



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

**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALARINDA
AŞIL ENTEZOPATİSİ VE VİTAMİN D DÜZEYİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilek BULUT

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Musa AYDINLI

Aralık – 2013

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALARINDA
AŞIL ENTEZOPATİSİ VE VİTAMİN D DÜZEYİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilek BULUT

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Musa AYDINLI

Aralık – 2013

1. ÖNSÖZ

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine, tez çalışmamın tüm aşamalarında değerli görüş ve yardımlarından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Musa AYDINLI'ya ve tez çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen Romatoloji Bölümüne; Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT'a , Doç. Dr. Bünyamin KISACIK'a, Doç. Dr. Yavuz PEHLİVAN'a, Uz. Dr. Gezmiş KİMYON'a, biyokimyasal çalışmalardaki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Seyithan TAYSI'ye, Gastroenteroloji Bölümünden Uz. Dr. Sait DAĞ'a ve istatistik aşamasındaki yardımlarından dolayı Uz. Dr. Mithat TEMİZER'e, tüm mesai arkadaşlarıma ve her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da büyük sabır ve desteğini gördüğüm müstakbel eşim Hüseyin'e ve bana olan güvenlerini her zaman dile getiren, destekleyen ve üzerimde büyük emekleri olan aileme, sevgili Anneme ve Teyzeme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Dilek BULUT

Aralık -2013

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II.İÇİNDEKİLER.....	II
III. ÖZET.....	V
IV. ABSTRACT	VI
V. KISALTMALAR	VII
VI. TABLO LİSTESİ	X
VII. ŞEKİL LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Demografik özelliklere göre inflamatuvar barsak hastalıkları	3
2.3. Etyoloji.....	3
2.3.1. Çevresel Faktörler	3
2.3.2. Genetik Faktörler	4
2.3.3. İmmünolojik Faktörler	4
2.4. Patogenez	5
2.5. Ülseratif Kolit	5
2.5.1. Klinik Belirleyiciler	6
2.5.2. Yakınmalar	6
2.5.3. Hastalığın Şiddeti	7
2.5.4. Doğal Seyir ve Prognoz	7
2.6. Chron Hastalığı	8
2.6.1. CH' da Sık Görülen Semptomlar	10
2.6.2. Doğal Seyir	11
2.7. Labaratuar Bulguları.....	11
2.7.1. Akut faz reaktanları	12
2.7.2. Serolojik belirteçler	12
2.8. Endoskopik Bulgular.....	13
2.9. Tanı ve ayırıcı tanı.....	13
2.10. Ekstraintestinal Bulgular	13
2.10.1. Kas-iskelet Sistemi Tutulumu	14

2.10.1.1. İBH ve Eklem Tutulumu.....	14
2.10.1.2. Artropati	15
2.11. Entezopati ve Eklem Ultrasonu	17
2.12. Tedavi	19
2.12.1. Ülseratif kolitte tedavi.....	20
2.12.1.1. Hafif ve orta aktiviteli distal ülseratif kolitte tedavi.....	20
2.12.1.2. Hafif –orta aktiviteli yaygın ülseratif kolitte tedavi	20
2.12.1.3. Şiddetli ülseratif kolitte tedavi	21
2.12.2. Crohn Hastalığında tedavi	22
2.13. D Vitamini	24
2.13.1. Vit D'nin iskelet dışı etkileri	25
2.13.2. Vit D ve Otoimmünite.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Araştırmanın tipi.....	27
3.2. Araştırmanın evreni.....	27
3.3. Araştırmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri.....	27
3.4. Araştırmanın yürütülmesi.....	27
3.5. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması.....	28
3.6. USG değerlendirmesi	28
3.7. İstatiksel Analiz	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Klinik özellikler.....	30
4.2. Vit D sonuçları.....	33
4.3. USG sonuçları.....	41
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	53
6.1. USG ile ilgili sonuçlar.....	53
6.2. Vit D ile ilgili sonuçlar.....	53
6.3. Öneriler.....	54

7.KAYNAKLAR.....56

8. EKLER.....67

III. ÖZET

İNFLAMATUAR BARSAK HASTALARINDA AŞİL ENTEZOPATİSİ VE VİTAMİN D DÜZEYİ

Dr. Dilek BULUT
Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Musa AYDINLI
Aralık 2013, 69 sayfa

Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) ekstraintestinal manifestasyonlarla (EİM) seyredebilir. En sık görülen EİM'lerden birisi de spondiloartropatilerdir. Spondiloartropatinin (SpA) kardinal semptomlarından birisi entezopatidir. Manyetik rezonans ve ultrasonografi (USG) ile entezopati saptanan hastaların çoğunun asemptomatik olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle entezopatinin tanısında radyolojik görüntüleme yöntemleri ön plana çıkmıştır. USG'nin entezopati tanısında geçerliliği birçok çalışmada kanıtlanmıştır.

Vitamin D (Vit D) klasik vitaminlerden farklı olarak vücudumuzda sentezlenmekte dolayısıyla bir hormon olarak kabul edilmektedir. Vit D düzeyi ile entezopati arasında bir ilişki olup olmadığı bilinmemektedir. Biz çalışmamızda İBH hastalarında entezopatiyi, en sık görüldüğü bölge olan aşil bölgesini USG ile değerlendirerek saptamayı ve Vit D düzeyini çalışmayı planladık. Böylece entezopati, Vit D düzeyi ve İBH'nin klinik, labaratuvar ve endoskopik parametreleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya İBH tanısıyla izlenen 100 hasta (52 ÜK ve 48 CH) ve 30 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubunda toplam 51 erkek (yaş ortalaması 37.2±11,4), 49 kadın (yaş ortalaması 40.1±12,2) vardı. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuna benzerdi. Kontrol grubunda entezopati saptanmaz iken hasta grubunda 25 hastada (%25) saptandı. Bunlardan sakroiliiti de saptanan 6 hastanın ileri değerlendirilmesinde Ankilozan Spondilit tanısı konularak tedavileri düzenlendi. OMERACT skoru hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). ÜK ve CH grubunu OMERACT skoru açısından karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark yoktu. Hastaların alt grup analizinde ise klinik aktivitelerine göre gruplandırıldıklarında, OMERACT skoru şiddetli hastalıkta anlamlı olarak daha yüksekti ($p:0.044$). Hasta ve kontrol grubu arasında Vit D düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ÜK ve CH hastalarının Vit D düzeyi karşılaştırıldığında; CH olanlarda Vit D eksikliği olanların yüzdesi daha fazla olmakla birlikte bu fark istatistiksel anlama ulaşmıyordu ($p=0.078$). Hastalar hastalık aktivitesine göre gruplandırıldığında; hastalık aktivitesi ile Vit D düzeyi arasında negatif yönde bir korelasyon olduğu görüldü ($p:0.031$).

Sonuç olarak İBH hastalarında; endoskopik olarak aktif hastalıkta ve klinik olarak şiddetli hastalıkta USG ile belirlenen aşil entezopati sıklığı ve OMERACT skoru artmıştır. USG asemptomatik İBH ilişkili SpA hastalarının tanısında faydalı olabilir. Hasta grubunda Vit D düzeyi kontrol grubuna göre farklı çıkmamakla birlikte daha ciddi hastalıkta daha düşük düzeydedir. İBH hastalarında özellikle Vit D'nin eksikliği, tedavi ve takipteki olası rolüne ilişkin çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar barsak hastalığı, aşil entezopatisi, D vitamini

IV. ABSTRACT

ACHILLES ENTHESOPATHY AND VITAMIN D IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Dr. Dilek BULUT

Residency Thesis, Department of Internal Medicine

Supervisor: Assistant Prof. Dr. Musa AYDINLI

December 2013, 69 pages

Ulcerative Colitis (UC) and Chron's Disease (CD) may be complicated with extraintestinal manifestations (EIM). One of the most common EIM is spondyloarthropathies. Enthesopathy is a cardinal feature of spondyloarthropathy (SpA). Patients having enthesopathy diagnosed by magnetic resonance imaging and ultrasonography (USG) are generally asymptomatic. Therefore, radiologic imaging systems become widely used in the diagnosis of enthesopathy. Reliability of USG in the diagnosis of enthesopathy is proved in many studies.

Vitamin D (Vit D) unlike other vitamins is accepted as a hormone because of its being synthesised in human body. It is unknown whether there is a relation between Vit D level and enthesopathy, or not. We planned to determine enthesopathy by USG in the achilles enthesis where enthesopathy is seen mostly and to study Vit D level. Thus the present study aimed to investigate the relation between enthesopathy, Vit D level and clinical, endoscopic and laboratory features of IBD.

The study consisted of 100 IBD (52 UC and 48 CD) patients and 30 healthy volunteers. In patient group there was 51 men (mean age 37.2 ± 11.4), 49 women (mean age 40.1 ± 12.2). The age and the gender profile of control group is similar to patient's group. In control group, there was no enthesopathy but enthesopathy was diagnosed in 25 (25%) patients. Out of them who had sacroileitis were further evaluated and 6 patients were diagnosed as ankylosing spondylitis and their treatment was modified. OMERACT score was significantly higher in patients than control group ($p<0.001$). However there was no difference between UC and CD groups. When subgroup analysis of patients according to their clinical activity was done, OMERACT score was statistically higher in patients with active disease ($p=0.044$). There was no difference between control group and patients for Vit D levels. Although CH group seems to be having lower Vit D levels compared to UC group, this wasn't statistically important. When patients were grouped according to their disease activity a negative correlation was noted between Vit D level.

In conclusion; the frequency and OMERACT score level of achilles enthesopathy were higher in IBD patients, particularly in active disease. USG can be useful in the diagnosis of asymptomatic IBD related SpA patients. Vit D level was not statistically different between patients and control group but it was lower in patients with clinically active disease. There is strong need for more studies aiming to determine the role of Vit D in the treatment and follow up IBD these patients.

Key words: Inflammatory bowel disease, achilles enthesopathy, Vitamin D

V. KISALTMALAR:

İBH	:İnflamatuvar Barsak Hastalığı
ÜK	:Ülseratif Kolit
CH	:Crohn Hastalığı
EİM	:Ekstraintestinal manifestasyon
USG	:Ultrason
PD	:Power Doppler
MS	:Multiple Skleroz
RA	Romatoid Artrit
DM	:Diabetes Mellitus
SLE	:Sistemik Lupus Eritematozus
Th-1	:Tip 1 T-helper hücreler
Th-2	:Tip-2 T-helper hücreler
NO	:Nitrik Oksid
ACG	:Amerikan Gastroenteroloji Kliniği
CDAI	:CrohnDisease Activity İndeks
STIR	:Short T1 Inversion Recovery
MR	:Manyetik Rezonans
CRP	:C Reaktif Protein
ESH	:Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ANCA	:Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies
ASCA	:Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies
Anti-OMP C	:Antibody to Outer Membrane Protein
Anti-I2	:Antibodies to P.flourences-associated sequence I-2
SRÜS	:Soliter Rektal Ülser Sendromu
PSK	:Primer Sklerozan Kolanjit
AS	:Ankilozan spondilit
EN	:Eritema Nodosum
SpA	:Spondiloartropati
GUESS	:Glasgow Enthesitis Scoring System
SEI	:The Spanish Enthesitis İndex
MASEI	:Madrid Sonographic Enthesitis İndex:

OMERACT	:Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical
Trials	
AZT	:Azatioprin
6-MP	:6-Merkaptopurin
COX-2	:Siklooksijenaz-2
IFX	:İnfliksımab
TNF alfa	:Tümör Nekroz Faktör Alfa
ANA	:Antinükleer Antikor
KS	:Kortikosteroid
5-ASA	:5- Aminosalisilik Asit
CsA	:Siklosporin
Vit D	:Vitamin D
VDR	:Vitamin D reseptörü
1,25(OH)2D3	:1, 25 Dihidroksi Vitamin D3
25OHD3	:25 Hidroksi D3
M RNA	:mesenger RNA
AT	:Aşıl Tendonu
VKİ	:Vücut Kitle İndeksleri
NSAİİ	:Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
Th17	:T helper 17
NOD2	:Nucleotide-binding Oligomerization Domain-2
CARD15	:Caspase Recruitment Domain-15
IL-2	:İnterlökin 2
IL-4	:İnterlökin 4
IL-5	:İnterlökin 5
IL-6	:İnterlökin 6
IL-10	:İnterlökin 10
IL-17	:İnterlökin 17
SPSS	:Statistical Package for the Social Science version
IBD	:Inflammatory Bowel Disease
UC	:Ulcerative Colitis
CD	:Crohn's Disease
MRI	:Magnetic Resonance Imaging
US	:Ultrasonography

FDA

:Food and Drug Administration

VI. TABLO LİSTESİ:

Sayfa No:

Tablo 1. Rachmilevitz Endoskopik Aktivite İndeksi	7
Tablo 2. Hastalık aktivitesi için Mayo Skorlama Sistemi.....	8
Tablo 3. Chron hastalığında klinik aktivite değerlendirilmesi.....	9
Tablo 4. Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI).	10
Tablo 5. Ekstaintestinal manifestasyonların sıklığı	14
Tablo 6. Serum 25(OH) Vit D Değerlerinin Yorumu	25
Tablo 7. OMERACT skorlama sistemi	29
Tablo 8. Ülseratif kolit ve Chron hastalığı ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı , sigara içme , anemi varlığı , sedimentasyon değeri , CRP değeri	31
Tablo 9. Sedimentasyon ve CRP değerlerinin hastalık aktivitesine göre dağılımı.....	32
Tablo 10. Sedimentasyon ve CRP değerlerinin endoskopik RAI skoruna göre aktif ve remisyonda olan ÜK hastalarındaki dağılımı.....	33
Tablo 11. Çalışma sırasında alınan tedavi	33
Tablo 12. ÜK ve CH olanlarda ve kontrol grubunda Vit D.....	34
Tablo 13. Hastalık aktivitesine göre Vit D'nin hastalar arasında dağılımı	34
Tablo 14. Endoskopik rai skoruna göre remisyonda ve aktif hastalığı olan ÜK hastalarında Vit D düzeyi	35
Tablo 15. ÜK ve CH hastalarında USG bulgularının detaylı incelenmesi.....	42
Tablo 16. ÜK ve CH hastalarında USG değişikliği ve aldıkları puanlar.....	42
Tablo 17. ÜK ve CH hastalarında direkt grafide sakroiliit değerlendirmesi.....	45

V. ŞEKİL LİSTESİ:

	Sayfa No:
Şekil 1. ÜK hastalarında Vit D'nin dağılımı	35
Şekil 2. CH hastalarında Vit D'nin dağılımı	36
Şekil 3. Kontrol grubunda Vit D'nin dağılımı	36
Şekil 4. ÜK, CH ve kontrol grubunda ortalama Vit D düzeyi.....	37
Şekil 5. Hastalık aktivitelere göre ÜK ve CH hastalarında ortalama Vit D düzeyi.....	37
Şekil 6. Hastalık aktivitelere göre ÜK ve CH hastalarında ortalama Vit D düzeyinin çizgisel grafiği.....	38
Şekil 7. Endoskopik RAİ skoruna göre remisyonda ve aktif hastalığı olan ÜK hastalarında ortalama Vit D düzeyi.....	38
Şekil 8. Vit D düzeyi ve VKİ korelasyonu.....	39
Şekil 9. Vit D düzeyi ve sedimantasyon düzeyi korelasyonu.....	39
Şekil 10. Vit D düzeyi ve Hemoglobin düzeyi korelasyonu.....	40
Şekil 11. Vit D düzeyi ve CRP düzeyi korelasyonu.....	40
Şekil 12. Vit D düzeyi ve toplam USG skor düzeyi korelasyonu.....	41
Şekil 13. ÜK, CH ve kontrol grubunda ortalama toplam USG skoru.....	43
Şekil 14. Hastalık aktivitesine göre ÜK ve CH hastalarının ortalama toplam USG skoru	44
Şekil 15. Endoskopik RAİ skoruna göre remisyonda ve aktif hastalığı olan ÜK hastalarında ortalama toplam USG skor düzeyi.....	44
Şekil 16. Hastalık aktivitelere göre ortalama toplam USG skor düzeyinin çizgisel Grafiği.....	45

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH), genetik yatkınlığı olanlarda, bilinmeyen tetikleyici mekanizmalar sonucunda oluşan enterik kökenli antijenlere karşı abartılı, süregiden bir immün cevap ve bunun sonucunda gelişen doku hasarı ile karakterize kronik bir hastalıktır. İBH kapsamında yer alan en önemli hastalıklar Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH)'dir. ÜK ve CH, etyopatogenez, klinik seyir, tedavi ve takip açısından önemli oranda birbirlerine benzer hastalıklar olmakla birlikte belirli açılardan birbirlerinden net sınırlarla ayrılırlar.

ÜK'de hedef organ kolon iken, CH'da hedef organ ağırlıklı olarak kolon ve ince barsaklar daha seyrek olarak da tüm gastrointestinal yolaktır. Ancak ÜK ve CH her ikisi de aslında sindirim kanalına sınırlı hastalıklar olmayıp barsak dışı tutulumlar da yapabilirler. Ekstraintestinal manifestasyon (EİM) olarak adlandırılan bu barsak dışı tutulumlar, bazen altta yatan gastrointestinal tutulumdan daha ciddi sonuçlara yol açabilir. EİM'lar sıklıkla İBH seyrinde ortaya çıkmakla birlikte çok seyrek olmayarak İBH tanısından yıllar öncesinde aşıkabilir. İBH hastalarının %20-40'ında en azından bir EİM görülebilir (1).

EİM içerisinde en sık görülen kas-iskelet sistemi tutulumu olup hastaların %6-46'sında bildirilmiştir (2). İBH ilişkili aksiyel ve periferik artropatiler, seronegatif atropatilerin bir parçası olarak kabul edilmekte olup hastaların %30 kadarında görülmektedir (12). Periferik ya da aksiyel tutulum, İBH tanısından önce, tanıyla aynı zamanda ya da tanıdan yıllar sonra ortaya çıkabilir. İBH ile en sık birlikte görülen artropatiler periferik tipte olanlardır. Periferik tipte eklem tutulumunun olması, aktif kolonik hastalık varlığını düşündürülebilir. İBH'da üç tip artropati görülmektedir. Tip 1 artropati, 5'ten az eklemi etkiler, hastalık aktivitesi ile eş zamanlı relaps ve sönme dönemleri vardır (52); asimetrik seyrederek ve diz gibi büyük eklemleri tutar. Tip 2 artropati, 5 ve 5'ten fazla eklemi etkileyen, kronik periferik artrit formudur; İBH aktivitesinden bağımsızdır, simetriktir ve metakarpofalangial eklemler gibi küçük eklemleri tutar (52). Tip 3 atropati ise aksiyal tutulumla seyrederek; daktilit, sinovit, plantar fasit, aşıll tendiniti ve göğüs duvarında ağrı gibi entezopatiler ile birlikte görülür. Entezopati; ligaman, tendon ve eklem kapsülünün kemiğe tutunma yerlerinin inflamasyonudur ve genellikle gözden kaçan bir tanıdır. Entezopati, Ankilozan spondilitin (AS) kardinal semptomlarından biridir. Son yıllarda AS hastalarında yapılan çalışmalarda Ultrason'un (USG) entezopati tanısında geçerli bir yöntem olduğu gösterilmiştir (3,4). Spondiloartropati (SpA) hastalarında yapılan çalışmalarda (126,127) entezopatinin en sık aşıll tendonunda görüldüğü gösterilmiştir. İBH hastalarında entezopati ile ilgili yeterli veri mevcut

değildir. Bu konuda yapılmış az sayıdaki çalışmada İBH hastalarında USG ile saptanan entezopati sıklığı %39-56 arasında bildirilmiştir (114,3).

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, D vitamininin (Vit D) klasik bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak görev yaptığı anlaşılmıştır. Vit D hormonunun sağlıklı kemik gelişiminin yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıkların önlenmesinde gerekli olduğu bilinmektedir (5). Vit D eksikliği ile multiple skleroz (MS), romatoid artrit (RA), diabetes mellitus (DM), İBH ve sistemik lupus eritematosus (SLE) gibi etyopatogenezinde otoimmünitenin de rolü olan hastalıklar arasında ilişki olduğunu destekleyen epidemiyolojik veriler mevcuttur (6). Sözü edilen hastalıklarda Vit D alımının otoimmün hastalık gelişimini önleyebileceği, hastalık seyrini olumlu yönde değiştirip klinik aktivitesini hafifletebileceği gösterilmiştir (6). Vit D eksikliğinin, zeminde yatan otoimmün hastalığın progresyonunu hızlandırabileceği ileri sürülmüştür (86). Vit D'nin SLE (119,146), RA (150) gibi romatolojik hastalıkların takibinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür. İBH hastalarında Vit D eksikliği ile ilgili yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalarda, Chron hastalarında düşük serum 25OHD3 düzeyi olduğu gösterilmiştir (79,80,81). Bu hastalarda malnütrisyon ve malabsorbsiyonun sık görülebilmesi nedeniyle Vit D eksikliği sıklığı da artmış olabilir. Vit D eksikliği, İBH hastalık seyri ve kas-iskelet tutulumu ile ilişkili olabilir.

Ülkemizde, İBH hastalarında USG ile saptanan entezopati sıklığı ve Vit D eksikliğine ilişkin bildirilmiş çalışma mevcut değildir. Biz çalışmamızda İBH hastalarında USG ile aşıl entezopatisinin değerlendirilmesini ve serum Vit D düzeyinin belirlenmesini planladık. Saptanacak bu parametreler ile hastalığa ilişkin klinik, laboratuvar ve endoskopik parametreler arasında bir korelasyon olup olmadığını, kontrollü kesitsel bir çalışma ile araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

İBH denilince gastrointestinal sistemin iki ayrı kronik, idiyopatik inflamatuvar hastalığı akla gelir: ÜK ve CH. Bunun yanısıra, kolona sınırlı İBH olan hastaların yaklaşık %10-15'inde ÜK ve CH ayırıcı tanısını yapmak histolojik, radyolojik ve kolonoskopik özelliklere göre mümkün olmayabilir ve bu hastalar indetermine kolit olarak isimlendirilir (7).

2.1.Epidemiyoloji:

İBH insidans ve prevalansı özellikle gelişmiş ülkelerde yüksek olup, giderek de artmaktadır (8). Daha az gelişmiş ülkelerde ise daha az sıklıkta görülür. Öte yandan gelişmekte olan ülkelerde özellikle diyet, hijyen gibi batı tarzı yaşam alışkanlıklarının benimsenmesi ve endüstrileşmenin giderek yaygınlaşması nedeniyle bu ülkeler için de önemli bir sorun olmaya başlamıştır (8).

2.2. Demografik özelliklere göre inflamatuvar barsak hastalıkları:

ÜK'de hafif bir erkek baskınlığı varken CH'da hafif düzeyde kadın baskınlığı mevcuttur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ÜK ve CH için erkek/kadın oranı 1.3/1.0 olarak rapor edilmiştir (9). İBH tanısı sıklıkla geç adölesan ve erken erişkinlik döneminde konulur. Yaşlara göre İBH görülme sıklığı şu şekildedir: 15-30 yaşları arasında zirve yapar; 50-70 yaşlarında küçük bir ikinci zirve görülür (10). Bazı ırklar ve etnik kökenler İBH'na daha yatkın olup beyaz ırkta ve Askenazik yahudilerde daha sık görülmektedir (10). İBH insidansı coğrafik bölgelere göre de değişmektedir. Avrupa'da İskandinav ülkelerinde sık, Akdeniz bölgesinde ise daha seyrek olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür.

2.3. Etyoloji:

İBH etyopatogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Güncel olan ve kabul gören düşünce şudur: İBH, genetik olarak duyarlı kişilerde çevresel faktörler ve bozulmuş immun yanıtı bağlı olarak gelişir, ortaya çıkan kronik inflamasyon doku hasarına yol açarak klinik bulguları oluşturur (11). Etyopatogeneizde rolü olan faktörler çevresel, genetik ve immünolojik gruplarda incelenebilir.

2.3.1. Çevresel faktörler:

Çevresel faktörlerden en çok oral kontraseptifler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), meslek, diyet, prenatal olaylar, anne sütü ile yeterince beslenememe, hijyen,

çocukluk çağı enfeksiyonları, bakteriyel, viral ya da paraziter enfeksiyonlar, psikolojik faktörler ve diğer çevresel faktörler suçlanmıştır (11).

