



T.C.

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALARINDA MUKOKUTANÖZ
BULGULARIN PATERJİ POZİTİFLİĞİ VE HASTALIK ŞİDDETİ
İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. SERAP SERTKAYA

BOLU 2019

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
ANABİLİM DALI

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALARINDA
MUKOKUTANÖZ BULGULARIN PATERJİ POZİTİFLİĞİ VE
HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. SERAP SERTKAYA

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Ali Haydar PARLAK

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca üzerimde büyük emeği olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tez danıőmanım, Dermatoloji Anabilim Dalı Baőkanı, sayın hocam Prof. Dr. Ali Haydar Parlak'a;

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitim sürecim boyunca her zaman desteklerini gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Mualla Polat, Dr. Öğr. Üyesi Betül Őereflican ve Gastroenteroloji Anabilim Dalı Dr. Öğretim Üyesi Güray Can'a;

Uzmanlık eğitim sürem boyunca beraber çalıştığım, güzel anılar paylaőtıđım asistan arkadaşlarım, hemőire ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan çok değerli aileme; Damla Akgün'e teőekkürü borç bilirim.

Dr.Serap Sertkaya

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	1-2
SİMGELER VE KISALTMALAR	3-4
ŞEKİLLER	5
TABLolar	6-7
ÖZET	8-9
ABSTRACT	10-11
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	12-14
2. GENEL BİLGİLER.....	15-36
2.1. İnflamatuvar barsak hastalıkları	
2.1.1. Ülseratif kolit	
2.1.1.1. Tanım	
2.1.1.2. Epidemiyoloji	
2.1.1.3. Etyopatogenez	
2.1.1.4. Klinik	
2.1.1.5 Klinik aktivite	
2.1.1.6. Tanı	
2.1.1.7. Anatomik dağılım	
2.1.1.8. Tedavi	
2.1.2. Crohn hastalığı	
2.1.2.1. Tanım	
2.1.2.2. Epidemiyoloji	
2.1.2.3. Etyopatogenez	
2.1.2.4. Klinik	
2.1.2.5. Klinik aktivite	
2.1.2.6. Tanı	
2.1.2.7. Anatomik dağılım	
2.1.2.8. Tedavi	
2.1.3. Ekstraintestinal manifestasyonlar	
2.1.3.1. Tanım	
2.1.3.2. Klinik	

- 2.1.3.3. Etyopatogenez
- 2.1.3.4. Kas-iskelet sistemi bulguları
- 2.1.3.5. Oküler bulgular
- 2.1.3.6. Hepatobiliyer bulgular
- 2.1.3.7. Mukokutanöz bulgular
 - 2.1.3.7.1. Spesifik mukokutanöz bulgular
 - 2.1.3.7.1.1. Orofasiyal CH / orofasiyal ÜK
 - 2.1.3.7.1.2. Metastatik CH
 - 2.1.3.7.1.3. Perianal CH
 - 2.1.3.7.2. Reaktif mukokutanöz bulgular
 - 2.1.3.7.2.1. Aftöz stomatit
 - 2.1.3.7.2.2. Eritema nodozum
 - 2.1.3.7.2.3. Piyoderma gangrenozum
 - 2.1.3.7.2.4. Piyodermatitis-Piyostomatitis Vejetans
 - 2.1.3.7.2.5. Sweet sendromu
 - 2.1.3.7.2.6. Kutanöz Poliarteritis Nodoza
 - 2.1.3.7.3. Diğer ilişkili hastalıklar
 - 2.1.3.7.3.1. Epidermolizis Bülloza Akuzita
 - 2.1.3.7.3.2. Bülöz pemfigoid
 - 2.1.3.7.3.3. Lineer IgA dermatozu
 - 2.1.3.7.3.4. Psöriazis
 - 2.1.3.7.4. Malnutrisyon ve malabsorbsiyona sekonder deri bulguları
 - 2.1.3.7.5. Tedaviye sekonder deri bulguları

2.2. Paterji testi

3. MATERYAL VE METOD.....	37-39
4. BULGULAR.....	40-56
5. TARTIŞMA.....	57-66
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	67-69
7. KAYNAKLAR.....	70-81
8. EKLER.....	82-87

Ek-1. Bilgilendirilmiş Olur Formu

Ek-2. İnflamatuvar barsak hastalarında Deri Bulguları Veri Formu

SİMGELER VE KISALTMALAR

AML: Akut miyeloid lösemi

AS: Ankilozan spondilit

ASCA: Anti-saccaromyces cervisiae antibodies

p-ANCA: Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies

ATRA: All- *trans*retinoik asit

AZA: Azatiyopurin

BH: Behçet hastalığı

BP: Büllöz pemfigoid

BPAG1: Büllöz pemfigoid antijen 1

BPAG2: Büllöz pemfigoid antijen 2

CH: Crohn hastalığı

CRP: C reaktif protein

ESR: Eritrosit sedimantasyon hızı

G-CSF: Granülosit koloni simüle edici faktörü

GİS: Gastrointestinal sistem

HLA: İnsan lökosit antijeni

HRT: Hormon replasman tedavisi

EN: Eritema nodozum

EBA: Epidermolizis büllöza akuzita

İBH: İnflamatuvar barsak hastalıkları

İFN- α : İnteferon alfa

KML: Kronik miyeloid lösemi

LP: Liken Planus

LAD: Lineer IgA dermatozu

MCH: Metastatik Crohn hastalığı

MFM: Mikofenolat mofetil

MTX: Metotreksat

NOD2: The nucleotide oligomerization binding domain 2 gene

NSAİD: Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar

PCH: Perianal Crohn hastalığı

PFAPA: Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis

OKS: Oral kontraseptifler

OCH: Orofasial Crohn hastalığı

PG: Piyoderma gangrenozum

PPV: Piyodermatitis-Piyostomatitis vejetans

PSK: Primer sklerozan kolanjit

RA: Romatoid artrit

SS: Sweet Sendromu

ÜK: Ülseratif kolit

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa



ŞEKİLLER

Şekil 1: Őlseratif kolit tutulum tipleri

Şekil 2: Crohn hastalığı yaygın tutulum tipleri

Şekil 3: Hastaların İBH tipi ve cinsiyete göre dağılımı



TABLolar

Tablo 1. Trulove-Witts aktivite indeksi

Tablo 2. Harvey-Bradshaw indeksi (HBI)

Tablo 3. İBH ile ilişkili mukokutanöz bulguların sınıflandırılması

Tablo 4. İlaç tedavisine sekonder gelişen kutanöz manifestasyonlar

Tablo 5. İBH tipine göre demografik bilgiler

Tablo 6. İBH tipine göre İBH şiddeti dağılımı

Tablo 7. İBH şiddetine göre demografik bilgiler

Tablo 8. İBH tipine göre paterji pozitifliği dağılımı

Tablo 9. İBH şiddetine göre paterji pozitifliği dağılımı

Tablo 10. Paterji bulgusuna göre demografik bilgiler

Tablo 11. İBH intestinal tutulum bölgelerinin dağılımı ve İBH şiddeti arasındaki ilişki

Tablo 12. İBH'nin intestinal tutulum bölgelerinin dağılımı ve paterji pozitifliği ile ilişkisi

Tablo 13. İBH şiddeti ile göz ve kas-iskelet sistemi bulgularının karşılaştırılması

Tablo 14. Paterji testi ile göz ve kas-iskelet sistemi bulgularının karşılaştırılması

Tablo 15. İBH şiddeti ile oral mukoza bulgularının karşılaştırılması

Tablo 16. Paterji testi ile oral mukoza bulgularının karşılaştırılması

Tablo 17. Sigara kullanımı ile oral mukoza bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Tablo 18. İBH şiddeti ile perianal bulguların karşılaştırılması

Tablo 19. Paterji testi ile perianal bulguların karşılaştırılması

Tablo 20. İBH şiddeti ile saçlı deri bulgularının karşılaştırılması

Tablo 21. Paterji testi ile saçlı deri bulgularının karşılaştırılması

Tablo 22. İBH şiddeti ile tırnak muayene bulgularının karşılaştırılması

Tablo 23. Paterji testi ile tırnak muayene bulgularının karşılaştırılması

Tablo 24. İBH şiddeti ile mantar hastalıklarının karşılaştırılması

Tablo 25. Paterji testi ile mantar hastalıklarının karşılaştırılması

Tablo 26. İBH şiddeti ile viral hastalıkların karşılaştırılması

Tablo 27. Paterji testi ile viral hastalıkların karşılaştırılması

Tablo 28. İBH şiddeti ile İBH ilişkili dermatozların karşılaştırılması

Tablo 29. Paterji testi ile İBH ilişkili dermatozların karşılaştırılması

Tablo 30. İBH şiddeti ile İBH tedavisine sekonder komplikasyonlar ve vitamin eksikliklerine bağlı bulguların karşılaştırılması

Tablo 31. Paterji testi ile İBH tedavisine sekonder komplikasyonlar ve vitamin eksikliklerine bağlı bulguların karşılaştırılması

Tablo 32. İBH şiddeti ile diğer dermatolojik bulguların karşılaştırılması

Tablo 33. Paterji testi ile diğer dermatolojik bulguların karşılaştırılması

Tablo 34. İBH tipine göre tedavide kullanılan ilaçların dağılımı

Tablo 35. Hastalarda görülen ek hastalıklar



ÖZET

Serap Sertkaya. İnflamatuvar barsak hastalarında mukokutanöz bulguların paterji pozitifliği ve hastalık şiddeti ile ilişkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Bolu, 2019

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemi (GİS) farklı lokalizasyonlarda atake edebilen, relaps ve remisyonlarla seyreden, intestinal semptomlarından sorumlu lokal inflamasyon ve ekstraintestinal manifestasyonlardan (EİM) sorumlu sistemik inflamasyon ile karakterize kronik seyirli hastalıklardır. Sistemik inflamasyon sonucu hemen her organ sistemi ile ilgili EİM görülebilir; eklem, deri, göz ve hepatobiliyer manifestasyonlar başlıca tutulumlardır. Bu manifestasyonların bir kısmı aktif barsak hastalığı ile ilişkilendirilir. İBH hastalarının yaklaşık olarak üçte birinde tanı esnasında, öncesinde veya yıllar sonrasında deri manifestasyonları bulunabilmektedir. Paterji testi primer olarak Behçet hastalığı (BH)'nın tanısında kullanılan, hastalığın aktivasyon dönemiyle bağlantılı olduğu düşünülen, derinin minör travmalara karşı oluşturduğu hiperreaktivite fenomenidir. BH ve İBH arasında ortak bazı klinik bulgular olması sebebiyle İBH hastalarında da paterji testi pozitifliği beklenebilir. Biz de bu çalışma ile bölgemizdeki İBH hastalarında gözlenen mukokutanöz bulguları saptamayı ve bu bulguların yaş, cinsiyet, İBH tipi, şiddeti ve paterji testi gibi faktörler ile ilişkisini saptamayı amaçladık.

Çalışmamız Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran, 101 ÜK, 47 CH tanısı ile takipli toplam 148 hasta ile yapılmıştır. Hastaların ayrıntılı dermatolojik muayeneleri yapılarak saptanan İBH ilişkili olan ve olmayan tüm mukokutanöz bulgular ve hastalıklar yaş, cinsiyet, İBH tipi, hastalık şiddeti, paterji testi ile karşılaştırılmıştır. Ek olarak hastaların artiküler ve oküler bulguları da hastalık şiddeti ve paterji testi ile karşılaştırılmıştır. İBH ile ilişkili reaktif mukokutanöz bulgulardan sadece aftöz stomatit saptadık ve hastalık şiddeti ile aftöz stomatit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk (ÜK; p=0.048, CH; p=0.008). Spesifik mukokutanöz bulgulardan sadece anal fissür ve perianal fistül bulguları tespit ettik ve CH hastalarında ÜK hastalarına oranla daha yüksek sıklıkta saptadık. Tedaviye sekonder gelişen komplikasyonlar incelendiğinde CH hastalarının %5'inde anti-TNF kullanımına bağlı psoriasis, ÜK hastalarının ise %4.3'ünde kortikosteroid

kullanımına bağlı akne gözlemlendi. ÜK hastalarında görülen tedaviye sekonder komplikasyonlar hastalık şiddeti bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.004$). Hastalık şiddeti ve paterji pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi. ($p<0.001$). Paterji pozitifliği istatistiksel olarak erkek hastalarda kadın hastalara göre daha yüksekti. ($p=0.034$). Paterji pozitifliği ile uveit bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p=0.042$) İBH hastalarında tedaviye sekonder gelişen komplikasyonlar ile paterji testi pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0.001$) . ÜK hastalarında folikülit ve akrokordon bulgusu ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi. ($p=0.048$). Paterji pozitifliği olan hastaların %46.2'sinde akrokordon, %46.2 sinde seboreik keratoz bulgusu saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.018$, $p=0.037$).

Sonuç olarak İBH'da hastalıkla ilişkili birçok mukokutanöz bulgu görülebilir ve bu bulguların hastalık şiddeti ve paterji testi gibi faktörler ile de ilişkisi olabileceği bilinmelidir. Çalışmamız İBH hastalarında mukokutanöz bulguların hastalık şiddeti ve paterji testi ile ilişkisinin incelendiği bu bölgede ilk Türkiye'de yapılmış olan ikinci çalışmadır. Ancak mukokutanöz manifestasyonların İBH şiddeti ve paterji pozitifliği ile arasındaki ilişkiyi net olarak ortaya koyabilmek için yeni tanı ve immünespresif tedavi başlanmamış daha büyük hasta gruplarıyla yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar barsak hastalıkları, Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, hastalık şiddeti, mukokutanöz bulgular, paterji testi

ABSTRACT

Serap Sertkaya. Mucocutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases and association with pathergy positivity and disease severity Medical Speciality Thesis Bolu, 2019.

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic disease with relapses and remissions, which are able to attack in different localizations of the gastrointestinal tract (GIT), characterized by local inflammation responsible for intestinal symptoms and systemic inflammation responsible for extraintestinal manifestations (EIM). As a result of systemic inflammation, EIM related to almost any organ system can be seen; joints, skin, eyes and hepatobiliary manifestations are the main involvement. Some of these manifestations are associated with active bowel disease. Approximately one third of IBD patients may have skin manifestations before, during or after the diagnosis. Pathergy test is primarily used for the diagnosis of Behçet's disease (BD), is thought to be related to the activation period of the disease and is a phenomenon of hyperreactivity of the skin against minor traumas. Pathergy test positivity may be expected in IBD patients because of some common clinical findings between BD and IBD. In this study, we aimed to determine the mucocutaneous findings observed in IBD patients in our region and to determine the relationship of these findings with factors such as age, sex, IBD type, severity and pathergy test.

Our study was carried out with total of 148 patients who were applied to the Gastroenterology Outpatient Clinic with the diagnosis of 101 ulcerative colitis (UC) and 47 Crohn's disease (CD). All of the mucocutaneous findings and diseases related or non-related to IBD, that found with detailed dermatological examination of the patients, were compared with age, sex, IBD type, disease severity, and pathergy test. In addition, the articular and ocular findings of patients were compared with disease severity and pathergy test. We found only aphthous stomatitis among the reactive mucocutaneous findings associated with IBD and found a statistically significant relationship between the severity of the disease and aphthous stomatitis. (UC; $p=0.048$, CD; $p=0.008$). We found only anal fissure and perianal fistula findings

from specific mucocutaneous findings and we found higher frequency of CD patients than UC patients.($p=0.033$) When the complications that developed secondary to treatment were examined, 5% of CD patients had psoriasis due to anti-TNF use and acne due to corticosteroid use in 4.3% of UC patients. The complications related to the treatment in patients with UC were significantly different in terms of disease severity ($p = 0.004$). A statistically significant relationship was found between disease severity and pathergy positivity. ($P <0.001$). Pathergy positivity was statistically higher in male patients than in female patients ($p = 0.034$). There was a statistically significant relationship between pathergy positivity and uveitis ($p = 0.042$). A statistically significant relationship was found between the complications occurring secondary to treatment and pathergy test positivity in IBD patients ($p = 0.001$). There was a statistically significant relationship between the disease severity and folliculitis and acrochordon findings in UC patients. ($P = 0.048$). Acrochordon was found in 46.2% of the patients with pathergy positivity, and seborrheic keratosis was found in 46.2% of the patients ($p = 0.018$, $p = 0.037$).

As a result, many mucocutaneous findings related to the disease can be seen in IBD and it should be known that these findings may be related to factors such as disease severity and pathergy test. Our study of mucocutaneous findings in IBD patients that examined the relationship between disease severity and pathergy test, the first in this region and is the second study conducted in Turkey. However, in order to clarify the relationship between mucocutaneous manifestations and the severity of IBD and pathergy positivity, there is a need for studies with larger patient groups that are newly diagnosed and do not have immunosuppressive treatment yet.

Key words: Inflammatory bowel diseases, Ulcerative colitis, Crohn's disease, disease severity, mucocutaneous findings, pathergy test

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) gastrointestinal sistemin (GİS) çeşitli genetik ve çevresel faktörlerle tetiklenen relaps ve remisyonlarla seyreden kronik sistemik hastalıklarıdır (1). Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) İBH'nin majör formlarıdır. ÜK'de inflamasyon rektumdan başlayıp proksimal kolonda sonlanırken CH, ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistem (GİS)'in herhangi bir yerini etkileyebilmektedir (2). Son yıllarda yapılan çalışmalara göre İBH insidansı gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır (2,3). Tözün ve ark.'nın Türkiye'de yapmış oldukları çok merkezli epidemiyolojik çalışmada İBH insidansı ÜK için 4.4/100000, CH için 2.2/100000 olarak bildirilmektedir (4). Ülkemizde İBH insidansı Kuzey ve Batı Avrupa ülkelerinden daha düşük bulunurken Ortadoğu ülkelerine yakın oranlarda tespit edilmiştir (4).

Yapılan çalışmalarda ekstraintestinal manifestasyon (EİM)'lar, İBH hastalarının % 6-47'sinde bildirilmiştir (5). EİM'ların klinik spektrumu değişken olup hemen hemen her sistemi tutabilmekte ve bir EİM varlığı, diğer bulguların da ortaya çıkma olasılığını artırmaktadır (6). EİM'lar; kas-iskelet, kutanöz, oküler, hepatobiliyer, metabolik bulgular şeklinde İBH hastalarının üçte birinde bulunurken bunlar arasında en sık artiküler manifestasyonlara ikinci sıklıkta ise kutanöz bulgulara rastlanır (7). Bu tutulumlar İBH tanısı ile eşzamanlı veya hastalık ortaya çıktıktan sonra tanı alabilmektedirler (7). İBH'da gözlenen EİM'lar hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak üç gruba ayrılabilir (8). Birinci grup, barsak hastalığının aktivitesi ile doğrudan bir ilişkiye sahiptir ve bu grupta oligoartiküler artrit, oral aftöz ülserler, eritema nodozum (EN) ve episklerit yer almaktadır. İkinci EİM grubu, altta yatan barsak hastalığı aktivitesinden bağımsız bir seyir izlemektedir ve otoimmün duyarlılığı yansıtmaktadır. Bu grupta ankilozan spondilit (AS) ve üveit yer almaktadır. Üçüncü grup ise piyoderma gangrenozum (PG) ve primer sklerozan kolanjit (PSK) gibi intestinal inflamasyon ile ilişkisi tam olarak bilinmeyen EİM'ları içermektedir (8).

Tanı esnasında kutanöz bulguların insidansı %10 civarındadır ancak takipler sırasında bu oran artabilmektedir (9). İBH ile ilişkili mukokutanöz bulgular, primer barsak hastalığı ile mukokutanöz bulgunun etyopatogenezi arasındaki ilişkinin

niteliğine göre: İBH spesifik belirtiler, reaktif kutanöz belirtiler, diğer ilişkili hastalıklar, malnütrisyon ve malabsorpsiyona sekonder gelişen belirtiler ve ilaç tedavisine sekonder gelişen belirtiler olmak üzere beş gruba ayrılmaktadır (9). İBH olgularında PG ve EN başta olmak üzere, perianal fistül/fissür, piyodermatitis vejetans, Sweet sendromu (SS), çomak parmak, stria, akrodermatitis enteropatika, epidermolizis bülloza akuzita (EBA), lineer IgA dermatozu (LAD), psöriazis, liken planus ve vitiligonun da aralarında olduğu 40'tan fazla başka kutanöz bulgular da bildirilmiştir (10). Her iki İBH, gastrointestinal bulgular ortaya çıkmadan önce ilk kez deri bulguları nedeniyle klinikte görülebilirler. İBH'da mukokutanöz bulguların hastalık aktivitesi açısından değerlendirildiği, farklı yöntemler ve odaklanmalar gösteren çok sayıda uluslararası çalışma bulunmakla beraber ülkemizde bu konuda yapılmış çalışmalar sınırlıdır (10-12). Bölgemizde ise İBH hastalarında kutanöz bulguların hastalık şiddeti ile birlikte araştırıldığı çalışma bulunmamaktadır.

Behçet hastalığı (BH)'nda minör travma ile oluşan hiperreaktivite veya hiperirritabilite paterji fenomeni olarak bilinir (13). Klinik olarak pozitif paterji testi derinin iğne batırılan yerinde ortaya çıkan, merkezinde minik steril bir püstül bulunabilen eritematöz indurasyon ile karakterizedir (14). Paterji testi, BH'nın tanısında standart olarak kullanılan bir testtir. Paterji testi pozitifliği, BH dışında PG, SS ve eritema elevatum diutinum gibi nötrofilik dermatozlarda da görülebilmektedir (13) Bunların dışında rekküren aftöz stomatit (RAS), eozinofilik püstüler folikülit, İBH, interferon alfa ile tedavi edilmiş kronik miyeloid lösemi (KML) ve nadiren spondiloartropati ve sağlıklı bireylerde de paterji testi pozitif olabilmektedir (13,14). BH hastalarında gözlenen üveit, artrit, oral aftöz ülserler, venöz tromboembolizm (VTE) ve EN gibi birçok semptom İBH hastalarında da gözlenebilmektedir (14). Bu nedenden dolayı İBH hastalarında paterji pozitifliği beklenebilir.

Saptayabildiğimiz kadarı ile literatürde İBH hastalarında mukokutanöz bulguların prevalansı ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen İBH hastalarında paterji testinin değerinin araştırıldığı çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (12,15). Ülkemizde ise İBH hastalarında kutanöz bulguların ve paterji testi değerinin hastalık şiddeti ile birlikte araştırıldığı sadece bir çalışma bulunmaktadır (12). Bu çalışmada, hastanemiz gastroenteroloji polikliniğinde takip edilen İBH hastalarının dermatolojik muayenelerinden elde edilen İBH ile ilişkili

olan veya olmayan tüm kutanöz bulgular değerlendirilmekte ve bu bulguların hastalık şiddeti ve paterji testi pozitifliği ile ilişkisi araştırılarak literatüre katkı sunmak amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistem (GİS)'in çeşitli genetik ve çevresel faktörlerle tetiklenen relaps ve remisyonlarla seyreden kronik sistemik hastalıkları olup klinik, endoskopik ve histolojik bulguları ile tanı alırlar (1). Ülseratif kolit (ÜK), Crohn hastalığı (CH) ve kliniğin tam olarak tanımlanamadığı İndetermine kolit (İK) İBH tanımı içinde yer almaktadırlar (2). İBH'nın majör formları olan ÜK'de inflamasyon rektumdan başlayıp proksimal kolonda sonlanırken CH ağızdan anüse kadar GİS'in herhangi bir yerini etkileyebilmektedir (2). Hastalığın etyopatogenezinde çevresel, genetik ve immunoreglatuvar faktörlerin kombinasyonu hipotez olarak ileri sürülmekle beraber patogenez halen netlik kazanmamıştır. Her iki hastalığın da genetik olarak duyarlı kişilerde çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı oluşan abartılı bir immün yanıt sonucu oluştuğu ileri sürülmektedir (16). CH ve ÜK insidans ve prevalansı coğrafi bölgelere bağlı olarak büyük oranda farklılık göstermektedir (17). En yüksek insidans ve prevalans oranları İskandinavya, İngiltere ve ABD'den bildirilmekteyken 1980'lerin ortalarından itibaren Avrupa, Pasifik ülkeleri, Ortadoğu ve Latin Amerika'da hastalık insidans ve prevalans oranlarında artış olmuştur (17). Kuzey Amerika'da insidans oranları ÜK için 2.2-14.3/100.000, CH için 3.1-14.6/100.000 arasında değişmektedir (18). Tözün ve ark.'nın Türkiye'de yaptıkları çok merkezli epidemiyolojik çalışma sonuçlarında İBH insidansı ÜK için 4.4/100000, CH için 2.2/100000 olarak raporlanmıştır (4).

