



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

**İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARDA YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI SIKLIĞI,
KLİNİK VE LABORATUAR DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer TOPRAK

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Oğuzhan YILDIRIM**

MALATYA 2022



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

**İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARDA YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI SIKLIĞI,
KLİNİK VE LABORATUAR DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ömer TOPRAK
ORCID ID: 000-0002-9702-7001**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Oğuzhan YILDIRIM**

MALATYA 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	2
2.2. Ülseratif Kolitin Tanımı	2
2.3. Crohn Hastalığının Tanımı.....	2
2.4. Epidemiyoloji.....	2
2.5. Patogenez	3
2.6. Genetik	3
2.7. Çevresel Faktörler	5
2.7.1. Diyet	6
2.7.2. Uyku	6
2.7.3. Enfeksiyon ve Bağışıklık.....	6
2.7.4. Antibiyotikler	8
2.7.5. NSAİD.....	8
2.7.6. Oral Kontraseptifler ve Hormon Replasman Tedavisi	8
2.7.7. Diğer Faktörler	9
2.8. Klinik Özellikler.....	9
2.8.1. Ülseratif Kolit.....	9
2.8.2. Klinik Bulgular	10
2.8.3. Hastalık Şiddeti	10
2.8.4. Akut Komplikasyonlar	12
2.8.5. Ekstraintestinal Belirtiler.....	12
2.8.6. Laboratuvar Bulguları	13
2.9. Crohn Hastalığı	13
2.9.1. Semptomlar.....	13

2.9.2. Sistemik Semptomlar.....	14
2.9.3. Ekstraintestinal Belirtiler.....	16
2.9.4. Fizik Muayene.....	16
2.9.5. Laboratuvar Bulguları.....	16
2.10. Ülseratif ve Crohn Hastalığı Tanısı.....	16
2.10.1. Hematolojik Testler.....	17
2.10.2. Endoskopik Değerlendirme.....	17
2.10.3. Radyolojik Görüntüleme.....	17
2.11. Tedavi.....	17
2.12. Yağlı Karaciğer Hastalığı.....	21
2.12.1. Epidemiyoloji.....	21
2.12.3. Demografik Bilgiler.....	23
2.12.4. Patogenez.....	24
2.12.5. Klinik.....	26
2.12.6. Tanı.....	27
2.12.7. Laboratuvar Bulguları.....	27
2.12.8. Tanı.....	28
2.12.9. Görüntüleme.....	28
2.12.10. Fibroscan.....	28
2.12.11. Karaciğer Biyopsisi.....	29
2.12.12. Histolojik Bulgular.....	29
Şekil 2.1.....	30
Şekil 2.2.....	30
2.12.13. NAFLD Aktivite Skoru.....	31
2.12.14. Tedavi.....	32
2.13. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ve Yağlı Karaciğer Hastalığının İlişkisi.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Demografik Özellikler.....	36
4.2. Antropometrik Ölçümler ve Tansiyon Ölçümleri.....	36
4.3. Tanıya Göre Kan Değerlerinin Karşılaştırılması.....	37
4.4. Tanıya Göre Tedavi Türü, Tedavi çeşidi ve Tanı Sürelerinin Karşılaştırılması..	37
4.5. Tanıya Göre Metabolik Sendrom Varlığı Karşılaştırılması.....	38

4.6. İBH'lı Hastalarda Alt Tipe Göre NAFLD ve Fibroscan Karşılaştırılması	39
4.7. NAFLD İncelenen İBH'lı Hastaların Demografik Özellikleri.....	39
4.8. NAFLD İncelenen İBH'lı Hastaların Antropometik Ölçülerinin ve Tansiyon Ölçümlerinin Karşılaştırılması	40
4.9. NAFLD İncelenen İBH'lı Hastaların Kan Değerlerinin İncelenmesi.....	40
4.10. NAFLD İncelenen İBH'lı Hastaların Tedavi Çeşidi, Tedavi ve Tanı Sürelerinin İncelenmesi.....	41
4.11. NAFLD İncelenen İBH'lı Hastaların Fibroscan ile Kıyaslanması	42
4.12. İBH Tanısı Alan Hastalara Yapılan Fibroscan ile Yağlanma Ölçümünün Demografik Özelliklerinin incelemeesi	42
4.13. İBH Tanısı Alan Hastalara Yapılan Fibroscan ile Yağlanma Ölçümünün Antropometik Ölçümlerinin ve Tansiyon Ölçümlerinin Kıyaslanması	43
4.14. İBH Tanısı Alan Hastalara Yapılan Fibroscan ile Yağlanma Ölçümünün Kan Değerlerinin İncelenmesi.....	43
4.15. İBH Tanısı Alan Hastalara Yapılan Fibroscan ile Yağlanma Ölçümünün Tedavi Türü ve Tedavi, Tanı Sürelerinin İncelenmesi.....	44
4.16. İBH Tanısı Alan Hastalara Yapılan Fibroscan ile Yağlanma Ölçümünün Metabolik Sendrom ile Bağlantısının İncelenmesi	44
4.17. İBH Tanısı Alan Hastalara Yapılan Fibroscan ile Fibrozis Ölçümünün Demografik Özelliklerinin İncelenmesi.....	45
4.18. İBH Tanısı Alan Hastalara Yapılan Fibroscan ile Fibrozis Ölçümünün Antropometik Ölçümler ve Tansiyon Ölçümlerinin İncelenmesi.....	45
4.19. İBH Tanısı Alan Hastalara Yapılan Fibroscan ile Fibrozis Ölçümünün Kan Değerleri İle Karşılaştırılması	46
4.20. İBH Tanısı Alan Hastalara Yapılan Fibroscan ile Fibrozis Ölçümünün Tedavi Çeşidi, Tanı ve Tedavi Sürelerinin İncelenmesi	46
4.21. İBH Tanısı Alan Hastalara Yapılan Fibroscan ile Fibrozis Ölçümünün Metabolik Sendrom İle İlişkisinin İncelenmesi	47
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ.....	52
KAYNAKLAR	53
EKLER.....	71
Ek-1. Etik Kurul Onay Formu.....	71

TEŞEKKÜR

Tıp fakültesinin 4. Sınıfından itibaren, her an desteğini yanında hissettiğim, bütün problemlerimizi iletebileceğimiz, bizi bir hocadan çok bir aile olarak bir araya getiren, beni başasistanlık gibi kıymetli bir göreve layık gören, üniversitemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN hocama,

Tez süresi ve daha öncesi boyunca, klinik tecrübelerini tüm sabrıyla bana aktaran, hekimlik gelişimimde çokça katkısı olan tez danışmanım Doç. Dr. Oğuzhan YILDIRIM'a,

Bizlere güveni ile bütün bir nefrolojiyi eksiksiz şekilde öğrenmemizi sağlayan Nefroloji Anabilim Dalı hocalarım Prof. Dr. Özkan ULUTAŞ ve Dr. Öğr. Üyesi Hacı Bayram BERKTAŞ hocalarıma,

Ömrümüzün yarısından fazlasını geçirdiğimiz hastane ortamında, birlikte çalıştığım başlıca; Dr. Musa AK, Dr. Mehmet Fatih UZANULU, Dr. Süleyman ARPACI, Dr. Onur Selçuk YİĞİT, Dr. Furkan KARAHAN olmak üzere, beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, intörn doktorlarıma, hemşire arkadaşlarıma,

Her bir sözü bir külçe altından daha kıymetli olan babama, merhameti ve sevgisi ile naif bir kalbe sahip olmamızı sağlayan anneme, destekleriyle her anımda yanımda olan kardeşlerime,

Yıllardır, beni her türlü halimle kabul eden, tüm zorluklarıma göğüs geren, hayatımı renklere boyayan güzel eşim Nihal DEMİRCİ TOPRAK'a,

Doğduğu günden bu yana ömrüme neşe, kalbime huzur, tüm zorluklar karşımda dahi olsa beni gülümseten canım evladım Uras TOPRAK'a teşekkür ederim.

Dr. Ömer TOPRAK

Kasım 2022/Malatya

ÖZET

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ile Takip Edilen Hastalarda Yağlı Karaciğer Hastalığı Sıklığı, Klinik ve Laboratuvar Değerlerinin İncelenmesi

Giriş ve Amaç: İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), Bunlar Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki ana hastalıktan oluşmaktadır. ÜK sıklıkla kolonu etkiler ve mukozal tabakanın inflamasyonu ile karakterizedir. CH ise transmural inflamasyon yapar ve oral kaviteden, perianal bölgeye kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü tutabilir. Bu çalışmadaki amacımız, İnönü Üniversitesi İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları polikliniğinde, İBH ile takipli hastaların klinik, antropometrik, laboratuvar ve fibroscan ile görüntülenmelerini ve bu hastalarda yağlı karaciğer sıklığını prospektif olarak inceledik.

Gereç ve yöntem: Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları polikliniğine Haziran 2022- Ekim 2022 tarihinde başvuran İBH tanısı olan 135 hastayı prospektif olarak inceledik. İBH tanısı alan hastaların; laboratuvar verileri, antropometrik ölçümleri, hastalık tanı yılı, tedavi süresi, kullanılan tedavi, fibroscan ile yağlanma değerlendirilmesi incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 37'si Crohn ve 78'i ÜK olmak üzere toplam 115 hasta dâhil edilmiştir. Crohn hastalarının %56,8'i kadın ve %43,2'si erkektir. ÜK hastalarının ise %41'i kadın ve %59'u erkektir. Crohn hastalarının yaş ortalaması 41,8±14,2 olup ÜK hastalarının yaş ortalaması ise 40,3±12,1 yıldır. Erkeklerde yağlanma görülme oranı (%58,1) kadınlarda yağlanma görülme oranından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,017). Yağlanma görülenlerin yaş ortalaması yağlanma olmayanların yaş ortalamasından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Yağlanma görülen hastaların boy, kilo, VKİ, bel çevresi, sistolik ve diastolik basıncı yağlanma olmayanların değerlerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,05). Yağlanma görülen hastaların AST, ALT ve GGT değeri yağlanma olmayanların değerlerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,05). Yağlanma görülen hastaların tedavi süresi yağlanma olmayanların süresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,016). Metabolik sendromu olanların %72,2'sinde, 1 komponent olanların %40'ında, 2 komponent olanların %57,7'sinde ve metabolik sendrom olmayanların ise %36,1'inde yağlanma görülmüş ve metabolik sendrom arasında yağlanma varlığı açısından anlamlı farklılık görülmüştür (p=0,043).

Sonuç: Bu bulgular ile birlikte, İBH'nın, klinik, laboratuvar, görüntüleme ve antropometrik özelliklerini bilmek, bu hastalarda karaciğer yağlanmasının sıklığını tespit etmemizi sağlayabilir. Erken tanı ile hastalığın prognozunu düzeltilmesinde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, Fibroscan, Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, Metabolik sendrom

ABSTRACT

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ile Takip Edilen Hastalarda Yağlı Karaciğer Hastalığı Sıklığı, Klinik ve Laboratuvar Değerlerinin İncelenmesi

Introduction and Aim: Inflammatory bowel disease (IBD) consists of two main diseases: Ulcerative Colitis (UC) and Crohn's disease (CH). UC often affects the colon and is characterized by inflammation of the mucosal layer. CH causes transmural inflammation and can involve any part of the gastrointestinal tract from the oral cavity to the perianal region. Our aim in this study was to prospectively investigate the clinical, anthropometric, laboratory and fibroscan imaging of patients followed up with IBD in Inonu University Inflammatory Bowel Diseases outpatient clinic and the frequency of fatty liver in these patients.

Materials and methods: We prospectively investigated 135 patients diagnosed with IBD who applied to Malatya İnönü University Faculty of Medicine Inflammatory Bowel Diseases outpatient clinic between June 2022 and October 2022. Patients diagnosed with IBD; Laboratory data, anthropometric measurements, year of disease diagnosis, duration of treatment, treatment used, evaluation of adiposity with fibroscan were examined.

Results: A total of 115 patients, 37 of whom were Crohn's and 78 were UC, were included in the study. 56.8% of Crohn's patients are female and 43.2% are male. On the other hand, 41% of UC patients are female and 59% are male. The mean age of Crohn's patients is 41.8 ± 14.2 years, and the mean age of UC patients is 40.3 ± 12.1 years. The prevalence of adiposity in men (58.1%) was found to be significantly higher than in women ($p=0.017$). The mean age of those with adiposity was found to be significantly higher than the mean age of those without adiposity. Height, weight, BMI, waist circumference, systolic and diastolic pressure of patients with adiposity were found to be significantly higher than those without adiposity ($p<0.05$). The AST, ALT and GGT values of patients with adiposity were found to be significantly higher than those without adiposity ($p<0.05$). The duration of treatment of patients with adiposity was found to be significantly higher than the duration of patients without adiposity ($p=0.016$). Adiposity was observed in 72.2% of those with metabolic syndrome, 40% of those with 1 component, 57.7% of those with 2 components and 36.1% of those without metabolic syndrome, and a significant difference was observed between metabolic syndrome in terms of the presence of adiposity. ($p=0.043$)

Conclusion: With these findings, knowing the clinical, laboratory, imaging and anthropometric features of IBD may enable us to determine the frequency of fatty liver in these patients. It can be used to improve the prognosis of the disease with early diagnosis.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Non Alcoholic Fatty Liver Disease, Fibroscan, Ulcerative colitis, Crohn's disease, Metabolic syndrome

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKŞ	: Açlık kan Şekeri
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ASA	: Aminosalisilatlar
AST	: Trigliserit, Aspartat Aminotransferaz
AZA	: Azatiopürin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CBC	: Tam kan sayımı
CDAI	: Crohn Disease Activitiy Indeks
CH	: Crohn Hastalığı
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
FC	: Serbest Kolesterol
FFA	: Serbest Yağ Asidi
FXR	: Farnesoid X Reseptörü
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GLP-1	: Glukagon Benzeri İnsülinotropik Peptit
GNG	: Glukoneojenez
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HSCT	: Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu
IFX	: İnfliksimab
IR	: İnsülin Direnci
IU	: International Unit
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
İEH	: İntestinal Epitelyal Hücreleri

İMVEC	: İntestinal Mikrovasküler Endotelyal Hücreleri
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MAP	: Mitojenle Aktive Edilen Protein
MDP	: Muramil Dipeptid
MMP	: Matriks Metalloproteinazları
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAFLD	: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NO	: Nitrik Oksit
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
OCA	: Obeticholic Acid
P-ANCA	: Perinükleer Anti-Nötrofilik Sitoplazmik Antikor
PPAR	: Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör
PPAR-γ	: Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör -γ
PRR	: Pattern Recognition Reseptör
SAF	: Steatoz, İnflamatuvar Aktivite ve Fibrozis
SeP	: Selenoprotein P
STAT	: Sinyal Dönüştürücü ve Aktivatörü
TLR	: Toll Like Reseptör
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TNFRS7	: Tümör Nekroz Faktörü Reseptör Süperfamilyası 7
USG	: Ultrasonografi
ÜK	: Ülseratif Kolit
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Soldaki resimde; merkezdeki hepatositte yağ voküolu ve eozinofilik sitoplazmik hiyalin iplikleri görülmektedir (NASH), Sağdaki resimde; siroz ile takipli hastada NASH tanısı mevcuttur. Fibröz doku ile çevrili yağ içeren nodüller mevcuttur. 30	30
Şekil 2.2. NASH karaciğer biyopsi görüntüsü 30	30
Şekil 2.3. Alkolik hepatitli bir hastadan alınan biyopsi örneği 31	31



TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Crohn Disease Activity İndex (CDAI)	15
Tablo 2.2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	22
Tablo 2.3. NAFLD Aktivite Skoru	32
Tablo 4.1. Tanılara göre demografik özelliklerin karşılaştırılması	36
Tablo 4.2. Tanılara göre antropometrik ölçülerin ve tansiyon ölçümlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 4.3. Tanılara göre kan değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 4.4. Tanılara göre tedavi türü, tedavi ve tanı süresinin karşılaştırılması	38
Tablo 4.5. Tanılara göre metabolik sendrom varlığının karşılaştırılması	38
Tablo 4.6. Tanılara göre NAFLD ve fibroscan karşılaştırılması	39
Tablo 4.7. NAFLD kategorisine göre demografik özelliklerin karşılaştırılması	40
Tablo 4.8. NAFLD kategorisine göre antropometrik ölçülerin ve tansiyon ölçümlerinin karşılaştırılması	40
Tablo 4.9. NAFLD kategorisine göre kan değerlerinin karşılaştırılması	41
Tablo 4.10. NAFLD kategorisine göre tedavi türü, tedavi ve tanı süresinin karşılaştırılması	41
Tablo 4.11. NAFLD kategorisine göre metabolik sendrom varlığının karşılaştırılması	42
Tablo 4.12. NAFLD kategorisine göre fibroscan karşılaştırılması	42
Tablo 4.13. Yağlanma varlığına göre demografik özelliklerin karşılaştırılması	43
Tablo 4.14. Yağlanma varlığına göre antropometrik ölçülerin ve tansiyon ölçümlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 4.15. Yağlanma varlığına kategorisine göre kan değerlerinin karşılaştırılması	44
Tablo 4.16. Yağlanma varlığına göre tedavi türü, tedavi ve tanı süresinin karşılaştırılması	44
Tablo 4.17. Yağlanma varlığına göre metabolik sendrom varlığının karşılaştırılması	45
Tablo 4.18. Fibrozis varlığına göre demografik özelliklerin karşılaştırılması	45

Tablo 4.19. Fibrozis varlığına göre antropometrik ölçülerin ve tansiyon ölçümlerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.20. Fibrozis varlığına kategorisine göre kan değerlerinin karşılaştırılması	46
Tablo 4.21. Fibrozis varlığına göre tedavi türü, tedavi ve tanı süresinin karşılaştırılması	47
Tablo 4.22. Fibrozis varlığına göre metabolik sendrom varlığının karşılaştırılması	47
Tablo 4.23. Yağlanma ve fibrozis varlığına göre D vitamini düzeyinin karşılaştırılması	47



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları, Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olarak iki ana başlıkta incelenmekte olup tutulum yerlerine, biyopsi sonuçlarına göre değişiklik göstermektedir. ÜK, kalın bağırsağın mukozal tabakasını izole olarak tutar ve inflamasyon atakları ile seyreder. CH, ağız çevresinden perianal bölgeye kadar olan bütün gastrointestinal sistemi tutabilen, inflamasyon atakları ile karakterize bir hastalıktır (1).

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), karaciğerde başka bir neden olmaksızın yağlanma olmasını ifade eder. Bu durum karaciğerin yetmezliğine kadar gidebilir ve nedeni belli olmayan karaciğer sirozunun önemli bir nedenini oluşturmaktadır (2).

NAFLD'nin toplum içinde görülme sıklığı, İBH'lı hastalar içinde görülme sıklığı ile benzer olmakla birlikte kısmen artmıştır. İBH'nın tedavisinde kullanılan ajanlar, laboratuvar değerleri ile yağlı karaciğer sıklığının orantılı olduğu çalışmalar mevcut olmakla birlikte henüz net ilişki kurulamamıştır (3).

Biz çalışmamızda İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı polikliniğine, Haziran 2022- Ekim 2022 tarihinde başvuran İBH tanısı olan 135 hastayı prospektif olarak inceledik. Hastaların laboratuvar, klinik, tedavi çeşidi ve süresini inceleyip, fibroscan ile karaciğer yağlanması olanları tespit edip, yağlanmaya neyin neden olduğunu bulmayı, risk faktörlerini kıyaslamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH), gastrointestinal sistemin, uzun süreli, altta yatan nedeni net olarak belli olmayan, inflamatuvar bir hastalık spektrumunu içerir. Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) olarak iki alt tipi mevcuttur. ÜK, genelde kolon tutulumu ile giderken, CH, ağızdan perianal bölgeye kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir bileşenini tutabilir. Patogenezleri net olarak anlaşılamamakla birlikte hastalıklar birbiri ile belirli ölçüde örtüşmektedir (4).

2.2. Ülseratif Kolitin Tanımı

Ülseratif kolit, kolonun mukozal tabakasıyla sınırlı olup inflamasyon atakları ile karakterizedir. Çoğunlukla kolon tutulumunu içermekle beraber proksimal ve sürekli bir şekilde uzanım gösterebilir (5). Tutulum yerlerine göre çeşitli isimler alır, rektumda sınırlı olan tutulumla ülseratif proktit, sadece rektum ve sigmoid kolon tutulumu ile giderse, distal tutulumlu ülseratif kolit, splenik fleksuraya kadar olan bölge tutulumu ile giderse sol kolon tutulumlu ülseratif kolit, rektumdan hepatik fleksura proksimaline kadar tutulum olursa pankolit olarak adlandırılır. İnflamasyonun distal terminal ileumu da belirli bir miktar etkilemesi durumunda bu Backwash ileitis ismini alır (6).

