Adanır ve ark. da NLR'nin remisyondaki hasta grubuna kıyasla aktif grupta daha yüksek olduğunu tespit etmiştir(265). Daha önce özefagial squamöz hücreli karsinom, renal hücreli karsinom ve hepatosellüler karsinomda NLR sarkopeni ilişkisi incelenmiş olup NLR'nin bu hastalarda sarkopeni belirleyici olduğu saptanmıştır(272–274). Biz de çalışmamızda literatürde daha önce bakılmamış olan İnflamatuvar Barsak Hastalığında NLR 'nin sarkopeni açısından belirleyici olup olmadığını araştırdık ve istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptayamadık. Bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Son olarak çalışmamızın güçlü yanlarından ve kısıtlılıklarından söz etmek gerekirse çalışmamızın retrospektif olması , verilere güvenli olarak ulaşılamamış olması , inflamatuvar aktivite ölçümünde fekal kalprotektin kullanmamış olmamız çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Güçlü yanlarımızdan bahsetmek gerekirse sarkopeni tanısında nerdeyse tanıda altın standart olan BT yönteminin kullanılması, Abdomen BT'lerin aynı radyolog tarafından değerlendirilmesi ve objektif olmasıdır.

6-SONUÇLAR

Çalışmamızda inflamatuvar barsak hastalığı tanısı alan hastalarda bazı sistemik biyobelirteçler ve demografik özelliklerin sarkopeniye olan etkisi araştırılmıştır.İBH tanılı hastalarda sarkopeni son yıllarda artan oranda raporlanmaya başlamıştır.Bu nedenle erken tanı ve tedavisi önem arz etmektedir.Bizim çalışmamızda sarkopeni sıklığı %19.9 saptanmıştır.

Yaşlandıkça sarkopeninin arttığı ancak cinsiyetin sarkopeni gelişiminde etkisi olmadığı tespit edilmiştir.HT olmayan hastalarda sarkopeni gelişme riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür.Sigara kullanım öyküsü, İnflamatuvar aktivite varlığı ve BMI değerinin <23,2 olması sarkopeni gelişimi için en önemli risk faktörleri olarak tespit edilmiş olup bu hastalarda sarkopeni gelişimi açısından önlemler erkenden alınmalıdır.

Crohn hastalarında ÜK hastalarına göre daha fazla sarkopeni gelişmektedir.Ancak Crohn tutulum yeri ve Crohn tipinin, Ülseratif Kolit tutulum yerinin sarkopeni gelişme riskini etkilemediği saptanmıştır.Hastaların medikal tedavi türlerinin, kullanılan biyolojik ajan türlerinin, cerrahi tedavi türlerinin sarkopeniye etkisi olmadığı görülmüştür.Buna karşın inflamatuvar aktivitenin yüksek olması sarkopeni gelişimini artırmaktadır.

Literatürde inflamatuvar barsak hastalığında görülen sarkopenide biyobelirteçlerle ilgili bir çalışma mevcut olmayıp NLR ve LDH/Albumin oranının sarkopeni açısından belirleyiciliği saptanmamıştır.Fakat PNI, SII ve PLR oranları yeni tanı alan IBH hastalarında sarkopeni gelişme riski açısından değerlendirilebilecek belirteçler olarak kullanılabilir. Bu belirteçler sarkopeninin erken tespitinde non-invaziv yöntemler olarak yol gösterici olabilir.Bulgularımızın desteklenmesi için büyük hasta gruplu, çok merkezli ve prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7-KAYNAKLAR

1. Ryan E, McNicholas D, Creavin B, Kelly ME, Walsh T, Beddy D. Sarcopenia and Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Jan 1;25(1):67–73.
2. Bryant R V., Trott MJ, Bartholomeusz FD, Andrews JM. Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Aug;38(3):213–25.
3. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010 Jul 1;39(4):412–23.
4. Subramaniam K, Fallon K, Ruut T, Lane D, McKay R, Shadbolt B, et al. Infliximab reverses inflammatory muscle wasting (sarcopenia) in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Mar;41(5):419–28.
5. van Langenberg DR, Gatta P Della, Hill B, Zacharewicz E, Gibson PR, Russell AP. Delving into disability in Crohn's disease: Dysregulation of molecular pathways may explain skeletal muscle loss in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Jul;8(7):626–34.
6. Adams DW, Gurwara S, Silver HJ, Horst SN, Beaulieu DB, Schwartz DA, et al. Sarcopenia Is Common in Overweight Patients with Inflammatory Bowel Disease and May Predict Need for Surgery. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Jul;23(7):1182–6.
7. Lieffers JR, Bathe OF, Fassbender K, Winget M, Baracos VE. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer*. 2012 Sep 7;107(6):931–6.
8. Csontos ÁA, Molnár A, Piri Z, Pálfi E, Miheller P. Malnutrition risk questionnaire combined with body composition measurement in malnutrition screening in inflammatory bowel disease. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2016;109.
9. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *Clin Geriatr Med*. 2011 Aug;27(3):337–9.
10. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2005;19(suppl a):5A–36A.
11. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785–1794.e4.