Sigara: ÜK ve CH üzerinde farklı etkileri vardır (12). Sigara, CH riskini arttırmaktadır. Daha önceden sigara içmiş olanların, hiç içmeyenlere göre daha fazla CH'na yakalanma riskleri vardır (HR=1.4-1.9) (12). Tam tersine, ÜK'de yapılan çalışmalar sigara içmenin risk faktörü olmadığını ve hastalığın gelişmesine karşı koruyucu olabileceğini göstermektedir (13). Sigara içenlerde CH nüks riski, içmeyenlere oranla en az iki kat daha fazladır (32).

Enfeksiyöz ajanlar: Bazı ajanların İBH'nın etyolojisinde rol oynadığı öne sürülmüştür. Bakteriler doğrudan etkili olabileceği gibi salgıladıkları toksik faktörler, enzimler veya sitokinler aracılığıyla da etki edebilirler. Kızamık virüsü başta olmak üzere bazı virüsler, E. histolytica, Mycobacteriumlar, E. coli suşları, Yersinia, Campylobacter, Salmonella ve Shigellanın İBH etyolojisinde rol alabileceği düşünülmektedir (14,15).

2.3.2. Genetik faktörler:

İBH hastalarının yaklaşık olarak %10-25'inin birinci derece akrabalarında CH veya ÜK vardır (16). CH'da kromozom 16'da, her iki hastalık için kromozom 3, 6, 7 ve 12'de hastalığa yatkınlık lokusu bulunmaktadır, bazı hastalarda HLA ve sitokin genlerinde (TNFalfa) polimorfizm saptanmıştır. HLA-DRB1/dQw5 CH'na, HLA-DR2 ise ÜK'e yatkınlıkta önemlidir.

2.3.3. İmmünolojik faktörler:

İntestinal lümendeki sayısız mikroorganizmanın sorumlu olduğu saldırılar, immün sistem tarafından karşılanır ve bertaraf edildikten sonra ortaya konulan immün yanıt kontrol altında tutulur (intestinal tolerans). Bu kontrol sisteminin herhangi bir yerinde meydana gelen düzensizlik, kontrolsüz immün yanıtı açabilir. Genetik yatkınlıkla beraber, lamina propriyadaki aktive olmuş CD4 T-hücrelerinin, inflamatuvar sitokinleri salgılamasıyla intestinal inflamasyon oluşmaya başlar. İnterleükin-1 medyatörlerin zincirleme döngüsü inflamatuvar yanıtı devam ettirir ve progresif olarak genişletir. İBH'da proinflamatuvar ve antiinflamatuvar medyatörler arasında dengesizlik olduğu gösterilmiştir. (17). Bu zincirleme döngünün her adımı tedavi için bir hedefdir.

2.4. Patogenez:

İBH'da hastalık mekanizmasını tetikleyen olaylar çok değişkendir ve nonspesifiktir. Luminal toksinler ve enfeksiyöz ajanlar genetik olarak hassas bir kişide mukozal bariyeri geçerek inflamasyonu başlatırlar. İBH'da tesbit edilen inflamatuvar mediatörler, bu hastalıkların patolojik ve klinik özelliklerinde önemli rol oynamaktadır. Makrofajlar tarafından çeşitli antijenik uyarılara yanıt olarak üretilen sitokinler, farklı reseptörlerine bağlanarak otokrin, parakrin ve endokrin etkiler oluştururlar. Sitokinler, lenfositleri çeşitli T hücrelerine farklılaştırır. Tip 1 T-helper hücreler (Th-1) esas olarak CH ile Tip-2 T-helper hücreler (Th-2) ise esas olarak ÜK ile ilişkilidir.

İBH'da barsak epitel hücresi antijen sunan hücre olarak görev yaparak T hücre aktivasyonuna yol açabilir. Aktive olmuş fagositik hücreler, kompleman hücreleri ve lenfositler hücre nekrozuna yol açar, matriks proteini hasar görür ve ödem meydana gelir. INF-gamma, villöz atrofi ve kript hiperplazisine yol açar. LTB4, trombosit aktive edici faktör ve bakteriyel ürünlerin uyarısı ile makrofaj ve nötrofil kaynaklı reaktif oksijen metabolitleri, protein, karbonhidrat, hyalüronik asit ve müsini parçalar ve lipid peroksidasyonu yapar.

Reaktif oksijen metabolitlerinin damar duvarına direkt toksik etkisi olduğu bilinmektedir. Buna ek olarak makrofaj ve nötrofillerde yapılan Nitrik oksid (NO) de doku hasarı yapar. Prostaglandinler, prostasiklinler, IL-1, tümör nekrosis faktor alfa (TNF-alfa), INF-gamma ve bakteri lipopolisakkaritleri NO'ı indükler, indüklenen NO ise mitokondri fonksiyonlarını durdurur ve DNA sentezini inhibe eder. Bu arada sitokinler ve değiştirici büyüme faktörleri, mezenkim hücre proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırır. Böylece fibrozis gelişir. İBH'da enterik inflamasyon ve toksinlerin etkisi ile nonspesifik intestinal inflamasyon oluşur. Mukozal permeabilite artışı ile toksik bakteriyel ürünler emilir, bunun sonucunda da lokal doku hasarı başlar. Genellikle bu durumda gelişen hasar genetik yatkınlığı olmayan kişilerde inflamatuvar yanıtla önlenir ve mukozal hasar düzeltilir. Ancak genetik yatkınlığı olanlarda bu onarım gerçekleşemez ve inflamatuvar yanıt kontrol altına alınamaz ve immün sistem aktivasyonu devam eder. Böylece mukozadaki hasara sebep olan olaylar süreklilik kazanır, kronik inflamasyon sonucu doku hasarı ve fibrozis gelişir (18).

2.5. Ülseratif Kolit:

ÜK'de inflamasyon rektumda başlar ve proksimaldeki kolon segmentlerini hatta tüm kolonu tutabilir. Kesintisiz, değişken şiddette mukozal inflamasyonla giden, relapslar ve arada remisyonlarla seyredabilen kronik bir hastalıktır. Histopatolojik olarak aktif ÜK kript abseleri

ile belirgindir. Kronik dönemde, lümen içine taşan, mukoza rejenerasyonu ve proliferasyonundan oluşan psödopolip olarak adlandırılan yapılar görülmektedir. Psödopolipler ÜK'in lokal komplikasyonlarıdır ve rektumdan proksimale doğru sayıları artar. Ayrıca kronik hastalıkta kolonun normal haustraları silinerek baryumlu grafilerde gözlenen 'kurşun boru manzarası' oluşabilir. Uzun süren hastalıkta kolon mukozasında ortaya çıkabilecek displastik değişiklikler kolon kanserine ilerleyebilir.

Ülseratif kolit üç klinik tipte seyredebilir; 1) Kronik intermittan tip: Remisyon ve alevlenmelerle seyreder. 2) Kronik devamlı tip: Devamlı hafif aktivasyon bulgularıyla seyreder. 3) Akut fulminan tip: Şiddetli tek bir atak ile karakterizedir.

Hastalık 3. ve 4. on yılda en sık görülür ancak 6. ve 7. on yılda ikinci bir pik yapar. Geç başlangıçlı ÜK'de başlangıçtaki atağın daha ağır seyredip toksik megakolona ilerleyebileceği öne sürülmüştür (19).

2.5.1. Klinik belirleyiciler:

ÜK'de kliniği belirleyen en önemli parametre, kolonik tutulumun şiddeti ve uzunluğudur (20). Genellikle yakınmaların şiddeti, kolonoskopik bulguların şiddeti ile orantılı olmakla birlikte; yakınması olmayan hastaların kolonoskopisinde de aktif hastalık olabilir. Hastalık distal 10-20 cm'ye sınırlı ise ülseratif proktit, splenik fleksuraya kadar tutulum sözkonusu ise sol taraf koliti, splenik fleksurayı aşmış ve transvers koliti tutmuş ise yaygın kolit ve hepatic fleksuranın proksimaline geçmiş veya tüm kolonu tutmuşsa pankolit olarak tanımlanır.

Kolonoskopide ÜK'in karakteristik bulgusu kesintisiz ve yüzeysel mukozal inflamasyonun görülmesidir. Kolonoskopik tutulumun şiddetinin belirlenmesinde Rachmilevitz Endoskopik Aktivite İndeksi kullanılabilir (Tablo 1). Maksimum 12 puan üzerinden yapılan değerlendirmede toplam skor 4'ün altında ise kolonoskopik olarak remisyondan, 4 veya üzerinde ise aktif ÜK hastalığından bahsedilir (21).

2.5.2. Yakınmalar:

ÜK'de öncelikli semptom rektal kanama ile birlikte kanlı ve mukuslu diyaredir. Kanamanın özelliği hastalığın tutulum yerine göre değişebilir. Aktif ÜK daima dışkıda gözle görünür kanla birlikte dir. Kronik ishal siktir. Dışkılama sayısındaki artış, dışkı volümündeki artışın yanı sıra rektal kompliyansa bozulma ve rektal irritasyonla da ilişkilidir (23). Gece ishali siktir, bu durum fonksiyonel kolon hastalıklarından ayrımda önemlidir. Tam boşalamama hissi, acil dışkılama ihtiyacı ve dışkı kaçırma da görülebilir. İshal bol

miktardadır ve mukus, iltihap ve kan içerir. Proktitli veya proktosigmoiditli hastaların %30'u ishal yerine kabızlıktan, katı ve zor dışkılamadan şikayet edebilirler (22).

Aktif hastalık varlığında karın ağrısı olabilir. ÜK'de inflamasyonun yüzeysel ve genellikle mukozaya sınırlı olması nedeniyle ciddi karın ağrısı beklenmez. Orta veya şiddetli hastalık durumunda sistemik semptomlar olabilir.

Tablo 1. Rachmilevitz Endoskopik Aktivite İndeksi.

Granülasyon	Yok	0
	Var	2
Vasküler görünüm	Normal	0
	Azalmış	1
	Kaybomuş	2
Frajilite	Yok	0
	Dokunma ile kanama	2
	Spontan kanama	4
Mukozalhasar (mukus,fibrin,eksuda,erozyon,ülser)	Yok	0
	Hafif	2
	Belirgin	4

2.5.3. Hastalığın şiddeti:

Hastalığın şiddeti kolonoskopik bulgunun yanında hastalığın seyri, hastanın uyumu ve tedaviye alınan yanıt, yandaş hastalıklar gibi özelliklerden de etkilenir.

ÜK'de hastalık şiddetinin belirlenmesinde birçok skorlama sistemi mevcuttur. Mayo skorlama sistemi ise karmaşıktır ancak mevcut klinik tabloyu ve kolonoskopik bulguları da değerlendirmeye dahil etmektedir (Tablo 2).

2.5.4. Doğal seyir ve prognoz:

Ülseratif kolit, hastaların %80'inde aralıklı alevlenmeler ve değişken süreli remisyonlarla gider. Relapsların ortaya çıkış süresi hastadan hastaya değişebilir (24). Kliniğe ilk başvuruda hastaların %50'sinden fazlasında hafif, %6-19'unda şiddetli hastalık vardır (25). Hastaların %67'sinde hastalık tanısı konduktan sonra 10 yıl içinde en azından bir relaps olur (26). Relaps riski ilk tanı yaşıyla ilişkilidir (27).

Hastalığın seyri boyunca hastaların %20-30'unun akut komplikasyonlar ya da tedaviye direnç nedeniyle kolektomiye ihtiyacı olmaktadır. Kolektomi olma ihtimali ve zamanı hastalığın tanı anındaki yayılımı ve ciddiyetiyle ilişkilidir (26,28). Bugünkü güncel tedavi yaklaşımlarıyla ÜK'de mortalitenin, genel popülasyonla karşılaştırıldığında hafifçe artmış olduğu düşünülmektedir (29).

Tablo 2. Hastalık aktivitesi için Mayo Skorlama Sistemi.

Dışkı paterni	Hastanın normal sayıda günlük dışkılması	0
	Normalden 1-2 fazla	1
	Normalden 3-4 fazla	2
	Normalden > 4 fazla	3
Günlük en belirgin rektal kanama	Yok	0
	Yarisından az seferde görülen kan izleri	1
	Çoğu seferde görülen kanama	2
	Bütünüyle kan gelmesi	3
Endoskopi bulguları	Normal veya inaktif kolit	0
	Hafif kolit: Hafif frajilite, eritem, vaskülaritede azalma	1
	Orta kolit: Frajilite, belirgin eritem, vaskülarite kaybolmuş, erozyonlar mevcut	2
	Ağır kolit: Ülserasyon ve kendiliğinden kanamalar	3
Doktorun değerlendirmesi	Normal	0
	Hafif kolit	1
	Orta kolit	2
	Ağır kolit	3
	Toplam puan	12

2.6. Chron Hastalığı:

Chron hastalığında orofarinksten anüse kadar tüm gastrointestinal sistem tutulabilir. Transmural tutulum karakteristiktir. Farklı segmentlerdeki lezyonlar arasında sağlam mukozal alanların varlığı ile karakterize yamalı tutulum görülür. CH hastalık davranışına göre üç gruba ayrılabilir; inflamatuvar, fistülizan (penetran) ya da fibrostenotik (daraltıcı) olarak. Hastalık seyrinde striktür, apse veya fistül gibi komplikasyonlar gelişebilir.

Hastalık her yaşta ortaya çıkabilirse de genelde 16-30 yaş arasında görülür (30). Kadınlarda CH biraz daha fazladır (31). Klinik pratikte hastalık aktivitesi hafif, orta ve ağır aktiviteli olarak sınıflandırılır (Tablo 3). Klinik çalışmalarda standardizasyon sağlanması açısından değişik aktivite kriterleri kullanılır. Bunlardan CDAI (Chron Disease Activity Index), 1976 yılında WR Best ve ekibi tarafından geliştirilmiştir (Tablo 4). Takipler esnasında CDAI değerinde 70 puandan fazla düşüş olması tedaviye yanıt kriteri olarak kabul edilmiştir (33,34). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda 100 puan ve üstü düşüşün daha anlamlı olduğu bildirilmiştir (35).

Tablo 3. Chron hastalığında klinik aktivite değerlendirilmesi.

Hafif aktivite (CDAI:150-220)	Orta aktivite (CDAI:220-450)	Ağır aktivite (CDAI>450)
Oral alım iyi	Birinci basamak tedaviye cevap yok	Yoğun tedaviye rağmen cevap yok
Dehidratasyon yok	Ateş> 38°C	Ateş var
Toksik bulgular yok	Kilo kaybı >%10	Kusma var
Karında hassasiyet yok	Karında ağrı ve hassasiyet var	Kaşeksi (VKİ<18 kg/m ²) var
Ağrılı kitle yok	Belirgin anemi var	Obstruksiyon bulgusu var
Obstruksiyon bulgusu yok	Aralıklı bulantı kusma var	Peritoneal irritasyon bulgusu var
Ateş yok	Obstruksiyon-apse bulgusu var	Apse formasyonu var
CRP genelde normalin üstünde	CRP genelde normalin üstünde	CRP genelde yüksek

Üst gastrointestinal tutulumlu CH oldukça az görülür. Gastroduodenal CH, tüm CH hastalarının yaklaşık %0.5-4'ünde görülür ve genellikle gastroduodenal bölgenin distal kısmında tutulum söz konusu olup (36), karın ağrısı ve demir eksikliği anemisi sık görülür. İzole jejunal CH nadirdir ve jejunal tutulum varsa distal ince barsak tutulumu da vardır. İzole kolonik CH, tüm hastaların %25'inde görülür; bu hastalarda ishal, hematokezya ve karın ağrısı tipik semptomlardır.

Chron hastalarının %30'unda perianal hastalık gelişir ve perianal bölgede fistül, apse, fissür ve skin tag oluşabilir. Crohn hastalarının %20-40'ında fistülizan/penetran hastalık vardır. CH'nda anatomik lokalizasyon zaman içinde değişiklik göstermezken hastalığın fenotipi değişim gösterebilir. En sık görülen, inflamatuvar formdan stenotik ya da fistülizan forma dönüşümdür (37).

Tablo 4. Crohn hastalığı aktivite indeksi (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 belirtisi veya semptomlarından herhangi birisinin varlığı: a-Eklemler problemleri (Artrit veya artralji) b-Göz problemleri (İris veya üveitis iltihaplanması) 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 üstünde artmış olması	Hiçbiri yoksa 0 puan Herbir var olan şık için 20 puan
Son bir haftadır ishal için lomotil veya benzeri ishal kesici ilaç kullanımı	Hayır ise 0 puan Evet ise 30 puan
Batında (karın bölgesi) anormal kütle varlığı (0=yok; 4=şüpheli; 10=var)	Yok ise 0 puan, şüpheli ise 4 puan, var ise 10 puan
Eğer bir hafta içerisinde kan hemogram testi yapıldı ve Hematokrit değeri (Htc): Normal ortalamalar: Erkek için Htc= 47 Kadın için HTC=42	(Normal ortalama Htc değeri – Şuanda ölçülen Htc değeri) x 6
100 x [sağlıklı bir insanın kilosu – hasta kilosu] / sağlıklı bir insanın kilosu]	

2.6.1. CH'da sık görülen semptomlar:

Tanı konulmadan önceki süreçte hastaların %70'inde karın ağrısı görülür. Tutulum yerine bağlı olmadan kramp tarzındaki karın ağrısı, CH'nın yaygın bir belirtisidir. İshal, CH seyirinde sık görülür. CH'da gaitada gizli kan pozitifliği görülebilir ancak ÜK'e göre belirgin kanlı dışkılama daha nadirdir.

Transmural barsak inflamasyonu sinüs traktlara neden olur ve serozaya penetre olmuş sinüs traktları da fistül oluşumunu sağlar. Chron hastalarını kapsayan toplum tabanlı bir çalışmada, 10 ve 20 yılda kümülatif fistül gelişme riski sırasıyla %33 ve %50 olarak bulunmuştur (38). Bazen de sinüs traktlarında abse olabilir. Bu durumda hastada ateş, karın ağrısı, batında hassasiyet ile karakterize akut peritonit kliniği olabilir.

Perianal hastalık ile ilişkili semptom ve bulgular, CH hastalarında 1/3 oranında görülür ve baskın klinik tabloyu oluşturur. Perianal ağrı, anal fissür, perirektal apse, büyük ve bazen akıntılı skin tag ve anorektal fistül görülebilir.

Diğer gastrointestinal sistem bölümlerinin tutulumu nadirdir ve klinik tablo değişir. Ciddi oral CH durumunda aftöz ülserler, ağız ve diş etlerinde ağrı görülebilir. Özefajiyal tutulumda odinofaji veya disfaji olabilir. Safrayı daha litojenik hale sokan safra asitlerinin azalmasına bağlı olarak safra taşları olabilir. Ayrıca bilirubin metabolizmasındaki anormallikler de pigment taşlarının oluşumuna neden olabilir (39).

2.6.2. Doğal seyir :

Tanı anında hastaların 1/3'ünde ileit, kolit ya da ileokolit durumu vardır. CH' da anatomik lokalizasyon zaman içinde değişiklik göstermezken, hastalığın fenotipi değişim gösterebilir. Tanıdan sonraki birinci yılda hastaların %10-30'unda aktivasyon belirgin, %15-20'sinde ise hafif derecededir. Hastaların %55-60'ı remisyondadır. Hastaların %15-20'sinde kronik aktif hastalık, %65-75'inde kronik intermitan seyir, %10-15'inde uzun süreli remisyona görülür (40).

Tanı sonrasındaki 10 yıl içinde hastaların yaklaşık yarısında cerrahi gerekli olur. Opere olan hastaların %44-55'inde 10 yıl içinde hastalık tekrarlar.

CH ve ÜK olan hastalarda kolon ve karaciğer kanseri gelişme riski birbirine yakındır. CH seyirinde ortaya çıkan ince barsak kanseri için predispozan faktörler; kronik aktif seyir, fistül gelişimi, striktür gelişimi ve hastalığın 30 yaş öncesinde başlamış olmasıdır.

Amerikan Gastroenteroloji Koleji (ACG) tarafından değerlendirilen CH seyri şu şekildedir: (41):

1. Bir yıl boyunca remisyonda olan hastalar, %80 olasılıkla sonraki yıllarda da remisyonda kalır.
2. Geçen yıl içinde aktif hastalığı olanlar; %70 olasılıkla sonraki yıl içinde de aktif hastalık seyri gösterir ve takip eden üç yıl içinde %50 olasılıkla remisyonda seyreder.
3. Genellikle, hastaların %13'ü nüksüz seyir gösterir, %20'si yıllık nükslerle seyreder ve %67'si ilk teşhisten sonraki 8 yılı bir yıl nüks, bir yıl remisyona geçirirler.

4. Hastaların %5'inden azında sürekli aktif hastalık vardır.
5. Perianal fistüllerin cerrahi veya tıbbi tedaviden sonra nüks riski %59-82 gibi yüksektir.

2.7. Laboratuvar bulguları:

İBH'da laboratuvar bulguları, non-invaziv bir yolla hastalığın tanımlanması, hastalık aktivite derecesinin belirlenmesi, hastalığın seyrinin ve tedaviye yanıtın takibinde yardımcı olmaktadır. Bu laboratuvar belirteçleri; akut faz proteinleri, fekal ve serolojik belirteçlerdir.

2.7.1. Akut faz reaktanları:

C-Reaktif Protein (CRP): C-reaktif protein inflamasyon durumlarında artan bir akut faz reaktandır. CRP sentezi esas olarak IL-6 düzeyleri, daha az olarak da IL-1 beta ve TNF-alfa düzeylerine göre hepatositlerde olur. Yarılanma süresi kısadır. CRP düzeyi inflamasyonun derecesini tam olarak göstermeyebileceğinden, tek başına değerlendirilmemelidir (42).

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH): İBH'da akut faz cevabının plazma proteinlerinde oluşturduğu değişimin hızlı ancak kabataslak bir ölçümünü sağlar.

Sitokinler: Sitokinler, inflamatuvar süreçte aktive olmuş hücreler tarafından üretilen ve hücreler arasında sinyalizasyonu sağlayan polipeptidlerdir. İnflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiş olan sitokinler; IL-6, IL-1beta, TNF-alfa, interferon gama, TGF-beta, IL-8 ve IL-10'dur (43).

Fekal Kalprotektin: İBH'da en sık kullanılan fekal proteindir. Sağlıklı bireylerde normal düzeyi <2 mg/l olarak kabul edilir (44).

Fekal S100A12: Önceden Calgranulin C ya da EN-RAGE olarak bilinen, kalsiyum bağlayan bir proteindir.

2.7.2. Serolojik belirteçler:

ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies), Anti-OMPC (Antibody to Outer Membrane Protein), Anti-I2 (Antibodies to P.flourences-associated sequence I-2), ASCA (Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies). ANCA Ülseratif kolit hastalarında %20-85 pozitif saptanırken, Crohn hastalarında bu oran %2-28'dir (46). Anti- OMPC ise CH hastalarının %55'inde bulunur (47). ASCA CH hastalarının %39-69'unda, ÜK hastalarının ise %5-15'inde görülür (48).

2.8. Endoskopik bulgular :

ÜK'de, endoskopide eritem, ödem, mukozada granülarite, ince damarsal yapının kaybı, ülserler, fragilite, haustrasyon kaybı, psödopolipler görülebilir. Psödopoliplerin malign potansiyeli yoktur ancak kanseri maskeleyebilirler, bu nedenle gerektiğinde biyopsi ile değerlendirilmelidirler.

CH'da ise endoskopik olarak birden çok, küçük aftöz ülserler görülür, hastalığın en erken bulgusudur. Başlangıçtaki küçük ülserler birleşip derin ülserlere yol açarlar. Barsak eksenine paralel ve dik yerleşen ülserler, normal mukoza adacıklarını sararak kaldırım taşı görünümüne neden olurlar. Rektum tutulumu CH'nda şart değildir. Terminal ileumun izole tutulumu CH tanısını düşündürür.

2.9. Tanı ve ayırıcı tanı :

İyi bir anamnez alınıp, fizik muayene yapıldıktan sonra, İBH tanısı için en değerli tanı aracı kolonoskopi ve alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesidir.

İBH'nın ayırıcı tanısında öncelikli olarak enfeksiyöz ajanlar düşünülmelidir. Shigella, Yersinia, Campylobacter, amip ve Esherichia coli O157:H7 ile gelişen infeksiyonlarda kanlı diyare ile kramplar olur ve ÜK ile benzer endoskopik bulgular vardır. İBH'ndaki diyare ise tipik olarak daha uzun sürelidir ve bu özelliği ile diğer enfeksiyöz tablolardan ayrılır.