2.3. Crohn Hastalığının Tanımı

Crohn hastalığı; oral kaviteden başlayarak perianal alana kadar olan traktın herhangi bir alanını tutabilir. Tutulum atlamalı şekildedir. İnflamatuvar süreç, seroza tabakasına kadar uzanım gösterdiğinden çeşitli komplikasyonlar gelişebilir (7).

Hastaların üçte birinde ileum ve kolon tutulumu birlikte görülürken, %30'unda sadece kolon tutulumu, %25'inde ince bağırsakta, %5'inde ise gastroduodenal bölgede görülebilir (8).

2.4. Epidemiyoloji

İBH prevalansı coğrafi olarak değişiklik göstermekle birlikte dünya çapında vaka sayısında artış söz konusudur. Dünya çapında etkilenen bireylerin sayısı 1990'dan-2017 yılına kadar olan sürede 3.7 milyondan 6.8 milyona yükselmiştir (9).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığının sıklığı kuzey bölgesi ülkelerde (İngiltere, Kanada), güney bölgesi ülkelere göre daha yüksek oranda görülmektedir. Kırsal kesimde yaşayan popülasyona göre kentsel popülasyonda İBH sıklığı daha artmış olarak saptanmaktadır (10).

ÜK ve CH çoğunlukla 15-30 yaşları arasında tanı alır, fakat her yaşta görülmesi muhtemeldir. Bazı çalışmalarda iki hastalık grubu için de 50 ile 80 yaşları arasında ikinci bir sık tanı alma yaşı olduğu saptanmıştır (11).

Cinsiyetler arasında ufak tefek farklılıklar olduğu saptanmıştır. Yetişkinlik döneminde ortaya çıkan crohn hastalığında kadın cinsiyetin minimal yüksekliği vardır. Bunun tam tersi olarak yetişkinlikte ortaya çıkan Ülseratif kolitte hafif bir erkek cinsiyet baskınlığı mevcuttur. Rochester Epidemiyoloji Projesi verilerine göre genç yaşlarda daha yüksek CH insidansı mevcuttur (9).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı'nın gelişmekte olan ülkelere insidans düşük olarak saptanmaktadır. Nedenler arasında ileri tıbbi tetkiklere ulaşımında zorluk, enfeksiyöz nedenler ile ayırımın net olarak yapılmaması veya gerçekten de düşük tanı oranına sahip olması olabilir. Gelişmiş ülkelere gelişen sanayi ve yaşam tarzları, çevresel faktörlerin değişkenliği nedeni ve eşlikçileri nedeni ile ÜK sıklığı artmış olarak görülmektedir, fakat aksine CH'nin sıklığı bu hasta grubunda daha azalmıştır (12).

Türkiye'de yapılmış geniş kapsamlı bir çalışma yoktur, 2007 yılında N. Tozun ve ark (13) 12 merkezli çalışmasında toplamda 3954 İBH hastası incelenmiş; İBH prevalansı 36/100.000, ÜK prevalansı 25,50/100.000, CH prevalansı 7,70/100.000 bulunmuştur. İnsidans değerlendirildiğinde ise İBH için 4,10/100.000, ÜK için 2,60/100.000, CH için 1,40/100.000 olarak hesaplanmıştır.

2.5. Patogenez

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı'nın etiyojisi tam olarak belirlenmemiştir. Multifaktöriyel olduğu düşünülmekte olup genellikle genetik olarak uyumlu olan bireylerde çevresel ve immünolojik faktörlerin de kalıtımıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir.

2.6. Genetik

İBH için 240'tan daha fazla farklı duyarlılık lokusu vardır, bunların her birinin risk oluşturma yüzdesi birbirinden farklıdır ve hem CH hem de ÜK için risk faktörü

olmaktadırlar (14). Tespit edilen lokusların %70 kadarı ÜK ve CH için ortakdır, bunun için hastalıkların ortak paydaları olduğu söylenebilir (15). Varyantların büyük bir kısmı, genin intron bölümlerinde bulunur. Bu genler tarafından üretilen proteinler içindeki aminoasitlerİ değiştirmezler, proteinlerin ekspresyonunu modüle ederler. Bunun sonucunda hastalığın oluşma riskinde küçük bir miktar artış sağlamakla birlikte genelde hafiftir (16).

Crohn hastalığı tanısı alan hastaların %85'inin fazlasının ailesinde İBH öyküsü bulunmamaktadır (17).

İnsan ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda genetik olarak belirlenmiş faktörlerin İBH duyarlılığını arttırdığını düşündüren işaretler mevcuttur (18).

Kalıtsal olarak önemli kanıtlar İBH için; genetik faktörlerin Crohn hastalığı için Ülseratif kolite göre belirgin bir şekilde anlamlı olduğu saptamıştır (19).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı tanısı alan 80 ikizin incelendiği bir çalışmada, monozigot ikizler için uyum oranı CH'de, ÜK'den yüksek seviyede genetik uyum saptanmıştır (%50-%19) (20).

İBH tanılı hastaların birinci derece akrabalarında, hastalığın ortaya çıkma ihtimali normal popölasyona göre yaklaşık üç ile yirmi kat arasında artmıştır. Crohn hastalığında birinci derece akrabalarda Crohn hastalığı gelişme riski Ülseratif kolite göre daha fazladır. Ülseratif kolitin gelişme riski ise normal popölasyona göre artmıştır. Bir çalışmada her iki ebeveyni de İBH olan çocukların 28 yaşına kadar İBH olma olasılığı %33 olarak görölmüştür (21). Crohn hastalığı olan bir kardeşe sahip olmak, genel popölasyona göre Crohn hastalığı oluşma riskini 30 kat arttıran çalışmalar mevcuttur. Ailede İBH öyküsünün olması, İBH oluşmasının en güçlü risk faktörü olduğu düşünölmektedir (22).

Crohn hastalığı ile ilişkili olarak tanımlanan ilk gen NOD2, gram negatif ve pozitif bakterilerde muramil dipeptidi tanıyan hücre içi reseptör olan proteini oluşturur (23). şimdiye kadar bulunan bütün genlerden NOD2, Crohn hastalığı oluşturma açısından en büyük risk grubundadır. NOD2 eksikliği olan fareler üzerindeki çalışmalarda, bağırsaklarda bulunan patojenlere karşı daha hassas olduğu görölmüştür (24). 8893 Crohn hastasıyla yapılan 49 çalışmayı kapsayan meta-analizde, NOD2 mutasyonuna sahip hastaların komplike hastalık riski olmayanlara oranla yüksek bulunmuştur (25).

İBH immün yanıtında ortaya çıkan bir diğer durum ise otofajidir. ATG16L1 ve IRGM otofajiyile doğrudan ilişkili genler olarak tespit edilmiştir(26) ATG16L1 geni, otofajinin tüm çeşitlerinde gerekli olup doğrudan artmış CH riski ile ilişkilidir. ATG16L1 ve NOD2 mutasyonlarına sahip dendritik hücreler ve epitel hücreleri otofajide belirli defektlere sahiptir (27).

2.7. Çevresel Faktörler

İBH'nın multifaktöriyel olarak ortaya çıktığı tartışmasız bir gerçektir. Patogeneizde suçlanan çok sayıda çevresel faktör; sigara, ilaç kullanımı, kronik stres, enfeksiyöz nedenler ve coğrafya olarak sayılabilir (12).

Sigara içmek Crohn hastalığı için bir risk faktörü olsa da Ülseratif kolit için değildir (28). Bu durumun temeli henüz net olarak belirlenememiş olsa da, sigara ve içindeki ek maddelerin bağırsak permeabilitesini, düz kasın tonusunu ve mukozal immün yanıtları etkilediği düşünülmektedir (29). Crohn hastalığı için sigara risk faktörü olarak doğrudan ilişkilidir. 200.000'den fazla bayanın incelendiği bir kohort çalışmasında, sigara kullananların şimdi bırakmış olsa dahi eski içicilerin, hiç sigara içmeyenlere oranla Crohn hastalığına yakalanma riski artmış olarak bulunmuştur. Sigara içmenin ayrıca Crohn hastalığının komplikasyonlarını ve ameliyata gidişi arttırdığı görülmüştür. Ülseratif kolit için tam tersi bir durum söz konusudur. Sigara bir risk faktörü olmadığı düşündüren, aksine koruyucu etkisi olduğunu düşündüren kanıtlar mevcuttur (30).

İyi fiziksel aktiviteye sahip olan hastalarda Crohn hastalığı riskinde azalma olduğu saptanmış fakat bu ilişki Ülseratif kolit ile ilişkilendirilememiştir (31).

D vitamini alımının Crohn hastalığı riski ile tersen ilişkilidir. İBH hastalarında D vitamini eksikliği normal popülasyona göre daha yüksektir (32). D vitaminin rolünün geniş bir spektrumu ilgilendirdiği, İBH ve birçok hastalıkta önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda D vitamininin istenilen seviyeden düşük olduğu durumlarda, dekstran sodyum sülfat ile indüklenen kolite karşı bir duyarlılık artışı yanıtı oluştuğu ve eksik olan D vitamini yerine konulduğunda kolit şiddetinin azaldığı görülmüştür (33).

2.7.1. Diyet

Lifli gıdalar ile; meyve veya turp familyasından olan sebzelerden yüksek miktarda lif alımı sonucunda Crohn hastalığı riskinde azalma saptanmış fakat Ülseratif kolit ile herhangi bir ilişki bulunamamıştır (34). İçeriği hayvansal yağlar ve çoklu doymamış yağ asidi olan diyetleri fazla tüketenlerde Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı görülme sıklığında artış saptanmış (35), ve bu şekilde beslenmenin; Ülseratif kolitli hastalarda nöksler ile bağlantılı olabileceği düşünülmüştür (26). Omega-3 içeriğinden zengin ürünlerle beslenmenin Crohn hastalığı ile negatif ilişkide olduğu, omega-6 yağ asitlerinin az alınmasının doğrusal bir ilişkide olduğu görülmüştür (36). Gıdaların oluşturduğu bir immün yanıtın İBH gelişimi ile ilişkili olduğunu düşündüren durumlar bulunsa da belirli patojenik antijenler henüz tespit edilmemiştir (37).

2.7.2. Uyku

Uyku süresinin az olması, İBH hastalarında hastalık alevlendirme riskini arttırmış ve Ülseratif kolit insidansını arttırmıştır. Ananthakrishan AN ve ark yaptığı prospektif bir çalışmada 151.871 bayanda uyku süresi ve İBH insidansı değerlendirilmiştir. Günde 6 saatten az veya 9 saatten fazla uyku süresi olan kadınlar günde 7 ile 9 saat arası uyuyan kadınlara göre daha yüksek Ülseratif kolit riskine sahip olduğu görülmüştür. Fakat uyku sürelerinin Crohn hastalığı ile herhangi bir ilişkisi saptanamamıştır. Net olarak uyku süresinin bağırsağı etkileyecek mekanizmaları çözülmüş değildir (38).

2.7.3. Enfeksiyon ve Bağışıklık

İncelenen çalışmalarda, İBH'ya sahip hastaların, mukozal bağışıklık sisteminde; bağırsak lümeninde bulunan bakterilere verdiği aşırı yanıt olduğu tespit edilmiştir. Bu yanıt hem aşırı bağışıklık tepkisinden hem de bağırsakta bulunan mikrobiyotaya karşı yetersiz bağışıklık yanıtından kaynaklanabilir (39).

Bağırsak geçirgenliğinde artış ve yüzeyi kaplayan mukus tabakasının az veya çok salgılanması İBH ile net olarak ilişkilendirilmiştir (40). Farelerle yapılan bir çalışmada; epitelyal bariyer işlevlerinde bozukluk olan farelerde spontan kolit geliştiği tespit edilmiş ve deneysel kolit modellerine karşı artmış duyarlılık saptanmıştır (40)(41).

İBH hasta grubunda bakılan; lamina propriada artmış sitokin seviyeleri tespit edilmiş ve inflamatuvar görünümlü myeloid hücreler bulunmuştur (42). İBH hastalarının lezyonlarından alınan biyopsi parçalarında izole edilmiş mononükleer hücrelerde fazla aktivasyon belirteçleri ve sitokinler görülmüştür (43). Yine aynı şekilde İBH hastalarının bağırsak dokularından elde edilen T hücreleri, İn vitro olarak antijenlere karşı yüksek proliferasyon ve sitokin salgılanması gerçekleştirmiştir. İn vitro olarak gösterilen bu durum vücut içindeki yerleşik antijenlere karşı da anormal tepki verebileceğini düşündürmektedir (44). T hücrelerinin, belirli antijenlere karşı verdiği farklı yanıtın hastalığa neden olabileceği net olarak belli değildir. Yapılan çalışmalardaki T hücre reseptör repertuarı net bir sonuç alınması için sınırlıdır (45).

Crohn hastalığına sahip hastalardan elde edilen $CD4^+$ T lenfositleri, yüksek miktarlarda interferon gama ve tümör nekrozis faktör salgılamaktadır. Yani Th1 hücreleri İBH patogenezinde rol almaktadır. Bu sonuçlar, farelerle yapılan kronik kolit gözlemleri ile uyumlu olmaktadır (46). Bu nedenle Crohn hastalığı için ANTI-TNF-alfa antikorlarının kullanımı bir tedavi seçeneği haline gelmiştir (47).

Distal ileum ve kolon mikroplar açısından önemli bir yerdir ve konsantrasyonları çok yüksek seviyelere ulaşabilir. Kimi bakteriler mutualist etki ile karşılıklı fayda sağlayabilse de, kimisi bağırsak inflamasyonuna zemin hazırlayan veya kötüleştiren etkilere sahip olabilir. Bağırsakların mikrobiyal kolonizasyonu; gerekli vitamin üretimi, enerji metabolizması, beslenme açısından gereklidir. Bununla birlikte, zeminde bir genetik farklılık; inflamatuvar bağırsak hastalığı tetikleyicisi olabilir. Bağırsaktaki mikrobiyal zemin doğumla başlar ve ilk yıllarda hızla farklılaşır. Her insanın farklı mikrobiyotası vardır ve bu belirli bir durumda sabitlenir. Çevresel faktörler, enfeksiyonlar, beslenme alışkanlıkları ile çeşitli dalgalanmalar olduğu aşikârdır (48). Ratlar üzerinde yapılan çalışmalar, bağırsak florasının ve konağın bu floraya olan tepkisini; antimikrobiyal proteinler, epitel hücreleri, lenfoid hücreler ve makrofajların aracılığıyla ürettiği sitokinler belirler. Optimal devam sağlanması için bu gereklidir (49)(50). Bağırsak florasının değişimi, gastrointestinal sistemin inflamasyonunu değiştirebilir. Buna örnek olarak çeşitli diyet faktörleri, parazit enfeksiyonları ve antibiyotik kullanımı verilebilir. Bu durumların, geçtiğimiz yıllarda İBH görülme sıklığının artmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (51)(52)(53). Çocuklarda erken yaşlarda kullanılan antibiyotiğin, İBH geliştirme riskini arttırdığı görülmüştür (54).

İBH hasta grubunda, bağırsak florasında bulunan bakterilerin işlevlerinde farklılıklar tespit edilmiş ve bu durum, tanı alan İBH hastalarında tanı anında dahi saptanmıştır (55). Flora değişimlerinin İBH'dan sorumlu birincil faktör olup olmadığı net değildir. Fakat Ülseratif kolit hastalarından alınan flora elemanı bazı bakteriler, ratlara aktarıldığında, ratlardaki Th17 salınımının arttırılmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (56). Tek bir flora elemanının bütün bu sorunlardan sorumlu olduğu konusunda tutarlı bir bilgi yoktur. Geçerli olan hipotez; bağırsak flora değişikliklerinin, İBH'dan kaynaklanan inflamasyonun başlamasına veya devam etmesine yardımcı olduğudur. İBH ile etkilenen bağırsak bölümünde DNA segmentine (I2) karşı antikorlar Crohn hastalarının %54'ünde (kontrol grubunun %4-10'u arasında görülmüştür) görülür ve komplike olmuş Crohn hastalığı hastalarında bakteriyel flagellin antikorları saptanmıştır (57)(58)(59).

2.7.4. Antibiyotikler

Antibiyotik kullanımının İBH üzerinde etkisi olduğu söylene de nedensel bir durumun varlığı belirsizdir (60). İBH tanısı ile takip edilen 7208 hastayı içeren 11 çalışmanın analizinde, antibiyotik kullanımının CH riski ile ilişkilendirilmiş olsa da ÜK ile ilişkisi saptanmamıştır (61).

2.7.5. NSAİD

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların kullanımının İBH'ya neden olma riski mevcut olmakla birlikte, riskin derecesi oldukça küçük görünmektedir (62). 70.000 hastanın incelendiği kohort çalışmasında, otuz günlük süre içinde en az 15 gün NSAİD kullanan hastalarda ÜK ve CH riski artmıştır fakat risk ÜK için 100000 kişide 7, CH için 100000 kişide 6 vaka olarak raporlanmıştır (63). NSAİD'lerin gastrointestinal sistemde mukozal hasar verdiği bilinirken, İBH'lı hastalar daha küçük dozları tolere edebilir (ibuprofen ≤ 200 mg günlük, naproksen < 220 mg günlük) (64).

2.7.6. Oral Kontraseptifler ve Hormon Replasman Tedavisi

Oral kontraseptif tedavilerinin ve hormon replasman tedavisinin İBH sayısını arttırmadaki mekanizması net değildir, fakat mikrovasküler tromboza yatkınlık ve inflamasyon yanıtını arttırdığı için olabileceği düşünülmektedir (65).

Oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisinin İBH gelişimine katkısı olabilir fakat risk oldukça düşüktür. 75.815 premenopozal kadını inceleyen 14

çalışmanın meta-analizinde, oral kontraseptif kullanan hastalar; OKS kullanmayan hastalara göre daha yüksek Crohn hastalığı geliştirme riskine sahiptir (66).

Menopoza girmiş kadınlar üzerinde yapılan 108.844 katılımlı prospektif bir çalışmada, hormon replasman tedavisi; ÜK riskinde artışa neden olurken, CH ile ilişkisi saptanmamıştır. ÜK riski, menopoza girdikten sonra HRT kullanan hastalarda artmıştır. Tedavi süresi uzadıkça risk artarken, kesilmesinin ardından ise azaldığı saptanmıştır (67).

2.7.7. Diğer Faktörler

Apendektomi

Apendisit nedeni ile opere olan hastalarla İBH arasındaki ilişki, CH ve ÜK'ye göre değişiklik göstermektedir.

Bazı çalışmalarda, operasyon sonrası CH riskinin arttığı söylenmiştir (68). Fakat bunun tam tersi olarak yapılan meta-analizde; artmış görünen riskin yeni başlangıçlı CH'ye sahip hastalarda yanlış tanıya bağlı operasyon yapıldığı görüşü belirtilmiştir (69).

Taranan çalışmalarda ÜK gelişme riski, apendektomi yapılan hastalarda daha düşük olarak görülmüştür fakat etki mekanizması bilinmemektedir (70). Apendektomi yapılan 212.963 hastanın verileri incelendiğinde; apandisit veya mezenter lenfadenite sahip olan hastalarda ÜK riski daha düşük olarak saptanmıştır. Fakat bu oran nonspesifik karın ağrısı için geçerli değildir (68).

Psikolojik Faktörler

Anksiyete, depresyon vb. psikolojik rahatsızlıkların, İBH'nın oluşumu üzerindeki çalışmalar birbiriyle uyumlu değildir (71)(72). Fakat hâlihazırda İBH tanısı olan hastalarda, enterik sinir sistemi aktivasyonu, yüksek sitokin salınımı gibi nedenlerden dolayı hastalık semptomlarının alevlenmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (73).

2.8. Klinik Özellikler

2.8.1. Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit, genellikle kolonun mukozal tabakasını tutan, aralıklı olarak ortaya çıkan inflamasyon atakları ile karakterize bir hastalıktır.