2.1.1. Ülseratif kolit

2.1.1.1.Tanım: ÜK, kolonda sınırlı diffüz mukozal inflamasyonla karakterize, vakaların %95'inde rektumun tutulduğu en sık ikinci ve üçüncü dekadlardaki yetişkinleri etkileyen, hastaların çoğunda değişik remisyon periyotları arasına intermitan alevlenmelerin girmesiyle tanımlanan kronik, idiyopatik, inflamatuvar bir hastalıktır (19).

2.1.1.2.Epidemiyoloji: ÜK her yaş grubunu tutabilir ancak tanının beş yaşından önce veya yetmişbeş yaşından sonra konulması nadir olarak

gözlenmektedir (20). Çalışmaların çoğu ÜK hastalarında cinsiyet yönünden herhangi bir farkın bulunmadığını ve erkek/kadın oranlarının hemen hemen eşit olduğunu göstermektedir (19,20). ÜK insidans ve prevalansı dünya çapında zamanla artmaktadır (21). ÜK insidansı Kuzey Avrupa'da 24.3/100 000, Kanada'da 19.2/100 000 ve Avustralya'da 17.4/100 000 olarak bildirilmiştir. Prevalans oranları Avrupa'da 505/100 000, Kanada'da 248/100 000 ve ABD'de 214/100 000 olarak tespit edilmiştir (20,21). Gelişmekte olan ülkelerden daha az veri mevcut olmakla birlikte; ÜK prevalansı Asya, Orta Doğu ve Güney Amerika'da da artmaktadır (21).

2.1.1.3.Etyopatogenez: ÜK hastalarının % 8-14'ünde ailede İBH öyküsü bulunmaktadır ve birinci derece akrabalarda hastalığın gelişme riski dört katına çıkmıştır (22). İBH için genom düzeyinde ilişki çalışmalarında bugüne kadar; aralarında insan lökosit antijeni (HLA), HNF4A ve CDH1 gibi bariyer fonksiyonu ile ilişkili genlerin de bulunduğu 200 farklı riskli gen lokusu tanımlanmıştır ve çoğu gen hem ÜK hem de CH fenotiplerine katkıda bulunmaktadır (23). Eski sigara içimi ÜK ile ilişkili en güçlü risk faktörlerinden biridir, aktif sigara içenlerde, daha önce sigara içen ve hiç sigara içmeyenlere göre daha az ÜK gelişme riski bulunmaktadır ve daha hafif bir hastalık seyri görülmektedir (24). Apendektominin, özellikle genç hastalarda ÜK gelişimine karşı koruyucu bir etki sağladığı düşünülmektedir (25). Oral kontraseptifler (OKS), hormon replasman tedavisi (HRT) ve non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİD) artmış ÜK gelişme riski ile ilişkili iken antibiyotik maruziyeti ile ÜK arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (26). Emzirmenin ÜK riskini azalttığı görülürken, kent yaşamı riski arttırabilmektedir (27).

2.1.1.4.Klinik: ÜK semptomları kolon tutulumunun anatomik bölgesine göre değişebilmektedir (28). Proktiti olan hastalarda baskın olarak acil defekasyon ihtiyacı ve tenesmus olabilirken, pankolitide kanlı ishal ve karın ağrısı daha belirgin olabilmektedir (29). Diyare, rektal kanama, inkontinans, mukus pasajı, barsak hareketlerinde artış, tenesmus, nokturnal defekasyonlar ve abdominal kramp tarzında karın ağrısı ÜK'in en sık görülen semptomlarıdır (29). *Clostridium difficile*, alevlenmelerde ortaya çıkan önemli bir enfeksiyondur, artmış cerrahi ve mortalite riski ile ilişkilidir. Bu sebeple tanı konulurken ve ÜK alevlenme dönemlerinde göz ardı edilmemesi gerekmektedir (30).

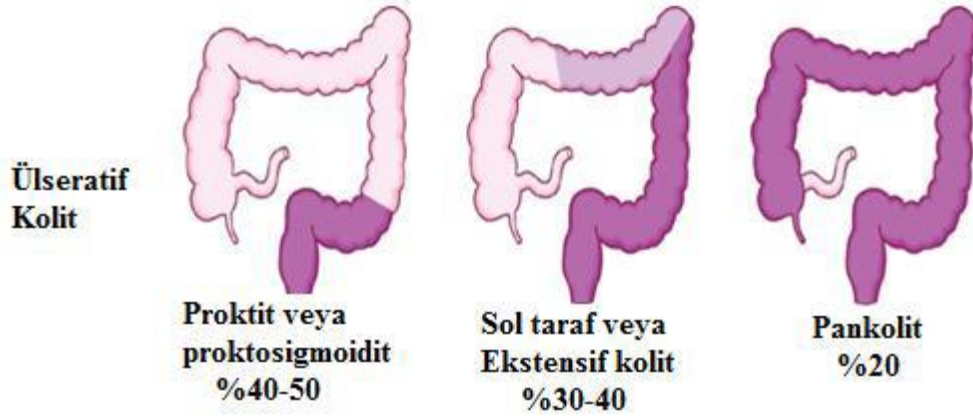
2.1.1.5.Klinik aktivite: Günlük defekasyon sayısında artış, rektal kanama, ateş, taşikardi, anemi ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) dahil tamamen klinik bulguları ve laboratuvar parametrelerinin kombinasyonunu baz alan Trulove ve Witts hastalık klinik aktivitesini hafif, orta, ve ciddi olarak üç grupta kategorize etmişlerdir (31).

Tablo 1: Trulove-Witts aktivite indeksi (31)

	Hafif	Orta	Ağır
Kanlı dışkı (sayı/gün)	<4	4 veya daha fazla	6 veya daha fazla
Nabız (sayı/dakika)	<90	90 veya <90	>90
Vücut ısı (C)	<37.5	<37.8	>37.8
Hemoglobin (g/dl)	>11.5	>10.5	<10.5
Sedimentasyon hızı (mm/saat)	<20	<30	>30
CRP (mg/dl)	Normal	<30	>30

2.1.1.6.Tanı: Tipik semptomların, endoskopik bulguların ve histolojik bulguların varlığında konulmaktadır (32). Endoskopi ve biyopsi, ÜK teşhisini koymada altın standarttır (32). ÜK’de endoskopik olarak sürekli tutulum görülür, inflamasyon mukoza ile submukozaya sınırlıdır. Klasik endoskopik bulgular eritem, normal damar paterni kaybı, granülarite, erozyonlar, friabilite, kanama ve ülserasyonları içermektedir (33). ÜK’de ayırıcı tanıda kullanılan serolojik belirteçlerden Anti-saccaromyces cervisiae antibodies (ASCA) pozitifliği %5-15, Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) pozitifliği ise %40-80 oranında görülmektedir (32).

2.1.1.7.Anatomik dağılım: ÜK’de %95 olguda rektum tutulumu vardır. Kolon tutulumuna göre proktosigmoidit, sol kolon koliti ve pankolit olarak ayrılır (34). Nadiren ileoçekal valvin hastalığına bağlı olarak „backwash ileiti“ olarak tabir edilen ince barsak tutulumu ortaya çıkabilir (34).



Şekil 1: Ülseratif kolit yaygın tutulum tipleri (34)

2.1.1.8.Tedavi: ÜK'de tedavi seçimi hastalığın yaygınlığı ve şiddetine göre yapılır. Proktiti olan hastalar ilk olarak 5-amino salisilikasit (5-ASA)'nın suppozituar formu ile tedavi edilmektedir, çünkü bunlar doğrudan enflamasyon bölgesini hedefler ve oral 5-ASA'dan daha etkilidirler (35). Sol tutulum veya yaygın hastalığı olan hastalarda oral ve topikal 5-ASA birlikte kullanılmaktadır. 5-ASA ilaçlarına yanıt vermeyen veya remisyona girmeyen hastalar sistemik/rektal kortikosteroidlerle tedavi edilmektedir (36). Sistemik kortikosteroidler ÜK remisyonunun indüklenmesinde etkilidirler ancak yan etki riski nedeniyle idame tedavisinde kullanılmamaktadırlar (36,37). Kötü prognostik faktörleri olan hastalar (genç hastalık başlangıç yaşı, yaygın kolit, derin ülserasyon), ve steroidleri etkili bir şekilde azaltamayacak olan hastalarda tedaviye tiopurinler veya biyolojik ilaçlar eklenmektedir. Tiopurinler, remisyonu sürdürmek için steroid bağımlı orta-şiddetli hastalığa sahip hastalarda kullanılırken infliksimab, adalimumab ve golimumab gibi anti-TNF α inhibisyonu yapan ilaçlar, orta-şiddetli hastalıkta remisyonun indüklenmesi ve sürdürülmesinde etkilidirler (37).

2.1.2 Crohn Hastalığı

2.1.2.1.Tanım: İlk olarak Dr. Burrill Crohn ve meslektaşları tarafından 1932 'de tarif edilen CH; ağızdan anüse kadar tüm GİS'i etkileyebilen, barsak duvarının tüm katmanlarını transmural ancak yama tarzında tutan İBH tipidir (38).

2.1.2.2.Epidemiyoloji: Hastalığın başlangıç yaşı bimodal dağılım gösterir ve semptomlar sıklıkla 15-25 yaş ve 40-60 yaş arasında ortaya çıkmaktadır (39). CH insidansı 3-20/100.000'de arasında değişmektedir ve endüstrileşmiş dünyada,

özellikle Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da daha sık görülürken, Asya ve Güney Amerika'da da görülme sıklığı her geçen gün artmaktadır (40).

2.1.2.3.Etyopatogenez: Anormal barsak bağışıklık yanıtı karakteristiğine yol açarak hastalığın görülme riskini arttırdığı kanıtlanmış bazı genetik ve çevresel faktörler bulunmakla beraber, CH'nın patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir (38). Barsak mikrobiyomundaki değişikliklerle birlikte gastrointestinal enfeksiyonlar, NSAİD, antibiyotikler gibi tetikleyici faktörlerin etkisine bağlı olarak barsak mukozasında bozulmanın hastalığı başlattığı düşünülmektedir (41). Kadınlarda HRT ve OKS kullanımı CH riskini arttırabilmektedir (40). Sigara kullanımı, CH riskini iki katına çıkarmaktadır (40). Aile öyküsü ile artmış bir risk olsa da, CH hastalarının sadece %10-25'inde birinci derece akrabalarda hastalık gözlenmiştir (42). Bulunan ilk gen, kromozomdaki NOD2 (The nucleotide oligomerization binding domain 2 gene) lokusudur ve NOD2'deki homozigot değişiklikler, CH için 20-40 kat daha yüksek risk taşırken, heterozigot değişiklikler riski 2-4 kat arttırmaktadır (42).

2.1.2.4.Klinik: CH'da klinik bulgular hastalığın anatomik yerleşimi, inflamasyonun şiddeti, hastanın yaşı, hastalık süresi, EİM varlığı ve gelişen komplikasyonlara bağlı olarak değişebilmektedir (43). Karın ağrısı ve diyare CH'nın erişkinde en sık görülen klinik bulguları iken pediatrik yaş grubunda bu bulgulara nutrisyonel eksiklikler ve büyüme gelişme geriliği de eklenmektedir (44). Karın ağrısı sıklıkla sağ alt kadrana lokalizedir, diyare genellikle kansız mukussuz karakterde olup altı haftadan uzun süreli ve noktürnal olmaktadır (43-45). Klinik davranış şekline göre CH son yıllarda inflamatuvar, obstruktif-stenozan ve fistülizan-penetrant hastalık olarak ayrılmaktadır (46). İnflamatuvar formda ishal, karın ağrısı ve ateş ön plandaki bulgulardır. Stenozan formda ise tekrarlayıcı intestinal obstrüksiyon bulguları tabloya hâkimdir (46,47). CH'da eklemler, deri, göz, karaciğer ve böbreklerin dahil olduğu pek çok sistemi tutabilen EİM'lar bulunabilmektedir (48). CH hastalarının % 25'inde gözlenebilen artiküler bulgular en sık görülen EİM'lardır. CH ile ilişkili ikinci en sık tutulan sistem deri olup sıklıkla EN ve PG gözlenmektedir. PSK daha çok ÜK hastalarında görülmekle birlikte CH hastalarında da gözlenebilmektedir. Ayrıca üveit, episklerit, osteoporoz, psöriazis, depresyon, nefrolitiazis, vitamin B12 eksikliği, VTE, kronik bronşit,

bronşektazi ve çocuklarda büyüme geriliği gibi diğer birçok durum da CH ile ilişkilendirilmektedir (48).

2.1.2.5.Klinik aktivite: CH tedavisi hastalığın şiddetine, anatomik tutulum lokalizasyonuna ve hastalığın alt tipine (inflamatuvar, striktürizan, penetran) göre planlanmaktadır (44). CH klinik aktivitesini değerlendirmede kullanılan bir yöntem Harvey Bradshaw indeksidir (51).

Tablo 2.Harvey-Bradshaw indeksi (HBI) (49)

Genel iyilik hali (0: çok iyi; 1: ortalamanın biraz altında; 2: kötü; 3: çok kötü; 4: berbat)

Karın ağrısı (0: yok; 1: hafif; 2: ortalama; 3: ciddi)

Günlük sıvı dışkılama sayısı

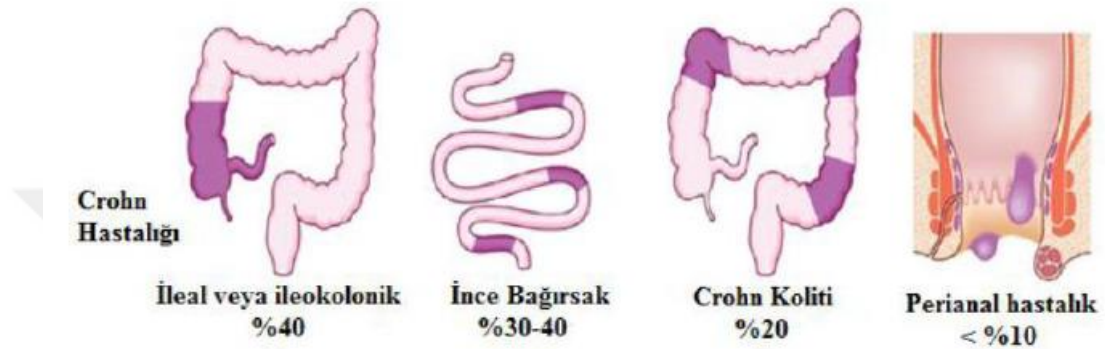
Abdominal kitle (0: yok; 1: şüpheli; 2: kesin; 3: belirgin, gergin)

Komplikasyonların herbiri için 1 puan

2.1.2.6.Tanı: CH tanısı; klinik semptomlar, endoskopi, radyolojik görüntüleme ve histopatolojik bulgular ile konulmaktadır (44). İnflamasyon klasik olarak transmural olup biyopside patolojik olarak non-kazeifiye granülomlar bulunmaktadır (49). Kolon veya ileum tutulumlu CH vakalarında endoskopik olarak en erken ve karakteristik bulgu; lineer, tortiyoz, zımba deliği gibi çok çeşitli şekillerde görülebilen aftöz ülserlerdir (50). Ülsere alanlar arasındaki mukoza dokusu tamamen normal görünümde olabileceği gibi ödemli, hiperemik ve polip şeklini almış hiperplastik görünümde de olabilmektedir. Bu görünüme ‘kaldırım taşı görünümü’ adı verilmektedir ve CH’nın klasik patognomonik endoskopik bulgusu olarak kabul edilmektedir (50). İzole jejunal hastalık gibi endoskopik değerlendirmeye uygun olmayan durumlarda ince barsak mukozasını değerlendirmek için kapsül endoskopisi yapılmaktadır (49). Görüntüleme yöntemleri de CH’ni teşhis etmek için kullanılmaktadır. Hem bilgisayarlı enterografi (CTE) hem de manyetik rezonans enterografi (MRE); barsak duvarı, mukoza ve ekstralüminal komplikasyonların görüntülenmesine olanak sağlamaktadır (49,50).

2.1.2.7.Anatomik dağılım: CH, GIS’in herhangi bir bölümünü etkileyebilmektedir (43). Hastaların %80’inde ince barsak tutulumu yani ileit vardır

ve bunların çoğu distal ileit şeklindedir. Vakaların üçte birinde sadece ileit bulunur. Yaklaşık %50'sinde hem ileum hem de kolon tutulumunun olduğu ileokolit şeklindedir. Kolonda sınırlı hastalık sadece %25'inde görülür. Ek olarak, hastaların % 25'inde fissür ve fistül dahil perianal komplikasyonlar gözlenmekte, daha az sıklıkta izole perianal şikayetler, üst gastrointestinal hastalık veya EİM'lar bulunmaktadır (43).



Şekil 2: Crohn hastalığı yaygın tutulum tipleri (43)

2.1.2.8.Tedavi: CH tedavisinde kullanılan çok sayıda farklı ilaç bulunmaktadır (51). Mesalazin birkaç çalışmada değerlendirilmiş, ancak remisyonda etkili bir şekilde indüksiyonu sağladığı veya sürdürdüğü gösterilememiştir. Mesalazinin algılanan faydası muhtemel güvenlik profiliyle ilişkili görünmektedir (52). İmmüsupresanlar azathioprine (AZA)/merkaptopurine (MP) ve metotreksat (MTX), yavaş etki başlangıcı nedeniyle daha çok remisyonu sürdürmek için kullanılmaktadırlar (52,53). Bu ilaçlar, immünojenisiteyi azaltmak ve anti-TNF α ilaç konsantrasyonlarını arttırmak amacıyla son zamanlarda anti-TNF α inhibitörleriyle birlikte kullanılmaya başlanmıştır (53). Ancak CH tedavisinin temel dayanağını günümüzde anti-TNF α ajanları ile belirli integrinlere veya interlökinlere yönelik monoklonal antikorlar oluşturmaktadır (52-54).

2.1.3. Ekstraintestinal Manifestasyonlar

2.1.3.1.Tanım: İBH sadece gastrointestinal kanala sınırlı olmayıp birçok sistemi ilgilendiren patolojilerle birlikte olabilmektedirler (5). EİM'lar İBH hastalarının %6-47'sinde bildirilmiş olup ve İBH tanısı ile eşzamanlı veya hastalık ortaya çıktıktan sonra tanı almaktadırlar. EİM'lerin klinik spektrumu değişken olup hemen hemen her sistemi tutabilmekte ve bir EİM'nin varlığı, diğer bulguların da

ortaya çıkma olasılığını artırmaktadır (6). Ekstraintestinal semptomlar; EİM'lar ve ekstraintestinal komplikasyonlar olarak iki gruba ayrılır. EİM sıklıkla eklemleri (periferik ve aksiyal artropatiler), deriyi (EN, PG, SS, aftöz stomatit), hepatobiliyer yolu (PSK) ve gözü (episklerit, üveit) etkilerler (55). Ekstraintestinal komplikasyonlar ise esas olarak hastalığın kendisinden kaynaklanan; malabsorbsiyona bağlı vitamin eksiklikleri, osteoporoz, periferik nöropati, böbrek taşı, safra taşı veya İBH tedavisi için kullanılan ilaçlara bağlı gelişen yan etkileri gibi tabloları içermektedirler (6,55).

2.1.3.2.Klinik: EİM'lar hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak da üç gruba ayrılabilir. Birinci grup, barsak hastalığının aktivitesi ile doğrudan ilişkili olanlardır. Bunların yönetimi; İBH tedavi ile kontrol altına alınırken bu hastalıkların da dikkatli bir şekilde izlenmesini gerektirir (6). Bu grupta oligoartiküler artrit, oral aftöz ülserler, EN ve episklerit yer almaktadır. İkinci EİM grubu, altta yatan barsak hastalığı aktivitesinden bağımsız bir seyir izlemektedir ve otoimmün duyarlılığı yansıtmaktadır. Bu grupta ankilozan spondilit (AS) ve üveit yer almaktadır. Üçüncü grup ise PG ve PSK gibi intestinal inflamasyon ile ilişkisi tam olarak bilinmeyen EİM'ları içermektedir (6).

2.1.3.3.Etyopatogenez: İBH hastalarında EİM'ların patogenezi iyi anlaşılacak şekilde birlikte; gastrointestinal mukoza ve sinovya/deri/göz gibi organların paylaştığı ortak epitoplardan dolayı intestinal bakterilerin ekstraintestinal bölgede de immün yanıtı tetikleyebileceği düşünülmektedir (56). Genetik faktörlerden de etkileniyor gibi görünmektedir; örneğin HLA-A2, HLA-DR1 ve HLA-DQw5 CH hastalarında, HLA-DR103 ise ÜK hastalarında EİM'ların ortaya çıkma olasılığını arttırmaktadır (57). Ayrıca belirli HLA komplekslerinin varlığında spesifik EİM'lar gözlenebilmektedir. HLA-B8 / DR3, ÜK hastalarında artmış PSK riski ile ilişkili iken, HLA-DRB*0103, HLA-B27 ve HLA-B58 sırasıyla deri, eklem ve göz tutulumu ile ilişkilendirilmektedir (58).

2.1.3.4. Kas-iskelet sistemi bulguları: Büyük ve küçük eklemler ile aksiyel eklemlerin tutulumu, İBH hastalarının %40'ında görülmekte ve en yaygın EİM'ları oluşturmaktadır (59). Hastalardaki periferik artrit, ÜK hastalarının %5-10'nu ve CH hastalarının %10-20'sini etkileyen seronegatif artrit tablosu olarak karşımıza çıkmaktadır (60). Periferik artrit görülme riski; kolon ve perianal tutulumu olan

hastalarda veya EN, aftöz stomatit, üveit ve PG gibi diğer ekstraintestinal bulguları da mevcut olan hastalarda artmıştır (61). Periferik artrit 2 grupta sınıflandırılmaktadır: Tip 1 (oligoartiküler) artrit ayak bileği, diz, kalça, bilek, dirsek ve omuz gibi 5 veya daha az sayıda ağırlık taşıyan eklemi etkilemektedir ve genellikle İBH aktivitesi ile ilişkilidir (59). Kendi kendini sınırlayan, sıklıkla sekel bırakmayan akut seronegatif asimetric migratuar artrit tablosu olarak seyretmektedir. Altta yatan barsak hastalığının tedavi edilmesi genellikle tip 1 artrit iyileşmesini de sağlamaktadır (59). Tip 2 (poliartiküler) artrit ise sıklıkla beş veya daha fazla sayıda küçük eklemi, özellikle el eklemlerini tutan simetrik bir artrit olup İBH aktivitesi ile ilişkili değildir. İBH tanısından önce bulunabilen ve aylarca sürebilen bir artropati türüdür (59). Tip 1 artrit HLA-B27, HLA-B35 ve HLA-DR103 ile ilişkili iken tip 2 artrit HLA-B44 ile ilişkilendirilmektedir (61,62). Aksiyel artropatiler, İBH hastalarının %3-5'inde, periferik artritden daha az sıklıkta görülürken, bu oran asemptomatik CH hastalarında radyolojik inceleme ile %50'ye ulaşabilmektedir (61). Genellikle İBH aktivitesinden bağımsız olan aksiyel artropatiler; AS ve sakroileit olarak kategorize edilmektedir. İBH hastalarında AS %5-10 sıklıkta görülür ve esas olarak HLA-B27 pozitifliği ile birliktelik göstermektedir (62).