Ayırıcı tanıda ayrıca; antibiyotiğe bağlı kolit, İrritabl barsak sendromu, AIDS, Çölyak, fonksiyonel diyare, Behçet hastalığı, adenokarsinom, lenfoma gibi kolonik maligniteler, C1q esteraz eksikliği, herediter anjioödem, Laktoz intoleransı ve mikroskopik kolit, intestinal tüberküloz, arteriovenöz malformasyon, NSAİİ'lara bağlı enteropati, radyasyon koliti, iskemik kolit, vaskülitler, eosinofilik kolit, kollajenöz ve lenfositik kolit, diversiyon koliti ve soliter rektal ülser sendromu (SRÜS) göz önünde bulundurulmalıdır.

2.10. Ekstraintestinal bulgular:

İBH olanların %20-40'ında en azından bir ekstraintestinal manifestasyon bulunduğu görülmüştür (1). İBH'nın barsak dışı tutulumlardaki patogenezi tam aydınlatılamamıştır. Birçoğunun hastalık aktivitesiyle olan ilişkisi göz önüne alındığında; patogenezlerinde aktif hastalık sırasında artmış barsak geçirgenliğinin, immün sisteme luminal antijen sunumuna yol açmasının en önemli faktör olduğuna inanılmaktadır. Zaten mevcut olan immün aktivasyon, vücudun herhangi bir bölgesinde inflamatuvar cevap olarak belirebilir.

Genetik polimorfizm, CH ve ÜK'in oluşması için hassasiyet yaratmakla birlikte ekstraintestinal özellikleri de içerecek tarzda hastalığın fenotipini belirlemektedir. Örneğin

NOD2/CARD 15 gen polimorfizmlerinin, ailesel CH ve bazı Chron fenotipleri ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir, aynı zamanda CH'da sakroileitin bulunmasıyla da direkt ilişkisi olduğu gösterilmiştir (49).

EİM'lerin İBH başlangıcı ile ilişkisi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Primer sklerozan kolanjit (PSK) için kısıtlı bilgiler vardır. Cilt, göz ve eklemlerin tutulumu sıklıkla hastalığın aktivitesine paralel seyrederken, hepatobiliyer veya pulmoner sistemi tutan manifestasyonlar, intestinal inflamasyonun durumu ne olursa olsun hastalık aktivitesinden bağımsız bir klinik seyir gösterir.

Ülkemizde yapılan 661 ÜK ve 216 CH hastasının alındığı epidemiyolojik bir çalışmada, en sık barsak dışı tutulum artrit olarak bildirilmiştir, diğer manifestasyonlar Tablo 5'de gösterilmiştir (154).

Tablo 5. Ekstaintestinal manifestasyonların sıklığı.

Özellik	ÜK n (%)	CH n (%)
Eritema nodosum	13 (%2)	13 (%6)
Üveit	6 (% 0.9)	2 (% 0.9)
Episklerit	1 (% 0.15)	1 (% 0.46)
Ankilozan spondilit	6 (% 0.9)	3 (% 1.38)
Artrit	37 (% 5.6)	24 (% 11.1)
Sakroileit	4 (% 0.6)	5 (% 2.3)
Pyoderma gangrenosum	4 (% 0.6)	1 (% 0.46)
Aftöz stomatit	14 (% 2.1)	13 (%6)
Kolesistolithiasis	10 (% 1.5)	6 (% 2.7)
Tromboembolizm	5 (% 0.75)	0
Toplam barsak dışı tutulum	100 (% 15)	68 (% 31)

2.10.1. Kas-iskelet sistemi tutulumu : Kas-iskelet sistemi tutulumu, İBH hastalarının % 6-46'sında görülür ve hastalığın seyrinde en sık görülen EİM olarak kabul edilir (2). 3 tip kas iskelet sistemi tutulumu vardır; periferik ve aksiyal eklem tutulumu ve entezopati şeklindedir.

2.10.1.1. İBH ve eklem tutulumu: İnflamatuvar artrit kendisini lokalize ısı artımı ve şişme ile gösterir. Aksiyel iskelet (sakroiliyak eklem, omurga, kalça ve omuz eklemleri) ve/veya periferik eklemler etkilenebilir. Tendinit, entezopati gibi eklem çevresi tutulumları

yanında çomak parmak gelişimi, inflamasyona ikincil gelişen daktilit, periostit ve eklemler kemiğin granülatöz lezyonları oluşabilir. Periferik veya aksiyel tutulum, İBH tanısı öncesinde (genellikle 6 aydan kısa), tanıyla eş zamanlı ya da tanıdan yıllar sonra semptom vererek ortaya çıkabilir. Retrospektif bir Çin çalışmasında, CH olanların %3.2'sinin ve ÜK olanların ise %2.8'inin, ilk tanı konulduğunda artrit olduğu gösterilmiştir (50).

2.10.1.2. Artropati:

Aksiyel ve periferik artropatiler, seronegatif artropatilerin bir parçası olarak kabul edilmekte ve İBH hastalarının %30'unda görülmektedir (12). İBH'da üç tip artropati görülmektedir:

Tip 1 (Pausiartiküler tip): Beşten az eklemi etkileyip genelde on haftadan kısa sürede kendini sınırlar, sönme ve relaps dönemleri İBH ile eş zamanlı seyreder, eritema nodosum (EN) ve üveit ile kuvvetli ilişkisi vardır (52). Tip 1 periferik artropati vakalarının %80'i hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir. Tip 1 genelde diz gibi büyük eklemleri tutar, asimetriktir.

Tip 2: Beş ve beşten daha fazla eklemi etkileyen genelde kronik seyirli olup, üveitle yakından ilişkisi olan periferik artrit formudur, süreç İBH hastalık şiddetinden bağımsızdır. Tip 2 metakarpofalangial eklem gibi küçük eklemleri tutar (52). Tip 2 periferik artropati kronik seyirlidir

Tip 3: (İBH ile ilişkili SpA) Sakroiliit ve spondilitte olduğu gibi aksiyel tutulum nedeniyle gelişen çeşitli semptomlar ile birliktelik gösterir. SpA sıklıkla periferik tutulumla beraberdir. Beraberinde daktilit, sinovit, plantar fasit, aşil tendiniti ve göğüs duvarında ağrı gibi entezopatiler vardır. Aksiyel artropati de AS hastalarında olduğu gibi İBH hastalık aktivitesi ile ilişkisizdir.

İBH ilişkili SpA, spontan ankilozan spondiliti taklit edebilir. Beraberinde periferik tutulum da olabilir. AS, İBH hastalarının %1-26'sında görülür ve sporadik AS'den; cinsiyet ilişkisinin olmaması (sporadik AS'de erkek cinsiyet baskınlığı var) ve HLA-B27 ile daha zayıf birlikteliğinin (sporadik AS'de %90, İBH ile ilişkili formunda %60) bulunması ile ayrılır. SpA, sıklıkla İBH semptomları ortaya çıkmadan yıllarca önce gelişir. AS, normal populasyona göre İBH olanlarda daha siktir. AS, CH'da %5-22 ve ÜK'de %2-6 oranında görülür (53). CH olanların, inflamatuvar karakterdeki sırt ağrısından bağımsız olarak %25-50' sinde izole radyografik sakroileit bulunur. Bu grup, Manyetik Rezonans (MR) incelemelerinde sakroileit bulgularına sahip olmalarına rağmen şikayeti bulunmayan hasta topluluğunu tarif etmektedir. İspanya'da yapılan 62 hastalık İBH hastasının alındığı bir çalışmada MR ile değerlendirilen asemptomatik sakroiliit oranı %24 ve bu hastalar içindeki

CH olanların yüzdesi 57 olarak bulunmuştur (54). Short T1 Inversion Recovery (STIR) tekniğiyle yapılan MR incelemesinde; düz grafipler ile tespit edilebilecek aşamadan çok daha önce, sakroiliak eklemde ya da vertebralardaki inflamasyonun erken bir göstergesi olan kemik iliği ödeminin ve kemikteki erozyonların saptanması mümkündür.

İdiopatik AS olanlarda, sıklıkla terminal ileumu tutan, ancak histolojik olarak İBH'na ilerlediği tartışmalı olan kronik mikroskopik kolit de olabilir. İzlanda'da yapılan bir çalışmada, her iki hastalığa sahip bireylerin, hastalığı olmayanlara göre, üçüncü dereceden akrabalarında İBH ve AS gelişme ihtimalinin arttığı gösterilmiştir, dolayısıyla bu durum iki hastalığın benzer ya da aynı genetik zeminde şekillenmiş iki farklı manifestasyon olduğunu düşündürür (55).

İBH ile ilişkili artrit için tanı koydurucu ya da aktivasyon gösteren güvenilir bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Tanısal değer taşımamakla birlikte, HLA-B27 pozitif olan İBH hastalarının AS gelişimi açısından risk altında olduğu, tersi olarak HLA-B27 negatif AS hastalarının ise İBH gelişimi açısından artmış riske sahip olduğu iddia edilmektedir (56).

Artrit tedavisinde, aktif İBH olmayan hastalarda NSAİİ'ler verilebilirken, aksi durumlar için tramadol ya da parasetamol tercih edilmektedir. Eğer birlikte periferik tipte artrit varsa sulfasalazin etkili olabilmektedir (51). İnfliksimumabın (İFX) 6 aylık tedavi sonrası hem aksiyel hem de periferik tip SpA'de anlamlı iyileşme yaptığı bildirilmiştir (57). Semptomatik iyileşme istirahat ve fizyoterapi ile elde edilebilmektedir. NSAİİ tedavisinin altta yatan İBH'nı şiddetlendirebileceği konusunda endişeler vardır ancak düşük dozda ve kısa süreli kullanımda risk düşüktür. Etorikoksib ve selokoksib gibi siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörlerinin kullanımı daha güvenilir olabilir. Sulfasalazinin büyük eklem artropatisi üzerinde yararlı etkisinin olduğu gösterilmiştir.

AS'de kortikosteroidlerin etkisi yetersizdir. Sulfasalazine, metotreksat ve azotiopurinin, aksiyel semptomların bulunduğu AS'de etkisiz olduğu ya da yalnızca hafif bir etki gösterdiği kabul edilmektedir. NSAİİ kullanımını tolere edemeyen veya bu ajanlara refrakter aktif AS bulunan hastalarda anti-TNF ajanların kullanımı önerilmektedir. İFX ve adalimumab uygulamalarının AS'deki etkinliği ve güvenilirliği günümüzde kanıtlanmıştır.

İBH seyri sırasında farklı tipte artropatiler gelişebilir. Sıklığı bilinmeyen osteoartrit ve gut anti-TNF tedavisine yanıt vermeyen artropatilerdir. RA ve psöriazis, İBH'da artmış sıklıkla rapor edilmişlerdir. Özellikle tek eklem tutulması durumunda septik artrit mutlaka ekarte edilmelidir (58).

Myopatiler İBH'nın seyrek görülen barsak dışı manifestasyonlarıdır. Tedavide kullanılan ilaçlara bağlı (steroidler, 5-ASA, azatiopurin (AZT)), birlikte bulunan otoimmün

kökenli hastalığa bağlı olabilir ya da hastalıkla ilişkili myozit şeklinde olabilir. İBH ile birlikte polimyozit ve dermatomyozit vaka sunumları şeklindedir. Bu durum ağır dereceli displazi veya karsinom gelişme riskinde artışla birlikte olabilir.

Gastroknemius-myalji sendromu seyrek görülen bir EİM'dur. Baldırda ağrı ile kendini gösteren, sistemik myozit olmaksızın kas biyopsisinde nonspesifik myozit, granülamatöz myozit veya vaskülit görülmesiyle kendini gösteren bir durumdur, steroid tedavisine hızlı yanıt verir (59).

2.11 Entezopati ve eklem ultrasonu:

Entezis, tendon, ligaman, eklem kapsülü ya da fasyanın kemiğe tutunduğu bölgeye denir. Bu terim ilk kez La Cava tarafından tanımlanmıştır (93). Takip eden bazı araştırmacılar entezis tanımını daha da genişleterek, subkondral kırık dokunun kemiğe tutunma bölgesini ve periosteal fibrokartilaj dokuyu da entezis tanımı içine katmışlardır (94). European League against Rheumatism Workshop ise entezisin tüm patolojileri için (metabolik, inflamatuvar ve travmatik değişiklikler) entezopati teriminin kullanılmasını, sadece inflamatuvar değişiklikler baskın olduğunda entezit teriminin kullanılması gerektiğini ileri sürmüştür (95). Entezit ya da genişletilmiş adıyla entezopati tendon yapışma yerinde kalınlaşma ya da tendon içinde bölgesel değişiklikler ve tendon yapışma bölgesinde kalsifik depolar ya da periosteal değişiklikler olarak tanımlanabilir (90).

Entezislerin çoğu fibrokartilajenözdür (aşıl tendonu, plantar faysa vb.). Bunlar daha çok artrit ilişkili entezopatilerde tutulmaktadır. Fibröz entezisler daha azdır (deltoidin humerus distaline insersiyonu) ve metabolik ve dejeneratif durumlarda tutulurlar.

Entezal tutulumun erken saptanması, fonksiyon kaybını önlemek için önemlidir çünkü ilk baştaki akut ödem, inflamatuvar tutulum ve fibrökartilajenöz mikrolezyonlar kronik dönemde endokondral kemikleşmeye ve kemik erozyonlarına sebep olabilirler (98).

Entezit genelde SpA'lerin tanı konulmayan, atlanan bulgularındandır (96). Bu nedenle entezitin net tanısı için yeni görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmuştur. Konvansiyonel radyografi kemik erozyonlarını gösterebilmektedir ancak yumuşak doku hakkında özellikle hastalığın erken döneminde çok az bilgi verir (88). MR yumuşak doku ve kemik iliği ödemi multiplanar yöntemle gösterir ancak maliyeti yüksektir (99). MR bir çok romatizmal hastalıkta kullanılmaktadır ancak entezit için MR'ın sensitivitesi düşüktür (100), çünkü entezitte fibröz kısımda değişiklikler olmaktadır, bu bölgelerde fibroblastlar sıkı bir şekilde çapraz bağlarla bağlıdır ve MR ile kolayca görülmezler. USG ile entezal kalınlaşma, entezofit,

bursit ve erozyonlar gösterilmektedir (3) ve PD ile tendon vaskülarizasyonu değerlendirilmektedir (4).

USG ile hastalıkların erken döneminde henüz direkt grafilerde saptanamayan sinovit, eklem içi sıvı artışı, kemik erozyonları ve kırıldak hasarının gösterilmesi ve tendonların dinamik olarak değerlendirilmesi mümkündür. İşlem sırasında radyasyon maruziyetine yol açmaması, bir çok planda görüntü elde edilebilmesi, kolaylıkla tekrarlanabilmesi, nispeten daha ucuz ve invazif olmayan bir yöntem olması USG'un önemini artıran başlıca avantajlarıdır. USG, PD inceleme ile birleştirildiğinde, hastalık aktivite ve progresyonunun değerlendirilmesinde oldukça faydalı bilgiler sunmakta ve tedavinin şekillendirilmesinde romatologlara yardımcı rol üstlenmektedir (115).

Glasgow enthesitis scoring system (GUESS), entezit için ilk ve en çok kullanılan skorlama sistemi olup; 2002'de Balint ve ark. (3) tarafından geliştirilmiştir. GUESS'de alt ekstremitedeki 5 entezal bölge değerlendiriliyordu ve sadece gri skala bulgularını içeriyordu. Ondan sonra da değişik skorlama sistemleri geliştirildi:

1) The D'Agostino scoring system: Gri skala ve PD'i birleştirdi (4).

2) The Spanish enthesitis index (SEI): Bu sistemde sadece gri skala kullanılıyordu (106) ve entezis, tendon ya da bursa tutulumu birbirinden ayrılmıyordu.

3) The Madrid sonographic enthesitis index (MASEI): Gri skala ve PD'i birleştiriyor ve bursayı içeriyordu (107).

GUESS ve PD'in birleştirilmesiyle, Hatemi ve ark. (108), FMF hastalarında entezal tutulumu araştırdı. GUESS'in entezopatili hastalarda, entezal bölgeleri göstermede bazı limitasyonları olduğu gösterildi. Daha önce Balint ve ark. (3) tarafından geliştirilmiş olan GUESS sistemi, ligaman ve tendonlardaki yapısal değişiklikleri içermiyordu .

USG'da elde edilen görüntülerin hangisinin ne şekilde patolojik kabul edileceğinin belirlenmesi ve bu konuda yorum farklılıklarının ortadan kaldırılması amacıyla Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (OMERACT) USG grubu tarafından incelenen yapılardaki patolojik özellikler de ayrıca tanımlanmıştır (117). OMERACT skorlama sistemi, entezis bölgesinin yapısal olarak da değerlendirilmesini içerir; fibriler paternin kaybı, hipoekoik görünüm, kalınlaşma gibi. Tüm bu ortak değerlendirme kılavuzlarının ortaya konulması hem USG'un tanı ve takipteki geçerliliğini arttırmayı hedeflemiş, hem de klinik çalışmalarda objektif bir gösterge olarak kullanılabilme fırsatını doğurmuştur.

Son çalışmalar gösteriyor ki entezopati SpA'nin majör bulgularından biridir (101), periferik entezit de bu tip hastalıklarda ilk lezyondur (89). Aşil tendonunun kalkaneal kemiğe

bağlanma yeri entezopatide en çok etkilenen doku denebilir ve 'premier entezis' olarak adlandırılabilir (102). Gri skala skor ve PD USG entezis tanısında genelde kullanılan görüntüleme yöntemleridir (103) ve USG'un güvenilirliği literatürde gösterilmiştir (104) Hastaların uygun şekilde değerlendirilmesinde ortak bir dilin oluşturulması ve farklı uygulamacılar tarafından tekrarlanabilirliğinin sağlanabilmesi amacı ile her bir eklem için uygun görüntüleme planları belirlenmiştir (116).

İlk geniş, SpA hastalarındaki entezal tutulumun USG ile çalışılması 1994'te Lethinen ve ark. (109) tarafından yapılmıştır . 2002'de Balint ve ark. (3), 2003'te D'Agostino ve ark.(4) USG çalışması yapmıştır. İlk iki yazar alt ekstremite entezitinde gri skala USG'unu tanımlamıştır, 3.yazar ise ilk kez PD'i entezis bölgesinde kullanmıştır ve PD yüksek oranda spesifik bulunmuştur (105).

Entezal dokuda, erken faz entezopatide sık görülen USG bulguları şunlardır (110):

- 1) Heterojen hipoekojenite,
- 2) Intratendinöz fokal değişiklikler,
- 3) Tendon kenarlarının bulanıklaşması,
- 4) Tendonun insersiyon bölgesinin kalınlaşması,
- 5) Peritendinöz ve perientezal efüzyon.

Normal tendon ve entezis bölgesinde, kan akımı USG ile genelde fark edilmez (111). Aşıl tendinopatisinde, vaskülarite genelde gri skalada anormalliğin olduğu bölgede, özellikle tendonun ortasında ve derin yüzeylerin kenarında görülür (112). Entezal erozyonlar, inflamatuvar entezopatinin en sık ve spesifik USG işaretidir, mekanik entezopatide ve normal enteziste görülmezler (113).

Klinik romatolojik pratikte, primer enteziti (SpA ilişkili), mekanik ve dismetabolik entezopatiden ya da diğer inflamatuvar hastalıkların (RA, bağ doku hastalıkları) seyrinde görülen entezopatiden ya da dejeneratif (osteoartrit) entezopatiden ayırmak zordur. Ancak SpA ilişkili entezitin en spesifik işaretleri; perientezal efüzyon, erozyon varlığı ve entezal ve perientezal dokunun neovaskülarizasyonudur.

İBH'na bağlı SpA hastalarında, USG ile entezis bölgelerinin değerlendirilmesi konusunda çok az çalışma vardır. Bandinelli ve ark. (114) yaptıkları çalışmada, 55 CH ve 26 ÜK hastasında alt ekstremite entezis bölgelerini GUESS skorlama sistemi kullanarak değerlendirmiştir.

2.12 Tedavi:

İnflamatuvar barsak hastalığının tedavisi düzenlenirken hastalığın ÜK ya da CH olması, hastalığın anatomik lokalizasyonu, süresi, aktivitesi, hastanın tolerabilitesi ve daha önce

uygulanan tedavilere verdiği yanıt, hastalığın davranış şekli göz önüne alınmalıdır. Hastalığın durumuna göre genellikle basamaklı tedavi uygulanmaktadır.

2.12.1. Ülseratif kolitte tedavi:

Ülseratif kolit tedavisi hastalığın yaygınlığı ve şiddetine göre yapılır.

2.12.1.1. Hafif ve orta aktiviteli distal ülseratif kolitte tedavi:

Hafif orta aktiviteli distal tutulumlu hastalar oral aminosalisilatlar, topikal mesalamin ve topikal steroidlerle tedavi edilebilirler. Topikal mesalamin preparatları, topikal steroidler ve oral aminosalisilatlara göre daha etkilidir ancak topikal ve oral aminosalisilatların kombine edilmesi daha uygun bir yaklaşımdır. Tüm bu tedavilere dirençli hastalarda oral steroid kullanılabilir. Steroidle remisyona sağlananlarda doz azaltılarak kesilir ve önceki tedavilerle veya gerekirse diğer immunsupresif ajanlarla remisyona sağlanabilir. Bu grupta İFX gibi anti TNF kullanımı ile ilgili yeterli deneyim yoktur.

Mesalamin suppozituarlar proktitli hastalarda remisyonda etkilidirler. Distal tutulumlu hastalarda ise remisyona sağlamak amacıyla suppozituar yerine enema formları kullanılır. Aslında, idamede de oral ve topikal formların birlikte kullanılması daha etkilidir. Topikal steroidler idamede tercih edilmezler. Eğer tüm bunlarla remisyona olmazsa tiopürinler kullanılabilir.

2.12.1.2. Hafif –orta aktiviteli yaygın ülseratif kolitte tedavi:

İnflamasyon splenik fleksuranın proksimaline kadar uzanıyorsa topikal tedaviler yetmez. Bu durumda oral tedaviler düşünülmelidir. Bununla birlikte rektumdaki inflamasyonun azaltılması için topikal tedavi de uygulanmalıdır. Hafif veya orta şiddette yaygın koliti olan hastalarda tedaviye oral 2-4 gr/gün 5-aminosalisilik asit (5-ASA) preparatları veya 4-6 gr/gün sulfasalazin ile başlanabilir. Bunlar %80 oranında klinik remisyona sağlayabilir. 3-4 hafta içinde bu tedaviye yanıt alınmazsa 40 mg/gün prednizon şeklinde oral kortikosteroid başlanmalıdır. Semptomlar kontrol altına alındıktan sonra, ciddi klinik düzelme sağlanınca (ortalama 4-6 hafta) doz azaltılır. Yan etkilerle birlikte kortikosteroid kullanımında temel sorun, bu ilaçlara karşı direnç gelişimi ve bağımlılıktır.

Steroid bağımlı veya steroide refrakter olan vakalarda remisyona sağlanabilmesi ve remisyona idamesi için tedaviye AZT (2.5 mg/kg/gün) veya 6-merkaptopurin (6-MP) (1.5mg/kg/gün) eklenmelidir (60). Steroid dirençli hastalarda immunmodulator ilaçlar, kalsinörin inhibitörleri, biyolojik ajanlar ve gerekirse de cerrahi tedavi düşünülmelidir.

Steroidde refrakter vakalarda, yeterince tiopurin aldığı halde steroidde bağımlı olan vakalarda veya tiopurin tedavisini tolere edemeyen vakalarda TNF- α blokleri olan İFX tedavisi düşünölmelidir.

TNF, İBH dahil pek çok hastalıkta önemli bir rol oynar. CH ve ÜK tanısı alan hastaların inflame barsaklarında yüksek TNF konsantrasyonu vardır. TNF alfaya karşı ilk geliştirilen antikor olan İFX özellikle romatolojik hastalıklar başta olmak üzere çeşitli hastalıklarda kullanılmaktadır. 1998'de Crohn hastalığında ve 2005'te ÜK tedavisinde Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır. Başağrısı, diyare, döküntü, ateş, öksürük gibi yan etkileri olabilir. Nadiren antinökleer antikor (ANA) oluşturarak reversible lupus benzeri sendrom yapabilir. Gebelik kategorisi C'dir.

İFX'in, steroid ve/veya immunmodölatörlere refrakter orta-ciddi ÜK hastalarında; klinik remisyon indüksiyonunu sağlamak, klinik yanıt ve mukozal iyileşmeyi hızlandırmak, kısa dönemde kolektomi ihtiyacını azaltmak için etkili olduğu gösterilmiştir (153). ACT-1 ve ACT-2 çalışmaları, ÜK'te İFX kullanımı ile ilgili en büyük 2 çalışmadır. Her birinde KS ve/veya 6-MP/AZT ile tedavi edilmiş veya 5-ASA, kortikosteroid (KS) ve immünsüpresiflere dirençli, aktif ÜK'li 364 hasta alınmıştır (62). ACT-1 ve ACT-2 çalışmalarının ortak sonuçları şöyledir; klinik remisyon ve endoskopik iyileşme İFX grubunda daha fazladır. İlk atak kontrol altına alındığında, relapsın engellenmesi için tedavinin sürdürölmesi gerekmektedir.