2.8.2. Klinik Bulgular

Hastalarda genellikle semptomların başlangıcı kanlı veya kansız olarak ortaya çıkan diyaredir. İnflamatuvar süreçlerden dolayı barsak hareketlerinde hızlanma ve volüm olarak düşüklük vardır. Bundan dolayı aralıklı karın ağrısı, sıkışma hissi, inkontinans ve tenesmus olabilir. Daha uç bölgelerin tutulumu ile giden ÜK'de, kabızlık şikâyetinin yanında kanama ve mukus akıntısı da olabilir. Semptomlar kademeli olarak ilerler ve genelde 14-21 güne kadar ilerlemeye devam eder. Semptomlardan aylar öncesine kadar kendini sınırlandırmış bir rektal kanama olabilir. Rektal kanama, ÜK için öncü olabilir.

Semptomların geniş bir spektrumu vardır, kanlı veya kansız olarak değişmekle birlikte, günde 4 kereden az ile 10 kereden fazla dışkılama olabilir. Ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi sistemik semptomların yanı sıra kanamalardan dolayı demir eksikliği anemisi, kronik hastalık anemisi veya otoimmün hemolitik anemi gelişebilir. Bu da nefes darlığı, çarpıntı gibi şikâyetlere neden olur. Hastalarda sistemik semptom olması, hastalığın şiddeti ile korele olarak ilerler.

Fizik muayenede; genelde tanı anında, sistemik semptomların yokluğunda anormallik saptanmaz. Orta ve şiddetli hastalıkta, muayenede karın hassasiyeti olabilir. Ateş, hipotansiyon, taşikardi ve solukluk bunlara eşlik edebilir. Rektal tuşede taze kan görülebilir. Uzun süreli tedavi edilmemiş diyaresi bulunan hastalarda, kaşeksi, kas kütlelerinde azalma, yağ dokusunda azalma, çevresel ödem görülebilir (5).

2.8.3. Hastalık Şiddeti

Hastalığın şiddet sınıflandırılması klinik kararlar için oldukça belirleyicidir. Hastalığın gelecek dönem sonuçlarını tahmin edebilir. Hastalık aktivitesinin şiddeti, ÜK için; Montreal sınıflandırması ile ölçülebilir. Bu sınıflama ile ishal şikâyetinin sıklığı, laboratuvar parametreler ve sistemik semptomlar taranarak hastalığın şiddetini hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılabilir (74).

Hafif: Hafif hastalığı olan hastalar günde 4 veya daha az dışkılamaya çıkar. İçerik kanlı veya kansız olabilir. Sistemik toksisite belirtileri yoktur ve sedimantasyon hızı normaldir. Hafif karın ağrısı, tenesmus hissi ve kabızlık şikâyetler arasında olabilsede şiddetli ağrılar, aşırı kanama, ateş, fazla kilo kaybı hafif hastalık spektrumunun içine girmez.

Orta: Orta derecede; hastalarda sık sık ve gevşek olmak üzere, günde 4 kereden fazla kanlı dışkılama saptanır. Transfüzyon ihtiyacı olmayan anemi ve şiddetli olmayan karın ağrısı vardır. Subfebril veya düşük dereceli ateş de dâhil olmak üzere minimal sistemik toksisite belirtileri mevcuttur. Beslenme alışkanlıkları kilo kaybına neden olacak kadar değişmez.

Şiddetli: Şiddetli klinik durumda olan hastalarda tipik olarak şiddetli kramplar, 37.5°C yi geçen ateş, taşikardi (≥ 90 atım/dakika), günde 6 kereyi geçen kanlı, gevşek dışkılama olur. Transfüzyon ihtiyacı gerektiren anemi (hemoglobin <10.5 g/dL), 30'dan yüksek sedimentasyon hızı saptanır. Hastalar hızlıca kilo kaybedebilir.

ÜK'ye sahip hastaların büyük bir kısmı, ilk başvuruda hafif şiddette bir atak ile gelir. Hastaların %27'si orta dereceli hastalıkla izlenir. Sadece %1'lik kısmında başvuru anında şiddetli hastalık belirtileri vardır (75).

Mayo skorlaması; hastalığın şiddetini değerlendirmek, tedaviye yanıtı izlemek için kullanılabilir. Puanlama 0-12 arasında değişiklik gösterir ve yüksek puanlar ciddi hastalıkla koreledir (76).

Mayo Skorlaması;

Dışkı miktarı: Hasta normal sayıda günlük dışkılama belirtiyorsa (0 puan)

Normalden bir ila iki fazla dışkılama (1 puan)

Normalden üç ila dört daha fazla dışkılama (2 puan)

Normalden beş veya daha fazla dışkılama (3 puan)

Rektal Kanama: Yok (0 puan)

Dışkıda ince çizgilenme şeklinde kanama (1 puan)

Dışkılamada aşikar kanama görülmesi (2 puan)

Dışkılamanın çoğunlukla kandan oluşması (3 puan)

Endoskopik Mukoza Değerlendirilmesi:

Normal veya inaktif kolit (0 puan)

Hafif kolit: hafif frajil görünüm, eritem, vaskülaritede azalma (1 puan)

Orta dereceli kolit: orta dereceli frajil, belirgin eritem, vasküler patern yok, erozyonlar (2 puan)

Şiddetli kolit: ciddi ülserasyonlar ve spontan kanama (3 puan)

Klinisyen değerlendirmesi:

Normal (0 puan)

Hafif kolit (1 puan)

Orta derecede kolit (2 puan)

Şiddetli kolit (3 puan) (76)

2.8.4. Akut Komplikasyonlar

Şiddetli kanama, Hastaların 1/10'unda şiddetli kanamalar vardır ve bu nadiren de olsa acil kolektomiye kadar giden masif kanamalar ile seyredebilir (77).

Fulminan Kolit ve Toksik Megakolon

ÜK hastalarında şiddetli hastalık kriterine sahip olanlarda, şişlik, ateş, anoreksi gibi sistemik semptom geliştirenlerde fulminan kolit gelişebilir. Bu hastalarda inflamasyon kolonla sınırlı kalmayıp üstündeki kasları tuttuğundan toksik megakolon riski taşımaktadır. Toksik megakolonda kolonik çap ≥ 6 cm veya çekal çap >9 cm ve sistemik toksisite varlığı olur.

Perforasyon

Kolonun perfore olmasının en sık nedeni toksik megakolondur. Fakat başka bir şekilde önceki kolit ataklarında oluşan izlerden perforasyon riski de mevcuttur. Özellikle peritonitin eşlik ettiği perforasyonlarda mortalite %50'ye kadar çıkabilmektedir (78).

2.8.5. Ekstraintestinal Belirtiler

Ülseratif kolitin tutulumu öncelikli olarak bağırsak olsa da diğer sistemlerde semptomlar olabilir. İBH tanılı hastaların %10'unda ilk başvuruda ekstraintestinal belirtiler saptanır ve bu durum yaşam boyu %25'lere kadar çıkmaktadır. Primer sklerozan kolanjit, üveit ve ankilozan spondilit dışında semptomlar genelde kolitin seyriyle korele ilerlerler.

Artrit/artropati, İBH'nin en sık görülen ekstraintestinal belirtisidir. Genelde büyük eklemleri tutan, periferik artritlere sahiptir. Üveit ve episklerit en sık görülen göz bulguları arasında gösterilir. Asemptomatikten, gözlerde kaşıntı, yanmaya ulaşan

semptomlarla gelebilir. Eritema nodozum ve pyoderma gangrenozum cilt bulguları olarak ortaya çıkabilir.

Primer sklerozan kolanjit, yağlı karaciğer hastalığı ve İNH ile ilişkilidir. Genelde tanı anında asemptomatik olup izole ALP yüksekliği ile tespit edilir.

İBH'lı hastalar hem venöz hem arteriyel tromboz açısından yüksek risklidir (5). Prospektif bir kohort çalışmasının incelemesinde, atak halindeki İBH tanılı hastalarda; hastanede yatsın veya yatmasın venöz tromboembolizm riski artmış görülmüştür (79).

2.8.6. Laboratuvar Bulguları

Şiddetli ÜK'si olan hastalarda, anemi, sedim yüksekliği ve düşük albümin düzeyleri görülebilir. Beraberinde PSK eşlik ediyorsa ALP yüksekliği saptanabilir.

Fekal kalprotektin ve laktoferrin, bağırsağın inflamasyonu nedeniyle yükselebilir fakat spesifik bir marker değildir (80).

2.9. Crohn Hastalığı

Crohn hastalığının inflamasyonu transmural tutulum gösterir. Ağızdan anüse kadar luminal gastrointestinal sistemin herhangi bir yerini tutabilir. Hastalık tanıdan önce uzun yıllar boyunca semptomatik olabilir veya akut olarak şikâyetler çıkabilir (81).

2.9.1. Semptomlar

CH'nin ana semptomları karın ağrısı, ishal (kanamanın eşlik ettiği veya etmediği), yorgunluk ve kilo kaybıdır (82). Krampın eşlik ettiği karın ağrısı hastalık dağılımı ve tutulumundan bağımsız olarak yaygın bir belirtidir. Hastalık tutulumuna göre semptomlar değişiklik gösterebilir. Örneğin distal ileuma sınırlı bir tutulumu olan hasta sağ alt kadranda ağrısı ile gelebilir. Tam kat tutulumdan dolayı, inflamasyon fibrotik darlıklara neden olur. Bunlar ise tekrarlayan karın ağrısı ve ince-kalın bağırsak obstrüksiyonlarına yol açabilir. Eğer inflamasyon fazla olur ise transmural tutulum apse oluşumuna ve hatta fistüle kadar ilerlenmesine enden olabilir.

İshal, CH'nin yaygın bir belirtisi olup ataklarla seyretmeye devam eder. Çoğunlukla yanına kanama eşlik etmez. Fakat genellikle gaitada gizli kan pozitif olarak saptanır.

İshale neden olan nedenler şöyle sıralanabilir; inflamasyon nedeni ile ince ve kalın bağırsaktan aşırı sıvı salınması, safra tuzu malabsorbsiyonu, safra tuz kaybına bağlı steatore, emici yüzey alanı azalması, enteroenterik fistüller (83).

2.9.2. Sistemik Semptomlar

Yorgunluk, kilo kaybı olabilir. Hastalar yemek yemediğinde kendini daha iyi hissettiğinden yemek yemeyi istemezler. Bir diğer neden ise inflamasyona bağlı malabsorbsiyon olabilmektedir. Ateş, batın içi apse veya aktif enfeksiyon durumlarında görülebilirse de hastalık aktivitesi nedeni ile az görülür.

Fistüller, transmural tutulum nedeni ile ortaya çıkabilir. Bu tutulum nedeni ile serozaya kadar ilerleyen destrüksiyon gelişir. Bu da sinüs yolları ile ilişkilidir. Fistülün oluşum yerine göre bağırsaklar, mesaneye (enterovesik), deriye (enterokütanöz), bağırsağa (enteroenterik) ve vajinaya (enterovajinal) bağlanabilir. Oluşan fistül bölgesine göre; tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, vajenden gaz, gaita çıkışı, deriden dışkı çıkışı gibi semptomlar olabilir (7).

CH olan hastaların incelendiği bir çalışmada, 169 hastadan %7'sinin, tanı almadan önceki bir aylık süreçte bir fistül olduğu saptanmıştır (84).

Fistüller ve sinüs yolları nedeniyle bazı hastalarda apse oluşabilir, bu da hastanın, karın ağrısı, hassasiyet semptomları ile başvurmasına neden olabilir.

CH seyri boyunca hastaların %30'unda perianal bölge tutulumuna bağlı olarak semptomlar ortaya çıkabilir. Perianal fistülü olan hastalar perianal ağrı ve akıntı problemleri ile başvurabilir. Perianal apse ise ateş, pürülan akıntı ile gelebilir(7).

Oral tutulum olan hastalarda, aftöz ülserler veya diş eti ağrısı olabilir. Özefagus tutulumunda yemek yemede güçlük, tıkanıklık hissi gelişebilir.

Gastroduodenal tutulum hastaların yaklaşık %15'inde görülebilir. Bunun yanında karın ağrısı, bulantı, şişkinlik hissi ve kusma olabilir. Bu tutulumu sahip olan hastalar sıklıkla peptik ülser ile karıştırılabilir (85).

Midenin distal antrumu ve duodenum kıtaları CH'nin en sık etkilenen üst gastrointestinal sistem bölgeleridir. Bazılarında hiç semptom vermeyebilirken bazılarında kalıcı semptomlar olabilir.

İnce bağırsak tutulumlu CH'de bir metreden uzun tutulum saptanırsa safra tuzlarının emilimi geniş ölçüde bozulur. Bundan dolayı safra asit üretimi sekteye uğrar. Karaciğerin üretimi yetersiz kaldığından yağ malabsorbsiyonları sıklıkla görülür. Bu da beraberinde yetersiz kalori alımına, B12 vitamin eksikliğine, hipokalsemiye, protein malabsorbsiyonuna neden olabilir ve hastalar steatore ile birlikte sulu ishal semptomları ile başvurabilirler.

Bir metreden az tutulum olduğu takdirde safra asit emilimi yağ malabsorbsiyonuna neden olacak kadar bozulmaz fakat hastalar bu durumda dahi kronik ishal riski ile karşı karşıyadır. Bu durum koloreik ishal olarak adlandırılır (7).

Hastaların klinik çalışmalarda kısmen de olsa eş değerlendirilebilmesi için Crohn Disease Activity Index (CDAI) tanımlanmıştır:

Tablo 2.1. Crohn Disease Activity Index (CDAI)

Bir haftadır sıvı veya çok yumuşak dışkılama sayısı	Bir hafta içinde bu şarta uyan günlerin toplam sayısı x 2
Son yedi günlük karın ağrısı durumu (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli)	Son yedi günün ortalaması x 5
Son yedi günlük genel iyilik durumu: (0=iyi, 1=ortalamanın biraz altı, 2=kötü, 3=çok kötü, 4=berbat)	Son yedi günün ortalaması x 7
Crohn hastalığı ile ilgili olduğu varsayılan aşağıdaki hastalık belirti veya semptomlarından herhangi birisinin varlığı: a- Eklem problemleri (Artrit veya artralji) b- Göz problemleri (üveit) c- Cilt veya deri sorunları d- Anal fissür, fistül veya perirektal abse (makat absesi) e- Bağırsakla ilişkili diğer fistül oluşumu f- Son bir hafta içinde ateşin 37 °C'nin üstüne çıkmış olması	Hiçbiri yoksa 0 puan Herbir var olan şık için 20 puan
Son bir haftadır ishali yavaşlatmak için antimotilite ilaç kullanımı	Hayır ise 0 puan Evet ise 30 puan
Batında (karın bölgesi) anormal kitle varlığı	Yok ise 0 puan, şüpheli ise 4 puan, var ise 10 puan
Eğer bir hafta içerisinde kan hemogram testi yapıldı ise Hematokrit değeri (Htc): Normal ortalamalar: Erkek için Htc= 47 Kadın için Htc= 42	(Normal ortalama Htc değeri - Normal ortalamalar: Erkek için Htc= 47 Kadın için Htc= 42) / ölçülen Htc değeri x 6
İdeal kiloya göre hastanın kilosunun değerlendirilmesi	100 x [sağlıklı bir insanın kilosu - hasta kilosu) / sağlıklı bir insanın kilosu

CDAI puanına göre yapılan hesaplamalarda 150 puan ve altı remisyonda, 150-200 puan arası hafif aktiviteli, 220-450 puan arası orta aktiviteli, 450 puan üzeri ise ağır aktiviteli şiddetli hastalık varlığına işaret eder. Tedavi değerlendirmesi için CDAI skoru 70 puan veya daha fazla azalma olursa, tedaviye olumlu yanıt verdiği gösterilir (86).

2.9.3. Ekstraintestinal Belirtiler

Crohn hastalığının ekstraintestinal belirtileri genelde hastalık aktivitesi ile korele olarak ilerler (87).

Büyük eklemleri tutan non-destruktif artrit en sık görülen ekstraintestinal bulgudur. Sakroileit veya ankilozan spondilit gibi santral tutulum ile gidebilir. Bu CH'nin mevcut bulgusu olabilir.

%5'i içeren bir grupta gözde üveit, episklerit görülebilir.

Hastaların onda birinde eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum gibi deri bulguları görülebilir. ÜK'de olduğu gibi primer sklerozan kolanjit izole ALP yüksekliği ile kendini gösterebilir. Sekonder amiloidoz, böbrek taşları, osteopeni, pulmoner tutulum gibi ekstraintestinal bulgular olabilse de oldukça nadirdir (7).

2.9.4. Fizik Muayene

FM tamamen normal olabilir, fakat non spesifik belirtiler (mesela kilo kaybına bağlı kaşektik görünüm) olabilir. CH'ye spesifik olarak perianal cilt lekeleri, abdominal hassasiyet veya palpabl abdominal kitle olabilir (88).

2.9.5. Laboratuvar Bulguları

Rutin tetkiklerde bakılan testler normal olabilir. Anemi, beyaz küre yüksekliği, C-reaktif protein yüksekliği, emilim bozukluğuna bağlı elektrolit anormallikleri, demir-B12-D vitamin eksikliği de ortaya çıkabilen diğer durumlardır.

Bağırsaktaki inflamasyon nedeni ile fekal kalprotektin veya laktoferrin yüksek olabilir (88).

2.10. Ülseratif ve Crohn Hastalığı Tanısı

İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısının doğrulanmadan önce mutlaka enfeksiyonların ekarte edilmesi gerekir. Bazı enterik bakterilerin oluşturduğu semptomlar İBH'nin semptomlarına benzer. Bu patojenler Salmonella, Shigella,

Campylobacter, *Clostridium difficile*, *Giardia lamblia*, *Histoplazma*, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Entamoeba histolytica* olabilir. Enterik patojenler etkin tedavi sonrası ortadan kaybolur ve semptomlar biter. Fakat İBH için durum böyle değildir. Enfeksiyon dışlandıktan sonra diğer tetkikler değerlendirilir.

2.10.1. Hematolojik Testler

İBH için tarama testleri arasında tam kan sayımı yer almaktadır. Tam kan sayımında lökositoz, anemi, trombositoz gibi sonuçlar İBH'yi düşünmeye itebilir. C-reaktif protein CH'de daha fazla olmak üzere yükselebilir. Hastalarda tutulum bölgesine göre D-vitamini, B12 eksikliği, ferritin düşüklüğü saptanabilir (89).

2.10.2. Endoskopik Değerlendirme

İBH hastalarında net tanı konulması için endoskopi ve endoskopik biyopsi gereklidir. Çoğu zaman spesifik alt tipe kadar belirlenme biyopsi ile sağlanırken bazı hastalarda net tanı sağlanamaz. Kolutin net tipi tam ayırlamaz, ÜK ve CH belirtilerini ortak gösterirse bu durum belirsiz kolit olarak adlandırılır.

Crohn hastalığında inflamasyon transmural ve yamasal tarzda tutulurken, ÜK'de mukozal ve sürekli bir tutulum vardır. Granülomlar, CH'de, ÜK'ye göre daha sıktır. Goblet hücreleri ÜK'de kaybolurken Crohn hastalığında yerini korur. Kript abselerinin olması daha çok ÜK'yi düşündürür.

2.10.3. Radyolojik Görüntüleme

Tanıda net bir önemi olmamasına rağmen, tutulum bölgelerinin tespiti için görüntüleme kullanılabilir. X-ışını ile yapılan tetkiklerin hasta için zorluğu nedeni ile artık yapılmamaktadır. Baryumlu grafiler ise orta ve şiddetli koliti olan hastalarda toksik megakolon riskini arttırabildiğinden kullanılmamalıdır. CH hastalığı net ise, fistüllerin değerlendirilmesi ve sinüs yollarının tespiti için kullanılabilir (90).

2.11. Tedavi

İBH tedavisi, yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik tedavi ve biyolojik ajan tedavilerini içerir. Tedavi hedeflerinde amaç atak şiddetlerinin ve sıklığının azaltılması, hastalığın remisyon durumunun mümkün olan en uzun sürede tutulmasıdır. Tedavi seçiminde hastalığın şiddeti, atak sıklığı, atak şiddeti gibi durumlar göz önüne alınır. Ekstraintestinal bulgular tedavi seçimini etkiler (91).

Klinisyen hasta bazlı tedavi planı oluşturarak takip çizelgesi oluşturur. Hastalar için uygun tedavi; bağışıklık sistemini ciddi bir şekilde baskılamayan, yan etkileri az, ataklar arasındaki süreleri uzun tutan ajanlardan seçilmeli ve kişiye yönelik olmalıdır.