2.1.3.5. Oküler bulgular: İBH hastalarının yaklaşık olarak %2-5'inde mevcut olan oküler bulgular, özellikle eş zamanlı bulunan kas iskelet sistemi bulguları ile ilişkilendirilmektedir (63). CH hastalarında (%3.5), ÜK hastalarına (%1.6- 4.6) göre daha sık bildirilmiş olup başlıca episklerit ve üveiti içermektedir. Kırk yaşın üzerindeki İBH hastalarında episklerit ve üveit gelişme riski artmaktadır (63). Episklerit, CH hastalarında ÜK hastalarından daha yaygın görülmektedir ve gözlerde akut hiperemi, yanma, hassasiyet ile karakterizedir. Üveit, episkleritten daha az sıklıkta görülmekte ve İBH hastalarının yalnızca % 0,5-3'nü etkilemektedir. ÜK ile ilişkili üveit; bilateral, sinsi başlangıçlı ve daha uzun sürelidir. Oküler ağrı, bulanık görme, fotofobi ve baş ağrısı gibi klinik bulgularla kendini göstermektedir (64).

2.1.3.6. Hepatobiliyer bulgular: İBH hastalarının %50 kadarı, hastalıklarının seyri sırasında hepatobiliyer belirtilerden etkilenmektedir (65). PSK, yağlı karaciğer hastalığı, granülomatöz hepatit, otoimmün karaciğer ve pankreas

hastalığı, kolestaz, safra taşı oluşumu İBH'nın hepatobiliyer tutulumlarıdır (65,66). ÜK hastalarının yaklaşık olarak % 2.4-7.5'i PSK tanısı almaktadır. Yine, PSK hastalarının %75'inde İBH tanısı özellikle de ÜK bulunabilmektedir. PSK, İBH tanısından önce mevcut olmakla birlikte; bazı hastalar ÜK'ye bağlı proktokolektomiden birkaç yıl sonra PSK tanısı almaktadır (66). Kolonun rektal bölge korunarak yaygın tutulumu, 'backwash ileit' bulunması ve erkek cinsiyet PSK'nin tipik özellikleridir (66). Hem PSK hem de ÜK tanısı olan hastaların, PSK tanısı olmayan ÜK hastalarına göre kolitlerinin daha hafif seyrettiği ileri sürülmektedir bu sebeple PSK varlığının İBH'nın klinik seyrini etkilediği düşünülmektedir. Bununla birlikte, İBH hastalarında kolorektal displazi veya kanser gelişimi açısından PSK'nin bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmekte ve İBH teşhisi ile birlikte PSK tanısı da mevcut ise hastaların yıllık sürveyans kolonoskopi yaptırması önerilmektedir (67).

2.1.3.7. Mukokutanöz bulgular: Kas-iskelet sistemi tutulumundan sonra, dermatolojik lezyonlar İBH hastalarında ikinci sıklıkta görülen ekstraintestinal bulgulardır (7). İBH hastalarının neredeyse üçte birinde deri lezyonu gelişmektedir (9). İBH ile ilişkili kutanöz bulguların etyopatogenezi kesin olarak tanımlanamamaktadır. Deri lezyonları gastrointestinal semptomlardan önce, barsak hastalığı ile eşzamanlı veya İBH tanısından yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir (68). İBH ile ilişkili mukokutanöz bulgular, primer barsak hastalığı ile mukokutanöz bulgunun etyopatogenezi arasındaki ilişkinin niteliğine göre; İBH spesifik belirtiler, reaktif kutanöz belirtiler, diğer ilişkili hastalıklar, malnütrisyon ve malabsorpsiyona sekonder gelişen belirtiler ve ilaç tedavisine sekonder gelişen belirtiler olarak beş grupta sınıflandırılmaktadır (9,68) (Tablo 3).

Tablo 3: İBH ile ilişkili mukokutanöz bulguların sınıflandırılması (68)

- a) Spesifik belirtiler
 - Orofasiyal CH/orofasiyal ÜK
 - Metastatik CH
 - Perianal C / fissür ve fistül
- b) Reaktif kutanöz belirtiler
 - Aftöz stomatit
 - Eritema nodozum
 - Piyoderma gangrenozum
 - Piyodermatitis- pyostomatitis vejetans
 - Sweet sendromu
 - Kutanöz poliarteritis nodoza
- c) Diğer ilişkili dermatozlar
 - Epidermolizis bülloza akuzita
 - Bülöz pemfigoid
 - Lineer IgA dermatozu
 - Psoriazis
- d) Malnutrisyon ve malabsorbsiyona sekonder belirtiler
- e) İlaç tedavisine sekonder belirtiler

2.1.3.7.1 Spesifik mukokutanöz bulgular

2.1.3.7.1.1 Orofasiyal CH/Orofasiyal ÜK: Pediatrik popülasyonda daha sık

rastlanan granümatöz mukokutanöz lezyonlar, barsak hastalığı ile aynı histopatolojik özelliğe sahip olup, oral lezyonlar CH hastalarının %8-9'unda görülmekte ve çoğunlukla barsak tutulumundan önce prezente olmaktadır (69). Orofasiyal CH (OCH) varlığı, diğer ekstraintestinal bulguların görülme olasılığını da arttırmaktadır (70). OCH klinik olarak ağız boşluğunda aftöz ülserasyonlar veya yüzeysel kanamalı ülserler olarak görülmektedir. CH'de bazen orofasiyal granümatöz lezyonlar hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir. ÜK hastalarında ise ağız boşluğunun lezyonları, aftöz ülserasyonlar, yüzeysel hemorajik ülserler veya angüler keilit gibi görülmektedir (71). Genel olarak, oral lezyonlar kolonik hastalığın alevlenmeleri ile birliktelik göstermektedir (70).

OCH ile Melkersson Rosenthal sendromu, granümatöz keilit ve diğer orofasiyal granümatöz hastalıklar arasında önemli bir overlap bulunması sebebiyle tanı mutlaka histopatolojik inceleme ile doğrulanmalıdır (69,70). Birçok hasta tamamen asemptomatik olabildiğinden OCH için etkili bir tedavi tanımlanmamakla

birlikte gerekli durumlarda topikal ve sistemik kortikosteroidler ve immünmodülatör ajanların kullanımının faydalı olduğuna dair veriler bulunmaktadır (71).

2.1.3.7.1.2 Metastatik CH: Metastatik CH (MCH), histolojik çalışmalar ile non kazeifiye granülomların gösterildiği eritematöz, endüre veya ülser olan plaklar, nodüller gibi spesifik olmayan deri lezyonlarıyla karakterize CH'nin nadir rastlanan bir deri bulgusudur (72). Lezyonlar sıklıkla ekstremitelerin fleksural bölgelerine ve genital bölgeye yerleşmekle birlikte, vücudun başka bölgelerinde de tek başına veya gruplar halinde görülebilmektedir (72). CH şiddeti ile arasında net bir ilişki bulunmayan MCH, yetişkinlerde çocuklara göre daha sık görülmektedir. CH ile eşzamanlı olarak veya gastrointestinal tutulumdan önce bulunabilmektedir (72,73). MCH tanısı; klinik muayene ve deri biyopsisinin histopatolojik incelemesi ile konur (72). Medikal tedavi, mesalazin veya azatioprin ile birlikte topikal kortikosteroidlerin kullanımına dayanmaktadır (74).

2.1.3.7.1.3 Perianal CH: PCH klinik olarak fissür, derin ülser, apse, fistül ve stenoz gibi farklı lezyonlarla ortaya çıkmaktadır (75). PCH'nin primer lezyonu olarak fissürler ve kaviter perianal ülserler, sekonder lezyonu olarak ise apse, fistül ve darlık gelişimi kabul edilmektedir. Anal fissürler PCH'nin daha özgün lezyonlarıdır ve %20-30 olguda rastlanmaktadır. Genellikle posteriora geniş tabanlı ve ağrısız olan bu fissürler derinleşerek kaviter ülserlere ve apselere dönüşebilmektedir. Perianal fistüller CH olgularının %20'sinde tanı konduktan sonraki 10 yıl içinde gelişmektedir. Tedavisinde cerrahi müdahale gerekmektedir ancak rekürens sık gelişmektedir (75).

2.1.3.7.2 Reaktif mukokutanöz bulgular

2.1.3.7.2.1 Aftöz stomatit: Aftöz stomatit ağız mukozası hastalıkları içerisinde en sık gözlenen tablo olup toplumun %20'sinde bildirilmiştir. Sağlıklı insanlarda da ortaya çıkabilir. Bu grubun dışındaki olgularda ilaç sorgulanmalı, AIDS, BH, İBH, PFAPA sendromu (Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis) gibi sistemik bir hastalıklar araştırılmalıdır (76). Aftöz stomatit ÜK olgularının %10'unda, CH olgularının %20-30'unda ve hastalığın aktif döneminde görülür. Altta yatan barsak hastalığının tedavisi ile oral lezyonlar da düzelmektedir (77). Lezyonlar minör, majör ve herpetiform olarak üç gruba ayrılmaktadır (78). Minör aft; en sık gözlenen form (%80) olup, çapları 1cm'nin

altındadır ve 1-2 hafta içinde skatris bırakmadan iyileşmektedir (78). En sık dudak ve yanak mukozası, ağız tabanı gibi keratinize olmayan bölgelere yerleşir. Majör aft; çapları 1cm'nin üzerinde olup 10-30 gün içerisinde sikatris bırakarak iyileşmektedir. Dudak ve yumaşak damakta sık görülür, ağrılıdır ve disfajiye neden olabilir (78). Herpetiform aft; seyrek rastlanan tipidir. Çok sayıda her biri 1-2 mm çapında, grube olan ve 7-30 günde iyileşen ülserler şeklindedir (78). Tedavide topikal antimikrobiyal ajanlar, kortikosteroidler, analjezikler, tetrasiklin, sistemik steroidler, levamizol, kolşisin, talidomid, dapson, etanersept, adalilumab gibi ajanlar kullanılmaktadır (77,78).

2.1.3.7.2.2 Eritema nodozum: İlk olarak 1798'de Willan tarafından tanımlanan EN klinik olarak en sık görülen septal pannikülit formudur ve çok çeşitli uyaranlarla tetiklenebilen reaktif bir hipersensitivite reaksiyonu olarak kabul edilmektedir (79). EN'nin %17-72'si idiyopatik kabul edilirken yetişkinlerde streptokok enfeksiyonu genellikle vakaların %30'unu oluşturmaktadır. Geriye kalan EN vakalarının etiolojisinde diğer enfeksiyonlar (*Yersinia* spp., *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Mycobacterium*.), sarkoidoz, romatolojik ve otoimmün hastalıklar, İBH, oral kontraseptifler, gebelik ve nadiren malinite yer almaktadır (79,80).

İBH ile ilişkili en sık rastlanan deri bulgusu olup ÜK hastalarının %10'unda, CH hastalarının %15'inde görülmektedir. EN, kadın hastalarda, kolitin alevlendiği sırada kolonik tutulumlu veya artritli hastalarda daha sık görülmektedir (81). Sıklıkla ateş, halsizlik ve üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarına benzer bir prodromla başlar. Genellikle ekstremitelerin ekstansör yüzlerine lokalize ağrılı yuvarlak veya oval, kırmızı nodüler kutanöz lezyonlar ile prezente olur (82). Ülser, skarlaşma veya atrofi olmaksızın kendi kendini sınırlayarak geriler ancak nüks sık görülmektedir. Semptomatik destek hastaların çoğunda yeterli olmaktadır (83). İndometazin, naproksen gibi NSAID'lar ve potasyum iyodür semptomatik tedavide kullanılır. Kolşisin, dapson, hidroksiklorokin ise kronik veya tekrarlayan olgularda kullanılmaktadır (83).

2.1.3.7.2.3 Piyoderma gangrenozum: PG, vakaların hemen %50'sinde altta yatan romatoid artrit (RA), kronik hepatit, İBH, paraproteinemi ve hematolojik

maligniteler gibi sistemik veya otoimmün hastalıkların bulunduğu, tekrarlayan deri ülserleri ile karakterize nadir görülen bir nötrofilik inflamatuvar deri hastalığıdır (84). İlk olarak 1908'de Brocq tarafından tanımlanmış, 1930'da ise Brunsting tarafından PG adı verilmiştir (85). Verilerin daha çok İBH hastalarında yapılan retrospektif çalışmalara dayanması sebebiyle gerçek insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte 3-10/1000000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (84). İBH' da PG prevalansı %0.4-2 arasındadır (86). PG vakalarının %50'sinde İBH tanısı bulunmaktadır (86). ÜK hastalarında CH hastalarından daha sık gözlenir ve kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenmektedir. Tipik olarak Afrika kökenli siyahi olmak, pankolit, EN, göz tutulumu, kalıcı stoma varlığı ve daha şiddetli barsak hastalığı ile ilişkili olan PG'nin klinik seyri genellikle İBH'dan bağımsızdır (84-86).

Powell ve arkadaşlarına göre, PG genellikle aynı hastada bir arada da bulunabilen 4 kategoride sınıflandırılır: (85)

1) Ülseratif PG: Klasik varyant olup en sık bacaklarda görülmektedir ancak göz tutulumu varlığında sklera perforasyonun geliştiği vakalar da bildirilmektedir. Başta İBH olmak üzere hastaların %50'sinde alta yatan sistemik bir hastalık bulunmaktadır (85).

2) Püstüler PG: Nadir görülen yüzeysel bir varyant olup sıklıkla İBH ile ilişkilidir. Lezyonlar daha sık gövde ve ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde yerleşmektedir (85).

3) Vejetatif PG: Verrüköz yüzeysel granüloamatöz ülserlerle karakterize, genelde baş boyun bölgesine yerleşen ve sistemik hastalıklarla ilişkisi bulunmayan tipidir. Sıklıkla travma veya cerrahi sonrası oluşmaktadır (85).

4) Büllöz PG: Atipik PG olarak da bilinen bu form genellikle akut miyeloid lösemi (AML), miyelodisplazi ve miyeloproliferatif hastalıklarda oluşmaktadır (85).

Kortikosteroidler tedavide sıklıkla ilk tercih edilen ilaçlardır. Ayrıca siklosporin, azatiyopurin (AZA), siklofosamid, dapson, metotreksat (MTX), mikofenolat mofetil (MMF) ve talidomid gibi immünosupresif ilaçlar ve biyolojik ajanlar da kullanılabilir (87). Tek başına cerrahi tedavi, potansiyel bir riski temsil eder, çünkü cerrahi yaradaki inflamatuvar yanıt, PG paterji fenomeni için tetikleyici olarak işlev görebilmektedir (88).

2.1.3.7.2.4 Piyodermatitis-Piyostomatitis Vejetans: Piyodermatitis-piyostomatitis vejetans (PPV), genellikle İBH ile ilişkili, benign ve nadir görülen mukokutanöz dermatozlardır (89). Bazı yazarlar PPV'yi nötrofilik dermatozların spektrumunda değerlendirirken, diğerleri bir PG şekli olduğunu öne sürmektedir (89).

Özellikle ÜK ve PPV arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (90). Genellikle barsak hastalığı, ağız lezyonlarının başlangıcından yıllar öncesinde tanı almaktadır ve oral lezyonların klinik seyri İBH aktivitesine paralel olarak seyretmektedir (91). Klinik olarak, oral muayenede eritematöz ve ödemli bir zeminde çoklu, ağrısız, küçük sarımsı püstüller olarak görülmektedirler. Kutanöz lezyonlar, sıklıkla saçlı deri, aksilla ve kasıklara yerleşen vezikülopüstüler, eksüdatif, vejetatif halka şeklinde plaklar ile karakterize olup oral hastalıkla aynı anda veya sonrasında ortaya çıkmaktadırlar (89). Ayırıcı tanı esas olarak pemfigus vejetans dışlanmalı ve oral biyopsi hastalığın doğru teşhisinde önem arz etmektedir (91). Topikal ve oral kortikosteroidler, antibiyotikler, sülfonamidler, dapson, AZA, siklosporin veya etanersept ile birleştirilmiş sistemik kortikosteroidler gibi çeşitli tedaviler bildirilmekle birlikte en sık tercih edilen tedavi, orta ve yüksek doz sistemik kortikosteroidlerdir (92). Ağır vakalarda total kolektomi semptomların tamamen remisyonuyla sonuçlanmaktadır (92).

2.1.3.7.2.5 Sweet sendromu: İlk kez 1964 yılında Robert D. Sweet tarafından tanımlanan akut febril nötrofilik dermatoz olarak da bilinen Sweet sendromu (SS) ateş, nötrofil sayısında artış, genellikle üst ekstremitelerde, yüz ve boynunda bulunan ağrılı eritemli papül, nodül ve plaklarla karakterize tekrarlayan bir hastalıktır (93). Hastalığın üç ayrı tipi bulunmaktadır (94).

1) Klasik/idiyopatik SS: Sıklıkla 30-50 yaş arasında, ağırlıklı olarak kadınlarda görülen, hafif üst solunum yolu hastalığından sonra gelişen veya gebelik ve İBH ile ilişkili olabilen tiptir (94).

2) Malinite ile ilişkili SS: Oranı %7-56 arasında değişmekte ve %21 vakada hematolojik malinite tanımlanmaktadır. Sıklıkla AML ile birlikte görülür ancak genitoüriner, meme, GİS maliniteleri ile birliktelik de bildirilmektedir (94).

3) İlaçla ilişkili SS: Daha çok kadınlarda görülen bu SS'de en yaygın kullanılan ajanlar granülosit koloni stimüle edici faktörü (G-CSF) olup neden olan

diğer ajanlar arasında trimetoprim/sulfametoksazol, minosiklin, levonorgestrel/etinil estradiol ve all- *trans*retinoik asit (ATRA) bulunmaktadır.

SS temel olarak CH ve daha az sıklıkla ÜK ile ilişkili olup, İBH'nin nadir görülen kutanöz bir manifestasyonudur. Kadınlarda, kolonik/perianal tutulumu ve diğer EİM'ları olan hastalarda daha sık görülmektedir (95). SS'nun cilt belirtileri vakaların %75'inde CH'nin nüksetmesiyle eş zamanlı olarak görülmekle birlikte, literatürde proktokolektomiden sonra görülen vakalar da tanımlanmaktadır (96).

Tanısı klinik ve histopatolojik bulgulara dayanılarak konulan SS'de farklı başarı ve nüks oranlarıyla birçok farklı tedavi tanımlanmaktadır (97). Sistemik kortikosteroidler en sık kullanılan birinci basamak tedavi ajanları olup; lokalize lezyonlar topikal yüksek potensli KS'ler veya intralezyonel KS'ler ile tedavi edilebilmektedir. Daha ağır vakalarda siklosporin ve dapson monoterapi veya kombinasyon tedavisinde genellikle KS koruyucu ajanlar olarak kullanılmaktadır (97,98).

2.1.3.7.2.6 Kutanöz Poliarteritis Nodoza Kronik, tekrarlayıcı, sistemik tutulumun olmadığı, İBH'nin nadir görülen bir deri komplikasyonudur (99). KPN ile ÜK veya CH arasındaki ilişki net olarak bilinmemektedir (100). Genellikle KPN'nin klinik seyri barsak hastalığından bağımsız olarak görülse de literatürde immünsüpresif ajanlar, aminosalisilatlar veya cerrahi tedavi sonrasında KPN ve CH'da eşzamanlı iyileşmenin bildirildiği vakalar da bulunmaktadır (101). Esas olarak alt ekstremiteleri etkileyen ağrılı subkutan nodüller, eritem ve livedo retikularis ile kendini gösteren ayrı bir klinik antite olarak tanımlanır. Klinik ve histopatolojik bulgular ile tanı konulmaktadır (99). Tedavi, inflamasyonu kontrol etmeye ve ilgili olan sistemik hastalığı veya enfeksiyonu tedavi etmeye yöneliktir. Hafif vakalar, salisilatlar gibi NSAID'ler veya prednizon ile kombine edilerek tedavi edilmekte iken orta-ağır vakalarda siklofosfamid/prednizon kombinasyonu, İVİG, IFN- α , düşük doz MTX ve diğer immünosupresanlar tedavide kullanılmaktadır (101).

2.1.3.7.3 Diğer ilişkili hastalıklar:

2.1.3.7.3.1 Epidermolizis Bülloza Akuzita: EBA, deri ve mukozaların kronik seyirli, özellikle travma bölgelerinde skar ve milyum bırakarak iyileşen bül ile karakterize, nadir görülen, kalıtsal olmayan otoimmün bülöz hastalıdır (102).

Tip VII kollajene karşı oluşan antikorlara bağlı gelişen subepidermal ayrışma ile karakterizedir (102). EBA, çoğu CH olan İBH vakalarının yaklaşık %30'unda görülmektedir (103). İBH ile EBA'nın aktivitesi birbirinden bağımsızdır ancak bazı durumlarda barsak tutulumunun remisyonu üzerine cilt lezyonlarında da bir iyileşme olduğu bildirilmiştir (103). EBA birinci basamak tedavide yüksek doz kortikosteroid, kolşisin, dapson kullanılmaktadır. İkinci basamak tedavide MFM veya siklosporin kullanılırken, üçüncü basamak tedavide İVİG, rituksimab, immunoabsorbsiyon, ekstrakorporeal fotoferez yer almaktadır (104).

2.1.3.7.3.2 Büllöz pemfigoid: BP, hemidezmozomlarda bulunan proteinlerden BP antijen 180 (BPAG2) ve BP antijen 230 (BPAG1)'a karşı gelişen ototantikorlarla karakterize çoğunlukla yaşlıları etkileyen, nadir görülen, kronik otoimmün subepidermal büllöz bir dermatozdur (105). Genellikle diğer otoimmün bozukluklarla birlikte görülme sıklığı artmakla birlikte nadiren İBH ile birlikte de gözlenebilmektedir (106). Bazı yazarlar, otoimmün bozukluk birlikteliklerinin, otoimmünitenin bir sonucu olduğunu ÜK ve BP'nin birlikte bulunmasının, etyopatogenik olmaktan ziyade tesadüfi olma ihtimalinin yüksek olduğunu düşünmektedirler (107). Klinik olarak polimorfik özellik gösterebilen BP, klasik olarak büyük, gergin, içeriği seröz veya hemorajik olabilen büller ve şiddetli pruritus ile karakterizedir. Simetrik olarak dağılan lezyonlar sıklıkla gövde alt abdomen, ekstremiteler proksimalleri, iç uyluk bölgeleri, önkol fleksör yüzleri, kasık ve aksillalar da yerleşmekte, vakaların %10-30'nda mukozalar da etkilenmektedir (105). KS'ler standart tedavi olarak kabul edilirler, tek başlarına ya da kombine tedavide kullanılırlar; AZA, MFM gibi adjuvan immünsupresif tedavi kullanımı bazen steroid koruyucu etkisi nedeniyle tedaviye eklenirken tetrasiklin, dapson, nikotinamidin de tedavi algoritmasında yeri bulunmaktadır. Kolektominin, ÜK ile birlikte immünobüllöz cilt hastalığını da tedavi ettiği bildirilmiştir ancak iyileşmenin geçici olduğu düşünülmektedir (106,107).