Oral 5 ASA preparatları etkili ilaçlar olup, steroidle remisyona girenlerde ilk olarak tercih edilmelidirler. Oral 5 ASA'nın yetersiz olduğu olgularda AZT ve 6-MP remisyonda kullanılır. Steroidler remisyonun idamesinde kullanılmamalıdır. İFX ile remisyona sokulan hastalarda remisyon başarılı bir şekilde devam ettirilebilir.

2.12.1.3. Şiddetli ülseratif kolitte tedavi:

Şiddetli ÜK, günde altıdan fazla kanlı ishal, ateş, taşikardi ve anemi gibi sistemik bulguların varlığında tanımlanır. Hayatı tehdit edebilen toksik megakolon ve perforasyon gelişme riski olduğundan dolayı, bu hastalar hastanede takip edilmelidir (60). Bu vakalarda intravenöz metilprednisolon (60 mg/gün) veya hidrokortizon (400 mg/gün) remisyon sağlamak için temel ilaçlardır (60). En yüksek dozdaki oral steroid ve 5-ASA tedavisine dirençli vakalarda İFX (5 mg/kg) kullanılabilir (60). Şiddetli ÜK'i olup, intravenöz steroid tedavisine gereksinim duyan vakaların %29'unda kolektomi ihtiyacı olabilir (63). Bu nedenle bu vakaların hastaneye yatışı sırasında kolorektal cerrahına konsültasyonu gerekmektedir. Bu nedenle üç günlük intravenöz steroid tedavisine rağmen genel durumu kötüleşen ya da hiçbir klinik iyileşme gözlenmeyen hastalarda kolektomi tartışılmalıdır (64).

Steroid tedavisinin kontrendike olduğu durumlarda sürekli intravenöz siklosporin (CsA) monoterapisi (4 mg/kg/gün) etkili alternatif tedavidir. Bununla remisyon sağlandıktan sonra kısa sürede AZT (2.5 mg/kg/gün) eklenmeli ve daha sonra intravenöz CsA'den oral takrolimus tedavisine geçilmeli ve daha sonra 3-6 ayda doz azaltılmalıdır. AZT ve 6-merkaptopurin'in etkisi 3 ay gecikebilir. CsA ve takrolimus'un idame tedavide yeri yoktur (65). Gerek toksik tablo içerisinde olmayan ve gerekse de intravenöz steroid tedavisine yanıtız hastalar İFX tedavisine akut dönemde iyi cevap verirler.

2.12.2.Crohn Hastalığında tedavi:

CH'nda tedavi hastalığın anatomik lokalizasyonuna, klinik prezentasyonuna ve şiddetine göre yapılmalıdır. Klinik prezentasyon şekli; inflamatuvar, fistülizan ve fibrostenotik tip olmak üzere üç tiptir. CH'nda; zaman içinde hastalığın gastrointestinal sistemdeki anatomik lokalizasyonu belirgin değişim göstermezken, hastalığın fenotibi değişebilir. Hastalık çoğunlukla inflamatuvar fenotiple başlar ve kontrol edilemeyen hastalarda, zamanla striktürlü (%27) veya penetran (%29) forma dönüşür. Bir kez cerrahi geçiren hastaların %30'unda 10 yıl içinde ikinci kez cerrahiye gerek duyulur (66).

İnflamatuvar tip hastalıkta antiinflamatuvar ilaçlar ve antibiyotikler, tek başına veya kombine olarak kullanılabilirler. Hastalığın anatomik lokalizasyonu gastrointestinal sistemin belli bölgelerinde etkili olabilen ilaçlar (mesalamin ve enterik kaplı budesonid) kullanılacağı zaman önemlidir. Sistemik kortikosteroidler, biyolojik ajanlar ve immunmodülatörler sistemik etki ettikleri için, bunlar kullanılırken hastalık tutulum yerinin önemi yoktur. Obstruksiyon ve fistül gibi komplikasyonlar olduğunda, tıbbi tedaviye yanıtızlıkta ve preneoplazik ve neoplazik lezyonların varlığında cerrahi tedavi yapılmalıdır. Antiinflamatuvar ilaçlardan oral 5-ASA preparatları, sulfasalazin ve olsalazin kullanılmaktadır. Tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda kısa süreli kortikosteroidler de tedaviye eklenebilir. Günümüzde yan etkileri daha az olan yeni steroidler kullanılmaktadır. Bunlardan en sık olarak ; flutikazon ve özellikle budesonid kullanılır.

5-ASA ve budesonide cevap vermeyen ve ayaktan takip edilen hafif orta şiddette hastalığı olanlar oral prednisolon ile tedavi edilmelidir (40 mg/gün, doz 1mg/kg/güne kadar arttırılabilir). Fulminan inflamatuvar CH'da remisyon indüksiyonu iv kortikosteroidlerle yapılmalıdır (1-1.5 mg/kg metilprednisolon).

Orta ve şiddetli derecede aktif CH'nda sistemik etkili oral kortikosteroidlerle (prednisolon 40-60 mg/gün) tedaviye başlanır ve tedavi semptomlar kayboluncaya ve hasta kilo almaya başlayıncaya kadar sürdürülmelidir. İnfeksiyon ve apse varsa antibiyotik de

verilmeli ve gerekirse cerrahi drenaj yapılmalıdır. Steroidlerle 8-16 haftada remisyon olur. Klinik cevap olduktan sonra doz azaltılır ve zamanla kesilir. Steroid tedavisi uygulanan hastaların 1/3'ünde steroide bağımlılık gelişir. Steroid tedavisi ile birlikte veya steroide yanıt alındığı görülünce, tedaviye bir immunmodülatör ilaç eklenmelidir.

Oral ve iv prednisolonla remisyona girmeyen hastalarda TNF alfa blokörleri kullanılır. Bu amaçla adalimumab (başlangıçta 160 mg, 2. haftada 80 mg, daha sonra 2 haftada bir 40 mg sc), İFX (0-2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg, daha sonra 8 haftada bir 5 mg/kg iv), ve certolizumab pegol (0-2 ve 4. haftada 400 mg, daha sonra 2 haftada bir 400 mg sc) kullanılabilir.

İnflamatuvar striktürü olan hastalarda intravenöz geniş spektrumlu antibiyotikler ve steroidler ile tedavi düşünülmelidir. Eğer 1 hafta içinde intravenöz steroid tedavisine cevap alınmazsa takrolimus, siklosporin veya Anti-TNF tedavisine geçilebilir (67).

Fistülizan tip hastalığın tedavisinde metronidazol, siprofloksasin gibi antibiyotikler, 6-merkaptopurin, azatioprin gibi immünmodülatörler ve Anti-TNF ajanlar kullanılabilir. Steroidlerin fistülleri iyileştirmede faydası olmadığı gösterilmiştir.

İdame tedavide immünmodülatör ilaçların kullanımı uzun dönemde fistülün iyileşmesine yardımcı olur. İntravenöz Anti-TNF ilaç kullanımı ile hastaların yaklaşık yarısında histolojik ve endoskopik olarak mukozal iyileşme sağlanarak fistülün kapandığı görülmüştür (68). Antibiyotikler, immünmodülatör ilaçlar ve Anti-TNF ilaçlar ile tedavide başarısızlık olması durumunda ise intravenöz CsA kullanılmalıdır. Ayrıca fistülizan tip CH'nda oral takrolimus tedavisi de etkili olabilir (68). İmmünmodülatör ilaçlar etkilerinin geç başlaması nedeniyle indüksiyon tedavisinde erken cevap alınması amacıyla tercih edilmezler. Ancak hastaların çoğunda idame tedavisi gerekeceğinden, etkilerinin geç başlaması nedeniyle indüksiyon tedavisi sırasında diğer ajanlarla birlikte başlanması önerilir.

Konvansiyonel oral steroid, AZT ve/veya anti-TNF ajan tedavisine rağmen semptomları devam eden, yüksek ateş, karında rebound, kusma, apse, subileus/ileus bulguları ve kaşeksisi olan hastaların hastaneye yatarak tedavi edilmeleri gerekmektedir. Apseler saptananlarda perkütan drenaj yapılmalıdır. Fibrostenotik tip hastalıkta ise genellikle mekanik tıkanıklık vardır, tedavisi genellikle cerrahidir.

CH'nda remisyon sağlandıktan sonra ikinci amaç bu remisyonun uzun süreli sürdürülmesidir. Sigara içilmesinin nüksleri arttırdığı gösterildiğinden dolayı eğer hasta sigara içiyorsa bırakması önerilir. Sulfasalazin ve mesalaminin idame tedavisinde yararları, ÜK'teki kadar belirgin değildir. CH'nda remisyonun idamesinde esas olarak AZT ve 6-merkaptopürin etkilidir. 6 aylık AZT tedavisine rağmen yeterli cevap alınamayan hastalarda tedaviye bir

TNF alfa blokeri eklenmelidir. Anti-TNF kullanımı, CH'nda idame tedaviyi de değiştirmiştir (67). İFX ile idame tedavi sırasında etkinlik azaldığında tedaviye cevapsızlık düşünülmeden önce başka bir TNF alfa blokerine geçilmesi fayda sağlayabilir.

2.13. D Vitamini:

Vit D klasik bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak görev yapar. Çünkü, Vit D güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretilmekte olan bir ön madde olup, karaciğer ve böbrekte iki defa transformasyona uğrayarak, biyolojik aktif haline gelir. Ayrıca Vit D'nin aktif şeklinin kimyasal yapısı steroid hormonları ile benzerdir. Vit D reseptörü (VDR)'nün bugün 30'dan fazla dokuda bulunduğu bilinmektedir. Endotel, düz kas, miyokard, beyin, prostat, meme, kolon hücreleri, immün hücreler vb. bunlar arasındadır (69).

Dolaşımdaki 1,25 Dihidroksi Vit D₃ (1,25(OH)₂D₃) hücre membranlarını ve sitoplazmayı geçer, nükleusa ulaşınca, orada bir steroid hormon gibi sitozolik VDR'ne bağlanır. 1,25(OH)₂D₃ nükleer retinoik asit reseptörüne bağlanınca, nükleer transkripsiyon faktörü olarak görev yapar ve genlerin fonksiyonunu ve protein sentezini indükler. Kalsitriol tarafından regüle edildiği anlaşılan genlerin sayıları artmaktadır. Çok sayıdaki Ca ve kemikle ilgili genler yanında, hücre siklusları veya hüморal mekanizmalarla (örn. immün veya hematopoitik sistem) ile ilgili birçok gen de kalsitriole bağımlıdır. Kalsitriol direkt veya indirekt olarak 200 kadar geni regüle eder. Bu arada böbrekten renin salınımını, lenfositlerden sitokin salınımını, pankreastan insülin salınımını, makrofajlardan katelisidin yapımını, kardiyomiyositlerle vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve büyümesini regüle eder. Önceleri, normal şartlar altında 25 hidroksi Vit D₃'ün (25OHD₃) 1 alfa hidroksilasyonunun sadece böbrekte yapılabildiği ve 1,25(OH)₂D₃'ün mineral metabolizmasını kontrol ettiği düşünülüyordu. Oysa bugün 1,25(OH)₂D₃'ün lokal olarak çeşitli dokularda otokrin veya parakrin şekilde (keratinositler, solunum sisteminin epitel hücreleri, kolon ve prostat hücreleri de dahil olmak üzere, birçok nonrenal dokuda) olduğu bilinmektedir. Bu dokularda 1,25(OH)₂D₃, hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonu gibi anahtar olayları kontrol eder (70). Sitolik kalsitriol-VDR kompleksinin de nova mesenger RNA (mRNA) ve protein sentezini indüklemesi için geçen zaman saatler ya da günler olabilir. Oysa kalsitriolün çeşitli dokularda hem hücresel hem de subselüler seviyede çok kısa sürede oluşan etkilerinin de olduğu anlaşılmıştır (71).

Serum 25OHD₃ düzeyleri genel olarak Vit D durumunun bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Fakat hangi düzeyin yeterli kabul edileceği hakkında tam bir fikir birliği yoktur (72). Ancak en çok kabul gören aralıklar Tablo 6'da gösterilmiştir (73).

Tablo 6. Serum 25(OH) Vit D değerlerinin yorumu .

25 (OH) Vit D (ng/ml)	25 (OH) Vit D (nmol/L)	Yorum
<20	<50	Eksiklik
20-32	50-80	Yetersizlik
32-100	80-250	Yeterlilik
54-90	135-225	Güneşli ortamda bulunan kişilerdeki değerler
>100	>250	Fazlalık
>150	>325	Zehirlenme

2.13.1. Vit D'nin iskelet dışı etkileri:

Direkt veya indirekt olarak 1,25(OH)2D3, 200'den fazla geni kontrol eder, bu genler arasında hücre proliferasyonunu, diferansiyasyonunu, apoptozisi ve anjiyogenezisi kontrol eden genler de vardır. Vit D hücre proliferasyonunu normal ve kanser hücrelerinde azaltır ve terminal değişimlerini sağlar. Psöriyaziste 1,25(OH)2D3'ün kullanılması bu gerçeklere dayanmaktadır.

2.13.2. Vit D ve otoimmünite:

İmmün yanıtla ilgili hücrelerde Vit D reseptörü belirlenince ve aktive olmuş dendritik hücrelerin Vit D sentez ettikleri gösterilince Vit D'nin immün regülatuar sistemin bir parçası olabileceği düşünülmüştür. VDR nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir ve VDR dendritik hücreler, mononükleer hücreler, antijen prezente eden hücreler kadar, aktive T-B lenfositlerinde de bulunur. Primer lenfoid organlar (kemik iliği ve timus) immün sistemin geliştiği ve değişime uğradığı yerlerdir ve buralarda da VDR gösterilmiştir. Sessiz CD4 hücreleri düşük konsantrasyonlarda VDR eksprese ederler, aktive olduklarında bu ekspresyon beş misli artar, 1,25(OH)2D3'ün kazanılmış, antijen spesifik immün yanıt üzerine etkisi T lenfosit proliferasyonunun inhibisyonuyla (özellikle Th1 kolu) olur. CD4 T hücrelerinin 1,25(OH)2D3 ile tedavi edilmesi, Th1 hücre proliferasyonunu ve sitokin yapımını engeller; ortama 1,25(OH)2D3'ün eklenmesi ise IL-2 ve IFN-alfa'nın CD4 hücreleri tarafından salgılanmasını azaltır, IL-5, IL-10 yapımını artırır, bu şekilde T hücre yanıtını Th2'nin baskınlığına iter. IL-4 regülasyonunda 1,25(OH)2D3'ün etkisi çelişkilidir. Th2 ile ilgili IL-4 yapımı, in vivo 1,25(OH)2D3 tedavisiyle "up-regule" edilir. Bazı gözlemlerde ise hem Th1 ve hem de Th2 hücrelerinden, sitokin yapımının (IL-4 dahil) inhibisyonu gözlenmiştir.

İn vitro, 1,25(OH)2D3, monositlerin dendritik hücelere değişimine ve T hücelerinin bu hüceler üzerinde oluşturduğu uyarıcı aktiviteye etki eder. Dendritik hücre değişiminin ve IL-12 salgılanmasının en etkin inhibitörü 1,25(OH)2D3'tür. Ayrıca 1,25(OH)2D3, fagositozu ve makrofajlar tarafından bakteri öldürülüşünü uyarır; fakat dendritik hücelerin ve makrofajların antijen prezente etme kapasitelerini baskılar; makrofajların, lenfositlerin antijen prezentasyonunda hücre yüzeyinde MHC-II moleküllerinin ekspresyonunu azaltır. B hücelerinde de Vit D, antikor salınımını ve otoantikor yapımını önler.

SLE'li hastalarda çok çeşitli nedenlerle Vit D düzeyleri düşük bulunmuştur. Düşük Vit D düzeyi ile hastalığın ağırlığı arasında ilişki vardır ve bu nedenle SLE'li hastalarda Vit D eksikliğinin tedavisi önem kazanmıştır (78). Cutolo ve ark. (150) 37 SLE hastasında yaptıkları çalışmada hastaların %65'inde Vit D < 32 ng/ml ve %20'sinde <19 ng/ml bulunmuştur. Do JE ve ark. (152) 2008'de yaptıkları çalışmada 41 behçet hastasında, hastalığı aktif olanlar da Vit D düşük görülmüştür.

Vit D eksikliği, zeminde yatan otoimmün hastalığın progresyonunu hızlandırabilir. Yapılan bir çalışmada, erken undiferansiye bağ doku hastalığı olan 161 hasta 2 yıl takip edilmiştir (86). Çoğu hastada progresyon olmamıştır ancak 35 hasta Romatoid artrit, SLE, miks bağ doku hastalığı ve sjögrene ilerlemiştir. Bu grubun ortalama Vit D düzeyleri, hastalığı ilerlemeyen gruba göre düşük saptanmıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın tipi:

Bu araştırma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Polikliniği'nde Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı tanısı ile izlenen 100 hastada ve kontrol grubunda aşıl entezopatisi sıklığını saptamayı ve vitamin D düzeyinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırmalı değerlendirmesini amaçlayan kesitsel bir araştırmadır. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 06.11.2012 tarihinde 408 numara ile araştırma için onay alındı. Bu hastaların demografik özellikleri, klinik, endoskopik ve labaratuvar özellikleri, hastalık aktivite indeksleri ve topuk USG bulguları ile ilgili veriler standart bir forma aktarıldı.

3.2. Araştırmanın evreni:

Araştırmanın evrenini, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'na Kasım 2012 – Mayıs 2013 tarihleri arasında başvuran, araştırmanın dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan 52 ÜK ve 48 CH olan hasta ve 30 kontrol grubu oluşturmuştur.

3.3. Araştırmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri:

Psikiyatrik hastalık mevcudiyeti ya da kooperasyon bozukluğu bulunan hastalar, kan alımı sırasında gebeliği olan, 65 yaş üstü ve 18 yaş altı olan, entezis bölgesinde daha önce enjeksiyon yaptıran ya da travma alan ya da aşıl tendonuyla ilgili operasyon geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.4. Araştırmanın Yürütülmesi

Detaylı bir fizik muayene dahiliye uzmanı ve romatoloji uzmanı tarafından yapıldı ve özellikle aşıl tendonu ve derin retrokalkaneal bursa muayenesi yapıldı, şişlik ya da hassasiyet olup olmadığına bakıldı. Hastaların klinik ve labaratuvar özellikleri ve USG bulguları tarafımızca hazırlanan bilgi formuna kaydedildi. ÜK'li hastalarda klinik aktivasyonun değerlendirilmesinde Mayo Skorum Sistemi kullanıldı (Tablo 2) . CH klinik aktivitesinin değerlendirilmesi için Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi kullanıldı (Tablo 4). Hastaların hastalık tutulum yerleri mevcut endoskopik verilere göre belirlendi. ÜK hastalarının endoskopik görüntülerinin değerlendirilmesinde Rachmilevitz Endoskopik Aktivite İndeksi kullanıldı (Tablo 1). Kontrol grubunun da yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenleri not

edildi. Çalışmaya katılan kişilerden yazılı bilgilendirilmiş onay alındı.

3.5. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması:

Hastalardan aynı anda alınan 2 ml EDTA'lı kan örnekleri 30-60 dakika süreyle oda ısısında bekletildi. Bekletilmiş kan, 4000 rpmde 5-10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazma örnekleri epandrof tüplere konuldu. Epandrof tüplerdeki kan örnekleri, daha sonra Vit D çalışılmak üzere -80°C'de derin dondurucuya yerleştirildi. Tüm örnekler biriktirildikten sonra derin dondurucudan çıkartılarak -80°C'den, önce -20°C'ye alındı, daha sonra -20°C'deki plazma örnekleri oda ısısında bekletilerek +4°C'ye gelmesi sağlandı. Bu süre yaklaşık olarak 60 dakika sürdü. Hastaların Vit D seviyesi, Rosche Cobas e 602 cihazı ile kemiluminesans yöntemi ile çalışıldı. Vit D düzeyi <20 ng/ml eksiklik, 20-32 ng/ml yetersizlik, 32-100 ng/ml arası yeterlilik, >100 ng/ml fazlalık ve >150 ng/ml zehirlenme olarak kabul edildi.

Westergren yöntemine göre sedimantasyonun alt sınır değeri, 50 yaş altındaki erkekler için 15 mm/saat, 50 yaş üzerindeki erkek için 20 mm/saat olarak alındı. Bu değer, 50 yaş altındaki kadınlar için 20 mm/saat, 50 yaş üzerindeki kadınlar için ise 30 mm/saat olarak alındı.

ÜK tanılı hastalar, hastalık aktivite indekslerine göre MAYO skoru <2 olanlar remisyonda, 2-6 olanlar hafif aktiviteli, 7-10 olanlar orta aktiviteli, >10 olanlar şiddetli aktiviteli olarak kabul edilmiştir. CH ise CDAI skorlama sistemine göre <150: Remisyonda, 150-220: Hafif aktiviteli, 220-450: Orta Aktiviteli, >450: Şiddetli Aktiviteli olarak kabul edilmiştir.

3.6. USG değerlendirmesi :

Sonografik değerlendirme, (6-18 MHz) lineer probu olan Renkli Doppler USG cihazıyla (Aplio 80; Toshiba, Tokyo, Japonya) klinik bilgilerden habersiz olan deneyimli bir romatolog tarafından yapılmıştır. Aşil tendonu değerlendirmesi tüm hastalarda ve kontrol grubunda 20 dakikalık bir dinlenmeden sonra yapılmıştır (87). Bilateral aşil tendonunu (AT) değerlendirmek için multiplanlı tarama yöntemi kullanılmıştır ve tüm hastalar muayene masasına yüzüstü yatmışlardır ve ayakları muayene masasının kenarıyla 90 derece yapacak şekilde fleksiyonda masa kenarından sarkar vaziyette USG yapılmıştır (4). Aşil tendonunu değerlendirmek için OMERACT entezopati skorlama sistemi kullanılmıştır (89). Her iki AT PD ile değerlendirilmiştir ve bursit, retrokalkaneal efüzyon gibi entezopati bulguları araştırılmıştır. Aksiyal planda ligamanların ve tendonların kalınlığı maksimum anteroposterior genişlikten mm cinsinden ölçülmüştür. Eğer tendonda kalınlaşma, hipoekojenite ya da fibriler

paternin kaybı varsa aşıl tendonunun yapısı anormal olarak kabul edilmiştir (91). Genişlemiş bursa, bursit ve retrokalkaneal alanda artmış sıvı, efüzyon olarak kabul edilmiştir (C). PD ayarları 750 Hz puls tekrarlama frekansı, 8.2-11.2 MHz renk modu frekansı olarak yapılmıştır (92).

OMERACT skorlama sistemi şu şekildedir (90) (Tablo 7): 3 tane skor hesaplanmaktadır. Power doppler skor, gri skala skor ve total skor olmak üzere.

Tablo 7. OMERACT skorlama sistemi.

1) Power Doppler Skor (0-12):
Tendon (0-4):
Bursa (0-4):
Entezis(0-4):
2) Gri Skala Skor(0-16):
Entezis ve Tendon Kalınlığı ve Hipoekojenitesi ve Retrokalkaneal Efüzyon(0-16):
3)Toplam Skor (0-28):

3.7. İstatiksel Analiz:

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 20 (Statistical Package for the Social Science version 20.0) kullanılarak değerlendirildi.

Hastaların yaşları ve Vit D gibi sayısal veriler ortalama, standart sapma değerleri ile, cins ve hastalık tanısı gibi kategoriksel veriler ise sayı ve yüzde olarak belirtildi. Değerler ortalama \pm standart hata olarak verildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ve kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Ki-kare ve Fisher's exact testi analizi ile test edildi. Gruplarda ölçümle elde edilen veriler ANOVA ile değerlendirildi. Korelasyonun gücü Pearson korelasyonuna göre r: 0.00-0.24 ise zayıf, r: 0.25- 0.49 ise orta, r: 0.50-0.74 ise güçlü, 0.75-1.00 ise çok güçlü olarak nitelendirilmiştir. Analiz sonuçları %95 güven aralığında değerlendirildi. $p < 0.05$ altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar 3 gruba ayrılabilir:

- 1) Klinik özellikler,
- 2) Vit D sonuçları,
- 3) USG sonuçları.

4.1. Klinik özellikler:

Çalışmamıza 52 ÜK, 48 CH olmak üzere toplam 100 hasta alındı. ÜK tanısı almış hastaların 31'i kadın (%59.6), 21'i erkekti (%40.4). CH hastalarının ise 18'i kadın (%37.5), 30'u erkekti (%62.5) (Tablo 8). Hasta grubunda toplam 51 erkek (yaş ortalaması 37,2±11,4), 49 kadın (ortalaması yaş 40,1±12,2) vardı (Tablo 8).

Çalışmamıza alınan hastalarda ÜK tanılı hastaların 8'i (%15.3), CH tanılı hastaların 19'u (%39.6), kontrol grubunun 9'u(%30) sigara kullanmaktaydı (p=0.025) (Tablo 8).

Hastalar ve kontrol grubu anemi varlığı açısından incelendiğinde ÜK tanılı 52 hastanın 15'inde (%28.8) , CH tanılı 48 hastanın 21'inde (%43.8), kontrol grubunun ise 1'inde (%3.3) anemi saptandı (Tablo 8). Bu durum istatistiksel olarak anlamlı olup, p değeri 0.001'dir (Tablo 8).

ÜK tanılı hastaların 32'sinde (%61.5) sedimantasyon değeri normal, 20'sinde (%38.5) yüksek saptandı. Crohn tanılı 48 hastanın 20'sinde (%41.7) sedimantasyon değeri normal, 28'inde (%58.3) ise sedimantasyon değeri yüksekti. Kontrol grubunda 2 hastanın (%6.7) sedimantasyon değeri yüksek, 28 hastanın (%93.3) sedimantasyon değeri normaldi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı olup, p değeri <0.001 (Tablo 8).

ÜK tanılı hastaların 36'sında (%69.2) CRP değeri normal, 16'sında (%30.8) yüksek saptandı. Chron tanılı 48 hastanın 24'ünde (%50) CRP değeri normal, 24'ünde (%50) ise CRP değeri yüksekti. Kontrol grubunda 2 hastanın (%6.7) CRP değeri yüksek, 28 hastanın (%93.3) CRP değeri normaldi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı olup, (p<0.001) (Tablo 8).

ÜK hastalarının Mayo indeksine göre değerlendirildiğinde 52 hastanın incelenmesi sonucunda 17'si (%32.7) remisyonda, 32'si (%61.5) hafif aktiviteli, 3'ü (%5.8) orta aktiviteli olarak değerlendirildi. CH hastalarının CDAI göre değerlendirilmesi sonucunda 48 hastanın 12'si (%25) remisyonda, 24'ü (%50) hafif aktiviteli, 12'si (%25) orta aktiviteli olarak değerlendirildi.

Tablo 8. Ülseratif kolit ve Chron hastalığı ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı (p=0.087), sigara içme (p= 0.025), anemi varlığı (p=0.001), sedimentasyon değeri (p<0.001), CRP değeri (p<0.001).

Özellik		Hasta n (%)		Kontrol n (%)
		ÜK n (%)	CH n (%)	
Cinsiyet	Kadın	31 (%59.6)	18 (%37.5)	15 (%50)
	Erkek	21 (%40.4)	30 (%62.5)	15 (%50)
P= 0.087				
Sigara içme	Hayır	44 (%84.6)	29 (%60.4)	21(%70)
	Evet	8 (%15.3)	19 (%39.6)	9(%30)
P=0.025				
Anemi varlığı*	Var	15 (%28.8)	21 (%43.8)	1 (%3.3)
	Yok	37 (%71.2)	27 (%56.2)	29 (%96.7)
P=0.001				
Sedimentasyon	Normal	32 (%61.5)	20 (%41.7)	28 (%93.3)
	Yüksek**	20 (%38.5)	28 (%58.3)	2 (%6.7)
P<0.001				
CRP	Normal	36 (%69.2)	24 (%50)	28 (%93.3)
	Yüksek***	16 (%30.8)	24 (%50)	2 (%6.7)
P<0.001				

*Anemi:Hb erkek<13.5 gr/dl ve kadın <12 gr/dl

**Westergren yöntemine göre sedimentasyonun alt sınır değeri, 50 yaş altındaki erkekler için 15 mm/saat, 50 yaş üzerindeki erkek için 20 mm/saat olarak alındı. Bu değer, 50 yaş altındaki kadınlar için 20 mm/saat, 50 yaş üzerindeki kadınlar için ise 30 mm/saat olarak alındı.

*** CRP:0-6 mg/L normal, >6 mg/L yüksek

Tüm hastalarda remisyonda olanların 5'inde (%17.2) sedimentasyon değerleri yüksek, hafif aktiviteli olanların 32'sinde (%57.1) sedimentasyon yüksek, orta aktiviteli olanların 11'inde (%73.3) sedimentasyon yüksek olarak bulunmuştur. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı olup hafif ve orta hastalığı olanlarda, remisyonda olanlara göre sedimentasyon değeri yüksek olanların oranı fazladır p<0.001 (Tablo 9). CRP değerlerine bakıldığında tüm hastalarda remisyonda olanların 4'ünde (%13.8) CRP değerleri yüksek, hafif aktiviteli olanların 26'sında (%46.4) CRP yüksek, orta aktiviteli olanların 10'unda (%66.7) CRP yüksek olarak bulunmuştur. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı olup hafif ve orta hastalığı

olanlarda, remisyonda olanlara göre CRP değeri yüksek olanların oranı fazladır (p<0.001) (Tablo 9).

Tablo 9. Sedimentasyon (p<0.001) ve CRP (p<0.001) değerlerinin hastalık aktivitesine göre dağılımı.

Özellik		Remisyon	Hafif	Orta	Toplam
Sedimentasyon	Normal	24 (%82.8)	24 (%42.9)	4 (%26.7)	52 (%52)
	Yüksek*	5 (%17.2)	32 (%57.1)	11 (%73.3)	48 (%48)
Toplam		29 (%100)	56 (%100)	15 (%100)	100 (%100)
P<0.001					
CRP	Normal	25 (% 86.2)	30 (% 53.6)	5 (% 33.3)	60 (% 60)
	Yüksek**	4 (% 13.8)	26 (% 46.4)	10 (% 66.7)	40 (% 40)
Toplam		29 (% 100)	56 (% 100)	15 (% 100)	100 (% 100)
P<0.001					

*Westergren yöntemine göre sedimentasyonun alt sınır değeri, 50 yaş altındaki erkekler için 15 mm/saat, 50 yaş üzerindeki erkek için 20 mm/saat olarak alındı. Bu değer, 50 yaş altındaki kadınlar için 20 mm/saat, 50 yaş üzerindeki kadınlar için ise 30 mm/saat olarak alındı.

**CRP:0-6 mg/L normal, >6 mg/L yüksek

52 ÜK hastasının 44 tanesinin kolonoskopi sonuçları mevcuttu. 44 tane hastanın 9 tanesi endoskopik RAI skoruna göre remisyonda, 35 tanesi aktif hastalığa sahipti. Remisyonda olan 9 tane hastanın 8 tanesinin (%88.9) sedimentasyon değeri normal, 1 tanesinin (%11.1) sedimentasyon değeri yüksekti. Aktif hastalığı olan 35 hastanın 20 tanesinin (%57.1) sedimentasyon değeri normal, 15 tanesinin (%42.9) sedimentasyon değeri yüksekti (Tablo 10). Remisyonda olan 9 tane hastanın 8 tanesinin (%88.9) CRP değeri normal, 1 tanesinin (%11.1) CRP değeri yüksekti. Aktif hastalığı olan 35 hastanın 23 tanesinin (%65.7) CRP değeri normal, 12 tanesinin (%34.3) CRP değeri yüksekti (Tablo 10).

Tablo 10. Sedimentasyon (p=0.077) ve CRP (p=0.174) değerlerinin endoskopik RAİ skoruna göre aktif ve remisyonda olan ÜK hastalarındaki dağılımı.

Özellik		Remisyon (RAİ < 4)	Aktifhastalık(RAİ >3)	Toplam
Sedimentasyon	Normal	8 (% 88.9)	20 (% 57.1)	28 (% 63.6)
	Yüksek*	1 (% 11.1)	15 (% 42.9)	16 (% 36.4)
Toplam		9 (% 100)	35 (% 100)	44 (% 100)
P= 0.077				
CRP	Normal	8 (% 88.9)	23 (% 65.7)	31 (% 70.5)
	Yüksek**	1 (% 11.1)	12 (% 34.3)	13 (% 29.5)
Toplam		9 (% 100)	35 (% 100)	44 (% 100)
P=0.174				

*Westergren yöntemine göre sedimentasyonun alt sınır değeri, 50 yaş altındaki erkekler için 15 mm/saat, 50 yaş üzerindeki erkek için 20 mm/saat olarak alındı. Bu değer, 50 yaş altındaki kadınlar için 20 mm/saat, 50 yaş üzerindeki kadınlar için ise 30 mm/saat olarak alındı.

** CRP:0-6 mg/L normal, >6 mg/L yüksek

Hastaların çalışma sırasında halen alıyor oldukları tedaviler Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11. Çalışma sırasında alınan tedavi.

Özellik	ÜK n (%)	CH n (%)	Toplam n (%)
Mesalazin 500 mg	38 (%73.7)	19 (%39.5)	47 (%47)
Metilprednizolon	5 (%9.6)	4 (%8.3)	9 (%9)
Azatiyopürin	18 (%34.6)	25 (%52)	43 (%43)
Mesalazin 800 mg	8 (%15.3)	15 (%31.2)	23 (%23)
Anti TNF	0 (%0)	7 (%14.5)	7 (%7)
Budesonid	2 (%3.8)	14 (%29.1)	16 (%16)
Sulfasalazin	6 (%11.5)	3 (%6.2)	9 (%9)
Diğer	2 (%3.8)	8 (%16.6)	10 (%10)
Toplam	52 (%100)	48 (%100)	100 (%100)

4.2. Vit D sonuçları:

52 ÜK hastasının 42 tanesinde (%80.7) Vit D eksikliği, 7 tanesinde (%13.4) Vit D yetersizliği, 3 tanesinde (%5.9) Vit D yeterliliği vardı. 48 Chron hastasının 45 tanesinde (%93.7) Vit D eksikliği, 2 tanesinde (%4.2) Vit D yetersizliği, 1 tanesinde (%2.1) Vit D yeterliliği vardı. 30 tane hastadan oluşan kontrol grubunun 22 tanesinde (%73.3) Vit D

eksikliği, 6 tanesinde (%20) Vit D yetersizliği, 2 tanesinde (%6.7) Vit D yeterliliği vardı (Tablo 12).

Tablo 12. ÜK ve CH olanlarda ve kontrol grubunda Vit D (p=0.172).

Özellik		ÜK n (%)	CH n (%)	Kontrol n (%)
D vitamini düzeyi*	Eksik	42 (%80.7)	45 (%93.7)	22 (%73.3)
	Yetersiz	7 (%13.4)	2 (%4.2)	6 (%20.0)
	Yeterli	3 (%5.9)	1 (%2.1)	2 (%6.7)
Toplam		52 (%100)	48 (%100)	30 (%100)

P=0.172 *Vit D düzeyi <20 ng/ml eksiklik, 20-32 ng/ml yetersizlik, 32-100 ng/ml arası yeterlilik

Remisyonda olan 29 hastanın 22 tanesinde (%75.9) Vit D eksikliği, 4 tanesinde (%13.8) Vit D yetersizliği, 3 tanesinde (%10.3) Vit D yeterliliği vardı. Hafif aktivitesi olan 56 hastanın 51 tanesinde (%91.1) Vit D eksikliği, 4 tanesinde (%7.1) Vit D yetersizliği, 1 tanesinde (%1.8) Vit D yeterliliği vardı. Orta aktivitesi olan 15 hastanın 14 tanesinde (%93.3) Vit D eksikliği, 1 tanesinde (%6.7) Vit D yetersizliği vardı. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.031) (Tablo 13).

Tablo 13: Hastalık aktivitesine göre Vit D'nin hastalar arasında dağılımı (p=0.031).

Özellik		Remisyon n (%)	Hafif n (%)	Orta n (%)
D vitamini düzeyi*	Eksik	22 (%75.9)	51 (%91.1)	14 (%93.3)
	Yetersiz	4 (%13.8)	4 (%7.1)	1 (%6.7)
	Yeterli	3 (%10.3)	1 (%1.8)	0 (%0)
Toplam		29 (%100)	56 (%100)	15 (%100)

P=0.031 *Vit D düzeyi <20 ng/ml eksiklik, 20-32 ng/ml yetersizlik, 32-100 ng/ml arası yeterlilik

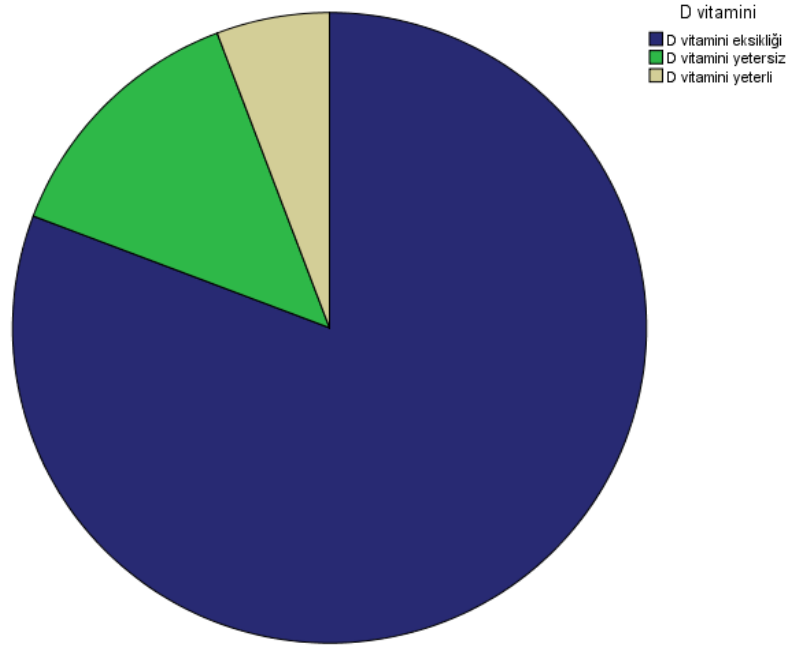
52 ÜK hastasının 44 tanesinin kolonoskopi sonuçları mevcuttu. 44 tane hastanın 9 tanesi endoskopik RAİ skoruna göre remisyonda, 35 tanesi aktif hastalığa sahipti. Remisyonda olan 9 tane hastanın 5 tanesinin (%55.6) Vit D eksikliği mevcuttu, 2 tanesinin (%22.2) Vit D yetersizliği mevcuttu, 2 tanesinin (%22.2) Vit D yeterliliği vardı. Aktif hastalığı olan 35 hastanın 32 tanesinin (%91.4) Vit D eksikliği mevcuttu, 3 tanesinin (%8.6) Vit D yetersizliği vardı (Tablo 14).

Tablo 14. Endoskopik RAİ skoruna göre remisyonda ve aktif hastalığı olan ÜK hastalarında Vit D düzeyi (p=0.007).

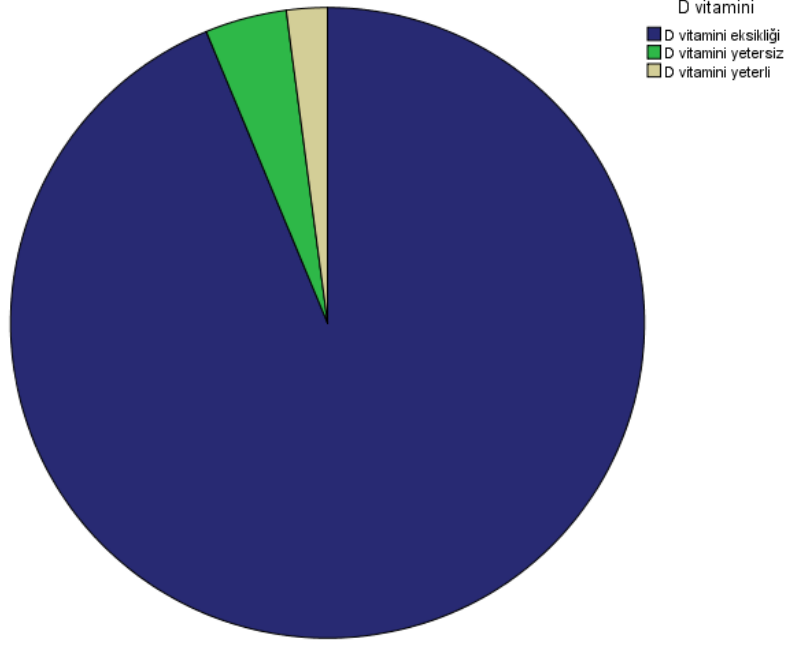
Özellik		Remisyon n (%)	Aktivasyon n (%)
D vitamini Düzei*	Eksik	5 (%55.6)	32 (%91.4)
	Yetersiz	2 (%22.2)	3 (%8.6)
	Yeterli	2 (%22.2)	0 (%0)
Toplam		9 (%100)	35 (%100)

P= 0.007 *Vit D düzeyi <20 ng/ml eksiklik, 20-32 ng/ml yetersizlik, 32-100 ng/ml arası yeterlilik

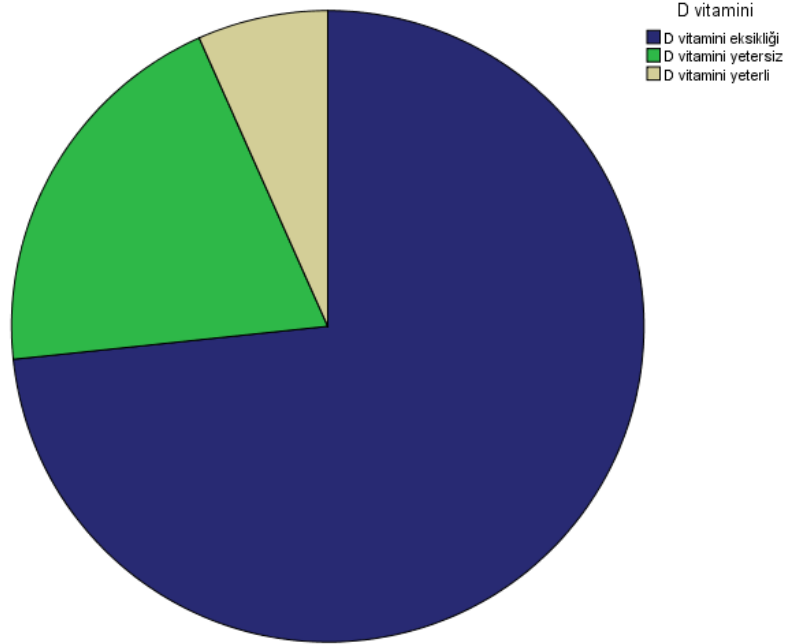
52 ÜK ve 48 CH ve 30 kontrol grubunun kendi arasında Vit D düzeylerinin dağılımı Şekil 1 (ÜK hastalarında) , Şekil 2 (CH hastalarında) ve Şekil 3'te (kontrol grubunda) gösterilmiştir.



Şekil 1. ÜK hastalarında Vit D'nin dağılımı.

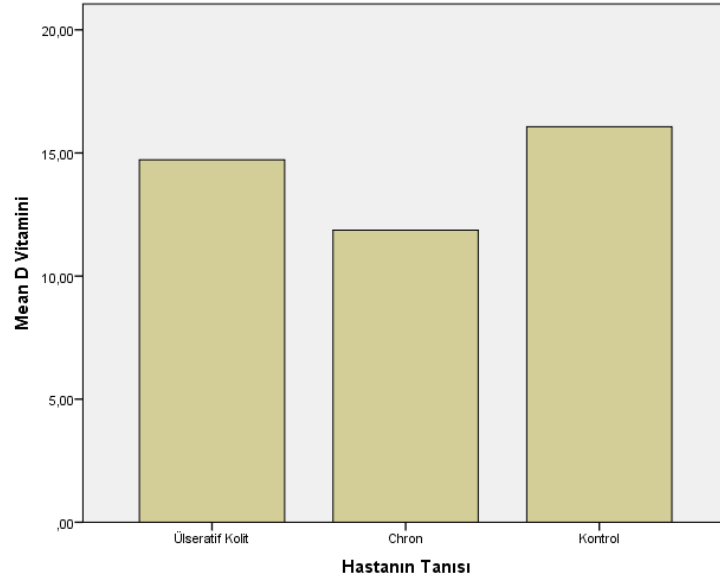


Şekil 2. CH hastalarında Vit D'nin dağılımı.



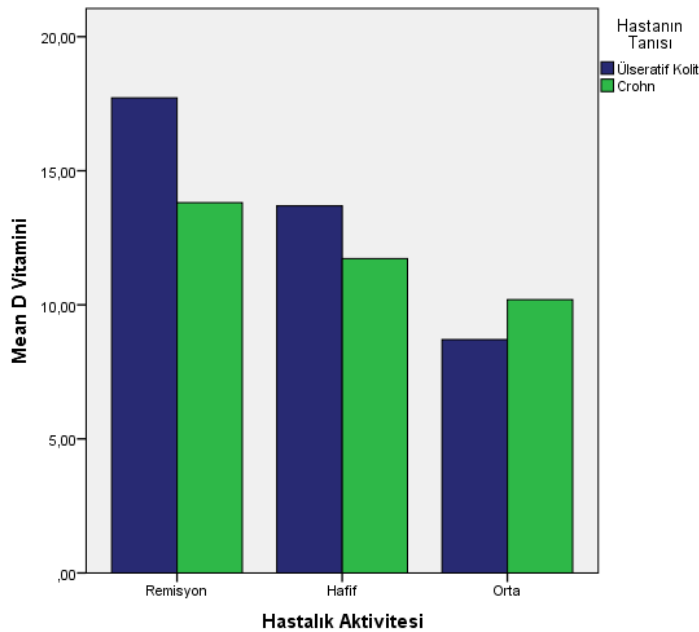
Şekil 3. Kontrol grubunda Vit D'nin dağılımı.

ÜK hastalarında ortalama Vit D düzeyi 14.72 ± 9.12 , CH hastalarında ortalama Vit D düzeyi 11.86 ± 5.93 , kontrol grubunda ortalama Vit D düzeyi 16.06 ± 8.42 . Vit D seviyesi farkı, kontrol ve hasta grupları arasında anlamsızdır ($p=0,301$) (Şekil 4).



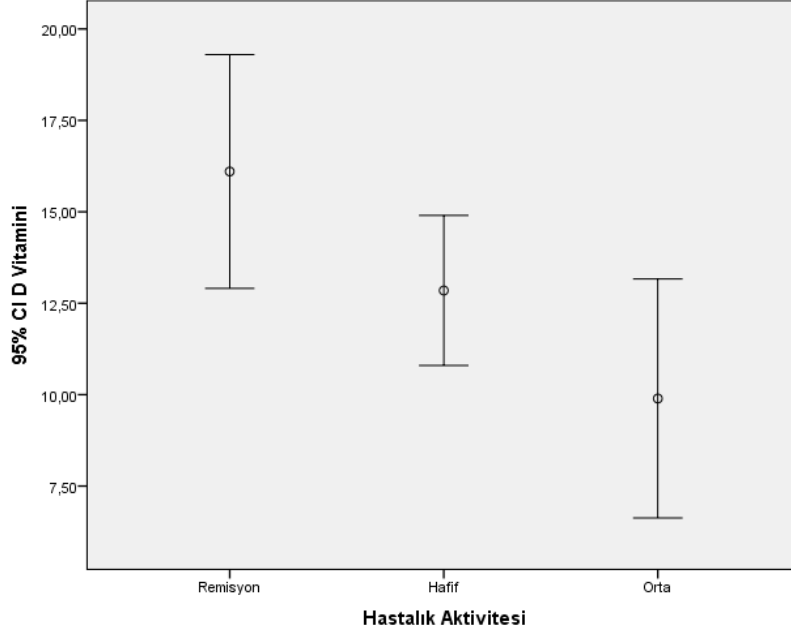
Şekil 4. ÜK, CH ve kontrol grubunda ortalama Vit D düzeyi (p=0.301).

Remisyondaki 17 ÜK hastasının ortalama Vit D düzeyi 17.72 ± 9.06 , hafif aktiviteli 32 ÜK hastasının ortalama Vit D düzeyi 13.69 ± 9.19 , orta aktiviteli 3 ÜK hastasının ortalama Vit D düzeyi 8.7 ± 1.86 . ÜK hastalarında ortalama Vit D düzeyi ile hastalık aktivitesinin ANOVA analizinde $p=0.171$ olup istatistiksel olarak anlamlı değildir. Remisyondaki 12 CH hastasının ortalama Vit D düzeyi 13.81 ± 7.08 , hafif aktiviteli 24 CH hastasının ortalama Vit D düzeyi 11.71 ± 4.89 , orta aktiviteli 12 CH hastasının ortalama Vit D düzeyi 10.19 ± 6.57 .CH hastalarında ortalama Vit D düzeyi ile hastalık aktivitesinin ANOVA analizinde $p=0.331$ olup istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 5).



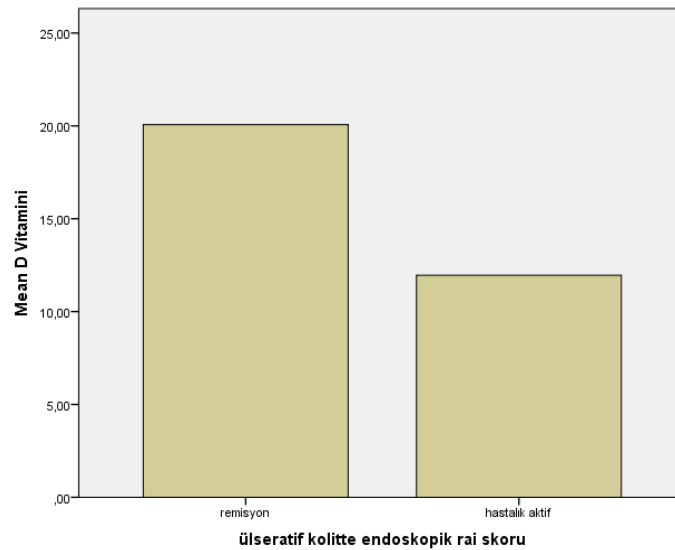
Şekil 5. Hastalık aktivitelere göre ÜK (p=0.171) ve CH (p=0.331) hastalarında ortalama D vitamin düzeyi.

Tüm hastalar hastalık aktivitesine göre değerlendirildiğinde; remisyonda olan hastaların ortalama Vit D düzeyi: 16.10 ± 8.40 , hafif aktiviteli hastalarda ortalama Vit D düzeyi: 12.84 ± 7.06 ve orta aktiviteli hastalarda 9.89 ± 5.90 olup, bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.033$) (Şekil 6).



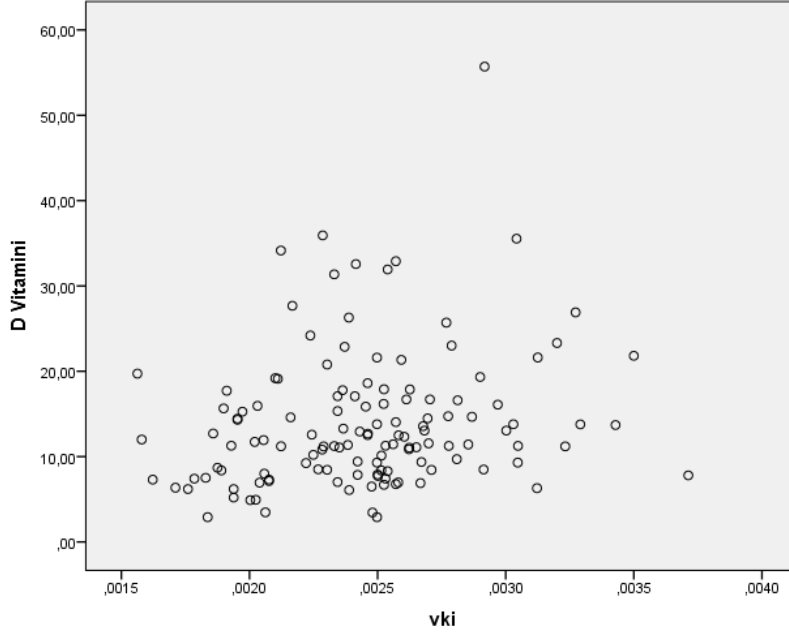
Şekil 6. Hastalık aktivitesine göre ortalama Vit D düzeyinin çizgisel grafiği ($p=0.033$).

52 ÜK hastasının 44 tanesinin kolonoskopi sonuçları mevcuttu. Remisyonda olan 9 tane hastanın ortalama Vit D düzeyi 20.06 ± 10.15 , aktif olan hastaların ortalama Vit D düzeyi 12.13 ± 5.35 . Bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.003$) (Şekil 7).



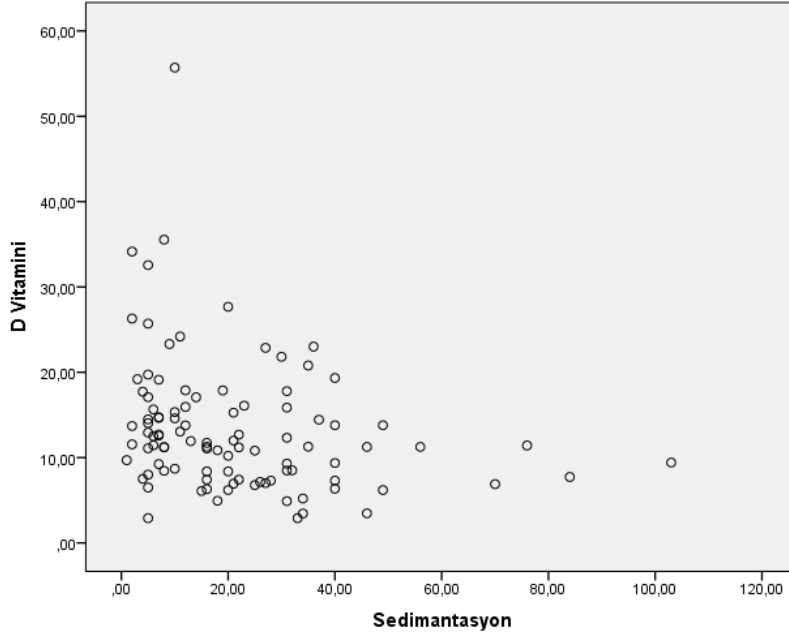
Şekil 7. Endoskopik RAİ skoruna göre remisyonda ve aktif hastalığı olan ÜK hastalarında ortalama Vit D düzeyi ($p=0.003$).

Hastaların Vit D düzeyi ve Vücut Kitle İndeksleri (VKİ) arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon mevcuttur (pearson korelasyon= 0.244) (p= 0.014) (Şekil 8).



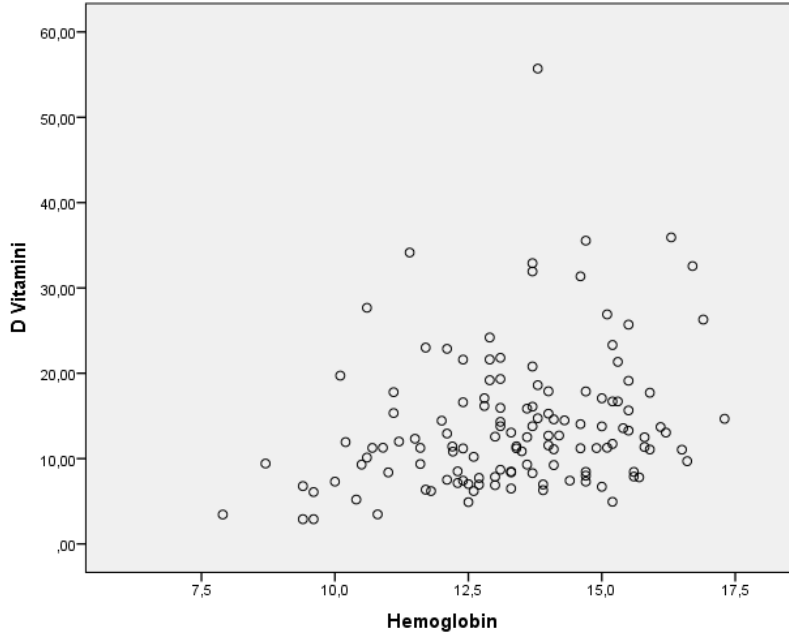
Şekil 8. Vit D düzeyi ve VKİ korelasyonu (pearson korelasyon=0.244) (p=0.014).

Hastaların Vit D düzeyi ve Sedimentasyon düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon mevcuttur (pearson korelasyon= - 0.268) (p=0.007) (Şekil 9).



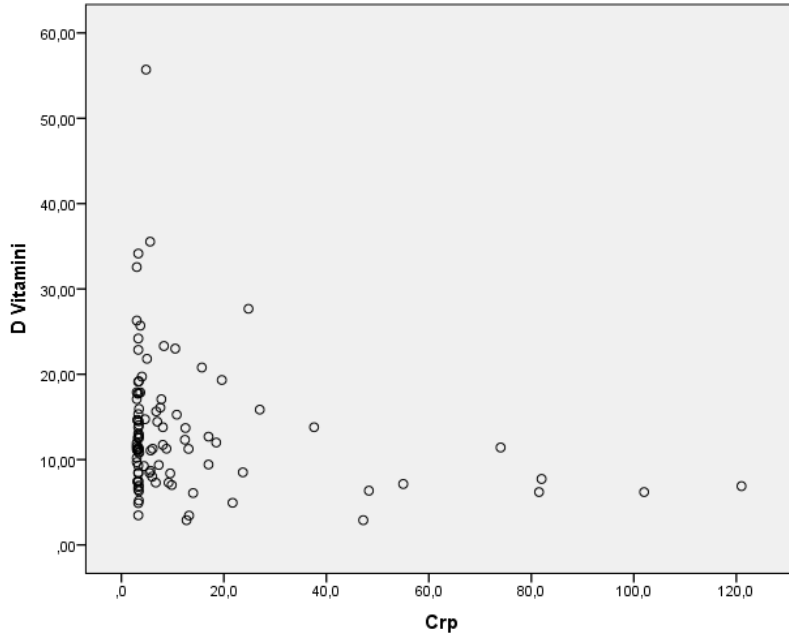
Şekil 9. Vit D düzeyi ve sedimentasyon düzeyi korelasyonu (pearson korelasyon= - 0.268) (p= 0.007).

Hastalarda Vit D düzeyi ve Hemoglobin düzeyi arasında pozitif yönde orta bir korelasyon mevcuttur (pearson korelasyon= 0.293) (p=0.003) (Şekil 10).



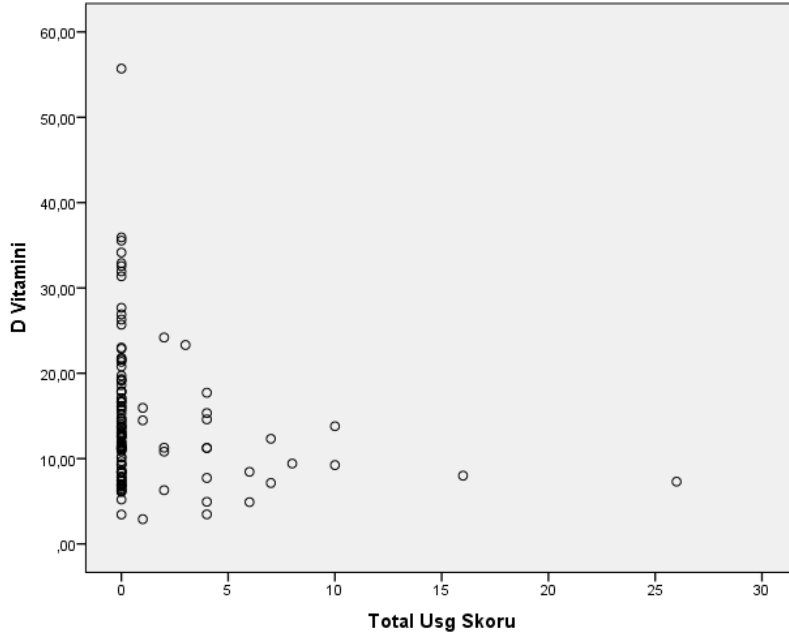
Şekil 10. Vit D düzeyi ve Hemoglobin düzeyi korelasyonu (pearson korelasyon=0.293) (p=0.003) .

Hastalarda Vit D düzeyi ve CRP düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon mevcuttur (pearson korelasyon= -0.224) (p=0.025) (Şekil 11).



Şekil 11. Vit D düzeyi ve CRP düzeyi korelasyonu (pearson korelasyon= -0.224) (p=0.025).

Hastalarda Vit D düzeyi ve toplam USG skoru düzeyi arasında korelasyon yoktur ($p=0.068$) (Şekil 12).



Şekil 12. Vit D düzeyi ve toplam USG skor düzeyi korelasyonu ($p=0.068$).

ÜK ve CH hastalarının Vit D düzeyi karşılaştırıldığında; CH olanlarda Vit D eksikliği olanların yüzdesi daha fazla olmakla birlikte bu fark istatistiksel anlama ulaşmıyordu ($p=0.078$).

Vit D düzeyi ile diğer parametreler arasında ilişki olup olmadığına baktığımızda: Vit D ile hastalık süresi arasında korelasyon yoktur ($p=0.741$). Vit D ile hasta yaşı arasında korelasyon yoktur ($p=0.801$). Hastalık tanı yaşı ile Vit D düzeyi arasında ilişki yoktur ($p=0.632$).

4.3. USG sonuçları:

100 tane hastada toplam 200 tane topuk bölgesine USG ile bakıldı. 52 ÜK hastasında, PD değişiklikleri 104 topuk bölgesinin 38 tanesinde (%36.5) ve gri skala değişiklikleri 104 topuk bölgesinin 20'sinde (%19.2) vardı. 48 Chron hastasında, power doppler değişiklikleri 96 topuk bölgesinin 12'sinde (%12.5) ve gri skala değişiklikleri 96 topuk bölgesinin 12'sinde (%12.5) saptanmıştır. Power doppler değişikliklerini detaylı incelediğimizde ÜK hastalarında 104 topuk bölgesinin, tendon değişikliği 17'sinde (%16.3), bursada değişiklik 11'inde (%10.5) ve enteziste değişiklik 10'unda (%9.6) görülmüştür. CH hastalarında 96 topuk bölgesinin, tendon değişikliği 4'ünde (%4.1), bursada değişiklik 4'ünde (%4.1) ve enteziste değişiklik 4'ünde (%4.1) görülmüştür. Gri skala değişikliklerini detaylı incelediğimizde ÜK

hastalarında 104 topuk bölgesinin entezis ve tendon kalınlığı ve hipoekojenitesi 10 tanesinde (%9.6) ve efüzyon 10 tanesinde (%9.6) görülmüştür. Gri skala değişiklikleri CH hastalarında 96 topuk bölgesinin, entezis ve tendon kalınlığı ve hipoekojenitesi 1 tanesinde (%1.04) ve efüzyon 11 tanesinde (%11.4) görülmüştür (Tablo 15).

Tablo 15. ÜK ve CH hastalarında USG bulgularının detaylı incelenmesi.

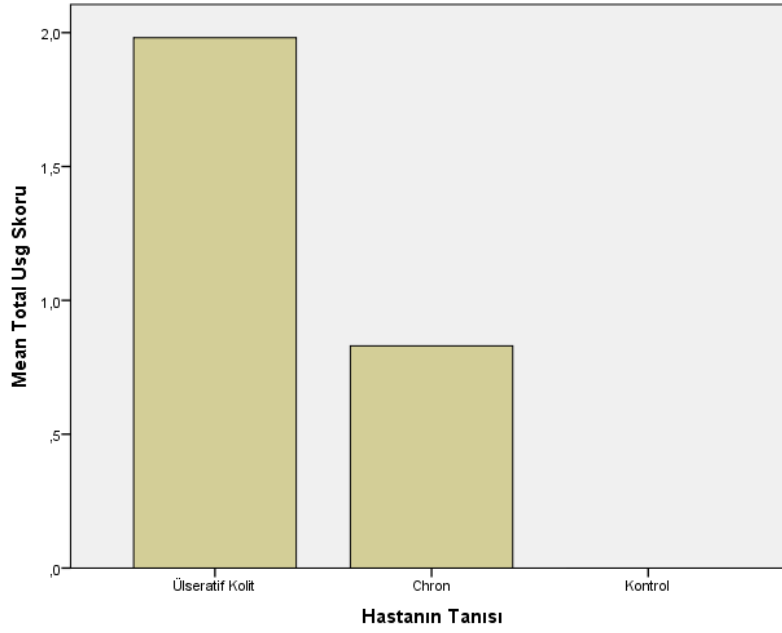
Özellik		ÜK n (%)	CH n (%)
Power doppler değişiklikleri	Tendon	17 (%16.3)	4 (%4.1)
	Bursa	11 (%10.5)	4 (%4.1)
	Entezis	10 (%9.6)	4 (%4.1)
	Toplam	38 (%36.5)	12 (%12.5)
Gri skala değişiklikleri	Hipoekojenite ve kalınlaşma	10 (%9.6)	1 (%1.04)
	Efüzyon	10 (%9.6)	11 (%11.4)
	Toplam	20 (%19.2)	12 (%12.5)

52 tane ÜK ve 48 tane CH hastalarının toplam USG skor puanlarının dağılımına göre frekans olarak incelersek; 36 ÜK (%69.2) hastasının toplam USG skoru 0'dı. 39 CH (%81.2) hastasının toplam USG skoru 0'dı. 16 tane (%30.8) ÜK hastasında USG değişikliği vardı , 48 CH'sının 9'unda (%18.8) USG değişikliği vardı. USG değişikliği olan hastaların aldıkları toplam USG skor puanları aşağıdaki tabloda yüzdeleriyle verilmiştir (Tablo 16).

Tablo 16. ÜK ve CH hastalarında USG değişikliği ve aldıkları puanlar.

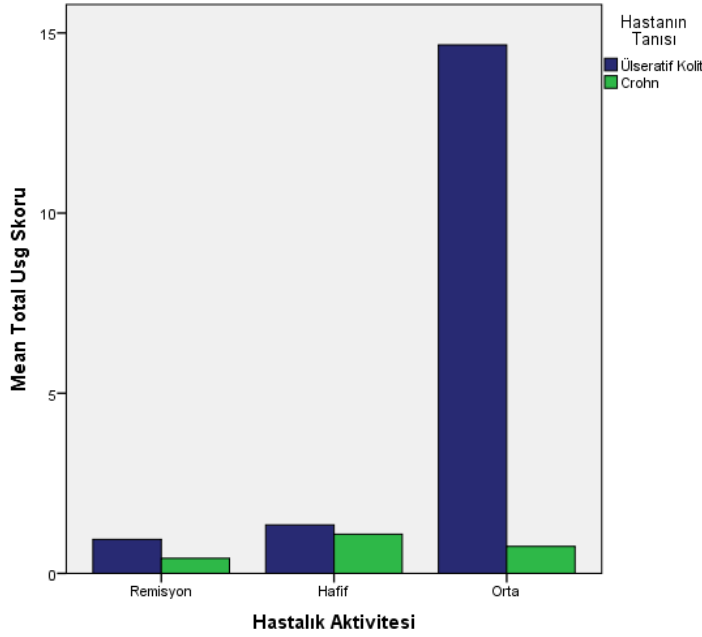
Özellik		ÜK n (%)	CH n (%)
Toplam USG Skoru	0	36 (%69.2)	39 (%81.2)
	1	1 (%1.9)	2 (%4.2)
	2	3 (%5.8)	1 (%2.1)
	3	1 (%1.9)	0 (%0)
	4	5 (%9.6)	3 (%6.3)
	6	1 (%1.9)	1 (%2.1)
	7	1 (%1.9)	1 (%2.1)
	8	1 (%1.9)	0 (%0)
	10	1 (%1.9)	1 (%2.1)
	16	1 (%1.9)	0 (%0)
	26	1 (%1.9)	0 (%0)
	Toplam	52 (% 100)	48 (% 100)

52 ÜK hastasının ortalama toplam USG skoru 1.98 ± 0.6 , 48 Chron hastasının ortalama toplam USG skoru 0.83 ± 0.7 , kontrol grubunun ortalama toplam USG skoru 0'dır. ÜK ve CH hastalarının kontrol grubuna göre toplam USG skorları, istatistiksel olarak kontrol grubundan anlamlı farklıdır, $p < 0.001$ (Şekil 13).



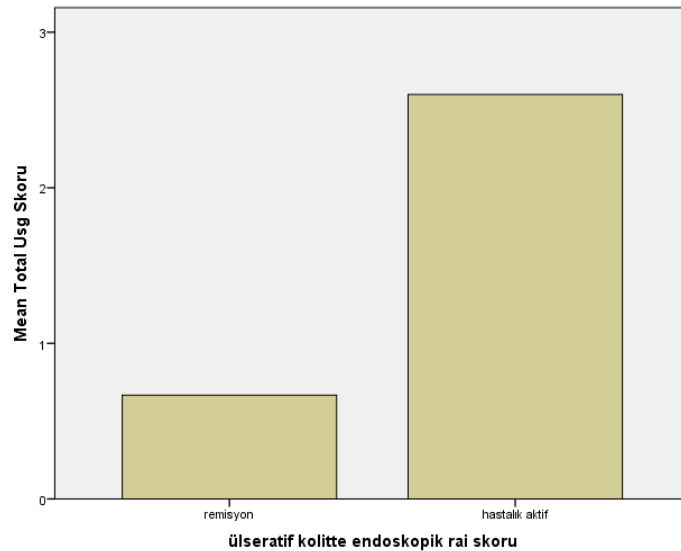
Şekil 13. ÜK, CH ve kontrol grubunda ortalama toplam USG skoru ($p < 0.001$).

Remisyondaki 17 ÜK hastasının ortalama toplam USG skor düzeyi 0.94 ± 1.88 , hafif aktiviteli 32 ÜK hastasının ortalama toplam USG skor düzeyi 1.34 ± 2.64 , orta aktiviteli 3 ÜK hastasının ortalama toplam USG skor düzeyi 14.67 ± 12.05 . ÜK hastalarında ortalama toplam USG skor düzeyi ile hastalık aktivitesinin ANOVA analizinde $p < 0.001$ olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Remisyondaki 12 CH hastasının ortalama toplam USG skor düzeyi 0.42 ± 1.16 , hafif aktiviteli 24 CH hastasının ortalama toplam USG skor düzeyi 1.09 ± 2.72 , orta aktiviteli 12 CH hastasının ortalama toplam USG skor düzeyi 0.75 ± 1.54 . CH hastalarında ortalama toplam USG skor düzeyi ile hastalık aktivitesinin ANOVA analizinde $p = 0.676$ olup istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 14).



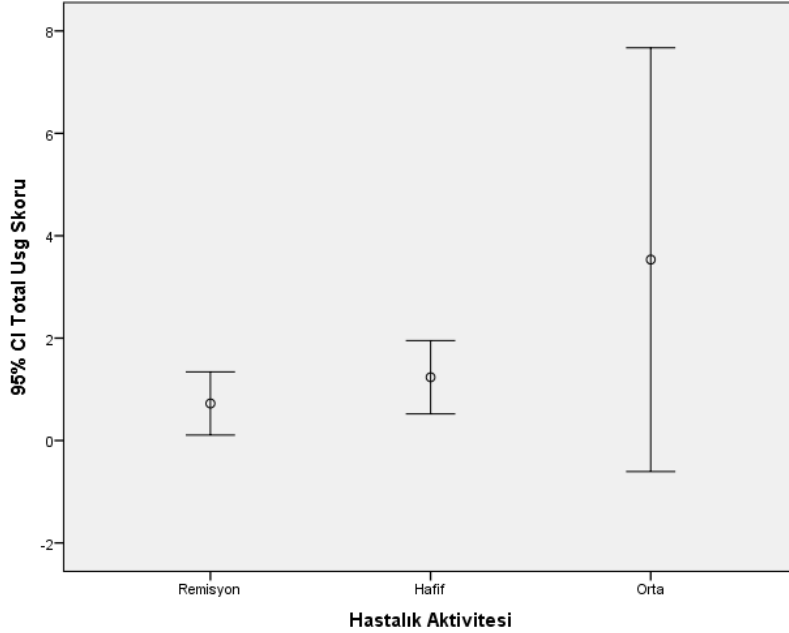
Şekil 14. Hastalık aktivitesine göre ÜK ($p<0.001$) ve CH ($p=0.676$) hastalarının ortalama toplam USG skoru.

52 ÜK hastasının 44 tanesinin kolonoskopi sonuçları mevcuttu. 44 tane hastanın 9 tanesi endoskopik RAİ skoruna göre remisyonunda, 35 tanesi aktif hastalığa sahipti. Remisyonunda olan 9 tane hastanın ortalama toplam USG skor düzeyi 0.67 ± 1.4 , aktif olan hastaların ortalama toplam USG skor düzeyi 2.76 ± 5.56 . Bu hastalarında ortalama toplam USG skor düzeyi ile endoskopik aktivitesinin ANOVA analizinde $p=0.275$ olup istatistiksel olarak anlamlı değildir. (Şekil 15).



Şekil 15. Endoskopik Rai skoruna göre remisyonunda ve aktif hastalığı olan ÜK hastalarında ortalama toplam USG skor düzeyi ($p=0.275$).

Tüm hastalar hastalık aktivitesine göre değerlendirildiğinde; remisyonda olan hastaların ortalama toplam USG skor düzeyi: 0.72 ± 1.62 , hafif aktiviteli hastalarda ortalama toplam USG skor düzeyi: 1.24 ± 2.65 ve orta aktiviteli hastalarda 3.53 ± 7.47 olup, bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.044$) (Şekil 16).



Şekil 16. Hastalık aktivitelerine göre ortalama toplam USG skor düzeyinin çizgisel grafiği ($p=0.044$).

Hastalarda direkt sakroiliak grafisi de çekildi. Semptomları olmadığından dolayı kontrol grubunda çekilmedi. 52 ÜK hastasının 44 tanesinde (%84.6) sakroiliit yoktu. 6 tanesinde (%11.5) Grade 1, 1 tanesinde (%1.9) Grade 2 ve 1 tanesinde (%1.9) Grade 3 sakroiliit vardı. 48 CH hastasının 39'unda (%81.3) sakroiliit yoktu. 6 tanesinde (%12.5) Grade 1, 2 tanesinde (%4.2) Grade 2 ve 1 tanesinde (%2.1) Grade 3 sakroiliit vardı ($p:0.924$) (Tablo 17).

Tablo 17. ÜK ve CH hastalarında direkt grafide sakroiliit değerlendirilmesi

Özellik		Ülseratif kolit n (%)	Chron n (%)
Düz Grafide Sakroiliit	Yok	44 (% 84.6)	39 (% 81.3)
	Grade 1	6 (% 11.5)	6 (% 12.5)
	Grade 2	1 (% 1.9)	2 (% 4.2)
	Grade 3	1 (% 1.9)	1 (% 2.1)
	Toplam	52 (% 100)	48 (% 100)

ÜK ve CH hastalarını karşılaştırdığımızda; 2 hasta grubunda toplam USG skorunda anlamlı bir fark yoktu (p=0.119).

Çalışmamızda toplam USG skor ile diğer bazı parametrelerin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığına baktığımızda: toplam USG skor ile sedimentasyon arasında (p=0.167), CRP arasında (p=0.870), Vücut kitle indeksi arasında (p= 0.320), hastalık süresi ile arasında (p=0.604) ve hasta yaşı ile arasında (p=0.165) anlamlı bir ilişki bulunmamıştır

Topuk USG'da entezopatisi olan hastalardan direkt grafide değişikliği olanlar üniversitemizin Romatoloji Polkliği'ne konsulte edildi. Yönlendirilen hastalardan Sakroiliak ve Lomber MR istendi ve totalde 6 tane (%6) hasta AS tanısı aldı ve tedavileri düzenlendi.

5. TARTIŞMA

Günümüzde ultrasonografi kas-iskelet sistemi hastalıklarının değerlendirilmesinde geçerli bir tanısal yöntem olarak giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle son yıllarda teknolojik gelişmeler sayesinde patolojik bulgular daha iyi tanımlanabilmekte ve klinik pratikte güvenilir bir şekilde uygulanabilmektedir. Entezit, İBH ilişkili SpA'de genç hastalarda (123), spesifik ve bazen izole bulgudur (122) ve çoğunlukla atlanır (124). Fizik muayene ile çok düşük yüzdede saptanır (125). Öte yandan USG hastaların değerlendirmesinde belli alanlarda hem fizik muayenenin ötesinde bilgiler vermekte, hem de klinik araştırmalarda objektif bir değerlendirme metodu olarak kullanılabilir (3). Entez yerinde kalınlaşma, erozyon, entezofit ve komşu dokularda bursit USG'da sıklıkla saptanabilen bulgulardır. Geniş bir kohort çalışmasında artmış PD sinyallerinin gösterilmesi entezitin önemli bir işareti olarak kabul edilmektedir (137).

Kiris ve ark. (128) AS hastalarında yaptıkları çalışmada PD vaskülaritesinin ağrı ile yüksek oranda korele olduğunu göstermiştir. 30 tane AS hastasından oluşan çalışma grubunda PD ile birleştirilmiş gri skala değişikliklerinin alt ekstremitte entezisinde daha belirgin olduğunu saptamışlardır. Paolaggi ve ark. (126) ve Olivieri ve ark. (127) SpA hastalarında yaptıkları çalışmalarda, entezopatilerde aşıl tendonunun en çok etkilenen tendon olduğunu ve onu proksimal ve distal rotuleus tendonunun izlediğini göstermişlerdir, bu yüzden biz de çalışmamızda aşıl entezopatisini araştırdık.

Balint ve ark. (3) yaptıkları çalışmada, 35 tane SpA (27 AS, 7 psöriasis, 1 reaktif artrit) hastasında alt ekstremitenin 5 tane entezal bölgesinin klinik ve USG ile değerlendirmesini yapmışlardır; hastaların %56'sında USG'da anormallik saptanmıştır, klinik değerlendirme ile sadece %22'sinde entezopati saptanmıştır. Lehtinen ve ark. (109) çalışmasında 31 SpA hastasında %66 entezal anormallik saptanmıştır ve entezopatinin alt ekstremitenin distalinde proksimale göre daha sık olduğu görülmüştür. Borman ve ark. (134) 2006'da 44 SPA hastasında yaptıkları çalışmada, hastaların %56.8'inde aşıl tendonu ve plantar fasyada anormallikler saptamışlardır ancak hastaların %37'sinin klinik değerlendirme ile entezal tutulumu saptanmıştır.

Bazı çalışmalar subklinik barsak inflamasyonu ile eklem arasında ilişki olduğunu göstermiştir (129). Mielants H ve ark. (122) yaptıkları çalışmada, 11 SpA hastasında, klinik remisyonun her zaman normal barsak histolojisiyle ilişkili olduğunu ve eklem hastalık ataklarının, barsak inflamasyonu ile korele olduğunu göstermişlerdir.

İBH hastalarında subklinik entezopati ile ilişkili literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. İBH hastalarında yapılan bazı çalışmalarda klinik ve fizik muayene ile değerlendirme yapılarak saptanmış olan entezopati sıklıkları şöyledir: De Vlam K ve ark. (124) 2000 yılında Hollanda'da 103 İBH hastasında yaptığı çalışmada entezopati sıklığı %7, Salvarani ve ark. (2) 2001 yılında İtalya'da 160 İBH hastasında yaptığı çalışmada, entezopati sıklığı %10 olarak saptanmıştır. Palm ve ark. (132) 2001 yılında Norveç'te yaptıkları çalışmada 406 İBH hastasında entezopati sıklığı %26 olarak bulunmuştur. Lanna ve ark. (97), 2008 yılında Brezilya'da yaptıkları çalışmada, 130 İBH hastasının %5.4'ünde entezopati saptamıştır. Bir çok çalışma entezopatinin çoğunun klinik muayenede saptanamadığını vurgulamaktadır (4).

İBH hastalarında entezopati konusunda Türkiye'den bildirilmiş tek çalışma Turçapar ve arkadaşlarının 2006'da yaptıkları çalışmadır. 78 CH ve 84 ÜK hastasından oluşan toplam 162 İBH hastasında klinik ve fizik muayene ile değerlendirmede entezopati sıklığı %50 olarak bulunmuştur. ÜK ve CH arasında entezopati sıklığı, SpA ve AS sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlardır (133).

İBH hastalarında USG ile değerlendirilmiş subklinik entezopati ile ilişkili literatürde tek çalışma mevcuttur. Bandinelli ve ark. (114) GUESS skorlama sistemini kullanarak, 2 alt ekstremitenin 10 entezis bölgesine baktıkları çalışmada; 81 tane İBH hastasının (55 CH, 26 ÜK), 71'inin (%92.6) GUESS skoru >1 üzerindedir ve bakılan 810 tane entezis bölgesinden 317 tanesinde (%39) entezal değişiklik vardı. Entezis kalınlaşması 66/81 hastada (%81.5) , entezofit 55/81 hastada (%67.9), bursit 22/81 (%27.1) ve erozyon 13/81 (%16) hastada saptanmıştır, kontrol grubunda ise USG bulgusu saptanmamıştır.

AS, İBH hastalarında %3-6 arasında görülür. Ancak radyolojik sakroiliit sıklığı %14-20 arasında seyreder (135,136). Salvaroni ve ark. (2) yaptıkları çalışmada 160 tane yeni tanı konmuş İBH hastasının %18.5'inde SpA ve %2.6'sında AS saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda da USG, fizik muayene ile saptanmayan entezal tutulumu göstermiştir. Olivieri ve ark. (130) yayınladıkları derlemede; stres ve travmanın SpA hastalarındaki entezit patogenezindeki rolünü incelemişlerdir. Fiziksel travmanın entezite ve daktilite yol açabileceğini vurgulamışlardır. Bu yüzden bizim çalışmamızda bu etkiyi ortadan kaldırmak için, hastalar çalışmaya alınırken entezis bölgesine enjeksiyon yaptıran ya da travma geçiren hastalar alınmamıştır.

Peers ve ark. (131) 2003'te 35 tane kronik aşıl entezopatisi olan hastada klinik değerlendirme ve USG ile yaptıkları çalışmada; PD anormallikleri görülen hastaların

yaşlarının görülmeyenlere göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda hasta yaşı ile toplam USG skor arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p:0.165).

Bizim çalışmamızda USG ile entezopati 100 hastanın 25'inde (%25) saptanmıştır. PD değişiklikleri 200 entezis bölgesinin 50'sinde (%25) ve gri skala değişiklikleri 32'sinde (%16) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da Bandinelli ve ark. (114) yaptığı çalışmada olduğu gibi; kontrol grubunda USG değişikliği yoktu, bel ağrısı ya da topuk ağrısı olmayan hastalarda USG bulguları vardı, remisyondaki ve hafif aktiviteli İBH hastalarında da entezopati vardı. Bizim çalışmamızda Bandinelli grubundan farklı olarak orta aktiviteli hastalar da vardı.

Bandinelli ve ark. (114) çalışmasında, entezal tutulumun hastalık süresi ya da hastalık aktivitesi ile ilişkisi yoktu, bizim çalışmamızda da benzer olarak hastalık süresi ile toplam USG skoru arasında korelasyon yoktu. Ancak Bandinelli ve ark. (114) tersine; ÜK hastaları kendi aralarında remisyon, hafif aktiviteli ve orta aktiviteli olarak gruplandırıldığında; ortalama toplam USG skor ile hastalık aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı (p<0.001). Ancak yine Bandinelli ve ark. (114) tersine tüm hastalar hastalık aktivitesine göre gruplandırıldığında, hastalık aktivitesi ile ortalama toplam USG skor düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur (p: 0.044).

ÜK ve CH hastalarını karşılaştırdığımızda; 2 hasta grubun toplam USG skorunda anlamlı bir fark yoktu (p=0.119).

Çalışmamızda 15 tane hastada (%15) radyolojik sakroiliit vardı. Topuk USG'da entezopatisi olan hastalardan direkt grafide sakroiliiti olanlar üniversitemizin Romatoloji Polikliniği'ne konsülte edildi. Bu hastalardan Sakroiliak ve Lomber MR istendi ve totalde 6 tane (%6) hasta AS tanısı aldı ve tedavileri düzenlendi. Çalışmamızdaki asemptomatik sakroiliit sıklığı ve AS tanısı alan hasta sıklığı literatüre uymaktadır.

İBH hastalarında entezopati sıklığı konusunda çok az çalışma mevcuttur. Entezopatinin değerlendirilmesi, bu hastalarda aksiyel eklem tutulumu hastalık aktivitesine paralel seyretmeyebildiğinden; eklem tutulumunun destrüksiyonu gelişmeden daha erken dönemde saptanabilmesini sağlayabilir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi aşikar hale gelmemiş AS veya SpA erken dönemde tanınabilir. Hastaların tedavi ve takibinde uygun değişiklikler yapılabilir. İBH hastalarında tedavi düzenlenmesini de etkileyecektir. Sulfasalazine ve anti TNF ilaçlar gibi hem barsak hastalığına hem de SpA'ye etkili ilaçlarla tedavi edilmelerini sağlayacaktır. Bizim çalışmamız İBH hastalarının multidisipliner izlenmesinin çok iyi bilinen önemine tekrar vurgu yapmaktadır. İBH hastalarının takibinde gastroenterologlar ile romatologlar birlikte çalışmalıdır. İBH hastalarında yapılan çalışmalarla artmış entezopati

sıklığının gösterilmesiyle, OMERACT skorlama sistemi, İBH hastalarının tüm vücut iyiliklerinin sağlanması amacıyla, rutin klinik değerlendirme protokolüne konulabilir.

Gelecekte yeni tanı konmuş İBH hastalarının eklem, entezal tutulum ve aksiyal tutulum açısından prospektif olarak takip edileceği yeni çalışmalar yapılmalıdır. Daha büyük sayıda hastaların alınacağı ve prospektif izlenebileceği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Vit D klasik bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak görev görmektedir. Vit D reseptörünün bugün 30'dan fazla dokuda bulunduğu bilinmektedir. Vit D'ye ait reseptörler, T lenfositler, beyin, pankreas, prostat, gonadlar, meme dokusu, kas ve kolon gibi birçok doku ve organda bulunmaktadır. Vit D'nin etkinliği sadece kalsiyum homeostazisini düzenleyerek kemik sağlığını idame ettirmekle sınırlı değildir, aynı zamanda pro-apoptotik, antiinflamatuvar ve immünmodülatör özelliklere sahiptir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, düşük Vit D düzeyinin kanser insidansını ve kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı, diyabet ve multipl skleroz gibi otoimmün hastalıklar ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Vit D eksikliği düşünülen vakalarda serum 25-hidroksi Vit D düzeyi ölçülmelidir.

Dolaşımdaki 1,25(OH)₂D₃ hücre membranlarını ve sitoplazmayı geçer, nükleusa ulaştıktan sonra, orada bir steroid hormon gibi sitozolik VDR'ne bağlanır. 1,25(OH)₂D₃ nükleer retinoik asit reseptörüne bağlanınca, nükleer transkripsiyon faktörü görevi yapar ve genlerin fonksiyonunu ve protein sentezini indükler. Kalsitriol direkt veya indirekt olarak 200 kadar geni regüle eder. Bu genler arasında hücre proliferasyonunu, diferansiyasyonunu, apoptozisi ve anjiyogenezisi kontrol eden genler de vardır. Vit D, hücre proliferasyonunu normal ve kanser hücrelerinde azaltır ve hücrelerin terminal değişimlerini sağlar.

Vit D ile immün sistem arasındaki ilişki tüberküloz için morina karaciğeri yağı kullanılmasıyla başlamıştır (138). İmmün yanıtla ilgili hücrelerde Vit D reseptörünün belirlenmesi ve aktive olmuş dendritik hücrelerin Vit D sentez ettikleri gösterilince Vit D'nin immün regülatuar sistemin bir parçası olabileceği düşünülmüştür. Vit D seviyesinin MS hastalarında regülatuar T hücreleri ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (139). Sepsiste Vit D düzeyinin katekolamin düzeyiyle korele olduğu ve artmış kritik hastalık riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (140). Düşük Vit D seviyesinin, enfeksiyon ve mortalite ile ilişkisi son dönem böbrek hastalarında (141) ve üst solunum yolu enfeksiyonları geçirenlerde gösterilmiştir (142).

Littorin ve ark. (143) yaptığı çalışmada yeni tanı konmuş genç Tip 1 DM hastalarında, tanı anında kontrol grubuna göre Vit D düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Harris ve ark. (144) 2005'te yaptıkları çalışmada Vit D replasmanının Tip 1 DM'e karşı koruyucu olduğunu göstermişlerdir. Diğer otoimmün hastalıklarla da düşük Vit D düzeyi ile ilişki

bulunmuştur. SLE (146), Romatoid artrit (147), Graves (148). Romatoid artrit hastalarında, Cutolo ve ark. (150) 2009'da yaptıkları çalışmada, klinik aktivitenin Vit D düzeyi ile korele olduğunu göstermiştir. Arnson ve ark. (151) 2007'de yaptıkları çalışmada düşük Vit D seviyesinin, yüksek romatoid artrit hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Linker-Israeli M ve ark. (119) yaptığı çalışmada, lupus hastalarının hücrelerinin Vit D ile inkübasyonu sonrası, spontan anti DNA antikor üretimini %60 azaldığı gösterilmiştir. Aynı zamanda spontan ve stimüle edilmiş immunglobulin üretimini de azaldığı gösterilmiştir.

İdiyopatik kronik inflamatuvar hastalıklarda immün regülasyon bozukluğunun nedeni bilinmemektedir. Bunda çeşitli faktörlerin rol oynadığı bilinmekle birlikte Vit D düzeyinin de otoimmünite üzerine etkili olabileceği ileri sürülmüştür. RA, MS ve İBH gibi otoimmünitenin rolü olabileceği hastalıklarda, T hücreleri, bireylerin iç organları ve periferik dokularında inflamatuvar yanıt oluşmasına neden olurlar. Geniş bir toplum çalışması olan "Nurses Health Study I and II" de Vitamin D alımı en yüksek beşlide olan kadınlarda, MS gelişmesi %40 daha az bulunmuştur (76). "Iowa Women's Health Study" de 29.368 kadında RA olmanın, Vit D alımı ile ters orantılı olduğu bulunmuştur, ayrıca RA hastalık ciddiyeti ile Vit D serum konsantrasyonlarının ilişkisinin olduğu görülmüştür (77).

2006 yılında Duerr ve ark. (74) İBH patogeneğinde IL23R genini tanımlamışlardır. IL23 reseptörü aktive myeloid ve T hücreleri üzerinde eksprese edilir ve Th17 cevabının sürdürülmesinde gereklidir (75). Th17'nin anahtar sitokini olan IL-17 hem İBH'da, hem de deneysel T hücre aracılıklı oluşturulan kolit modellerinde yüksek miktarlarda bulunmuştur. 1,25(OH)2D3 ile IL-6 ekspresyonu önlenir. IL-6, Th17 hücrelerini uyarır, Th17 hücreleri, otoimmün reaksiyonun önemli bir komponentidir. Gastrointestinal inflamatuvar koliti olan hayvan modellerinde, 1,25(OH)2D3 ile tedaviyle IL-17 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (149). Yapılan diğer bir çalışmada, MS ve kontrol grubunun Th 17 hücreleri Vit D ile inkübe edildikten sonra, IL-17 ve IF gama üretimini azaldığı gösterilmiştir (118).

İBH hastalarında görülen bozulmuş immün cevaplarla Vit D arasında ilişki olduğu hakkında bir çok kanıt vardır. Birincisi yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalarda, CH hastalarında düşük serum 25OHD3 düzeyi olduğu gösterilmiştir (79,80,81). İkincisi deneysel olarak İBH yapılan hayvan modellerinde Vit D'nin patofizyolojide rol oynadığı gösterilmiştir (82,83,84,85). Deneysel olarak Vit D eksikliğinin İBH'yı alevlendirdiği, sıçanlarda Vit D'nin İBH'nı süprese ettiği de gösterilmiştir. Froicu ve ark. (82) yaptıkları çalışmada IL-10 ve VDR eksik farelerde İBH'nın fulminan formununun geliştiğini göstermişlerdir, farelerin %100'ü 7 hafta içinde ölmüştür. İlginç olarak Vit D yeterli olsa bile, ek Vit D verilmesinin, hayvanlarda

otoimmüneyi inhiye ettiği gösterilmiştir. 2007'de yayınlanan bir metaanalizde, Vit D replasmanının herhangi bir nedenden olan mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir (120).

Vit D, İBH'nın çok görüldüğü coğrafik bölgelerde daha düşüktür. Vit D eksikliği İBH hastalarında remisyonda olsalar bile sıktır (121). Bizim çalışmamızda 52 ÜK hastasının 42 tanesinde (%80.7) Vit D eksikliği, 7 tanesinde (%13.4) Vit D yetersizliği, 3 tanesinde (%5.9) Vit D yeterliliği vardı. 48 Chron hastasının 45 tanesinde (%93.7) Vit D eksikliği, 2 tanesinde (%4.2) Vit D yetersizliği, 1 tanesinde (%2.1) Vit D yeterliliği vardı. 30 tane hastadan oluşan kontrol grubunun 22 tanesinde Vit D eksikliği, 6 tanesinde (%20) Vit D yetersizliği, 2 tanesinde (%6.7) Vit D yeterliliği vardı. Kontrol grubumuzda da Vit D düzeyi eksiklik ve yetersizlik frekansı yüksek olduğu için, hastalarla kontrol grubu arasında Vit D açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p=0.172$). Ancak hastalar hastalık aktivitelere göre sınıflandığında ($p=0.031$) ve ÜK hastaları endoskopik RAİ skorlarına göre sınıflandığında ($p=0.007$) hastalar arasında istatistiksel olarak Vit D düzeylerinde anlamlı fark bulunmuştur. ÜK ve CH hastalarının Vit D düzeyi karşılaştırıldığında; CH olanlarda Vit D eksikliği olanların yüzdesi daha fazla olmakla birlikte bu fark istatistiksel anlama ulaşmıyordu.

İBH ile Vit D arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için; daha önceki çalışmaların sonuçları da dikkate alındığında, yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın sonuçlarına göre İBH hastalarının önemli bir kısmında Vit D eksikliği mevcuttur. Bu hastalarda kortikosteroid kullanımının sıklığı ve özellikle CH'da malabsorpsiyon gelişebileceği düşünülürse osteoporoz ve ilişkili klinik durumlar için risk altında oldukları aşıkardır. Ek olarak Vit D eksikliği bu nedenle de mutlaka tedavi edilmelidir. Öte yandan Vit D'nin immün fonksiyonlar üzerindeki olası etkileri dikkate alındığında eksikliğinin düzeltilmesi hastalığın kontrolüne de katkı sağlayabilir, Vit D İBH tedavisinde aktif hastalığın kontrolünde rol oynayabilir. Tedavi ve takipteki rolü açısından, bu konuda geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçlarını USG ve Vit D sonuçları olarak iki başlık altında incelersek durum aşağıdaki gibidir:

6.1. USG ile ilgili sonuçlar:

52 ÜK hastasının ortalama toplam USG skoru 1.98 ± 0.6 , 48 Chron hastasının ortalama toplam USG skoru 0.83 ± 0.7 , kontrol grubunun ortalama toplam USG skoru 0'dır. ÜK ve CH hastalarının kontrol grubuna göre toplam USG skorları, istatistiksel olarak kontrol grubundan anlamlı farklıdır, ($p < 0.001$).

ÜK hastaları kendi aralarında remisyon, hafif aktiviteli ve orta aktiviteli olarak gruplandırıldığında; ortalama toplam USG skor ile ÜK hastalarında hastalık aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup, $p < 0.001$ 'dir.

CH hastaları kendi aralarında remisyon, hafif aktiviteli ve orta aktiviteli olarak gruplandırıldığında; ortalama toplam USG skor ile CH hastalarında hastalık aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0.676$).

Tüm hastalar hastalık aktivitesine göre gruplandırıldığında, hastalık aktivitesi ile ortalama toplam USG skor düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olup; $p = 0.044$ 'tür.

ÜK ve CH hastalarını karşılaştırdığımızda; 2 hasta grubunda toplam USG skorunda anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.119$).

Çalışmamızda toplam USG skor ile diğer bazı parametrelerin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığına baktığımızda; toplam USG skor ile sedimentasyon arasında anlamlı ilişki yoktur ($p = 0.167$). Toplam USG skor ile CRP arasında anlamlı ilişki yoktur ($p = 0.870$). Vücut kitle indeksi ile toplam USG skor arasında korelasyon yoktur ($p = 0.320$). Hastalık süresi ile toplam USG skoru arasında korelasyon yoktur ($p = 0.604$). Hasta yaşı ile toplam USG skor arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0.165$).

Kontrol grubunda entezopati saptanmaz iken hasta grubunda 25 hastada (%25) saptandı. Bunlardan sakroiliiti de saptanan 6 hastanın ileri değerlendirilmesinde Ankilozan Spondilit tanısı konularak tedavileri düzenlendi.

6.2. Vit D ile ilgili sonuçlar:

ÜK, CH ve kontrol grubu; Vit D açısından eksiklik, yetersizlik ve yeterlilik açısından sınıflandırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p = 0.172$).