12. Zhao J, Lu Q, Liu Y, Shi Z, Hu L, Zeng Z, et al. Th17 Cells in Inflammatory Bowel Disease: Cytokines, Plasticity, and Therapies. *J Immunol Res*. 2021 Jan 22;2021:1–14.
13. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus E V. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017 Jun;15(6):857–63.
14. Vermeire S, Rutgeerts P. Current status of genetics research in inflammatory bowel disease. *Genes Immun*. 2005 Dec 1;6(8):637–45.
15. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996 Nov 1;39(5):690–7.
16. Lagishetty V, Misharin A V., Liu NQ, Lisse TS, Chun RF, Ouyang Y, et al. Vitamin D Deficiency in Mice Impairs Colonic Antibacterial Activity and Predisposes to Colitis. *Endocrinology*. 2010 Jun 1;151(6):2423–32.
17. Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2008 Jan;294(1):G208–16.
18. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;5(1):17–30.
19. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. 2017 Apr;389(10080):1741–55.
20. ÖZGÜR SOY URAN B, SARITAŞ YÜKSEL E, ÜNSAL AVDAL E, ARKAN B. İnflamatuvar barsak hastalıklarında epidemiyolojik özellikler ve hastalık farkındağı; İzmir örneğı ile kesitsel bir çalışma. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2019 Dec 25;18(3):112–9.
21. Tezel A, Dökmeci G, Eskiocak M, Ümit H, Soylu A. Epidemiological Features of Ulcerative Colitis in Trakya, Turkey. *Journal of International Medical Research*. 2003 Apr 1;31(2):141–8.
22. Loftus E V. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut*. 2000 Mar 1;46(3):336–43.
23. Loftus E V, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002 Mar;31(1):1–20.

24. Andres PG, Friedman LS. EPIDEMIOLOGY AND THE NATURAL COURSE OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999 Jun;28(2):255–81.
25. de Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jan 2;13(1):13–27.
26. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis.* 2006 Jan;12:S3–9.
27. Day AS. Inflammatory bowel disease in children. *Transl Pediatr.* 2019 Jan;8(1):1–3.
28. Duerr RH. Genome-Wide Association Studies Herald a New Era of Rapid Discoveries in Inflammatory Bowel Disease Research. *Gastroenterology.* 2007 May;132(5):2045–9.
29. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Apr 3;12(4):205–17.
30. Cho JH, Brant SR. Recent Insights Into the Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2011 May;140(6):1704-1712.e2.
31. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biol Direct.* 2020 Dec 7;15(1):23.
32. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014 May 22;14(5):329–42.
33. Ahern PP, Schiering C, Buonocore S, McGeachy MJ, Cua DJ, Maloy KJ, et al. Interleukin-23 Drives Intestinal Inflammation through Direct Activity on T Cells. *Immunity.* 2010 Aug;33(2):279–88.
34. Braegger CP, Nicholls S, Murch SH, MacDonald TT, Stephens S. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *The Lancet.* 1992 Jan;339(8785):89–91.
35. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *The Lancet.* 2012 Nov;380(9853):1606–19.
36. panés J, Granger DN. Leukocyte-endothelial cell interactions: Molecular mechanisms and implications in gastrointestinal disease☆☆☆. *Gastroenterology.* 1998 May;114(5):1066–90.
37. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JJ. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut.* 1993 Apr 1;34(4):517–24.

38. Halme L. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(23):3668.
39. Rogler G, Zeitz J, Biedermann L. The Search for Causative Environmental Factors in Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases*. 2016;34(Suppl. 1):48–55.
40. Ananthakrishnan AN. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: A Review. *Dig Dis Sci*. 2015 Feb 10;60(2):290–8.
41. Cholakpranee A, Ananthakrishnan AN. Environmental Hygiene and Risk of Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Sep;22(9):2191–9.
42. 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 Nov;145(5):970–7.
43. Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, et al. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut*. 2008 Apr 29;57(10):1386–92.
44. Karban A. Effect of smoking on inflammatory bowel disease: Is it disease or organ specific. *World J Gastroenterol*. 2007;13(15):2150.
45. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*. 2015 Mar 5;519(7541):92–6.
46. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2014 May;63(5):776–84.
47. Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Vitamin D Status and Bone Density in Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease: The Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jun;103(6):1451–9.
48. Zhang YZ. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):91.
49. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg*. 2017 Dec;26(6):349–55.
50. DeRoche TC, Xiao SY, Liu X. Histological evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014 Aug 1;2(3):178–92.

51. Best WR, Bechtel JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976 Mar;70(3):439–44.
52. Ramzan NN, Leighton JA, Heigh RI, Shapiro MS. Clinical Significance of Granuloma in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002 May;8(3):168–73.
53. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004 May;126(6):1518–32.
54. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017 Jul;92(7):1088–103.
55. Cheifetz AS. Management of Active Crohn Disease. *JAMA*. 2013 May 22;309(20):2150.
56. Kornbluth AA, Salomon P, Sacks HS, Mitty R, Janowitz HD. Meta-Analysis of the Effectiveness of Current Drug Therapy of Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1993 Apr;16(3):215–8.
57. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine JE, et al. A Simple Classification of Crohn's Disease: Report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*. 2000 Feb;6(1):8–15.
58. Satsangi J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006 Jun 1;55(6):749–53.
59. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*. 2018 Feb;64(2):20–57.
60. Lichtenstein GR, Loftus E V, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2018 Apr;113(4):481–517.
61. Williams H, Walker D, Orchard TR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008 Dec 25;10(6):597–605.
62. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct 9;10(10):585–95.
63. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre J, Cosnes J. Predictors of Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):650–6.
64. Scharl M, Rogler G. Pathophysiology of fistula formation in Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(3):205.

65. Ingle SB, Loftus EV. The natural history of perianal Crohn's disease. *Digestive and Liver Disease*. 2007 Oct;39(10):963–9.
66. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease at presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997 Apr;9(4):353–9.
67. Reinisch S, Schweiger K, Pablik E, Collet-Fenetrier B, Peyrin-Biroulet L, Alfaro I, et al. An index with improved diagnostic accuracy for the diagnosis of Crohn's disease derived from the Lennard-Jones criteria. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Sep;44(6):601–11.
68. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A Prospective Study of First Attacks of Inflammatory Bowel Disease and Infectious Colitis: Histologic Course during the 1st Year after Presentation. *Scand J Gastroenterol*. 1994 Jan 8;29(4):318–32.
69. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jan;11(1):3–25.
70. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2007 Nov;133(5):1670–89.
71. FAGAN EA, DYCK RF, MATON PN, HODGSON HJF, CHADWICK VS, PETRIE A, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest*. 1982 Aug;12(4):351–9.
72. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-Reactive Protein as a Marker for Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 Sep;10(5):661–5.
73. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Jun;12(6):524–34.
74. Vermeire S, Peeters M, Vlietinck R, Joossens S, Hond E Den, Bulteel V, et al. Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies (ASCA), Phenotypes of IBD, and Intestinal Permeability: A Study in IBD Families. *Inflammatory Bowel Disease*. 2001 Feb;7(1):8–15.
75. Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001 Mar;96(3):730–4.

76. Kucharzik T, Tielbeek J, Carter D, Taylor SA, Tolan D, Wilkens R, et al. ECCO-ESGAR Topical Review on Optimizing Reporting for Cross-Sectional Imaging in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2022 May 10;16(4):523–43.
77. Klinger AL, Kann BR. Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease. *Surgical Clinics of North America*. 2019 Dec;99(6):1063–82.
78. Hommes DW, van Deventer SJH. Endoscopy in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2004 May;126(6):1561–73.
79. Nahon S, Bouhnik Y, Lavergne-Slove A, Bitoun A, Panis Y, Valleur P, et al. Colonoscopy Accurately Predicts the Anatomical Severity of Colonic Crohn's Disease Attacks: Correlation With Findings From Colectomy Specimens. *American Journal of Gastroenterology*. 2002 Dec;97(12):3102–7.
80. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan 1;14(1):4–22.
81. Cunliffe RN, Scott BB. Monitoring for drug side-effects in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Apr;16(4):647–62.
82. Schwartz DA, Loftus E V., Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002 Apr;122(4):875–80.
83. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Jun 3;
84. Hofer KN. Oral Budesonide in the Management of Crohn's Disease. *Annals of Pharmacotherapy*. 2003 Oct;37(10):1457–64.
85. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2003 Aug;125(2):320–7.
86. Bello C, Goldstein F, Thornton JJ. Alternate-day prednisone treatment and treatment maintenance in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1991 Apr;86(4):460–6.
87. Singleton JW, Law DH, Kelley ML, Mekhjian HS, Sturdevant RA. National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs. *Gastroenterology*. 1979 Oct;77(4 Pt 2):870–82.

88. Akerkar GA, Peppercorn MA, Hamel MB, Parker RA. Corticosteroid-associated complications in elderly Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol*. 1997 Mar;92(3):461–4.
89. Swaminath A, Kornbluth A. Optimizing drug therapy in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007 Dec 6;9(6):513–20.
90. Black AJ. Thiopurine Methyltransferase Genotype Predicts Therapy-Limiting Severe Toxicity from Azathioprine. *Ann Intern Med*. 1998 Nov 1;129(9):716.
91. Smith MA, Irving PM, Marinaki AM, Sanderson JD. Review article: malignancy on thiopurine treatment with special reference to inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Apr 16;32(2):119–30.
92. Haber CJ, Meltzer SJ, Present DH, Korelitz BI. Nature and course of pancreatitis caused by 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1986 Oct;91(4):982–6.
93. Nos P, Domenech E. Postoperative Crohn's disease recurrence: a practical approach. *World J Gastroenterol*. 2008 Sep 28;14(36):5540–8.
94. Feldman P, Wolfson D, Barkin J. Medical Management of Crohn's Disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2007 Nov;20(4):269–81.
95. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 PERSON-YEARS of observation. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56(5):1433–9.
96. Feuerstein JD, Cullen G, Cheifetz AS. Immune-mediated Reactions to Anti-tumor Necrosis Factors in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 May;21(5):1176–86.
97. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, et al. A Systematic Review of Factors That Contribute to Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011 Jan;9(1):36-41.e1.
98. Targownik LE, Bernstein CN. Infectious and Malignant Complications of TNF Inhibitor Therapy in IBD. *American Journal of Gastroenterology*. 2013 Dec;108(12):1835–42.
99. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johannis J, Guzzo C, et al. Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2012 Oct 18;367(16):1519–28.

100. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2013 Aug 22;369(8):711–21.
101. Cominelli F. Inhibition of Leukocyte Trafficking in Inflammatory Bowel Disease. *New England Journal of Medicine*. 2013 Aug 22;369(8):775–6.
102. Gardiner KR, Dasari BVM. Operative Management of Small Bowel Crohn's Disease. *Surgical Clinics of North America*. 2007 Jun;87(3):587–610.
103. de Dombal FT, Watts JMCK, Watkinson G, Goligher JC. Local Complications of Ulcerative Colitis: Stricture, Pseudopolypoidosis, and Carcinoma of Colon and Rectum. *BMJ*. 1966 Jun 11;1(5501):1442–7.
104. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surgical Clinics of North America*. 2019 Dec;99(6):1051–62.
105. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *American Journal of Gastroenterology*. 2010 Mar;105(3):501–23.
106. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Segundo Consenso Europeo basado en evidencia sobre el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática Parte 1: Definiciones y diagnóstico (versión española). *Rev Gastroenterol Mex*. 2014 Oct;79(4):263–89.
107. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc*. 2014 Nov;89(11):1553–63.
108. Spekhorst LM. Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15374.
109. Williams H, Walker D, Orchard TR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008 Dec 25;10(6):597–605.
110. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct 9;10(10):585–95.
111. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc*. 2019 Jul;94(7):1357–73.
112. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug 1;21(8):1982–92.
113. Timani S, Mutasim DF. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol*. 2008 May;26(3):265–73.

114. Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Jul;40(1):3–15.
115. Edwards FC, Truelove SC. Course and prognosis of ulcerative colitis: Part III Complications. *Gut.* 1964 Feb 1;5(1):1–15.
116. Wiecek S. Complications of Ulcerative Colitis in Children. In: *Ulcerative Colitis - Etiology, Diagnosis, Diet, Special Populations, and the Role of Interventional Endoscopy.* IntechOpen; 2022.
117. Autenrieth DM, Baumgart DC. Toxic megacolon. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Mar;18(3):584–91.
118. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2004 Feb;126(2):451–9.
119. Eaden JA. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001 Apr 1;48(4):526–35.
120. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease at presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997 Apr;9(4):353–9.
121. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengießer K, Dignaß A. Ulcerative Colitis—Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int.* 2020 Aug 17;
122. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Sep 10;6(1):74.
123. Vermeire S. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.* 2006 Mar 1;55(3):426–31.
124. Sands BE. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2015 Oct;149(5):1275-1285.e2.
125. A. G. Røseth PNSMK. Correlation between Faecal Excretion of Indium-111-Labelled Granulocytes and Calprotectin, a Granulocyte Marker Protein, in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Scand J Gastroenterol.* 1999 Jan 8;34(1):50–4.
126. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A Meta-Analysis of the Utility of C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, Fecal Calprotectin, and Fecal Lactoferrin to Exclude Inflammatory Bowel Disease in Adults With IBS. *American Journal of Gastroenterology.* 2015 Mar;110(3):444–54.

127. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, Darzi AW, Orchard TR, Fazio VW, et al. Diagnostic Precision of Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies and Perinuclear Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2006 Oct;101(10):2410–22.
128. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis,. *Disease-a-Month*. 2019 Dec;65(12):100851.
129. Fausel RA, Kornbluth A, Dubinsky MC. The First Endoscopy in Suspected Inflammatory Bowel Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2016 Oct;26(4):593–610.
130. Reif S, Klein I, Lubin F, Farbstein M, Hallak A, Gilat T. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1997 Jun 1;40(6):754–60.
131. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013 Aug 1;7(7):556–85.
132. Roggeveen MJ, Tismanetsky M, Shapiro R. Ulcerative Colitis. *RadioGraphics*. 2006 May;26(3):947–51.
133. Macari M, Balthazar EJ. CT of Bowel Wall Thickening. *American Journal of Roentgenology*. 2001 May;176(5):1105–16.
134. Deepak P, Bruining DH. Radiographical evaluation of ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014 Aug 1;2(3):169–77.
135. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc*. 2014 Nov;89(11):1553–63.
136. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus. *Gastroenterology*. 2015 May;148(5):1035-1058.e3.
137. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022 Jan 28;16(1):2–17.
138. Feagan BG, MacDonald JK. Once daily oral mesalamine compared to conventional dosing for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Sep;18(9):1785–94.
139. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohns Colitis*. 2012 Dec 1;6(10):991–1030.

140. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Ferretti M, Brignola C, Miglioli M, et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum*. 1998 Jan;41(1):93–7.
141. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to Corticosteroids in Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review of the Literature and a Meta-Regression. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007 Jan;5(1):103–10.
142. Doherty GA, Cheifetz AS. Management of acute severe ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 Aug 10;3(4):395–405.
143. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jan 4;47(2):162–75.
144. Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, Fedorak RN, Marshall JK. Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naïve to anti-TNF therapy: An indirect treatment comparison meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014 Jul 1;8(7):571–81.
145. Cominelli F. Inhibition of Leukocyte Trafficking in Inflammatory Bowel Disease. *New England Journal of Medicine*. 2013 Aug 22;369(8):775–6.
146. 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 Aug 22;369(8):699–710.
147. Macaluso FS, Orlando R, Fries W, Scolaro M, Magnano A, Pluchino D, et al. The real-world effectiveness of vedolizumab on intestinal and articular outcomes in inflammatory bowel diseases. *Digestive and Liver Disease*. 2018 Jul;50(7):675–81.
148. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in Active Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2012 Aug 16;367(7):616–24.
149. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006 Jul 19;
150. Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2011 Jul 21;17(27):3204–12.
151. Seah D, De Cruz P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Feb;43(4):482–513.

152. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, Arts J, Ferrante M, Vermeire S, et al. Incidence of Colectomy During Long-term Follow-up After Cyclosporine-Induced Remission of Severe Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006 Jun;4(6):760–5.
153. Campbell S, Travis S, Jewell D. Ciclosporin use in acute ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jan;17(1):79–84.
154. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacological Reports*. 2011 May;63(3):629–42.
155. Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, Löfberg R, Hibi T, Wang T, et al. A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Study of Granulocyte/Monocyte Apheresis for Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2008 Aug;135(2):400–9.
156. Habermalz B, Sauerland S. Clinical Effectiveness of Selective Granulocyte, Monocyte Adsorptive Apheresis with the Adacolumn® Device in Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci*. 2010 May 11;55(5):1421–8.
157. Andersson P, Söderholm JD. Surgery in Ulcerative Colitis: Indication and Timing. *Digestive Diseases*. 2009;27(3):335–40.
158. Munie S, Hyman N, Osler T. Fate of the Rectal Stump After Subtotal Colectomy for Ulcerative Colitis in the Era of Ileal Pouch–Anal Anastomosis. *JAMA Surg*. 2013 May 1;148(5):408.
159. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as Rescue Therapy in Severe to Moderately Severe Ulcerative Colitis: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology*. 2005 Jun;128(7):1805–11.
160. Hurst RD, Finco C, Rubin M, Michelassi F. Prospective analysis of perioperative morbidity in one hundred consecutive colectomies for ulcerative colitis. *Surgery*. 1995 Oct;118(4):748–55.
161. 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). *Scand J Gastroenterol*. 2009 Jan 8;44(4):431–40.
162. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *J Nutr*. 1997 May;127(5):990S–991S.
163. Rosenberg IH. Summary comments. *Am J Clin Nutr*. 1989 Nov;50(5):1231–3.
164. Fuggle N, Shaw S, Dennison E, Cooper C. Sarcopenia. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Apr;31(2):218–42.

165. Bauer J, Morley JE, Schols AMWJ, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, et al. Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019 Oct 15;10(5):956–61.
166. Keller K, Engelhardt M. Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2013 Oct;3(4):346–50.
167. Kim JW, Kim R, Choi H, Lee SJ, Bae GU. Understanding of sarcopenia: from definition to therapeutic strategies. *Arch Pharm Res*. 2021 Oct 18;44(9–10):876–89.
168. Mayhew AJ, Amog K, Phillips S, Parise G, McNicholas PD, de Souza RJ, et al. The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analyses. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):48–56.
169. Papadopoulou S. Sarcopenia: A Contemporary Health Problem among Older Adult Populations. *Nutrients*. 2020 May 1;12(5):1293.
170. Ardeljan AD, Hurezeanu R. Sarcopenia. 2023.
171. Faulkner JA, Larkin LM, Claflin DR, Brooks S V. AGE-RELATED CHANGES IN THE STRUCTURE AND FUNCTION OF SKELETAL MUSCLES. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007 Sep 14;34(11):1091–6.
172. Narici M V., Maffulli N. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. *Br Med Bull*. 2010 Sep 1;95(1):139–59.
173. Morley JE. Hormones and Sarcopenia. *Curr Pharm Des*. 2017 Nov 28;23(30).
174. Roubenoff R, Hughes VA. Sarcopenia: Current Concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000 Dec 1;55(12):M716–24.
175. Bergen HR, Farr JN, Vanderboom PM, Atkinson EJ, White TA, Singh RJ, et al. Myostatin as a mediator of sarcopenia versus homeostatic regulator of muscle mass: insights using a new mass spectrometry-based assay. *Skelet Muscle*. 2015 Dec 15;5(1):21.
176. Ardeljan AD, Hurezeanu R. Sarcopenia. 2023.
177. Reid MB, Li YP. Tumor necrosis factor-alpha and muscle wasting: a cellular perspective. *Respir Res*. 2001;2(5):269–72.
178. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, Lara J, Ho FK, Pell JP, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022 Feb 23;13(1):86–99.

179. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jul 1;48(4):601–601.
180. Nishikawa H, Asai A, Fukunishi S, Takeuchi T, Goto M, Ogura T, et al. Screening Tools for Sarcopenia. *In Vivo*. 2021;35(6):3001–9.
181. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Mar;21(3):300-307.e2.
182. Bahat G, Yilmaz O, Kiliç C, Oren MM, Karan MA. Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures. *J Nutr Health Aging*. 2018 Oct 22;22(8):898–903.
183. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *The Lancet*. 2015 Jul;386(9990):266–73.
184. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing*. 2011 Jul;40(4):423–9.
185. Rossi AP, Fantin F, Micciolo R, Bertocchi M, Bertassello P, Zanandrea V, et al. Identifying Sarcopenia in Acute Care Setting Patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2014 Apr;15(4):303.e7-303.e12.
186. Francis P, Toomey C, Mc Cormack W, Lyons M, Jakeman P. Measurement of maximal isometric torque and muscle quality of the knee extensors and flexors in healthy 50- to 70-year-old women. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2017 Jul 7;37(4):448–55.
187. Ardeljan AD, Hurezeanu R. Sarcopenia. 2023.
188. Lee K, Shin Y, Huh J, Sung YS, Lee IS, Yoon KH, et al. Recent Issues on Body Composition Imaging for Sarcopenia Evaluation. *Korean J Radiol*. 2019;20(2):205.
189. Zhao R, Li X, Jiang Y, Su N, Li J, Kang L, et al. Evaluation of Appendicular Muscle Mass in Sarcopenia in Older Adults Using Ultrasonography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gerontology*. 2022;68(10):1174–98.
190. Albano D, Messina C, Vitale J, Sconfienza LM. Imaging of sarcopenia: old evidence and new insights. *Eur Radiol*. 2020 Apr 13;30(4):2199–208.
191. Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lyons W, Gallagher D, Ross R. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol*. 1998 Jul 1;85(1):115–22.

192. Tagliafico AS, Bignotti B, Torri L, Rossi F. Sarcopenia: how to measure, when and why. *Radiol Med*. 2022 Mar 18;127(3):228–37.
193. Ní Bhuachalla ÉB, Daly LE, Power DG, Cushen SJ, MacEneaney P, Ryan AM. Computed tomography diagnosed cachexia and sarcopenia in 725 oncology patients: is nutritional screening capturing hidden malnutrition? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018 Apr;9(2):295–305.
194. Lenchik L, Lenoir KM, Tan J, Boutin RD, Callahan KE, Kritchevsky SB, et al. Opportunistic Measurement of Skeletal Muscle Size and Muscle Attenuation on Computed Tomography Predicts 1-Year Mortality in Medicare Patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019 Jun 18;74(7):1063–9.
195. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol*. 2004 Dec;97(6):2333–8.
196. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018 Apr 19;9(2):269–78.
197. Kim KM, Jang HC, Lim S. Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia. *Korean J Intern Med*. 2016 Jul 1;31(4):643–50.
198. Messina C, Uselli FG, Maccario C, Di Silvestri CA, Gitto S, Cortese MC, et al. Precision of Bone Mineral Density Measurements Around Total Ankle Replacement Using Dual Energy X-ray Absorptiometry. *Journal of Clinical Densitometry*. 2020 Oct;23(4):656–63.
199. Gonzalez MC, Barbosa-Silva TG, Heymsfield SB. Bioelectrical impedance analysis in the assessment of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018 Sep;21(5):366–74.
200. Aleixo GFP, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB, Battaglini CL, Williams GR. Bioelectrical Impedance Analysis for the Assessment of Sarcopenia in Patients with Cancer: A Systematic Review. *Oncologist*. 2020 Feb 1;25(2):170–82.
201. Tagliafico AS, Bignotti B, Torri L, Rossi F. Sarcopenia: how to measure, when and why. *Radiol Med*. 2022 Mar 18;127(3):228–37.
202. Tosato M, Marzetti E, Cesari M, Saveria G, Miller RR, Bernabei R, et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Feb 7;29(1):19–27.

203. Savino E, Volpato S, Zuliani G, Guralnik J. Assessment of Mobility Status and Risk of Mobility Disability in Older Persons. *Curr Pharm Des.* 2014 May 31;20(19):3099–113.
204. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, Penninx BW, et al. Added Value of Physical Performance Measures in Predicting Adverse Health-Related Events: Results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Feb 28;57(2):251–9.
205. Studenski S. Gait Speed and Survival in Older Adults. *JAMA.* 2011 Jan 5;305(1):50.
206. Fu X, Tian Z, Wen S, Sun H, Thapa S, Xiong H, et al. A new index based on serum creatinine and cystatin C is useful for assessing sarcopenia in patients with advanced cancer. *Nutrition.* 2021 Feb;82:111032.
207. Curcio F, Ferro G, Basile C, Liguori I, Parrella P, Pirozzi F, et al. Biomarkers in sarcopenia: A multifactorial approach. *Exp Gerontol.* 2016 Dec;85:1–8.
208. Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, Fiatarone MA, Evans WJ, Roubenoff R. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J Appl Physiol.* 2000 Apr 1;88(4):1321–6.
209. Van Roie E, Delecluse C, Coudyzer W, Boonen S, Bautmans I. Strength training at high versus low external resistance in older adults: Effects on muscle volume, muscle strength, and force–velocity characteristics. *Exp Gerontol.* 2013 Nov;48(11):1351–61.
210. Liu C ju, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009 Jul 8;
211. Malafarina V, Úriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Sarcopenia in the elderly: Diagnosis, physiopathology and treatment. *Maturitas.* 2012 Feb;71(2):109–14.
212. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-Based Recommendations for Optimal Dietary Protein Intake in Older People: A Position Paper From the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc.* 2013 Aug;14(8):542–59.
213. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NEP, et al. Nutritional Recommendations for the Management of Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2010 Jul;11(6):391–6.
214. Malafarina V, Úriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Sarcopenia in the elderly: Diagnosis, physiopathology and treatment. *Maturitas.* 2012 Feb;71(2):109–14.
215. Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Yeckel CW, Gilkison C, Jiang J, Achacosa A, et al. Testosterone administration to older men improves muscle function: molecular and

- physiological mechanisms. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2002 Mar 1;282(3):E601–7.
216. Papadakis MA. Growth Hormone Replacement in Healthy Older Men Improves Body Composition but Not Functional Ability. *Ann Intern Med*. 1996 Apr 15;124(8):708.
 217. Zachwieja JJ, Yarasheski KE. Does growth hormone therapy in conjunction with resistance exercise increase muscle force production and muscle mass in men and women aged 60 years or older? *Phys Ther*. 1999 Jan;79(1):76–82.
 218. Baker WL, Karan S, Kenny AM. Effect of Dehydroepiandrosterone on Muscle Strength and Physical Function in Older Adults: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Jun;59(6):997–1002.
 219. Roth SM, Zmuda JM, Cauley JA, Shea PR, Ferrell RE. Vitamin D Receptor Genotype Is Associated With Fat-Free Mass and Sarcopenia in Elderly Men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004 Jan 1;59(1):B10–5.
 220. Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of Vitamin <scp>D</scp> Supplementation on Muscle Strength, Gait and Balance in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Dec 20;59(12):2291–300.
 221. Bryant R V., Ooi S, Schultz CG, Goess C, Grafton R, Hughes J, et al. Low muscle mass and sarcopenia: common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 May 5;41(9):895–906.
 222. Dhaliwal A, Quinlan JJ, Overthrow K, Greig C, Lord JM, Armstrong MJ, et al. Sarcopenia in Inflammatory Bowel Disease: A Narrative Overview. *Nutrients*. 2021 Feb 17;13(2):656.
 223. Zhao J, Huang Y, Yu X. Effects of nutritional supplement and resistance training for sarcopenia in patients with inflammatory bowel disease: A randomized controlled trial. *Medicine*. 2022 Aug 26;101(34):e30386.
 224. Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Lopetuso LR, Musca T, Ingravalle F, Sicignano LL, et al. Nutrition and IBD: Malnutrition and/or Sarcopenia? A Practical Guide. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:1–11.
 225. Nishikawa H, Nakamura S, Miyazaki T, Kakimoto K, Fukunishi S, Asai A, et al. Inflammatory Bowel Disease and Sarcopenia: Its Mechanism and Clinical Importance. *J Clin Med*. 2021 Sep 17;10(18):4214.
 226. Pedersen M, Cromwell J, Nau P. Sarcopenia is a Predictor of Surgical Morbidity in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Oct;23(10):1867–72.