2.1.3.7.3.3 Lineer IgA dermatozu: LAD, bazal membran zonu (BZM) boyunca lineer IgA birikimi ve subepidermal bül oluşumu ile karakterize nadir görülen bir otoimmün büllöz hastalıktır (108). LAD'nin etiyolojisi halen bilinmemekle birlikte malinite, otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, ilaçlar ve İBH

özellikle de ÜK ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (109). LAD tanısı histopatolojik ve immünopatolojik bulgulara dayanarak konulmaktadır (108,109).

LAD hastalarında ÜK prevalansı, genel popülasyondaki (%0.05) prevalansa kıyasla daha yüksektir (%7.1). ÜK tanısı genellikle cilt hastalığının başlangıcından önce konulmaktadır (109). Klinik lezyonlar tipik olarak dirsek, diz ve kalçaları içeren ekstremitelerin ekstansör yüzeylelerinde yer alır ve gövde her zaman tutulmuştur. Deride grup yapmış veya anüler görünümde papül, ürtikeryal plak, küçük veziküller ve büller gelişebilmektedir (108). LAD'daki birinci tedavi ajanı dapsondur. Tolere edilemezse sülfapiridin kullanılabilir. Yalnızca yüksek doz dapson veya sülfapiridin ile hastalık kontrol edilemediğinde düşük dozlarda kortikosteroid tedaviye eklenebilir. ÜK ve LAD'nun klinik seyri paralel kabul edilmemekle birlikte bazı olgularda total kolektomi sonrası LAD'ın tamamen remisyona girdiği bildirilmiştir (110).

2.1.3.7.3.4 Psöriazis: Kronik, multifaktöriyel, inflamatuvar, keratinositlerin T hücre aracılı hiperproliferasyonuyla karakterize papüloskuamöz bir dermatozdur. Keskin sınırlı eritemli skuamli plaklar en sık diz, dirsek, saçlı deri, lumbosakral ve intertrijinal bölgelere yerleşmektedir (111). Literatürde neoplazmalar, kardiyovasküler hastalıklar, İBH ve metabolik sendrom gibi hastalıklar ile psoriasis arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur ve psoriasis sıklığı ÜK'de (%5.7) CH'de (%11.2) olarak gözlenmiş ve kontrol grubuna (%1.5) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (112). Psoriasis ÜK'de CH'dan daha yaygın görülmeyle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Cinsiyetler arasında istatistiksel bir fark bulunmamaktadır (111,112). Çeşitli çalışmalarda psoriasis ve CH arasındaki epidemiyolojik, patojenik ve genetik ilişkiyi tanımlanmıştır (113). Her iki hastalıkta da, infliksimab ve adalimumab gibi anti-TNF-a antikorları tedavide kullanılmaktadır. Bu tedavi sırasında dikkate alınması gereken; bu hastalarda kserozis ve atopik dermatit benzeri bulgulardan sonra psoriasisın de üçüncü sırada prevalansının artmasıdır (113). Olguların büyük çoğunluğunda (%76) infliksimab kullanımı sonrasında geri kalanında (%24) adalimumab veya sertolizumaba geçildikten sonra psoriasis gelişmiştir. Daha az sayıda olmakla birlikte etanersept kullanımı sonrasında da gelişen vakalar bildirilmiştir (113).

2.1.3.7.4 Malnutrisyon ve malabsorbsiyona sekonder mukokutanöz bulgular: Vitamin ve eser elementlerindeki yetersizliklere ikincil olarak gelişir (9).

- Çinko eksikliği: Akrodermatitis enteropatika (AE); periorofasiyal/akral dermatit ve ishal görülmektedir. Glossit, saç rengi değişikliği, paronişi ve tırnak distrofisine de sık rastlanmaktadır. Deri biyopsisi tanısız amaçlar için yararlı olmakla birlikte tanı esas olarak plazmada düşük çinko ve alkalen fosfataz (ALP) seviyelerinin doğrulanması ve klinik bulgularla konulmaktadır (114).

- A Vitamini: Hücre çoğalmasını ve diferansiasyonunu desteklemekte ve eksikliğinde epitel metaplazisi görülmektedir. Bu eksikliğe bağlı cilt lezyonu, ekstremitelerin dorsal ve lateral yüzeylerinde simetrik olarak dağılmış foliküler hiperkeratoz olarak kendini gösteren “Phrynodermia” olarak bilinmektedir. Aynı zamanda yaygın kseroz ve gecikmiş iyileşmeye neden olabilmektedir (9).

- E Vitamini eksikliği; seboreik dermatit ve ödeme neden olmaktadır (9).
- K Vitamini eksikliği; ciltte kanama, morarma ve peteşiye neden olmaktadır
- Demir eksikliği; anguler stomatit, koilonişi, ağrılı dil ve saç dökülmesi neden olmaktadır (9).

2.1.3.7.5 Tedaviye sekonder gelişen mukokutanöz bulgular: İBH tedavisinde kullanılan ilaçların tetiklediği deri veya mukozadaki değişiklikler oldukça sık görülmekte ve bulgular kullanılan ilacın özelliklerine göre değişmektedir (115).

Tablo 4: İlaç tedavisine sekonder gelişen kutanöz manifestasyonlar (115)

Mesalazin	Rash (1- 6%), pruritus (1-3%), alopesi (<3%), akne (1-2%), anjioödem ,eritema nodozum, fasiyal ödem, lupus-like sendrom, lenfadenopati, fotosensitivite (<1%)
Azatiopurin	Kutanöz lenfomalar, skuamoz hücreli karsinom ve Merkel karsinomu, eritema multiforme, sarkom (Kaposi ve diğerleri), hipersensitivite reaksiyonları (ekzantem, rash, vaskulit), Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, saç dökülmesi, pruritus, lenfoma
Kortikosterid	Deride incelme, purpura, non-melanom deri kanserleri, akne, alopesi, hipertrikoz, stria, Kaposi sarkomu, fasiyal eritem, peteşi, urtiker, bozulmuş yara iyileşmesi
Adalimumab	Rash (1-10%), pruritus (7%), allerjik reaksiyon, bazal hücreli karsinom, selülit, gecikmiş hipersensitivite (plak psoriasis), ödem, hipersensitivite reaksiyonları, lupus-like sendrom, lenfadenopati, anaflaktik reaksiyonlar anaflaktik şok, anjioödem, psoriasis, purpura, toksik epidermal nekroliz, ürtiker, vaskulit (sistemik ve kutanöz)
İnfliksimab	Selülit, erizipel, anaflaktoid reaksiyon, anaflaksi, anjiyonörotik ödem,kutanöz vaskulit, eritema multiforme, fix ilaç erupsiyonu, psoriasis, ürtiker

Anti- TNF ajanlara bağlı olarak psöriazis, egzamatöz dermatit, lupus benzeri döküntüler, liken planus, kutanöz enfeksiyonlar görülebileceği bildirilmiştir. Anti-TNF ajanlarının, aynı hastalık için tedavi düzeneğinin bir parçası olsalar bile, psöriazis görünümünü tetiklediği veya önceden varolan hastalığı şiddetlendirdiği rapor edilmiştir (116).

2.2 PATERJİ TESTİ

BH'da minör travma ile oluşan hiperreaktivite veya hiperirritabilite paterji fenomeni olarak bilinir. Bu fenomen ilk olarak 1937 yılında Blobner tarafından tanımlanmıştır (13). Klinik olarak pozitif paterji testi derinin iğne batırılan yerinde ortaya çıkan, merkezinde minik steril bir püstül bulunabilen eritematöz indurasyon ile karakterizedir (14). Paterji testinde amaç iğne batırılarak yapılan travma ile kutanöz inflamatuvar yanıtın provake edilmesidir. Paterji testi yapılırken kullanılan materyal, uygulama yeri, uygulama tekniği ve sonucun değerlendirilmesi pozitiflik oranının etkilemektedir (14). Paterji testi ön kol fleksör bölgedeki kılsız ve avasküler alana uygulanır, 20-22 gauge steril ve hipodermik iğne 45° ila 90° açıyla, oblik veya

vertikal olarak yaklaşık 3-5 mm derinliğe batırılır. Bu rutin uygulamaya ek olarak 0,1 ml normal salin infüzyonu da yapılabilir. Gerekli reaksiyonun oluşabilmesi için iğne ucunun dermise ulaşması gerekir. Dermal hasarı artırmak amacı ile iğne çıkarılmadan önce burğu hareketi yaptırılabilir (13). Paterji testi uygulamasında standart bir metod bulunmamaktadır. Test intradermal, intravenöz veya subkutan yollarla uygulanabilir (15). Testin tek kullanımlık olmayan ve künt uçlu iğnelerle intradermal veya intravenöz şekilde uygulanması daha yüksek pozitifliklerle sonuçlanır. Histopatolojik inceleme sonuçları da kıyaslandığında, künt iğnelerle yapılan testlerde daha yüksek oranda inflamatuvar hücre birikimi saptanmıştır (14). Paterji testi uygulamadan 48 saat sonra değerlendirilir. Endurasyon olmadan sadece eritem oluşması negatif olarak kabul edilirken, papül veya püstül gelişmesi pozitif olarak yorumlanır (15).

Paterji testi Behçet hastalığı tanısında ve hastalık aktivitesi değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir. Paterji pozitifliği ile Behçet hastalığının klinik aktivitesi arasında kesin ve kanıtlanmış bir ilişki bulunmaz. Buna karşın yapılan çalışmalarda kendisi de papülopüstüler bir belirti olan paterji pozitifliğinin genital ülser ve papülopüstüler lezyonların varlığı ile ilişkili olabileceği saptanmıştır (15). Pozitif paterji reaksiyonu Behçet hastalarındaki postoperatif komplikasyonlar için bağımsız bir risk faktörü göstergesidir. Behçet hastalarında ameliyat gerektiren komplikasyonlar arasında tromboemboli sebebiyle iskemi, damar duvarı anevrizma rüptürü veya barsak perforasyonları sayılabilir. Bu gibi durumlarda paterji testi postoperatif komplikasyonlar açısından yüksek riskte olan hastaları belirlemede yardımcı olabilir ve immünespresif tedavi dozlarının düzenlenmesinde yol gösterebilir (117).

Behçet hastalarındaki paterji pozitiflik oranları Basra körfezini de içine alan, Uzak Doğu'dan Akdeniz havzasına kadar uzanan tarihi ipek yolu rotasında oldukça yüksektir. Kuzey enlemlerinde yerleşen Birleşik Krallık, Amerika ve Kuzey Avrupa'daki Behçet hastalarında paterji pozitifliği %20 civarındayken, İran ve Tunus gibi Akdeniz ülkelerinde bu oran %60'ların üzerine çıkmaktadır. Irak'ta ise pozitiflik oranı %71'e ulaşır. İsveç ve Norveç gibi İskandinav ülkelerinde de %8,3 gibi düşük pozitiflik oranlarına rastlanmaktadır. Türkiye'de paterji pozitifliği oranı %8-%98 arasında değişmektedir (118). İmmünespresif ve antiinflamatuvar ilaçlar

ile tedavi gören hastalarda paterji pozitiflik derecesinde azalma meydana geldiği düşünülmektedir. Bu nedenle paterji testi uygulamadan bir hafta önce ilaçların kesilmesi veya minimale indirilmesi tercih edilmektedir (15). Ancak, tedavi gören ve görmeyen Behçet hastalarında paterji testi pozitifliği oranlarında anlamlı bir fark olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (15). Paterji pozitifliği erkek Behçet hastalarında kadınlara oranla daha sık görülmektedir. Paterji pozitiflik oranı ve pozitifliğin şiddeti de erkeklerde anlamlı olarak daha yüksektir. Bu da paterji reaksiyonunun ortaya çıkmasında androjenlerin de rol aldığını düşündürmektedir (119).

Paterji reaksiyonu sadece deriye sınırlı değildir. BH'de ve PG'da deri dışındaki dokularda da doku bütünlüğünü bozan herhangi bir etkene karşı abartılı inflamatuvar yanıt potansiyeli bulunmaktadır (14). Anjiyografik müdahaleler ve vasküler cerrahi sonrasında post travmatik arteriyel trombus veya anevrizma gelişebilmesi, göz içi kortikosteroid injeksiyonundan sonra göz iltihabı, damara injeksiyon sonrasında yüzeysel tromboflebit gelişebilmesi, artrosentez sonrasında sinovit görülmesi, farklı doku bölgelerinde tetiklenen deri dışındaki paterji reaksiyonu örnekleridir (13). Paterji testi pozitifliği, BH dışında PG, SS ve eritema elevatum diutinum gibi nötrofilik dermatozlarda ve İBH'da görülebilmektedir (13). Bizim yaşadığımız coğrafyada, paterji pozitifliği yüksek seyreden BH ile İBH arasında bazı benzer semptomlar vardır. Bunlar üveit, artrit, oral aftöz ülserler, VTE ve EN gibi Behçet hastalığının tipik klinik semptomlarıdır. Bununla beraber bu semptomlar İBH'da %1-39 oranında görülür (15). Paterji reaksiyonu, nötrofilik dermatozlarda travma sonrasında yeni lezyonların ortaya çıkması veya mevcut lezyonun ağırlaşması şeklinde ortaya çıkabilmektedir. (12) İBH de ortaya çıkış mekanizması itibarıyla Behçet hastalığı ile büyük benzerlik gösterir. Yapılan çalışmalarda ÜK hastalarında paterji pozitifliği %6, CH'da %10 oranında saptanmıştır (15).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma, Şubat 2018- Şubat 2019 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı tanısı ile takipli 18 yaş üstündeki hastalarda yapıldı. Araştırma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca 08.02.2018 tarih ve 2017/203 sayılı kararı ile onaylandı.

Prospektif olarak planladığımız çalışmaya başlamadan önce hastaların anamnez, muayene, laboratuvar ve konsültasyon bilgilerini değerlendirmek ve kaydetmek için ayrıntılı hasta değerlendirme formu hazırlandı (Ek1).

Hastalara, planlanan araştırmanın amaçları ve uygulaması ve yapılacak işlemler anlatılarak yazılı onamları alındı (Onam Formu Ek2).

Çalışma için hastaları dışlama kriterleri:

- » 18 yaş altında olmak
- » Behçet hastalığı veya mikroskobik kolit tanısı olmak

3.1. Yöntemler

Çalışmaya Gastroenteroloji polikliniği'ne Şubat 2018-Şubat 2019 tarihleri arasında başvuran klinik, endoskopik, radyolojik ve histopatolojik olarak İBH kriterlerine (120) göre tanı konulmuş en az 3 aydır bu tanılarla takip edilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 101 Ülseratif kolit 47 Crohn hastalığı tanısı olan hasta katıldı. Mikroskobik koliti veya Behçet hastalığı olan ve 18 yaş altındaki hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Hastalarda değerlendirme formu doğrultusunda gün ışığında cilt, saç, saçlı deri, oral/genital mukoza ve tırnak bulguları dahil olmak üzere dermatolojik muayene yapılarak saptanan bulgular ve hastalıklar kaydedildi. Hastalarda gerek duyulduğunda kazıntı, sürüntü, wood ışığı ile inceleme, direk mikroskopi ve dermatoskopik incelemeler yapıldı.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların İBH tipi, İBH süresi, İBH tedavisi, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, alışkanlıkları, ekstraintestinal tutulumu

bağlı göz, kas-iskelet, hepatobiliyer sistem bulguları varlığı, hastalığı ile ilgili aile hikayesi gibi diğer demografik bilgileri, anamnez, klinik ve laboratuvar verileri sorgulanarak veya gastroenteroloji bölümündeki hasta kayıtları incelenerek kaydedildi.

ÜK aktivasyon kriterleri: ÜK hastalarının hastalık klinik aktivitesini hesaplamak için Trulove-Witts kriterleri kullanıldı; günlük 1-2 kez kansız dışkılaması olan, taşikardi ve ateşi olmayan, ESR değerleri normal olan ve kilo kaybı olmayan hastalar remisyonda kabul edilirken, 2'den fazla kanlı dışkılaması olan ve diğer klinik ve laboratuvar parametreleri pozitif olan hastalar aktivasyon döneminde kabul edildi (31).

CH aktivasyon kriterleri: CH hastalarının klinik aktivitesini hesaplamak için Harvey Bradshaw indexi puanlama sistemi kullanılarak; HBI < 4 olan hastalar remisyonda kabul edilirken, HBI > 4 olan hastalar aktivasyon döneminde kabul edilerek gruplandırıldılar (49).

Hastalık yaygınlıkları-anatomik tutulum lokalizasyonları Gastroenteroloji polikliniğindeki hasta dosyalarındaki endoskopi/kolonoskopi sonuçlarına göre kaydedildi. ÜK hastaları proktit, sol tip, pankolit olarak sınıflandırılırken, CH hastaları ileal, ileal-kolonik, kolon tutulumu olarak sınıflandırıldılar (121,122).

Çalışmaya alınan İBH hastalarının Paterji testi ciltte damarsız tercihen ön kol derisine 6 bölgede ve oral mukozaya 2 bölgede 21 numara steril bir iğnenin oblik olarak 4-5 mm batırılmasından 48 saat sonra oluşan eritemli papül/püstül oluşumu ile değerlendirildi. Paterji testinin değerlendirilmesi: İğne izi (eritem) 0 (negatif), eritem+papül 1+, eritem+nodül 2+, eritem+ püstül 3+ olarak kabul edildi (12, 123).

Hastaların çalışma sırasında boy ve kiloları ölçülerek BKİ değerleri hesaplandı. Hastaların BKİ; kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplandı (kg/m^2) (124).

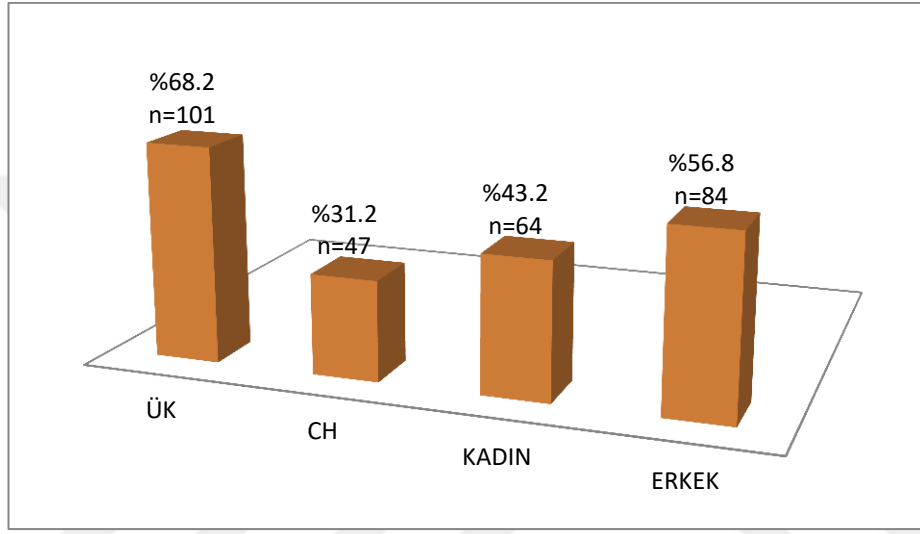
3.1.4. İstatistiksel metod

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı grupları arasında kategorik değişkenler arasındaki farklar Ki-kare ve Fisher's exact testleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca sürekli değişkenler için Normallik varsayımı Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi ve değişkenler normal dağıldığından iki grup arasındaki farkları karşılaştırmak için bağımsız gruplar için t-testi uygulandı. Sürekli değişkenler ortalama \pm s.sapma değerleri ve kategorik değişkenler de frekans (yüzde) ile özetlendi. Veri analizi için SPSS 25.0 programı (SPSS Inc. , Chicago, Illinois, USA) kullanıldı, istatistiksel testler $\alpha=0.05$ anlamlılık düzeyinde yorumlandı.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 148 hastanın % 68.2'si (n=101) ÜK, %31.8'i (n=47) CH tanısı almış hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların % 43.2'si (n=64) kadın, %56.8'i (n=84) erkekti. ÜK hastalarının %52.5'i erkek, %47.5'i kadın, CH hastalarının %66'sı kadın, %34'ü erkek idi. Çalışmaya dahil edilen toplam 148 hastanın cinsiyet ve İBH tipine göre dağılımları şekil 2'de görülmektedir.



Şekil 3: Hastaların İBH tipi ve cinsiyete göre dağılımı

Hastaların yaşları 19 ile 82 yıl arasında değişmekte ve yaş ortalaması 47.23 ± 14.41 yıl idi. ÜK hastalarında en düşük yaş 21, en yüksek 82, ortalama 47.02 ± 13.82 yıl olarak saptanırken, CH tanısı alan hastalarında ise en düşük yaş 19, en yüksek 76 olup ortalama 47.68 ± 15.73 yıl olarak saptandı. Hastaların İBH tipine göre yaş, cinsiyet, alışkanlıkları, BKİ, hastalık süreleri ve aile hikayesi gibi demografik bilgileri tablo 5'te verilmektedir.

Tablo 5. İBH tipine göre demografik bilgiler

Demografik değişkenler	İBH TİPİ		p
	ÜK (n=101)	CH (n=47)	
Yaş	47.02 ± 13.82	47.68 ± 15.73	0.796
Cinsiyet			0.123
Erkek	53 (%52.5)	31 (%66.0)	
Kadın	48 (%47.5)	16 (%34.0)	
BKI	26.01 ± 2.70	23.74 ± 3.29	<0.001 ^a
Sigara	37 (%36.6)	14 (%29.8)	0.415
Alkol	8 (%7.9)	0 (%0.0)	0.056
Ailede İBH öyküsü	4 (%4.0)	0 (%0.0)	0.307
İBH süre			0.014 ^a
0-5 yıl	65 (%64.4)	21 (%44.7)	
5-10 yıl	25 (%24.8)	23 (%48.9)	
>10 yıl	11 (%10.9)	3 (%6.4)	
Meslek			0.166
Ev Hanımı	28 (%27.7)	11 (%23.4)	
Öğrenci	3 (%3.0)	3 (%6.4)	
İşçi	21 (%20.8)	5 (%10.6)	
Esnaf	10 (%9.9)	10 (%21.3)	
Memur	15 (%14.9)	8 (%17.0)	
Çiftçi	5 (%5.0)	2 (%4.3)	
Emekli	12 (%11.9)	8 (%17.0)	
Diğer	7 (%6.9)	0 (0)	

Sürekli değişkenler için bağımsız gruplar için t-testi ve kategorik değişkenler için ki-kare testi veya Fisher's exact testi kullanılmıştır. ^a p<0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

ÜK hastalarının, CH hastalarına göre Beden Kitle İndeksi değerleri istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek bulundu (26.01±2.70 vs. 23.74±3.29, p<0.001). Sigara kullanımı ÜK hastalarında %36.6, CH hastalarında %29.8 oranında; alkol kullanımı ise ÜK hastalarında %7.9 oranında, CH hastalarında %0 oranında gözlemlendi. ÜK hastalarının %64.4'nün (n=65) İBH süresi 0-5 yıl, %24.8'inin (n=25) İBH süresi 5-10 yıl, %10.9'unun (n=11) İBH süresi 10 yıldan fazla idi. CH hastalarının %44.7'sinin (n=21) İBH süresi 0-5 yıl, %48.9'unun (n=23) İBH süresi 5-10 yıl, %6.4'ünün (n=3) İBH süresi 10 yıldan fazla idi. ÜK hastalarının %4'ünde (n=4) ailede İBH öyküsü vardı, ancak CH hastalarının hiç birinde ailede İBH öyküsüne rastlanmadı.