Tedavi yaklaşımında basamaklı tedavi veya yukarıdan aşağı tedavi uygulanabilir. Yukarıdan aşağı olan tedavi için daha az yan etkili ilaçlarla tedaviye başlanır ve remisyon sağlanmazsa daha potent ajanlara geçilir. Düşük riskli hastalar için aşamalı tedavi, orta ve yüksek riskli hastalar için ise yukarıdan aşağı tedavi önerilmekte (92).

Tedavi seçenekleri;

Oral 5-aminosalisilatlar (sulfasalazin, mesalamin)

Glukokortikoidler (prednizon, budesonid)

İmmünomodülatörler (azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat)

Biyolojik tedaviler (infliximab, adalimumab, sertolizumab, pegol, natalizumab, vedolizumab, ustekinumab)

Aminosalisilatlar

Aminosalisilat (ASA) ajanları, etkin madde olarak 5-aminosalisilik asit (5-ASA) içermektedir. İBH'daki etkinliği; peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR- γ) aktivasyonu ile sağlanır (93). Hastalığın başlangıç tedavisinde ve ataksız geçen sürelerin uzatılması amacı ile kullanılır ve genelde ilk sıra tedavi olmaktadır. CH'li hastalarda kullanımı ÜK'ye göre daha fazla sınırlandırılmıştır.

En çok beklenen ve görülen yan etkileri, ishal, baş ağrısı, karında spazm ve ağrı, kilo kaybı, kas ve eklem ağrıları, bulantı hissi, kusma olarak sıralanabilir (94). Dozlar tek seferde alınmak yerine parçalara bölünerek alındığı durumlarda etkinliğin daha fazla olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (95).

Kortikosteroidler

Budesonid, karaciğerde sitokrom p450 izoenzimi ve CYP3A4 ile metabolizma edilir (96).

Oral alınan budesonidin yaklaşık %90'ı ilk geçişte eliminasyona uğradığından biyoyararlanımı onda bire düşmektedir. Karaciğer sirozu ve CYP3A4 inhibisyonları durumunda biyoyararlanım değişkenlik gösterebilir. Protein üretimini ve

transkripsiyonunu engelleyerek inflamatuvar sitokinlerin üretimi üzerine negatif etki yapar (96).

Metabolitleri yüksek topikal anti-inflamatuvar etki gösterdiğinden; ileumda, kolonda açılacak şekilde düzenlenmiş olan formları mevcuttur. Belirli pH seviyelerinde açılacak kapsüllerle çevrilmiştir (97).

ÜK'li hastalara 9 mg budesonid ile tedaviye başlanır ve 6 ile 9 hafta arasında ajan devam edilir. CH'li hastalar için tedavi süresi 4ile 6 hafta arasında düzenlenir. Eğer beklenen remisyon sağlanır, semptomlar giderilirse iki hafta boyunca gūnaşırı 9mg verilir ve azaltılarak sekiz haftada kesilir.

Hastalar ilk ay içerisinde tedaviye yeterince yanıt vermez ise genellikle revizyon gerekir (98).

Ajan, bir steroid olduğundan osteoporoz gibi yan etkilere sahiptir. Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini baskılayabilir ve uzun süreli kullanımdan sonra aniden bırakılması adrenal yetmezlik tablosuna neden olabilir (99).

Tiyopürinler

Azatiopürin (AZA) ve 6-merkaptopürin (6-MP) olarak bilinen tiyopürin grubu ilaçlar genellikle glukokortikoidlerin kesilmesi sonrasında remisyona girmemiş hastalar için kullanılmaktadır. İlaç, azatiopürin non-enzimatik yol ile 6-MP'ye dönüşen bir ön ilaçtır. Dönüşümden sonra karaciğerde tiyopürin-S-metiltransferaz (TPMT), ksantin oksidaz ve hipoksantin-guanin-fosforibosiltransferaz ile enzimatik reaksiyona girer. Enzim fonksiyonları ve ek hastalık durumuna göre emilim hastadan hastaya göre değişiklik gösterebilir (100).

Etki mekanizması immünsüpresyon temellidir. Lenfositlerde pürin ve protein sentez inhibisyonu yaparlar. Ayrıca T ve B lenfositlerinin proliferasyonunu baskılayarak sitotoksik T lenfosit ve plazma hücrelerinin yapımının azaltırlar. T hücrelerinde apoptozise yol açtığı bilinen bir başka etkileridir (101).

Diğer ajanlara göre daha yavaş etki gösterdiğinden, hastalığa verilen yanıtın izlenmesi için üç aylık bir tedavi süresi gerekir. Emilim ve enzim fonksiyonlarına göre bu süreç altı aya kadar uzayabilir.

Dozlama başlangıçta her iki ajan için 50 mg olarak başlanır. 1-4 haftalık takip sonrası hasta ilacı tolere ettiyse ve beyaz kan hücresi (WBC) sayısı >4000 hücre/mikroL

ve trombosit sayısı $\geq 150.000/\text{mikroL}$ ise AZA için 100 mg'a 6-MP için 75 mg'a çıkılır ve 5-8 hafta takibe alınır. 9-12. haftalarda değerler aynı şekilde devam ediyor ve hemogram tetkikleri gereklilikleri karşılıyor ise AZA 150 mg'a, 6-MP 100 mg'a yükseltilecek son yükseltim gerçekleştirilmiş olur. Daha sonra hastalar üç ayda bir kontrole çağırılır (102).

Remisyonda olan hastalarda tiyopürin tedavisi kesilirse relaps olma ihtimali yüksek olur. Çalışmalar relaps riskinde artışı en aza indirmek için tiyopürin tekli tedavisine bir ile beş yıl arasında devam edilmesi gerektiğini önermektedir (103).

Biyolojik ajanlar

Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkin Crohn hastalığı için üç ajan anti-tümör-nekroz faktör (anti-TNF) tedavisi onay almıştır. Bunlar infliximab, adalimumab ve sertolizomab pegol'dür. Sertolizumab, Avrupa'da henüz onaylanmamıştır (104).

Infliximab (Remicade), TNF-alfaya yüksek derece affinite ve özgüllüğe sahip bir kimerik IgG1 monoklonal antikorudur.

Adalimumab (Humira) TNF-alfaya yönelik rekombinant human IgG1 monoklonal antikor olup subkutan yolla uygulanır.

Sertolizumab pegaol (Cimzia) TNF-alfa nötralizanı human monoklonal antikor Fab fragmanıdır. Bu ajanların hiçbirinin etkinliğini doğrudan karşılaştıran bir kontrollü çalışma olmamakla birlikte infliximab ve adalimumab arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (105). Anti-TNF tedavisi alan gebe hastalar için; ajanlar plasenta ve anne sütüne geçtiğinden risk mevcuttur. Fakat net bir çalışma olmamasına rağmen yan etki riskleri düşük görünmektedir (106).

Ustekinumab (Stelara), bir anti-IL12/23 antikorudur ve orta şiddetli CH için onay almıştır. Tedavi kilo ile dozlama yapılarak başlanır ve intravenöz olarak verilmektedir (107).

Vedolizumab (Entyvio), human anti-alfa-4-beta-7 integrin monoklonal antikorudur. İndüksiyonu 0, 2 ve 6. Aylarda intravenöz olarak 300 mg verilir ve 8 haftada bir idame tedaviye geçilir. Genelde 60 yaş üzeri hastalarda, malignite ve enfeksiyöz durumlar olduğunda birinci sıra tedavi olarak verilmektedir (108).

Biyolojik ajanların, İBH'nin tanımlanabilen patofizyolojisi üzerine etkili olduğu aşikârdır. İnflamasyona yol açan sitokinlerin azaltılması ve üretim yollarının inhibe

edilmesi ile etki gösterdiklerinden İBH tedavisi için önemli bir yere sahiptirler. Fakat uygulanan diğer ajanlara kıyasla maliyetleri yüksek ve takiplerinin daha sıkı gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Yan etkilerinin diğer ajanlara göre fazla olması ve yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı hasta bazlı seçim yapılmalıdır. Bu nedenle kullanımlarının genişliği sınırlı ve tartışmalıdır. İBH tedavisinin uzun süreli ve zorlu olması nedeniyle oluşan komplikasyonlar ve hasta uyumu zayıflığı farklı tedavi arayışlarına neden olmuştur. Kök hücre tedavisi ile ilgili çalışmalar bu konuda devam etmektedir.

2.12. Yağlı Karaciğer Hastalığı

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), altta yatan hiçbir neden olmadan karaciğerde yağ birikimi ile karakterize bir hastalıktır. NAFLD karaciğer sirozuna gidişte önemli bir neden olmakla birlikte kriptojenik sirozun önemli nedenleri arasında sayılabilir (2).

NAFLD'ye sahip hastalarda inflamasyon veya fibrozisin eşlik ettiği veya etmediği hepatik yağlanma mevcuttur. Alkolsüz yağlı karaciğer (NAFL) ve alkolsüz steatohepatit (NASH) olarak alt gruplara ayrılmaktadır. NAFL'de ciddi inflamasyon olmadan hepatik yağlanma olur. NASH'de ise inflamasyon yağlanmaya eşlik eder ve bu histolojik olarak alkolik steatohepatitten ayrılamaz (109).

2.12.1. Epidemiyoloji

Prevelans

NAFLD dünyanın her yerinde görülebilmektedir. Santral obezite, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi ve metabolik sendrom hastalığın risk faktörlerindedir. Bu yüzden gelişmiş ülkelerde görülen en yaygın karaciğer hastalığıdır. Dünya çapında, NAFLD'nin yaklaşık %6 ile %35 arasında prevelansı mevcuttur (110). Amerika Birleşik Devletleri'nde, 1988 ile 1994 yıllarında NAFLD prevelansı %5,5 iken, 1999 ile 2004 yılları arasında %9,8, 2005 ve 2008 yılları arasında ise %11 olarak ciddi bir artış göstermiştir. Sırasıyla kronik karaciğer hastalığının %45-63 ve %75'ini NAFLD oluşturmuştur.

Bu zaman dilimlerinde metabolik sendromun alt parametrelerinde de sırasıyla %22-30 ve %33 oranlarında artışlar da mevcuttur (110).

Tablo 2.2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (111)(112)(113)

	NCEP ATP3 2005*	IDF 2009	EGİR 1999	DSÖ 1999	AACE 2003
				İnsülin direnci; Açlık glukozu: 110 mg/dL 2. saat glukozu 140 mg/dL	Yüksek insülin direnci veya VKİ ≥ 25 kg/m ² veya bel ≥ 102 cm (erkek) veya ≥ 88 cm (kadın)
Gerekli Anormallik sayısı	≥ 3	≥ 3	Yukarıdakine ek olarak ≥ 2	Yukarıdakine ek olarak ≥ 2	Yukarıdakine ek olarak ≥ 2
Glukoz seviyesi	Açlık şekeri ≥ 5.6 mmol/L (100 mg/dL) veya yüksek kan şekeri için ilaç tedavisi	Açlık glukozu ≥ 5.6 mmol/L (100 mg/dL) veya teşhis edilmiş diyabet	Açlık glikozu 6,1 ila 6,9 mmol/L (110 ila 125 mg/dL)		Açlık glukozu $\geq 6,1$ mmol/L (110 mg/dL); ≥ 2 saatlik glikoz 7,8 mmol/L (140 mg/dL)
HDL kolesterol	<1.0 mmol/L (40 mg/dL) (erkek); <1.3 mmol/L (50 mg/dL) (kadınlar) veya düşük HDL kolesterol için ilaç tedavisi §	<1.0 mmol/L (40 mg/dL) (erkek); <1.3 mmol/L (50 mg/dL) (kadınlar) veya düşük HDL kolesterol için ilaç tedavisi	<1.0 mmol/L (40 mg/dL)	<0,9 mmol/L (35 mg/dL) (erkek); <1.0 mmol/L (40 mg/dL) (kadınlar)	<1.0 mmol/L (40 mg/dL) (erkek); <1.3 mmol/L (50 mg/dL) (kadınlar)
Trigliserit	≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL) veya yüksek trigliseritler için ilaç tedavisi §	≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL) veya yüksek trigliseritler için ilaç tedavisi §	veya ≥ 2.0 mmol/L (180 mg/dL) veya dislipidemi için ilaç tedavisi	veya ≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL)	≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL)
Obezite	Bel ≥ 102 cm (erkek) veya ≥ 88 cm	Bel ≥ 94 cm (erkek) veya ≥ 80 cm (kadın)	Bel ≥ 94 cm (erkek) veya ≥ 80 cm (kadın)	Bel/kalça oranı $>0,9$ (erkek) veya $>0,85$ (kadın) veya BMI ≥ 30 kg/m ²	
Hipertansiyon	$\geq 130/85$ mmHg veya hipertansiyon için ilaç tedavisi	$\geq 130/85$ mmHg veya hipertansiyon için ilaç tedavisi	$\geq 130/85$ mmHg veya hipertansiyon için ilaç tedavisi	$\geq 140/90$ mmHg veya hipertansiyon için ilaç tedavisi	$\geq 140/90$ mmHg

NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı; IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu; EGIR: İnsülin Direnci Çalışma Grubu; DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; AACE: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği; HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein; KVH: kardiyovasküler hastalık; BMI: vücut kitle indeksi.

*Metabolik sendrom için en yaygın olarak üzerinde anlaşılan kriterler. Abdominal obezitenin tanı için bir ön koşul **olmadığını unutmayın**; 5 risk kriterinden herhangi 3'ünün varlığı metabolik sendrom tanısını oluşturur.

Güney Asyalı ve Çinli hastalar için bel ≥ 90 cm (erkek) veya ≥ 80 cm (kadın); Japon hastalar için bel ≥ 90 cm (erkek) veya ≥ 80 cm (kadın).

Δ İnsülin direnci, insülin kelepçesi kullanılarak ölçüldü.

◇Yüksek insülin direnci riski, aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile gösterilir: KVH, hipertansiyon, polikistik over sendromu, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı veya akantozis nigrikans tanısı; ailede tip 2 diyabet, hipertansiyon veya KVH öyküsü; gestasyonel diyabet veya glukoz intoleransı öyküsü; Beyaz olmayan ırk; sedanter yaşam tarzı; BMI 25 kg/m^2 veya bel çevresi 94 cm (erkek) veya 80 cm (kadın); ve 40 yaşında.

§ 1 veya daha fazla fibrat veya niasin ile tedavi.

¥ Asyalı hastalarda bel ≥ 90 cm (erkek) veya ≥ 80 cm (kadın).

2.12.3. Demografik Bilgiler

Hastalara NAFLD tanı konma yaşı genelde dördüncü ve beşinci dekatta olur. Cinsiyet dağılımına göre farklılık gösterilse de çalışmalar birbiriyle uyumsuz sonuçlar vermektedir (114). NASH prevelansı irksal olarak değişiklik göstermektedir. ABD'de farklı etnik kökenleri içeren 2287 denekle yapılan çalışmada; Hispanik Amerikalılarda %45, beyaz ırkta %33, siyah ırkta %24 oranında karaciğer yağlanma sıklığı bulunmuştur. Siyah ırktaki düşük prevelansın sayısal sonucu; altta yatak metabolik sendrom kontrol edildikten sonra dahi düşük seyrederken, Hispanik Amerikalılarda obezite prevelansının yüksek olması nedeniyle yüksek çıktığı saptanmıştır (115).

NAFLD'nin dünya üzerinde görülme sıklığı ırktan ırka, gelişmişlik düzeyiyle bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Örneğin; Orta Doğu, Amerika Birleşik Devletleri, Güney Amerika, Avrupa yaklaşık olarak %24 ile %32 oranında birbirine yakın prevelansa sahipken bu oran Afrikada %13 ile sınırlı kalmıştır (116).

NASH tanısı olan hastaların altta yatan bir metabolik sendrom bileşeni vardır. Bunlar üstteki Tablo 3'te ayrıntılı yazılmış olup; obezite, sistemik hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci veya aşikâr diyabet olarak sınıflandırılabilir. NAFLD tanısı almış fakat diyabeti olmayan 304 hasta ile yapılan gözlemde belirlenmiştir. Hastaların 163'üne karaciğer biyopsisi yapılmış ve %74'ünde NASH olduğu saptanmıştır. Biyopsi yapılmayan hasta grubunun %53'ünde metabolik sendrom bileşeni saptanmıştır. Biyopside NASH saptanan hastaların %88'lik bir oranda metabolik sendrom bileşeni olduğu görülmüştür. Gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra metabolik sendromun fibrozis riskinde artışa doğrudan etkisi olduğu görülmüştür (117).

2.12.4. Patogenez

NAFLD'nin patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır. Fakat hastalığın; beslenme alışkanlığı, yaşam tarzı, genetik alt zemin, hormonal etkenler gibi süreçlerin birbiriyle etkileşimi sonucu ortaya çıkan bir hastalık olduğu aşikârdır (118).

İkizler üzerinde yapılan çalışmada, karaciğer yağlanması ve karaciğer fibrozu için kalıtsal bir zemin olduğu gösterilmiştir. Bu oran %50'lere çıkmaktadır (119). Karaciğerin lipit metabolizması için kontrolcü proteinleri kodlayan dört farklı gen mevcuttur. Bu genlerde oluşan dört genetik varyant, NAFLD'nin oluşması ve ilerlemesi ile doğrudan ilişkilidir (120).

Hepatik steatoz, trigliserit, serbest yağ asitleri (FFA), seramid, serbest kolesterol gibi maddelerin fazla olması nedeni ile karaciğerde birikiminin bir belirtisidir. Yağ dokusundan salgılanan yüksek miktarda FFA yeterli seviyede metabolize edilemez ve bozulmuş beta oksidasyon nedeni ile birikime neden olur (121).

96 haftalık Pioglitazon ve Vitamin E, Plasebo fort he Treatment of the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis with nonalcoholic Steatohepatitis (PIVENS) çalışmasında, biyopsi sonucu ile kesinleştirilen NASH'i olan hastalarda verilen Pioglitazon ve Vitamin E ile trigliserit düzeyinde plaseboya göre ciddi düşüşler saptanmıştır. Tedavi alanlarda 21.1 mg/dl düşerken plaseboda 2.3 mg/dl düşüş saptanmıştır (122).

Lipogenezi baskılayan araçların NASH tedavisinde kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. NASH'li 99 hastanın incelendiği bir çalışmada, bir lipogenez inhibitörü kullanan hastaların, plaseboya göre 12 hafta sonra hepatik steatozda daha fazla azalmaya neden olduğu görülmüştür. Oranlar plaseboda %4.5 iken lipogenez

inhibitörü kullananlarda %28.1 azalma saptanmıştır. Alanlarda inflamasyon kısmen baskılanmış ve karaciğer fibrozunun saptayıcılarında iyileşmeler olduğu görülmüştür (123).

İnsülin direnci, karaciğer yağlanması ile ve karaciğer yağlanmasına gidiş için önemli bir role sahiptir. NAFLD olan hastaların çoğunda metabolik sendromun alt durumları olan obezite ve diyabet mevcuttur. Aşırı kilosu olmayan veya glukoz toleransı normal seviyelerde olan NASH'li hastalarda bile insülin direnci saptanmıştır. Buna rağmen tüm NASH'li hastalarda insülin direnci yoktur. Bu nedenle NASH'in multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülmektedir (124)(125).

NASH ile bağlantılı insülin direncinin genetik temeli üzerinde ortaya konmuş net bir bilgi yoktur. Birkaç çalışmadaki veriler incelendiğinde, apolipoprotein C3'ü kodlayan gendeki polimorfizmin NAFLD, insülin direnci ve inflamasyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada yağ dokusundan sekrete edilen adiponutrin ve trigliseritlerin metabolizmasında görevli proteinleri kodlayan genlerde polimorfizm saptanmıştır. Bu farklılıkların sonucu ile NAFLD histolojileri kıyaslandığında yakın ilişki saptanmıştır. Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama koaktivatörü 1-alfa (PPARGC1A) kodlandığı bölgedeki değişiklikler insülin direnci ve NAFLD varlığı ile korelasyon göstermiştir (126).

İç organlardaki yağ dokusunun artışı ve intrahepatik yağlanma sonucunda artan glukoneogenez serbest yağ asitleri (FFA) düzeyinde artışa neden olur ve bu durum insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir. Yolak net aydınlatılmasa da visseral yağlanma nedeni ile oluşan İL-6 nedeni ile proinflamatuvar kaskat tetiklenip karaciğerde inflamasyon ve fibrozis gelişir. Hepatik IL-6 artışı ile insülin direncinin de korele olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (127).