ÜK hastalarında ortalama Vit D düzeyi 14.72 ± 9.12 , CH hastalarında ortalama Vit D düzeyi 11.86 ± 5.93 , kontrol grubunda ortalama Vit D düzeyi 16.06 ± 8.42 . Vit D seviyesi farkı, kontrol ve hasta grupları arasında anlamsızdır ($p=0,301$).

Hastalar hastalık aktivitesine göre gruplandırıldığında; hastalık aktivitesi arttıkça Vit D eksikliği olanların yüzdesi artmaktaydı. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ($p= 0.031$).

ÜK hastaları endoskopik RAİ skorlarına göre remisyonda ve hastalık aktif olarak sınıflandığında, hastalık aktif olanlarda Vit D eksikliği % 91.4 ve remisyonda olanlarda % 55.6 olarak saptanmıştır. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ($p= 0.007$).

ÜK ve CH hastaları Vit D açısından karşılaştırıldığında; CH olanlarda Vit D eksikliği olanların yüzdesi daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak $p=0.078$ 'di.

Hastalarda Vit D düzeyi ve toplam USG skoru düzeyi arasında korelasyon yoktur ($p=0.068$).

Vit D düzeyi ile diğer parametreler arasında ilişki olup olmadığına baktığımızda: Hastaların Vit D düzeyi ve Vücut Kitle İndeksleri arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon mevcuttur (pearson korelasyon= 0.244) ($p=0.014$). Vit D düzeyi ve Sedimentasyon düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon mevcuttur (pearson korelasyon= $- 0.268$) ($p= 0.007$). Hastalarda Vit D düzeyi ve Hemoglobin düzeyi arasında pozitif yönde orta bir korelasyon mevcuttur (pearson korelasyon= 0.293) ($p=0.003$). Hastalarda Vit D düzeyi ve CRP düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon mevcuttur (pearson korelasyon= $- 0.224$) ($p=0.025$). Vit D ile hastalık süresi arasında korelasyon yoktur ($p=0.741$). Vit D ile hasta yaşı arasında korelasyon yoktur ($p=0.801$). Hastalık tanı yaşı ile Vit D düzeyi arasında ilişki yoktur ($p=0.632$).

6.3.Öneriler:

Gelecekte yeni tanı konmuş İBH hastalarının eklem, entezal tutulum ve aksiyal tutulum açısından prospektif olarak takip edileceği yeni çalışmalar yapılmalıdır, Daha büyük sayıda hastaların alınacağı, hastaların prospektif izlenebileceği, entezopati için güçlü cut-off pointin tanımlanabileceği çalışmalara ihtiyaç vardır.

İBH ile Vit D arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için; daha önceki çalışmaların sonuçları da dikkate alındığında, yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın sonuçlarına göre İBH hastalarının önemli bir kısmında Vit D eksikliği mevcuttur. Bu hastalarda kortikosteroid kullanımının sıklığı ve özellikle CH'da malabsorpsiyon gelişebileceği düşünülürse osteoporoz ve ilişkili klinik durumlar için risk altında oldukları aşıkardır. Ek olarak Vit D eksikliği bu nedenle de mutlaka tedavi edilmelidir. Öte yandan Vit D'nin immün

fonksiyonlar üzerindeki olası etkileri dikkate alındığında eksikliğinin düzeltilmesi hastalığın kontrolüne de katkı sağlayabilir, Vit D İBH tedavisinde aktif hastalığın kontrolünde rol oynayabilir. Tedavi ve takipteki rolü açısından, bu konuda geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Greenstein AJ , Janowitz HD, Sachar DB. The ekstraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis:a study of 700 patients. *Medicine*. 1976;55:401-12.
2. Salvarani C, Vlachonikolis IG, van der Heijde DM , et al. Musculoskeletal manifestations in a population- based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36:1307-13.
3. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD.Ultrasonography of enthesal insertions in lower limb in spondylarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:905_10.
4. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bounder C,Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessmentof peripheral enthesitis in spondyloarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler. A cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2003;48:523_33.
5. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80 (6suppl): S1678- 88.
6. Adorini L. Intervention in autoimmunity: the potential of vitamin D receptor agonists. *Cell Immunol*. 2005; 233(2):115-24 .
7. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013; 62: 630-49.
8. Hanauer SB,Hommes DW.Inflammatory bowel disease.*Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6(4):499-500
9. Tozun N, Atuğ O, Imeryuz N ,et al. Members of the Turkish IBD Study Group. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastrointestinal*. 2009;43(1):51-7.
10. Hanauer SB, Inflammatory bowel disease; epidemiology, pathogenesis and therapeutic oppotunities. *Inflammatory Bowel Dis*. 2006;12 Suppl 1:S3-9.
11. Kirsner JB, Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, Overview of etiology, pathogenesis and epidemiology of inflammatory bowel disease *Bockus Gastroenterology*. 1995: 1293-317.
12. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107:1399.
13. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81:1462.
14. Hermon-Tylor J. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease. *Gut*. 2001; 49: 755-7.

15. Lavy A, Broide E, Reif S. Measles is more prevalent in Crohn's disease patients. A multicenter Israeli study. *Dig Liver Dis.* 2001; 33: 472-6.
16. Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM 2nd, et al. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members--potential hereditary influences. *Gastroenterology.* 1996; 111:573.
17. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet.* 2007; 369: 1627-1640.
18. Lashner B. Inflammatory bowel disease. In: Carey WD, ed. *Cleveland Clinic: Current Clinical Medicine 2009 Philadelphia, Pa: Saunders; 2009.*
19. Grimm IS; Friedman LS: Inflammatory bowel disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am.* 1990;19:361-89 .
20. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 1983. 18: 987-91.
21. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ.* 1989 14; 298: 82-6.
22. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW: Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut.* 1988; 29:342.
23. Travis S, Derek PJ. Inflammatory bowel disease In: Satsangi J, Sutherland L (Eds). *Churchill Livingstone.* 2003,169-181.
24. Osterman MT, Lichtenstein GR, Ulcerative Colitis. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier.2010,1975-2012.*
25. Sinclair TS, Brunt PW, Mowat NA: Nonspecific proctocolitis in northeastern Scotland: A community study. *Gastroenterology.* 1983;85:1.,
26. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44:431.
27. Ha CY, Newberry RD, Stone CD, Ciorba MA. Patients with late-adult-onset ulcerative colitis have better outcomes than those with early onset disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8:682.
28. Allison J, Herrinton LJ, Liu L, et al. Natural history of severe ulcerative colitis in a community-based health plan. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6:999.
29. Card T, Hubbard R, Logan RF. Mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2003;125 (6):1583.

30. Cummings JR, Keshav S, Travis Sp. Medical management of Chron's disease. *BMJ*. 2008 May 10;336(7652):1062-6.
31. Rubin GP, Hungin AP, Kelly PJ, Ling J. Inflammatory bowel disease:epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000,14 (12):1553-9.
32. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Chron' s disease: an intervention study. *Gastroenterogy*. 2001 ;120 (5):1093-99.
33. Best WR, Becktel JM, Singleton JW. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976; 70: 439-44.
34. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 4; 359: 1541-9.
35. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2010; 4: 63-101.
36. Nugent FW, Roy MA. Duodenal Chron's disease: an analysis of 89 cases. *Am J Gastroenterol*. 1989;84(3):249-54.
37. Charles N. Bernstein, James F. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease. A population-based study. *Cancer*. 2001; 91: 854-62.
38. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002; 122:875.
39. Hutchinson R, Tyrrell PN, Kumar D, et al. Pathogenesis of gall stones in Crohn's disease: an alternative explanation. *Gut*. 1994; 35:94.
40. Peyrin- Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Chron's disease in population- based cohorts.*Am J Gastroenterol*. 2010;105(2):289-97.
41. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104:465.
42. Florin TH, Paterson EW, Fowler EV. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. *Scand J Gastroenterology*. 2006; 41: 306-11.
43. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Medicine*. 1999; 340: 448-54.
44. Unn SK, Bisset WM, Main MJ. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition*. 2001; 33: 14-22.

46. Peyrin-Biroulet L, Standaert-Vitse A, Branche J. IBD serological panels: facts and perspectives. *Inflamm Bowel Disease*. 2007; 13: 1561-6.
47. Landers CJ, Cohavy O, Misra R. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology*. 2002; 123: 689-99.
48. Reumaux D, Sendid B, Poulain D. Serological markers in inflammatory bowel diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterology*. 2003; 17: 19-35.
49. Peeters H, Vander Cruyssen B; Laukens D, et al. Radiological sacroileitis, a hallmark of spondylitis is linked with CARD 15 gene polymorphisms in patients with Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1131-34.
50. Cao Q, Si J, Gao M, et al. Clinical presentation of inflammatory bowel disease: a hospital based retrospective study of 379 patients in eastern China. *Chin Med J*. 2005; 118:747-52.
51. Orchard T, Wordsworth B, Jewel D. The peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998; 42:387-91.
52. Evans PE, Pardi DS. Extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease: focus on the musculoskeletal, dermatologic, and ocular manifestations. *Med Gen Med*. 2007;19;9(1):55-8.
53. Rothfus KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006;30;4819-31.
54. Oueiro R, Maiz O, et al. Subclinical sacroileitis in inflammatory bowel disease: a clinical and follow-up study. *Clin Rheumatol*. 2000;19:445-49.
55. Thjodleifsson B, Geirsson AJ, Bjornsson S, et al. A common genetic background for inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis. A genealogic study in Iceland. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2633-39.
56. Van Assche, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Chron's disease: Special situations, *J Chron Colitis*. 2010, doi: 10.1016/j.Chrons. 2009.09.009.
57. Generini S, Giacomelli R, et al. Infliximab in spondyloarthritis associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1664-69.
58. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005 ;129:827-36.

- 59.** Christopoulos C, Savva S, et al. Localised gasytrocnemius myositis in Crohn's disease. *Clin Rheumatol.* 2003;22:143-45.
- 60.** Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:501-23.
- 61.** Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane DatabaseSystRev.*2006;3:CD005112.
- 62.** Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;233:2462-73.
- 63.** Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta- regression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:103-10.
- 64.** Aberra FN, Lewis JD, Hass D, et al. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology.* 2003;125:320-7.
- 65.** Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2011;17:3204-12.
- 66.** Loftus EV, Schoenfeld P, et al. The epidemiology and natural history of Crohn' s disease in population based patient cohorts from North America: a systemic review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16;51-60.
- 67.** Gomet JM. Ìnfliximab for refractory ulcerative colitis or indetermine colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18: 175-181.
- 68.** Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active, chronic Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1989; 321: 845-55.
- 69.** De Luca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J.* 2001; 15:2579-85.
- 70.** Bouillon R, Cameliè G, Daci E, Seagart S ,Verstuyf A. Vitamin D Metabolism and Action. *Osteoporos Int.* 1998; 8:13-9.
- 71.** Norman AW. Receptors for 1,25(OH)2D3: past, present and future. *J Bone Miner Res.* 1998; 13:1360-9.
- 72.** Gallagher JC, Sai AJ. Vitamin D insufficiency, deficiency, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:2630-3.

73. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev*. 2005; 10: 94- 111.
74. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD. A genome-wide association study identifies I23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006; 441: 231-4.
75. Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, Hatton RD, Wahl SM, Schoeb TR, Weaver CT. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature*. 2006 11; 441: 231-4.
76. Munger KLM, Zhang S M, O'Reilly E. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004; 62:60-5.
77. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Crhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:72-7.
78. Cutolo M, Otsa K. Vitamin D, immunity and lupus. *Lupus*. 2008; 17:6-10.
79. Pappa HM, Gordon CM, Saslowsky TM, et al. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2006;118:1950. [PubMed: 17079566]
80. Pappa HM, Grand RJ, Gordon CM. Report on the vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:1162. [PubMed: 17119391]
81. Vagianos K, Bector S, McConnell J, et al. Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2007;31:311. [PubMed: 17595441]
82. Froicu M, Cantorna MT. Vitamin D and the vitamin D receptor are critical for control of the innate immune response to colonic injury. *BMC Immunol*. 2007;8:5. [PubMed: 17397543]
83. Froicu M, Weaver V, Wynn TA, et al. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 2003;17:2386. [PubMed: 14500760]
84. Kong J, Zhang Z, Musch MW, et al. Novel Role of the Vitamin D Receptor in Maintaining the Integrity of the Intestinal Mucosal Barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294(1):G208-16.
85. Liu N, Nguyen L, Chun RF, et al. Altered endocrine and autocrine metabolism of vitamin D in a mouse model of gastrointestinal inflammation. *Endocrinology*. 2008;149:4799. [PubMed: 18535110]

- 86.** Zold E, et al. Vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10(5):R123. [PubMed: 18928561]
- 87.** Méric JC, Grandgeorge Y, Lotito G, Pham T (2011) Walking before an ultrasound assessment increases the enthesis score significantly. *J Rheumatol.* 38:961.
- 88.** Calin A, Mackay K, Santos H, Brophy S. A new dimension to outcome: application of the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index. *J Rheumatol.* 1999;26:988-92.
- 89.** de Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, Andréu JL, Martín-Mola E (2009) Validity of enthesis ultrasound assessment in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 68:169–174.
- 90.** Aydin SZ, Karadag O, Filippucci E, Atagunduz P, Akdogan A, Kalyoncu U, Grassi W, Direskeneli H (2010) Monitoring Achilles enthesitis in ankylosing spondylitis during TNF- α antagonist therapy: an ultrasound study. *Rheumatology.* 49:578–582.
- 91.** Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R, Salaffi F, Filosa G, Ruta S, Bertolazzi C, Grassi W (2011) Subclinical enthesal involvement in patients with psoriasis: an ultrasound study. *Semin Arthritis Rheum.* 40:407–412.
- 92.** Filippucci E, Aydin SZ, Karadag O, Salaffi F, Gutierrez M, Direskeneli H, Grassi W (2009) Reliability of high-resolution ultrasonography in the assessment of Achilles tendon enthesopathy in seronegative spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis.* 68:1850–1855.
- 93.** La Cava G. Enthesitis: traumatic disease of insertions. *JAMA.* 1959;169:254–5.
- 94.** Benjamin M, Moriggl B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The “enthesis organ” concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3306–13.
- 95.** Francois RJ, Eulderink F, Bywaters EGL. Commented glossary for rheumatic spinal diseases, based on pathology. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:615–25.
- 96.** Khan MA. Enthesitis: a broader definition. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:998.
- 97.** Lanna CCD, Abreu Ferrari MDL, Rocha SL, Nascimento E, Parreiras de Carvalho MA, Sales da Cunha A. A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn’s disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. *Clin Rheumatol.* 2008; 27:503_9.
- 98.** Francois RJ, Braun J, Khan MA. Enteses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13: 255_64.
- 99.** McGonagle D, Gibbon W, O’Connor P, Green M, Pease C, Emery P. Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1998;41:694-700.

- 100.** McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, et al. The role of biomechanical factors and HLA-B27 in magnetic resonance imaging-determined bone changes in plantar fascia enthesopathy. *Arthritis and Rheumatism*. 2002;46:489–93.
- 101.** Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A (1984) Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 27:361–368.
- 102.** Canoso JJ (1998) The premiere enthesis. *J Rheumatol*. 25:1254-1256.
- 103.** Falsetti P, Acciai C, Lenzi L, Frediani B (2009) Ultrasound of enthesopathy in rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 19:103–113
- 104.** de Miguel E, Muñoz-Fernández S, Castillo C, Cobo-Ibáñez T, Martín-Mola E (2011) Diagnostic accuracy of enthesis ultrasound in the diagnosis of early spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 70:434–439.
- 105.** D'Agostino MA, Aegerter P, Bechara K, et al. How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power dopler Ultrasonography. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1433-1440.
- 106.** Alcalde M, Acebes JC, Cruz M, et al. A sonographic enthesitic index of lower limbs is a valuable tool in the assessment of ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66:1015–9.
- 107.** de Miguel E, Cobo T, Munoz-Fernandez S, et al. Validity of enthesis ultrasound assessment in spondylarthropathy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009 Feb;68(2):169-74.
- 108.** Hatemi G, Fresko I, Tascilar K, Yazici H (2008) Increased enthesopathy among Behçet's syndrome patients with acne and arthritis: an ultrasonography study. *Arthritis Rheum*. 58:1539–1545.
- 109.** Lehtinen A, Taavitsainen M, Leirisalo-Repo M. Sonographic analysis of enthesopathy in the lower extremities of patients with spondyloarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12:143-148.
- 110.** Kamel M, Eid H, Mansour R. Ultrasound detection of knee patellar enthesitis: a comparison with magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:213–4.
- 111.** Morel M, Boutry N, Demondion X, Legroux-Gerot I, Cotton H, Cotton A. Normal anatomy of the heel entheses: anatomical and ultrasonographic study of their blood supply. *Surg Radiol Anat*. 2005; 27:176–83.
- 112.** Silvestri E, Biggi E, Molfetta L, Avanzino C, La Paglia E, Garlaschi G. Power Doppler analysis of tendon vascularization. *Int J Tissue React*. 2003;25:149–58.

- 113.** Genc H, Cakit BD, Tunkbilek I, Erdem HR. Ultrasonographic evaluation of tendons and enthesal sites in rheumatoid arthritis: comparison with ankylosing spondylitis and healthy subjects. *Clin Rheum.* 2005;24:272–7.
- 114.** Francesca Bandinelli, Monica Milla², Stefania Genise, et al. Ultrasound discloses enthesal involvement in inactive and low active inflammatory bowel disease without clinical signs and symptoms of spondyloarthropathy. *Rheumatology.* 2010;50:1275_1279.
- 115.** Filippucci E, Farina A, Carotti M, et al. Grey scale and power Doppler sonographic changes induced by intra-articular steroid injection treatment. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 740–3.
- 116.** Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, et al. ; Working Group for Musculoskeletal Ultrasound in the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies including Therapeutic Trials. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 641-9.
- 117.** Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. ; OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005; 32: 2485-7.
- 118.** Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain.* 2009; 132(Pt 5):1146–60. [PubMed: 19321461]
- 119.** Linker-Israeli M, et al. Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. *Clin Immunol.* 2001; 99(1):82–93. [PubMed: 11286544]
- 120.** Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007;167:1730–1737. [PubMed: 17846391]
- 121.** Andreassen, H., Rix, M., Brot, C., Eskildsen, P., 1998. Regulators of calcium homeostasis and bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 33, 1087–1093.
- 122.** Mielants H, Veys EM, Cuvelier C et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology: III relation between gut and joint. *J Rheumatol* 1995;22:2279_84.
- 123.** Christodoulou DK, Katsanos KH, Kitsanou M, Stergiopoulou C, Hatzis J, Tsianos EV. Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in northwest Greece and review of the literature. *Dig Liver Dis.* 2002;34:781_6.
- 124.** De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol.* 2000;27:2860_5.

- 125.** Francois RJ, Braun J, Khan MA. Entheses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13: 255_64.
- 126.** Paolaggi JB, Goutet MC, Strutz P, Siaud JR, Le Parc JM, Auquier L. Les enthesopathies des spondyloarthropathies inflammatoires: frequence, description clinique, radiologique et anatomique. Etat actuel de la question. A propos de 37 observations. [The enthesopathies of inflammatory Spondiloarthropathies: frequence, clinical, radiological and anatomical description. The actual state of the discussion. Observation of 37 cases]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1984;51:457_62.
- 127.** Olivieri I, Padula A, Pierro A, Favaro L, Oranges GS, Ferri S. Late onset undifferentiated seronegative spondyloarthropathy. *J Rheumatol.* 1995;22:899_903.
- 128.** Kiris A, Kaya A, Ozgocmen S, Kocakoc E. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis by Power Doppler ultrasonography. *Skeletal Radiol.* 2006;35:522_8.
- 129.** Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20: 451_71.
- 130.** Olivieri I, Padula A, D' Angelo S, et al. Role of trauma in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35:2085-7.
- 131.** Peers KH, Brys PP, Lysens RJ. Correlation between power Doppler ultrasonography and clinical severity in Achilles tendinopathy. *Int Orthop.* 2003;27:180-3.
- 132.** Palm Ø, Moum B, Jahnsen J, Gran JT. The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective populationbased study (the IBSEN study). *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40: 1256-1261.
- 133.** Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, Aydintug OT, Cetinkaya H, Duzgun N, Ozden A, Duman M. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int.* 2006; **26**: 663-668.
- 134.** Borman P, Koparal S, Babaoğlu S, et al. ULTrasound detection of enthesal insertions in the foot of patients with spondyloarthropathy. *Clin Rheumatol.* 2006 ;25:373-7.
- 135.** Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM (2002) Ankylosing spondylitis and bowel disease. *B Pract Res Clin Rheumatol.* 16:537–549.
- 136.** Steer S, Jones H, Hibbert J, Kondeatis E, Vaughan R, Sanderson J et al (2003) Low back pain, sacroiliitis, and the relation with HLA-B27 in Crohn's disease. *J Rheumatol* 30:518–522
- 137.** Downey DB, Fenster A, Williams JC. Clinical utility of three-dimensional US. *Radiographics.* 2000; 20: 559–71.
- 138.** Grad, R. (2004) Cod and the consumptive: a brief history of codliver oil in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Pharmacy in History.* 2004;46(3):106-20.

- 139.** Smolders, J., Thewissen, M., Peelen, E. et al. (2009) Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis. *PLoS ONE*. 2009 Aug 13;4(8):e6635.
- 140.** Jeng, L., Yamshchikov, A.V., Judd, S.E. et al. (2009) Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *Journal of Translational Medicine*. 2009 Apr 23;7:28.
- 141.** Gombart, A.F, Bhan, I., Borregaard, N. et al. (2009) Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis. *Clinical Infectious Diseases*. 48, 418–424.
- 142.** Cannell, J.J., Vieth, R., Umhau, J.C. et al. (2006) Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiology and Infection*.134, 1129–1140.
- 143.** Littorin, B., Blom, P., Scholin, A. et al. (2006) Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia*.49, 2847–2852.
- 144.** Harris, S.S. (2005) Vitamin D in type 1 diabetes prevention. *Journal of Nutrition*. 135, 323–325.
- 145.** Cantorna, M.T. (2006) Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 92, 60–64.
- 146.** Kamen, D. & Aranow, C. (2008) Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology*. 20, 532–537.
- 147.** Adorini, L. & Penna, G. (2008) Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 4, 404–412.
- 148.** Goswami, R., Marwaha, R.K., Gupta, N. et al. (2009) Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey. *British Journal of Nutrition*. 102, 382–386.
- 149.** Daniel C, Sartory NA, Zahn N, et al. Immune modulatory treatment of TNBS colitis with calcitriol is associated with a change of a Th1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324(1):23-33.
- 150.** Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:210–2.
- 151.** Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1137–42.

- 152.** Do JE, Kwon SY, Park S, Lee ES. Effects of vitamin D on expression of Toll-like receptors of monocytes from patients with Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:840–8.
- 153.** Tavela Veloso F. Review article:skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20 (suppl 4): 50-3.
- 154.** Tozun N, Atug O, Imeryuz N, et al. Members of the Turkish IBD Study Group. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol*. 2009 Jan;43(1):51-7.

8. EKLER

Bilgi Formu

Tarih:...../...../.....

İsim-Soyisim:

Yaş:.....

Medeni Durum:.....

Tani:.....

Hastalık Süresi :.....

Komorbid Hastalık:.....

Sigara:.....

Protokol:.....

Telefon:.....

Cinsiyet:.....

Meslek:.....

Tani Yaşı:.....

Klinik Özellikler:

Ta:...../.....Mmhg

Boy:..... Cm

Kilo:.....Kg

Bki:.....Kg/M2

Wbc:.....10³/M

Hgb:.....G/Dl

Plt:.....10³/Ml

Esr;..... Mm/Saat

Crp :Mg/L

Vit D:.....

Hastalık Aktivitesi:

Son Kolonoskopi Tarihi Ve Bulgusu:

Geçmişte Aldığı Tedavi:

Şimdi Aldığı Tedavi:

Chron Hastalari İçin CDAİ:

Ülseratif Kolit İçin Hastalık Aktivitesi:

Romatolojik Sorgulama:

Inflamatuvar Bel Ağrısı : Var

Yok

Topuk Ağrısı

:Var

Yok

Görüntüleme :

Direkt Grafi:

Sakroiliak Mr (Varsa) :

İki Yönlü Lomber:

Power Dopler Skor (0-12):

Tendon (0-4):

Bursa (0-4):

Entezis(0-4):

Gray Skala Skor(0-16):

Entezis Ve Tendon Kalınlığı Ve Hipoekojenitesi Ve Retrokalkaneal Efüzyon(0-16):

Total Skor (0-28):