Tablo 6. İBH tipine göre İBH şiddeti dağılımı

İBH Şiddeti	ÜK (n=101)	CH (n=47)
Remisyon	66 (%65,3)	40 (%85,1)
Aktif	35 (%34,7)	7 (%14,9)

İBH tipine göre remisyon veya aktivite durumları Tablo 6’da verilmektedir. ÜK hastalarının %65,3’ünde (n=66) remisyon, %34,7’inde (n=35) aktif hastalık gözlemlendi. CH hastalarının %85,1’inde (n=40) remisyon, %14,9’ında (n=7) aktif hastalık gözlemlendi.

Tablo 7. İBH şiddetine göre demografik bilgiler

Bulgular	ÜK aktivite		P	CH aktivite		p
	Remisyon (n=66)	Aktif (n=35)		Remisyon (n=40)	Aktif (n=7)	
Yaş	48.38±13.51	44.46±14.25	0.176	47.03±16.50	51.43±10.50	0.501
Cinsiyet			0.836			1.000
Erkek	34 (%51,5)	19 (%54,3)		26 (%65,0)	5 (%71,4)	
Kadın	32 (%48,5)	16 (%45,7)		14 (%35,0)	2 (%28,6)	
BKI	26.52±2.52	25.07±2.82	0.459	23.88±3.43	22.94±2.46	0.493
Sigara	25 (%37,9)	12 (%34,3)	0.829	11 (%27,5)	3 (%42,9)	0.410
Alkol	6 (%9,1)	2 (%5,7)	0.711	0 (%0)	0 (%0)	-
Ailede İBH öyküsü	3 (%4,5)	1 (%2,9)	1.000	0 (%0)	0 (%0)	-
İBH süre			0.568			0.644
0-5 yıl	44 (%66,7)	21 (%60,0)		18 (%45,0)	3 (%42,9)	
5-10 yıl	14 (%21,2)	11 (%31,4)		20 (%50,0)	3 (%42,9)	
>10 yıl	8 (%12,1)	3 (%8,6)		2 (%5,0)	1 (%14,3)	

İBH şiddetine göre demografik bulguların dağılımı Tablo 7’de verilmektedir.

Tablo 8. İBH tipine göre paterji pozitifliği dağılımı

	İBH TİPİ		p
	ÜK (n=101)	CH (n=47)	
Paterji pozitifliği	9 (%8,9)	4 (%8,5)	1.000

İBH tipine göre paterji pozitifliği dağılımı tablo 8’de verilmektedir. ÜK hastalarının %8,9’unda (n=9), CH hastalarının %8,5 ‘nde(n=4) paterji testi pozitif

olarak saptandı. Her iki hastalık grubu arasında paterji pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=1.000$).

Tablo 9. İBH şiddetine göre paterji pozitifliği dağılımı

	ÜK aktivite		p	CH aktivite		p
	Remisyon (n=66)	Aktif (n=35)		Remisyon (n=40)	Aktif (n=7)	
Paterji pozitifliği	0 (%0,0)	9 (%25,7)	<0.001a	0 (%0,0)	4(%57,1)	<0.001a

İBH şiddetine göre paterji pozitifliği dağılımı tablo 9’da verilmektedir. ÜK aktif hastaların %25.7’inde ($n=9$), CH aktif hastaların %57.1’nde ($n=4$) paterji testi pozitif olarak geldi. Hastalık şiddeti ve paterji pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi. ($p<0.001$)

Tablo 10. Paterji bulgusuna göre demografik bilgiler

Demografik değişkenler	Paterji		P
	Negatif (n=134)	Pozitif (n=13)	
Yaş	47.21±14.51	47.46±13.81	0.952
Cinsiyet			0.034^a
Erkek	73 (%54,1)	11 (%84,6)	
Kadın	62 (%45,9)	2 (%15,4)	
BKI	25.37±3.08	24.55±3.12	0.360
Sigara	42 (%31,1)	9 (%69,2)	0.011^a
Alkol	7 (%5,2)	1 (%7,7)	0.530
Ailede İBH öyküsü	4 (%3,0)	0 (%0)	1.000
İBH süre			0.626
0-5 yıl	77 (%57,0)	9 (%69,2)	
5-10 yıl	44 (%32,6)	4 (%30,8)	
>10 yıl	14 (%10,4)	0 (%0)	

Sürekli değişkenler için bağımsız gruplar için t-testi ve kategorik değişkenler için ki-kare testi veya Fisher’s exact testi kullanılmıştır. ^a $p<0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

Paterji testi pozitif olarak tespit edilen hastaların %84,6’sı ($n=11$) erkek, %2’si ($n=2$) kadındı. Paterji pozitifliği istatistiksel olarak erkek hastalarda kadın hastalara göre daha yüksekti. ($p=0.034$). Paterji testi pozitif olarak gelen hastaların %69,2’si ($n=9$) sigara kullanıyordu. Paterji testi negatif olarak gelen hastaların %31’i ($n=42$) sigara kullanıyordu. Paterji testi pozitifliği ile sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunuyordu ($p=0.011$) (Tablo 10).

Tablo 11. İBH intestinal tutulum bölgelerinin dağılımı ve İBH şiddeti arasındaki ilişki

	ÜK aktivite		p	CH aktivite		p
	Remisyon (n=66)	Aktif (n=35)		Remisyon (n=40)	Aktif (n=7)	
Proktit	10 (%15.2)	4 (%11.4)	0.212	0 (%0)	0 (%0)	0.283
Sol tip	44 (%66.7)	18 (%51.4)		0 (%0)	0 (%0)	
Pankolit	12 (%18.2)	13 (%37.1)		0 (%0)	0 (%0)	
Kolon	0 (%0)	0 (%0)		19 (%47.5)	2 (%28.6)	
İleum	0 (%0)	0 (%0)		12 (%30.0)	0 (%0)	
İleum + Kolon	0 (%0)	0 (%0)		9 (%22.5)	5 (%71.4)	

İBH intestinal tutulum bölgelerinin dağılımı ve İBH şiddeti arasındaki ilişki tablo 11’de verilmektedir. ÜK hastalarının %13.9’unda (n=14) proktit, %61.3’nde (n=62) sol (distal)tip,%24.8’nde (n=25) ekstensif (pankolit) tutulum görülmekteydi. CH’li hastaların %44.7’sinde (n=21) sadece kolon tutulurken, %25.5’inde (n=12) sadece ileum, %29.8’inde (n=14) ileum+kolon tutulumu gözlenmekteydi. İBH şiddeti ile hastalık tutulum bölgeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.212, p=0.283).

Tablo 12. İBH’nın intestinal tutulum bölgelerinin dağılımı ve paterji pozitifliği ile ilişkisi

	Paterji		p
	Negatif (n=134)	Pozitif (n=13)	
Proktit	14 (%10.4)	0 (%0)	0.283
Sol tip	57 (%42.2)	5 (%38.5)	
Pankolit	21 (%15.6)	4 (%30.8)	
Kolon	20 (%14.8)	1 (%7.7)	
İleum	12 (%8.9)	0 (%0)	
İleum + Kolon	11 (%8.1)	3 (%23.1)	

İBH’nın intestinal tutulum bölgelerinin dağılımı ve paterji pozitifliği ile ilişkisi tablo 12’de verilmektedir. Paterji pozitifliği ile İBH tutulumunun lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0.283).

Tablo 13. İBH şiddeti ile göz ve kas-iskelet sistemi bulgularının karşılaştırılması

	ÜK aktivite		p	CH aktivite		p
	Remisyon (n=66)	Aktif (n=35)		Remisyon (n=40)	Aktif (n=7)	
Göz			0.394			0.073
Uveit	2 (%3,0)	1 (%2,9)		0 (%0,0)	1 (%14,3)	
Blefarit	4 (%6,1)	0 (%0,0)		0 (%0,0)	1 (%14,3)	
Episklerit	0 (%0,0)	0 (%0,0)		2 (%5,0)	0 (%0,0)	
Glokom	0 (%0,0)	0 (%0,0)		1 (%2,5)	0 (%0,0)	
Kas-iskelet sistemi			0.706			0.321
Sakroileit	3 (%4,5)	0 (%0,0)		3 (%7,5)	0 (%0,0)	
Ankilozanspondilit	1 (%1,5)	0 (%0,0)		1 (%2,5)	1 (%14,3)	

Ki-kare ve Fisher's exact testi kullanılmıştır. ^a p<0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

Hastaların %8,1'inde (n=12) göz bulgusuna rastlandı. ÜK hastalarında en sık karşılaşılan göz bulgusu blefarit %2,7 (n=4), CH hastalarında ise episkleritti %1,35 (n=2). ÜK'li hastaların %3'ünde üveit, CH'li hastaların %2,1'inde üveit, %4,3 ünde episklerit saptandı. Ancak İBH şiddeti ile göz bulguları arasında istatistiksel bir fark gözlenmedi. (p=0,394, p=0,073) (Tablo 13).

Kas iskelet sistemi bulgusu açısından iki grup değerlendirildiğinde, ÜK hastalarının %3'ünde sakroileit, %1'inde AS bulgusu görüldü. CH hastalarının %6.4'ünde sakroileit, %4.3'ünde AS bulgusu görüldü. Hastalık şiddeti ile de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p=0,706, p=0,321) (Tablo 13)

Tablo 14. Paterji testi ile göz ve kas-iskelet sistemi bulgularının karşılaştırılması

Bulgular	Paterji		p
	Negatif (n=135)	Pozitif (n=13)	
Göz			0.042 ^a
Uveit	2 (%1.5)	2 (%15.4)	
Blefarit	4 (%3.0)	1 (%7.7)	
Episklerit	2 (%1.5)	0 (%0)	
Glokom	1 (%0.7)	0 (%0)	
Kas-iskelet			1.000
Sakroileit	6 (%4.4)	0 (%0)	
Ankilozan spondilit	3 (%2.2)	0 (%0)	

Paterji testi pozitif olarak gelen hastaların %15.4'ünde (n=2) uveit tespit edilmiştir. Paterji pozitifliği ile uveit bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (p=0.042) (Tablo 14).

Tablo 15. İBH şiddeti ile oral mukoza bulgularının karşılaştırılması

	ÜK aktivite		p	CH aktivite		
	Remisyon (n=66)	Aktif (n=35)		Remisyon (n=40)	Aktif (n=7)	p
Anguler keilit	13 (%19,7)	8 (%22,9)	0.710	11 (%27,5)	0 (%0,0)	0.175
Aftöz stomatit	7 (%10,6)	9 (%25,7)	0.048^a	7 (%17,5)	5 (%71,4)	0.008^a
Coğrafik dil	3 (%4,5)	3 (%8,6)	0.415	0 (%0,0)	0 (%0,0)	-
Paslı dil	3 (%4,5)	3 (%8,6)	0.415	4 (%10,0)	0 (%0,0)	1.000
Fissürlü dil	2 (%3,0)	4 (%11,4)	0.178	1 (%2,5)	1 (%14,3)	0.278
Lökoplaki	0 (%0,0)	0 (%0,0)	-	0 (%0,0)	1 (%14,3)	0.149
Fordyce tanecikleri	2 (%3,0)	0 (%0,0)	0.543	0 (%0,0)	0 (%0,0)	-

Tablo 15’de İBH tipine ve hastalık şiddetine göre oral mukoza bulguları verilmektedir. ÜK hastalarının %20.8’inde (n=21) anguler keilit, %15.8’inde (n=16) aftöz stomatit, %5.9’unda (n=6) coğrafik dil, %5.9’unda (n=6) paslı dil, %5.9’unda (n=6) fissürlü dil ve %2’sinde (n=2) Fordyce tanecikleri bulgusuna rastlandı. CH hastalarının %23.4’ünde (n=11) anguler keilit, %25.5’inde (n=12) aftöz stomatit, %8.5’inde (n=4) paslı dil, %4.3’ünde (n=2) fissürlü dil ve %2.1’inde (n=1) lökoplaki bulgusuna rastlandı.

Hastalık şiddetine göre oral mukoza bulguları incelendiğinde; ÜK hastalarından remisyonunda olan hastaların %19.7’sinde (n=13) anguler keilit, %10.6’sında (n=7) aftöz stomatit, %4.5’inde (n=3) coğrafik dil, %4.5’inde (n=3) paslı dil, %3’ünde (n=2) fissürlü dil ve %3’ünde (n=2) Fordyce tanecikleri bulgusuna rastlandı. Aktif ÜK hastalarının %22.9’unda (n=8) anguler keilit, %25.7’sinde (n=9) aftöz stomatit, %8.6’sında (n=3) coğrafik dil, 8.6’sında (n=3) paslı dil, 8.6’sında (n=3) ve %4’ünde (n=4) fissürlü dil bulgusuna rastlandı. Aktif ÜK hastalarında, aftöz stomatit görülme sıklığı remisyonunda olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (**p=0.048**).

CH hastalarından remisyonunda olan hastaların %27.5’inde (n=11) anguler keilit, %17.5’inde (n=7) aftöz stomatit, %10’unda (n=4) paslı dil, %2.5’inde (n=1) fissürlü dil bulgusuna rastlandı. Aktif CH hastalarının %71.4’ünde (n=7) aftöz stomatit, %14.3’ünde (n=1) fissürlü dil ve %14.3’ünde (n=1) lökoplaki bulgusuna rastlandı. Aktif CH hastalarında, aftöz stomatit görülme sıklığı remisyonunda olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak bulundu (**p=0.008**).

Tablo 16. Paterji testi ile oral mukoza bulgularının karşılaştırılması

	Paterji		p
	Negatif (n=135)	Pozitif (n=13)	
Anguler keilit	29 (%21,5)	3 (%23,1)	1.000
Aftöz stomatit	23 (%17,0)	5 (%38,5)	0.072
Coğrafik dil	4 (%3,0)	2 (%15,4)	0.088
Paslı dil	9 (%6,7)	1 (%7,7)	1.000
Fissürlü dil	7 (%5,2)	1 (%7,7)	0.530
Lökoplaki	0 (%0)	1 (%7,7)	0.088
Fordyce tanecikleri	2 (%1,5)	0 (%0)	1.000

Paterji testi ile oral mukoza bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 16).

Tablo 17. Sigara kullanımı ile oral mukoza bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Sigara		p
	Kullanmıyor (n=97)	Kullanıyor (n=451)	
Anguler keilit	18 (%18,6)	14 (%27,5)	0.212
Aftöz stomatit	17 (%17,5)	11 (%21,6)	0.551
Coğrafik dil	2 (%2,1)	4 (%7,8)	0.182
Paslı dil	7 (%7,2)	3 (%5,9)	1.000
Fissürlü dil	3 (%3,1)	5 (%9,8)	0.125
Lökoplaki	0 (%0,0)	1 (%2,0)	0.345
Fordyce tanecikleri	2 (%2,1)	0 (%0,0)	0.545

Tablo 17’de sigara kullanımı ile oral mukoza bulgularının arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi verilmektedir. Sigara kullanmayanların %18.6’sında (n=18) anguler keilit, %17.5’inde (n=17) aftöz stomatit, %2.1’inde (n=2) coğrafik dil, %7.2’sinde (n=7) paslı dil, %3.1’inde (n=3) fissürlü dil, %2.1’inde (n=2) Fordyce tanecikleri bulgusuna rastlandı. Sigara kullananların %27.5’inde (n=14) anguler keilit, %21.6’sında (n=11) aftöz stomatit, %7.8’sinde (n=4) coğrafik dil, %5.9’unda (n=3) paslı dil, %9.8’inde (n=5) fissürlü dil, %2’sinde (n=1) lökoplaki bulgusuna rastlandı. Sigara kullanımı ile oral mukoza bulgularının hiçbirisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p değerleri her bir parametre için Tablo 17’de verilmektedir).

Tablo 18. İBH şiddeti ile perianal bulguların karşılaştırılması

	ÜK		CH		p
	Remisyon (n=66)	Aktif (n=34)	Remisyon (n=40)	Aktif (n=7)	
Anal fissür	7 (%10.6)	7 (%20.0)	5 (%12.5)	1 (%14.3)	0.208
Kandidiyaz	1 (%1.5)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	
Hemoroid	6 (%9,1)	3 (%8,6)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Perianal fistül	0 (%0,0)	1 (%2,9)	3 (%7,5)	1 (%14,3)	

Tablo 18’de İBH şiddeti ile perianal bulguların karşılaştırılması verilmektedir. ÜK hastalarının %13.9’unda anal fissür, %1’inde kandidiyaz, %9’unda hemoroid, %1’inde perianal fistül; CH hastalarının ise %12.8’inde anal fissür, %8.5’inde perianal fistül bulgusuna rastlandı. İki grup arasında perianal bulgular arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0.033**). İBH şiddeti ile perianal hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0.208, p=0.814).

Tablo 19. Paterji testi ile perianal bulguların karşılaştırılması

	Paterji		p
	Negatif (n=134)	Pozitif (n=13)	
Anal fissür	15 (%11,1)	5 (%38,5)	0.146
Kandidiyaz	1 (%0,7)	0 (%0,0)	
Hemoroid	8 (%5,9)	1 (%7,7)	
Perianal fistül	5 (%3,7)	0 (%0,0)	

Paterji testi ile perianal hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0.146) (Tablo 19).

Tablo 20. İBH şiddeti ile saçlı deri bulgularının karşılaştırılması

	ÜK aktivite		CH aktivite		p
	Remisyon (n=66)	Aktif (n=35)	Remisyon (n=40)	Aktif (n=7)	
Skatrisyel alopesi	0 (%0)	1 (%2,9)	0 (%0)	0 (%0)	0.418
Androgenetik alopes	18 (%27,3)	12 (%34,3)	12 (%30)	3 (%42,9)	
Traksiyonel alopesi	1 (%1,5)	2 (%5,7)	1 (%2,5)	0 (%0)	
Alopesi areata	2 (%3,0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
Telogen eflivium	8 (%12,1)	4 (%11,4)	7 (%17,5)	1 (%14,3)	0.882

Tablo 20’de İBH şiddeti ile saçlı deri bulgularının karşılaştırılması verilmiştir. ÜK hastalarının %1’inde skatrisyel alopesi, %29.7’sinde androgenetik alopesi(AGA), %3’ünde traksiyonel alopesi(TA), %2’sinde alopesi areata,%11.9 unda telogen eflivium(TE); CH hastalarının ise %31.9 unda AGA, %2.1’inde TA,

%17'inde TE, bulgusuna rastlanmıştır. Saçlı deri muayene bulguları ile İBH şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p=0.418, p=0.882).

Tablo 21. Paterji testi ile saçlı deri bulgularının karşılaştırılması

	Paterji		p
	Negatif (n=135)	Pozitif (n=13)	
Skatrisyel alopesi	1 (%0.7)	0 (%0.0)	0.622
Androgenetik alopesi	40 (%29.6)	5 (%38.5)	
Traksiyonel alopesi	4 (%3.0)	0 (%0.0)	
Alopesi areata	2 (%1.5)	0 (%0.0)	
Telogen eflivium	20 (%14.8)	0 (%0.0)	

Tablo 21'de paterji testi ile saçlı deri bulgularının karşılaştırılması verilmiştir. Paterji testi ile saçlı deri muayene bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.622).

Tablo 22. İBH şiddeti ile tırnak muayene bulgularının karşılaştırılması.

	ÜK aktivite		p	CH aktivite		p
	Remisyon (n=66)	Aktif (n=35)		Remisyon (n=40)	Aktif (n=7)	
Onikomikoz	21 (%31.8)	11 (%31.4)	1.000	8 (%20.0)	2 (%28.6)	0.630
Longitudinal çizgilenme	8 (%12.1)	1 (%2.9)	0.157	3 (%7.5)	0 (%0.0)	1.000
Koilonişi	1 (%1.5)	1 (%2.9)	1.000	3 (%7.5)	0 (%0.0)	1.000
Lökonişi	4 (%6.1)	3 (%8.6)	0.691	3 (%7.5)	1 (%14.3)	0.488
Pitting	0 (%0.0)	2 (%5.7)	0.118	0 (%0.0)	0 (%0.0)	-
Clubbing	0 (%0.0)	0 (%0.0)	-	1 (%2.5)	1 (%14.3)	0.278

Tablo 22'de İBH şiddeti ile tırnak muayene bulgularının karşılaştırılması verilmektedir. ÜK hastalarının %31.6'sında onikomikoz, %8.9'unda longitudinal çizgilenme, %2'sinde koilonişi, %6.9'unda lökonişi, %2'sinde pitting; CH hastalarının ise %21.3'ünde onikomikoz, %6.4'ünde longitudinal çizgilenme, %6.4'ünde koilonişi, %8.5'inde lökonişi, %4.3'ünde clubbing bulgusuna rastlandı. Tırnak muayene bulguları ile İBH şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p değerleri herbir parametre için tabloda verilmiştir).

Tablo 23. Paterji testi ile tırnak muayene bulgularının karşılaştırılması.

	Paterji		p
	Negatif (n=135)	Pozitif (n=13)	
Onikomikoz	37 (27.5)	5 (38.5)	0.350
Longitudinal çizgilenme	12 (8.9)	0 (0.0)	0.391
Koilonişi	5 (3.7)	0 (0.0)	1.000
Lokonişi	9 (6.7)	2 (15.4)	0.249
Pitting	1 (0.7)	1 (7.7)	0.169
Clubbing	1 (0.7)	1 (7.7)	0.169

Tablo 23’de paterji testi ile tırnak muayene bulgularının karşılaştırılması verilmektedir. Tırnak muayene bulguları ile paterji testi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p değerleri herbir parametre için tabloda verilmiştir).

Tablo 24. İBH şiddeti ile mantar hastalıklarının karşılaştırılması.

	ÜK aktivite		P	CH aktivite		P
	Remisyon (n=66)	Aktif (n=35)		Remisyon (n=40)	Aktif (n=7)	
Mantar hastalıkları						
Dermatofitoz	18 (%27.3)	12 (%34.3)	0.659	10 (%25.0)	1 (%14.3)	0.400
Kandidiyazis	4 (%6.1)	3 (%8.6)		1 (%2.5)	1 (%14.3)	

Tablo 24’de İBH şiddeti ile mantar hastalıklarının karşılaştırılması görülmektedir. ÜK hastalarının %29.7’sinde dermatofitoz (tinea pedis, pitriyazis versicolor, tinea cruris), %6.9’unda kandidiyazis (intertrijinoz, erozyo interdijitalis), CH hastalarının %23.4’ünde dermatofitoz, %4.2’sinde kandidiyazis bulgusu saptanmıştır. İBH şiddeti ve mevcut mantar hastalıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0.659, p=0.400).

Tablo 25. Paterji testi ile mantar hastalıklarının karşılaştırılması.

	Paterji		p
	Negatif (n=135)	Pozitif (n=13)	
Dermatofitoz	35 (%25.9)	6 (%46.2)	0.195
Kandidiyaz	8 (%5.9)	1 (%7.7)	

Tablo 25’de paterji testi ile mantar hastalıklarının karşılaştırılması görülmektedir. Paterji testi ve mantar hastalıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (p=0.195).

Tablo 26. İBH şiddeti ile viral hastalıkların karşılaştırılması.

	ÜK aktivite		p	CH aktivite		P
	Remisyon (n=66)	Aktif (n=35)		Remisyon (n=40)	Aktif (n=7)	
Verruka vulgaris	5 (%7.6)	3 (%8.6)	1.000	1 (%2.5)	2 (%28.6)	0.054
Herpes simpleks	1 (%1.5)	0 (%0.0)		0 (%0.0)	0 (%0.0)	

Tablo 26’da İBH şiddeti ile viral hastalık bulgularının karşılaştırılması verilmiştir. ÜK hastalarının % 7.9’unda verruka vulgaris, %1’inde herpes (orofasiyal herpes simpleks), CH hastalarının %6.4’ünde verru bulgusu saptanmıştır. İBH şiddeti ile viral hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=1.000, p=0.054).