227. Pribadi RR, Simadibrata M, Sulaiman AS, Abdullah M. Role of thigh circumference, calf circumference, subjective global assessment, and handgrip strength as diagnostic modalities of sarcopenia in women inflammatory bowel disease patients. *JGH Open*. 2022 Sep 28;6(9):621–4.
228. Bamba S, Sasaki M, Takaoka A, Takahashi K, Imaeda H, Nishida A, et al. Sarcopenia is a predictive factor for intestinal resection in admitted patients with Crohn's disease. *PLoS One*. 2017 Jun 23;12(6):e0180036.
229. Ünal NG, Oruç N, Tomey O, Ömer Özütemiz A. Malnutrition and sarcopenia are prevalent among inflammatory bowel disease patients with clinical remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Nov 18;33(11):1367–75.
230. Zhang T, Cao L, Cao T, Yang J, Gong J, Zhu W, et al. Prevalence of Sarcopenia and Its Impact on Postoperative Outcome in Patients With Crohn's Disease Undergoing Bowel Resection. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2017 May 15;41(4):592–600.
231. Bhagavathula AS, Clark CCT, Rahmani J, Chattu VK. Impact of Body Mass Index on the Development of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Dose-Response Analysis of 15.6 Million Participants. *Healthcare*. 2021 Jan 3;9(1):35.
232. Özlem ÖZER ÇAKIR. Bölgemizdeki inflamatuvar barsak hastalığı tanılı olguların insidansı, demografik ve klinik özellikleri. Antalya; 2018.
233. Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, Tamariz L, Abreu MT, Sussman DA. Inflammatory Bowel Disease Is Associated With an Increased Incidence of Cardiovascular Events. *American Journal of Gastroenterology*. 2011 Apr;106(4):741–7.
234. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI, Portela F, Cremers I, Cotter J, et al. Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Mar;18(3):573–83.
235. Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China. *World J Gastroenterol*. 2002 Feb;8(1):158–61.
236. Skrzydło-Radomańska B, Radwan P, Radwan-Kwiatek K. Retrospective analysis of hospital admissions of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease from semi-rural and rural regions in the Department of Gastroenterology in Lublin between 2000-2006. *Ann Agric Environ Med*. 2008;15(2):193–7.
237. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus E V. Risk Factors Associated With Progression to Intestinal Complications of Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1147–55.

238. Smith BRK, Arnott IDR, Drummond HE, Nimmo ER, Satsangi J. Disease Location, Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibody, and NOD2/CARD15 Genotype Influence the Progression of Disease Behavior in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 Sep;10(5):521–8.
239. Danese S. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(46):7227.
240. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-Related Systemic Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 1996 Jul;23(1):29–34.
241. Römken TEH, Kampschreur MT, Drenth JPH, van Oijen MGH, de Jong DJ. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: Results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Nov;18(11):2190–8.
242. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease: Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Feb 5;
243. Erős A, Soós A, Hegyi P, Szakács Z, Benke M, Szűcs Á, et al. Sarcopenia as an independent predictor of the surgical outcomes of patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Surg Today*. 2020 Oct 15;50(10):1138–50.
244. Trinder MW, Clifford M, Jones AL, Shepherd T, Jacob AO. The impact of sarcopenia on outcomes in patients with inflammatory bowel disease undergoing colorectal surgery. *ANZ J Surg*. 2022 Mar 29;92(3):397–402.
245. Taleban S, Colombel JF, Mohler MJ, Fain MJ. Inflammatory Bowel Disease and the Elderly: A Review. *J Crohns Colitis*. 2015 Jun 1;9(6):507–15.
246. Liu S, Ding X, Maggiore G, Pietrobbattista A, Satapathy SK, Tian Z, et al. Sarcopenia is associated with poor clinical outcomes in patients with inflammatory bowel disease: a prospective cohort study. *Ann Transl Med*. 2022 Mar;10(6):367.
247. Bai T, Fang F, Li F, Ren Y, Hu J, Cao J. Sarcopenia is associated with hypertension in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2020 Aug 6;20(1):279.
248. Xing E, Wan C. Prevalence of and factors associated with sarcopenia among elderly individuals with hypertension. *Journal of International Medical Research*. 2022 Jul 12;50(7):030006052211104.
249. Veronese N, Pizzol D, Demurtas J, Soysal P, Smith L, Sieber C, et al. Association between sarcopenia and diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Geriatr Med*. 2019 Oct 5;10(5):685–96.

250. Yu MD, Zhang HZ, Zhang Y, Yang SP, Lin M, Zhang YM, et al. Relationship between chronic kidney disease and sarcopenia. *Sci Rep*. 2021 Oct 15;11(1):20523.
251. Zhang Y, Zhang J, Ni W, Yuan X, Zhang H, Li P, et al. Sarcopenia in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2021 Apr;8(2):1007–17.
252. Locquet M, Bruyère O, Lengelé L, Reginster JY, Beaudart C. Relationship between smoking and the incidence of sarcopenia: The SarcoPhAge cohort. *Public Health*. 2021 Apr;193:101–8.
253. Castillo EM, Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D, Morton DJ, Wingard DL, Barrett-Connor E. Sarcopenia in elderly men and women. *Am J Prev Med*. 2003 Oct;25(3):226–31.
254. Grillot J, D’Engremont C, Parmentier AL, Lakkis Z, Piton G, Cazaux D, et al. Sarcopenia and visceral obesity assessed by computed tomography are associated with adverse outcomes in patients with Crohn’s disease. *Clinical Nutrition*. 2020 Oct;39(10):3024–30.
255. Yasueda A, Sekido Y, Takeda T, Ogino T, Miyoshi N, Takahashi H, et al. Sarcopenia hinders the decline in disease activity after surgery for people with Crohn’s disease: Preliminary results. *Nutrition*. 2022 Feb;94:111526.
256. Ge X, Xia J, Wu Y, Ye L, Liu W, Qi W, et al. Sarcopenia assessed by computed tomography is associated with colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Eur J Clin Nutr*. 2022 Mar 15;76(3):410–8.
257. Nardone OM, Ponsiglione A, de Sire R, Calabrese G, Liuzzi R, Testa A, et al. Impact of Sarcopenia on Clinical Outcomes in a Cohort of Caucasian Active Crohn’s Disease Patients Undergoing Multidetector CT-Enterography. *Nutrients*. 2022 Aug 23;14(17):3460.
258. Cushing KC, Kordbacheh H, Gee MS, Kambadakone A, Ananthakrishnan AN. Sarcopenia is a Novel Predictor of the Need for Rescue Therapy in Hospitalized Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis*. 2018 May 12;
259. Schneider SM, Al-Jaouni R, Filippi J, Wiroth JB, Zeanandin G, Arab K, et al. Sarcopenia is prevalent in patients with Crohn’s disease in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Nov;14(11):1562–8.
260. Lee CH, Yoon H, Oh DJ, Lee JM, Choi YJ, Shin CM, et al. The prevalence of sarcopenia and its effect on prognosis in patients with Crohn’s disease. *Intest Res*. 2020 Jan;18(1):79–84.

261. Berger M, Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Cohen RD, Dalal S, et al. Low Skeletal Muscle Index Adjusted for Body Mass Index Is an Independent Risk Factor for Inflammatory Bowel Disease Surgical Complications. *Crohns Colitis* 360. 2020 Jul 1;2(3).
262. Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low Vitamin D and High Parathyroid Hormone Levels as Determinants of Loss of Muscle Strength and Muscle Mass (Sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec 1;88(12):5766–72.
263. Liu S, Ding X, Maggiore G, Pietrobattista A, Satapathy SK, Tian Z, et al. Sarcopenia is associated with poor clinical outcomes in patients with inflammatory bowel disease: a prospective cohort study. *Ann Transl Med*. 2022 Mar;10(6):367–367.
264. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J Cancer*. 2018;9(18):3295–302.
265. ADANIR H, AKINCIOĞLU P. Sistemik immün-inflamasyon indeksinin ülseratif kolitteki önemi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2022 Sep 2;49(3):521–8.
266. Güven İE, Başpınar B, Cankurtaran RE, Kayaçetin E. The Role of Prognostic Nutritional Index and Systemic Immune-Inflammation Index in Determining Ulcerative Colitis Severity. *Kafkas Journal of Medical Sciences*. 2022;12(1):31–6.
267. Fukushima H, Yokoyama M, Nakanishi Y, Tobisu K ichi, Koga F. Sarcopenia as a Prognostic Biomarker of Advanced Urothelial Carcinoma. *PLoS One*. 2015 Jan 22;10(1):e0115895.
268. Wu J, Wu A, Wang S, Zeng C, Wang R, Zhou J, et al. The value of lactate dehydrogenase to albumin ratio and immune inflammation biomarkers in colorectal cancer. *Front Surg*. 2023 Mar 1;10.
269. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association Between Admission Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2008 Sep;102(6):653–7.
270. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010;14(5):R192.
271. Langley BO, Guedry SE, Goldenberg JZ, Hanes DA, Beardsley JA, Ryan JJ. Inflammatory Bowel Disease and Neutrophil–Lymphocyte Ratio: A Systematic Scoping Review. *J Clin Med*. 2021 Sep 17;10(18):4219.

272. Hu Q, Mao W, Wu T, Xu Z, Yu J, Wang C, et al. High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Are Associated With Sarcopenia Risk in Hospitalized Renal Cell Carcinoma Patients. *Front Oncol*. 2021 Oct 25;11.
273. Peng H, Tan X. The Prognostic Significance of Sarcopenia and the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Elderly Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2021 Apr;Volume 13:3209–18.
274. Wang S, Zhang X, Chen Q, Jin ZC, Lu J, Guo J. A Novel Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Sarcopenia Based TACE-Predict Model of Hepatocellular Carcinoma Patients. *J Hepatocell Carcinoma*. 2023 Apr;Volume 10:659–71.