NAFLD'li hastalarda yapılan bir çalışmada rosiglitazon verilen hastaların, C-reaktif protein ve serum amiloid A seviyelerinde düşüş yaşandığı ve inflamasyonda azalma olduğu gösterilmiştir (128).

Pioglitazon verilen NAFLD'li ve insülin direnci saptanan hasta grubunda, tedavi sonrası yağ dokusu ve insülin direncinde azalmalar olmuş ve bu da hepatosteatoz ve nekroinflamasyonda iyileşmelere neden olmuştur (129).

FFA'ların, sitokrom p-450 aracılığıyla bazı serbest oksijen radikalleri üretebilir. Bunun sonucunda artan serbest radikaller karaciğer hücrelerinde hasara ve ardından

fibrozise neden olur(130). Öte yandan, nükleer faktör kappa-betanın aktive edilmesi, ardından oluşan sitokin üretiminin de hepatositlerde inflamasyon oluşturduğu düşünülmektedir. Tümör nekroz faktör-alfanın aktifleştirilmesi; kompleman sistemi, plazma myeloperoksidaz, natural killer hücrelerini de içerecek şekilde çok sayıda proinflamatuvar sürecin başlatılmasına neden olur. Bu da karaciğerde hem yağlanmanın hem de inflamasyonun artmasına neden olur (131).

Adiponektin, lipid metabolizması üzerine faydalı etkinliği olan, sadece yağ dokusundan salgılanan bir hormondur. Plazmadaki lipid seviyesini düşürücü ve aynı zamanda kas dokusundaki yağların beta oksidasyonunu sağlar. Karaciğerde tümör nekroz faktörü-alfa'nın üretimi üzerine inhibitör etkisinden dolayı inflamasyonu baskılayıcı etkileri vardır. Yapılan çalışmada kandaki düşük adiponektin seviyeleri NASH'ın şiddeti ile ters orantılı olarak bulunmuştur (132).

Bağırsakta bulunan patojenler, karaciğerde oksidatif hasara neden olabilir. Floradaki değişimlerin ve aşırı bakteriyel çoğalmanın NAFLD'nin patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir. Bir çalışmada, kontrol grubuna kıyasla NASH ile takipli hastalarda, duodenumda aşırı bakteriyel çoğalma kontrol grubuna göre daha sık saptanmıştır [131]. Visseral obezite, fruktozdan zengin diyet ile beslenme, kolesterol yüksekliği gibi durumlarda NAFLD görülebilir (133).

NAFLD'nin patogenezinde net olarak açıklanamayan, çalışmaların arasındaki zıt sonuçlar nedeni ile net aydınlatılamamış bir sürü durum vardır. Günümüz şartlarında artan tanı şartları ve genetik analizler ile patogenez daha net aydınlatılmaya devam edecektir.

2.12.5. Klinik

NAFLD olan hastaların çoğunun belirgin bir semptomu yoktur. Bazı NASH hastalarında bitkinlik, yorgunluk hissi ve sağ üst kadranda ağrı olabilir. Hastalar genelde laboratuvarında yüksek karaciğer fonksiyon testi veya karın içi görüntülemeler sırasında hepatosteatoz tespit edilmesi ile tanı alırlar (134). Karaciğerde yağ miktarının fazla olması nedeniyle fizik muayenede hepatomegali saptanabilir. Bazı hastalarda ilk bulgu da olabilir. Yapılan çalışmalar birbiri ile çelişkilidir. Mumbai temelli bir çalışmada 1168 denek araştırılması sonucunda %19'unda ultrasonda NAFLD saptanmıştır. Bunların arasında %5'inde hepatomegali saptanmıştır (3). NASH'li 144 hastanın araştırmasında

muayene ve usg ile korele olarak hastaların %18'inde hepatomegali olduğu saptanmıştır. İleri fibrozu olan hastalarda hepatomegali daha fazla saptanmıştır (135).

2.12.6. Tanı

Hastalık asemptomatik olduğundan, karaciğer aminotransferazlarında yükselme ve anormal (bilgisayarlı tomografi/ultrasonografi) radyolojik görüntüleme ile tespit edilir. Günümüzde çalışmamızda da kullandığımız fibroscan ile ölçüm sayesinde karaciğer yağlanması ve elastikiyeti tespit edilebilir. NAFLD tanısı ise alkol tüketimi, karaciğerin diğer hastalıkları gibi sekonder steatoz nedenleri ekarte edilerek konur (136).

2.12.7. Laboratuvar Bulguları

NAFLD hastalarında aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) yükseklikleri tespit edilebilir. Fakat normal AST,ALT seviyeleri tanının dışlanması için yeterli değildir. (137)(138). Hastalık bulgu vermediği için genelde rutin kontroller sırasında bakılan aminotransferaz seviyesi yüksekliklerinin araştırılması sonrasında bulunur. Bu yüzden AST, ALT normal hastaların NAFLD'ye sahip olabileceği ve tanı almadığı bilindiği için net prevalansı tahmin etmek güçtür. AST, ALT seviyeleri genelde iki ile beş kat artmış olur ve AST/ALT oranı birden azdır. AST/ALT oranı alkolik yağlı karaciğer hastalarında tipik olarak ikiden büyüktür. Aminotransferaz seviyelerinin inflamasyonla, karaciğer elastikiyet seviyesiyle, histolojik olarak haraplanmanın derecesi ile bir uyumu yoktur. Değerler normal olduğu halde histolojik hasarlanma olabilir. Veya beş kat artmış AST, ALT seviyelerinde dahi histolojik hasar olmayabilir (117).

Alkalen fosfataz (ALP), en fazla üç katına kadar yükselebilir. Albumin ve bilirubin seviyeleri tipik olarak referans değerler arasındadır. Bu değerler izole NAFLD için geçerlidir, eğer hastalarda siroz gelişmişse; uzamış protrombin zamanı, trombositopeni veya nötropeni bilirubin ve albümin bozukluklarına eşlik edebilir (138). NAFLD hastalarında ferritin değeri yüksek olabilir. Transferrin saturasyonu da yüksek olabilir. NAFLD'si olan hastalarda ferritinin bir buçuk katından fazla olmasının, NAFLD aktivite puanı ve fibrozis ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (139).

2.12.8. Tanı

NAFLD tanısının net olarak konulması için; radyolojik olarak veya histolojik olarak kanıtlanmış karaciğer yağlanması, alkol tüketiminin dışlanması, karaciğer yağlanmasının diğer nedenlerinin ekarte edilmesi, kronik karaciğer hastalığının olmaması gerekir. Bu dört kriterin dördünün de sağlanması durumunda NAFLD tanısı konulur. Alt dalları olan alkolsüz yağlı karaciğer ve alkolsüz steatohepatitten ayırt etmek için tek yöntem karaciğer biyopsisidir (140).

Yağlı karaciğer saptanan bütün hastalardan; Anti-hepatit c virüs antikor, hepatit A IgG, Hepatit B surface antijeni, yüzey antikor, çekirdek antikor, plazma demir, ferritin ve total demir bağlama kapasitesi, serum gamaglobülin seviyesi, antinükleer antikor, anti-düz kas antikor, anti karaciğer/böbrek mikrozomal antikor-1 gönderilir. Yine de hastaların anamnezine göre ek olarak Wilson hastalığı, tiroid hormon bozuklukları, çölyak hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, HELLP sendromu ve Budd-Chiari sendromu araştırılabilir (141).

2.12.9. Görüntüleme

Ultrasonografi genellikle hastaların karaciğerdeki yağ infiltrasyonunu tespit etmede yeterli olur. Görüntü hiperekoik ve parlak renkli bir karaciğer olarak tespit edilir. 4720 hasta üzerinde yapılan 49 çalışma incelendiğinde; karaciğer biyopsisi altın standart olarak baz alındığında ultrasonografinin duyarlılığı %85, özgüllüğü %94 olarak tespit edilmiştir. Obezitesi olan hastalarda bu duyarlık kısmen de olsa azalmış görülmektedir (142)(143). Bariatrik cerrahi geçirmiş obezitesi olan 187 hasta incelendiğinde; %95 oranında histolojik karaciğer yağlanması olmasına karşın ultrason ile tespit edilebilen kısım %49 oranında kalmıştır (142).

2.12.10. Fibroscan

Karaciğer dokusunun sertlik ölçümünü yapan ve bununla birlikte fibroz değerlendirme yapan titreşim kontrollü geçici elastografi karaciğer yağlanmasının derecelendirmesi için hazırlanmaktadır (144). Ancak çalışmalar yeterli klinik sonuç elde etmek için yetersizdir ve ek gruplara ihtiyaç vardır. 2700 hastayla yapılan çalışmada 19 biyopsi kontrollü çalışmanın meta-analizinde, yağlanma derecesi >S0 için optimal eşik değeri 248 dB/m, yağlanma derecesi >S1 için 268 dB/m'dir (145).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) steatozu görüntüleyebilir fakat inflamasyon ve fibroz skorunu belirlemek için duyarlılığı yeterli seviyede değildir. Geliştirilme zorluğu açısından BT ve MRI ile kontrol oluşturmanın zorluğu histolojik tanı koymadan ileri gelmektedir. Histolojik tanısı olan hastalarla yapılan çalışmada BT'nin duyarlılığı, MRG'nin ise özgüllüğü düşük olarak saptanmıştır (146). MRG'nin, BT'ye üstünlüğü küçük miktarda yağlanmanın belirlenebilmesi ve yağ miktarını saptamasından ileri gelir (147).

2.12.11. Karaciğer Biyopsisi

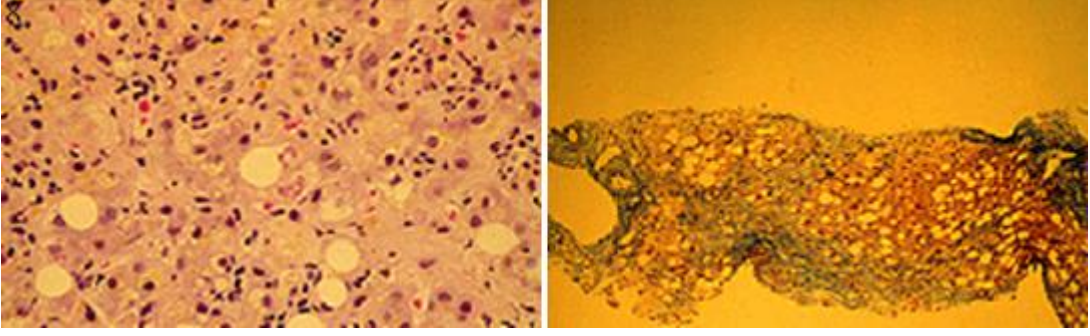
Karaciğer biyopsisi, NAFLD'nin tanısı için altın standart tanı yöntemidir. Fakat genellikle hastaların diğer hastalıkları dışlandıktan sonra olası bir tanı konulur ve ileri inceleme yapılmaz. Eğer diğer tanıları dışlamada zorluklar yaşanır, hastanın non-invaziv testler ile tanısı netleştirilemez ise biyopsi yapılır. Hastaların hangisinden biyopsi alınması gerektiği ile ilgili net bir fikir birliği oluşturulamamıştır. NAFLD şüphesi olup, diğer tanıları net olarak değerlendirilemezse veya dışlanamazsa biyopsi alınabilir (148).

2.12.12. Histolojik Bulgular

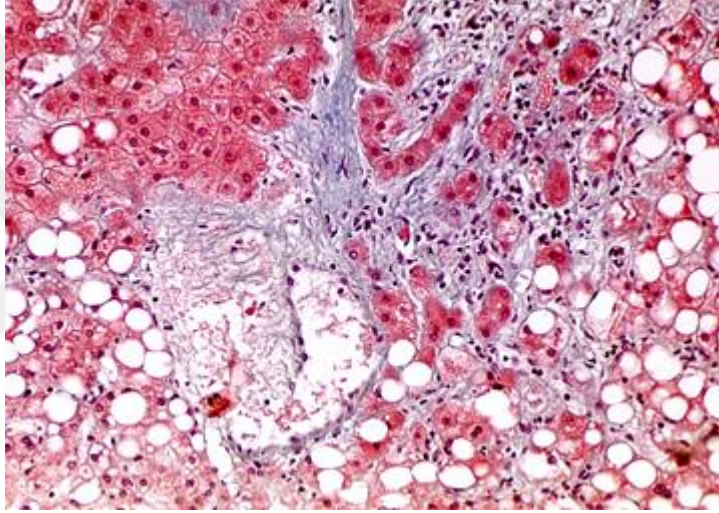
NAFLD, daha önce yukarıda belirtildiği gibi alkolsüz yağlı karaciğer ve alkolsüz steatohepatit olarak alt bölümlere ayrılır. NAFLD'ye histolojik olarak tanı koymak için olması gereken kriter, doku kesitinde %5'ten daha fazla steatotik hepatosit olmasıdır. Steatozun yanında NAFLD'li hastalarda hepatik demir birikimi de görülebilir (136).

NASH ile NAFL'nin histolojik farkları vardır. Eğer hastanın histolojik tiplendirmesinde, sadece steatoz, hepatosit balonlaşma olmadan lobüler veya portal inflamasyonlu steatoz veya hepatosit balonlaşması ile birlikte inflamasyonun eşlik etmediği steatoz görülürse, bunlardan sadece bir tanesi mevcut ise hastada NAFL olduğu söylenebilir. NASH'de ise; hepatositlerde balonlaşma olması, asiner zon 3'te hepatik lobüler inflamasyon olması tanı koydurur (149).

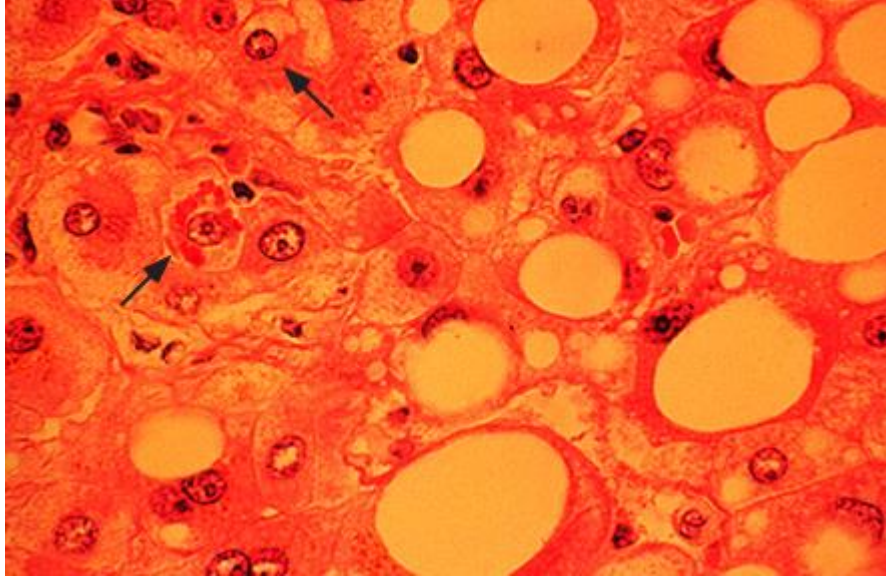
Ek olarak NAFLD'nin histolojisinde aşağıdaki resimlerde olduğu gibi, (148)(150),



Şekil 2.1. Soldaki resimde; merkezdeki hepatositte yağ voküolu ve eozinofilik sitoplazmik hiyalin iplikleri görülmektedir (NASH), Sağdaki resimde; siroz ile takipli hastada NASH tanısı mevcuttur. Fibröz doku ile çevrili yağ içeren nodüller mevcuttur.



Şekil 2.2. NASH karaciğer biyopsi görüntüsü; görüntüde hepatositlerdeki balon dejenerasyonu, inflamasyon ve perisellüler fibrozis görülmektedir.



Şekil 2.3. Alkolik hepatitli bir hastadan alınan biyopsi örneği; hücrelerin içinde eozinofilik birikimler, makroveziküler yağ görünümü ve okların gösterdiği alanda Mallory-Denk cisimleri görülmektedir. Alkolsüz steatohepatitte de buna benzeyen değişimler gösterilebilir.

Resimlerden verilen örneklerin yanı sıra histolojik bulgu olarak; apoptotik cisimcikler, hafif kronik portal inflamasyon, perisinüzoidal kollojen birikimi, perisinüzoidal ve periselüller fibroz olmadan portal fibrozis, makronodüler siroz, Mallory-Denk cisimleri, büyük mitokondriler, periportal hepatositlerde vakuollü çekirdekler, lobüler lipogranülomlar görülebilir.

2.12.13. NAFLD Aktivite Skoru

NAFLD aktivite skoru, NAFLD ile takipli hastalarda, hastalığın seviyesini değerlendirmek için kullanılan, güvenilirliği kanıtlanmış bir skorlama sistemidir. 0 ile 2 puan; NASH için tanısal değil, 3-4 NASH ihtimali mevcut fakat sınırdaki bulgular, 5-8 puan ise NASH tanısını destekleyen bulgular olarak değerlendirilir. Biyopsisi yapılmış hastalarda, aşağıdaki tabloya göre değerlendirilme yapılır (151),

Tablo 2.3. NAFLD Aktivite Skoru

Özellik	Puan	Kriterler
A. Steatoz	0	<%5
	1	%5 ila %33
	2	>33 ila %66
	3	>66%
B. Lobüler inflamasyon	0	Hiçbiri
	1	200X alan başına <2 odak
	2	200X alan başına 2 ila 4 odak
	3	>200X alan başına 4 odak
C. Balonlaşma	0	Hiçbiri
	1	Birkaç balon hücre
	2	Birçok hücre/belirgin balonlaşma

NASH fibrozun değerlendirme evreleri şu şekilde yapılır;

Evre 0: Fibrozis yok

Evre 1: Zon 3'te perisinüzoidal fibrozis, Hafif-1a/ Orta-1b/ Portal/Periportal- 1c

Evre 2: Perisinüzoidal ve portal/ periportal fibrozis

Evre 3: Köprüleme fibrozu

Evre 4: Siroz

NAFLD indeksi (ANI); ssteatohepatitin alkol ile ilişkisini açıklamak amacıyla kullanılan bir modeldir. Model, AST, ALT seviyelerine, BMI ve MCV kullanılarak ölçülür.

Formülasyon: $ANI = -58.5 + 0.637 (MCV) + 3.91 (AST/ALT) - 0.406 (BMI) +$
erkekler için 6.35

Eğer ANI değeri sıfırdan büyük gelirse daha çok alkolik karaciğer hastalığı düşünülürken, sıfırdan küçük bir ANI, NAFLD'ye daha da yakınlaştırır (152).

2.12.14. Tedavi

Kilo kaybı

Vücut kitle indeksi (BMI), >25 kg/m² veya >20 kg/m² olan hastalar NAFLD açısından büyük risk altındadır. Bu kiloların verilmesi, hemen hemen bütün hastalar için

birinci sıra tedavi seçeneğidir. NAFLD tanısı almış hastaların kilo verdikten sonra hem biyokimyasal testlerde hem de karaciğer histolojisinde iyileşmeler olduğu görülmüştür. Uygulanan diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ilk öneri olarak hastalara sunulmaktadır. 180 günlük süre içerisinde BMI'larında yeterli düşüş saptanmayan hastalar için ikinci üçüncü sıra tedavi seçenekleri düşünülebilir (153).

Hastaların egzersiz, yürüyüş ve diyet ile kombine şekilde haftalık 0.5 veya 1 kilogram vermeleri önerilmektedir. NASH tanısı almış hastalar için bu oran kilo bazlı değil vücut ağırlığının %7-10'u arasında kilo verme hedefi uygulanır. Eğer kilo kaybında hedefe ulaşılmışsa ALT seviyelerinde belirgin düşme beklenir, bu oran bayanlar için <20, erkekler için <30'dur. Eğer kilo hedefi ile yine de ALT değerleri normalde dönmezse kilo vermeye devam etmesi önerilmektedir (154).

Bariatrik Cerrahi

Hastalar iki kere diyetisyen kontrolü, altı aylık yaşam tarzı değişikliği ve egzersiz ile istenilen kilo verme seviyesine ulaşmaz ise bariatrik cerrahi düşünülebilir. Obezitesi olan hastalar için bariatrik cerrahi sonrası histolojik ve laboratuvar iyileşmeler görülmüştür (155). Kısmen de olsa cerrahi sonrası bazı hastalarda fibroz artabilir. Bu yüzden post operatif dönemde üç ve altı ay sonra hastaların karaciğer biyokimyasal testleri incelenmelidir. NASH tanısı alıp bariatrik cerrahi geçiren 21 hasta incelendiğinde 18'inde yağlanmada azalma, 11'inde inflamasyon seviyelerinde azalma, 6'sında fibroz skorunda düzelmeler olduğu saptanmıştır. 4 hasta için fibroz skoru biraz artmıştır (156).