Tablo 27. Paterji testi ile viral hastalıkların karşılaştırılması.

	Paterji		p
	Negatif (n=135)	Pozitif (n=13)	
Verruka vulgaris	10 (%7.4)	1 (%7.7)	1.000
Herpes simpleks	1 (%0.7)	0 (%0.0)	

Tablo 27’de paterji testi ile viral hastalık bulguları arasındaki ilişki verilmiştir. Paterji testi ile mevcut viral hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=1.000).

Tablo 28. İBH şiddeti ile İBH ilişkili dermatozların karşılaştırılması.

	ÜK aktivite		p	CH aktivite		p
	Remisyon (n=66)	Aktif (n=35)		Remisyon (n=40)	Aktif (n=7)	
Eritema nodozum	0 (%0.0)	0 (%0.0)	-	0 (%0.0)	0 (%0.0)	-
Piyoderma gangrenozum	0 (%0.0)	0 (%0.0)	-	0 (%0.0)	0 (%0.0)	-
Psöriazis	3 (%4.5)	1 (%2.9)	1.000	2 (%5.0)	1 (%14.3)	0.391
Vitiligo	4 (%6.1)	2 (%5.7)	1.000	2 (%5.0)	0 (%0.0)	1.000
Lineer IgA Dermatozu	0 (%0.0)	1 (%2.9)	0.347	0 (%0.0)	0 (%0.0)	-
Liken Planus	1 (%1.5)	1 (%2.9)	1.000	0 (%0.0)	1 (%14.3)	0.149
Liken Nitidus	1 (%1.5)	0 (%0.0)		0 (%0.0)	0 (%0.0)	

Tablo 28’de İBH şiddeti ile İBH ilişkili dermatozların karşılaştırılması bulunmaktadır. ÜK hastalarının %4’ünde psöriazis, %5.9’unda vitiligo, % 1’inde lineer IgA dermatozu, % 2’sinde liken planus, % 1’inde liken nitidus, CH hastalarının %6.4 ünde psöriazis, %4.3’ünde vitiligo, %2.1’inde liken planus saptanmıştır. İBH şiddeti ve ilgili dermatozlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

ilişki tespit edilememiştir (p değerleri her bir bulgu için ayrı olarak tabloda verilmiştir).

Tablo 29. Paterji testi ile İBH ilişkili dermatozların karşılaştırılması

	PATERJİ		p
	Negatif (n=135)	Pozitif (n=13)	
Eritema nodozum	0 (%0.0)	0 (%0.0)	-
Piyoderma gangrenozum	0 (%0.0)	0 (%0.0)	-
Psöriazis	6 (%4.4)	1 (%7.7)	0.482
Vitiligo	7 (%5.2)	1 (%7.7)	0.530
Lineer IgA Dermatozu	0 (%0.0)	1 (%7.7)	0.088
Liken Planus	2 (%1.5)	1 (%7.7)	0.310
Liken Nitidus	1 (%0.7)	0 (%0.0)	

Tablo 29’da paterji testi ile İBH ilişkili dermatozların karşılaştırılması yer almaktadır. Paterji pozitifliği ve İBH ilişkili dermatozlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (p değerleri her bir bulgu için ayrı olarak tabloda verilmiştir).

Tablo 30. İBH şiddeti ile İBH tedavisine sekonder komplikasyonlar ve vitamin eksikliklerine bağlı bulguların karşılaştırılması.

	ÜK aktivite		p	CH aktivite		p
	Remisyon (n=66)	Aktif (n=35)		Remisyon (n=40)	Aktif (n=7)	
Anti-TNF kullanımına bağlı psoriasis	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0.004 ^a	1 (%2.5)	1 (%14.3)	0.278
Kortikosteroid kullanımına bağlı akne	0 (%0.0)	5 (%14.3)	0.849	0 (%0.0)	0 (%0.0)	1.000
Kserosis	14 (%21.2)	8 (%22.9)		7 (%17.5)	1 (%14.3)	

Tedaviye sekonder gelişen komplikasyonlar incelendiğinde CH hastalarının %5’inde anti-TNF kullanımına bağlı psoriasis, ÜK hastalarının ise %4.3’ünde kortikosteroid kullanımına bağlı akne gözlemlendi. ÜK hastalarında görülen tedaviye sekonder komplikasyonlar hastalık şiddeti bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu (p=0.004). Remisyonadaki ÜK hastalarının hiçbirinde tedaviye sekonder komplikasyon gelişmedi, ancak aktif hastalığı olanların %14.3’ünde (n=5) steroid kullanımına bağlı akne görüldü (tablo 30).

Tablo 31. Paterji testi ile İBH tedavisine sekonder komplikasyonlar ve vitamin eksikliklerine bağlı bulguların karşılaştırılması.

	Paterji		P
	Negatif (n=135)	Pozitif (n=13)	
Anti – TNF kullanımına bağlı psoriasis	1 (%0,7)	1 (%7,7)	0.001 ^a
Kortikosteroid kullanımına bağlı akne	2 (%1,5)	3 (%23,1)	0.727
Kserosis	27 (%20,0)	3 (%23,1)	

Paterji testi pozitif olarak gelen hastaların %7,7'sinde (n=1) anti-TNF kullanımına bağlı psöriazis, %23,1'inde (n=3) steroid kullanımına bağlı akne bulgusu mevcuttu. İBH hastalarında tedaviye sekonder gelişen komplikasyonlar (anti-TNF induced psöriazis, steroid induced akne) ile paterji testi pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p=0.001) (tablo 31).

Tablo 32. İBH şiddeti ile diğer dermatolojik bulguların karşılaştırılması.

	ÜK aktivite			CH aktivite		
	Remisyon (n=66)	Aktif (n=35)	p	Remisyon (n=40)	Aktif (n=7)	p
Folikülit	1 (%1,5)	4 (%11,4)	0.048^a	2 (%5,0)	0 (%0,0)	1.000
Akrokordon	11 (%16,7)	12 (%34,3)	0.045^a	3 (%7,5)	2 (%28,6)	0.154
Seboreik keratoz	17 (%25,8)	6 (%17,1)	0.326	8 (%20,0)	3 (%42,9)	0.330
Nasır	19 (%28,8)	10 (%28,6)	0.982	7 (%17,)	1 (%14,3)	1.000
Senil anjiyom	12 (%18,2)	5 (%14,3)	0.454	6 (%15,0)	1 (%14,3)	1.000
Epidermal nevus	0 (%0,0)	1 (%2,9)		0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Melanositik nevus	4 (%6,1)	1 (%2,9)		3 (%7,5)	0 (%0,0)	
Senil hiperplazi	0 (%0,0)	1 (%2,9)		0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Ksantelazma	1 (%1,5)	1 (%2,9)		0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Kontakt dermatit	12 (%18,2)	6 (%17,1)	0.497	9 (%22,5)	0 (%0,0)	0.582
Dishidrotik egzema	1 (%1,5)	2 (%5,7)		1 (%2,5)	0 (%0,0)	
Liken simpleks kronikus	3 (%4,5)	0 (%0,0)		2 (%5,0)	0 (%0,0)	
Varis	11 (%16,7)	7 (%20,0)	0.677	7 (%17,9)	2 (%28,6)	0.609
Aktinik keratoz	5 (%7,6)	0 (%0,0)	0.161	4 (%10,0)	0 (%0,0)	1.000
Lentigo	12 (%18,2)	11 (%31,4)	0.131	7 (%17,5)	0 (%0,0)	0.573
Fotosensitivite	15 (%22,7)	5 (%14,3)	0.311	7 (%1,5)	0 (%0,0)	0.573
Seboreik dermatit	4 (%6,1)	3 (%8,6)	0.691	2 (%5,0)	1 (%14,3)	0.391
Rosacea	9 (%13,6)	4 (%11,4)	1.000	4 (%10,0)	0 (%0,0)	1.000
Telenjektazi	9 (%13,6)	5 (%14,3)	1.000	2 (%5,0)	0 (%0,0)	1.000

ÜK hastalarının %17,8'sinde kontakt dermatit, %3'ünde dishidrotik egzema, %3'ünde liken simpleks kronikus, %17,8'sinde varis, %5'sinde aktinik keratoz, %22,8'sinde lentigo, %6,9'inde seboreik dermatit, %12,9'unda rosacea, %13,6'sında telenjektazi, %22,8'inde akrokordon, %22,8'inde seboreik keratoz, %28,7'sinde nasır, %16,8'inde senil anjiyom, %1'inde epidermal nevüs, %5'inde melanositik, nevüs, %1'de senil hiperplazi, %2'sinde ksantalezma, %5'inde folikülit bulgusu

saptanmıştır (tablo 31). CH hastalarının %19,1'inde kontakt dermatit, %2,1'inde dizhidrotik egzema, %2'sinde liken simpleks kronikus, %19,6'sında varis, % 8,5'inde aktinik keratoz, % 14,9'unda lentigo, %6,4'ünde seboreik dermatit, % 8,5'inde rosacea, % 4,3'ünde telenjektazi, %10,6'sında akrokordon, %23,4'ünde seboreik keratoz, %17'sinde nasır, %14,9'unda senil anjiyom, % 6,4'ünde melanositik nevüs, % 4,3'ünde folikülit bulgusu saptanmıştır.ÜK hastalarında folikülit bulgusu açısından remisyon ve aktif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (%1.5 (n=1) vs. %11,4 (n=4), p=0.048). ÜK hastalarında akrokordon bulgusu açısından remisyon ve aktif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (%16.7 (n=11) vs. %34,3 (n=12), p=0.045). Diğer bulgular ve İBH şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (tablo 32).

Tablo 33. Paterji testi ile diğer dermatolojik bulguların karşılaştırılması.

	Paterji		p
	Negatif (n=135)	Pozitif (n=13)	
Folikülit	6 (%4.4)	1 (%7.7)	0.482
Akrokordon	22 (%16.3)	6 (%46.2)	0.018^a
Seboreik keratoz	28 (%20.7)	6 (%46.2)	0.037^a
Nasır	32 (%23.7)	5 (%38.5)	0.312
Senil anjiyom	19 (%14.1)	5 (%38.5)	0.292
Epidermal nevus	1 (%0.7)	0 (%0)	
Melanositik nevus	8 (%5.9)	0 (%0)	
Senil hiperplazi	1 (%0.7)	0 (%0)	
Ksantelazma	2 (%1.5)	0 (%0)	
Varis	23 (%17.2)	4 (%30.8)	0.259
Aktinik keratoz	9 (%6.7)	0 (%0)	0.337
Lentigo	25 (%18.5)	5 (%38.5)	0.140
Kontakt dermatit	26 (%19.3)	1 (%7.7)	0.371
Dishidrotik egzema	3 (%2.2)	1 (%7.7)	
Liken simpleks kronikus	5 (%3.7)	0 (%0.0)	
Fotosensitivite	25 (%18.5)	2 (%15.4)	0.780
Seboreik dermatit	8 (%5.9)	2 (%15.4)	0.214
Rosacea	16 (11.9)	1 (7.7)	0.653
Telenjektazi	16 (11.9)	0 (%0.0)	0.362

Tablo 33'de paterji testi ile diğer dermatolojik bulgular karşılaştırılmıştır. Paterji pozitifliği olan hastaların % 46.2 sinde akrokordon, %46.2 sinde seboreik keratoz bulgusu saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.018, p=0.037). Diğer bulgular ve paterji pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 34. İBH tipine göre tedavide kullanılan ilaçların dağılımı

İlaçlar	İBH TİPİ	
	ÜK (n=101)	CH (n=47)
Mesalazin	58 (%57,4)	14 (%29,8)
Kortikosteroid(KS)	0 (%0)	0 (%0)
AZA	0 (%0)	0 (%0)
Adalimumab	0 (%0)	3 (%6,4)
İnfliksımab	0 (%0)	2 (%4,3)
Mesalazin+KS	0 (%0)	18 (%17,8)
Mesalazin+AZA	14 (%13,9)	12 (%25,5)
Mesalazin+AZA+KS	4 (%4,0)	3 (%6,4)
AZA+KS	0 (%0)	0 (%0)
İnfliksımab+ Mesalazin	1 (%1,0)	1 (%2,1)
Adalimumab+Mesalazin+ KS	3 (%3,0)	2 (%4,3)
Adalimumab+Mesalazin	3 (%3,0)	9 (%19,1)

Tablo 34’de İBH tipine göre tedavide kullanılan ilaçların dağılımı gösterilmiştir. ÜK hastalarının %57,4’ü sadece mesalazin, %13,9’u mesalazin ve AZA, %4’ü mesalazin, AZA ve sistemik kortikosteroid (KS) , %1’i infliksımab ve mesalazin, %3’ü adalimumab, mesalazin ve KS, %3’ü adalimumab ve mesalazin kullanmaktaydı. CH hastalarının %29,8’i sadece mesalazin, %6,4’ü sadece adalimumab, %4,3’ü sadece infliksımab, %17,8’i mesalazin ve sistemik kortikosteroid, %25,5’i mesalazin ve AZA, %6,4’ü mesalazin, AZA ve KS, %2,1’i infliksımab ve mesalazin, %4,3’ü adalimumab, mesalazin ve KS, %19,1’i adalimumab ve mesalazin kullanmaktaydı.

Tablo 35. Hastalarda görülen ek hastalıklar

Ek Hastalıklar	f (n=148)	%
HT	31	20.9
DM	23	15.5
Astım	6	2.0
Kronik hepatit B	4	2.7
Koroner arter hastalığı	4	2.7
Romatoid artrit	3	2.0
KOAH	3	2.0
Derin ven trombozu	1	0.7
Prostat adenokarsinomu	1	0.7
Kronik böbrek yetmezliği	2	1.4
Parsiyel kolektomi	1	0.7
Atriyal fibrilasyon	2	1.4
Hiperlipidemi	1	0.7

Hipertiroidi	1	0.7
Hipotiroidi	3	2.0
Koroner by-pass	1	0.7
Serebrovasküler hastalık	1	0.7
FMF	1	0.7
Migren	1	0.7

Tablo 35’de çalışmamıza katılan hastalarda görülen diğer ek hastalıklar gösterilmiştir. Hastaların %20.9’unda HT, %15.5’inde DM en sık görülen ek hastalıklar olarak tespit edilmiştir.



5. TARTIŞMA

İBH, kronik ve tekrarlayıcı immün aktivasyon sonucu gastrointestinal kanalın inflamasyonu ile seyreden hastalık grubudurlar. CH ve ÜK, İBH'nın iki major formu olup, hem lokal hem de sistemik inflamasyon ile karakterize hastalıklardır (1-4). CH; ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal traktüsü tutabilen, ekstraintestinal bulgulara yol açabilen, fokal, asimetrik, kronik transmural inflamasyonla karakterli bir barsak hastalığıdır (3). ÜK ise birbirini izleyen alevlenme ve remisyon periyodlarıyla giden, rektumdan başlayarak diffüz olarak kolon boyunca süperfisiyel kolonik mukozanın inflamasyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir barsak hastalığıdır (4). Bu gruptaki hastalıkların başlıca ortak özellikleri; alevlenme ve remisyon dönemleri ile devam eden kronik seyir, genetik yatkınlık, ekstraintestinal belirtiler ve uzun hastalık döneminde görülebilen kolon kanseri riskidir (2,3). EIM'lar İBH ile eş zamanlı veya hastalık seyri sırasında ortaya çıkabileceği gibi, bazen İBH tansından aylar ve yıllar öncesinde ortaya çıkabildiği bildirilmiştir (5). Bu manifestasyonların bir kısmı aktif barsak hastalığı ile ilişkilendirilirken, bir kısmı aktif hastalıktan bağımsız olarak hatta ÜK'de total kolektomiden yıllar sonra bile ortaya çıkabildiği gösterilmiştir (6).

Yapılan son çalışmalarda İBH insidansının gelişmekte olan ülkelerde giderek arttığı görülmüştür. Türkiye'de Tözün ve ark.'nın yaptıkları çok merkezli epidemiyolojik çalışmada ÜK insidansı 4.4/100000, CH insidansı 2.2/100000 olarak raporlanmıştır (4). Bu oran Kuzey ve Batı Avrupa'dan düşük iken Ortadoğu'ya yakın bulunmuştur (18). Çalışmamıza bir yıl süresinde hastanemiz gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden ÜK ve CH hastaları alındı. Toplam 148 hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların dağılımına bakıldığında 101'nin (%68.2) ÜK tanısı bulunurken, 47'sinin (%31.8) CH tanısı bulunmaktaydı. Demir ve ark.'nın, Türk İBH hastalarında en sık görülen mukokutanöz bulguları incelediği çalışmalarında ÜK hastalarının oranı %59.8, CH hastalarının oranı %39.2 olarak tespit edilmiştir (10). Yüksel ve ark.'nın 352 İBH hastasının mukokutanöz bulgularını incelediği çalışmalarında hastaların dağılım oranları ÜK:%66, CH:%34 olarak tespit edilmiştir (11). Bizim çalışmamızda ÜK ve CH oranı sırasıyla (%68.2/%31.8) olarak bulundu ve ülkemizde daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu görüldü.

Literatürde CH ve ÜK çoğunlukla genç popülasyonun hastalığı olmakla birlikte; yaş dağılımı bimodal olup en fazla adolesan ve genç erişkinde (15-25 yaş) görülürken, daha az sıklıkla beşinci ve altıncı (55-65 yaş) dekadlar arasında görülmektedir (18). Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması 47.2 idi. ÜK hastalarında ortalama 47.02, CH hastalarında ortalama 47.68 olarak saptandı. Bandyopadhyay ve ark.'nın Hindistanlı İBH hastalarında extraintestinal bulguların prevalansı ile ilgili yaptıkları çalışmada hastaların yaş ortalaması ÜK için 34.1, CH için 32.2 olarak tespit edilmiştir (125). Yüksel ve ark.'nın yaptığı çalışmada iki hastalık için yaş ortalaması 34.53 olarak bildirilmiştir (11). Yang ve ark.'nın Koreli İBH hasta grubunda yapmış olduğu benzer çalışmada yaş ortalaması ÜK için 45.7 CH için 34.0 olarak tespit edilmiştir (126). Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalaması literatürde bildirilen diğer çalışmalara göre daha yüksek olmakla birlikte ÜK hastalarının yaş ortalaması Korede yapılan çalışma ile uyumlu bulundu. Çalışmamızda hastaların yaş ortalamalarının literatürde bildirilenlerden yüksek olmasında; hastalık yaş dağılımının bimodal olması, polikliniğimize daha çok yaşlı hastaların başvurmuş olması, bölgemizde hastalığın daha geç başlaması veya teşhis edilmesi veya bölge nüfusunun yaş ortalaması gibi faktörler etkili olabilir.

Literatürde İBH sıklığının ve şiddetinin cinsiyet ile değişmediği bildirilmiştir (18). Çalışmamıza katılan ÜK hastalarının %52.5'i erkek, %47.5'i kadın, CH hastalarının %66'sı kadın, %34'ü erkek hasta olarak dağılmaktaydı. ÜK hastalarında erkek hastaların, CH hastalarında ise kadınların sayıca fazla olduğu gözlenmekteydi. Demir ve ark.'nın yaptığı çalışmada ÜK hastalarının %51.8'i kadın, %48.2'i erkek, CH hastalarının %52.8'i kadın, %47.2'i erkek olarak tespit edilmişti (10). Karmiris ve ark.'nın 1860 İBH hastasıyla Yunanistan'da yapmış oldukları çalışmada kadınların oranı %43.4 iken erkek hastalar % 56.6 olarak bildirilmiştir (127). Bizim çalışmamızdaki hastaların cinsiyetine göre dağılımı diğer çalışmalarla benzer şekildeydi ve literatüre uyumlu olarak İBH şiddeti cinsiyetler arası farklılık göstermiyordu ($p=0.836$, $p=1,000$).

BH'nda minör travma ile oluşan hiperreaktivite veya hiperirritabilite paterji fenomeni olarak bilinir (11). Paterji testi BH tanısında ve hastalık aktivitesi değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir ancak paterji pozitifliği ile BH'nın klinik aktivitesi arasında kesin ve kanıtlanmış bir ilişki bulunmamaktadır (14). İBH

tanısında rutin olarak kullanılmadığından dolayı paterji pozitiflik oranlarını gösteren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (12,15). Hatemi ve ark.'nın yaptığı çalışmada ÜK'de paterji testi pozitifliği %6, CH'da ise %10 oranında saptanmıştır (15). Güçlü ve ark.'nın ÜK hastalarında paterji pozitifliğini değerlendirdiği çalışmada hastaların %11,1'nde paterji testi pozitif bulunmuş ve testi pozitif olan hastaların hepsinin hastalığın aktivasyon döneminde olduğu tespit edilmiştir (12). Bizim çalışmamızda hastaların %8.8'inde paterji testi pozitif olarak bulundu ve paterji pozitif hastaların hepsi hastalığın aktif dönemindeydi. ÜK'li hastaların %8.9, CH'li hastaların %8.5 pozitif olarak gelen paterji testi İBH şiddeti ile karşılaştırıldığında her iki hastalık grubu arasında anlamlı fark bulundu. ÜK hastalarında aktif hastalığı olanların %25.7'sinde pozitif paterji bulgusu bulunurken ($p<0.001$), CH hastalarında aktif hastalığı olanların %57.1'inde pozitif paterji bulgusu bulundu ($p<0.001$). Yani paterji pozitifliği sadece aktif hastalığı olanlarda görülürken, bu oran CH'li hastalarda ÜK'li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak saptandı. Çalışmamızda paterji testi pozitifliği istatistiksel olarak erkek hastalarda kadın hastalara göre (%84.6/%15.4) daha yüksekti ($p=0.034$). Literatüre göre Paterji testi pozitiflik oranı ve pozitifliğin şiddeti de erkeklerde anlamlı olarak daha yüksektir ve erkek hastalarda paterji pozitifliği kadınlara göre daha yüksek oranda görülmektedir (119). Bu fark özellikle Behçet hastalığı prevelansının yüksek olduğu ülkelerde daha belirgindir (119). Çalışmamızda paterji pozitifliğinin erkek hastalarda daha sık görülmesi literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda ÜK hastalarının, CH hastalarına göre BKİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek bulundu (26.01/23.74 $p<0.001$). Bandyopadhyay ve ark.'nın yaptığı çalışmada BKİ değerleri CH hastaları için 20.3, ÜK hastaları için 21.2 olarak bulunmuş ve bizim çalışma grubumuza göre daha düşük BKİ değerleri tespit edilmiştir (125). Dong ve ark.'nın BKİ ve İBH arasındaki ilişkiyi araştıran 2015 tarihli metanalizinde: BKİ değerlerinin hastalığın şiddeti, malnutrisyon malabsorbsiyon ve alınan medikal tedaviye göre değişiklik gösterdiği belirtilirken, CH hastalarının hem aktif fazda hem de remisyonda BKİ değerlerinin kontrol grubundan düşük seyrettiği, ÜK hastalarının aktif fazda BKİ değerleri daha düşük iken, remisyon fazında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında farklılık olmadığı gözlenmiştir (128). Bizim çalışmamıza katılan hastaların daha çok remisyon fazında

olmaları, Türk toplumunun beslenme alışkanlıkları BKİ'lerinin diğer çalışmalarda bildirilenlere göre daha yüksek bulunmasının sebebi olabilir.

Eski sigara kullanıcısı olmak ÜK ile ilişkili en güçlü risk faktörlerinden biridir (34). Aktif sigara içenlerde daha önce sigara içen ve hiç sigara içmeyenlere göre daha az ÜK gelişme riski bulunur ve daha hafif bir hastalık seyri görülmektedir. En çok çalışılan çevresel risk faktörü olan sigara içimi, CH gelişme riskini iki katına çıkarır (34). Bizim çalışmamızda sigara kullanımı ÜK hastalarında %36.6, CH hastalarında %29.8 oranında görüldü. Sigara içen ve içmeyen grup arasında hastalık şiddeti açısından istatistiksel olarak bir fark gözlenmedi ($P=0.829$, $p=0.410$). Karmiris ve ark.'nın yaptıkları çalışmada CH hastalarının %43.4'ünün, ÜK hastalarının % 25'inin sigara kullandığı tespit edilmiş ve çalışmamıza benzer şekilde hastalık şiddeti ile sigara kulanımı arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (127). Bununla birlikte bizim çalışmamızda sigara içen kontrol grubu hastaları ile İBH popülasyonundaki sigara içme oranları karşılaştırılmadığından dolayı sigara kullanımı ile İBH prevelansı arasındaki ilişkiye dair elde edilen verilerle bir yorumda bulunabilmek mümkün değildir. Çalışmamızda paterji testi pozitif olarak çıkan hastaların % 69.2'si sigara kullanıyordu ve paterji testi pozitifliği ile sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunuyordu ($p=0.011$). Ancak literatürde paterji pozitifliği ile sigara kullanımı arasında bir ilişki olduğuna dair veri bulunmamasından dolayı insidental kabul edildi.

Sigara kullanımının rekküren aftöz stomatite karşı koruyucu etkisi olduğuna dair gerek ülkemizde gerekse de dünyada yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır (129,130,131). Sawair ve ark.'nın yaptığı çalışma; sigara içmenin aftöz stomatite karşı "koruyucu bir etkisi" olduğunu ancak koruyucu bir keratin tabakası üretmek için yüksek miktarda veya uzun süreli nikotin tüketim konsantrasyonunun gerekli olduğunu kabul etmektedir (133). Bizim çalışmamızda aftöz stomatit ile sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($P=0.551$). Bunun nedeni sigara kullanım öyküsü olan hastaların bazılarının halen aktif sigara kullanıcısı olmaması veya yeterli süre ve miktarda kullanmamış olması olabilir.

Aile öyküsü artmış bir riski ortaya koymasına rağmen, CH hastalarının sadece % 10-25 'inde birinci derece akrabalarda hastalık gözlenmiştir (24,52). ÜK

hastalarının % 8-14'ünde ailede İBH öyküsü vardır ve birinci derece akrabalarda hastalığın gelişme riski dört katına çıkmıştır (32). Hwang ve ark.'nın yaptığı çalışmada pozitif aile hikayesi olan İBH hastalarında hastalığın daha agresif bir klinikle seyrettiği ve anti-TNF kullanımı ile intestinal rezeksiyona gitme sıklığının bu hastalarda artmış olduğu gösterilmiştir (134). Mosli ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada akraba evliliğinin sık görüldüğü Arap popülasyonunda pozitif aile hikayesinin hastalığın görülme sıklığını arttırdığını ancak hastalık başlangıç yaşı üzerine bir etkisi olmadığını gösterilmiştir (135). Bizim çalışmamızda ÜK hastalarının %4'ünde (n=4) ailede İBH öyküsü tespit edildi, ancak CH hastalarının hiç birinde ailede İBH öyküsüne rastlanmadı. Hastalık şiddeti ile aile öyküsü arasında bir ilişki saptanmadı (p=1.000). Bunun nedeni hasta grubunun küçük olması, bölgenin sosyodemografik yapısı nedeniyle akraba evliliğine çok sık rastlanmaması veya türk toplumunun genetik özellikleri olabilir. Yine paterji testi pozitifliği ile aile öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=1.000).

Yapılan çalışmalarda İBH hastalarında yaklaşık %2-5 arasında öküler bulgular görüldüğü ve bu bulguların CH hastalarında (%3.5), ÜK hastalarına (%1.6-4.6) göre daha sık olduğu bildirilmiştir (63). İBH'nda episklerit ve üveit bildirilen başlıca göz bulguları iken episklerit CH hastalarında, ÜK hastalarından daha yaygın olarak görülmektedir (64). Üveit İBH hastalarının %0,5-3'nü etkilemekte ve episkleritten daha nadir görülmektedir (74). Vavrika ve ark.'nın İBH hastalarında ekstraintestinal bulguları incelediği 950 hastayı kapsayan çalışmalarında 50 (%5.3) hastada göz bulgusu (sadece üveit) tespit edilmiş, 36 (%72) hastanın CH, 14 (%28) hastanın ÜK tanısı olduğu saptanmıştır (136). Bandyopadhyay ve ark. benzer çalışmalarında; %13 hastada göz bulgusu (%5.8 üveit,%7.2 episklerit) tespit etmişlerdir. Üveit hastalarının tamamını CH hastaları oluştururken, episklerit tanısı alan hastaların büyük çoğunluğunun (%89) ÜK hastaları olduğunu saptamışlardır (125). Karmiris ve ark.'nın çalışmasında göz bulguları %3 oranında (%2.1 üveit,%0.9 episklerit) tespit edilmiş ve episklerit tanısı alanların tamamının CH hastaları olduğu görülmüştür (127). Bizim çalışmamızda göz bulguları hastaların %8.1'inde bulundu, ÜK hastalarının %3'ünde üveit tespit edilirken, CH hastalarının %2.1'inde üveit, % 4.3'ünde episklerit saptandı. Literatüre uygun olarak CH

hastalarında ÜK hastalarına göre oküler bulgulara daha sık rastlanmıştır, yine CH hastalarında episklerit en sık görülen oküler bulgu olmuştur. Çalışmamızda İBH şiddeti ile göz bulguları arasında bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.394$) ancak paterji pozitifliği ile uveit bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p=0.042$). Çalışmalarda Behçet hastalığında paterji pozitifliğinin göz tutulumu için 7.5 kat risk içerdiği belirlenmiştir (137). Bununla birlikte; İBH hastalarında paterji pozitifliği ve göz tutulumu arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Yapılan pek çok çalışmada artropatilerin İBH hastalarında en sık görülen EİM olduğu, ÜK'de %4-22, CH'da %2-22 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (60). Farhi ve ark.'nın İBH'da EİM prevalansını araştırdıkları çalışmada %14.6 sıklıkta artiküler tutulumu sırasıyla %5 sıklıkta dermatolojik tutulum, %3.1 sıklıkta oküler tutulum takip etmiştir (138). Bu çalışmada artiküler manifestasyonlar CH hastalarında ÜK hastalarına göre daha yüksek oranda görülmüştür (153). Bandohadphay ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların %23'ünde periferik artrit, %18'inde AS, %20'sinde sakroileit tespit etmişlerdir (125). Karmiris ve ark. çalışmalarında hastaların %11.9'unda periferik artrit, %2.1'inde AS, %4.6'sında sakroileit tespit etmişlerdir (127). Her iki çalışmada da artiküler bulgulara, CH hastalarında ÜK hastalarına göre daha sık rastlanmaktaydı (125,127). Bizim çalışmamızda artiküler bulguların sıklığı %6 olarak saptandı. ÜK hastalarının %3'ünde ($n=3$) sakroileit, %1'inde ($n=1$) AS görülürken, CH hastalarının %6.4'ünde ($n=3$) sakroileit, %4.3'ünde ($n=2$) AS görüldü. İki grup arasında artropati görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.200$). Çalışmamızda İBH şiddeti ile artropati bulguları arasında bir ilişki bulunamadı ($p=0.706, p=0.301$). Türkçapar ve ark. çalışmalarında artiküler tutulumun İBH hastalarında en sık görülen manifestasyon olduğunu, hastaların neredeyse yarısının bu tutulumdan etkilendiği ancak bizim çalışmamıza benzer şekilde İBH hastalık aktivitesi ile artropati arasında bir ilişki bulunmadığı tespit etmişlerdir (139). Farhi ve ark. çalışmalarında aftöz stomatit bulgusu olan hastalarda artropatik bulguların sıklığının arttığını saptamışlardır (138). Bizim çalışmamızda artiküler tutulum olan hiçbir hastanın eşzamanlı aftöz stomatit bulgusu bulunmuyordu ancak istatistiksel olarak analizi yapılmadığından bu konuda net bir yorum yapabilmek güçtür.

Çalışmamızda paterji pozitifliği ile artropatik tutulum arasında bir ilişki tespit edilmemiştir (p=1,000).

Kutanöz bulgular, artropatilerin ardından İBH ile ilişkili en sık görülen ikinci ekstraintestinal bulgulardır (68). Literatürde, bildirilen oranlar ve dermatolojik belirtilerin türleri arasında önemli bir değişiklik bulunmakla birlikte, İBH'da kutanöz bulguların prevalansları % 2- 36 arasında değişmektedir (9). İBH'da görülen reaktif mukokutanöz bulgular; aftöz stomatit, EN, PG, SS, PSV olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 3). İBH'da aftöz stomatit ÜK olgularının %10'unda, CH olgularının %20-30'unda ve hastalığın aktif döneminde görülür. Altta yatan barsak hastalığının tedavisi ile oral lezyonlar da düzelmektedir (77). Demir ve ark. yaptıkları çalışmada aftöz stomatit prevalansını %40.2 (ÜK: %44.6, CH: %33.3), Yang ve ark. %15.7 (ÜK: %5.32, CH: %18.9), Karmiris ve ark. %6.1 (ÜK:%5.2, CH:%6.9), Morravej ve ark. %41.6 olarak tespit etmişlerdir (10,126,127,140). Türkçapar ve ark. çalışmalarında prevalansı %47.5 (ÜK %42.9,CH %52.6) olarak raporlarken Yüksel ve ark. %37.5 (ÜK: %39.7,CH: %33) olarak bildirmiştir (139,11). Biz çalışmamızda İBH hastalarında aftöz stomatit sıklığını %18.9 (ÜK: %15.8, CH: %25.5) olarak tespit ettik (tablo 15). Çalışmamızdaki aftöz stomatit görülme oranları CH hastaları için literatürle uyumlu iken ÜK hastalarında bu oran biraz daha yüksek çıkmıştır ancak yine de ülkemizde yapılan diğer çalışmalardaki her iki hastalık grubu için mevcut olan oranlardan daha düşük olarak saptanmıştır. Çalışmamızda aktif ÜK ve CH hastalarında remisyon dönemindeki hastalara göre aftöz stomatit görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ve literatür ile uyumluydu (p=0.048,p=0.008).

Çalışmalarda EN İBH ile en sık bildirilen kutanöz manifestasyondur ve prevalansı CH hastalarında ÜK hastalarına göre daha yüksektir (81). Yapılan çeşitli kohort çalışmalarda CH hastalarında % 15, ÜK hastalarında %4-10 sıklıkta saptanmıştır (81). Demir ve ark. yaptıkları çalışmada EN prevalansını ÜK: %3.57 CH: %2.78, Yüksel ve ark. ÜK: %2.84, CH: %4.5, Yang ve ark. ÜK: %0.1, CH: %0.2, Karmiris ve ark. ÜK: %2.8, CH: %7.5 olarak tespit etmişlerdir (10,11,126,127). Diğer taraftan genellikle uzun süreli barsak hastalığı olan hastalarda saptanan PG, ÜK'de CH'dan daha sık karşılaşılan bir lezyondur (85). Ancak ÜK'in de çok sık karşılaşılan bir ekstraintestinal bulgusu değildir ve tüm kolon tutulumu

olan ÜK hastalarının ancak %2'sinde görülmektedir. Tespit edilen olguların çoğunda barsak hastalığı aktif olmasına rağmen, aktivite ile tam bir ilişki ortaya konamamıştır, çünkü PG kolektomi sonrasında bile gelişmektedir (86). Yaptıkları çalışmalarda PG prevalansını; Demir ve ark. ÜK hastalarında %1.79, CH hastalarında %0, Yüksel ve ark. ÜK hastalarında %1.7, CH hastalarında %0.56, Karmiris ve ark. ÜK hastalarında %0.9, CH hastalarında %0.7 olarak bulmuşlardır (10,11,127). SS temel olarak CH ve daha az sıklıkla ÜK ile ilişkili olup, İBH'nın olağandışı ekstraintestinal bir manifestasyonudur. Kadınlarda, kolonik ve perianal tutulumlu hastalarda ve diğer EİM'leri olan hastalarda daha sık görülmektedir (95). Karmiris ve ark., yaptıkları çalışmada SS prevalansını %0.2 olarak bildirmişlerdir (127). Ancak bizim çalışmamızda her üç bulgu da hastaların hiçbirinde tespit edilmemiştir. Bunun sebebi çalışmamıza dahil edilen hastaların muayene için bir kez görülmeleri ve sadece muayene anındaki dermatolojik muayene bulgularının kaydedilmesi, hastaların tanı öncesi veya sonrasındaki sürece dair ayrıntılı öykü verememeleri, gastroenteroloji poliklinik dosyalarında geçmiş dönem dermatolojik muayene bulgularının olmaması ve hastaların çoğunun muayene esnasında immunsupresif tedavi altında olmaları olabilir.

İBH ile ilişkili spesifik mukokutanöz bulgular OCH, MCH, PCH olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 3). OCH, CH hastalarının % 8-9'unda görülmekte çoğunlukla barsak tutulumundan önce prezente olabilmekte ve pediatrik popülasyonda daha sık rastlanmaktadır (69). Barsak aktivitesi ve MCH arasında net bir ilişki bulunmamaktadır, yetişkinlerde çocuklara göre daha sık görülmektedir ve çoğunlukla CH ile eşzamanlı olarak gelişmektedir (73,74). Anal fissürler PCH'nın daha özgün lezyonlarıdır genellikle %20-30 olguda rastlanmaktadır. Perianal fistüller ise genellikle CH olgularının %20'sinde tanı konulduktan sonraki 10 yıl içinde gelişmektedir (75). Mebazaa ve ark.'nın Tunuslu İBH hastalarında mukokutanöz bulguların sıklığını araştırdıkları çalışmalarında; perianal fistül/fissür, CH hastalarında en sık görülen kutanöz bulgu olarak %53 sıklıkta saptanmıştır (141). Demir ve ark.'nın yaptıkları çalışmada anal fissür ÜK: %5.36, CH: %13.89 olarak bulurken, perianal fistül ÜK: %3.57, CH: %5.56 saptanmıştır (10). Bizim çalışmamızda anal fissür/perianal fistül sıklığı % 16.9 olup, anal fissür (ÜK %13.8 n=14, CH %12.7 n=6), perianal fistül (ÜK%1 n=1, CH %8.5 n=4) olarak

bulunmaktaydı (tablo 18). Çalışmamızda aftöz stomatitten sonra en sık görülen mukokutanöz bulgu perianal fistül/anal fissür olarak bulundu ve literatürle uyumlu olarak CH'daki prevelansları ÜK hastalarına oranla daha yüksek tespit edildi. ($p=0.033$). Çalışmamızda perianal bulgular ile hastalık şiddeti ($p=0.208$, $p=0.814$) ve paterji testi ($p=0.146$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Hastaların immunsupresif tedavi kullanmaları bu sonuçta etkili olabilir.

İBH hastalarında sık görülen bir diğer cilt lezyonu psoriasis ÜK'de CH'dan daha yaygındır, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (112). Cinsiyetler arasında istatistiksel bir fark yoktur (112). Literatürde psoriasis sıklığı ÜK'de (% 5.7) ve CH'da (% 11.2) olarak gözlenmiş ve kontrol grubuna (% 1.5) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (112,113). Yang ve ark.'nın yaptığı çalışmada psoriasis sıklığı CH'da %0.9, ÜK'de %1.2 olarak tespit edilmiştir (126). Karmiris ve ark. çalışmalarında bu oranı CH'da %3.3, ÜK'de %2.1 olarak saptamışlardır (127). Çalışmamıza katılan hastalarda psoriasis sıklığı ÜK hastalarında %4, CH hastalarında %6.4 olarak tespit edilmiştir ve genel popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak sıklığı literatürde bildirilen oranlardan daha düşük çıkmıştır, bunun nedeni hasta grubumuzun sayısının yeterli olmaması olabilir.

Anti-TNF- α inhibitörleri İBH tedavisinde kullanılırken özellikle dikkate alınması gereken; psoriasis bu tedaviler ile provake olan cilt belirtileri arasında prevalansının artmasıdır. Olguların büyük çoğunluğunda infliksimab kullanımı sonrasında geri kalanında adalimumab veya sertolizumaba geçildikten sonra psoriasis gelişmiştir (113). Çalışmamızdaki hastaların tedaviye sekonder komplikasyonları incelendiğinde CH hastalarının % 4.3'ünde ($n=2$) Anti-TNF kullanımına sekonder olarak psoriasis geliştiği görüldü. Her iki hastada da infliksimab kullanımı sonrası gelişmiştir. Çalışmamızda ÜK hastalarında tedaviye sekonder gelişen komplikasyonlar ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulundu ($p=0.004$). Remisyondaki hastaların hiçbirinde tedaviye sekonder komplikasyon gelişmezken, aktif ÜK hastalarının %14.3'ünde ($n=5$) KS kullanımına sekonder gelişen akne bulgusu görüldü. Çalışmamızda İBH hastalarında tedaviye sekonder gelişen komplikasyonlar (anti-TNF kullanımına sekonder gelişen psoriasis, KS kullanımına sekonder gelişen akne) ile paterji testi

pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0.001$). Ancak literatürde bu bulguları destekleyecek emsal bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda ÜK hastalarında akrokordon bulgusu açısından remisyon ve aktif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (%16.7 (n=11) vs. %34.3 (n=12), ($p=0.045$). Paterji pozitifliği olan hastaların % 46.2'sinde akrokordon, %46.2'sinde seboreik keratoz bulgusu saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.018$, $p=0.037$).Ancak her iki durumu da literatürde açıklayabilecek yayın bulunmamaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde Ülseratif kolit (ÜK) veya Crohn hastalığı (CH) tanıları ile takipli hastalarda yapılmıştır. Çalışmaya 101'i ÜK, 47'si CH tanılı, % 43.2'si kadın, % 56.8'i erkek, yaşları 19-82 arasında değişmekte olan toplam 148 hasta alınmıştır.

- I. ÜK hastalarının, Beden Kitle İndeksi değerleri CH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek saptandı.
- II. Cinsiyet ile paterji testi pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. Erkek hastalarda paterji pozitifliği kadınlara göre daha yüksekti.
- III. Paterji testi pozitifliği ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Her iki İBH grubunda paterji testi pozitifliği sadece aktivasyon dönemindeki hastalarda tespit edildi.
- IV. Paterji testi pozitifliği ile sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.011$).
- V. CH hastalarında ÜK hastalarına göre oküler bulgulara daha sık rastlandı. CH hastalarında episklerit en sık görülen oküler bulgu oldu. İBH şiddeti ile göz bulguları arasında istatistiksel bir fark gözlenmezken paterji pozitifliği ile uveit bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p=0.042$).
- VI. Reaktif kutanöz manifestasyonlardan sadece aftöz stomatit tespit edildi. Her iki İBH grubunda da hastalık şiddeti ile aftöz stomatit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Aftöz Stomatit görülme sıklığı aktivasyon dönemindeki hastalarda remisyonda olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek idi ($p=0.048$).
- VII. Sigara kullanımı ile aftöz stomatit arasında literatürden farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

- VIII. Spesifik kutanöz manifestasyonlardan sadece anal fissür ve perianal fistül bulguları tespit edildi. Anal fissür ve perianal fistül CH hastalarında ÜK hastalarına oranla daha yüksek sıklıkta görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı.
- IX. Psöriazis her iki İBH grubunda da genel popülasyona oranla daha yüksek sıklıkta tespit edildi. CH hastalarında bu oran ÜK hastalarına göre daha yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- X. Tedaviye sekonder gelişen komplikasyonlar olarak anti-TNF kullanımına bağlı psöriazis ve KS kullanımına bağlı akne bulgusu tespit edildi. Sadece ÜK hastalarında görülen KS kullanımına bağlı akne bulgusu ve İBH şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Paterji testi pozitifliği ile tedaviye sekonder gelişen her iki komplikasyon bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi.
- XI. ÜK hastalarında folikülit ve akrokordon bulgusu ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi.
- XII. Seboreik keratoz ve akrokordon bulguları ile paterji testi pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi.

Ülkemizde içinde bulunduğu coğrafyada İBH'nın görülme sıklığı giderek artmaktadır. İBH'da intestinal hastalığa eşlik eden ve birçok sistemle ilişkili görülebilen EIM'lar bu hastaların klinik takibinde hasta için ciddi morbiditeye ve klinisyenler için önemli sorunlara yol açmaktadır. Mukokutanöz manifestasyonlar ekstraintestinal bulguların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu bulgular, İBH tanısından önce, hastalıkla eşzamanlı veya hastalık ortaya çıktıktan yıllar sonra bile görülebilmektedir. Bundan dolayı deri bulgularının tanınması ve hastalık şiddeti ile arasındaki ilişkinin iyi bilinmesi hem oluşabilecek komplikasyonları önlemeye yardımcı olabilir hem de İBH'nın erken tanısını sağlayabilir. Bu sebeple hastaların takibinde gastroenterologlarla birlikte dermatologlara da büyük görev düşmektedir.

Yaşadığımız coğrafyada, paterji pozitifliği yüksek seyreden BH ile İBH arasında üveit, artrit, oral aftöz ülserler, VTE ve EN gibi bazı benzer klinik bulgular bulunmaktadır. Bilindiği üzere paterji testi derinin minör travmaya karşı oluşturduğu hiperreaktivite fenomenidir ve test pozitifliği BH dışında PG, SS ve eritema elevatum diutinum gibi nötrofilik dermatozlarda ve İBH'da da görülebilmektedir. Etyopatogenezdeki ortak mekanizmalarına bağlı olarak paterji testi ve İBH'da görülen reaktif deri bulguları veya hastalık şiddeti arasında bir ilişki olabilir.

Bu çalışma ile bölgemizdeki İBH hastalarında saptanan deri ve mukoza bulgularını, bu bulguların özelliklerini, paterji testi değeri ve hastalık şiddeti ile aralarındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. İBH şiddetinin paterji testi pozitifliği üzerinde etkisi olduğunu belirledik. Aftöz stomatit bulgusunun sadece aktivasyon dönemindeki hastalarda bulunduğunu saptadık. Seboreik keratoz ve akrokordon bulguları ile paterji pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki olduğunu tespit ettik.