Farmakolojik Tedaviler

İlaçlar ile tedavi sadece hastaların yaşam tarzı değişiklikleri, kilo kaybı ve diyeti içeren kooperatif bir çalışma sonrası kilo veremeyen hastalarda düşünülebilir. Etkinliği kanıtlanmış, karaciğeri hedef alan tedavi seçenekleri yok denecek kadar azdır. Klinisyen kararına göre tedavi seçenekleri değişebilir. İlaçlardan ise ek hastalıkları olan hastalar için kilo verme odaklı bir yaklaşım sürdürülmektedir. Birkaç ilaç çalışma için düşünülse de çalışmalar oldukça kısıtlı ve net tedavi endikasyonu için yeterli değildir (157).

2.13. İnflamatuar Bağırsak Hastalığı ve Yağlı Karaciğer Hastalığının İlişkisi

NAFLD ile İBH'nin arasındaki ilişki için çeşitli hipotezler vardır. NAFLD daha çok metabolik sendrom ile birliktelik gösterirken İBH'si olan hastalarda da ortaya

çıkabilir. İBH tanılı hastalar için NAFLD gelişiminin özellikle beslenme alışkanlığındaki düzensizlik ve yetersiz kalori alımı, ayrıca malabsorbsiyonlar sonucu ortaya çıktığı tezi öne sürülmektedir (158).

İBH'lı hastalarda NAFLD'nin prevalansı değişkenlik göstermektedir. Ortalama %1.5 ile %40 arasında olduğu tahmin edilmektedir (159). Bessissow ve ark (160) yaptığı bir çalışma; NAFLD'nin İBH hastalarında görülme sıklığının arttığını göstermiş oldu (yaygınlık %33,6; insidans oranı 9,1/100 PY). İBH tanısı ile takip edilip, NAFLD'ye sahip hastalar, olmayanlara göre genellikle yaş olarak daha ileri, diyabet gibi altta yatan yatkınlaştırıcı nedenlere sahip olup daha yüksek BMI'ya sahipti. Fakat araştırılan grupta obezite ve diyabet olan hasta sayısı oldukça azdı.

CH'de oldukça önemli bir role sahip olan Tümör nekroz faktör alfa seviyeleri, NAFLD tanısı olmuş olan hastalarda daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu durum tamamen Tümör nekroz faktör alfa ile ilişkili olarak açıklanmasa da altta yatan kronik inflamasyonun belirli bir kaskadı tetiklediği ve bununla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Anti-TNF tedavisi almış hastaların NAFLD açısından daha az riskli olabileceği düşünülmektedir. Hayvan deneylerinde anti-TNF tedavisi alanlarda karaciğer fibroz ve inflamasyon belirteçlerinin olmayanlara göre daha az olduğu görülmüştür (161)(162). Süreçler sadece bununla ilişkili olmayıp hastalık aktivitesi, steroid tedavisi, cerrahi operasyon, patojenlerin etkisi ile birlikte ele alındığında NAFLD sıklığı konusunda belirleyici oldukları düşünülmektedir. Bunlar aynı zamanda İBH şiddetinin ölçülmesinde fikir verici durumlardır (163).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Biz çalışmamızda İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı polikliniğine, Haziran 2022- Ekim 2022 tarihinde başvuran İBH tanısı olan 135 hastayı prospektif olarak inceledik. Hastaların laboratuvar, klinik, tedavi çeşidi ve süresini inceleyip, fibroscan ile karaciğer yağlanması olanları tespit edip, yağlanmaya neyin neden olduğunu bulmayı, risk faktörlerini kıyaslamayı amaçladık.

Hastalar incelenirken, dosya numarası, yaş, cinsiyet, biyokimya tetkikleri, hemogram tetkikleri, hastalıklarının tanısı, boy-kilo-bel çevresi- tansiyon tetkiklerine bakılarak NAFLD skoru hesaplandı. Hastaların hepsine Fibroscan ile karaciğer yağlanması ve fibroz seviyesi bakıldı. Hastaların fibroscan ile eş zamanlı olarak değerlendirilen tetkiklerinden metabolik sendromun olup olmadığı araştırıldı. Hastaların metabolik sendrom, karaciğer yağlanması, karaciğer fibrozu ve NAFLD skoru hesaplanarak risk faktörlerini belirlemeye çalıştık.

3.1. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. İki'den fazla değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlara One Way ANOVA analizi, normal dağılım göstermeyenlere ise Kruskal Wallis testi yapılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 37'si Crohn ve 78'i ÜK olmak üzere toplam 115 hasta dahil edilmiştir. Crohn hastalarının %56,8'i kadın ve %43,2'si erkektir. ÜK hastalarının ise %41'i kadın ve %59'u erkektir. Tanı grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,114).

4.1. Demografik Özellikler

Crohn hastalarının yaş ortalaması 41,8±14,2 olup ÜK hastalarının yaş ortalaması ise 40,3±12,1 yıldır. Tanı grupları arasında yaş açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,565)(Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Tanılara göre demografik özelliklerin karşılaştırılması

	Crohn		ÜK		p	
	n	%	n	%		
Cinsiyet	Kadın	21	56,8	32	41,0	0,114*
	Erkek	16	43,2	46	59,0	
Yaş, Ort±SS	41,8±14,2		40,3±12,1		0,565**	

*Kikare analizi, **Student t testi uygulanmıştır.

4.2. Antropometrik Ölçümler ve Tansiyon Ölçümleri

Tanımlar arasında boy (p=0,055), kilo (p=0,945), VKİ (p=0,163), bel çevresi (p=0,629), sistolik basınç (p=0,152) ve diastolik basınç (p=0,095) açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Tanılara göre antropometrik ölçülerin ve tansiyon ölçümlerinin karşılaştırılması

	Crohn	ÜK	p
	Ort±SS	Ort±SS	
Boy	165,5±11,8	169,4±8,5	0,055*
Kilo	73,4±19,8	73,1±15,8	0,945**
VKİ	26,9±7,2	25,3±4,4	0,163**
Bel çevresi	85,2±18,4	83,5±17,2	0,629**
Sistolik	113,0±18,9	119,3±19,6	0,152*
Diastolik	76,4±11,3	79,8±10,6	0,095*

*Mann Whitney U testi, **Student t testi uygulanmıştır.

4.3. Tanıya Göre Kan Değerlerinin Karşılaştırılması

Tanılar arasında AST (p=0,900), ALT (p=0,790), ALP (p=0,848), GGT (p=0,841) ve D vitamini (p=0,152) açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Tanılara göre kan değerlerinin karşılaştırılması

	Crohn	ÜK	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
AST	23,9±11,1	24,1±11,7	0,900
ALT	24,7±15,2	25,7±20,4	0,790
ALP	82,7±58,9	76,9±39,9	0,848
GGT	42,2±79,3	28,4±33,4	0,841
D vitamini	17,4±8,1	21,8±16,6	0,152

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

4.4. Tanıya Göre Tedavi Türü, Tedavi çeşidi ve Tanı Sürelerinin Karşılaştırılması

Crohn hastalarının %27'sinde biyolojik ajan, %24,3'ünde diğer ilaçlar kullanıldı ve %48,6'sında ilaç kullanılmadı. ÜK hastalarının %25,6'sında biyolojik ajan,

%59'unda diğer ilaçlar kullanıldı ve %15,4'ünde ilaç kullanılmadı. Tanı grupları arasında tedavi açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$). ÜK grubunda bulunanların tanı süresi Crohn grubunda bulunanların tanı süresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). Tanı grupları arasında tedavi süresi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,816$)(Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Tanılara göre tedavi türü, tedavi ve tanı süresinin karşılaştırılması

	Crohn		ÜK		p	
	n	%	n	%		
Tedavi	Biyolojik ajan	10	27,0	20	25,6	<0,001*
	Diğer ilaçlar	9	24,3	46	59,0	
	İlaç kullanmadı	18	48,6	12	15,4	
Tedavi süresi, Ort±SS	28,7±40,3		37,7±51,6		0,816	
Tanı süresi (ay), Ort±SS	36,5±61,1		134,9±309,9		0,002	

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

4.5. Tanıya Göre Metabolik Sendrom Varlığı Karşılaştırılması

Crohn hastalarının %18,9'unda metabolik sendrom var, %32,4'ünde 1 komponent var, %24,3'ünde 2 komponent var ve %24,3'ünde metabolik sendrom yoktur. ÜK hastalarının %14,1'inde metabolik sendrom var, %29,5'inde 1 komponent var, %21,8'inde 2 komponent var ve %34,6'sında metabolik sendrom yoktur. Tanı grupları arasında metabolik sendrom varlığı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,714$)(Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tanılara göre metabolik sendrom varlığının karşılaştırılması

	Crohn		ÜK		p*
	n	%	N	%	
Var	7	18,9	11	14,1	0,714
1 komponent var	12	32,4	23	29,5	
2 komponent var	9	24,3	17	21,8	
Yok	9	24,3	27	34,6	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

4.6. İBH'lı Hastalarda Alt Tipe Göre NAFLD ve Fibroscan Karşılaştırılması

Crohn hastalarının %16,2'sinin NAFLD kategorisi F0-F2, %56,8'inin belirsiz skor ve %27'sinin F3-F4 iken ÜK hastalarının %24,4'ünün NAFLD kategorisi F0-F2, %55,1'inin belirsiz skor ve %20,5'inin F3-F4 şeklindedir ve tanı grupları arasında NAFLD kategorisi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,536).

Crohn hastalarının %56,8'inde, ÜK hastalarının ise %43,6'sında yağlanma görülmüş olup aralarında yağlanma açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0,187). Crohn hastalarının %16,2'sinde, ÜK hastalarının ise %16,7'sinde fibrozis görülmüş olup aralarında fibrozis açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0,952)(Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tanılara göre NAFLD ve fibroscan karşılaştırılması

		Crohn		ÜK		p*
		n	%	n	%	
NAFLD kategorisi	F0-F2	6	16,2	19	24,4	0,536
	Belirsiz skor	21	56,8	43	55,1	
	F3-F4	10	27,0	16	20,5	
Yağlanma	Var	21	56,8	34	43,6	0,187
	Yok	16	43,2	44	56,4	
Fibrozis	Var	6	16,2	13	16,7	0,952
	Yok	31	83,8	65	83,3	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

4.7. NAFLD İncelenen İBH'lı Hastaların Demografik Özellikleri

NAFLD kategorisi arasında yaş açısından anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,001). Bu farklılık tüm gruplar arasındaki farktan kaynaklanmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. NAFLD kategorisine göre demografik özelliklerin karşılaştırılması

		F0-F2		Belirsiz skor		F3-F4		P
		n	%	n	%	n	%	
C	Kadın	15	28,3	28	52,8	10	18,9	0,260*
	Erkek	10	16,1	36	58,1	16	25,8	
Yaş, Ort±SS		32,8±10,3 ^a		39,3±10,4 ^b		52,1±13,0 ^c		<0,001**

*Kikare analizi, **One Way ANOVA testi uygulanmıştır. ^{a,b,c}Farklılığın kaynaklandığı grup

4.8. NAFLD İncelenen İBH'lı Hastaların Antropometrik Ölçülerinin ve Tansiyon Ölçümlerinin Karşılaştırılması

NAFLD kategorisi arasında kilo açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$). Bu farklılık tüm kategoriler arasındaki farktan kaynaklanmıştır. NAFLD kategorisi arasında VKİ ve bel çevresi açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$). Bu farklılık F3-F4 kategorisi ile diğer iki kategori arasındaki farktan kaynaklanmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. NAFLD kategorisine göre antropometrik ölçülerin ve tansiyon ölçümlerinin karşılaştırılması

	F0-F2	Belirsiz skor	F3-F4	P
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Boy	167,0±8,5	168,8±9,7	167,7±11,5	0,729*
Kilo	63,9±13,3 ^a	73,1±15,6 ^b	82,5±19,5 ^c	<0,001**
VKİ	22,8±3,7 ^a	25,5±4,6 ^a	29,4±6,8 ^b	<0,001**
Bel çevresi	75,4±15,5 ^a	82,7±15,8 ^a	95,7±18,0 ^b	<0,001**
Sistolik	114,1±19,3	116,9±17,2	121,3±24,8	0,517*
Diastolik	77,0±8,3	78,5±10,6	80,9±13,6	0,621*

*Kruskal Wallis testi, **One Way ANOVA testi uygulanmıştır. ^{a,b,c}Farklılığın kaynaklandığı grup

4.9. NAFLD İncelenen İBH'lı Hastaların Kan Değerlerinin İncelenmesi

NAFLD kategorisi arasında AST açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,001$). Bu farklılık F0-F2 kategorisi ile diğer iki kategori arasındaki farktan kaynaklanmıştır. NAFLD kategorisi arasında ALT ($p=0,002$) ve D vitamini ($p=0,007$)

açısından anlamlı farklılık görülmüştür. Bu farklılık sadece F0-F2 kategorisi ile belirsiz skor kategorisi arasındaki farktan kaynaklanmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. NAFLD kategorisine göre kan değerlerinin karşılaştırılması

	F0-F2		Belirsiz skor		F3-F4		P*
	Ort±SS		Ort±SS		Ort±SS		
AST	19,1±9,8 ^a		25,6±11,9 ^b		24,8±11,0 ^b		0,001
ALT	19,7±17,5 ^a		28,4±19,2 ^b		23,2±18,3 ^{a,b}		0,002
ALP	81,5±57,8		73,7±28,0		88,5±67,7		0,890
GGT	32,0±54,2		24,5±15,6		54,3±92,7		0,175
D vitamini	15,1±8,4 ^a		23,0±15,5 ^b		19,1±15,7 ^{a,b}		0,007

*Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. ^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

4.10. NAFLD İncelenen İBH'lı Hastaların Tedavi Çeşidi, Tedavi ve Tanı Sürelerinin İncelenmesi

NAFLD kategorisi arasında tedavi, tedavi süresi ve tanı süresi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 4.10).

Tablo 4.10. NAFLD kategorisine göre tedavi türü, tedavi ve tanı süresinin karşılaştırılması

	F0-F2		Belirsiz skor		F3-F4		P	
	n	%	n	%	n	%		
Tedavi	Biyolojik ajan	6	20,0	17	56,7	7	23,3	0,483*
	Diğer ilaçlar	14	25,5	32	58,2	9	16,4	
	İlaç kullanmadı	5	16,7	15	50,0	10	33,3	
Tedavi süresi, Ort±SS	38,3±62,0		31,2±39,3		46,1±59,7		0,379**	
Tanı süresi (ay), Ort±SS	66,5±80,0		72,8±184,1		213,6±450,5		0,731**	

*Kikare analizi, **Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

Metabolik sendromu olanların %50'sinde belirsiz skor ve %50'sinde F3-F4 görülmüştür. Metabolik sendromu olmayanların ise %25'inde F0-F2, %63,9'unda belirsiz skor ve %11,1'inde F3-F4 görülmüş ve metabolik sendrom varlığı arasında NAFLD kategorisi açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,025$)(Tablo 4.11).

Tablo 4.11. NAFLD kategorisine göre metabolik sendrom varlığının karşılaştırılması

	F0-F2		Belirsiz skor		F3-F4		p*
	n	%	n	%	n	%	
Var	0	,0	9	50,0	9	50,0	0,025
1 komponent var	10	28,6	17	48,6	8	22,9	
2 komponent var	6	23,1	15	57,7	5	19,2	
Yok	9	25,0	23	63,9	4	11,1	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

4.11. NAFLD İncelenen İBH'lı Hastaların Fibroscan ile Kıyaslanması

NAFLD kategorisi arasında fibroscan açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 4.12).

Tablo 4.12. NAFLD kategorisine göre fibroscan karşılaştırılması

		F0-F2		Belirsiz skor		F3-F4		p*
		n	%	n	%	n	%	
Yağlanma	Var	8	14,5	31	56,4	16	29,1	0,107
	Yok	17	28,3	33	55,0	10	16,7	
Fibrozis	Var	1	5,3	13	68,4	5	26,3	0,153
	Yok	24	25,0	51	53,1	21	21,9	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

4.12. İBH Tanısı Alan Hastalara Yapılan Fibroscan ile Yağlanma Ölçümünün Demografik Özelliklerinin inceleme

Erkeklerde yağlanma görülme oranı (%58,1) kadınlarda yağlanma görülme oranından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,017$). Yağlanma görülenlerin yaş ortalaması yağlanma olmayanların yaş ortalamasından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,007$)(Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Yağlanma varlığına göre demografik özelliklerin karşılaştırılması

		Yağlanma var		Yağlanma yok		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	19	35,8	34	64,2	0,017*
	Erkek	36	58,1	26	41,9	
Yaş, Ort±SS		44,1±11,3		37,7±13,3		0,007**

*Kikare analizi, **Student t testi uygulanmıştır.

4.13. İBH Tanısı Alan Hastalara Yapılan Fibroscan ile Yağlanma Ölçümünün Antropometrik Ölçümlerinin ve Tansiyon Ölçümlerinin Kıyaslanması

Yağlanma görülen hastaların boy, kilo, VKİ, bel çevresi, sistolik ve diastolik basıncı yağlanma olmayanların değerlerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$)(Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Yağlanma varlığına göre antropometrik ölçülerin ve tansiyon ölçümlerinin karşılaştırılması

	Yağlanma var	Yağlanma yok	p
	Ort±SS	Ort±SS	
Boy	169,9±11,9	166,5±7,2	0,034*
Kilo	80,4±17,2	66,6±14,2	<0,001**
VKİ	27,9±5,9	23,9±4,2	<0,001**
Bel çevresi	91,4±17,6	77,3±14,6	<0,001**
Sistolik	123,4±18,1	111,7±19,3	<0,001*
Diastolik	81,0±9,6	76,6±11,7	0,016*

*Mann Whitney U testi, **Student t testi uygulanmıştır.

4.14. İBH Tanısı Alan Hastalara Yapılan Fibroscan ile Yağlanma Ölçümünün Kan Değerlerinin İncelenmesi

Yağlanma görülen hastaların AST, ALT ve GGT değeri yağlanma olmayanların değerlerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Yağlanma varlığına kategorisine göre kan değerlerinin karşılaştırılması

	Yağlanma var		Yağlanma yok		p*
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
AST	27,2±13,7	21,1±8,1			0,002
ALT	31,4±22,6	19,8±12,3			<0,001
ALP	83,1±45,3	74,7±47,9			0,095
GGT	42,4±69,7	24,1±27,5			0,001
D vitamini	21,4±13,5	19,5±15,4			0,274

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

4.15. İBH Tanısı Alan Hastalara Yapılan Fibroscan ile Yağlanma Ölçümünün Tedavi Türü ve Tedavi, Tanı Sürelerinin İncelenmesi

Yağlanma görülen hastaların tedavi süresi yağlanma olmayanların süresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,016)(Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Yağlanma varlığına göre tedavi türü, tedavi ve tanı süresinin karşılaştırılması

	Yağlanma var		Yağlanma yok		p*	
	n	%	n	%		
Tedavi	Biyolojik ajan	14	46,7	16	53,3	0,967*
	Diğer ilaçlar	27	49,1	28	50,9	
	İlaç kullanmadı	14	46,7	16	53,3	
Tedavi süresi, Ort±SS	45,1±55,4		26,9±41,3		0,016**	
Tanı süresi (ay), Ort±SS	100,6±266,6		105,7±258,2		0,739**	

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

4.16. İBH Tanısı Alan Hastalara Yapılan Fibroscan ile Yağlanma Ölçümünün Metabolik Sendrom ile Bağlantısının İncelenmesi

Metabolik sendromu olanların %72,2'sinde, 1 komponent olanların %40'ında, 2 komponent olanların %57,7'sinde ve metabolik sendrom olmayanların ise %36,1'inde yağlanma görülmüş ve metabolik sendrom arasında yağlanma varlığı açısından anlamlı farklılık görülmüştür (p=0,043)(Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Yağlanma varlığına göre metabolik sendrom varlığının karşılaştırılması

		Yağlanma var		Yağlanma yok		p*
		n	%	n	%	
Metabolik sendrom	Var	13	72,2	5	27,8	0,043
	1 komponent	14	40,0	21	60,0	
	2 komponent	15	57,7	11	42,3	
	Yok	13	36,1	23	63,9	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

4.17. İBH Tanısı Alan Hastalara Yapılan Fibroscan ile Fibrozis Ölçümünün Demografik Özelliklerinin İncelenmesi

Cinsiyetler arasında fibrozis varlığı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,902). Fibrozis varlığı arasında yaş açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,067)(Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Fibrozis varlığına göre demografik özelliklerin karşılaştırılması

		Fibrozis var		Fibrozis yok		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	9	17,0	44	83,0	0,902*
	Erkek	10	16,1	52	83,9	
Yaş, Ort±SS		45,7±11,2		39,8±12,9		0,067**

*Kikare analizi, **Student t testi uygulanmıştır.

4.18. İBH Tanısı Alan Hastalara Yapılan Fibroscan ile Fibrozis Ölçümünün Antropometrik Ölçümler ve Tansiyon Ölçümlerinin İncelenmesi

Fibrozis görülen hastaların bel çevresi fibrozis olmayanların bel çevresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,018)(Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Fibrozis varlığına göre antropometrik ölçülerin ve tansiyon ölçümlerinin karşılaştırılması

	Fibrozis var	Fibrozis yok	p
	Ort±SS	Ort±SS	
Boy	169,3±9,9	167,9±9,9	0,734*
Kilo	79,7±24,4	71,9±15,1	0,191**
VKİ	27,5±6,5	25,5±5,2	0,149**
Bel çevresi	92,7±20,5	82,3±16,5	0,018**
Sistolik	127,0±22,9	115,3±18,4	0,05*
Diastolik	82,3±11,7	78,0±10,7	0,196*

*Mann Whitney U testi, **Student t testi uygulanmıştır.

4.19. İBH Tanısı Alan Hastalara Yapılan Fibroscan ile Fibrozis Ölçümünün Kan Değerleri İle Karşılaştırılması

Fibrozis görülen hastaların ALT ve GGT değeri fibrozis olmayanların değerlerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$)(Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Fibrozis varlığına kategorisine göre kan değerlerinin karşılaştırılması

	Fibrozis var	Fibrozis yok	p
	Ort±SS	Ort±SS	
AST	29,2±17,9	23,0±9,6	0,078
ALT	36,8±29,7	23,1±15,1	0,018
ALP	81,0±33,0	78,3±49,1	0,372
GGT	58,1±99,0	27,9±36,4	0,001
D vitamini	18,2±8,7	20,8±15,4	0,659

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

4.20. İBH Tanısı Alan Hastalara Yapılan Fibroscan ile Fibrozis Ölçümünün Tedavi Çeşidi, Tanı ve Tedavi Sürelerinin İncelenmesi

Tedavi çeşitleri arasında fibrozis varlığı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,947$). Fibrozis varlığı arasında tedavi ve tanı süresi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Fibrozis varlığına göre tedavi türü, tedavi ve tanı süresinin karşılaştırılması

		Fibrozis var		Fibrozis yok		p
		n	%	n	%	
Tedavi	Biyolojik ajan	4	13,3	26	86,7	0,947*
	Diğer ilaçlar	10	18,2	45	81,8	
	İlaç kullanmadı	5	16,7	25	83,3	
Tedavi süresi, Ort±SS		25,2±19,4		37,7±53,0		0,673**
Tanı süresi (ay), Ort±SS		122,5±318,5		99,4±250,0		0,316**

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

4.21. İBH Tanısı Alan Hastalara Yapılan Fibroscan ile Fibrozis Ölçümünün Metabolik Sendrom İle İlişkisinin İncelenmesi

Metabolik sendrom arasında fibrozis varlığı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,159)(Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Fibrozis varlığına göre metabolik sendrom varlığının karşılaştırılması

		Fibrozis var		Fibrozis yok		p
		n	%	n	%	
Metabolik sendrom	Var	6	33,3	12	66,7	0,159
	1 komponent	6	17,1	29	82,9	
	2 komponent	4	15,4	22	84,6	
	Yok	3	8,3	33	91,7	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

Yağlanma ve fibrozis varlığı arasında D vitamini düzeyi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05)(Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Yağlanma ve fibrozis varlığına göre D vitamini düzeyinin karşılaştırılması

		D vitamini		p*
		Ort±SS		
Yağlanma	Var	21,4±13,5		0,274
	Yok	19,5±15,4		
Fibrozis	Var	18,2±8,7		0,659
	Yok	20,8±15,4		

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

5. TARTIŞMA

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığının etiyolojisi net olarak aydınlatılamasa da, yapılan çalışmalarda multifaktöriyel durumların patogeneizde etkili olabileceği düşünülmektedir. Çevresel faktörler, bağırsak florası, değişken immün yanıtların hepsi patogeneizde düşünülebilir (4).

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının etiyolojisinde ise yine çok faktörlü durumlar söz konusudur. Bunlar beslenme, hormonlar, genetik çeşitlilikten etkilenir ve metabolik bir bozukluk olarak değerlendirilebilir (164). NAFLD dünya çapında ve her yerde görülmekle beraber, santral obezite, diyabet, lipit bozuklukları ve metabolik sendromun komponentlerinin oluşturduğu kişilerde daha sık görülmektedir. Dünya çapında NAFLD'nin görülme sıklığı %6 ile %45 olarak değerlendirilmiştir (165). NAFLD sıklıkla metabolik sendrom ile ilişkili olmasına rağmen İBH'lı hastalarda da sıklığının arttığı gösterilmiştir (158). İBH'lı hastalarda, tanı kriterlerinin değişkenliğine bağlı olarak NAFLD prevalansının %1.5 ile %40 arasında olduğu gösterilmiştir (159). Bessisow ve ark. (160) İBH'lı hastalarda NAFLD sıklığının artmış olduğunu gösteren bulgulara eriştiler (yaygınlık %33.6; insidans oranı 9,1). NAFLD gelişen İBH'lı hastalarda, NAFLD gelişmemiş olanlara göre daha yüksek yaş ortalamasına sahip, diyabet veya metabolik sendrom oranı artmış ve yüksek VKİ'ye sahip olduklarını göstermiştir. Carr ve ark. (166) İBH'lı hastaların (60 CH ve 24 ÜK olmak üzere) 84 hastanın retrospektif bir analizini yapmış ve %23'ünde metabolik sendrom olduğu görülmüştür. İBH tanısı almış olan ve ek olarak metabolik sendromu olan hastaların, metabolik sendromu olmayan İBH'lı hastalarla kıyaslandığında; tanı yaşının geç olması, karaciğer fonksiyon testlerinde AST/ALT'nin daha yüksek olduğu ve daha yüksek NAFLD fibrozis skorunun olduğu belirlenmiş. Bu çalışma gruplarında İBH'lı hastaların aldıkları tedavi çeşidine göre anlamlı farkın görülmediği belirtilmiştir.

Çalışmamızda incelenen 115 İBH'lı hastanın fibroscan ile yapılan taramasında, %47'sinin grade 1 ve üzeri yağlanması olduğu tespit edilmiştir. İBH'lı hastalarda da NAFLD sıklığının arttığını destekler nitelikte sonuç elde edilmiştir. Gruplar arasında NAFLD sıklığının yaşla yükseldiği ve bunun İBH'lı hasaların tüm alt tipinde olduğu belirlenmiştir. İlerleyen yaşın, metabolik sendrom komponentlerinden daha fazla sahip olması bunun nedenini çalışmamızda desteklemektedir. Çalışmamızda NAFLD

skorunun VKİ, bel çevresi, AST düzeyleriyle korele olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Fibroscan ile tespit edilen yağlanmanın; hastaların boy, kilo, VKİ, bel çevresi, sistolik ve diastolik basıncı yağlanma olmayanların değerlerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Aynı şekilde kan değerleri incelendiğinde AST, ALT, GGT değerlerinin yağlanma olmayanlara göre anlamlı olarak değerleri yüksek tespit edilmiştir. Sırasıyla metabolik sendroma sahip olan hastalarda yağlanma sıklığı %72.2, metabolik sendromun 1 komponentine sahip olanların %40'ında, 2 komponent olanların %57.7sinde, metabolik sendromu olmayanların ise %36.1'inde fibroscan ile karaciğer yağlanması tespit edilmiş ve metabolik sendromların komponentine bağlı olarak yağlanma artışı dikkat çekmiştir. İBH grubundaki hastaların ishal ve dispeptik şikayetlerini ağız edecek endişesi nedeni ile lif oranı az olan gıdaların tüketilmesinin azalması, kırmızı etin fazla tüketilmesi gibi etkenler; dislipidemiye dolaylı olarak etki edebileceğinden NAFLD sıklığını arttırdığı düşünülebilir.

İBH'lı hastaların tedavilerinin incelendiği bir çalışmada; kullanılan steroid tedavisinin, NAFLD sıklığı üzerine etkisi incelenmiş (167), fakat anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Aynı çalışmada Anti-TNF ilaçların kullanılmasının NAFLD riskinde artışa yol açtığı saptanmıştır. Çalışmamızda; biyolojik ajan kullanımı, non biyolojik ajan tedavisi ve tedavisiz süreçte incelediğimiz hastaların; NAFLD'ye sahip olanların tedavi şekline bağımsız olarak tedavi süresi uzunluğu anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (tablo 16). Tedavi süresi olmadan, kullanılan Anti-TNF ajanların NAFLD üzerine belirgin etkisi olmadığı saptanmamıştır. Anti-TNF'in yağlı karaciğer hastalığındaki aktif rolü düşünüldüğünde, Anti-TNF ajanların kullanımının inflamasyonu azaltması ve buna bağlı olarak metabolik komponentlerin düzelmesi ile dengelenmesi NAFLD sıklığının artıp azalmamasını açıklayabilir. İBH tedavisinin ve NAFLD sıklığının incelendiği birkaç çalışma incelendiğinde (159), tedavinin NAFLD sıklığı üzerinde anlamlı etkisi olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda sadece tedavi süresinin uzunluğu ile ilişkili bulunmuş olup geri kalanı literatürü destekler niteliktedir.

D vitamini eksikliğinin İBH hastalarında yaygın olduğunu gösteren çalışmalar vardır (168). İBH'lı hastalarda D vitamini eksikliğinin nedenleri çeşitlilik göstermekle birlikte; malabsorbsiyon, anoreksi, inflamatuvar süreçler nedeni ile D vitamini metabolizmasının bozulması olarak gösterilebilir D vitamini, bağışıklık sistemi üzerine etkileri göz önüne alındığında, İBH'lı hastalarda yardımcı tedavi seçeneği olarak araştırılmıştır. Fakat takviyenin bir tedavi seçeneği haline gelmesi için yeterli

kanıt yoktur (169). Çalışmamızda İBH'lı hastaların D vitamin düzeylerine bakılmış, laboratuvar cut off değeri olan 20 ng/mL olarak esas alınmış ve %53 hastada D vitamin eksikliği saptanmıştır. Literatür bulgularımızı destekler niteliktedir. İBH'lı hastalarda yağlanma ve fibrozis varlığı üzerine D vitamininin etkisi üzerine anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tanı grupları arasında CH, ÜK de D vitamin düzeyleri arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Yakın zamanlı Türkiye'de yapılan S. Durak ve ark (170), yaptığı bir çalışmada VKİ'ne göre gruplandırılan hastaların fibroscan incelemesinde fibrozis skorunun \geq F2 olması veya F 4 olması arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastaların toplamında Fibrozis değeri ortalama 5.3 bulunmuş olup, Erkeklerin fibrozis oranı kadınlara göre yüksek bulunmuştur. Fibroscan ile incelenen hastaların F2 ve üzeri olan skorlarında HDL, GGT, ALT düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunurken, total kolesterol anlamlı olarak düşük saptanmıştır. AST ve ALT, karaciğer hasarının belirteçleri olarak kullanılmaktadır. NAFLD'de hepatik fibrozis veya siroz varlığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (171). Fibroscan için rutin İBH'lı hastalarda tarama literatürde bulunamamıştır. Fakat kronik HBV ve diğer karaciğer hastalıkları olan Asya kökenli insanlar arasında yapılan değerlendirmede \geq F2 fibrozisin değerlendirilmesinde %70lik duyarlılığa ve %84'lük tahmini özgüllüğe sahip olduğu belirlenmiştir (172). NAFLD tanılı hastaların fibroscan ile tarandığı (173) 4404 hastanın incelendiği ve 3202'sinin biyopsi sonucunun olduğu çalışmada; NAFLD'nin neden olduğu ileri fibrozisi tanımlamak için karaciğer biyopsisinin ihtiyacının azalabileceği belirlenmiştir. Fakat genel tarama amaçlı kullanım için gerçek dünya popülasyonun incelenmesi gerektiği vurgulanmıştır. NAFLD'li hastalarda yapılan biyopsi öncesi fibroscan taramasının yapıldığı 496 hastanın prospektif incelendiği bir çalışmada (174) , VKİ'si 30'un daha üzerinde olan hastalarda fibrozis oranının daha sık olduğu gözlenmiştir. Araştırmanın sonucu olarak yüksek BMI'nin fibrozis sıklığını arttırdığı gözlenmiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak VKİ'si yüksek olan hastalarda fibrozis sıklığı daha yüksek bulunmuştur. ALT ve GGT değerleri fibrozis olmayanlardan daha yüksek bulunmuştur. Tedavi sürelerinin ve çeşidinin farklılığı ile fibrozis arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Metabolik sendrom, karaciğerde yağlanma ile doğru orantılı iken fibrozis ile ilişkilendirilememiştir. Karaciğer hasarının belirteçlerinden olan ALT daha yüksek tespit edilmiş olması fibrozis ile açıklanabilir. BMI'si yüksek olan hastalardan, salgılanan sitokinler, karaciğer haraplanmasına ve bu da fibrozise neden olabilir.

Çalışmamızın avantajlı yanları; belirli bir hastalık grubu olan inflamatuvar barsak hastalıklarına sahip hastalar incelenmiş olup, hastaların daha önce literatürde fibroscan ile taramasının yapılmamış olmasıydı. İBH hastalarının, metabolik sendrom, fibrozis, D vitamini düzeyi, antropometrik ölçümler, ilaç ilişkileri, karaciğer yağlanması, tanı-tedavi süreçlerinin, çeşitlerinin incelenmiş olması çalışmayı hem çok yönlü kılmış hem de literatüre değerli katkılar sunmuştur. Fibroscan ile karaciğer yağlanması ve fibrozisin değerlendirilmesi spesifik hasta grupları için biyopsiden önce değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir.

Çalışmamızın dezavantajları ise; hastaların tek merkezli olarak değerlendirilmiş olması, karaciğer yağlanmasının patolojik olarak doğrulanmasının her hasta özelinde yapılamamış olmasıdır. Fakat her karaciğer yağlanması olan hastanın biyopsi ile doğrulama yapılmayıp radyografik olarak değerlendirilmesi bunun tolere edilebilmesini sağlar. Kontrol grubu olarak ishal, dispepsi ile gelip İBH tanısı almamış hastaların da dahil edilmesi ile çalışma zenginleştirilebilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; çağımızın genel problemi olan metabolik sendrom nedeni ile artmış NAFLD sıklığı İBH hastalarında da artmıştır. İncelenen hasta grubunda normal popülasyona göre daha fazla NAFLD görülmüş olması; İBH hastalığının patogenezi de incelendiğinde mümkün olabilir. Fibroscan ile taramanın daha kolay olduğu, uygulanabilirlik ve maliyet açısından düşünülebilir. BMI ve fibrozisin, prospektif incelendiği bu çalışmada ilişkisinin saptanması, tedavi süreçlerine yaşam tarzı değişikliklerinin eklenmesinin karaciğer hasarını geriye döndürebileceğini gösterebilir. İBH hastalarının yanına kontrol grubu eklenip, çok merkezli bir çalışma yapılırsa literatüre daha yüksek ölçekte katkılar sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005 Sep;19 Suppl A:5A-36A.
2. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology*. 1999;29(3):664–9.
3. Amarapurkar D, Kamani P, Patel N, Gupte P, Kumar P, Agal S, vd. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Ann Hepatol*. 2007;6(3):161–3.
4. Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006;12(30):4807. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. uptodate. 2022. s. 1–13.
6. S. K. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. *Gastroenterohepatoloji*. 2001;31(1):28–307.
7. Mark A Peppercorn, MDSunanda V Kane, MD M. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of Crohn disease in adults. uptodate. 2022. s. 1–14. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults?search=crohn hastalığı&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H12689022](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults?search=crohn%20hastalığı&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H12689022)
8. Feld L, Glick LR, Cifu AS. Diagnosis and Management of Crohn Disease. *JAMA*. 2019;321(18):1822.
9. 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. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(6):857–63.

10. Stowe SP, Redmond SR, Stormont JM, Shah AN, Chessin LN, Segal HL, vd. An epidemiologic study of inflammatory bowel disease in Rochester, New York. *Gastroenterology*. 1990;98(1):104–10.
11. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, vd. The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Canada: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1559–68.
12. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504–17.
13. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, vd. Clinical Characteristics of Inflammatory Bowel Disease in Turkey. *J Clin Gastroenterol*. Ocak 2009;43(1):51–7.
14. Franke A, McGovern DPB, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, vd. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010;42(12):1118–25
15. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, vd. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119–24.
16. Moran CJ, Klein C, Muise AM, Snapper SB. Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(5):1166–75.
17. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TIA, Binder V. Familial Occurrence of Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 1991;324(2):84–8.
18. Satsangi J, Jewell DP, Bell JI. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gut*. s 1997;40(5):572–4.
19. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. *A study of heritability and the influence of smoking*. *Gut*. 01 Temmuz 1988;29(7):990–6.
20. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Järnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology*. 2003;124(7):1767–73.

21. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, van Gossum A, Gower-Rousseau C, Bélaïche J, vd. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology*. 2001;120(4):816–9.
22. Fielding JF. The Relative Risk of Inflammatory Bowel Disease Among Parents and Siblings of Crohn's Disease Patients. *J Clin Gastroenterol*. 1986;8(6):655–7.
23. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, vd. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):603–6.
24. Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, Henegariu O, Inohara N, Nuñez G, vd. Nod2-Dependent Regulation of Innate and Adaptive Immunity in the Intestinal Tract. *Science* (80-). 2005;307(5710):731–4.
25. Adler J, Rangwala SC, Dwamena BA, Higgins PD. The Prognostic Power of the NOD2 Genotype for Complicated Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):699–712.
26. Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhardt AH, McLeod RS, Griffiths AM, vd. Genomewide Search in Canadian Families with Inflammatory Bowel Disease Reveals Two Novel Susceptibility Loci. *Am J Hum Genet*. 2000;66(6):1863–70.
27. Kuballa P, Huett A, Rioux JD, Daly MJ, Xavier RJ. Impaired Autophagy of an Intracellular Pathogen Induced by a Crohn's Disease Associated ATG16L1 Variant. Gay N, editor. *PLoS One*. 2008;3(10):e3391.
28. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81 (11): 1462–71.
29. Johnson GJ, Cosnes J, Mansfield JC. Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(8):921–31.
30. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A Prospective Study of Cigarette Smoking and the Risk of Inflammatory Bowel Disease in Women. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1399–406.

31. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, Liao X, Higuchi LM, Fuchs CS, vd. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ* 2013;347(nov14 4):f6633–f6633.
32. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, Ferri C, Cominelli F. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(11):2708–17.
33. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol Prevents and Ameliorates Symptoms of Experimental Murine Inflammatory Bowel Disease. *J Nutr* 2000;130(11):2648–52.
34. John D. Rioux, Mark J. Daly, Mark S. Silverberg, Kerstin Lindblad, Hillary Steinhart, Zane Cohen, Terrye Delmonte, Kerry Kocher, Katie Miller, Sheila Guschwan, Edward J. Kulbokas, Sinead O'Leary, Ellen Winchester, Ken Dewar, Todd Green, Valerie Stone, Chr ...Thomas J. Hudson. Rioux JD, Daly MJ, Silverberg MS, et al. Genetic variation in the 5q31 cytokine gene cluster confers susceptibility to Crohn disease. *Nat Genet* 2001; 29:223. *Nat Genet.* 2001;29:223–8.
35. Picco MF. Dietary Intake and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Literature. *Yearb Med* 2011;2011:449–50.
36. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, vd. Imbalances in Dietary Consumption of Fatty Acids, Vegetables, and Fruits Are Associated With Risk for Crohn's Disease in Children. *Am J Gastroenterol* 2007;102(9):2016–25.
37. Chapman-Kiddell CA, Davies PSW, Gillen L, Radford-Smith GL. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(1):137–51.
38. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, vd. Sleep Duration Affects Risk for Ulcerative Colitis: A Prospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(11):1879–86.
39. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2008;8(6):458–66.

40. Hermiston ML, Gordon JI. Inflammatory Bowel Disease and Adenomas in Mice Expressing a Dominant Negative N-Cadherin. *Science (80-)* 1995;270(5239):1203–7.
41. Turner JR. Molecular Basis of Epithelial Barrier Regulation. *Am J Pathol* 2006;169(6):1901–9.
42. REINECKER H-C, STEFFEN M, WITTHOEFT T, PFLUEGER I, SCHREIBER S, MacDERMOTT RP, vd. Enhand secretion of tumour necrosis factor-alpha, IL-6, and IL-1 β by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 2008;94(1):174–81.
43. Matsuura T, West GA, Youngman KR, Klein JS, Fiocchi C. Immune activation genes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1993;104(2):448–58.
44. Fiocchi C, Battisto JR, Farmer RG. Gut mucosal lymphocytes in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1979;24(9):705–17.
45. A Chott, C S Probert, G G Gross RSB and SPB. Chott A, Probert CS, Gross GG, et al. A common TCR beta-chain expressed by CD8+ intestinal mucosa T cells in ulcerative colitis. *J Immunol* 1996; 156:3024. *J Immunol* 1996;156(8):3024–35.
46. Berg DJ, Davidson N, Kühn R, Müller W, Menon S, Holland G, vd. Enterocolitis and colon cancer in interleukin-10-deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4(+) TH1-like responses. *J Clin Invest* 1996;98(4):1010–20.
47. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, Mayer L, Present DH, Braakman T, vd. A Short-Term Study of Chimeric Monoclonal Antibody cA2 to Tumor Necrosis Factor α for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 1997;337(15):1029–36.
48. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012;489(7415):220–30.
49. Neish AS, Gewirtz AT, Zeng H, Young AN, Hobert ME, Karmali V, vd. Prokaryotic Regulation of Epithelial Responses by Inhibition of I κ B- α Ubiquitination. *Science (80-)* 2000;289(5484):1560–3.
50. Sefik E, Geva-Zatorsky N, Oh S, Konnikova L, Zemmour D, McGuire AM, vd. Individual intestinal symbionts induce a distinct population of ROR γ + regulatory T cells. *Science (80-)* 2015;349(6251):993–7.

51. Garrett WS, Lord GM, Punit S, Lugo-Villarino G, Mazmanian SK, Ito S, vd. Communicable Ulcerative Colitis Induced by T-bet Deficiency in the Innate Immune System. *Cell* 2007;131(1):33–45.
52. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M, vd. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell* 2016;167(5):1339-1353.e21.
53. WEINSTOCK J V. Helminths and Mucosal Immune Modulation. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1072(1):356–64.
54. Margolis DJ, Fanelli M, Hoffstad O, Lewis JD. Potential Association Between the Oral Tetracycline Class of Antimicrobials Used to Treat Acne and Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105(12):2610–6.
55. Haberman Y, Tickle TL, Dexheimer PJ, Kim M-O, Tang D, Karns R, vd. Pediatric Crohn disease patients exhibit specific ileal transcriptome and microbiome signature. *J Clin Invest* 2014;124(8):3617–33.
56. Britton GJ, Contijoch EJ, Mogno I, Vennaro OH, Llewellyn SR, Ng R, vd. Microbiotas from Humans with Inflammatory Bowel Disease Alter the Balance of Gut Th17 and ROR γ t⁺ Regulatory T Cells and Exacerbate Colitis in Mice. *Immunity* 2019;50(1):212-224.e4.
57. Sutton CL, Kim J, Yamane A, Dalwadi H, Wei B, Landers C, vd. Identification of a novel bacterial sequence associated with Crohn’s disease. *Gastroenterology* 2000;119(1):23–31.
58. Lodes MJ, Cong Y, Elson CO, Mohamath R, Landers CJ, Targan SR, vd. Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn disease. *J Clin Invest* 2004;113(9):1296–306.
59. Targan SR, Landers CJ, Yang H, Lodes MJ, Cong Y, Papadakis KA, vd. Antibodies to CBir1 Flagellin Define a Unique Response That Is Associated Independently With Complicated Crohn’s Disease. *Gastroenterology* 2005;128(7):2020–8.
60. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association Between the Use of Antibiotics and New Diagnoses of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(12):2133–42.

61. Ungaro R, Bernstein CN, Gearry R, Hviid A, Kolho K-L, Kronman MP, vd. Antibiotics Associated With Increased Risk of New-Onset Crohn's Disease But Not Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(11):1728–38.
62. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, vd. Prevalence and Mechanism of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Clinical Relapse in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(2):196–202.
63. Ananthakrishnan AN. Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, and Risk for Crohn Disease and Ulcerative Colitis. *Ann Intern Med* 2012;156(5):350.
64. Bonner GF, Fakhri A, Vennamaneni SR. A Long-term Cohort Study of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Disease Activity in Outpatients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(6):751–7.
65. CUTOLO M, CAPELLINO S, SULLI A, SERIOLI B, SECCHI ME, VILLAGGIO B, vd. Estrogens and Autoimmune Diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1089(1):538–47.
66. Cornish, J. A. M.B.B.Ch.1; Tan, E. M.B.B.S.1; Simillis, C. M.B.B.S.1; Clark, S. K. M.D.3; Teare, J. M.D.2; Tekkis, Paris P. M.D. FRCS. Cornish JA, Tan E, Simillis C, et al. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2394. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(9):2394–400.
67. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Manson JE, Feskanich D, Richter JM, vd. Hormone Therapy Increases Risk of Ulcerative Colitis but not Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2012;143(5):1199–206.
68. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2003;124(1):40–6.
69. Kaplan, Gilaad G. M.D., M.P.H.1; Jackson, Timothy M.D., M.P.H.; Sands, Bruce E. M.D., M.Sc.3; Frisch, Morten M.D., Ph.D.4; Andersson, Roland E. M.D., Ph.D.5, 6; Korzenik JMD. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2925.

70. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;106(5):1251–3.
71. Lerebours, Eric M.D.1, 2; Gower-Rousseau, Corinne M.D.1; Merle, Veronique M.D.2; Brazier, Franck M.D.3; Debeugny, Stephane M.D.1; Marti, Raymond M.D.1; Salomez, Jean Louis M.D.1; Hellot, Marie France SC.D.2; Dupas, Jean Louis M.D.3; Colombel, Jean Frederi PD. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:122
72. Jordi SBU, Lang BM, Auschra B, von Känel R, Biedermann L, Greuter T, vd. Depressive Symptoms Predict Clinical Recurrence of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2022;28(4):560–71.
73. Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, vd. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut* 2008;57(10):1386–92.
74. Satsangi J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55(6):749–53.
75. Bedine MS. Textbook of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2000;118(5):984.
76. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 1987;317(26):1625–9.
77. JM B. Surgical management of ulcerative colitis. In: Inflammatory Bowel Disease. *Elsevier.* 1992;599.
78. Jalan KN, Sircus W, Card WI, Falconer CWA, Bruce J, Crean GP, vd. An Experience of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 1969;57(1):68–82.
79. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010;375(9715): 657–63.
80. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3369–c3369.

81. Pimentel M. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95(12):3458–62.
82. Burgmann T, Clara I, Graff L, Walker J, Lix L, Rawsthorne P, vd. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: Prolonged Symptoms Before Diagnosis—How Much Is Irritable Bowel Syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(5):614–20.
83. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004;126(6):1518–32.
84. Schwartz DA, Loftus E V., Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, vd. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122(4):875–80.
85. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper Gastrointestinal Involvement of Crohn's Disease: A Prospective Study on the Role of Upper Endoscopy in the Diagnostic Work-Up. *Dig Dis Sci* 2012;57(6):1618–23.
86. Hanauer SB. Crohn's disease: step up or top down therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17(1):131–7.
87. Peyrin-Biroulet L, Loftus E V., Colombel J-F, Sandborn WJ. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(1):471–8.
88. Semeao E, Stallings V, Peck S, Piccoli D. Vertebral compression fractures in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112(5):1710–3.
89. Mow WS, Vasiliauskas EA, Lin Y-C, Fleshner PR, Papadakis KA, Taylor KD, vd. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126(2):414–24.
90. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical Aspects and Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(1):79–94.
91. Lee JC. Predicting the Course of IBD: Light at the End of the Tunnel? *Dig Dis* 2012;30(Suppl. 1):95–9.

92. Miguel Regueiro, MD, AGAF, FACP, FACC, FACP; Jana Al Hashash, MD, MSc F. Overview of the medical management of mild (low risk) Crohn disease in adults. UpToDate. 2022. s. 1–9.
93. Dubuquoy L. PPAR as a new therapeutic target in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2006;55(9):1341–9.
94. Sulfasalazin
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/007073s130lbl.pdf.
2021. s. 1–13.
95. GIAFFER MH, O'BRIEN CJ, HOLDSWORTH CD. Clinical tolerance to three 5-aminosalicylic acid releasing preparations in patients with inflammatory bowel disease intolerant or allergic to sulphasalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;6(1):51–9.
96. Abdalla MI, Herfarth H. Budesonide for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(11):1549–59.
97. Nunes T, Barreiro-de Acosta M, Marin-Jiménez I, Nos P, Sans M. Oral locally active steroids in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2013;7(3):183–91.
98. Mark A Peppercorn, MD; Adam S Cheifetz M. Overview of budesonide therapy for adults with inflammatory bowel disease. UpToDate. 2022. s. 1–13.
99. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, vd. A Comparison of Budesonide with Prednisolone for Active Crohn's Disease. *N Engl J Med* 1994;331(13):842–5.
100. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. The treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(11):1699–708.
101. Moreau AC, Paul S, Del Tedesco E, Rinaudo-Gaujous M, Boukhadra N, Genin C, vd. Association Between 6-Thioguanine Nucleotides Levels and Clinical Remission in Inflammatory Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(3):464–71.
102. Yousif I A-Rahim, MD, PhD; Richard J Farrell M. Overview of azathioprine and mercaptopurine use in inflammatory bowel disease. UpToDate. 2021. s. 1–13. 07 Kasim 2022

103. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, Russo A, Radice E, Colombo E, vd. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;127(3):730–40.
104. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW, Greenberg GR, vd. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(10006):1825–34.
105. Kestens C, van Oijen MGH, Mulder CLJ, van Bodegraven AA, Dijkstra G, de Jong D, vd. Adalimumab and Infliximab Are Equally Effective for Crohn's Disease in Patients Not Previously Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor- α Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(7):826–31.
106. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Ballet V, Noman M, Van Assche G, vd. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(9):1846–54.
107. Jana Al Hashash, MD, MSc, FACGMiguel Rigueiro, MD, AGAF, FACG F. Overview of medical management of high-risk, adult patients with moderate to severe Crohn disease uptodate. 2022. s. 1–3.
108. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JWD, vd. Treatment of Active Crohn's Disease With MLN0002, a Humanized Antibody to the $\alpha 4\beta 7$ Integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(12):1370–7.
109. Sharabi Y, Eldad A. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with hyperlipidemia and obesity. *Am J Med* 2000;109(2):171.
110. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, vd. Changes in the Prevalence of the Most Common Causes of Chronic Liver Diseases in the United States From 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(6):524-530.e1.
111. Qiao Q. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia* 2006;49(12):2837–46.

112. Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O, Zandieh A, Nakhjavani M, Rashidi A, vd. Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of non-communicable diseases in Iran (SuRFNCD-2007). *Nutr Metab (Lond)* 2010;7(1):26.
113. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, vd. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation* 2009;120(16):1640–5.
114. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical Features and Natural History of Nonalcoholic Steatosis Syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21(01):017–26.
115. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, vd. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40(6):1387–95.
116. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, Hendriksen C, Binder V. Clinical Appearance at Diagnosis of Ulcerative Colitis and Crohn’s Disease in a Regional Patient Group. *Scand J Gastroenterol* 1983;18(7):987–91.
117. Marchesini G. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37(4):917–23.
118. Manne V, Handa P, Kowdley K V. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2018;22(1):23–37.
119. Loomba R, Schork N, Chen C-H, Bettencourt R, Bhatt A, Ang B, vd. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study. *Gastroenterology* 2015;149(7):1784–93.
120. Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Genetic Factors in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis. *Biomed Res Int* 2015;2015:1–10.
121. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005;115(5):1343–51.

122. Corey KE, Vuppalanchi R, Wilson LA, Cummings OW, Chalasani N. NASH resolution is associated with improvements in HDL and triglyceride levels but not improvement in LDL or non-HDL-C levels. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(3): 301–9.
123. Loomba R, Mohseni R, Lucas KJ, Gutierrez JA, Perry RG, Trotter JF, vd. TVB-2640 (FASN Inhibitor) for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis: FASCINATE-1, a Randomized, Placebo-Controlled Phase 2a Trial. *Gastroenterology* 2021;161(5):1475–86.
124. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, vd. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35(2):373–9.
125. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, vd. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: Further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002;35(2):367–72.
126. David A Tendler M. Pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. uptodate. s. 1–3. https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease?topicRef=3625&source=see_link#H1
127. Wieckowska, Anna M.D.1; Papouchado, Bettina G. M.D.2; Li, ZhengZheng M.D.4; Lopez, Rocio M.S.3; Zein, Nizar N. M.D.1; Feldstein AEMD. Increased Hepatic and Circulating Interleukin-6 Levels in Human Nonalcoholic Steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103(12):3217–8.
128. Ryan MW, Harrison SA, Neuschwander-Tetri BA. Serum amyloid A and C-reactive protein diminish after treatment of NASH with rosiglitazone. *Gastroenterology* 2003;124(4):A747.
129. Gastaldelli A, Harrison SA, Belfort-Aguilar R, Hardies LJ, Balas B, Schenker S, vd. Importance of changes in adipose tissue insulin resistance to histological response during thiazolidinedione treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2009;50(4):1087–93.
130. Sanyal AJ, Campbell–Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, vd. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120(5):1183–92.

131. Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, Guy CD, Smith AD, Diehl AM, vd. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2014;59(4):1406–14.
132. Musso G, Gambino R, Durazzo M, Biroli G, Carello M, Fagà E, vd. Adipokines in NASH: Postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology* 2005;42(5):1175–83.
133. Kim D, Kim WR. Nonobese Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(4):474–85.
134. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, vd. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: A pilot study. *Hepatology* 1996;23(6):1464–7.
135. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30(6):1356–62.
136. Sberna AL, Bouillet B, Rouland A, Brindisi MC, Nguyen A, Mouillot T, vd. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver diseases. *Diabet Med* 2018;35(3):368–75.
137. Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD, Angulo P. The Spontaneous Course of Liver Enzymes and Its Correlation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2012;57(7):1925–31.
138. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107(4):1103–9.
139. Kowdley K V., Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, vd. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012;55(1):77–85.
140. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, vd. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67(1):328–57.

141. Sunil G Sheth, MDSanjiv Chopra, MD M. Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults s. 1–3. https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-features-and-diagnosis-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adults?source=history_widget#H1 07 Kasım 2022
142. Mottin CC, Moretto M, Padoin A V., Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, vd. The Role of Ultrasound in the Diagnosis of Hepatic Steatosis in Morbidly Obese Patients. *Obes Surg* 2004;14(5):635–7.
143. de Moura Almeida A, Cotrim HP, Barbosa DBV, de Athayde LGM, Santos AS, Bitencourt AGV, vd. Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound. *World J Gastroenterol* 2008;14(9):1415–8.
144. Wong GL-H, Wong VW-S. Fat and Fiber: How the Controlled Attenuation Parameter Complements Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *Dig Dis Sci* 2015;60(1):9–12.
145. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan J-G, Mi Y-Q, de Lédinghen V, vd. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017;66(5):1022–30.
146. Cho CS, Curran S, Schwartz LH, Kooby DA, Klimstra DS, Shia J, vd. Preoperative Radiographic Assessment of Hepatic Steatosis with Histologic Correlation. *J Am Coll Surg* 2008;206(3):480–8.
147. Springer F. Liver fat content determined by magnetic resonance imaging and spectroscopy. *World J Gastroenterol* 2010;16(13):1560.
148. Brunt EM TD. Alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. In: Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas. İçinde: Goldblum JR. 2009. s. 1007.
149. Kleiner D, Brunt E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathologic Patterns and Biopsy Evaluation in Clinical Research. *Semin Liver Dis* 2012;32(01):003–13.
150. Brunt EM. Nonalcoholic Steatohepatitis: Definition and Pathology C. 21, Seminars in Liver Disease. 2001. 003–016 s.

151. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, vd. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41(6):1313–21.
152. Dunn W, Angulo P, Sanderson S, Jamil LH, Stadheim L, Rosen C, vd. Utility of a New Model to Diagnose an Alcohol Basis for Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2006;131(4):1057–63.
153. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of Nonalcoholic Hepatic Steatosis, Hepatic Insulin Resistance, and Hyperglycemia by Moderate Weight Reduction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2005;54(3):603–8.
154. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. Longo DL, editor. *N Engl J Med* 2017;377(21):2063–72.
155. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004;39(6):1647–54.
156. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;
157. Sanjiv Chopra, MD, MACP Michelle Lai, MD M. https://www.uptodate.com/contents/management-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adults?search=NAFLD%20tedavisi&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1 06 Eyl 2022
158. McGowan CE, Jones P, Long MD, Barritt SA. Changing shape of disease: Nonalcoholic fatty liver disease in Crohn's disease—A case series and review of the literature. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(1):49–54.
159. Sourianarayanan A, Garg G, Smith TH, Butt MI, McCullough AJ, Shen B. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2013;7(8):e279–85.
160. Bessissow T, Le NH, Rollet K, Afif W, Bitton A, Sebastiani G. Incidence and Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Serum Biomarkers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(8):1937–44.

161. Koca SS, Bahcecioglu IH, Poyrazoglu OK, Ozercan IH, Sahin K, Ustundag B. The Treatment with Antibody of TNF- α Reduces the Inflammation, Necrosis and Fibrosis in the Non-alcoholic Steatohepatitis Induced by Methionine- and Choline-deficient Diet. *Inflammation* 2008;31(2):91–8.
162. Barbuio R, Milanski M, Bertolo MB, Saad MJ, Velloso LA. Infliximab reverses steatosis and improves insulin signal transduction in liver of rats fed a high-fat diet. *J Endocrinol* 2007;194(3):539–50.
163. Bringiotti R. Intestinal microbiota: The explosive mixture at the origin of inflammatory bowel disease? *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5(4):550.
164. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, vd. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42(3):641–9.
165. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Guallar E, vd. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Epidemiol* 2013;178(1):38–45.
166. Carr RM, Patel A, Bownik H, Oranu A, Kerner C, Praestgaard A, vd. Intestinal Inflammation Does Not Predict Nonalcoholic Fatty Liver Disease Severity in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Dig Dis Sci* 2017;62(5):1354–61.
167. Lapumnuaypol K, Kanjanahattakij N, Pisarcik D, Thongprayoon C, Wijarnpreecha K, Cheungpasitporn W. Effects of inflammatory bowel disease treatment on the risk of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30(8):854–60.
168. Driscoll RH, Meredith SC, Sitrin M, Rosenberg IH. Vitamin D Deficiency and Bone Disease in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 1982;83(6):1252–8.
169. Nicholson I, Dalzell AM, El-Matary W. Vitamin D as a therapy for colitis: A systematic review. *J Crohn's Colitis* 2012;6(4):405–11.
170. DURAK S, EMÜR GÜNAY Y, COŞAR AM. Demographic, clinical and laboratory predictors of hepatic steatosis and fibrosis by elastography. *Akad Gastroenteroloji Derg* 2022;

171. Patton HM, Lavine JE, Van Natta ML, Schwimmer JB, Kleiner D, Molleston J. Clinical Correlates of Histopathology in Pediatric Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135(6):1961-1971.e2.
172. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-Based Transient Elastography for the Detection of Hepatic Fibrosis: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(10):1214–20.
173. Anstee QM, Lawitz EJ, Alkhoury N, Wong VW, Romero-Gomez M, Okanoue T, vd. Noninvasive Tests Accurately Identify Advanced Fibrosis due to NASH: Baseline Data From the STELLAR Trials. *Hepatology* 2019;70(5):1521–30.
174. Wong VW-S, Irlles M, Wong GL-H, Shili S, Chan AW-H, Merrouche W, vd. Unified interpretation of liver stiffness measurement by M and XL probes in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2019;68(11):2057–64.

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onay Formu