Ancak çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Hasta sayısının az olması, kesitsel bir çalışma yapılması dolayısıyla hastalara 1 yıl süresinde bir kez dermatolojik muayene yapılması, geçmiş dermatolojik muayene bulgularının gastroenteroloji poliklinik kayıtlarında yer almaması, hastaların detaylı öykü verememeleri, hastaların çoğunun muayene esnasında immünespresif tedavi alması veya remisyon döneminde olması gibi nedenler İBH spesifik ve reaktif deri bulgularını değerlendirmede yetersizliğe neden olmuştur. Aynı zamanda çalışmaya katılan hastaların biçoğunun mukozal paterji testine izin vermemesinden dolayı mukozal paterji testi sonuçları açısından anlamlı bir değerlendirme yapılamamıştır. İBH ve deri bulgularının hem paterji testi hem hastalık şiddeti ile ilişkisini araştırabilecek daha geniş çaplı, yeni tanı almış ve immünespresif tedaviye başlanmamış hasta gruplarında yapılan kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 Suppl 1: 3–9
2. 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: 1553–9
3. Gismera CS, Aladren BS. Inflammatory bowel diseases: a disease(s) of modern times? Is incidence still increasing? *World J Gastroenterol* 2008;14: 5491–8
4. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 51–7
5. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal disease in inflammatory bowel disease: A populationbased study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1116-1122.
6. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 307-327.
7. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 4819–4831.
8. Tunçer C. İnflamatuvar bağırsak hastalığında ekstraintestinal bulgular. *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology* 2002; 13: 25-31.
9. Pellicer Z, Santiago J, Alonso V. Management of cutaneous disorders related to inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology*. 2012; 25: 21-36
10. Demir F, Kocatürk E, Yorulmaz E: Mucocutaneous Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in Turkey. *J Cutan Med Surg*. 2014; 18(6): 397-404.
11. Yuksel I, Basar O, Ataseven H, Ertugrul I: Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease: *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15(4):546±50.
12. Güçlü M, Gül M, Sakallı H. Ülseratif kolitli hastalarda pozitif paterji testi ve cilt bulgularının dağılımı. *Nobel Med*. 2011; 7(3): 95-99
13. Tüzün Y, Yazıcı H, Pazarlı H, et al. The usefulness of the nonspecific skin hyperreactivity (the pathergy test) in Behçet's disease in Turkey. *Acta Derm Venereol* 1979; 59: 77-79.
14. Parlak AH. Paterji testi. *Türkderm*. 2014; 48: 116-20
15. Hatemi I, Hatemi G, Celik AF, et al. Frequency of pathergy phenomenon and other features of Behçet's syndrome among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26: 91-5.
16. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *Engl J Med*. 2002; 347: 417-419.
17. Feagan B, Rishmond Sy. Epidemiology of İnflammatory bowel disease. The clinician's guide to inflammatory bowel disease. Lichtenstein GR (Ed).Slack, USA, 2003;1-6.
18. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1504-17.

19. Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18: 1356–63.
20. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1785–94.
21. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012; 142: 46–54.e42.
22. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977–2011. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 564–71.
23. UK IBD Genetics Consortium, Barrett JC, Lee JC, et al. Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. *Nat Genet* 2009; 41: 1330–34.
24. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 848–59.
25. Sahami S, Kooij IA, Meijer SL, Van den Brink GR, Buskens CJ, Te Velde AA. The link between the appendix and ulcerative colitis: clinical relevance and potential immunological mechanisms. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 163–69.
26. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2394–400.
27. Klement E, Cohen RV, Boxman J, et al. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2004 Nov; 80(5): 1342–52.
28. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 965–90.
29. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57: 205–10.
30. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 239–54.
31. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955; 2(4947): 1041–8. Grainge MJ, West J, Card TR.
32. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641–57.
33. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501–23.
34. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 982–1018.

35. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010; 375: 657–63
36. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015;148: 1035–58.e3.
37. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012;6: 991–1030.
38. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380(9853):1590-1605.
39. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, et al; Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(4):630-649.
40. García Rodríguez LA, González-Pérez A, Johansson S, Wallander MA. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(4):309-315. 2005;11(2):154-163.
41. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3): 635. 4(5):621-630.
42. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):599-603.
43. Feuerstein JD, Cheifetz AS, Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management 2017 Mayo Foundation for Medical Education and Research n Mayo Clin Proc. 2017;nn(n):1-16
44. 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(2):465-483:quiz 464, 484.
45. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS: Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008, 135(3):781-786.
46. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB: Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975, 68(4 Pt 1):627-635.

47. Veloso FT, Ferreira JT, Barros L, Almeida S: Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the vienna classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis* 2001, 7(4):306-313.
48. Williams H, Walker D, Orchard TR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10(6):597-605.
49. Best WR. Predicting the Crohn 's Disease Activity Index from the Harvey-Bredshaw Index *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 304-10.
50. Meuwissen SGM, Pape KS, Agenant SB et al. Crohn's disease of the colon: analysis of the diagnostic value of radiology, endoscopy, and histology. *Am J Dig Dis* 1976; 21: 81-88.

- 51.** Hara AK, Leighton JA, Sharma VK, Fleisher DE. Small bowel: preliminary comparison of capsule endoscopy with barium study and CT. *Radiology*. 2004;230:260-5.
- 52.** Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, Inadomi JM, Hanauer SB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1464-1478:e1-e5.
- 53.** Bernstein CN, Loftus EV Jr, Ng SC, Lakatos PL, Moum B; Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut*. 2012;61(4):622-629.
- 54.** Dulai PS, Siegel CA, Peyrin-Biroulet L. Antitumor necrosis factor- α monotherapy versus combination therapy with an immunomodulator in IBD. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(3):441-456.
- 55.** Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40 (suppl 2):S253-S259.
- 56.** Trikudanathan G, Venkatesh PG, Navaneethan U. Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Drugs*. 2012; 72: 2333-2349.
- 57.** Ricart E, Panaccione R, Loftus EV Jr, et al. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2004; 10: 207-214.
- 58.** Orchard TR, Thiyagaraja S, Welsh KI, et al. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;118:274-278.
- 59.** Rodriguez-Reyna TS, Martinez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 5517-5524.
- 60.** Brakenhoff LK, van der Heijde DM, Hommes DW. IBD and arthropathies: a practical approach to its diagnosis and management. *Gut*. 2011; 60: 1426-1435.
- 61.** Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998; 42: 387-391.
- 62.** Smale S, Natt RS, Orchard TR, et al. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 2728-2736.
- 63.** Mintz R, Feller ER, Bahr RL, et al. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004; 10: 135-139.
- 64.** Taylor SR, McCluskey P, Lightman S. The ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006; 17: 538-544
- 65.** Yarur AJ, Czul F, Levy C. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20: 1655-1667.
- 66.** Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G, et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1991;100:1319-1323.

- 67.** Fausa O, Schrumpf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis.* 1991; 11: 31–39.
- 68.** Georgiou S, Pasmatzi E, Monastirli A, Tsambaos D. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Hosp Chron* 2006; 1: 158-168.
- 69.** Plauth M, Jenss H, Meyle J. Oral manifestations of Crohn's disease. An analysis of 79 cases. *J Clin Gastroenterol.* 1991; 13: 29-37.
- 70.** Fatahzadeh M, Schwartz RA, Kapila R, Rochford C. Orofacial Crohn's disease: an oral enigma. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2009; 17: 289-300.
- 71.** Quezada S, Turner PL, Alexiev B, Daly B, Cross R. Severe refractory orofacial Crohn's disease: report of a case. *Dig Dis Sci.* 2009; 54: 2290-2295.
- 72.** Yu JTHT, Chong LY, Lee KC. Metastatic Crohn's disease in a Chinese girl. *Hong Kong Med J.* 2006; 12: 467-469.
- 73.** Delgado J, Delgado B, Cagnano E, Sperber AD, Fich A. Presentation of Crohn's disease as metastatic cutaneous non-caseating granulomatous lesions. *IMAJ.* 2003; 5: 897–898.
- 74.** Graham DB, Jafer DL, Borum ML. Metastatic Crohn's disease of the face. *Dig Dis Sci.* 2006; 51: 2062–2063.
- 75.** Vermeire S, Van Ass G, Rugeerts P. Perianal Crohn's Disease: Classification and clinical evaluation. *Dig Liver Dis.* 2007; 9: 959-62.
- 76.** Kerr AR, Ship JA. Management strategies for HIV-associated aphthous stomatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4: 669-680.
- 77.** Thornhill MH, Baccaglini I, Theaker E, Pemberton MN. A randomized, double blind, placebo controlled trial of pentoxifylline for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol.* 2007; 143: 463-470.
- 78.** Tüzün B, Tüzün Y, Wolf R. Oral disorders: unapproved treatments or indications. *Clin Dermatol.* 2000; 18: 197-200.
- 79.** Mana J, Marcoval J. Erythema nodosum. *Clin Dermatol* 2007; 25: 288-294.
- 80.** Gilchrist H, Patterson JW. Erythema nodosum and erythema induratum (nodular vasculitis): diagnosis and management. *Dermatol Ther.* 2010; 23: 320-327.
- 81.** Schwartz RA, Nervi SJ. Erythema nodosum: a sign of systemic disease. *Am Fam Physician.* 2007; 75: 695-700.
- 82.** Requena L, SanchezYus E. Erythema nodosum. *Dermatol Clin.* 2008; 26: 425-438.
- 83.** Blake T, Manahan M, Rodin K. Erythema Nodosum – A Review of an Uncommon Panniculitis. *Dermatology Online Journal* 20 (4): 3.
- 84.** Conrad C, Trüeb RM. Pyoderma gangrenosum. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005; 3: 334-342.
- 85.** Cohen PR. Neutrophilic dermatoses: a review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2009; 10: 301-312.

- 86.** Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23: 1008-1017.
- 87.** Miller J, Yentzer BA, Clark A, Jorizzo JL, Feldman SR. Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62: 646-654.
- 88.** Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 273-283.
- 89.** Hegarty AM, Barrett AW, Scully C. Pyostomatitis vegetans. *Clin Exp Dermatol.* 2004; 29: 1-7.
- 90.** Storwick GS, Prihoda MB, Fulton RJ, Wood WS. Pyodermitis-pyostomatitis vegetans: a specific marker for inflammatory bowel disease. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 31: 336-34.
- 91.** Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Perillo L, Dell'Ermo A, Cirillo N. Pyostomatitis vegetans: a review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009; 14: E114-E117.
- 92.** Bens G, Laharie D, Beylot-Barry M, et al. Successful treatment with infliximab and methotrexate of pyostomatitis vegetans associated with Crohn's disease. *Br J Dermatol.* 2003; 149: 181-184.
- 93.** Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol.* 2003; 42: 7.
- 94.** Vij A, Modi GM, Suwattee P, Cockerell CJ, Hsu S. Chronic, recurrent neutrophilic dermatosis: a case report. *Dermatol Online J.* 2010; 16: 1.
- 95.** Su WP, Fett DL, Gibson LE, Pittelkow MR. Sweet syndrome: acute febrile neutrophilic dermatosis. *Semin Dermatol.* 1995; 14: 173-178.
- 96.** Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome: a review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2002; 3: 117-131.
- 97.** Lear JT, Atherton MT, Byrne JP. Neutrophilic dermatoses: pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. *Postgrad Med J.* 1997; 73: 65-68.
- 98.** Foster EN, Nguyen KK, Sheikh RA, Prindiville TP. Crohn's disease associated with Sweet's syndrome and Sjögren's syndrome treated with infliximab. *Clin Dev Immunol* 2005; 12: 145-149.
- 99.** Komatsuda A, Kinoshita K, Togashi M, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa in a patient with Crohn's disease. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 639-642.
- 100.** Matsumara Y, Mizuno K, Okamoto H, Imamura S. A case of cutaneous polyarteritis nodosa associated with ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 2000; 142: 561-562.
- 101.** Gibson LE. Cutaneous vasculitis: approach to diagnosis and systemic associations. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 221-229.
- 102.** Ray TL, Levine JB, Weiss W, Ward PA. Epidermolysis bullosa acquisita and inflammatory bowel disease. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 242-252.
- 103.** Hughes BR, Horne J. Epidermolysis bullosa acquisita and total ulcerative colitis. *J R Soc Med* 1988; 81: 473-475.

- 104.** Chouvet B, Guillet G, Perrot H, Descos L. Acquired epidermolysis bullosa with Crohn's disease. Report of two cases and review of literature. *Ann Dermatol Venereol* 1982; 109: 53-63.
- 105.** Selby L, De Castro F, De Villiers WJ. The association of bullous pemphigoid and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1768-1770.
- 106.** Tripodi G, Risso M, Tenerini L, et al. Drug-resistant bullous pemphigoid and inflammatory bowel disease in a pediatric case successfully treated by plasma exchange and extracorporeal photochemotherapy. *J Clin Apher* 2007; 22: 26-30.
- 107.** Ahmed AR, Kaplan RP, Hardy D, et al. Bullous pemphigoid and ulcerative colitis. *Int J Dermatol* 1982; 21: 594-598.
- 108.** Birnie AJ, Perkins W. A case of linear IgA disease occurring in a patient with colonic Crohn's disease. *Br J Dermatol*. 2005; 153: 1050-1052.
- 109.** Nanda A, Dvorak R, Al-Sabah H, et al. Association of linear IgA bullous disease of childhood with Skin and IBD. *Int J Dermatol* 2006; 45(10): 1184-6.
- 110.** Egan CA, Zone JJ. Linear IgA bullous dermatosis. *Int J Dermatol* 1999; 38: 818-827.
- 111.** Lotti T, Hercogova J, Prignano F. The concept of psoriatic disease: can cutaneous psoriasis any longer be separated by the systemic comorbidities? *Dermatol Ther* 2010; 23: 119-122.
- 112.** Kocak E, Ozer E, Filik L. Differential diagnosis of inflammatory bowel diseases in psoriasis. *Acta Clin Belg* 2010; 65: 208-209.
- 113.** Cohen AD, Dreiher J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 561-565.
- 114.** Sehgal VN, Jain S. Acrodermatitis enteropathica. *Clin Dermatol* 2000; 18: 745-748.
- 115.** Lee A, Thomson J. Drug-induced Skin Reactions. Chapter 5. Adverse Drug Reactions, 2nd Edition. Pharmaceutical Press 2006.
- 116.** Wollina U, Hansel G, Koch A, Schönlebe J, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: 1-14.
- 117.** Altaç M, Tüzün Y, Yurdakul S, et al. The validity of the pathergy test (non-specific skin hyperreactivity) in Behçet's disease: a doubleblind study by independent observers. *Acta Derm Venereol*. 1982; 62: 158-159.
- 118.** Yazici H, Chamberlain MA, Tüzün Y, et al. A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*. 1984; 43: 74-5.
- 119.** Alpsoy E, Elpek GO, Yilmaz F, et al. Androgen receptor levels of oral and genital ulcers and skin pathergy test in patients with Behçet's disease. *Dermatol* 2005; 210: 31-35.
- 120.** Maaser C, Sturm A, Vavricka SR. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications *Journal of Crohn's and Colitis*, jyy113.
- 121.** ECCO Ulcerative Colitis (UC) Consensus Update (2017) – part 1

- 122.** Gomollon F, Dignass A, Annese V. ECCO Crohn 's Disease (CD) Consensus Update (2016) – part 1
- 123.** İşçimen A, Serdaroğlu S, Tüzün Y: Paterji testinde sabit pikür derinliği sağlayan yeni bir yöntem XIII Ulusal Dermatoloji Kongresi Ed. Memişoğlu H, Acar A ve ark. Adana, Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1991 Cilt 1: 333-8.
- 124.** World Health Organization. Global Database on Body Mass Index. 2009
- 125.** Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay S, Ghosh P et al. : Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: Prevalence and predictors in Indian patients. Indian journal of gastroenterology: official journal of the Indian Society of Gastroenterology. 2015; 34(5):387±94.
- 126.** Yang BR, Choi N-K, Kim M-S et al. Prevalence of extraintestinal manifestations in Korean inflammatory bowel disease patients. PLoSONE13(7): 200-363.
- 127.** Karmiris K, Avgerinos A, Tavernaraki A, et al. Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease. Journal of Crohn's & colitis. 2016; 10(4): 429±36
- 128.** Dong J, Chen Y, Tang Y. Body. Mass Index Is Associated with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2015; 10(12): 144-872.
- 129.** Marakoğlu K, Sezer RE, Toker HC, Marakoğlu I. The recurrent aphthous stomatitis frequency in the smoking cessation people. Clin Oral Investig. 2007; 11: 149–153.
- 130.** Ussher M, West R, Steptoe A, McEwen A. Increase in common cold symptoms and mouth ulcers following smoking cessation. Tob Control. 2003; 12: 86–88.
- 131.** Grady D, Ernster VL, Stillman L, Greenspan J. Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1992; 74: 463–465.
- 133.** Sawair FA. Does smoking really protect from recurrent aphthous stomatitis? Ther Clin Risk Manag. 2010; 6: 573–577.
- 134.** Hwang SW, Kwak MS, Kim WS. Influence of a Positive Family History on the Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2016 Sep; 10(9): 1024-32.
- 135.** Mosli M, Alzahrani A, Showlag S. Genetik: A cross-sectional survey of multi generation inflammatory bowel disease consanguinity and its relationship with disease onset. Saudi J Gastroenterol. 2017 Nov-Dec; 23(6): 337-340.
- 136.** Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, the Swiss IBD Cohort Study Group, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. Am J Gastroenterol. 2011; 106: 110–9.
- 137.** Tezel TH, Tezel G: Behçet hastalığında oküler tutulum: Sıklık ve risk faktörleri. Oftalmoloji 1993; 2: 242-249.
- 138.** Farhi D, Cosnes J, Zizi N, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. Medicine 2008; 87: 281–93.

- 139.** Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int.* 2006; 26: 663– 668.
- 140.** Moravvej H, Razavi GM, Farshchian M, Malekzadeh R. Cutaneous manifestations in 404 Iranian patients with inflammatory bowel disease: a retrospective study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 607-610.
- 141.** Mebazaa A, Aounallah A, Naija N. Dermatologic manifestations in inflammatory bowel disease in Tunisia. *Tunis Med.* 2012; 90(3): 252-7



EKLER

Ek 1:

Bilgilendirilmiş olur formu

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı "İnflamatuvar barsak hastalarında mukokutanöz bulguların paterji pozitifliği ve hastalık şiddeti ile ilişkisi" dir. Bu araştırmanın amacı, İnflamatuvar barsak hastalarında sık görülen cilt hastalıklarının değerlendirmesi ve bu hastalıkların Paterji testi pozitifliği ve hastalık şiddeti ile ilişkisinin saptanması planlanmaktadır. Bu çalışmada size cilt hastalıklarının saptamak için tüm cilt muayenesi, boy ve kilo ölçümü ve gerekli olursa mor ışık altında muayene, ciltten sürüntü alma yöntemleri uygulanacaktır. Her iki önkol kılsız alanlara üçer adet 20-22G iğnenin oblik olarak batırılması ile pikür oluşturularak paterji testi uygulanacak ve sonuçlar 48 saat sonra değerlendirilecektir. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 30 dakika olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 200'dür. Çalışma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0374 253 46 56- 3370 no.lu telefondan Dr Serap Sertkaya'ya başvurabilirsiniz. Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu çalışma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve çalışmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu çalışmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:



Ek 2

İnflamatuvar Barsak Hastalarında mukokutanöz bulguların paterji pozitifliği ve hastalık şiddeti ile ilişkisi

Tarih:

Ad soyad: Yaş: Cinsiyet: TC: Meslek: Eğitim:

Tel: Adres:

Tanı:

İBH süresi/şiddeti:

Aldığı Tedaviler/ Tedavi Süresi:

Kullandığı ek İlaçlar/Kullanım süreleri:

Özgeçmiş/ Ek Hastalık: Diyabet psoriazis vitiligo SLE Skleroderma polimyozi Diğr:

Soygeçmiş:

Alışkanlıkları: Sigara / Alkol

Boy/Kilo:

Paterji testi:

Göz muayenesi:

Endoskopi/kolonoskopi:

DERİ MUAYENE BULGULARI

SAÇLI DERİ: A.areata Androjenik A: Telogen E: Diğr:

Skalpodini: Seboreik dermatit: Psoriazis: P.kapitis simplex:

Bitlenme:

BAŞ BOYUN: Seboreik keratoz: aktinik keratoz: akrokordon: verruka:

Scc: Bcc: melanom: lentigo: melazma: telenjiektazi: ksantolezma:

Rozase: akne: herpes: malar eritem: vitiligo: DLE: Fotosensitivite:

Dermatitis artefakta: fungal enf: bakteriyal enf: viral enf:

ORAL MUKOZA: Kandidiyazis: Glossit: Glossodini: Paslı dil: Geografik dil:
fissürlü dil:

Fordyce tanecikleri: Aft: perleş: keilit: herpes: ağız hijyeni: diş: dişeti:
piyostomatitis vejetans:

GÖVDE MUAYENE:

Benign tm ve nevüs: seboreik keratoz: akrokordon: senil anjiyom: displastik
nevüs:

Pigmentasyon: vitiligo: maküler amiloidoz: notaljiya parestetika: akantozis
nigricans:

lentigo: pruritus: prurigo: liken simplex kronikus: artefakt dermatiti: kserozis:
intertrigo:

psoriazis: egzema: liken planus: piyoderma gangrenosum: fungal enf:
bakteriyel enf: vira lenf:

Diğer:

EKSTREMİTELER: Pigmente purpurik dermatoz: venöz genişlemeler:
telenjektazi: eritema nodosum:

pyoderma gangrenosum: liken nitodus: peteşi:

purpura: bül:

Diğer:

EL MUAYENE BULGULARI: Verruka: herpes: T.manum:

onikomikoz: kontakt dermatit:irritan/alerjik

hiperkeratotik ekzema: psoriazis:plak/püstüler liken
planus:

Diğer:

AYAK: Tinea pedis: onikomikoz: kallus: verru: kserosis:

hiperkeratotik ekzema:

psoriazis: liken planus:

TIRANAK MUAYENE BULGULARI: onikomkoz: paronişi: distrofi: lökonişi: splinter hemoraji:

melanonişi: pitting: longitudinal çizgilenme: onikolizis:

PERİANAL/GENİTAL: Herpes: verru: kandidiyazis: fistül/fissür:

metastatik Crohn hast: tinea inguinalis:

SAPTANAN HASTALIKLAR

ENFEKSİYONLAR:

Bakteriyel (Grup B streptokok, Stafilokok, malign eksternal otit, nekrotizan fasiit, eritrazma, diğer):

Folikülit: fronkül: selülit: lenfanjit:

Fungal (Dermatofit enfeksiyonları, kandidal enfeksiyonlar)

Viral: Herpes simpleks: verruka: zona zoster: diğer:

Paraziter: Bitlenme: Diğer:

İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

KUTANÖZ

Spesifik lezyonlar: fissur/ fistül: orofasiyel aftöz stomatit/ülser:

piyostomatitis vegetans: kutanöz/ metastatik Crohn's disease

Reaktif lezyonlar: Eritema nodosum: Piyoderma gangrenosum:

lökositoklastik vaskülit: Sweet sendromu:

nekrotizan vaskülit: kutanöz poliarteritis nodosa:

İBH ilişkili : edinsel epidermolizis bülloza: vitiligo: psoriasis:

sekonder amiloidoz:

Bowel associated dermatosis-arthritis sendromu(BADAS)

Vitamin eksiklerine bağlı kutanöz manifestasyonlar: akrodermatitis enteropatika (zinc):
skorbit (vitamin C): purpura (vitamin C and K): pellagra
(niasin):

stomatit-glossit-angular keilit (vitamin B): non-spesifik ekzema :

kserosis (esansiyel yağ asitleri): abnormal hair and nails (protein)

Tedaviye sekonder gelişen kutanöz manifestasyonlar: ilaç erupsiyonu:

peristomal dermatit: kortikosteroid induced akne: anti-TNF induced
psoriazis

Diğer:

Kas iskelet sistemi: Artrit, osteoporoz, hipertrofik osteoartropati

Hepatobilier sistem: Primer sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit,siroz,yağlı karaciğer,
hepatik granüloma in Crohn's disease,kolelitiyazis

Oküler: Uveit (iritis), episklerit, skleromalazi,sklerit

Metabolik : çocuklarda ve adolosanlarda gelişme geriliği, gecikmiş seksüel maturasyon

Hematolojik: Anemi

Tromboembolik: Hiperhomosisteinemi

Üriner sistem: nefrolitiyazis

Pulmoner: kronik bronşit, Bronşektazi

Pankreatik: Pankreatit

Diğer: