

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI: EKSTRAİNTESTİNAL
MANİFESTASYONLARI, KOMPLİKASYONLARI VE HLA B27
BİRLİKTELİĞİ**

Dr. Tülay ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ömer ŞENTÜRK

KOCAELİ 2011

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI: EKSTRAİNTESTİNAL
MANİFESTASYONLARI, KOMPLİKASYONLARI VE HLA B27
BİRLİKTELİĞİ**

Dr. Tülay ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ömer ŞENTÜRK

KOCAELİ 2011

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI: EKSTRAİNTESTİNAL
MANİFESTASYONLARI, KOMPLİKASYONLARI VE HLA B27
BİRLİKTELİĞİ**

Dr. Tülay ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Ömer ŞENTÜRK

ANA BİLİM DALI BAŞKANI: Prof. Dr. Ahmet YILMAZ

ETİK KURUL ONAY TARİHİ ve NO:

KOCAELİ 2011

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
GİRİŞ	3
GENEL BİLGİLER	3
EPİDEMİYOLOJİ.....	3
ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ.....	4
A.Genetik Faktörler	4
B.Defektif İmmün Regülasyon.....	5
C.Enfeksiyon Ajanları	5
D.Diğer Faktörler.....	6
TANI YÖNTEMLERİ (Endoskopik, Radyolojik).....	6
A.Endoskopik Tanı Yöntemleri.....	6
1.Konvansiyonel Endoskopi.....	6
2.Video Kapsül Endoskopi.....	7
3.Çift Balonlu Endoskopi.....	7
B.Radyolojik Tanı Yöntemleri	7
1.Düz Karın Grafisi	7
2.Baryumlu Lavman İncelemesir	7
3.Bilgisayarlı Tomografi	7
4.Bilgisayarlı Tomografi Enterografi.....	8
5.Manyetik Rezonans Görüntüleme	8
6.Manyetik Rezonans Enteroklizis.....	8
7.Manyetik Rezonans Enterografi.....	8
8.Ultrasonografi.....	8
9.Lökosit Hücre Sintigrafisi:	8
10.Pozitron Emisyon Tomografi	8
11.Ultrasonografik Elastografi.....	9
ÜLSERATİF KOLİT	9
A.Klinik Bulgular	9
B.Endoskopik Bulgular	11
C.Histopatolojik Bulgular.....	12
D.Laboratuvar Bulguları.....	12
E.Lokal Komplikasyonlar.....	12
F.Sistemik Bulgular	13
CROHN HASTALIĞI.....	13
A.Tanı	13
B.Makroskopik (Endoskopik) Bulgular.....	13
C.Mikroskopik (Histopatolojik) Bulgular	14
D.Klinik Bulgular	14
E.Klinik Tipleri.....	15
F.Laboratuvar	16
G.Radyolojik Bulgular.....	17
H.Lokal Komplikasyonlar	17
TEDAVİ.....	18
İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI: EKSTRAİNTESTİNAL MANİFESTASYONLARI, KOMPLİKASYONLARI VE HLA-B27 BİRLİKTELİĞİ	19
A.Romatolojik Bulgular	19
1.Periferel Artrit	20
2.Aksiyel Artropatiler.....	21

2.1.Ankilozan Spondilit (AS)	21
2.2.İzole Sakroileit	23
3.Osteoporoz	23
4.Osteomalasi	25
5.İBH Olan Hastalarda Diğer Eklem Komplikasyonları:	25
B.Mukokütanöz Bulgular	25
1.Spesifik Lezyonlar	26
1.1.Oral Crohn Hastalığı	26
1.2.Oral Ülserler	27
1.3.Fissür ve Fistüller	27
2.Reaktif Deri Lezyonları	27
2.1.Eritema Nodosum (EN)	27
2.2.Pyoderma Gangrenosum (PG)	28
2.3.Kütanöz Vaskülit ve Poliarteritis Nodosa (PAN)	29
3.Çeşitli Birliktelikler	29
C.Göz Bulguları	30
1.Üveit	31
2.Episklerit	31
3.Sklerit	31
D.Hepatobiliyer Bulgular	32
1.Primer sklerozan kolanjit (PSK)	32
2.Kolelitiazis	34
3.Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı	35
4.Pankreatik Bulgular	36
E.Hematolojik bulgular	38
1.Anemi	38
1.1.Demir Eksikliği Anemisi	39
1.2.Kronik Hastalık Anemisi	39
1.3.Vitamin B12 ve Folat Eksikliği	39
1.4.Hemolitik Anemi	40
1.5.Kemik İliği Depresyonu	41
2.Tromboembolik Olaylar	41
2.1.Hiperhomosisteinemi	42
F.Böbrek ve Üriner Sistem Buguları	42
G.Akciğer Bulgular	44
H.Nörolojik Bulgular	45
I.Kardiyak Bulgular	45
MATERYAL VE METOD	46
BULGULAR	48
TARTIŞMA	71
SONUÇ	88
ABSTRACT	90
KAYNAKLAR	92

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Ülseratif kolit hastalık lokalizasyonuna ve şiddetine göre Montreal sınıflandırması	10
Tablo 2. Ülseratif kolitte SEO hastalık aktivite indeksi	11
Tablo 3. Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi	11
Tablo 4. Crohn Hastalığı Viyana ve Montreal sınıflaması	15
Tablo 5. Harvey basit klinik aktivite indeksi.....	16
Tablo 6. İBH ve İmmünite ilişkili majör ekstraintestinal manifestasyonlar.....	19
Tablo 7. İBH ilişkili otoimmün hastalıklar.....	19
Tablo 8. İBH ve periferik artrit	20
Tablo 9. Modifiye New York Sınıflandırma Kriterleri	22
Tablo 10. Sakroiliak eklem durumunun New York derecelendirme sistemi.....	22
Tablo 11. İnflamatuvar bağırsak hastalığı mukokütanöz bulguları (74)	26
Tablo 12. İBH ve hepatobiliyer manifestasyonlar	32
Tablo 13. Matteoni Sınıflaması	35
Tablo 14. İBH’da anemi nedenleri	38
Tablo 15. WHO’ya göre anemi sınıflaması.....	38
Tablo 16. Vitamin B12 ve folat eksikliğinin tanımlanması için önerilen değerler.....	40
Tablo 17 A. İBH olan hastaların klinik verileri.....	49
Tablo 17 B. İBH olan hastaların klinik verileri.....	50
Tablo 18. İBH’da majör ekstraintestinal manifestasyonların genel değerlendirmesi.....	52
Tablo 19. ÜK ve CH’da ekstraintestinal manifestasyonların değerlendirmesi.....	52
Tablo 20. ÜK ve CH’da ekstraintestinal manifestasyonların hastalık süresine göre dağılımı	52
Tablo 21. İBH’da ekstraintestinal manifestasyonların cinsiyete göre dağılımı	53
Tablo 22. İBH olan hastalarda majör ekstraintestinal manifestasyonların yaşa göre dağılımı	54
Tablo 23. İBH ve akrabalık ilişkisi	54
Tablo 24 A. İBH’da majör EİM ve komplikasyonların aktif hastalık ile ilişkisi	55
Tablo 24 C. ÜK ve CH’da majör EİM ve komplikasyonların aktif hastalık ile ilişkisi	56
Tablo 25. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarında hastalık tutulum yeri ve davranışına göre EİM’ların dağılımı	57
Tablo 26 A. ÜK ve Crohn hastalarında eklem manifestasyonlarının hastalık tutulum yerine göre dağılımı	58
Tablo 26 B. İBH olan hastalarda hastalık tutulum yeri ve lokalizasyonuna göre osteoporoz sıklığı ...	59
Tablo 27 A. İBH olan hastalarda hepatobiliyer manifestasyonların cinsiyete göre dağılımı	61
Tablo 27 B1. ÜK tanılı hastalarda hepatobiliyer manifestasyonların tutulum yeri ve lokalizasyonuna göre dağılımı	62
Tablo 27 B2. CH tanılı hastalarda hepatobiliyer manifestasyonların tutulum yeri ve lokalizasyonuna göre dağılımı	62
Tablo 28 A. Ülseratif kolitli hastalarda cilt manifestasyonlarının dağılımı	63
Tablo 28 B. Crohn hastalığı olan hastalarda cilt manifestasyonlarının dağılımı	63
Tablo 29. İBH olan hastalarda göz bulgularının dağılımı	64
Tablo 30 A. Ülseratif kolit tanılı hastalarda hematolojik bulgular.....	64
Tablo 30 B. Crohn hastalığı olan hastalarda hematolojik bulgular	65
Tablo 30 C1.ÜK hastalarında hematolojik manifestasyonlarının hastalık tutulum yeri ve lokalizasyonuna göre dağılımı	66
Tablo 30 C2.CH tanılı hastalarda hematolojik manifestasyonlarının hastalık tutulum yeri ve lokalizasyonuna göre dağılımı	67
Tablo 31.İBH (CH) tanılı hastalarda lokal komplikasyonların hastalık tutulum yeri ve lokalizasyonuna göre dağılımı	67
Tablo 32. İBH olan hastalarda diğer organ ve sistemlere ait bulgular	68
Tablo 33. İBH hastalarında EİM’lar ve HLA B27 birlikteliği	69

KISALTMALAR

AA	: Amiloid Protein A
ADYKH:	Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı
ALP	: Alkalen Fosfataz
ANA	: Antinükleer Antikor
5-ASA	: 5-Amino Salisilik Asit
AS	: Ankilozan Spondilit
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AP	: Akut Pankreatit
AZA	: Azatiopurine
AVN	: Kemiğin Avasküler Nekrozu
BOOP	: Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni
BTE	: Bilgisayarlı Tomografi Enterografi
CH	: Crohn Hastalığı
CRP	: C Reaktif Protein
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
DEXA	: Dual Enerji X Ray Absorbsiyometre
EIM	: Ekstraintestinal Manifestasyon
EN	: Eritema Nodosum
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyografi
FDA	: Food and Drug Administration
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GLK	: Glukokortikoid
HB	: Hemoglobin
HCC	: Hepatosellüler Karsinom
HLA	: Human Leucocyte Antigen
HRCT	: Yüksek Rezolüsyonlu Göğüs Tomografisi

İBH : İnflamatuvar Barsak Hastalığı
IL : İnterlökin
INF : İnterferon
KCFT : Karaciğer Fonksiyon Testleri
KMD : Kemik Mineral Dansitesi
KP : Kronik Pankreatit
KRK : Kolorektal Kanser
LDH : Laktat Dehidrogenaz
MCH : Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC : Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV : Ortalama Eritrosit Hacmi
MR : Magnetik Rezonans
MRCP : Manyetik Rezonans Kolanjiyografi
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRE : Manyetik Rezonans Enterografi
MSZ : Mesalazin
MtMRI : Magnetizyon Transfer Manyetik Rezonans İmaging
NAYKH: Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH : Nonalkolik Steatohepatit
NO : Nitrik Oksit
NSAİİ : Non Steroid Antiinflamatuvar İlaç
P-ANCA: Perinükleer Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
PTH : Parathormon
SI : Sakroileit
SpA : Spondiloartropati
TDBK : Total Demir Bağlama Kapasitesi
Th : T hepler
TNF : Tümör Nekrozis Faktör
TSAT : Transferrin Saturasyonu

TDBK : Total Demir Bağlama Kapasitesi

TNF : Tümör Nekrozis Faktör

TGF : Transforming Growth Faktör

TSAT : Transferrin Saturasyonu

GT : Üst Gastrointestinal Trakt

USG : Ultrasonografi

UEI : Ultrasound Elastography İmaging

K : Ülseratif Kolit

WHO : World Health Organization

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Giriş: İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) çok sayıda ekstraintestinal manifestasyon (EİM) ile birliktelik gösterebilir. EİM kimi zaman hastalığın ilk bulgusu ya da sağlık kuruluşlarına ilk müracaat sebebiyken, kimi zaman da altta yatan intestinal patolojiden daha büyük ölçüde morbidite nedeni olabilir.

Amaç: Bu çalışmada İBH tanılı hastalarda, barsak dışı tutulumun varlığı ve komplikasyonlar ile bunlara ya da hastalığın seyrine etki edebilecek faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Hastalar: Nisan 2009 itibarıyla üniversitemiz İBH polikliniğinden takipli 92 ülseratif kolit (ÜK) ve 64 Crohn hastası (CH) olmak üzere toplam 156 hasta (13 CH ve 8 ÜK olgusu yeni tanı) değerlendirmeye alındı. Ancak çeşitli gerekçelerle kontrollerine düzenli olarak gelmeyen, tetkik ve konsültasyonlarını yaptırmayan 45 hasta çalışma dışı bırakıldı (15 CH ve 30 ÜK).

Metod: Hastaların tümünün yazılı onamı vardı. Etik kurul izni Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yerel komitesinden alındı. Hastalar EİM düşündürülen değişiklikler tespit edildiğinde konunun uzmanları ile değerlendirildi. Bu çalışmada anemi, osteoporoz, nefrolitiazis İBH komplikasyonu olarak değerlendirilirken major EİM (cilt, göz, eklem ve hepatobiliyer bulgular yanında HLA B27 pozitifliği araştırıldı.

Sonuçlar: Hastalık tanı ortalama yaşı 40 (14-64) olan 61 ÜK (E/K: 35/26) ve 33 (18-60) olan 50 CH (E/K: 22/28) tanılı hastanın hastalık yaşları ortalama 5 yıldır. ÜK hastalarının 33'ü yaygın, 23'ü sol kolon ve 5'i de distal tutulumuna sahiptir. CH olanların 15'i ileal, 6'sı kolonik ve 29'u ileokolonik tutulumlu idi. Bu hastaların 33'ü nonstriktüran-nonpenetran (B1), 4'ü striktüran (B2), 13'ü penetran-fistülizan (B3) hastalığa sahiptir. İBH tanılı 44 erkek, 37 kadın 81 (%73,0) hastada major EİM saptanırken, hastalarda eklem ve hepatobiliyer bulgular en sık görülenlerdi (%33,3 ve %31,8).

Cilt ve göz tutulumu ise sırasıyla %22.5 ve %15.3 idi. Cilt tutulumu, aktif hastalığa sahip CH tanılı hastalarda daha sıktı. Hastaların 54'ünde (%48,6) en az bir majör EİM (cilt, göz, eklem, hepatobiliyer) vardı. Anemi ve osteoporoz da eklendiğinde sadece 6 (%5,6) hastada majör EİM ve komplikasyon tespit edilmedi. EİM ve intestinal tutulum yeri arasında ilişki yoktu.

Hepatobiliyer bulgular 35/110 (21 UC ve 14 CD) hastada tespit edildi (%31.8). ÜK tanılı hastalarda primer sklerozan kolanjit (PSC), Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı / hepatosteatoz (ADYKH), hepatomegali ve kolelitiazis sırasıyla %1.6, %23, %3.3 ve %13.1 oranında görüldü. CH tanılı hastalarda ADYKH/ hepatosteatoz, hepatomegali, kolelitiazis sırasıyla %26.5, %10 ve %6 oranında görüldü.

İBH olan 9 hastada HLA B27 pozitif olarak tespit edilirken, pozitif hastaların tamamı majör EİM olan hastalardı.

Son söz olarak: ÜK ve CH sadece sindirim kanalına özgü olmayan, beraberinde barsak dışı tutulumları da olabilen sistemik hastalıklardır. Bu nedenle anamnez ve fizik muayene yokluğunda bile İBH tanılı hastalarda majör EİM ve komplikasyonların araştırılması mutlaka yapılmalıdır.

GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalığı nedeni tam olarak bilinmeyen, sık rastlanan ve birbirinden farklılıkları olan ÜK ve CH olmak üzere iki kronik formu kapsar. İBH temel olarak gastrointestinal sistemi etkilemekle birlikte hastalığın öncesinde, tanısı ve seyri esnasında eklem, hepatobiliyer sistem, hematolojik sistem, cilt, göz, kemik, akciğer, böbrek gibi çok sayıda organ ve sistem tutulumu gelişmekte, hastaların hastalıklı yaşamları üzerine etkili olmaktadır. Bu organ ve sistemlerin tutulumu bağırsak hastalığının aktivitesine paralel seyirli olabileceği gibi, çoğunlukla hastalık seyrinden bağımsız olmaktadır.

Referans merkezi olması nedeniyle, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğinde çok sayıda İBH tanılı hastanın takibi yapılmaktadır. Bu çalışmada İBH tanılı hastaların takibinin yeterli olup olmadığının değerlendirilmesi, barsak dışı tutulumların varlığı ve komplikasyonlar ile bunlara ya da hastalığın seyrine etki edebilecek faktörlerin araştırılması, sonuçlara göre de gerekirse yeni bir takip programının hazırlanması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

ÜK ve CH, İBH başlığı altında değerlendirilen, temel olarak gastrointestinal sistemi etkileyen hastalıklardır. ÜK, rektumdan itibaren proksimale doğru değişik uzunluklarda, ama arada sağlam kısım bırakmaksızın kolon mukozasını tutan, remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. CH ise ağızdan anüse kadar tüm sindirim kanalını segmenter tarzda ve transmural olarak tutan bir hastalıktır. Remisyon ve alevlenmelerle seyrederler. Her iki hastalık da sadece sindirim kanalını değil, ama aynı zamanda barsak dışı organ sistemlerini tutabilen sistemik hastalıklardır.

EPİDEMİYOLOJİ

Batı dünyası hastalığı olarak düşünülen İBH kuzey yarıkürede, Kafkasya'da yaşayanlarda ve Askenezi yahudilerinde daha sık görülmektedir. ÜK ve CH bimodal

yaş dağılımı gösterir: ilk pik 15-30 yaş arası, ikinci küçük pik ise 50-70 yaş arasında görülür. Vakaların %10'u 18 yaş altı bireylerden oluşur.

Sıklığı 1950'den beri giderek artmaktadır. Son 10 yıla kadar Doğu Avrupa, Güney Amerika, Asya ve Pasifik bölgesini içine alan bölgelerde daha düşük yaygınlık rapor edilmiştir. Yeni çalışmalar, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde ÜK insidansında yavaşça azalma veya stabil seyir görülürken, önceden düşük insidanslı bölgelerde İBH epidemiyolojisinin değiştiğini göstermektedir. Bu değişiklikler hastalığın bilinirliğinin ve tanısal yöntemlerin artmasına bağlı olabilir. Bu nedenle hastalığın ağırlığını, çevresel faktörlerle ilişki mekanizmasını ve yeni risk faktörlerini tanımlamak için ek epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır (1,2). Türkiye'de 1998-2001 yıllarında hastane bazlı yapılan bir çalışmada ÜK insidansı düşük olarak rapor edilmekle birlikte (0.59/100000-0.69/100000) (3), 2009 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmada ise ÜK ve CH insidansı daha yüksek olarak bildirilmiştir (sırasıyla 4,4/100000 –2,2/100000) (4).

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

İBH'nın etyoloji ve patogenezi hala açıklık kazanmamakla birlikte, bugün için genetik, çevresel, immünoregülatuar faktörler ve mikrobiyal aşırı çoğalma suçlanmaktadır (5).

A.Genetik Faktörler

İBH, beyaz ırk ve musevilerde daha sık görülmektedir (6). İBH'da gösterilmiş en önemli risk faktörü, pozitif aile hikayesidir (7). Hastaların yaklaşık %15'de birinci derece akrabalarında İBH vardır. İnsidans monozigot ikizlerde artmıştır (8). CH'da genetik katkı ÜK'e göre daha fazladır. Son zamanlarda 16. kromozomda IBD1 (inflammatory bowel disease) lokusunda İBH'dan sorumlu bir gen tanımlanmış ve bunun stoplazmik NOD2 (CARD15) adlı proteini kodladığı bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda NOD2/CARD15 (nucleotide-binding oligomerization domain 2-caspase-recruitment domain 15) varyantı homozigot pozitif kişilerde CH riskinin 20 kat arttığı gösterilmiştir. Yine ÜK'de DR2, CH'de DR5DQ1 ve DRB*0301 alel

ekspresyonu artmıştır (9). Ayrıca ÜK hastalarında saptanan MDR-1 genindeki ekspresyonunun ilaç direncine neden olduğu bulunmuştur (10)

B.Defektif İmmün Regülasyon

İntestinal mukozal immün sistem enterik antijenlere karşı konakçı savunmasında önemli rol oynar. Her iki hastalıkta da T hepler (Th) olarak adlandırılan CD4 (+) T hücreleri mukozada, bunların sekrete ettikleri sitokinler de hem mukozada ve hem de periferik kanda artmıştır. CD4 (+) T hücrelerinin Th1 ve Th2 olmak üzere 2 major tipi vardır. CH olanlarda hücresel immünitede önemli rol oynayan Th1 fenotipinin baskın olduğu CD4 (+) lenfosit artışı ön planda iken, ÜK hastalarında humoral immün cevapta önemli rol oynayan Th2 lenfosit tipinin baskın olduğu CD4 (+) lenfositler artmıştır. Bu nedenle Th1 tipi sitokin profili CH'de, Th2 tipi sitokin profili de ÜK'de artmıştır. Th1 hücreler interferon , TNF, IL-12, lenfotoksin α , Th2 hücreler de IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 ve IL-13 oluşmasında görev alırlar. Bu sitokinlerin bazıları diğer inflamasyon hücrelerini aktive ederken (makrofaj ve B hücreler), bazıları da indirekt olarak diğer lenfosit, lökosit ve mononükleer hücrelerin hastalıklı bölgeye toplanmasını sağlarlar. Bununla birlikte CD 4 (+) T hücreleri inflamasyonun baskılanmasında rol alan IL-10, TGF- β gibi inhibitör sitokinler de salgırlar (11).

Normalde pek çok patojen (Salmonella, Shigella, viral mikroorganizmalar gibi) inflamasyon cevabını başlatabilir. Ayrıca barsakta alerjik nedenler ve NSAİİ kullanımına bağlı oluşan mukozal hasara enterik bakterilerin (özellikle Bakteroid suşları) etkisiyle inflamasyon oluşabilir. Ancak bu inflamasyon daha sonra baskılanır. İBH olan olgularda inflamasyon kaskadının regülasyonunda (özellikle de baskılanmasında) defekt olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle İBH olan hastalarda inflamasyon artarak sürer ve hasar da devam eder.

C.Enfeksiyon Ajanları

Bu konuda şimdiye kadar pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak hiçbir bakteriyel, viral veya fungal ajan direkt olarak suçlanamamıştır. Mycobacterium paratuberculosis, Escherichia coli, Listeria monositogenes, Chlamidya, parazitler, Helikobacter pylori,

kızamık, kabakulak, Epstein-Barr ve sitomegalovirüs gibi virüsler hastalığın gelişimine ya da alevlenmesine katkıda bulunabilirler (12).

Gastrointestinal sistemde (GİS) kolonun en fazla bakteriyel konsantrasyona sahip olması, normal intestinal floranın zararsız komponentlerine karşı toleransın kaybolması, ÜK'in başlangıcında mevsimsel değişiklikler ile ilişkili olarak enfeksiyonların önemli tetikleyici faktör olduğunun gösterilmesi, CH'lu hastalarda antibiyotiklerin tedavideki rolleri ve son olarak da probiyotiklerin tedavide yararlı etkilerinin gösterilmesi İBH ile enfeksiyonlar arasındaki ilişkinin önemini ortaya koymaktadır.

D.Diğer Faktörler

Rafine şeker, margarin, oral kontraseptifler, apendektomi ve sigara bu hastalıkların patogeneğinde suçlanan faktörlerdir. ÜK sigara içmeyenler arasında fazladır, CH'de ise sigara koruyucu değil fakat risk faktörü olarak gözlenmektedir. Nikotinin Th2 fonksiyonları üzerine inhibitör etki gösterdiği, hüneral ve hünerel immün sistemi etkilediği ve müküs salgısını arttırdığı gösterilmiştir.

Apendektominin de ÜK için koruyucu bir faktör olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (13). Oral kontraseptif kullanımı CH için risk faktörüdür. CH'nın seyri sırasında multifokal, mikrovasküler gastrointestinal infarktlar izlenebilir ve oral kontraseptifler buna katkıda bulunabilir ya da bunların neden olduğu geçici iskemi mukozal bütünlüğü bozarak, luminal antijenlerin absorpsiyonuna neden olabilir.

Sonuçta genetik, mikrobiyal ve çevresel faktörler (örn. sigara) arasındaki karmaşık ilişki intestinal epitelyal bariyer ve mukozal immün sistemde bozukluğa neden olur. Bu durum, mukozal immün sistemin sürekli olarak uyarılmasına bağlı olarak kronik aktif inflamasyon ve doku hasarına yol açar.

TANI YÖNTEMLERİ (Endoskopik, Radyolojik)

A.Endoskopik Tanı Yöntemleri

1.Konvansiyonel Endoskopi: Tanıda kullanılan ilk basamak girişimsel işlem endoskopidir. Gerek görsel olarak mukozanın değerlendirilmesi, gerekse histopatolojik değerlendirme için örnek alınması noktasında kolon, terminal ileum

distali ve üst GİS tutulumu hakkında bilgi sahibi olma adına gastroskopi ve kolonoskopi kullanılmaktadır.

2.Video Kapsül Endoskopi: İnvaziv olmayan tanısal görüntüleme yöntemidir. FDA (Food and Drug Administration) tarafından 2001 yılında onay aldıktan sonra kullanımı yaygınlaşmıştır. Konvansiyonel endoskopik yöntemlerle değerlendirilemeyen ince barsak bölümlerinin incelenmesinde, invaziv olmayan ve kolay uygulanabilen, hasta konforu açısından ideal bir yöntemdir. Ekstralüminal patolojileri göstermemesi ve tedavide kullanılmaması ise dezavantajlarıdır (14).

3.Çift Balonlu Endoskopi (Double-Balloon Endoscopy): Çift-balon endoskopi, ilk defa 2001 yılında Yamamoto ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Hem anal hem de oral yol ile sıklıkla genel anesteziye ihtiyaç duymaksızın tüm ince bağırsağın endoskopik olarak görüntülenmesine ve lezyonlara müdahale edilmesine olanak sağlar .

B.Radyolojik Tanı Yöntemleri

1.Düz Karın Grafisi: Toksik megakolon ve perforasyon tanısında yardımcı olur. Toksik megakolonda kolon çapı 6 cm'in üzerine çıkmıştır. Ayakta çekilen grafide diyafragma altında serbest hava bulunması perforasyonu gösterir.

2.Baryumlu Lavman İncelemesi: Baryumlu kontrast lümenin ana hatlarını, luminal darlığın uzunluğunu gösterme, mukozal değişiklikleri saptama için mükemmeldir. Hastanın toleransını düşürmeden büyük miktarda kontrast madde kullanmaksızın başarmak zor olabilir ve bağırsak duvarı veya extra luminal yapılar görüntülenemez. Çok yeni teknikler BT, MRE ve ultrasonografi hastalık aktivitesi ve komplikasyonları değerlendirmek için klinik kullanıma girmiş ve baryumlu çalışmaların yerini almıştır.

3.Bilgisayarlı Tomografi (BT): Batında extraluminal yapılar ve luminal seyri içeren kesitsel görüntüler, pelvis ve abdomenin görüntülenmesinde kullanılır. Standart BT bağırsak duvarındaki değişiklikleri tespit etmedeki etkinliği sınırlıdır.

4.Bilgisayarlı Tomografi Enterografi (BTE): Bağırsak duvarında farklı doku tabakalarının ayırımına izin verir. Vaskülaritede artış, mukozal kalınlaşma ve duvarın tabakalaşmasını içine alan kan akımında artışın izleri doku inflamasyonunun radyolojik belirtileridir. BTE aynı zamanda intestinal yapıları içeren İBH'nın komplikasyonlarını doğru olarak tanıtabilir ve İBH'nın aktivitesi doğru olarak değerlendirilebilir.

5.Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Geleneksel radyolojik görüntüleme hastalar iyonize radyasyona maruz kalır. Buna karşın manyetik rezonans görüntüleme (MRG) manyetik alanlar kullanılır ve hastalar iyonize radyasyona maruz kalmaz.

6.Manyetik Rezonans Enteroklizis: Floroskopi eşliğinde nazojejunal kateter takılarak yapılan bu işlem, yüksek X-ışını radyasyonuna maruz bırakır. Son zamanlarda radyasyon tehlikesi olmayan, çok kesin neticeler veren MR enterografi kullanılmaktadır.

7.Manyetik Rezonans Enterografi (MRE): MRE, kolon ve ince bağırsağın kalınlaşma ve inflamasyonunu tespit etmeye benzer yetenekte BT'ye alternatif kullanımıyla ortaya çıkmıştır.

8.Ultrasonografi (USG): Transabdominal USG, CH, ÜK, divertikülozis ve appendisit gibi bağırsağı etkileyen inflamatuvar durumları değerlendirmek için 30 yıldır kullanılmaktadır.

9.Lökosit Hücre Sintigrafisi: Radyoaktif işaretli lökositlerin inflamasyon bölgesinde toplanmasına dayanır. BTE ve MRE'ye göre görüntü yakalama göreceli olarak daha yavaştır.

10.Pozitron Emisyon Tomografi (PET)/Bilgisayarlı Tomografi: PET, BT'le kombine edilmiştir. İBH'da küçük çalışmalarda endoskopi veya BTE ile infamasyonun değerlendirilmesinde, PET/BT arasında iyi ilişki olduğu görülmüştür. Ancak maliyet ve yüksek radyasyon maruziyeti sınırlayıcı taraflarını oluşturur.

11.Ultrasonografik Elastografi (ultrasound elastography imaging): Esasen sirozda karaciğerin değerlendirilmesinde kullanılan noninvaziv bir yöntemdir. Bununla beraber son zamanlarda segmental ince bağırsak striktürlerinin tespitinde kullanılmaya başlanmış, pahalı olmayan bir yöntemdir.

Bağırsak duvarının görüntülenmesinde yeni kullanıma giren bir diğer yöntem “Magnetization transfer manyetic resonance imaging/(mtMRI)”dir. Geleneksel MRG’den farkı dokularda yağ ve su konsatrasyonunun tespitine dayanır (15).

ÜLSERATİF KOLİT

ÜK’de kolonun mukozal ve submukozal yüzeysel bölümlerinde inflamasyon vardır. Daha derin kısımlar fulminan hastalık dışında tutulmaz. ÜK’de hedef organ kolondur ve %95 olguda rektumdan başlayarak proksimale doğru yayılım gösterir. Lezyonun başladığı ve bittiği yer arasında tutulum devamlıdır.

Rektum tutulursa ülseratif proktit (hemorajik proktit), rektum ve sigmoid kolon tutulursa distal tutulumlu, splenik fleksuraya kadar olan bölge (rektum+sigmoid+inen kolon) tutulursa sol kolon tutulumlu, transvers kolona kadar olan bölüm tutulursa (rektum + sigmoid +inen+transvers) yaygın tutulumlu ÜK, çekuma kadar tüm kolon segmentleri tutulursa pankolit olarak adlandırılır. 2003 yılında yapılan Montreal sınıflamasında rektum ve sigmoid kolon tutulumu birlikte değerlendirilmiştir (Tablo1).

Vakaların %40-50’sinde distal, %40’ında sol kolon tutulumu, %20’sinde ise pankolit görülür. Pankolitli hastaların az bir kısmında “backwash ileitis” tarzında terminal ileumda inflamasyon görülebilir.

A.Klinik Bulgular

Ülseratif kolitin tipik semptomu kanlı müküslü ishal olup, hastaların %90-95’ inde görülür. Hasta her seferinde az miktarda olmak üzere, gece-gündüz, sık-sık büyük tuvaletini yapar. Tenezm vardır. ÜK sadece rektumu tutmuş ise kan dışkının sadece yüzeyindedir, ancak inflamasyon daha proksimale yayılmışsa dışkıyla karışık olacaktır. Postprandiyal diyare sıktır. Büyük tuvaletini kaçırarakmış hissi ile ani dışkılama ihtiyacı, hatta inkontinans olabilir. Karın ağrısı, ateş, halsizlik ve kilo

kaybı meydana gelebilir. Bazen sadece rektum tutulumlu yaşlı hastalarda, rektal spazmdan dolayı kabızlık da görülebilir. Hastalığın şiddeti tutulan bölümün uzunluğuna ve inflamasyonun ağırlığına bağlı olarak hafif, orta ve ağır olarak değerlendirilir.

Tablo 1. Ülseratif kolit hastalık lokalizasyonuna ve şiddetine göre Montreal sınıflandırması (16)

Tutulum	Anatomik lokalizasyon
E1 Ülseratif proktit	Rektuma sınırlı hastalık
E2 Sol kolon tutulumlu ÜK (distal tutulumlu ÜK)	Splenik flexuranın distalinde tutulum (rektum, sigmoid ve inen kolon)
E3 Yaygın tutulumlu ÜK (pankolit)	Splenik flexuranın proksimaline uzanım (rektum, sigmoid kolon, inen kolon, transvers kolon çekuma kadar)
Şiddet	Tanımlama
S0 Klinik remisyon	Asemptomatik
S1 Hafif şiddette ÜK	Dışkılama sayısı / gün < 4 (kanlı veya kansız)
S2 Orta şiddette ÜK	Dışkılama sayısı / gün > 4 ve minimal toksisite bulguları
S3 Şiddetli ÜK	Dışkılama sayısı / gün \geq 6 ve kanlı KTA > 90 atım/dak/minimum, ateş 37 C, hemoglobin 10,5 gr / 100 ml ve ESR > 30 mm/sa. (ESR eritrosit sedimentasyon hızı)

Hafif-Orta Aktivite (%80-85): Rektum tutulumunda hastalık hafif şiddettedir. Dışkı normal kıvamda veya günde bir veya iki kez, şekilsiz olabilir, kan ve müküs içerir. Bu hastalarda konstipasyon bile gözlenebilir. Tenezm belirgin, karın ağrısı nadirdir. Sadece rektum tutulumlarında hastalık genellikle proksimale ilerleme göstermez. Rektosigmoid ve sol kolon tutulumlarında hastalığın şiddeti, inflamasyonun yaygınlığı ve şiddetine bağlı olarak değişir, hafif veya orta ağırlıkta olur.

Ağır Aktivite (%15-20): Genellikle tüm kolon tutulmuştur. Kanlı müküslü ishal, şiddetli karın ağrısı (kramp tarzında), ateş, kilo kaybı, halsizlik, bulantı, kusma, dehidratasyon ve taşikardi bulunabilir. Bu hastalarda toksik dilatasyon (toksik megakolon) ve perforasyon riski vardır. Hastalığın şiddetine göre semptom ve laboratuvar bulguları değişir. Klinik aktivite için Truelove ve Witts, SEO gibi klinik aktivite indeksleri kullanılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 2. Ülseratif kolitte SEO hastalık aktivite indeksi

<u>Parametre</u>	<u>Katsayı</u>	<u>Ağırlık</u>
1.Dışkıda kan		*60=Y1
Yok,az	0	
Var	1	
2.Defekasyon sayısı/gün		*13=Y2
<4	1	
5-7	2	
>8	3	
3.Sedimentasyon hızı (mm/saat)		*0.5=Y3
4.Hb (gr/dl)		*(-4)=Y4
5.Albumin(gr/dl)		*(-15)=Y5
Sabit		200

KAI: Klinik aktivite indeksi **KAI=Y1+Y2+Y3+Y4+Y5 +200**
KAI <150 hafif aktivite KAI 150-220 orta aktivite KAI >220 ağır aktivite

B.Endoskopik Bulgular

Rektum hemen daima tutulmuş olduğu için rektosigmoidoskopi ve biyopsi tanı için faydalıdır. Kolonoskopik incelemede ise hastalığın sınırları daha doğru bir şekilde belirlenebilir. Endoskopik bulgular şiddetine göre aşağıdaki şekilde görülebilir:

Hafif: Ödem nedeni ile mukozal vasküler yapıda kayıp, hiperemi, ince granüler yapı, frajilite (dokununca kanama), toplu iğne başı büyüklüğünde kanama odakları, eksüdasyonda artma vardır.

Orta-Ağır Şiddette: Daha kaba granülarite, artmış iltihabi eksüdasyon, yaygın kanama, daha geniş ülserasyonlar ve bazen soyulmuş mukoza görülür. Uzun süren hastalıkta, epitelyal rejenerasyon sonucu gelişen inflamatuvar poliplere psödopolip adı verilir ve yüzey epitel hücrelerinde displazi gelişebilir (17).

Remisyon: Normal veya atrofik görünüm vardır (Tablo 2) .

Tablo 3. Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi

	<u>1.Granülasyon</u>	<u>2.Vasküler görünüm</u>	<u>3.Frajilite</u>	<u>4.Mukozal hasar; müküs, fibrin, eksüda, erozyon, ülser</u>
skor	Yok: 0	Normal: 0	Yok: 0	Yok: 0
	Var : 2	Azalmış: 1	Dokunma ile kanama: 2	Hafif: 2
		Kaybolmuş: 2	Spontan kanama: 4	Belirgin: 4

Toplam skor >=4 : aktif, <4 : remisyon

C.Histopatolojik Bulgular

Mukozada vasküler konjesyon, ödem, yüzey mukoza hücreleri, kript epiteli ve lamina propriyada, inflamasyon hücrelerinin (lenfosit, plazmosit, polimorfonükleer hücre ve eozinofil) infiltrasyonu vardır. Epitel hasarı ve yüzey epitel hücrelerinin kaybı ülserasyonları neden olur. Kriptlerde epitel ve goblet hücre kaybı, kript distorsiyonu ve dallanması (rejenerasyon) ve kript abseleri (nötrofillerin kriptlere toplanması) görülür. İnflamasyonun tekrarlaması nedeniyle submukozal fibrozis sonucu duvar kalınlaşması ve diffüz-simetrik darlık gelişebilir (18,19).

D.Laboratuar Bulguları

Demir eksikliği anemisi, ağır olgularda lökositoz, sola kayma ve trombositoz görülebilir. Akut faz reaktanlarından eritrosit sedimentasyon hızı ağır olgularda artmıştır. C-reaktif protein seviyeleri hastalığın şiddetine bağlı olarak artış gösterir. Gastrointestinal sistemden kayba bağlı olarak pankolitli olgularda albümin seviyesi düşer. Ağır olgularda hipokalemi gelişir. Sklerozan kolanjit gelişmiş ise ALP, GGT ve bilirubinlerde artış olur. Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA) ÜK'de, ASCA ise CH'da daha yüksek oranlarda pozitif bulunur (20).

E.Lokal Komplikasyonlar

1. Masif kanama: Nadir gözlenir, durdurulamazsa acil kolektomi gerekir.
2. Toksik megakolon: Ağır pankolitli hastalarda gelişir. Spontan olarak gelişebileceği gibi baryumlu lavman ve kolonoskopi uygulaması, potasyum kaybı, antikolinerjik, narkotik (müsküler aktiviteyi azaltırlar) kullanımına bağlı olabilir. Olguların %50'si tıbbi tedavi ile düzelebilir, diğerlerinde acil kolektomi gerekir, perforasyon gelişebilir (21).
3. Perforasyon: En korkulan komplikasyondur. Eğer hasta kortikosteroid alıyorsa peritonitin fizik muayene bulguları olmayabilir. Mortalitesi %15'dir (21).
4. Darlık: CH'de görüldüğü gibi sık değildir, %10 olguda görülebilir (22).
5. Adenokarsinoma: Sıklıkla pankolitli hastalarda, hastalık süresi 8-10 yılı aşıttan sonra gözlenen bir komplikasyondur. Risk her yıl için %0.5-1 artış gösterir. Kanser çok odaklı olabilir. Displazi öncü bir bulgudur. Pankolitli hastalarda 8-10 yıldan, sol

kolon tutulumu olan olgularda 12-15 yıldan sonra 1-2 yıl arayla kolonoskopik inceleme ve farklı seviyelerden birden fazla biyopsiler alınarak displazi varlığı araştırılır. İzleme (surveylans) adı verilen bu işlem özellikle hastalığın remisyon devresinde yapılmalıdır (23). Çünkü aktif hastalıkta da displaziye benzer epitel değişiklikleri bulunabilir. Displazi saptandığında kolektomi kararı verilir (24).

F.Sistemik Bulgular

Beslenme bozuklukları sonucunda;

1. Kilo kaybı (kronik hastalık, anoreksiya),
2. Hipoalbuminemi (protein kaybı),
3. Demir eksikliği anemisi (hasta mukozadan kan kaybı),
4. Folik asid yetmezliği (sulfasalazin folat emilimini engellediğinden),
5. Hipokalemi (diyareye bağlı olarak) görülebilir.

CROHN HASTALIĞI

Ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal kanalı tutabilir. En sık terminal ileumda görülür. Hasta segmentler arasında sağlam alanlar bulunabilir (skip areas). İnflamasyon tüm barsak katlarını etkiler. Tutulum bazen birliktelik gösterebilir (ileum+kolon gibi). Yaşlılarda ise en sık kolonik tutulum görülür (25).

A.Tanı

Endoskopların ulaşabileceği bölgelerdeki lezyonlar hem makroskopik olarak değerlendirmeye tabi tutulur ve hem de histopatolojik inceleme için örnekler alınır. Kolon, terminal ileum, üst gastrointestinal trakt tutulumlarında bu incelemeler kolaylıkla yapılabilmektedir. Doudenumun 3. ve 4. bölümü, jejunum proksimali de yeni kullanılmaya başlayan enteroskoplarla incelenebilmektedir (26).

B.Makroskopik (Endoskopik) Bulgular

Başlangıçta mukoza hiperemik olup, küçük aftöz ülserler mevcuttur. Mezenterik lenf bezleri şiş ve hiperemiktir. Daha ilerlemiş olgularda ülserler derinleşir, duvar kalınlaşması ve lümende daralma, mukozada nodüler yapı, lineer uzun aks boyunca

uzanan ülserasyonlar kaldırım taşı görünümü (mukoza ülserasyonlar ve submukoza kalınlaşma sonucu) gelişir. Ülserasyonlar submukoza, muskularis mukoza ve serozaya penetre olabilirler, bunun sonucu fistüller (mezenter ve komşu organlara) gelişir, abse oluşabilir. Özellikle kolon tutulumunda perirektal fistül, fissür, abse ve anal stenoz gelişebilir. Mezenter kaba, yağlı görünümde ve sıklıkla barsağın serozal yüzeyine doğru uzanır (finger like projection) ve hastalık fibrotik değişiklikler yaparak iyileşir, bunun sonucu striktürler oluşur.

C.Mikroskopik (Histopatolojik) Bulgular

Lenfosit, plazma hücreleri, histiyosit, polimorf nükleer lökositler ve eozinofiller tüm barsak katlarını infiltre etmişlerdir (mukoza, submukoza, muskuler, seroza) ve mezenterik lenf bezleri tutulmuştur. Olguların %50'sinde sınırları belirli, kazeifikasyon nekrozu olmayan, multinukleuslu dev hücreleri içeren granülomalar bulunur ve bu granülomalar hastalık için karakteristik bulguyu oluşturur (27).

D.Klinik Bulgular

CH'daki semptom ve bulguları tutulum yeri belirler. Karın ağrısı hastalığın tipik semptomudur. Sağ alt kadranda ve suprapubik bölgede hissedilir, yemekten sonra veya defekasyondan önce ortaya çıkar ve defekasyonla rahatlama olur. İshal, Crohn'lu hastaların %70-90'ında görülür. Rektum tutulumu varsa sık-sık, küçük volümlü, tenezmle birlikte olan kanlı-müküslü ishal görülür. Buna karşın diğer formlarında steatoreli veya steatoresiz sulu ishal vardır. Kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık gibi konstitüsyonel semptomlar meydana gelebilir. Özellikle çocuklarda büyüme gelişme geriliğine rastlanabilir. Sistemik toksisite bulguları (ateş, taşikardi, solukluk) saptanabilir. Ateş, hastalığın aktivitesi veya karın içi abse gibi enfeksiyöz komplikasyonun gelişmesi ile ilgilidir. İntestinal obstrüksiyon varsa bulantı-kusma, karında distansiyon, kramp tarzında karın ağrıları ve barsak seslerinde artış ortaya çıkar.

CH'nın en sık formu ileokolonik tutulum gösteren formdur. Hastalık serozaya kadar yayılıp inflamasyona sebep olduğu için sağ alt kadranda inflamatuvar (bazen abse odaklarını da içerir) kütle palpe edilebilir. Bu nedenle bazen CH ateş, karın ağrısı ve

sağ alt kadranda palpable kitle gibi akut apandisiti andıran bulgular ile karşımıza çıkabilir. Karın ön duvarında intestinokutanöz bir fistül ağzı, perine bölgesinde ise fistül ağzları, abse ve anal fissür gibi perianal tutulumun (%25-33) işaretleri tespit edilebilir (28, 29).

E.Klinik Tipleri

CH'nın klinik tipleri inflamatuvar (B1), obstrüktif-stenozan (B2) ve fistülizan-penetrant (B3) olarak üçe ayrılır (Tablo 4).

Tablo 4. Crohn Hastalığı Viyana ve Montreal sınıflaması (16)

	<u>Viyana</u>	<u>Montreal</u>		
Tanı yaşı (A)				
	A1 40 yaş altında	A1 16 yaş altında		
	A2 40 yaş üzerinde	A2 17 ve 40 yaş arasında		
		A3 40 yaş üzerinde		
Lokalizasyon (L)			<u>Modifiye Üst ÜGT (L4)</u>	
	L1 ileal	L1 terminal ileum	L1-L4	Terminal ileum + ÜGT
	L2 kolonik	L2 kolon	L2-L4	Kolon + ÜGT
	L3 ileokolonik	L3 ileokolonik	L3-L4	İleokolon + ÜGT
	L4 ÜGT	L4 izole ÜGT*	-	-
Davranış (B)			Modifiye perianal hastalık	
	B1 stenoz (striktür) yok, penetrasyon yok	B1 stenoz (striktür) yok, penetrasyon yok	Stenoz yok, penetrasyon yok + perianal hastalık	B1p
	B2 stenoz var	B2 stenoz var	Stenoz + perianal hastalık	B2p
	B3 penetrant-fistülizan	B3 penetrant-fistülizan	Penetrant + perianal hastalık	B3p
		p perianal hastalık †		

*L4 eş zamanlı ÜGT tutulumu olduğunda L1-L3'e eklenebilir "p" eş zamanlı perianal hastalık olduğunda B1-B3'e eklenebilir.

İnflamatuvar formda ishal, karın ağrısı ve ateş ön plandaki bulgulardır.

Stenozan formda ise intestinal obstrüksiyon bulguları tabloya hakimdir ve bunlar genellikle tekrarlayıcıdır. İntestinal obstrüksiyonun sebebi inflamasyondan ileri gelen ödem, spazm ya da tekrarlayan ataklarla gerçek fibrozisin gelişmesine bağlı striktür de olabilir. İntestinal obstrüksiyon sebze-meyvelerin çiğ olarak yendiği yaz aylarında daha siktir. CH'da transmural inflamasyon, mukozadan serozaya kadar uzanan, bir ucu lümende ve açık, diğer ucu serozada veya serozanın dışında ancak kapalı ince küçük (iğne gibi yanlara uzanan) yollar meydana getirir.

Fistülizan-penetran formda bu ince yolların kapalı tarafındaki inflamasyon, temas ettiği her yere yayılabilir. Böylece inflamasyon yeni kapalı (mesela retroperitoneum) veya açık (ince barsak, kolon, üreter, mesane, vagina veya cilt) alanlara ulaşır ve oralar da yolun kapalı tarafının da açılmasıyla, iki farklı alanı birleştiren fistül hatları meydana gelir. İleumdan retroperitoneuma açılan fistül psoas adelesini tutarak psoas absesine sebep olabilir. Böylece karın ağrısı kalça, uyluk ve diz yoluyla sağ bacakta aşağıya doğru yayılabilir. Transmural inflamasyon genellikle fistül veya kapalı perforasyonlara yol açar, serozada inflamatuvar yapışıklıkların yapışkan bir örtü vazifesi görmesinden dolayı serbest perforasyona vakaların ancak %1-3'ünde rastlanır (31). Crohn hastalığının ağırlık derecesi için çeşitli klinik aktivite indeksleri kullanılır (Tablo 5) (30).

Tablo 5. Harvey basit klinik aktivite indeksi (30)

Genel iyilik hissi	Abdominal ağrı	Defekasyon / gün	Abdominal kitle	SKOR
Çok iyi	Yok	< 4	Yok	0
Ortalamanın hafif altı	Hafif	4-8	Şüpheli	1
Kötü	Orta	>8	Belirgin	2
Çok kötü	Ciddi		Belirgin ve duyarlı	3
Korkunç	Yok		<u>Yok</u>	4

***Komplikasyonlar: Artralji, üveit, eritema nodozum, aftöz üserler, pyoderma gangrenozum, anal fissür, fistül, abse her biri 1 puan.**

< 5 Remisyon 5> Aktivasyon

F.Laboratuvar

Demir eksikliği, folik asid eksikliği ve B12 vitamin eksikliği görülebilir. Diyetle sütün kısıtlanması ve vitamin D yetmezliği sonucu Ca eksikliği meydana gelebilir.

Bunun dışında Mg, Zn, vitamin A, D ve K eksiklikleri görülebilir. Akut faz reaktanlarında artışlar meydana gelebilir. Ağır diyarede elektrolit bozuklukları gelişebilir.

G.Radyolojik Bulgular

İnce barsakta ülserasyonlar, fistüller, segmental darlık, dilate urveler, kaldırım taşı görünümü görülür. Darlıklar bazen çok belirgin olup ip belirtisi olarak adlandırılırlar. Hastalıklı bölgeler arasında sağlam alanlar da bulunabilir. Kolon tutulumlarında çift kontrast inceleme ile küçük aftöz ülserasyonlar kaldırım taşı görünümünde izlenebilir. Bununla birlikte yukarıda belirtildiği gibi yeni tekniklerin ortaya çıkmasıyla hastalık aktivitesi ve komplikasyonları değerlendirmesinde baryumlu çalışmalar ikinci plana itilmiştir. Abselerin tespitinde eğer şüpheliyse BTE veya MRE ile kesitsel görüntüleme başlangıçta yapılacak en iyi uygulamadır. Abselerin drenaj ve antibiyotik ile tedavi süresince izlemi USG ile yapılabilir. Sonrasında abseler kesitsel çalışmalarla lokalize edilir. Pelvik fistülize CH'da MR en iyi görüntüleme yöntemini oluşturur. BTE çok daha geneldir ve acil durumlarda hızlıca kullanılabilir. İBH'da (özellikle de genç hastalarda) kısa aralıklarla çok sayıda görüntüleme yapılanlarda radyasyona maruziyetin azaltılması önemli bir hususu oluşturur. Bu durumlarda USG çok iyi kesitsel görüntüleme yapılabilmesi nedeniyle ilk tercih yöntemi olmalıdır. Halen Avrupa'da İBH değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemdir. USG, düşük maliyetli ve noninvaziv olması, radyasyona maruziyetin olmaması sayesinde İBH'lı hastaların uzun dönemli izleminde çekici olabilmektedir. Yeni geliştirilen görüntüleme araçları UEI ve mtMRI klinik semptom ve tıkanıklıktan önce bağırsakta fibrozisin gelişiminin değerlendirilmesinde büyük fayda sağlayabilir ve belki de medikal müdahale için zaman kazandırabilir.

H.Lokal Komplikasyonlar

Darlıklara bağlı obstrüksiyon %20-30 olguda gelişir. Enteroenterik, enterovezikal, enteromezenterik, enterokütanöz, rektovajinal, perianal fistüller ve lokal abse gelişebilir. Kolon tutulumunda toksik megakolon gelişmesi nadirdir. Masif kanama sık görülmez. Kanser ÜK'de olduğu gibi uzun süreli hastalıkta gözlenir ve ÜK'e yakın sıklıktadır (32, 33).

TEDAVİ

İBH'nın tedavisi, hastalığın ciddiyeti ve yaygınlığı, tutulan bölge, hastanın önceki ve mevcut tedaviye cevabı, komplikasyonların varlığı (fulminan kolit, toksik megakolon, perforasyon, osteoporoz gibi.) amaç (indüksiyon ve remisyonun sürdürülmesi) ve kullanılan ilaçların yan etkilerine göre değişkenlik gösterir ve çok yönlü olarak değerlendirilmelidir. Tedavide ilaçlar genellikle kombinasyonlar halinde kullanılır. İBH tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar; antiinflamatuvarlar, immunosupresifler, immunomodulatörler, antibiyotikler, nütrisyonel ve destekleyici ajanlardır (33-44).

ÜK'te tıbbi tedavinin yetersizliği, ciddi aktiviteli atağın komplikasyonları (perforasyon, toksik megakolon), hayat kalitesini bozan kronik aktif hastalık, displazi ve kolorektal kanser durumlarında cerrahi tedavi uygulanır. CH'da ise tıbbi tedavinin yetersizliği, fistül, striktür, masif kanama ve perforasyon meydana geldiğinde cerrahi tedavi düşünülür (44)

İBH'nın Tedavisinde Yeni ve Gelecekte Kullanılabilecek Tedavi Yaklaşımları;

1. Tümör Nekroz Faktör: Thalidomide (makrofajlarda mRNA yıkımını arttırarak ve interlökin 12 gibi diğer sitokinleri inhibe ederek, TNF biyosentezini engelleyen küçük bir moleküldür), etanercept (genetik mühendisliği ile oluşturulmuş bir füzyon proteini), adalimumab (TNF'ye karşı insan monoklonal antikoru).

2. Epitel Onarımını Arttıran Biyolojik Bileşikler: Bunlar arasında insan büyüme hormonu, keratinosit büyüme faktörü-2 ve epidermal büyüme faktörü yer almaktadır.

3. İmmün Uyarıcılar: Bu ajanlar arasında, interferon-7 ve V, Granülosit Koloni Stimule edici Faktör (GCSF) ve Granülosit Makrofaj Koloni Stimule edici Faktör (GMCSF) yer almaktadır.

4. T-hücre Aktivasyon İnhibitörleri

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI: EKSTRAİNTESTİNAL MANİFESTASYONLARI, KOMPLİKASYONLARI VE HLA-B27 BİRLİKTELİĞİ

Tablo 6. İBH ve İmmünite ilişkili majör ekstraintestinal manifestasyonlar

Artrit	Eritema nodosum	Iritis/uveit
Pyoderma gangrenosum	Aftöz stomatitis	
World J Gastroenterol 2005;11(46):7227-7236		

Tablo 7. İBH ilişkili otoimmün hastalıklar

Alopesi areata	Ankilozan spondilit
Bronşiolitis obliterans	Soğuk ürtiker
Hemolitik anemi	Pankreatit
Primer bilier siroz	Primer sklerosan kolanjit
Polimiyosit	Raynaud fenomeni
Tiroid hastalıkları	Vitiligo
Wegener granulomatozu	Takayasu arteriti
Sjögren sendromu	Henoch-Schoenlein purpura
Insulin-bağımlı diabetes mellitus	Seropozitif romatoid artrit
World J Gastroenterol 2005;11(46):7227-7236	

A.Romatolojik Bulgular

İBH’da romatolojik manifestasyonlar; periferik artrit ve axial tutulum olarak ayrılmıştır. Aksiyel tutulum klasik ankilozan spondilite (AS) benzer olarak, spondilit gelişimiyle birlikte olan ve olmayan sakroileiti içerir. Ayrıca İBH ve hastalığın tedavisine ikincil gelişen osteoporoz, osteomalasi ve daha nadir olarak avasküler kemik nekrozu da hem hastalığın bir manifestasyonu ve hem de komplikasyonu olarak değerlendirilmektedir.

Eklem manifestasyonları İBH’da en sık görülen EIM’lardır ve hastaların yaklaşık % 6-46’sında görülür (45-47). AS’te erkek baskınlığı olmasına karşın, İBH ilişkili spondiloartropatiler (SpA) kadın ve erkeklerde eşit olarak görülmektedir. Semptomlar artraljiden ağrılı eklem şişliği olan akut artrite kadar değişir (48-51).

1.Periferal Artrit

Epidemiyoloji: Periferik artritın tüm formlarının yaygınlığı ÜK’de %5-10 ve CH’da %10-20 arasında bildirilmiştir (52). Axial tutulum olmaksızın periferik artrit poliartiküler ve pauciartiküler olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Romatoid faktör (RF), antinükleer antikor (ANA) ve LE faktör (lupus eritematozus) negatiftir.

Tip1 (pauciartiküler) artrit altta yatan bağırsak hastalığının aktivitesiyle, HLA-DRB1 0103, HLA B27 ve HLA B35 ile ilişkilidir. EN ve üveitle birlikteliği sıktır ve %25-40 tekrarlar. Tip2 (poliartiküler) artrit, hastalık aktivitesinden bağımsızdır, HLA B44 ile ilişkilidir (49). Birkaç ay sürebilir ve üveitle birlikte görülebilir (Tablo.8).

İBH’da periferik artrit etyolojisi, bağırsak lümenindeki bakteri içeriği ve genetik yatkınlığın kombinasyonuna bağlı olabilir. Kolonik tutulumlu İBH’da periferik artrit gelişimine eğilim artmıştır ve yeni eklem komplikasyonlarının görülme sıklığı ileoçekal rezeksiyondan sonra anlamlı oranda düşer. Bu nedenle eklem inflamasyonunun patogenezinde ileoçekal valv proksimalinde bakteriyel aşırı çoğalmanın önemli rol oynadığı düşünülmektedir (48).

Altta yatan bağırsak hastalığını aktive edebileceği için NSAİİ ve COX-2 (siklooksijenaz) selektif inhibitörlerinden kaçınılmalıdır. Şiddetli vakalarda, semptomlarda hafifleme, intraartiküler steroid enjeksiyonu ile başarılabilir. Tip 2 İBH artriti genellikle uzun süreli tedavi gerektirir.

Tablo 8. İBH ve periferik artrit

	Tip1	Tip 2
Prevalans (ÜK)	35%	24%
Prevalans (CH)	29%	20%
No. Eklem tutulumu	<5	≥5
Etkilenen eklem	Başlıca büyük eklemler	Başlıca küçük eklemler
Atak süresi	<10 hft (ortalama 5)	Ay-yıl (median 3 yıl)
Bağırsak hastalığı aktivitesi ile ilişkili diğer extraintestinal manifestasyonlar	Paralel	Bağımsız
	Eritema nodosum ve üveit	Sadece üveit
HLA B27	B27, B35, DRB1 103	B4

2.Aksiyel Artropatiler

Aksiyel artropatiler İBH'nın hastalık aktivitesiyle ilişkili değildir ve CH'da %5-22, ÜK'de %2-6 oranında görülür. Prevalans sakroileit için %10-20, AS için %7-12'dir (49). Erkekler ve kadınlar eşit oranda etkilenir (47-52). Hem ilerleyici AS hem de sakroileit (bazen asemptomatik) ortaya çıkabilir.

2.1.Ankilozan Spondilit (AS)

AS etyolojisi bilinmeyen, spinal eklemlerde ve komşu yapılarda belirgin inflamasyon ile karakterize, omurganın ilerleyici ve asendan kemik füzyonuna yol açan inflamatuvar bir hastalıktır. Periferik eklem tutulumu daha az olmasına karşın kalça ve omuz eklemleri olguların 1/3'ünde tutulur.

Epidemiyoloji: İBH'da eş zamanlı AS sıklığı %7-12 ve genel populasyonda %2-6 oranında görülmektedir (48-51). Buna karşın HLA B27 birlikteliği idiyopatik AS'den daha zayıftır. İBH olan hastalarda HLA B27 pozitifliği %25-75 olmasına karşın idiyopatik AS'de %94 oranında pozitifdir (51, 52). AS'in patogenezinde bağırsak inflamasyonu önemli rol oynar. İlginç olarak idiyopatik spondiloartropatili hastaların yapılan ileokolonoskopisinde üçte ikisinden fazlasında ileal inflamasyon olduğu tespit edilmiştir (48). Bu durum AS'in ÜK'den ziyade CH ile ilişkili olduğu düşündürmekte ve yapılan serolojik çalışmalarda p-ANCA'nın negatif olması bu durumu destekler gözükmemektedir (51). AS hastalarının yaklaşık %30'u periferik artrit ve %25-30'u üveitle ilişkilidir (53-55).

Tanı: AS'in semptomları ilk olarak geç adölesan veya erken erişkin dönemde başlar. Anahtar semptom olan inflamatuvar bel ağrısı genellikle sakroiliak eklem tutulumu ile ilişkilidir. Klasik olarak lomber ya da dorsolomber bileşkede oluşur. Yavaş başlangıçlı olup birkaç ay sonra devamlı hale gelir. İnaktivite ile kötüleşen, uykudan uyandıran gece ağrısı ve sabah tutukluğu vardır. Tanı Modifiye New York kriterlerine göre konur (Tablo.9).

Tablo 9. Modifiye New York Sınıflandırma Kriterleri

Klinik kriterler

- En az 3 aydır devam eden inflamatuvar tipte bel ağrısı ve tutukluk
- Lomber vertebranın sagittal ve frontal düzlemde hareket kısıtlılığı
- Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cinse göre azalma

Radyolojik kriterler

- Bilateral evre 2-4 sakroileit
- Tek taraflı evre 3-4 sakroileit

Tanı

1. Bir radyolojik kriter ile birlikte bir veya daha fazla klinik kriter: KESİN AS
2. Radyolojik kriter olmaksızın 3 klinik kriter : ŞÜPHELİ AS
3. Sadece radyolojik kriterler : ŞÜPHELİ AS

Ankilozan spondilitin klinik tanısı sakroileitin radyolojik belirtileri ile konur. Anterio-posterior pelvis grafisi genellikle yeterlidir. Sakroiliak eklemde direkt grafilerinde tek taraflı veya iki taraflı skleroz ve/veya erozyon (%7-20) görülmesiyle konur (47) (Tablo 10). Direkt grafilerin sakroiliak eklemlerin inflamatuvar görünümünü gösterebileceği düşünülse de, X-rayde görülen belirtiler destrüktif nedenler (inflamatuvar olaya sekonder) sonucu oluşmaktadır. MRG ise sakroiliak eklem tutulumunun hem destrüktif ve hem de inflamatuvar görünümünü belirlemektedir. Sakroileitin radyografik olarak ortaya çıkması için 7-11 yıl gerekebilir. Bu nedenle erken AS tanısında erken dönemdeki inflamasyonu gösteren MRG kullanılması önerilmektedir (55).

Tablo 10. Sakroiliak eklem durumunun New York derecelendirme sistemi

- Grade I: Şüpheli değişiklikler
- Grade II: Eklem genişliğinde değişiklik olmadan erozyon ve skleroz belirtileri
- Grade III: Erozyon, skleroz ve az oranda ankiloz
- Grade IV: Tam ankiloz

Tedavi: Kesin tedavisi yoktur. Bundan dolayı fizyoterapi omurganın hareketliliğini sürdürmede özellikle önemlidir. İBH ve AS'li hastalarda ilk sıra immünsupressif tedavi MTX'dir. Anti TNF stratejiler şiddetli vakalara uygulanabilir (54). Aktif

bağırsak hastalığı ve spondiloartropatisi olup da infliximab ile düzelen olgular bildirilmiştir (54). Aynı endikasyonda etanercept de kullanılabilir.

2.2.İzole Sakroileit

İBH olan hastalarda izole sakroileit ortaya çıkabilirse de olguların çoğu asemptomatiktir ve hastalık ilerleyici değildir. Radyolojik metodlar kullanıldığında sıklığı kullanılan yöntem ve altta yatan hastalığa (ÜK veya CH) bağlı olmak üzere oldukça değişkenlik gösterir (örn. direkt grafilerde %18, BT'de %32, radyoizotop sintigrafiyle ÜK'de %32 ve CH'da %52) (49). İzole sakroileit HLA B27 ile ilişkili değildir. Asemptomatik, HLA B27 negatif ve normal omurga hareketliliği olan hastalarda tedaviye gerek yoktur.

3.Osteoporoz

Dünya Sağlık Örgütünce (WHO) osteoporoz (OP), kemik yoğunluğu ve kemik dokusunun mikro yapısında bozulma sonucu kemik kırılabilirliğine yatkınlık ve kırık riskinde artış ile karakterize sessiz, epidemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

Kemiğin yoğunluğu kemiğin fizyolojik ve patofizyolojik durumunun önemli bir göstergesidir. Bu nedenle WHO, OP tanımını radyasyon kaynağı olarak röntgen tüpünün kullanıldığı, ışının dual fotonlu olduğu, küçük çaplı ancak daha yüksek doğrulukta kısa çekim sürelerine olanak tanıyan ve tutarlı bir yöntem olan DEXA yöntemi kullanılarak elde edilen kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümlerine ve kırık varlığına dayandırmaktadır. Buna göre genç erişkinde KMD'nin 1 SD'nin altında olmasını 'normal', -1 SD ile -2,5 SD arasında olmasını 'osteopeni', -2,5 SD'dan fazla olmasını 'osteoporoz', bir ya da daha fazla kırık olmasını 'yerleşmiş osteoporoz' olarak kabul etmektedir. OP yaşa, lokalizasyona, tutulan kemik dokuya, etyolojiye ya da yapım-yıkım hızına göre sınıflandırılabilir.

Primer Osteoporoz: Klinikte en sık 50-75 yaş arası kadınların neredeyse yarısında karşılaştığımız, trabeküler kaybın, vertebra ve distal radius kırıklarının ön planda görüldüğü, genelde parathormonun baskılandığı tip1, yani postmenopozal osteoporozdur.

Senil Osteoporoz: 70 yaşından sonra, kadın ve erkekteki sıklığı birbirine yakın, trabeküler ve kortikal kemik kaybının eşit, femur boynu ve pelvis kırıklarının daha sık olduğu, PTH ve ALP düzeylerinin hafif arttığı, serum D vitamini düzeylerinin azaldığı tip2 osteoporoz yani senil osteoporozdur.

Sekonder Osteoporoz: Metabolik ve romatizmal hastalıklar, kemik iliği hastalıkları ve çeşitli ilaçların kullanımı gibi bilinen bir sebebe bağlı olarak gelişir.

Epidemiyoloji: İBH olan hastalarda osteoporoz (OP) gelişme riski artmıştır. İBH olan tüm hastalarda OP sıklığı %2-30, osteopeni sıklığı %50 ve tüm hastalarda düşük kemik mineral dansitesi (KMD) %15 dir (58). Yaşlı hastalarda OP sıklığı daha da artmıştır. Genel popülasyonla karşılaştırıldığı zaman, fraktür riski %40 artmıştır (56-59). Vertebral fraktürler sıklıkla spontan veya minimal travmayla oluşur, %1-3 oranında görüldüğü bildirilmektedir (60). Değişik çalışmalarda İBH olan hastalarda kemik mineral dansitesinde sıklıkla azalma tespit edilmiştir ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında tüm vücut kemik mineral kaybı artmıştır (61).

İBH olan hastalarda osteoporoz patogenezinde çok sayıda faktör rol oynar. Bunlar arasında kümülatif steroid dozu, hipogonadizm, kalsiyum ve D Vitamin malabsorpsiyonu, düşük vücut kitle indeksi ve hastalık aktivitesi sayılabilir (62). Ayrıca, önceki fraktürler, pozitif aile hikayesi, eş zamanlı karaciğer-endokrin hastalıklar (hipertroidi, hiperparatiroidi), hareketsizlik, sigara ve alkol alımı diğer risk faktörlerini oluşturur (63,64). İBH olan hastalarda kemik kaybının multifaktöriyel patogenezinin olması, her bir faktörün değerlendirmesini zorlaştırmaktadır.

Tanı: Kemik yoğunluğu ölçümü için güncel, altın standart dual enerji X-ray absorpsiyometridir (DEXA) (60).

Tedavi: Kemik kaybının önlenmesine, kortikosteroide bağlı kemik kaybının önlenmesiyle başlanılmalıdır. Bu durum kortikosteroid dozunun en aza indirilmesi ve uygun olduğunda da budenosidle yer değiştirmesiyle olabilir (65,66). Kalsiyum ve D vitamini verilmesi kemik yoğunluğunu artırabilir (veya düzeltebilir). Nasal veya subkutan yapılan kalsitonin, bifosfonatlar kontrendike olduğu veya tolere

edilemediği zaman alternatif tedavi yaklaşımları olarak göz önüne alınabilirler. Bununla beraber glukokortikoid nedenli osteoporozda çok etkin bulunmamışlardır (67). Testesteron replasmanı hipogonadal erkeklerde, östrojen replasmanı postmenopozal kadınlarda göz önüne alınmalıdır (67).

4.Osteomalasi

Osteomalasi İBH'nın nadir bir komplikasyonudur. Büyük ihtimalle şiddetli CH olan ve çok sayıda intestinal rezeksiyonlar yapılan, uzamış ve şiddetli D vitamini eksikliği olan hastalarda ortaya çıkar. CH'da %1-5 oranında görülür (66-69).

Tanı: Osteoporoz ve osteomalasi düşük KMD ile sonuçlanmasına rağmen, artmış kemik alkalin fosfataz değerlerinden başka osteomalasi, osteoporozdan sadece kemik biyopsisi ile ayırt edilebilir.

5.İBH Olan Hastalarda Diğer Eklem Komplikasyonları:

Steril eklem inflamasyonunun, steroid tedavisinin neden olduğu osteonekrozdan (kemiğin avasküler nekrozu/AVN) ayırt edilmesi zorunluluğu her zaman göz önünde bulundurulmalıdır (70). Avasküler nekrozun CH'da prevalans %0,5'den azdır (71). Steroid tedavisi, süresi ve yüksek kümülatif dozla ilişkisi bazı çalışmalarda gösterilmişse de diğer çalışmalarda desteklenmemiştir (70).

İmmüsupressif tedavi alan hastalarda septik artrit riski artmıştır. CH'da fistülizasyon, ileosakral eklemde bakteriyel enfeksiyona neden olabilir. Nadiren psoas absesi septik kalça artritine neden olabilir (70).

B.Mukokütanöz Bulgular

İBH olan hastaların üçte birinde mukokütanöz bulgular görülür (71-73). Eritema nodosum, pyoderma gangrenosum ve oral ülserasyon İBH olan hastalarda en sık görülen kütanöz bulgulardır ve genellikle hastalık aktivitesiyle ilişkilidir. Fakat bazen hastalığın seyrinden bağımsız olabilir. Prevalansı %2-34 arasında değişir.

Tablo 11. İnflamatuvar bağırsak hastalığı mukokütanöz bulguları (74)

<p>Spesifik lezyonlar: Fistüller, fissürler, aftöz stomatit, mukozal nodularite, pyostomatit vejetans, metastatik Crohn hastalığı.</p> <p>Reaktif lezyonlar: Eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, aftöz stomatit, vesikülopüstüler erüpsiyonlar, nekrotizan vaskülit, kütanöz poliarteritis nodosa.</p> <p>Diğer: Akkiz epidermolizis bülloza, vitiligo, psoriasis, sekonder amiloidosis, bağırsak ilişkili dermatit-artrit sendromu.</p> <p>Malabsorbsiyona sekonder kütanöz manifestasyonlar: Akrodermatitis enteropatika (çinko), purpura (vitamin C ve K), pellagra (niasin), stomatit-glossit-angular çelitis (vitamin B6), spesifik olmayan egzema ve kuru cilt (essensial yağ asit), anormal saç ve tırnak (protein)</p> <p>Tedaviye sekonder kütanöz manifestasyonlar: İlaç erüpsiyonu, peristomal dermatit</p>
--

1. Spesifik Lezyonlar

Fissür ve fistüller, oral ülserler, aftöz stomatit ve metastatik Crohn hastalığı inflamatuvar barsak hastalığının spesifik kütanöz lezyonlarını oluştururlar.

1.1. Oral Crohn Hastalığı

Oral CH'nın oral kavitedeki iki klasik bulgusu; ülserasyon ve kaldırım taşı manzarasıdır. Bu ülserler sıklıkla küçük herpetiform, bazen lineer ve aftöz lezyonlardır. Oral CH terimi sıklıkla, fasiyal ve labial şişlikler, oral ülserasyon, oral mukozal hiperplazi ve bazı vakalarda 7. sinir felci şeklinde dört önemli klinik özellik olarak tanımlanır (75). Oral CH sıklıkla anal ve özofagial mukoza tutulumu ile birlikte. Orafasiyal hastalığın aktivitesi genel olarak intestinal hastalığın aktivitesinden bağımsızdır.

CH'da oral manifestasyonlar ağzın değişik lokalizasyonlarında yerleşir. Sıklıkla angüler çelitis ile birlikte. Anguler çelitis genellikle anal fissür ile analogdur. Angular cheilitis, CH olan vakalarda %8 oranında görülür ve sıklıkla demir eksikliğine işaret eder. İBH'da oral CH dışında diğer oral lezyonların görülme sıklıkları da artmıştır. Bunlar kandida, benign tümör lökoplaki, glossit, herpes ve liken planusdur.

Pyostomatit vegetans, mukozal eritem ve ödemle birlikte küçük sarı püstüllerle karakterize İBH'nın nadir görülen bir manifestasyonudur. Özellikle ÜK'le ilişkilidir. Tedavisinde sistemik kortikosteroidler kullanılır (76).

1.2.Oral Ülserler

Aftöz stomatit UK'li hastaların %5-10'u ve CH tanısı olan hastaların %20-30'unda görülür. Hastalık aktivitesiyle ilişkilidir. Oral ülserler İBH'da İntestinal semptomların başlangıcından önce görülebilir. Ayrıca aftöz stomatitin, MTX tedavisinin yan etkisi olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (51).

Tanı: Santral fibrinöz membran ve eritematöz halosu olan yuvarlak ülserlerdir. Behçet hastalığı, oral herpes simplex lezyonlarından ayrılmalıdır. Herpes simplex lezyonlarında vesiküllerin olması ayrımı kolaylaştırır.

Tedavi: Hastalık aktivitesiyle ilişkilidir ve İBH tedavisiyle sıklıkla iyileşir.

1.3.Fissür ve Fistüller

Fissür ve fistülleri perianal deri lezyonları olarak değerlendirmek gerekir. Perianal CH'nın ana komponentini oluştururlar. Perianal CH cilt pilisi, hemoroid, fissür ve anal ülser, rektovajinal fistül, perianal fistül, abse, striktür, kanser patolojilerinden oluşur. Cilt pilileri aktif CH'da belirgin olan, asemptomatik, ödemli ya da mor renkli sıklıkla 'fil kulağı' şeklinde tarif edilen, tromboze hemoroidler ile karışabilen cilt lezyonlarıdır. Bu cilt pililerinden biyopsi yapılırsa granülomatöz reaksiyon saptanabilir. Fissürler en sık görülen patolojilerdir. Derin, ağrısız ve bazen de atipik yerleşimlidir (75).

2.Reaktif Deri Lezyonları

2.1.Eritema Nodosum (EN)

Epidemiyoloji: İBH olan hastalarda en sık görülen cilt tutulumudur. CH olan hastaların %15'inde görülür ve kadınlarda sıktır (77). EN'un etyolojisi bilinmemektedir. Bununla beraber 6. kromozomdaki HLA bölgesiyle (HLA B27)

genetik bir ilişkisi vardır (75-80). EN genellikle hastalık aktivitesine paraleldir. Artrit ve üveit gibi diğer EİM'lerle birlikte görülebilir (82). Aktif bağırsak hastalığı olmayan durumlarda, EN olan hastalarda diğer nedenler de (sarkoidoz, Behçet Hastalığı, tüberküloz, poststreptokokkal enfeksiyonlar, hematolojik hastalıklar 'lenfoma', ilaçlar 'NSAİİ, oral kontraseptif, sülfonamid') göz önünde bulundurulmalıdır.

Tanı: Subkutan yağ dokusu etkilenir (septal pannikülit). Genellikle bacakta lokalize hassasiyete neden olan eritematöz nodüllerdir. EN normalde ülserasyon bırakmaksızın iyileşir. Klinik görünüm tipiktir ve nadiren biyopsi gerekir. Altta yatan bağırsak hastalığının tedavisi EN lezyonlarında düzelmeye sonuçlanmakla birlikte EN'un %25'i spontan olarak iyileşir.

2.2.Pyoderma Gangrenosum (PG)

Epidemiyoloji: PG, İBH olan hastalarda ortalama %0,5-2 (ÜK'de %1-10, CH'da %0,5-20) oranında görülmesine karşın, PG olan hastaların 1/3'ünde İBH vardır. Hastalık aktivitesinden bağımsız gelişebilir. Çoğunlukla alt ekstremitelere etkilenir. 25-54 yaş arasında pik yapar, kadınlar ve erkekler eşit oranda etkilenir (74-83). Hastaların %50-78'inde romatolojik, myeloproliferatif hastalıklar ve malignite ile birliktelik vardır.

Tanı: PG ülserleşmeye meyilli enfeksiyöz olmayan şiddetli nötrofilik dermatozdur. PG'da tek veya çok sayıda lezyonların olduğu santral nekrozu olan livid (mor) renkli püstül sonrasında ülserasyonun olduğu hassas eritematöz papüller görülür. Ülserin sınırları sıklıkla düzensizdir ve mor renkli yumuşak bir sınırla keskin olarak ayrılmış eritematoz zonla çevrelenmiştir. Sıklıkla iğne batması, minör travma veya biyopsi yeni PG lezyonlarına neden olabilir (paterji fenomeni). PG lezyonları alt ekstremiteleri tercih eder, fakat derinin herhangi bir bölgesinde de olabilir. PG'un tanısı klinik olarak konur. Fakat yine de enfeksiyon veya vaskülit dışlamak için ülser kenarından biyopsi yapılması kuraldır. Patognomonik, histolojik özellikleri yoktur, genellikle diffüz nötrofilik infiltrasyon ve dermolizis anlamlıdır.

Tedavi: İBH olan hastalarda PG en şiddetli seyreden cilt lezyonudur (74-78). Agressif seyirlidir ve erken tedavi edilmelidir. Lokal yara bakımı, nekrotik materyel ve kabuklu dokunun hafifçe debritlemesini içerir (sürekli ıslak salinli kompresyon, topikal enzimatik merhem, genel ülser tedavisine benzer hidrokolloid örtüler). Topikal takrolimus ayrıca yararlı olabilir (78). PG’da birinci sıra sistemik tedavi yüksek doz prednisolondur. Üç günden uzun intravenöz (IV) pulse steroid tedavisi çok etkilidir. Steroid bağımlı veya steroid refrakter (5 gün içinde düzelme olmayan) vakalarda immünsupressif tedaviye başlanmalıdır. Cerrahi müdahaleden kaçınılmalıdır, paterji fenomenine sebep olabilir, lezyon yayılabilir. Dirençli vakalarda infliximab 5 mg/kg dozda başarıyla kullanılmıştır (81). Hastalarda %35 oranında tekrarlar.

2.3.Kütanöz Vaskülit ve Poliarteritis Nodosa (PAN)

Deri ile sınırlı PAN veya lökositoklastik vaskülit şeklinde görülür. Deri ile sınırlı PAN sistemik vaskülitin viseral arter tutulumunun olmayışı ile ayrılır. Ancak yalnız deriye sınırlı kalmaz. Ateş, artralji, nöropati ve miyopati gibi deri dışı tutulumlar ve semptomlar gösterir. Sistemik PAN’daki erkek üstünlüğüne karşın, her iki cinsiyette eşit sıklıkla görülür. Öncelikle derialtında, ağrılı, 0,5-3 cm çaplı olabilen deri altı nodülleri ile karakterizedir. Basınç gören vücut bölgelerinde daha sık görülür. Bu lezyonlar klinik olarak eritema nodosum, metastatik Crohn hastalığı ya da pyoderma gangrenosum ile karışabilir. Sınırlı PAN daha çok CH’da olmak üzere, vena kava trombozları ve hepatit B virüs enfeksiyonları ile birlikte gözükabilir. Kutanöz PAN genellikle CH tanısından sonra saptanır, ancak tanıdan önce de oluşabilir (79).

Lökositoklastik vaskülit, sıklıkla palpable purpura, ülserasyon ve nadiren gangren ile birlikte görülür (79-80). Bacaklar ve anal bölge sıklıkla tutulur. Mikst kriyoglobulinemi ile birlikte olabilir.

3.Çeşitli Birliktelikler

Sweet sendromu, akut febril nötrofilik dermatoz olarak da adlandırılır. Primer olarak erişkinleri etkiler. Dört alt tipi mevcuttur. CH ve ÜK’in nadir bir manifestasyonudur. Majör tanı kriteri ani başlayan, ağrılı vezikül, püstül ve büllerin de olabildiği eritematöz plak ve nodüllerin bulunması, lökositoklastik vaskülit

olmadan dermiste yaygın nötrofil infiltrasyonudur. Sweet sendromu sistemik kortikosteroidlere iyi yanıt verir.(80)

Psöriasis, genetik geçişli olduğu kabul edilen, çeşitli klinik şekillerde kendini gösteren, kronik, tekrarlarla giden, inflamatuvar ve proliferatif bir deri hastalığıdır. Genel popülasyonda %1-2, ÜK ve CH'da sırasıyla %6 ve %11 oranında görülür (81-84). Ayrıca psöriatik artritli hastalarda HLA B27 insidansı artmıştır. Psörisiste epidermis ve dermiste aşırı miktarda aktive T hücresi ve makrofajlar mevcuttur. İmmün mekanizmayı düşündüren bu bulgular CH'nın IBD (inflammatory bowel disease) lokusundaki NOD2 geni, bakteri-T hücre aktivasyonu ilişkisi hipotezi ile uyumlu olabilir.

Akkiz epidermolizis büllöza, başlıca diz, dirsek, el ve ayaklarda meydana gelen kronik bül oluşumu ile karakterize bir tablodur. Özellikle CH ile birlikteliği mevcuttur. Dermoepidermal bileşkede antikor birikimi ve immün aktivasyonla ilişkilidir. CH'da genellikle barsak hastalığı başladıktan sonra görülür.

Sonuç olarak, inflamatuvar barsak hastalıkları seyri sırasında spesifik ve reaktif bir çok deri ve mukoza bozuklukları oluşabilir (86, 87).

C.Göz Bulguları

İBH olan hastalarda göz bulguları farklı yayınlarda %2-29 arasında rapor edilmiştir (88-90). Oftalmolojik komplikasyonlar primer, sekonder ve koinsidental olarak sınıflandırılır. Primer olanlar cerrahi rezeksiyon ve steroid kullanımıyla hafiflemeye eğilimlidir. Sekonder olanlar primer komplikasyonların sonucudur (glukokortikosteroid kullanımına bağlı katarakt, skleromalasi gibi). Koinsidental olanlar genel popülasyonda da sık görülen komplikasyonlardır (konjonktivit gibi). Göz komplikasyonları bağırsak tutulumunun yaygınlığından bağımsızdır. Sıklıkla hastalığın erken yıllarında görülmekle birlikte İBH tanısından önce de görülebilir. Göz komplikasyonları konjunktivitten, blefarit, iritis, episklerit, sklerit, üveit, myosit-proptosis, keratopati, katarakt, koroidit, optik nörit, iskemik optik nöropati, retinal damar hasarı- retinal vasküler hastalık (santral ven oklüzyonu veya vaskülit), maküler ödem, seröz retinal ayrılma gibi lezyonlara kadar değişiklikler gösterir.

Konjunktivit gibi hafif vakalara klinik olarak tanı konabilir. Fakat diğer vakalarda kesin ve doğru tanı için oftalmolojist tarafından yapılacak muayene önemlidir (91).

1.Üveit

Epidemiyoloji: Anterior üveit (iridosklit) İBH %17 varan sıklıklarda bildirilmiştir (91). Posterior kamaranın üveiti %1-10 arasında rapor edilmiştir (91). Üveit episkleritten daha sıktır ve HLA B27 ve B58 varlığında riski artmıştır (92). Posterior segment tutulmadıkça görme etkilenmez. Üveit sıklıkla bilateraldir, başlangıç ve kronikleşmesi sinsidir. Bağırsak hastalığı aktivitesiyle paralel olmayabilir.

Tanı: Anterior üveit ağrılı göz, fotofobi ve görme bulanıklığına neden olur. Yarıklı lamba (Slit lamp) muayenesi ile tanı konur.

Tedavi: Üvetin tedavisinde öncelikle GLK kullanılarak görme kaybı ve korneal perforasyon önlenir. Özellikle posterior kamara etkilendiğinde aşırı agressif tedaviler gerekli olabilir. İnfliximab ile İBH ilişkili üveitin başarıyla tedavi edildiği olgular bildirilmiştir (93).

2.Episklerit

Episklerit ÜK'de CH'dan daha seyrek görülür. Diffüz, nodüler, ünilateral ve bilateral olabilir.

Tanı: Silier damarların enfeksiyonu ve episkleral dokunun enflamasyonudur. İnflamasyon epizodları bağırsak hastalığı aktivitesiyle ilişkilidir. Akut olarak gelişen kızarıklık, yanma ve hassasiyetle hastalar başvurur

Tedavi: Altta yatan bağırsak hastalığının tedavisi ve lokal kortikosteroid uygulamasıyla olgular başarıyla tedavi edilebilir.

3.Sklerit

Tanı: Görme kaybı ve şiddetli göz ağrısı vardır. Episkleritten ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır. Sklerit gözün derin tabakalarını etkiler, retinal ayrılmaya neden olur ve eğer tedavi edilmezse kalıcı harabiyete neden olabilir.

Tedavi: Sistemik GLK ve/veya immünsupressif ilaçlarla tedavi edilir (93). Vitamin A malabsorbsiyonu nedeniyle gelişen gece körlüğü ve keratopati, İBH olan hastalardaki diğer oküler komplikasyonlardır. Katarakt gelişimi steroid tedavisinin yan etkisidir. Bu nedenle düzenli oftalmolojik muayene önerilmelidir.

D.Hepatobiliyer Bulgular

İBH'da hepatobiliyer bulgular; küçük safra yollarını içine alan safra yolları inflamasyonu, hepatit, siroz, safra yolları karsinomu, amiloidoz, yağlı karaciğer, hepatik abse, kolelitiazis şeklinde görülebilir (92,93-191) (Tablo.12).

Tablo 12. İBH ve hepatobiliyer manifestasyonlar (94)

	Ülseratif kolit	<u>Crohn hastalığı</u>
En sık ilişkili (> 5%)	Hepatik steatozis Primer sclerozan kolanjit (Küçük safra yolları/ Perikolanjit)	Hepatik steatozis Kolelitiazis Hepatik amiloidoz
Daha az ilişkili (< 5%)	Primer sklerozan kolanjit Safra kesesi karsinomu Kriptojenik siroz Kolelitiazis	Primer sklerozan kolanjit Otoimmün kronik aktif hepatit Kriptojenik siroz
Nadir ilişkili (< 1%)	Hepatik amiloidoz Hepatik granülom Pankreatit Herpes simpleks hepatiti	Hepatik granülom Karaciğer absesi Safra kesesi karsinomu

1.Primer sklerozan kolanjit (PSK)

Epidemiyoloji: PSK biliyer traktın inflamasyonu ve fibrozisiyle karakterize nedeni bilinmeyen immunoinflamatuvar kronik, yavaş seyirli kolestatik karaciğer hastalığıdır. Hepatik siroz ve nihayetinde karaciğer yetmezliğine ilerler ve kolanjiokarsinom riskinde artışla birlikte. PSK inflamatuvar bağırsak hastalığı ile birlikte olabilir ya da olmayabilir. Hastalık en sık 25-45 yaş arasında görülür ve erkek kadın oranı 2:1'dir. ÜK hastalarında CH'dan (sıklıkla kolonik tutulumlu) daha siktir. PSK'lı hastalar arasında ÜK %70-80 oranında görülürken, ÜK hastalarında PSK %2-7,5 oranında görülür (93-95, 96).

PSK ile İBH arasında tam anlaşılabilen güçlü bir ilişki vardır. Hastaların %70'i HLA A-1, DR6, DR3, B8 haplotipine sahiptir (97). Otoimmün hastalıklar, İBH ve PSK arasında var olduğu düşünülen immünopatojenik mekanizma konakçı hücrel ve humoral anormallikleri ile açıklanabilir. En sık görülen serolojik anormallikler; IgM düzeylerinde artma (hastaların %50'sinde), ASMA ve ANA pozitifliği (%75 oranında). PANCA, ÜK tanısı olsun ya da olmasın %80 oranında pozitiftir (98). Anti kardiyolipin antikolar hastaların 2/3'ünde pozitiftir, bu durum hastalığın histolojik evresi ve şiddetiyle ilişkilidir (99). Eş zamanlı İBH, PSK'in progresyonunu etkilemekle birlikte, komplikasyonları (osteoporoz, osteomalasi, vit A, D, E, K eksikliği) ve kolorektal kanser (KRK), hepatobiliyer kanser (kolanjiyosellüler karsinom) gelişme riski nedeniyle özel dikkat ve yakın takip gereklidir. Yapılan bir çalışmada özellikle kolanjiokarsinom gelişme riski %14 olarak rapor edilmiştir (100).

Semptom ve Bulgular: Tanı anında olguların çoğu asemptomatiktir. Hastalar aralıklı sarılık, halsizlik, kilo kaybı, sağ üst kadranda ağrısı ile başvurur. Tanıdan yüksek ALP, bazende yüksek ALT değeri ile şüphelenilir. PSK, safra kanallarının konsantrik fibrozisi, portal traktta kronik inflamatuvar infiltratlar ve interface hepatitle sonuçlanır.

Tanı: Tanı için endoskopik retrograd kolanjiyografi (ERCP) (sensitivitesi %100'e yakın) altın standarttır. Karaciğer fonksiyon testleri bozuk, asemptomatik, medikal veya endoskopik tedavi planlanmayan olgularda ERCP endike olmadığından, manyetik rezonans kolanjiyografi (MRCP) tanıda yardımcıdır. İntrahepatik ve ekstrahepatik kanallarda daralma, düzensizlik, boncuk görünümü vardır. Tanı şüpheli ise karaciğer biyopsisi yapılır. Karaciğer biyopsisi sıklıkla PSK ile uyumlu bulgular göstermekle birlikte nadiren tanısaldır. Biyopsi hastalığın evrelendirilmesi ve prognozunun belirlenmesinde yardımcıdır (101).

Tedavi: PSK'nın medikal, endoskopik veya cerrahi (karaciğer transplantasyonu dışında) tedavisi bulunmamaktadır. Tedavi palyatiftir. Transplantasyon sonrası beş yıllık sağ kalım süresi %85-90 arasındadır. Transplantasyon sonrası tekrar PSK gelişme sıklığı ve zamanı tartışmalıdır, ancak olguların ortalama %10-20'sinde PSK

gelişmektedir (101). Ursodeoksikolik asit (UDKA) ile KCFT'lerinde düzelmeye gösterilmiştir. Ayrıca UDKA tedavisi ile KRK ve kolanjiokarsinom gelişme riskinin azaldığı iddia edilmektedir (101). PSK ayrıca kolanjiokarsinom gelişiminde premalin durum gibi görünmektedir. PSK yavaş seyirlidir ve komplikasyon olarak gelişen kronik karaciğer yetmezliği, portal hipertansiyon, ÜK'in seyirinden bağımsız olarak gelişebilmektedir.

2.Kolelitiazis

Epidemiyoloji: Kolelitiazis gelişiminin çok sayıda nedeni vardır. Bu nedenler değiştirilemez olan ilerlemiş yaş, kadın cinsiyet, genetik/etnisite, obezite, hızlı kilo kaybı, bazı hastalıklar (tip 2 diyabetes mellitus, metabolik sendrom, siroz) ilaç kullanımı, diyet ve aktivite olarak sayılabilir (102-104).

Avrupa ve Kuzey Amerika merkezli çalışmalarda genel popülasyonda kolesterol taşları siktir ve kadın cinsiyet, obezite ve ilerlemiş yaş baskındır. Asyalılarda ise pigment taşları daha siktir ve kadın-erkek cinsiyet arasında fark yoktur (104). Genel popülasyonda kolelitiazis prevalansı %10'dur. CH'da prevalansı %13-34 arasında değişmekle birlikte, ÜK'de safra kesesi taşı gelişim riski genel popülasyondan çok farklı değildir. Bununla birlikte az sayıda çalışmada ÜK'li hastalarda kolelitiazis gelişim riskinde artış rapor edilmiştir (103). Kolelitiazis prevalansındaki bu değişiklikler hasta popülasyonuna ve çalışma şekline bağlı olabilir. Safra kesesi taşı gelişiminde hastalığın tutulum yeri, hastalık süresi, bağırsak rezeksiyonu, rezeksiyon uzunluğu, klinikte gözlem sayısı, klinikte gözlem süresi, hastaneye yatış sıklığı, TPN tedavisi gibi çok sayıda faktör önemli rol oynayabilir (104). Bağırsak rezeksiyon sayısı, rezeksiyon uzunluğu, post operatif safra kesesi motilitesinde yavaşlama İBH'da kolelitiazis gelişimini arttırdığı ifade edilen ve halen tartışmalı olan konuları oluşturmaktadır (104).

Tanı: Yemeklerden sonra bulantı, bazen kusmayla birlikte olan sağ üst kadranda ağrısı vardır. Alkalen fosfataz (ALP) değerlerinde yükselme sık bir bulgudur.

Tedavi: Tedavisi kolesistektomidir.

3.Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı

Epidemiyoloji: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı/ADYKH (non alcoholic fatty liver disease ‘NAFLD’) karaciğerin yağ infiltrasyonunun karaciğer ağırlığının %5-10’unu aşması veya ışık mikroskopunda yağ damlacıkları içeren hepatositlerin %5 den daha fazla olarak görülmesi olarak tanımlanmıştır. Patolojik özellikleri alkolik karaciğer hasarına benzer olsa da, bu bulgulara alkol kullanmadıklarını ifade eden bireylerde rastlanmaktadır. ADYKH alkol almayan bireylerde alkol alan bireylere benzer şekilde basit karaciğer yağlanması (karaciğer hasarı olmaksızın yağlanma), non alkolik steatohepatit (karaciğerin yağlanması ile birlikte inflamasyon), fibrozis, siroza kadar değişen klinik özellikler gösteren bir hastalık grubudur. (Tablo 13)

Mevcut en iyi tahminler genel popülasyonda yaklaşık olarak ADYKH sıklığını %20, NASH sıklığını ise %2-3 olarak vermektedir. ADYKH, özellikle daha agresif seyirli formu olan NASH, son dönem karaciğer hastalığı, siroz ve hepatosellüler karsinomun (HCC) kabul edilmiş bir nedenidir. NASH %3-15 oranında siroza ilerleyebilir ve HCC gelişimi için yıllık kümülatif insidans %2,6 bildirilmiştir (105).

Tablo 13. Matteoni Sınıflaması (106)

Class 1: Basit karaciğer yağlanması inflamasyon veya fibrozis olmaksızın (hepatosteatoz)
Class 2: Karaciğer yağlanması lobuler inflamasyon var fibrozis yok
Class 3: Yağ birikimi- hepatositlerde balon dejenerasyonu
Class 4: Yağ birikimi ve alkolik hepatit benzeri lezyonlar-sinüzoidal fibroz ve polimorfonükleer hücre infiltrasyonu veya Mallory hyalinizasyonu

Macaristan’da Lakatos ve arkadaşları yaptıkları çalışmada NASH sıklığını ÜK için %9.4, CH için %19.3 olarak bulmuşlardır (107). Başka bir çalışmada NASH sıklığı sırasıyla ÜK ve CH’da sırasıyla %35.5 ve %39,5 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada hepatosteatozun derecesi, hastalığın yeri, süresi ve hastalık aktivitesi veya tedavi tipi ile ilişkili bulunmamıştır (108). Riegler ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada CH olan hastalarda, NASH’i hastalığın süresi, steroid ve mesalamin tedavisi ile ilişkili değerlendirmişlerdir.

Hastaların çoğu asemptomatiktir. Sağ üst kadranda ağrısı, abdominal rahatsızlık hissi, sarılık, bulantı, kusma, hassas karaciğer ve halsizlik en yaygın yakınmalardır. Anormal karaciğer fonksiyon testleri ve hepatomegali sırasıyla %12 ve %75

oranında görülür. Ultrasonografi yapılırsa hepatomegali prevalansı %95'e yükselebilir. Alkole bağlı hasardan farklı olarak ADYKH olan hastaların %65-90'ında AST/ALT değeri <1' dir. AST/ALT değeri >1 olduğunda ileri düzeyde bir ADYKH olgusu düşünülmelidir. Alkolik hepatitte ise bu oran genellikle 2'den fazladır.

Tanı: Karaciğer fonksiyon testleri ve hastalığın birlikte bulunduğu durumların değerlendirilmesi yol göstericidir. Teşhiste ultrasonografi (USG) ve BT görüntülemeleri faydalıdır. Manyetik rezonans görüntüleme fokal yağlanmayı metastazlardan ayırmada faydalıdır. NASH tanısının konulabilmesi için tek yol karaciğer biyopsisidir. Hastalığın ağırlığı ve prognozu hakkında da bilgi verir. Klinik ve laboratuvar olarak şu kriterlere uyan hastalara biyopsi yapılmasının uygun olduğu düşünülmektedir:

- 1.Kronik karaciğer hastalığının periferal bulgularının bulunması
- 2.Splenomegali
- 3.Sitopeni
- 4.Anormal demir testleri
- 5.Kırkbeş yaşından büyük bir hastada DM ve/veya obezitenin bulunması.

Bu özelliklere sahip olmayan obez hastalarda 6-12 ay beklenmeli ve 5-7 kg zayıflamaları teşvik edilmelidir. Eğer kilo verme sonucunda KCFT normale dönerse biyopsi yapılmamalıdır.

Tedavi: Her hastada diyet ve egzersiz ile başlanmalıdır. İlaç tedavisi ise sadece altta yatan hastalığın gereklerine göre yapılmalıdır.

4.Pankreatik Bulgular

İBH'da akut ve kronik pankreatit riski artmıştır ve vaka serileri olarak rapor edilmiştir. CH olan hastalarda pankreatit etyolojisinde safra taşları (%21), alkol alımı (%15), purin analogları kullanımı (%13), duodenal tutulum (%12), ERCP sonrası (%10), postoperatif komplikasyon (%12), ilaçlar (%4) ve idiyopatik (%8) olarak rapor edilmiştir (112-116).

İBH' da İlaç İlişkili Akut Pankreatit Sıklığı

İlaç ilişkili akut pankreatit insidansı %0,1-2'dir. İBH'da AP başlıca immünsupresifler (azathiopurine -AZA, 6-merkaptopurin/MP) ve mesalaminle (116) tanımlanmış olmakla birlikte kortikosteroidler (117) ve metranidazol de suçlanmıştır (118). Yeni yapılan bir çalışmada AZA / MP ile tedavi edilen hastalarda AP insidansı %3,1'dir. İlaç bağımlı pankreatit tipik olarak tedaviye başladıktan sonra birinci hafta içinde gelişir (118), hafif seyirlidir ve ilaç kesildikten sonra kısa sürede düzelir.

Anormal Biyokimyasal Bulgular

Asemptomatik İBH olan hastaların %11'inde artmış amilaz ve lipaz değerleri olabilir. AP hikayesi olan hastalarda anlamlı yüksektir. Amilaz ve lipaz %12, pankreatit ilişkili peptit %18, pankreatik otoantikolar %20, CRP %45 oranında yüksek saptanır. Bokemeyer ve ark. İBH tanılı pankreatit semptomları olmayan hastaların %14'ünde amilaz ve lipaz değerlerini yüksek bulmuşlardır. Heikus ve arkadaşları, 237 İBH tanılı hastanın %11'inde hiperamilazemi, %7'sinde hiperlipazemi olduğunu rapor etmişlerdir.

Yüksek serum amilaz ve pankreatik izoamilaz değerleri, yüksek histolojik aktivite ve kolonik tutulumun yaygınlığıyla ilişkilidir ve klinik olarak anlamlı kabul edilir. Yapılan tüm çalışmalarda AP, ülseratif kolitten ziyade Crohn hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (119). İBH tanılı hastalarda idiyopatik pankreatit beklenenden yüksek olması nedeniyle İBH'nın EİM'u olarak kabul edilmektedir (120). CH olan hastalarda şiddetli AP gelişmesi halinde ve 18 aydan sonra tekrar eden AP vakalarında biyolojik ajanların (infiximab) kullanımına ilişkin yayınlar bulunmaktadır (120, 121).

Kronik Pankreatit

Mevcut literatürü gözden geçiren Barthet ve arkadaşları ÜK ile ilişkili 6 vaka, CH ile ilişkili 14 vakanın kronik pankreatit tanısı aldığını, ÜK ve CH ilişkili pankreatit patogenezinin birbirinden farklı olabileceğini rapor etmişlerdir (121). Özellikle uzun süreli sublinik kronik pankreatitin İBH olan hastalarda pankreatik yetmezlik (\leq %50) gelişmesine neden olduğu konusunda yayınlar da bulunmaktadır (122,123)

E.Hematolojik bulgular

1.Anemi

Anemi, inflamatuvar barsak hastalıklarının sık rastlanan bir ekstraintestinal komplikasyondur. 2004 yılında Wilson ve ark. tarafından yapılan çoğunluğu CH' dan oluşan gözlem çalışmasında İBH olan hastalarda anemi prevalansı %9-74 olarak rapor edilmiştir. İBH olan hastaların çoğunda malabsorbsiyon, diyetle kısıtlamalar veya intestinal kanama nedeniyle anemi gelişmektedir. En sık demir eksikliği anemisi görülür (Tablo.14). İnflamatuvar barsak hastalığında anemi, hastaların genel durumunu ve hayat kalitesini kötüleştirmekte, hastaneye yatış oranını arttırmaktadır.

Tablo 14. İBH'da anemi nedenleri (124)

En sık	Demir eksikliği anemisi Kronik hastalık anemisi
Nadir	Vitamin B12 eksikliği Folat eksikliği İlaç ilişkili (sulfasalazin, thiopurinler)
Çok nadir	Hemoliz Myelodisplastik sendrom Aplastik anemi (sıklıkla ilaç ilişkili) Hemoglobinopatiler veya eritropoez bozuklukları

Hemoglobin (Hb) değerleri yaş, cinsiyet, rakım, gebelik, sigara içme ve etnisite ile değişebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre anemi Hb değerinin kadınlar için 12 gr/dl, erkekler için 13 gr/dl altında olmasıdır. Ayrıca Hb değerinin 9.5 gr/dl üzerinde olması hafif şiddette, 9.5 gr/dl altında ve 8.0 gr/dl üzerinde olması orta şiddette, 8.0 gr/dl altında olması ise şiddetli anemi olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 15. WHO'ya göre anemi sınıflaması (125)

Demir eksikliği anemisi (DEA)	Hb < 12 gr/dl (K) veya Hb < 13 gr/dl (E), Ferritin < 10 ng/dl (K) veya < 15 ng/dl (E) Veya Ferritin < 30 ng/dl, - TS < %16,
Kronik Hastalık Anemisi (KHA)	Hb < 12 gr/dl (K) veya Hb < 13 gr/dl (E), Ve Ferritin normal veya >100 ng/dl ve TS < % 16 şeklinde tanımlanmıştır.
DEA+ KHA	Ferritin 30 ng/dl ve 100 ng/dl arasında TS<%16

1.1.Demir Eksikliği Anemisi

İnflamatuvar barsak hastalığında demir eksikliği anemisi, kronik intestinal kan kaybına bağlıdır. Kronik intestinal kanamaya cevap olarak barsaktan demir absorpsiyonu arttırılsa da günlük kaybedilen demir miktarı, emilen demir miktarından fazla olur ve negatif demir dengesi oluşur.

İBH'da genel olarak demir emilimi normaldir, sadece duodenum ve üst jejunum tutulumu olan Crohn hastalarında demir emilimi azalır. Serum ferritin düzeyinde azalma (<12 ng/ml) demir eksikliği açısından anlamlıdır ve kesin demir eksikliği anemisi tanısı koydurmalıdır. Ancak inflamasyon varlığında ferritin akut faz reaktanı gibi davranarak yükselir. İBH'da anemi varlığında aktif inflamasyon sırasında ferritin yanlış yüksek bulunabilir. DEA'de serum demir düzeyi düşük (<30 µg/dl), total demir bağlama kapasitesi yüksektir (TDBK 350-500 µg/dl). Transferin saturasyonu (serum demiri/serum demir bağlama kapasitesi x100) azalmıştır (<%10).

1.2.Kronik Hastalık Anemisi

İBH'da anemi nedenlerinden ikinci sırada kronik hastalık anemisi yer alır. Kronik hastalık anemisinde asıl durum, demirin retiküloendotelyal sistemde tutulması, biriktirilmesi ve eritroid öncüllere sunulmamasıdır. Anemi derinliği, barsak inflamasyon durumu ve hastalık aktivitesi ile paralellik gösterir (127-129).

Kronik hastalık anemisi hastalığın ilk 1-2. ayında yerleşir. Anemi genellikle orta ya da hafif derecedir. Serum demir düzeyi düşük, TDBK normal veya azalmıştır. Transferrin saturasyonu genelde azalmıştır ama demir eksikliği anemisi düzeyinde değildir. Serum ferritin düzeyi kronik inflamasyona bağlı artmıştır.

Eritropoetin tedavisi: İBH'da görülen kronik hastalık anemisi tedavisinde kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmıştır. Demir tedavisine dirençli anemide de yararlı olduğu gösterilmiştir (126).

1.3.Vitamin B12 ve Folat Eksikliği

İBH'da vitamin B12 (kobalamin) eksikliği özellikle CH'da kronik ileal inflamasyon veya ileum rezeksiyonu nedeniyle olur. Klinik belirtiler başlıca hematopoetik sistem,

gastrointestinal sistem ve sinir sisteminin etkilenmesine bağlı bulgular şeklinde karşımıza çıkar. Anemi yavaş geliştiğinden, hasta belirtileri tolere edebilir. Nörolojik belirtiler hastaların ortalama %10'unda ve spinal kordun subakut dejenerasyonu sonucu gelişir. Kobalamin düzeyi genellikle 200-250 ng/L'nin altındadır. Bazen klinik olarak belirgin eksikliği olan hastaların kobalamin seviyesi düşük olmayabilir, bu hastalarda kobalamin tedavisi verilmelidir. Kobalamin seviyesi folat eksikliğinde de düşer (%10 vakada), folat tedavisinden sonra düzelir. Bu hastalar kombine eksiklikten ayırt edilmelidir. Folat eksikliğinde serum folat düzeyi 2.5 µg/L'nin altındadır (Tablo.16).

Folat eksikliği, yetersiz alım, yetersiz emilim veya her ikisinin birlikteliği nedeniyle olur. İBH'da özellikle CH'da üst gastrointestinal sistem tutulumu durumunda emiliminde azalma gelişir (132). Ayrıca tedavide kullanılan sülfosalazin ve metotreksat da folat eksikliğine neden olur. Klinik belirtilerden genel anemide görölene, gastrointestinal sisteme ait belirtiler ise vitamin B12 eksikliğine, ancak burada daha belirgindir. Sinir sistemine ait belirti ise görölmez.

Vitamin B12 ve folat değerleri çoğu zaman normal değerlerde olmasına rağmen, açıklanamayan makrositoz veya anemi varlığında özellikle ileal rezeksiyonlu hastalarda serum homosistein ve metil malonik asit değerleri ölçülmelidir.

Tablo 16. Vitamin B12 ve folat eksikliğinin tanımlanması için önerilen değerler (131)

< 10 nmol/L (4 ng/mL) serum folat ve < 340 nmol/L (151 ng/mL) RBC folat < 150 pmol/L (203 pg/mL) plasma vitamin B12 .
--

1.4.Hemolitik Anemi

Hemolitik anemi periferik kandaki eritrositlerin yaşam sürelerinin kısalması sonucu oluşur. Hemoliz iki grupta incelenir: (a) eritrosite bağlı nedenler (b) eritrosit dışı nedenler.

İBH'da otoimmün veya 5-ASA tedavisine bağlı hemolitik anemi gelişir. Klinik belirtiler hemoglobinde hızlı azalma sonucu hastanın anemiyi tolere edememesine bağlıdır. Sarılık ve ciddi vakalarda ateş, karın ağrısı, sırt ağrısı veya siyah-kırmızı idrar görölür. İlaça bağlı ise (5-ASA) derhal ilaç kesilir. Destek tedavisi verilir.

Otoimmün hemolitik anemi tedavisinde yüksek doz kortikosteroid (60 mg/gün) verilir ve hemoliz düzelene kadar aylarca devam edilebilir.

Hastaların az bir kısmı bu tedaviye yanıt vermez. Bu vakalarda immünsüpresif tedavi (6-merkaptopürin, azathiopürin veya siklofosfamid) verilir. Bazen splenektomi gerekebilir. Çok nadir olarak da plazmaferez gerektirecek düzeyde akut ciddi hemoliz görülebilir (133,134).

1.5.Kemik İliği Depresyonu

İBH'da, 5-ASA'ya bağlı aplastik anemi bildirilen birkaç vaka vardır. Mekanizma net olmasa da dozdan bağımsız alerjik bir reaksiyon olduğu düşünülmektedir.

Yüksek doz 6-merkaptopürin, azathiopürin veya metotreksatin toksik kemik iliği depresyonu yaptığı gösterilmiştir. Ama İBH'da kullanılan dozlar düşük olduğundan lökopeni, trombositopeni sıkça rastlansa da ilaca bağlı anemi oldukça nadirdir (128-135).

Hb, serum ferritin ve C-reaktif protein hastalık aktivasyonu ve remisyonu değerlendirmek için her 6-12 ayda bir ölçülmelidir (aktif hastalık varlığında 3 ayda bir). Vitamin B12 ve folik asit eksikliği gelişme riski olanlarda (yaygın ileal tutulumlu CH, ince bağırsak hastalığı, ileal rezeksiyon, ilaç ilişkili) en azından yıllık bakılmalıdır. Düşük MCV ve MCH değerleri DEA'ni göstermekle birlikte talassemi trait, beta talassemi tanısı dışlanmalıdır. Makrositik anemi vitamin eksikliğini göstermekle birlikte, tiopurin tedavisi, alkol ve hipotiroidizm dışlanmalıdır .

2.Tromboembolik Olaylar

İBH tanılı hastalarda, tromboembolik komplikasyonların gelişme riski artmıştır. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli sıklığı artmıştır ve en önemli ölüm nedenlerindedir. Venöz tromboemboli, arteriyel tromboemboliden daha sıktır. Geleneksel risk faktörleri olarak uzamış hareketsizlik, hiperhomosisteinemi, vitamin eksiklikleri, sigara, hastaneye yatış, sepsis, cerrahi veya invaziv uygulamalar sayılabilir. Bu risk faktörleri, hastalık aktivasyonu veya komplike İBH'da tromboembolik olayların artışına özellikle katkıda bulunurlar. Şiddetli hastalıkta akut faz proteini gibi davranan trombositozis ve pıhtılaşma faktörlerinin konsantrasyonunda artış prokoagülan duruma yol açar. Bundan dolayı

tromboembolik olayların geliştiği İBH'lı hastalarda en önemli neden hastalık aktivasyonudur.

Yapılan bir çalışmada IBH tanılı hastalar, RA tanılı hastalar ve çölyak tanısı almış hastalar yaş ve cinsiyetleri uygun kontrol grupları ile karşılaştırıldığında İBH tanısı alan hastalarda tromboembolik olay gelişme riski 3-6 kat artmış, diğer kronik hastalıklar da risk artışı görülmemiştir (136).

2.1.Hiperhomosisteinemi

Hiperhomosisteinemi, İBH tanısı almış hastalarda siktir ve tromboembolizm gelişme riskinde artışla ilişkilidir. Bununla birlikte İBH tanılı hastalarda, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında; hiperhomosisteinemiye yol açan metylenetetra-hydrofolate redüctase (MTHFR) geninde polimorfizm varlığı hala tartışmalıdır.

Vitamin B6, B12, folat eksikliği veya folat inhibisyonu yapan ilaç kullanımı (MTX, sulfasalazin) kazanılmış hiperhomosisteinemiye katkıda bulunabilir. Kortikosteroid tedavisi tromboz riskinde artışla hiperkoagulabiliteye neden olabilirse de bu durum tek başına bağımsız bir risk olarak kabul edilmemektedir.

Plazma homosistein düzeyinin 15 mikromol/litre'den yüksek olması ile konur. Vitaminler, özellikle folat, B6, B12 desteği, plazma homosistein düzeylerinin 10 mikromol/litre'den aşağı çekmede Amerikalı ve Avrupalı yazarlarca önerilmektedir.

F.Böbrek ve Üriner Sistem Buguları

Nefrolitiazis, obstrüktif üropati, üriner traktta fistülizasyon, perivesikal abse, sistit sık görülen bulgulardır ve %4-23 oranında bildirilmiştir (137, 138).

1.Glomerulonefrit

Literatürde, İBH ve glomerulonefrit birlikteliği olan en az 40 vaka sunumu yapılmıştır (25 ÜK, 13 CH, 2 indetermine kolit). Minimal değişiklik hastalığından, hızlı ilerleyen glomerülonefrite kadar değişen histolojik bulgular ve klinik seyir tanımlanmıştır (137-139, 140).

2.İnterstisyel Nefrit ve Tubuler Proteinüri

Tedavi yan etkisi ve EİM arasında ayırım yapmak zor olabilir. 5 ASA tedavisinin nefropati gelişimine neden olacağı ileri sürülmekle birlikte (özellikle interstisyel nefrit) (141-143), yakın geçmişte büyük bir epidemiyolojik çalışmada 5-ASA tedavisinden ziyade altta yatan bağırsak hastalığının şiddetinin renal bozulmaya katkıda bulunduğu gösterilmiştir (144). Bununla uyumlu olarak yapılan bir çalışmada İBH olan hastalarda sık görülen tubüler proteinüri, subklinik tubuler hasar ve/veya glomeruler hasar, hastalığın kendisine bağlı ekstraintestinal manifestasyon olarak değerlendirilmiştir (144).

3.Diğer Renal ve Üriner Komplikasyonlar

Renal taşlar ileal tutulumlu hastalarda %6-8, ileokolonik tutulumlu hastalarda %7-17 ve kolonik tutulumu olanlarda ise %3-5 oranında görülür (145). CH tanısı olan hastalarda ürik asit ve oksalat taşları sıktır. Serbest yağ asitlerine bağlanan kalsiyumun malabsorbsiyonuna bağlı olabilir. Serbest kalsiyumun kaybı oksalat absorbsiyonunda artışa, hiperoksalüri ve renal oksalat taşları oluşumuna yol açar. Ayrıca renal oksalüri kronik tubulointerstisyel nefrite neden olabilir (137). Düşük oksalatlı diyet ve kalsiyum verilmesi (1-2 gr/gün) oksalat taşlarını önleyici tedavidir. Ürik asit taşları oluşması için risk faktörleri volüm kaybı (diyare, ileostomi) ve kritik ağır hastalarda hiper metabolik durumdur. Üriner alkalinizasyon ve hidrasyon oluşan ürik asit taşlarının rekürrensini önler.

Kronik inflamasyona bağlı renal amiloidozis nadir bir komplikasyondur (146). Başlıca CH tanısı olan hastalarda görülür (%0,9), ÜK hastalarında ise nadirdir (%0,4-0) (135).

Sistemik AA amiloidozis (AA/amiloid associated) dolaşımdaki akut-faz-plazma proteinlerinin (serum amiloid associated/SAA) extrasellüler dokularda depolanması nedeniyle gelişir. Genellikle altta yatan bağırsak hastalığının başlangıcıyla amiloidozisin ortaya çıkması arasında ortalama en az 15 yıl vardır. Dokularda (rektum biyopsi, abdominal yağ aspirasyonu) amiloid depositlerinin (kongo red boyama ile) tespitiyle tanı konur. Amiloidozisin progresyonu inflamasyonun kontrol

altına alınmasıyla durdurulabilir. Ancak CH tanılı hastalarda renal yetmezliğe neden olan sekonder amiloidozis bu hasta grubunda en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Tedavide azotiopurin, kolşisin, dimetil sulfoksit verilmekle birlikte, son zamanlarda biyolojik ajan (anti TNF alfa- infliximab) ile tedavi de gündeme gelmektedir (147).

G.Akciğer Bulgular

İBH olan hastalarda obstrüktif ve interstisyel akciğer hastalıkları gibi küçük ve büyük hava yolu disfonksiyonunu da içine alan çeşitli akciğer bulguları rapor edilmiştir. Bronş hiperreaktivitesi, bronşit ve bronşiektazi, inflamatuvar trakeal stenozis, bronşiolitis obliterans organize pnömoniyi (BOOP) içeren çeşitli durumlar tanımlanmıştır (148). Respiratuar semptomlar genellikle İBH başlangıcını izler.

Parankimal akciğer hastalıkları, hastalık aktivitesinden bağımsız gelişir (149). İBH tanılı hastaların çoğunda respiratuar semptomlar kronik bronşit veya bronşiektazi ile birlikte (149). Göğüs (X-ray) direkt filmleri non-spesifiktir. Yüksek çözünürlüklü göğüs tomografileri (HRCT) ile bronş duvar kalınlaşması, dilate hava yolları, mukus tıkaçları nedeniyle oluşan bronş opasiteleri gösterilebilir.

İBH tanılı hastalarda en sık interstisyel akciğer hastalığı bronşiolitis obliterans organize pnömonidir (BOOP). Bilgisayarlı tomografi (BT) ile hava bronkogramı, plevral bazlı opasiteler sıklıkla görülürken, diffüz infiltratlar veya yama tarzı fokal opasiteler göğüs direkt filmleri ile görülür. CH'da tipik granulomatöz interstisyel akciğer hastalığı nadirdir. Nonkazeöz granulomların olduğu sarkoidozisi taklit edebilir ve CD4/CD8 oranları bronkoalveolar lavajda artmıştır (148).

İnterstisyel akciğer hastalığı ve diğer hava yolu inflamasyonundan ayrı olarak İBH'nın diğer pulmoner bulguları serozitlerdir. Serozitler eksuda tarzında plevral effüzyon, perikardit, plöroperikardittir (148-151). Pulmoner parankimal tutulum İBH'a bağlı olabilir. Ancak ilaç ile de ilişkili olabilir (meselazin, sulfasalazin, MTX). Salisilatların tüm çeşitleri, interstisyel akciğer hastalığının farklı tiplerine neden olabilir (BOOP ve granulomatöz akciğer hastalıkları gibi). 5-aminosalisilik asitin pulmoner toksisitesi sulfosalazinden daha seyrek, fakat pulmoner infiltratlar, bazen eozinofili veya BOOP da gelişebilir (148). Eozinofilik pulmoner infiltratlar sulfasalazin veya mesalamin kullanılmasıyla ya da kullanmaksızın gelişebilir. Kronik

eozinofilik pnömoni direk akciğer grafisinde tipik periferel infiltratlar olarak görülür ve laboratuvar olarak eozinofili olabilir ya da olmayabilir (148).

MTX kullanımı ciddi hipersensitivite pnömonisine veya pulmoner fibrozise neden olabilir. Direkt grafide diffüz alveoler veya interstiyel infiltratlar görülür. Özellikle immünsupressif kombinasyon tedavisi alıyorsa oportunistik enfeksiyonlar göz önüne alınmalıdır (148).

Asemptomatik hastalara tedavi verilip verilmemesi konusunda hala fikir birliği mevcut değildir. Pulmoner hastalığa bağlı artmış mortalite riski taşıyan İBH'lı hastalara dikkat edilmelidir. Pulmoner komplikasyonun tipine bağlı inhale veya sistemik kortikosteroid etkili olabilir (152).

H.Nörolojik Bulgular

Otoimmün nörolojik bozukluklar (özellikle multipl sklerozis-MS) ve İBH ilişkisi uzun süredir düşünülmektedir. Bundan başka İBH'da optik nörit, periferel nöropati ve (subklinik) sensorinöral işitme kaybı gibi nöropatiler sporadik olarak rapor edilmiştir (153-66).

Yakın geçmişte, α 4-integrine karşı antikor olan natalizumabla tedavi altında progressif lökoensefalopati gelişiminin olduğunu gösteren yayınlar korku yaratmış ve bu maddeyle devam eden çalışmalar hemen durdurulmuştur (154). Benzer gözlemler diğer anti-TNF ajanları (infiximab, etanercept ve adalimumab) ile de vardır (özellikle fırsatçı enfeksiyonlar) ve bu ajanlarla ilgili güvenlik uyarılarına yol açmıştır. Bugüne kadar hasta sayıları kesin sonuç için çok küçük olmasına rağmen bu ajanlar İBH'lı hastalarda demiyelinizan bozukluklar için risk artırıcı olabilir. Ayrıca sıklıkla fistülize CH'da kullanılan metranidazol uzun süreli tedaviye bağlı polinöropati yapabilir. Nutrisyonel eksiklik (vitamin B12), her zaman özellikle uzun süreli ve şiddetli hastalıkta göz önüne alınmalıdır.

I.Kardiyak Bulgular

Effüzyonlu, effüzyonsuz perikardit, myokardit veya perimyokardit tanımlanmış aktif İBH olan birkaç vaka yada küçük seriler yayınlanmıştır. Kanada bazlı ÜK ve CH olan hastalarla yapılan çalışmada, sağlıklı kontrollere göre perikardit gelişme riski artmış olarak bildirilmiştir (155) .

MATERYAL VE METOD

Çalışma prospektif olarak tasarlanmıştır. Çalışma protokolü Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yerel etik kuruluna sunulmuş ve onay alınmıştır. Çalışmaya alınmadan önce tüm hastalar bilgilendirilmiş ve onay formu imzalatılmıştır.

Çalışma grubu, Nisan 2009 ile Ekim 2010 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran inflamatuvar barsak hastalığı tanısı olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 18-70 yaş grubu hastalardan oluşmaktadır. İnflamatuvar barsak hastalığı tanısı endoskopi, histopatoloji ve radyolojik tetkikler kullanılarak konulmuştur. CH tanılı hastalarda klinik aktivite değerlendirilmesi Harvey-Bradshaw İndeksi (Tablo3) ile yapılırken, Ülseratif kolit tanılı hastalarda Seo aktivite indeksi (Tablo 5) kullanılmıştır. Hastaların hastalık tutulum yerleri eldeki endoskopik ve histopatolojik verilere göre belirlenmiştir.

Tüm hastaların laboratuvar tetkikleri (AKŞ, üre, kreatinin, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, albümin, PTZ, INR, homosistein, trigliserid, total kolesterol, LDL, HDL, hemoglobin, MCV, lökosit, trombosit, demir, total demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, ferritin, B12, folik asit, sedimantasyon, CRP) ve genetik olarak da HLA B27 çalışıldı.

Hb < 12 gr/dl (K) veya Hb < 13 gr/dl (E), ferritin < 10 ng/dl (K) veya < 15 ng/dl (E) veya ferritin < 30 ng/dl, TS < %16 olması demir eksikliği anemisi, Hb < 12 gr/dl (K) veya Hb < 13 gr/dl (E), veya ferritin normal veya >100 ng/dl ve TS < % 16 olması kronik hastalık anemisi, ferritin 30 ng/dl ve 100 ng/dl arasında TS < %16 olması DEA+ KHA (109) olarak kabul edildi. Plasma vitamin B12 < 191 pg/ml olması vitamin B12 vitamin eksikliği olarak kabul edildi (113).

Tüm hastaların batın ultrasonografisi yapıldı. Batın USG ile karaciğer boyutu, ekojenitesi (hepatosteatoz ve hepatosteatoz derecesi), karaciğer ve safra kesesinin fokal lezyonları, safra yolları değişiklikleri, böbrek ve üriner trakt patolojileri araştırıldı.

Tüm hastaların femur ve vertebra DEXA ölçümleri bir kez yapıldı. Genç erişkine göre; T skor değeri 1 standart sapmaya (SD) kadar olanlar normal (+1 ile -1 arasında), T skor değeri -1 SD den küçük ise osteopeni (-1 ile -2,5 arasında), T skor değeri -2,5 SD den küçük ise osteoporoz göstergesi olarak kabul edildi.

Tüm hastaların X-ray görüntülemeleri (iki yönlü lomber, suprapubik, sakroiliak grafi, PA akciğer) alındı.

Klinik ve radyolojik değerlendirme romatoloji uzmanı ile birlikte yapıldı. Sakroileit düşünülen hastalara (direkt grafi bulguları ve/veya tipik bel ağrısı tarifleyen hastalar için) kontrastlı yağ baskılı STIR-MR (short tau/T1 inversion recovery) çekildi.

Tüm hastalar göz doktoru tarafından göz muayenesinden geçirildi. Hastaların görme keskinliği, göz içi basınçlarına bakıldı. Biyomikroskopik muayeneleri ve fundoskopik incelemeleri yapıldı.

Fizik muayenesinde cilt lezyonları olan hastalar cildiye uzmanı tarafından tekrar değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 13.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler (cinsiyet, hastalık şiddeti gibi) sıklık olarak, sürekli ölçümlerse (yaş, VKİ, KMD gibi) ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortalama ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Tanımlayıcı istatistik olarak basit frekans analizi ve kategorik ölçümlerin karşılaştırılmasında Ki- Kare test istatistiği kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi <0.05 olarak alındı.

BULGULAR

92 ÜK (E:54, K:38), 64 CH (E:29, K:35) olmak üzere toplam 156 hasta çalışmaya katılmayı kabul etti. Ancak izlem süresince 15 CH (E:7, K:8) ve 30 ÜK (E:19, K:11) hastası çeşitli nedenlerden dolayı (takip vizitleri, konsültasyon ya da tetkiklerinin tamamını yaptıramadığı için...) çalışma dışı bırakıldı.

61 ÜK (E:35 %57.4, K:26 %42.6), 50 CH (E:22 %44.0, K:28 %56.0) olan hastayla çalışmaya devam edildi (p=0.161). Klinik veriler Tablo 1A ve Tablo 1B 'de özetlenmiştir.

İBH tanılı hastalarda ilk pik yaşı 22 iken, ikinci pik yaşı 60 olarak tespit edildi. 2009-2010 yıllarında çalışma süresince 21/111 (%18) hasta yeni İBH tanısı aldı. CH tanısı alan 13/21 (%26.0), ÜK tanısı alan 8/21 (%13.1) hasta vardı (p=0.160) ve bu hastalar en az 3-6 aylık takip sonrasında çalışmaya dahil edildi.

61 ÜK (E:35, K:26) hastasının tanı anında ortalama yaşı 39.8 (14-64 yaş), ortalama hastalık tanı süresi 5.04 yıldır (3 ay-26 yıl). 5 hasta proktit, 23 hasta sol kolon tutulumlu kolit, 33 hasta pankolit nedeniyle takip edilmekteydi.

50 CH tanılı hastanın (E:22, K:28) tanı anında ortalama yaşı 33.18 (18-60 yaş), ortalama hastalık tanı süresi 5.05 yıldır (3 ay-21 yıl). Vienna ve Montreal sınıflamasına göre 28(%56.0) hasta 40 yaş altı (A1), 22 (%44.0) hasta 40 yaş ve üzerindeydi (A2). CH tanısı olan 15 hasta ileal tutulumlu (L1), 6 hasta kolonik tutulumlu (L2) ve 29 hasta ileokolonik tutulumlu (L3) hastalığa sahipti. Bu hastalardan 33 hasta nonstriktüran-nonpenetran (B1), 4 hasta striktüran (B2), 13 hasta penetran-fistülizan (B3) hastalık nedeniyle takip edilmekteydi.

Tablo 17 A. İBH olan hastaların klinik verileri

	<u>Ülseratif kolit</u>	<u>Crohn hastalığı</u>
<u>Hastaların sayısı</u>	61	50
<u>Erkek/Kadın</u>	35(%57.4) / 26(%42.6)	22(%44.0) / 28(%56.0)
<u>Tanı anında ortalama yaş</u>	39.81 (14-64 yaş)	33.18 (18-60 yaş)
<u>Tutulum yeri</u>	Proktit:5 Sol kolon tutulumlu:23 Pankolit:33	L1:15 L2:6 L3:29
<u>CH'nin klinik formu</u>		B1:33 B2:4 B3:13

Crohn hastalığında tutulum yeri, L1: terminal ileum, L2: kolon, L3: ileokolonik, hastalığın davranışı=karakteri B1: nonstriktüran-nonpenetran, B2: striktüran, B3: penetran-fistülizan

Tablo 17 B. İBH olan hastaların klinik verileri

	Ülseratif kolit	Crohn hastalığı	p değeri
	n (%)	n (%)	
Yaş	44.85±-14,08 (20-66)	38.12±-11,65 (21-65)	0.439
Cinsiyet E/K	35 (57.4) / 26 (42.6)	22 (44.0) / 28 (56.0)	0.161
Sigara kullanımı	24 (54.5)	20 (45.5)	0.822
VKİ	24.14±-3.56(17.63-32.45)	22.75±-3.43(17.02-32.05)	0.577
< 18 kg/m2 (düşük)	2 (40)	3 (60)	
18-24 kg/m2 (normal)	36 (48.6)	38 (51.4)	
25-29 kg/m2 (aşırı kilolu)	20 (76.9)	6 (23.1)	0.080
30-39 kg/m2 (obes)	3 (50)	3 (50)	
>=40 kg/ m2 (morbid obes)	0	0	
Hastalık süresi			
0-4 yıl	32 (56.1)	25 (43.9)	0.157
5-9 yıl	25 (61.0)	16 (39.0)	
10 yıl ve üzeri	4 (30.8)	9 (69.2)	
Remisyon/Aktif hastalık	47 (65.3) / 14 (35.9)	25 (34.7) / 25 (64.1)	0.003
Tedavi			
5-ASA	46 (62.2)	28 (37.8)	0.031
Steroid kullanımı	20	25	0.066
6 aydan kısa süre	10 (38.5)	16 (61.5)	0.118
6 aydan uzun süre	10 (52.6)	9 (47.4)	
İmmüsupresif tedavi	27 (42.9)	36 (57.1)	0.003
AZA	23 (39.7)	35 (60.3)	0.012
6-MP	2 (100)	0	
Methotrexat	1 (50)	1 (50)	
Hydrea	1 (100)	0	
(Esansiyel trombositoz)			
Biyolojik ajan kullanımı			
Toplam	4 (28.6)	10 (71.4)	0.034
İnfliximab	0	9	
Etanercept	2	0	
Adalimumab	2	1	
Apendektomi	6 (37.5)	10 (62.5)	0.129
Hemoroidektomi	3 (60.0)	2 (40.0)	0.817
İleus	3 (42.9)	4 (57.1)	0.506
İleoçekal rezeksiyon	0	2 (100)	0.115
Sağ hemikolektomi	0	3 (100)	0.052
Anal fissür	0	2 (100)	0.115
Anal fistül	0	5 (100)	0.011
Enterokütanöz fistül	0	1 (2.0)	
Rektovaginal fistül	0	1 (2.0)	0.115
Kolesistektomi	1 (33.3)	2 (66.7)	0.445
Enterovezikal fistül	0	2 (100)	0.115
Fokal segmental			
Glomeruloskleroz	0	1 (2.0)	0.267
Amipli dizanteri	2 (3.3)	1 (2.0)	0.679
Diğer hastalıklar			
Serebrovasküler olay	1	0	
Koroner arter hastalığı	2	0	
Derin ven trombozu	1	0	

VKİ her iki hastalık grubunda benzer olmakla birlikte ($p=0.577$), Crohn tanısı olan hastalarda daha düşük olmaya eğilim vardı (CH olan 3, ÜK olan 2 hastanın $VKI < 18$ kg/m^2). Aktif hastalığı olan hastaların çoğu CH tanısı olanlardı (25/50 % 64.1, $p=0.003$).

Her iki hastalık grubunda steroid kullanımı ve süresi benzerdi ($p=0.118$). ÜK tanılı 10 hasta hastalık seyri boyunca 6 aydan kısa süreyle GLK (metil prednizolon: 8, budesonid: 1), 10 hasta 6 aydan uzun süreyle GLK (metil prednizolon: 8) kullanmıştı. CH tanısı olan, 6 aydan kısa süreyle 16 hasta GLK (metilprednizolon: 10, budesonid: 6), 6 aydan uzun süreyle 9 hasta GLK (metil prednizolon: 5, budesonid: 4, deflazokort: 1) kullanmıştı.

5 ASA kullanımı ÜK tanılı hastalarda 46/61 (%62.2, $p=0.031$), immünsupressif tedavi kullanımı CH olan hastalarda 36/50 (%72.0, $p=0.003$) ve yine biyolojik ajan kullanımı CH tanılı hastalarda 10/14 daha sık tespit edildi (%20.0, $p=0.034$).

ÜK tanılı 3 hasta aksiyal tutulum (AS) nedeniyle anti TNF tedavi (etanercept: 2, adalimumab: 1), bir hasta romatoid artrit tanısı nedeniyle adalimumab tedavisi almaktaydı.

Apendektomi CH olan hastalarda 10/16 daha sık görülmeye eğilimli olmakla birlikte her iki hastalıkta benzerdi (%62.5, $p=0.129$). Sağ hemikolektomi yapılan üç hasta ve anal fistülü olan 5 hasta CH tanılı hastalardı (sırasıyla $p=0.052$, $p=0.011$). Hastaların ikisi ileoçekal rezeksiyon, ikisi enterovezikal fistül nedeniyle yapılan tetkikler sonrası Crohn hastalığı tanısı almıştı.

ÜK hastaları için SEO klinik aktivite indeksi (Tablo 3), Crohn hastaları için Harvey Bradshaw klinik aktivite indeksi (Tablo 5) hesaplandı. Bir yıllık izlem süresince ÜK tanılı hastaların %65.3'ü remisyonda, %35.9'u aktif hastalığa sahipken, CH tanılı hastaların %34.7'i remisyonda, %64.1'i aktif hastalığa sahipti. Remisyonda olan hastalar yılda iki kez izlendi. Aktif hastalığa sahip hastalar sık aralıklarla izlendi ve/veya hastaneye yatırıldı.

Bu çalışmada majör extraintestinal manifestasyonları (eklem, göz, cilt, hepatobilyer) yanında İBH'nin extraintestinal manifestasyonu/komplikasyonu olarak değerlendirilen anemi, osteoporoz, nefrolitiazis, lokal intestinal komplikasyonlar ve İBH/ HLA 27 birlikteliği de araştırıldı.

Tablo 18. İBH'da majör ekstraintestinal manifestasyonların genel değerlendirmesi

	Eklem n:%	Hepatobilyer n:%	Cilt n:%	Göz n:%	Toplam
İBH	37(33.3)	35(31.8)	25(22.5)	17(15.3)	114

İBH tanılı 81/111 (%73.0) hastada majör EIM saptanırken, hastaların %77.2' si erkek (44/57), %68.5'i kadın (37/54) hasta idi .

Tablo 19. ÜK ve CH'da ekstraintestinal manifestasyonların değerlendirilmesi

	Eklem n:%	Hepatobilyer n:%	Cilt n:%	Göz n:%	Toplam
Ülseratif kolit	17(27.9)	21(34.4)	6(9.8)	12(19.7)	56
Crohn hastalığı	20(40.0)	14(28.6)	9(38.0)	5(10.0)	58
Toplam	37(33.3)	35(31.8)	25(22.5)	17(15.3)	114
P değeri	0.177	0.512	0.000	0.159	

ÜK ve CH tanılı hastalarda eklem ve hepatobilyer bulguları en sık görülen bulgulardı (%33.3 p=0.177, %31.8 p=0.512). Cilt bulguları CH'da anlamlı olarak sık görülürken 19/25 (p=000), eklem bulguları CH'da, göz bulguları ve hepatobilyer bulgular ÜK'de daha sık görülme eğilimindeydi (ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi)

Tablo 20. ÜK ve CH'da ekstraintestinal manifestasyonların hastalık süresine göre dağılımı

	Hastalığın süresi			
	0-4 yıl n:57	5-9 yıl n:41	10 yıl ve üzeri n:13	
ÜLSERATİF KOLİT	İBH(n:111) (Ü.K/C:61/50)			
	Eklem	10 / 37	6 / 37	1 / 37
	Hepatobilyer	9 / 35	10 / 35	2 / 35
	Cilt	5 / 25	1 / 25	0
	Göz	5 / 17	7 / 17	0
CROHN HASTALIĞI	Eklem	11 / 37	5 / 37	4 / 37
	Hepatobilyer	6 / 35	6 / 35	2 / 35
	Cilt	8 / 25	6 / 25	5 / 25
	Göz	2 / 17	1 / 17	2 / 17

İBH hastalarında eklem bulguları ve hastalık süresi arasında ilişki saptanmadı (p= 0.535).

Eklem bulguları ÜK ve CH tanılı hastalarda ilk 4 yılda görülme eğiliminde idi ve her iki hastalıkta benzerdi. Hepatobiliyer bulgular ÜK ve CH tanılı hastalarda ilk 0-9 yılda görülme eğiliminde olup tespit edilme sıklıkları daha sonraki yıllarda azalmaktaydı. Cilt bulguları ÜK tanılı hastalarda ilk 4 yılda, CH tanılı hastalarda ise 10 yıl ve üzeri hastalıkta sık görülme eğiliminde idi. Göz bulguları ÜK tanılı hastalarda 5-9 yılda, CH tanılı hastalarda 10 yıl ve üzerinde sık görülme eğiliminde olmakla birlikte benzer dağılıma sahipti.

ÜK ve CH'da ekstraintestinal manifestasyonların hastalık süresiyle ilişkisi yoktu.

Tablo 21. İBH' da extraintestinal manifestasyonların cinsiyete göre dağılımı

	Eklem n:%	Hepatobiliyer n:%	Cilt n:%	Göz n:%	Toplam
ERKEK	20(35.1)	18(31.6)	10(17.5)	13(22.8)	61
KADIN	17(31.5)	17(32.1)	15(27.8)	4(7.4)	53
Toplam	37(33.3)	35(31.8)	25(22.7)	17(15.3)	
P değeri	0.687	0.955	0.197	0.024	

Eklem bulguları İBH tanılı erkek 20/57 (%35.1) ve kadınlarda 17/54 (%31.5) hastada vardı ve benzer dağılıma sahipti. Hepatobiliyer bulgular erkek ve kadınlarda benzer sıklıkta idi.

Cilt bulguları kadın hastalarda görülmeye eğilimli iken, göz bulguları erkek (%22.8) hastalarda daha sık tespit edildi (p=0.024).

Tablo 22. İBH olan hastalarda majör extraintestinal manifestasyonların yaşa göre dağılımı

ULSERATİF KOLİT	İBH (n:111)	A1 n (%)		A2 n (%)		Toplam n:111	p değeri
		n:52	n:59	n:59	n:59		
ULSERATİF KOLİT	Eklem	9(37.5)	8(21.6)	17(27.9)		0.177	
	Hepatobiliyer	3(12.5)	18(48.6)	21(34.4)		0.004	
	Cilt	3(12.5)	3(8.1)	6(9.8)		0.574	
	Göz	1(4.2)	11(29.7)	12(19.7)		0.014	
CROHN HASTALIĞI	Eklem	12(42.9)	8 (36.4)	20(40.0)		0.642	
	Hepatobiliyer	3(10.7)	11(52.4)	14(28.6)		0.001	
	Cilt	9(32.1)	10(45.5)	19(38.0)		0.336	
	Göz	3 (10.7)	2(9.1)	5(10.0)		0.849	

A1: 40 yaş altı A2: 40 yaş ve üzeri

İBH, yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, eklem bulguları 40 yaş altı hastalarda daha sık görülmeye eğilimli tespit edilirken (%56.8, p=0.139), hepatobiliyer bulgular (%82.9, p=0.000), göz bulguları (%76.5, p=0.036) 40 yaş üzeri hastalarda daha sık saptandı. Cilt bulguları her iki yaş grubunda benzer sıklıkta tespit edildi.

ÜK ve CH tanılı hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, eklem bulguları 40 yaş altında görülme eğiliminde iken her iki hastalıkta benzer dağılıma sahipti.

Hepatobiliyer bulgular her iki hastalıkta 40 yaş üzeri hastalarda sık görülmekteydi ve istatistiksel olarak anlamlı idi. ÜK (%85.7, p=0.004) ve CH (%78.6, p=0.001).

ÜK ve CH tanılı hastalarda cilt bulgularının yaş ile ilişkisi yoktu .

Göz bulguları ÜK tanılı hastalarda 40 yaş üzerinde daha sık görülürken (%91.7, p=0.014), CH tanılı hastalarda göz bulgularının yaş ile ilişkisi saptanmadı.

Tablo 23. İBH ve akrabalık ilişkisi

	Toplam	<u>Birinci derece akrabalık (%)</u>	<u>İkinci derece akrabalık (%)</u>
ÜK	4/61	3 (6.1) (2ÜK+1CH)	1 (1.6) (1ÜK)
CH	5/50	3 (4.9) (2CH+1ÜK)	2 (4.0) (1CH+1ÜK)

İBH ve akrabalık ilişkisinin değerlendirilmesinde çok az sayıda hastada birinci ve ikinci derece akrabalarında İBH görülürken ÜK ve CH arasında fark yoktu.

Tablo 24 A. İBH’da majör EİM ve komplikasyonların aktif hastalık ile ilişkisi

	Eklem n:%	Hepatobiliyer n:%	Cilt n:%	Göz n:%	Anemi n:%	Osteoporoz n:%
Aktif hastalık n:39	16(41.0)	7(18.4)	15(38.5)	4(10.3)	31(79.5)	10(27.8)
Remisyon n:72	21(29.2)	28(38.9)	10(13.9)	13(18.1)	43(62.3)	16(23.2)
Toplam	37(32.4)	35(31.8)	25(22.5)	17(15.3)	74(68.5)	26(24.8)
P değeri	0.206	0.028	0.003	0.276	0.050	0.605

Eklem ve göz bulgularının İBH tanılı hastalarda hastalık aktivasyonu ile ilişkisi bulunmazken, hepatobiliyer bulgular remisyonunda olan hastalarda daha sık tespit edildi (p=0.028).

Cilt bulgularının olduğu hastaların çoğu aktif hastalığa sahipti (p=0.003). Bununla birlikte anemi aktif hastalığa sahip hastalarda görülme eğiliminde iken (p=0.050), osteoporoz gelişiminin hastalık aktivasyonu ile ilişkisi yoktu .

Tablo 24 B. ÜK ve CH’da majör EİM ve komplikasyonların aktif hastalık ile ilişkisi

	Eklem n:%	Hepato- biliyer n:%	Cilt n:%	Göz n:%	Osteoporoz n:%	
ÜLSERATİF KOLİT	Aktif hastalık n:14	5(35.7)	3(21.4)	3(21.4)	2(14.3)	1(7.1)
	Remisyonunda Hastalık n:47	12(25.5)	18(38.3)	3(6.4)	10(21.3)	11(25.0)
	Toplam P değeri	17(27.9) 0.456	21(34.4) 0.244	6(9.8) 0.097	12(19.7) 0.564	12(20.7) 0.151
CROHN HASTALIĞI	Aktif hastalık n:25	11(44.0)	4(16.7)	12(48.0)	2(8.0)	9(40.9)
	Remisyonunda Hastalık n:25	9(36.0)	10(40.0)	7(28.0)	3(12.0)	5(20.0)
	Toplam P değeri	20(40.0) 0.564	14(28.6) 0.071	19(38.0) 0.145	5(10.2) 0.637	14(29.8) 0.118

ÜK tanılı hastalarda eklem, hepatobiliyer, göz bulguları ile hastalık aktivasyonu arasında ilişki saptanmazken, cilt bulguları aktif hastalıkta görülme eğiliminde idi (% 21.4).

CH tanılı hastalarda eklem ve göz bulgularının hastalık aktivasyonu ile ilişkisi yoktu. Cilt bulguları aktif hastalıkta görülme eğilimindeyken (%48.0), hepatobiliyer bulgular remisyonda olan hastalarda görülme eğilimindeydi (%40).

Osteoporoz gelişimi remisyonda olan ÜK hastalarında görülme eğiliminde iken (%26), CH olan hastalarda aktif hastalıkta görülme eğilimindeydi (%40.9).

Tablo 24 C. ÜK ve CH'da majör EİM ve komplikasyonların aktif hastalık ile ilişkisi

	Anemi n:%	DEA n:%	KHA n:%	B12 eksikliği n:%	HH	
ÜLSERATİF KOLİT	Aktif hastalık n:14	12(85.7)	12(85.7)	4(28.6)	0	4(28.6)
	Remisyonda hastalık n:44	25(56.8)	17(38.6)	3(6.8)	13(29.5)	15(35.7)
	Toplam P değeri	37(63.8) 0.050	29(50.0) 0.002	8(12.1) 0.030	13(22.0) 0.021	19(33.3) 0.206
CHRON HASTALIĞI	Aktif hastalık n:25	19(76.0)	17(68.0)	8(32.0)	2(8.0)	10(45.5)
	Remisyonda hastalık n:25	18(72.0)	16(64.0)	4(16.0)	5(20.8)	8(34.8)
	Toplam P değeri	37(74.0) 0.747	33(66.0) 0.765	12(24.0) 0.185	7(14.3) 0.199	18(40.0) 0.202

Anemi aktif hastalığı olan ÜK tanılı hastalarda daha sık saptandı (%85.7, p=0.050).

ÜK tanılı hastaların tümünde DEA ve KHA aktif hastalıkla ilişkili iken (p=0.002, p=0.030) B12 eksikliği remisyonda olan hastalarda daha sık tespit edildi (p=0.021).

CH tanılı hastalarda ise ÜK tanılı hastaların aksine anemi, DEA, KHA ve B12 eksikliği ile hastalık aktivasyonu arasında ilişki saptanmadı. Homosistein düzeylerinin her iki hastalıkta da hastalık aktivasyonu ile ilişkisi saptanmadı.

Tablo 25. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarında hastalık tutulum yeri ve davranışına göre EİM'lerin dağılımı

ÜLSEARTİF KOLİT		Eklem n:%	Hepatobiliyer n:%	Cilt n:%	Göz n:%
		<u>Tutulum yeri</u>			
	Proktit (n:5)	2(40.0)	11(25)	1(25)	0
	Sol kolon(n: 23)	6(26.1)	9(39.1)	1(4.3)	5(21.7)
	Pankolit (n:33)	9(27.3)	12(35.3)	4(12.1)	7(21.2)
	Toplam	17(27.9)	22(36.1)	6(9.8)	12(19.7)
	P değeri	0.815	0.703	0.459	0.513
CROHN HASTALIĞI	<u>Tutulum yeri</u>				
	L1 (n: 15)	8(53.3)	5(33.3)	4(26.7)	3(20.0)
	L2 (n: 6)	2(33.3)	3(50.0)	3(50.0)	0
	L3 (n: 29)	10(34.5)	6 (21.4)	12(41.4)	2(6.9)
	Toplam	20(40.0)	14(28.6)	19(38.0)	5(10.0)
	P değeri	0.452	0.303	0.516	0.267
	<u>Davranış</u>				
	B1 (n: 33)	16(48.5)	9 (21.1)	11(33.3)	4(12.1)
	B2 (n: 4)	2(50.0)	1(25)	0	0
	B3 (n: 12)	2(15.0)	4(30.8)	8(61.5)	1(7.7)
P değeri	0.109	0.971	0.055	0.710	

Eklem bulguları ÜK tanılı hastalarda lokalizasyon ayırt etmezken (proktiti olan beş hastanın ikisinde, %40 hastada eklem bulgusu vardı), CH tanılı hastalarda ileal-L1, ileokolonik-L3 ve B1, B2 hastalıkta görülme eğiliminde idi.

Hepatobiliyer bulgular, ÜK tanılı hastalarda sol kolon tutulumlu ve pankolitli hastalarda tespit edildi (p=0.703). CH tanılı hastalarda ise L1, L2 ve B3 hastalıkta sık görülme eğiliminde ve benzer dağılıma sahipti.

Cilt bulguları ÜK tanılı hastalarda tutulum yeri seçmezken (p=0.459), CH tanılı olup L2 tutulumlu 3, L3 tutulumlu 12 hastada (p=0.516) ve B3 grubunda 8 hastada görüldü (p=0.055).

ÜK ve CH tanılı hastalarda göz bulguları ile hastalık tutulum yeri arasında ilişki yoktu. Genel olarak ÜK ve CH olan hastalarda EİM ve hastalık tutulum yeri arasında ilişki yoktu.

Tablo 26 A. ÜK ve Crohn hastalarında eklem manifestasyonlarının hastalık tutulum yerine göre dağılımı

	Periferik Artrit	Sakroileit	AS	Toplam	
	n (%)	n (%)	n (%)	n(%)	
ÜLSERATİF KOLİT	Tutulum yeri				
	Proktit (n: 5)	0	1(20.0)	0	1
	Sol kolon tutulumlu (n: 23)	0	5(21.7)	2(8.7)	7
	Pankolit (n: 33)	1(3.0)	4(12.1)	2(6.1)	7
	Toplam	1(1.6)	10(16.4)	4(6.6)	15
	P değeri	0.650	0.617	0.765	
CROHN HASTALIĞI	Tutulum yeri				
	L1 (n: 15)	2(13.3)	8(53.3)	3(20.0)	13
	L2 (n: 6)	0	2(33.3)	0	2
	L3 (n: 29)	5(17.2)	7(24.1)	3(10.3)	15
	Toplam	7(14.3)	17(34.0)	6(12.0)	
	P değeri	0.539	0.153	0.406	
	Davranış				
	B1 (n: 33)	7(21.2)	14(42.4)	6(18.2)	27
	B2 (n: 4)	0	1(25.0)	0	1
	B3 (n: 13)	0	2(15.4)	0	1
	P değeri	0.123	0.202	0.173	

ÜK tanılı aktif hastalığı olan (%35.7) hasta ve CH tanılı aktif hastalığı olan (%44.0) hastada eklem tutulumu vardı ve her iki hastalık arasında anlamlı farklılık yoktu. Periferik artrit ÜK tanılı pankoliti olan sadece bir hastada vardı. CH tanılı hastalarda L2 (kolonik) hastalıkta görülmezken L1 (ileal) (%13.3) ve L3 (%17.2) hastalıkta benzer dağılıma sahipti ve hastaların tümü B1 (%21.2) hastalığa sahipti.

Sakroileit ÜK tanılı sol kolon tutulumlu 5 (%21.7) ve pankoliti olan 4 (%11.8) hastada vardı. CH tanılı hastalarda ise L1 (%53.3) ve B1 (%42.4) hastalıkta görülme eğiliminde idi. AS ÜK tanılı hastalarda sol kolon tutulumlu (%5.9) ve pankoliti (% 8.7) olan hastalarda benzer dağılıma sahipti. CH tanılı hastalarda L2 hastalıkta görülmezken L1 (%20), L3 (%10.3) ve B1 (%18.2) hastalıkta görülme eğiliminde idi. Eklem bulgularının hastalık tutulum yeri ile ilişkisi yoktu.

Tablo 26 B. İBH olan hastalarda hastalık tutulum yeri ve lokalizasyonuna göre osteoporoz sıklığı

	Tutulum yeri	Osteoporoz	Osteopeni	AVN	Toplam
		n (%)	n (%)	n (%)	
ÜLSERATİF KOLİT	Proktit (n: 4)	2 (50.0)	4 (100)	0	6
	Sol kolon tutulumlu (n: 21)	6 (28.6)	20 (95.2)	0	26
	Pankolit (n: 33)	4 (12.1)	27 (81.8)	2 (6.1)	33
	Toplam	12 (20.7)	51 (87.9)	2 (3.3)	65
	P değeri	0.113	0.251	0.416	
CROHN HASTALIĞI	Tutulum yeri				
	L1 (n: 15)	7 (46.7)	14 (93.3)	0	21
	L2 (n: 6)	0	5 (83.3)	0	5
	L3 (n: 26)	7 (26.9)	23 (88.5)	1 (3.4)	31
	Toplam	14 (29.8)	42 (89.4)	1 (2.0)	57
	P değeri	0.096	0.779	0.691	
	Davranış				
	B1 (n: 32)	9 (28.1)	28 (87.5)	1 (3.0)	38
	B2 (n: 3)	3 (100.0)	3 (100.0)	0	6
	B3 (n: 12)	2 (16.7)	11 (91.7)	0	13
P değeri	0.017	0.763	0.769		

İBH tanılı hastaların 24.8'inde (26) osteoporoz, %88.6'sında (93) osteopeni tespit edilirken Osteoporoz ÜK tanılı 12/61 (%20.3), CH tanılı 14/50 (%30.4) hastada vardı (0.234). Osteoporoz E/K 14/12, osteopeni E/K 53/40 hastada tespit edildi (istatistiksel olarak farklılık yoktu). 40 yaş üzeri %35.1 hastada osteoporoz vardı (p=0.008). Hastalık süresi 0-4 yıl olan 11 (%20.8), 5-9 yıl olan 11 (%28.2), 10 yıl üzeri olan 4 (%30.8) hastada osteoporoz tespit edildi. Hastalık süresiyle, aktif hastalık ya da VKİ ile osteoporoz arasında ilişki saptanmadı.

ÜK ve CH tanılı hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, ÜK tanılı hastalarda hastalık tutulum yeri ile osteoporoz arasında ilişki saptanmazken (p=0.113), 40 yaş üzerinde daha sık görülmeye eğilim vardı (p=0.068). ÜK tanılı aktif hastalığa sahip sadece bir (1/14) hastada osteoporoz vardı ve çoğu remisyonda olan hastalardı.

CH olan hastalarda 40 yaş üzeri osteoporoz daha sıklı (p=0.028). İleal tutulumlu (% 46.7) ve ileokolonik tutulumlu (% 26.9) hastada osteoporoz görülürken kolonik tutulumlu hastalarda osteoporoz tespit edilmedi. B1 (%28), B3 (%16.7), B2

(striktüran) hastalığa sahip 3 hastada osteoporoz vardı (p=0.017) (L1-B2, B1). Aktif hastalığa sahip hastalarda (%40.9) osteoporoz sık görülmeye eğilimli idi (p=0.118).

Genel olarak osteoporoz ve hastalık tutulum yerleri arasında ilişki saptanmadı.

CH-KMD ortalama değerleri : L2-4 t değeri= - 1.28 (std: 0.80),

z değeri= - 1.21 (std: 0.74),

Femur t değeri= - 1.88 (std: 1.25),

z değeri= - 1.37 (std 0.92)

ÜK-KMD ortalama değerleri : L2-4 t değeri= - 1.09 (std: 0.73),

z değeri= - 0.94 (std: 0.70),

Femur t değeri= - 1.66 (std: 0.90),

z değeri= - 0.90 (std: 0.59)

İBH tanılı tüm hastalarda Lomber z skoru p=0.049 anlamlı olarak düşük saptandı.

Femur başı AVN, ÜK tanılı pankoliti olan 1 kadın 1 erkek 2 hastada (bir kadın hasta 2007 yılında tanı almış ve bilateral kalça protezi takılmıştı) ve ileokolonik tutulumlu CH olan bir erkek hastada tespit edildi. Yine çalışmaya katılmayan CH tanılı bir erkek hastaya bilateral kalça protezi takılmıştı.

Tablo 27 A. İBH olan hastalarda hepatobilyer manifestasyonların cinsiyete göre dağılımı

		PSK	Hepato- steatozis	Hepato- megali	Kole- litiazis	Kolesis- tektomi	Toplam
ÜLSERATİF KOLİT	Erkek (n: 35)	1(2.9)	9(25.7)	0	4(11.4)	2(5.7)	16
	Kadın (n: 26)	0	5(19.2)	2(7.7)	4 (15.4)	0	11
	Toplam	1(1.6)	14(23.0)	2(3.3)	8(13.1)	2(3.3)	
	P değeri	0.385	0.552	0.095	0.630	0.215	
CROHN HASTALIĞI	Erkek (n: 22)	0	4(18.2)	2(9.1)	2(9.1)	0	8
	Kadın (n: 28)	0	9(33.3)	3(10.7)	1(3.6)	2(7.1)	15
	Toplam	0	13(26.5)	5(10.0)	3(6.0)	2(4.0)	
	P değeri	0.232	0.849	0.415	0.201		

Hepatobilyer bulgular remisyonda olan İBH tanılı hastalarda görülürken (%38.9, p=0.028), ÜK-pankolit tanılı bir erkek hastada PSK (%1.6) tespit edildi.

Hepatosteatoz ÜK tanılı (%23.0) ve CH tanılı (%26.5) hastada vardı (p=0.665) ve E/K dağılımı her iki hastalıkta benzerdi.

ÜK tanılı 2 kadın hastada hepatomegali tespit edilirken, CH tanılı hastalarda hepatomegali kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta idi.

CH tanılı bir kadın hastada Anti- HCV pozitifliği (HCV-RNA, tekrarlanmasına rağmen negatifliği). Anti HCV pozitifliği olan bu hasta PAH ve livedoid vaskülit tanılarıyla takip edilmekteydi.

Kolelitiazis, ÜK tanılı erkek (%11.4) ve kadın (%15.4) hastalarda benzer dağılıma sahipti. CH tanılı hastalarda da bu anlamda bir farklılık yoktu. Kolesistektomi ÜK tanılı 2 (%3.3), CH tanılı 2(%4.0) hastada vardı. HBV DNA pozitifliği olan iki hastada hepatobilyer bulgu yoktu.

Tablo 27 B1. ÜK tanılı hastalarda hepatobiliyer manifestasyonların tutulum yeri ve lokalizasyonuna göre dağılımı

Tutulum yeri	PSK n(%)	Hepato- steatoz n(%)	Hepato- megali n(%)	Kole- litiazis (%)	Kolesis- tektomi n(%)	Toplam
Proktit (n: 5)	0	1(20.0)	0	0	0	1
Sol kolon (n: 23)	0	6(26.1)	1(4.3)	3(13.0)	2(8.7)	12
Pankolit (n: 33)	1(3.0)	7(21.2)	1(3.0)	5(15.2)	0	14
Toplam	1(1.6)	14(23.3)	2(2.3)	8(13.1)	2(3.3)	
P değeri	0.650	0.901	0.879	0.634	0.181	

Tablo 27 B2. CH tanılı hastalarda hepatobiliyer manifestasyonların tutulum yeri ve lokalizasyonuna göre dağılımı

Tutulum yeri	PSK	Hepato- steatoz	Hepato- megali	Kole- litiazis	Kolesis- tektomi	Toplam
L1 (n:15)	0	5(33.3)	4(26.7)	1(6.7)	0	10
L2 (n:6)	0	3(50.0)	1(16.7)	0	1(16.7)	5
L3 (n:28)	0	5(17.9)	0	2(6.9)	1(3.4)	8
Toplam	0	13(26.59)	5(10.0)	3(6.0)	2(4.0)	
P değeri	0.209	0.017	0.804	0.551		
Davranış						
B1 (n:32)	0	8(25.0)	2(6.1)	2(6.1)	0	12
B2 (n:4)	0	1(25.0)	0	0	0	1
B3 (n:13)	0	4(30.8)	3(23.1)	1(7.7)	2(15.4)	10
P değeri	0	0.922	0.175	0.851	0.052	

PSK, ÜK tanılı pankolit olan 1 hastada vardı (%1.6). Hepatosteatoz, ÜK tanılı hastaların sol kolon tutulumu olanlarında sık görülmeye eğilimliydi. CH tanılı hastalarda ise ileal 5/15 (%33.3), kolonik 3/6 (%50) hastada görülürken istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.017). B1 (%25), B2 (%25), B3 (%30.8) hastalıkta benzer dağılıma sahipti.

Hepatomegali ÜK tanılı 1 sol kolon tutulumlu ve 1 pankolitli hastada tespit edildi. CH tanılılarda ise dağılımı; L1 (4), B1 (2), B3 (3) hastada vardı ve benzer dağılıma sahipti (p=0.175).

Kolelitiazis, ÜK tanılı hasta grubunda sol kolon tutulumlu olanların %13.0 ve pankolitli olanların ise %15.2'sinde mevcuttu. CH tanılı hastalar ise, L1 (%6.7), L3 (%6.9) ve B1 (%6.1), B3 (%7.7) oranında kolelitiazise sahipti. Hepatobiliyer

bulguların, hepatosteatoz hariç hastalık tutulum yeri ile ilişki saptanmazken hepatosteatoz Crohn tanılı ve L1, L2 tutulumlu hastalarda daha sık tespit edildi.

Tablo 28 A. Ülseratif kolitli hastalarda cilt manifestasyonlarının dağılımı

	Erkek n:(%)	Kadın n (%)	Toplam n	p değeri
Oral aft	1(2.9)	2(7.7)	3(4.9)	0.388
Psöriazis	1(2.9)	0	1(1.6)	0.385
Nekrotizan fasiit (yüz-dudak)	0	1(3.8)	1(1.6)	0.242
Işık erüpsiyonu	0	1(3.8)	1(1.6)	0.242
Perianal fissür	1(2.9)	0	1(1.6)	0.385
Toplam	3	4	7	

Tablo 28 B. Crohn hastalığı olan hastalarda cilt manifestasyonlarının dağılımı

	Erkek n: (%)	Kadın n (%)	Toplam n	p değeri
Oral aft	4(18.2)	4(14.3)	8(16.0)	0.709
Eritema nodozum	1(4.5)	3(10.7)	4(8.0)	0.425
Perianal fistül	3(13.6)	3(10.7)	6(12.0)	0.752
Psöriazis	1(4.5)	0	1(2.0)	0.254
Vitiligo	1(4.5)	0	1(2.0)	0.254
Perivasküler lokositik dermatit	0	1(3.6)	1(2.0)	0.371
Vaskülit	1(4.5)	0	1(2.0)	0.254
Livedoid vaskülit	0	1(3.6)	1(2.0)	0.371
Işık erüpsiyonu	0	1(3.6)	1(2.0)	0.371
Herpes labialis	0	1(3.6)	1(2.0)	0.371
Perianal fissür	0	1(3.6)	1(2.0)	0.371
Toplam	10	14	24	

İBH tanılı aktif hastalığa sahip %38.5 hastada cilt bulgusu saptanırken (p=0.003), cilt bulguları CH'da (19/25, %76.2; p=0.000) daha sık tespit edildi. ÜK tanılı hastalarda cilt bulguları ve hastalık lokalizasyonu arasında ilişki yoktu. CH tanılı hastalarda cilt bulgusu L2, L3, L1'de sırasıyla 12/29, 3/6, 4/15 oranında hastalıkta görülmekte iken anlamlı farklılık yoktu ve B3 hastalıkta (8/12) daha sık görülmeye eğilimli idi (p=0.055).

Oral aft ÜK tanılı 3 (%4.9), CH tanılı 8 (%16.0) hastada vardı ve CH'da daha sık görülme eğilimindeydi (p=0.052) . EN sadece, CH olan 4 hastada tespit edilirken (p=0.024), perianal fistül yine sadece CH olan 6 hastada vardı (p=0.005).

Psöriazis ÜK tanılı bir erkek hasta ve CH tanılı bir erkek hastada tespit edildi, bu hastalarda HLA B27 pozitifliği.

Tablo 29. İBH olan hastalarda göz bulgularının dağılımı

	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Toplam n	p değeri	
ÜLSERATİF KOLİT	Üveit	2(5.7)	0	2(3.3)	0.215
	Kuru göz	4(11.4)	1(3.8)	5(8.2)	0.286
	Glokom	2(5.7)	0	2(3.3)	0.215
	Herpetik keratit	1(2.9)	0	1(1.6)	0.385
	Subretinal kitle	1(2.9)	0	1(1.6)	0.385
CROHN HASTALIĞI	Üveit	1(4.5)	0	1(2.0)	0.263
	Kuru göz	1(4.5)	2(7.4)	3(6.1)	0.678
	Blefarit	1(4.5)	1(3.7)	2(4.1)	0.882

Göz bulguları İBH tanılı 17 (%15.3) hastada tespit edilirken, 13'ünün (%28) erkek (p=0.024) ve 13 (%22)'ünün 40 yaş üzerinde olduğu görüldü (p=0.036). Ancak göz bulgularının hastalık süresi ile ilişkisi yoktu. Yine göz bulguları ve hastalık aktivasyonu arasında da ilişki tespit edilmedi (4/39, %23.5). ÜK ve CH ayrı ayrı değerlendirildiğinde; ÜK tanılı 12/61 (%19.7) ve CH tanılı 5/50 (%10) hastada göz bulgusu tespit edildi (p=0.172). ÜK tanılı 40 yaş altı bir hastada göz bulgusu varken, 40 yaş üstü 11/37 % 29.7 hastada tespit edildi (p=0.014).

Göz bulgusu, ÜK tanısı olan onbir (11/35) (%31.4) erkek hastada tespit edilirken (p=0.007), CH olan iki (2/22) erkek hastada tespit edildi (p=0.849). Üveit, ÜK tanılı 2 hastada (bir hasta 2008 yılında hastalık İBH tanısının ilk bir yılı içinde tanı almış ve takip edilmekteydi), CH tanılı bir hastada tespit edildi .

Üveit saptanan ÜK tanılı hastaların birinde ve CH tanılı (bir) 1 hastada HLAB27 pozitifliği.

Tablo 30 A. Ülseratif kolit tanılı hastalarda hematolojik bulgular

	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Toplam n (%)	P değeri
Demir eksikliği anemisi	14(43.8)	15(57.7)	29(100)	0.291
B12 eksikliği	9(28.1)	4(15.4)	13(100)	0.247
Kronik hastalık anemisi	0	7(26.9)	7(100)	0.002
Homosistein yüksekliği	13(38.2)	6(26.1)	19(100)	0.414
Esansiyel trombositoz	1(2.9)	0	1 (100)	0.385

Tablo 30 B .Crohn hastalığı olan hastalarda hematolojik bulgular

	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Toplam n (%)	P değeri
Demir eksikliği anemisi	13(59.1)	20(71.4)	33(100)	0.361
B12 eksikliği	3(14.3)	4(14.3)	7(100)	1.000
Kronik hastalık anemisi	5(22.7)	7(25.0)	12(100)	0.852
Homosistein yüksekliği	9(45.0)	9(37.5)	18(100)	0.403
Esansiyel trombositoz	0	1(3.7)	1(100)	0.362
Akut miyeloid lösemi	0	1(3.7)	1(100)	0.362

İBH tanılı hastalarda anemi 74/108 (%68.5) hastada görülürken, 37 (%63.8) ÜK ve 37 (%74.0) CH tanılı hastada tespit edildi.

DEA 62 (%57.4), B12 eksikliği 20 (%18.7), KHA 19 (%17.6) hastada vardı. Cinsiyet dağılımı benzerdi (E/K: 35/39) Hastalık süresiyle anemi sıklığı arasında ilişki saptanmazken ilk beş yılda sık görülme eğilimindeydi (42/74, p=0.254).

İBH olan hastaların genel değerlendirmesinde, anemi aktif hastalığı olanlarda daha sık saptanırken (31/39 %79.5). Aktif hastalığı olan ÜK tanılı hastalarda 12/37 (%85.7, p=0.050) ve 40 yaş altı hastalarda da daha sık görülmekteydi (41/52 (%80.4, p=0.012)). Yine CH olan hastalarda anemi 40 yaş altında daha sıklı (24/28 (%85.7), p=0.033).

ÜK ve CH ayrı ayrı değerlendirildiğinde; DEA ÜK tanılı 29/58 (%50) hastada, CH tanılı 33/50 (%66.0) hastada mevcuttu ve her iki hastalıkta en sık görülen hematolojik bulguydu ve her iki hastalık grubu arasında fark yoktu (0.094). İBH tanılı aktif hastalığı olan yirmi dokuz hastada (29/39; %74.4, p=0.007) DEA saptanırken, 40 yaş altı hastalarda da DEA anlamlı olarak daha sık tespit edildi (37/51, %72.5; p=0.003). Yine DEA 40 yaş altı ÜK tanısı olan 16/23 hastada (p=0.016), 40 yaş altı CH tanısı olan 21/28 hastada (p=0.130) vardı.

DEA, ÜK tanılı aktif hastalığı olan 12/14 (%41.4, p=0.002) hastada vardı. DEA, ÜK ve CH tanılı hastalarda cinsiyet dağılımı benzerdi. KHA genel olarak İBH tanılı aktif hastalığı olanlarda (p=0.007) daha sık görülürken, ÜK tanılı aktif hastalığı olanlarda daha sıklı (p=0.030). KHA, ÜK tanılı (%26.9) kadın hastalarda daha sık görülürken

(p=0.002), CH tanılılarda kadın (%25.0) ve erkeklerde (%22.7) benzer dağılıma sahipti.

B12 eksikliği, homosistein yüksekliği ile cinsiyet arasında ilişki görülmezken; B12 eksikliği, remisyonda olan 68 hastanın 18'inde (B12 eksikliği olan hastaların % 90.0,p=0.006) ve 40 yaş üzerindeki 35 ÜK tanılı hastanın 11'de tespit edildi. (11/35, p=0.042).

Ayrıca çalışma sırasında CH tanısıyla takip edilen immunsupressif tedavi almakta olan bir bayan hastaya pansitopeni gelişmesi üzerine Kİ biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucu akut lösemi tanısı alan hasta tanı sonrası 2. ayda ex oldu (28.10.2009-07.12.2010).

Tablo 30 C1.ÜK hastalarında hematolojik manifestasyonlarının hastalık tutulum yeri ve lokalizasyonuna göre dağılımı

	DEA n (%)	B12A n (%)	KHA n (%)	HH n (%)	DVT n (%)	PAH n (%)	ET n (%)	AML n(%)
Tutulum yeri								
Proktit (n:5)	3(60.0)	0	1(20.0)	1(25.0)	0	0	0	0
Sol kolon (n:21)	7(33.3)	7(33.3)	0	9(40.9)	2(8.7)	1(4.3)	0	0
Pan kolit (n:32)	19(59.4)	6(18.8)	6(18.8)	9(29.9)	0	0	0	0
Toplam	29(50.0)	13(22.4)	7(12.1)	19	2	0	0	0

HH: Hiperhomosisteinemi, DVT: Derin ven trombozu, PAH: Periferik arter hastalığı, ET: Esansiyel trombositoz, AML: Akut miyeloid lösemi

DEA, KHA ÜK-pankolitli hastalarda sık görülmeye eğilimli idi. B12 eksikliği ve homosistein yüksekliği sol kolon tutulumlu hastalarda daha sık görülmekle birlikte, bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 30 C2.CH tanılı hastalarda hematolojik manifestasyonlarının hastalık tutulum yeri ve lokalizasyonuna göre dağılımı

	DEA n (%)	B12A n (%)	KHA n (%)	HH n (%)	DVT n (%)	PAH n (%)	ET n (%)	AML n(%)
Tutulum yeri								
L1 (n:15)	9(60.0)	3(20.0)	2(13.3)	6(50.0)	0	1(6.7)	0	0
L2 (n:6)	4(66.7)	0	3(50.0)	1(20.0)	0	0	0	0
L3 (n:29)	20(69.0)	4(14.3)	7(24.1)	11(40.0)	0	0	1(3.4)	1(3.4)
Toplam	33(66.0)	7(14.3)	7(24.1)	18	0	0	0	0
P değeri	0.837	0.497	0.206	0.665		0.691	0.691	0
Davranış								
B1 (n:33)	19(57.6)	7(21.2)	7(21.2)	12(40.0)	0	1(3.0)	1(3.0)	0
B2 (n:4)	3(75.0)	0	0	0	0	0	0	0
B3 (n:13)	11(84.6)	0	5(38.5)	3(16.7)	0	0	0	0
P değeri	0.202	0.138	0.235	0.485				

CH tanılı hastalarda DEA'si L3 (%69)-B3 (%84.6) hastalıkta, KHA L2 (%50)-B3 (%38.5) hastalıkta, B12 eksikliği ve homosistein yüksekliği, L1-B1 hastalıkta sık görülme eğiliminde olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 31.İBH (CH) tanılı hastalarda lokal komplikasyonların hastalık tutulum yeri ve lokalizasyonuna göre dağılımı

	Batın içi Abse	İleus	Batın içi fistül	Perianal abse	Sağ hemi kolektomi	Seg.ince bağ.rez	Rekto vag.fistül
Tutulum yeri							
L1(n:15)	0	0	0	0	0	1(6.7)	0
L2(n:5)	1(%20)	0	1(20)	0	0	1(20.7)	1
L3(n:29)	1(3.4)	2(6.8)	0	1(3.4)	2(6.8)	0	0
Toplam	2(4.1)	2(4.1)	1(2.0)	1(0.9)	2(4.1)	2(4.1)	1
P değeri	0.142	0.487	0.314	0.703	0.487	0.779	0.024
B1(n:33)	0	1(3.09)	0	0	0	0	0
B2(n:4)	1(25.0)	1(25.0)	0	0	2(50)	2(50)	0
B3(n:13)	1(8.3)	0	1(8.3)	1(8.3)	0	0	1(7.7)
P değeri	0.040	0.079	0.207	0.207	0.000	0.000	0.234

İBH, hastalık lokal komplikasyonları açısından değerlendirildiğinde batın içi abse nedeniyle L1 ve L2 hastalığa sahip 2 hasta (bir hastada intestinal fistül gelişmişti), ileus tanısıyla L3 hastalığa sahip 2 hasta (bu iki hastaya sağ hemikolektomi yapıldı),

striktür gelişmesi nedeniyle 1 hastaya ve tekrarlayan pyüri, kilo kaybı ve ishal nedeniyle başvuran bir erkek hastaya segmenter ince bağırsak rezeksiyonu yapıldı.

Segmenter ince bağırsak rezeksiyonu yapılan L1 hastalığa sahip erkek hastanın patolojisi adenokarsinom ile uyumlu değerlendirildi.

Tablo 32. İBH olan hastalarda diğer organ ve sistemlere ait bulgular

	Crohn hastalığı (n=50)	Ülseratif kolit (n=61)	Toplam (n=111)	p değeri
Nefrolitiazis	1(2.0)	7(11.5)	8(7.2)	0.055
KOAH-Allerjik astım	3(6.0)	2(3.3)	5(4.5)	0.492
Hipotroidi	1(2.0)	4(6.6)	5(4.5)	0.249
Hipertroidi	1(2.0)	0	1(0.9)	0.267
Akciğer tüberkülozu	1(2.0)	0	1(0.9)	0.363
Bronşiolitis obliterans organize pnomoni	1(2.0)	0	1(0.9)	0.267
Pulmoner nodül	2(4.1)	0	2(1.8)	0.115
AAA	0	1(1.6)	1(0.9)	0.363
Romatoid artrit	1(2.0)	1(1.6)	2(1.8)	0.887
Adenokarsinom (İnce bağırsak)	1 (2.0)	0	1 (0.9)	0.267

KOAH: Kronik Obstrüktif akciğer hastalığı , AAA:Ailevi Akdeniz Ateşi.

Nefrolitiazis İBH 8 (%7.2) hastada tespit edilirken, erkeklerde (7/57) daha sıkı (%12.3, p=0.034) ve hastalık süresi 5-10 yıl olan hastalarda sık görülmeye eğilimli idi (6/41, p=0.062). ÜK tanılı hastalarda (7/61) sık görülme eğiliminde idi (%11.5, p=0.055). ÜK ve CH olan hastalarda, hastalık tutulum yeri ve hastalık aktivasyonu ile ilişkisi yoktu. ÜK'te hastalık yaşı ile ilişkisi saptanmazken (p=0.199), hastalık süresi 5-9 yıl olan hastalarda (6/25) daha sık tespit edildi (%24.0, p=0.037).

Majör EİM (eklem, hepatobiliyer, cilt, göz) genel olarak değerlendirildiğinde en az bir EİM ellidört (54/111, %48.6), en az iki EİM ondokuz (19/111, %17.1), en az üç EİM yedi (7/111, %6.3) hastada tespit edilirken dört EİM sadece bir (0.9) hastada tespit edildi. ÜK ve CH olan hastalarda benzer dağılıma sahipti (p=0.136). Anemi ve osteoporoz eklendiğinde ise sadece 6 hastada (%5.6) major EİM ve komplikasyon tespit edilmedi.

Tablo 33. İBH hastalarında EİM'lar ve HLA B27 birlikteliği

	ÜK	Pozitif (%)	Negatif (%)	Toplam (%)	p değeri
		3(5.0)	57(95.0)	60	0.161
ÜLSERATİF KOLİT	P.artrit	0	1((1.8)	1(1.7)	0.817
	Sakroiliit	1(33.3)	9(15.8)	10(16.7)	0.427
	AS	1(33.3)	3(5.3)	4(6.7)	0.057
	Oral aft	0	3(5.3)	3(5.0)	0.684
	EN	0	0	0	
	Psöriazis	1(33.3)	0	1(1.7)	0.000
	Üveit	1(33.3)	1(1.8)	2(3.3)	0.003

	CH	Pozitif n%	Negatif n%	toplam	p değeri
		6(12.5)	42(87.5)	48	0.161
CROHN HASTALIĞI	P.artrit	3(50.0)	4(9.3)	7(14.6)	0.008
	Sakroileit	6(100)	11(25.6)	17(34.7)	0.000
	AS	4(66.7)	2(4.7)	6(12.2)	0.000
	Oral aft	4(66.7)	4(9.3)	8(16.3)	0.000
	EN	2(33.3)	2(4.7)	4(8.2)	0.016
	Psöriazis	1(16.7)	0	1(2.1)	0.007
	Üveit	1(16.7)	0	1(2.1)	0.007
	Vitiligo	0	1(2.3)	1(2.0)	0.706

İBH olan toplam dokuz (9/109) hastada HLA B27 pozitif olarak tespit edilirken, tümü majör EİM olan (eklem, hepatobiliyer, göz, cilt) hastalardı. Eklem tutulumu olan 8 (%21.6) hastada (p=0.000), cilt bulgusu olan 6 (%24.0) hastada (p=0.001), göz bulgusu olan 5 (%29.4) hastada (p= 0.001), hepatobiliyer tutulumu olan 2 (%5.7) hastada (p=0.507) HLA B27 pozitifliği tespit edildi.

Ayrıca çalışma sırasında üç hastada AMA pozitifliği tespit edilirken, bu çalışmada 90 İBH (45 ÜK, 45 CH) hastasının 25 OH Vit D vitamini seviyesine de bakıldı. 25 OH D vitamin seviyesinin laboratuvarımızda ölçülen normal değerleri, yaz aylarında 20-100 ng/ml, kış aylarında ise 10-50 ng/ml sınırları arasında idi. Yazın bakılan D vitamin seviyesi ÜK tanılı 18/29 (%62.1) hastada, CH tanılı 13/17 (%76.5) hastada düşük bulunurken, kış aylarında bakılan D vitamin seviyesi ÜK tanılı 6/21 (%28.6) hastada, CH tanılı 4/14 (%28.6) hastada düşük olarak saptandı (yaz, kış sırasıyla p=0.65, p=0.28). Ayrıca 10 (6 CH, ÜK4) hastanın 25 OH vitD seviyesine geçiş aylarında (Ekim ve Mart) bakıldı.

İBH tanısı olan 3 hasta geçirilmiş tüberküloz tanısına sahipken bir hasta çalışma sırasında, akciğer sağ üst zondaki nodüler lezyonun eksizyonu sonrasında tüberküloz tanısı aldı.

2009 yılında serviks karsinomu tanısıyla radyoterapi almış bir kadın hasta, ishal ile başvuruda tekrarlanan kolonoskopi ve patolojik inceleme sonucu ÜK tanısı aldı. Yine CH tanılı bir kadın hasta 2001 yılında serviks karsinomu tanısı almıştı.

Crohn hastalığı nedeniyle takipli bir kadın hasta overin müsinöz adenomu nedeniyle, ÜK tanılı bir kadın hasta meme ca nedeniyle opere edilirken, fistülizan CH tanısıyla takipli bir kadın hasta sağ over kistik-kitle lezyonu nedeniyle takibe alındı.

Çalışma süresince takip ettiğimiz üç gebe hastamız vardı (2CH, 1ÜK). Bir hasta sağlıklı doğum yaparken, bir hasta birinci trimesterde, bir hasta da 2. trimesterde düşük oldu.

Çalışmaya katılmayan bir erkek hasta tekrarlayan akut pankreatit atağı nedeniyle takip edildi. Pankreatit atağı azatiopurin kullanımına bağlandı ve ilacı kesilerek takibe alındı.

Çalışmaya katılmayan CH tanılı bir erkek hasta AS tanısıyla, yine CH tanısıyla takipli iki kadın hasta fistülize CH nedeniyle infliximab tedavisi almaktaydı. Bir hastada tokso retiniti tespit edilip tedavisiz takibe alındı. Bir hastada ise vitiligo vardı.

TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı alan hastalarda EİM'lerin sıklığını doğru tespit etmek zor olmakla birlikte, literatürde değişik çalışmalarda %20-40 arasında değişen oranlardan bahis olunmaktadır. Bununla birlikte hem hastalığın hemde tedavinin komplikasyonları ve/veya sistemik etkileri de ekstraintestinal manifestasyonlar olarak değerlendirilebilir. Hastalığın komplikasyonları ya da sistemik etkileri de gözönüne alınacak olursa %100'lere yaklaşan bir etkilenme olabileceğinin ifade edildiği çalışmalar bulunmaktadır (155,156). Prevalans, İBH populasyonu, coğrafik bölgeler, hastalığın lokalizasyonu ve süresi, tedavi ve hastalık tanısının doğruluğuyla da ilişkilidir.

İlk kez 1976 yılında Grensteen ve arkadaşları tarafından EİM'lerin sıklığıyla ilişkili 700 hastalık retrospektif bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, İBH tanılı 700 hasta (498 CH, 202 ÜK) alınmış ve CH olanların hastalık lokalizasyonları kolonik tutulumlu 62, ileokolonik tutulumlu 223, ileal tutulumlu 213 hasta olarak rapor edilmiştir. Çalışmada EİM'leri değerlendirmek için temel 3 grup oluşturulmuştur; kolit ilişkili, ince bağırsak ilişkili ve nonspesifik grup. Bu çalışma grubunda tüm hastalarda EİM sıklığı %36 tespit edilmiştir. Kolit ilişkili bulgular olarak değerlendirilen eklem bulguları %23, cilt bulguları %15, ağız tutulumu %4 ve göz bulguları %4 oranında görülürken, PG'un ÜK tanılı hastalarda, EN'un ise granulatöz kolitli hastalarda daha sık olduğu rapor edilmiştir. Yine bu çalışmada eklem, cilt, göz ve ağız lezyonlarının kolonik tutulumlu hastalarda %42, ince bağırsak tutulumu olan hastalarda %23 oranında görüldüğü ve 3 hastada çok sayıda manifestasyon olduğu belirtilmiştir. İnce bağırsak tutulumu ile malabsorbsiyon, kolelitiazis, nefrolitiazis ve non kalküloz hidronefroz, hidroüreter ilişkili değerlendirilirken, bu durumların ince bağırsak hastalık aktivitesinin derecesi ile ilişkili olmakla birlikte inflamasyon yokluğunda bile ilerlemeye eğilimli oldukları belirtilmiştir. Malabsorbsiyon %10, kolelitiazis %11 ve nefrolitiazis %9 olmak üzere, CH'da daha sık görüldüğü rapor edilirken nefrolitiazis, ileal rezeksiyon ve ileostomi ile ilişkili değerlendirilmiştir. Yine bu çalışmada nonspesifik bulgular olarak değerlendirilen osteoporoz %3, karaciğer hastalığı %5, peptik ülser %10, amiloidoz %1 sıklıkta rapor edilmiştir (157).

2001 yılında Bernstein ve ark. beş majör EİM olarak, iritis- üveit, PSK, pyoderma gangrenozum, eritema nodozum ve ankilozan spondilit varlığını araştırmışlar ve prevalansı %6.2 gibi düşük olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada periferik artrit değerlendirmeye alınmamıştır (159). Bizim çalışmamızda eklem (periferik artrit, sakroileit, AS), hepatobiliyer (hepatosteatoz, hepatomegali, PSK, kolelitiazis), göz (üveit, kuru göz, glokom, herpetik keratit, subretinal kitle, blefarit) ve cilt (EN, oral aft, nekrotizan fasiit, psoriasis, vitiligo, perianal fistül, ışık erüpsiyonu, herpes labialis)bulguları majör EİM'lar olarak değerlendirilirken, hematolojik bulgular, osteoporoz, AVN, nefrolitiazis ve lokal intestinal komplikasyonlar ayrı olarak ele alınmıştır. Tüm majör ekstraintestinal manifestasyonların sıklığı (81/111) %73.0 olarak saptanırken, CH'da (38/50) % 76.0, ÜK'te (43/61) %70.5 oranında tespit edildi (p= 0.516). Bu oranlar Grensteen ve ark. ile Bernstein grubunun sonuçlarından yüksek olup farklı olarak periferik artritte değerlendirmeye alınmıştır. Tözün ve arkadaşlarının, 2001-2003 yılları arasında 12 merkezin katıldığı, yeni tanı almış İBH olan hastalarla ilgili yaptıkları, lokal ve ekstraintestinal komplikasyonları da değerlendirdikleri epidemiyolojik çalışmada, ekstraintestinal ve lokal komplikasyonlar CH tanılılarda anlamlı olarak yüksek rapor edilirken ekstraintestinal komplikasyonlar ÜK'te %15, CH'da %31 (p<0.001) ve lokal komplikasyonlar ise ÜK'te %24.2, CH'da %37.9 (p<0.001) olarak tespit edilmiştir (4).

2004 yılında Elena ve arkadaşlarının sporadik İBH tanısına sahip 196 hasta, birinci derece ailevi İBH olan 47 hasta ve kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada, (97/243) %40 hastada bir veya daha çok EİM saptanırken, kontrol grubunda bu oran (34/243) %14 olarak tespit edilmiş ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (p<0.001) (174). Literatürde, EİM'ların genel sıklığı %20-50 arasında değişmekle birlikte, bu çalışma sonuçlarının Bernstein'in çalışması hariç diğer çalışmalar ile benzer olduğu ve EİM sıklığının yüksek tespit edilmesinin, çalışma merkezinin refere merkez olmasından kaynaklandığı rapor edilmiştir (162). Bizim çalışmamızda da EİM'ların sıklığının yüksek tespit edilmesinde, çalışma merkezinin referans merkezi olmasına bağlı yönlendirilen hastaların hastalık aktiviteleri ve dolayısıyla sistemik inflamasyonun fazla olmasının etkili olduğu düşünülebileceği gibi, İBH tanısı olan hastaların şikayeti olmasa dahi klinik ve radyolojik

değerlendirmelerinin, konuyla ilgili uzmanların görüş ve yardımları alınarak daha detaylı yapılmasının olası etkisi de gözardı edilmemelidir.

2005 yılında Mendoza ve arkadaşlarının yaptıkları 566 hastayı içeren prospektif çalışmada (295 CH, 271 ÜK) eklem bulguları en sık EİM olarak ve CH ile ÜK hastalarında benzer sıklıkta rapor edilmişken (%51.5, %42.2) yine aynı yıl Aghazadeh ve arkadaşlarının İBH tanısı olan 457 hasta (401 ÜK, 47 CH VE 10 indetermine kolit) ile yaptıkları çalışmada, en sık EİM, mukokütanöz lezyonlar olarak bildirilmiştir (ÜK %11.2, CH %25.7) (160).

Eklem bulguları bizim çalışmamızda %33.3 (37/111) hastada tespit edilirken, hepatobiliyer bulgularla benzer sıklıkta en sık EİM'du. ÜK tanılı 17 (17/61) ve CH tanılı 20 (20/50) hastada eklem tutulumu tespit edildi. Bilindiği üzere eklem tutulumu, İBH'da en sık görülen manifestasyonlardır. Periferik artrit, ÜK ve CH'da en sık görülen bulgulardan biridir ve sıklığı %11-20 arasındadır. Ankilozan spondilit İBH tanısı olan hastaların % 7-12'sinde görülür (49). Radyolojik olarak tespit edilen sakroileit (Sİ) ise daha siktir %14-20. Scarpa ve ark. ÜK tanılı 79 hastayı içeren çalışmalarında hastalarda AS (% 25.3) ve Sİ (%43) yüksek sıklıkta rapor etmişlerdir (163). Salvarani ve arkadaşları İBH tanılı 160 hastayı içeren çalışmalarında SpA (spondiloartropati) sıklığını %18.5, AS %2.6, Sİ sıklığını %3.6 olarak rapor etmişlerdir (164). Çalışmamızda bu oranları (hasta sayıları), periferik artrit % 7.2 (8), Sakroileit %24.3 (27) ve AS %9.0 (10) olarak tespit ettik. Araştırmamızda İBH tanılı hastalara pelvik ve vertebral X-ray, klinik ve/veya radyolojik olarak sakroileit düşünülen hastalara da kontrastlı yağ baskılı STIR MR (61/111 %55.0) ile radyolojik (shourt tau/T1 inversion recovery) değerlendirme yapıldı (Modifiye Newyork kriterlerine göre). ÜK tanılı hastalarda periferik artrit %1.6 (1/61), sakroileit %16.4 (10/61), AS %6.6 (4/61), CH tanılı hastalarda periferik artrit %14.0 (7/50, p=0.012), sakroileit %34.0 (17/50, p=0.031), AS %12.0 (6/50, p=0.319) idi. Türkçapar ve arkadaşlarının 84 ÜK ve 78 CH ile yaptıkları çalışmada, pelvik grafi ve/veya şüpheli bel ağrısı olan hastalara BT çekilmiş ve radyolojik değerlendirme Modifiye Newyork kriterlerine göre yapılmış olup, tüm hastalarda HLA B27, HLA B51 ve ANCA çalışılmıştır. Bu çalışmada SpA %45.7, AS %9.9 sıklıkta olduğu, ÜK ve CH arasında anlamlı farklılık olmadığı rapor edilmiştir. Türkçapar ve ark.nın çalışmasında

spondilit, periferik artrit, oral ülser ve üveit ile ÜK ve CH tanılı hastalar arasında anlamlı farklılık tespit edilmezken, EN anlamlı olarak CH tanılı hastalarda daha sık tespit edilmiştir (p=0.005). Ali Türeyen ve arkadaşları 33 ÜK ve 29 CH tanılı hasta grubunda AS ve sakroileit sıklığı, eklem semptomları, hastalık aktivasyonu ilişkisi ve HLA B27 pozitifliğini araştırdıkları çalışmada, hastaların sakroiliak eklem üç fazlı kemik sintigrafisi ve direk eklem grafileri çekmişlerdir. Tüm hastalarda ve 60 sağlıklı kontrolde HLA B27 çalışılmış olup, ÜK tanılı 10 hastada (%30.3) ve CH tanılı 7 hastada (%24.3) sakroileit saptanmıştır. 3 hasta ise AS tanısı almıştır (%17.4). Sonuçta sakroileitin klinik seyrinin bağırsaktaki inflamatuvar aktiviteden bağımsız olduğu ve İBH olan, özellikle sakroileit saptanmış olan hastaların AS yönünden araştırılması gerektiği rapor edilmiştir (166). Ali Türeyen ve arkadaşlarının çalışmasında HLA B27 pozitifliği İBH grubunda 6 hastada (%9.67) sağlıklı kontrol grubunda 3 (%5) hastada tespit edilirken anlamlı farklılık saptanmamıştır. AS tanılı 3 hastada HLA B27 pozitifliği kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur. (p=<0.001). Bizim çalışmamızda ise HLA B27, %8.3 (9/109) hastada pozitif ve 8'inde (8/37) eklem bulgusu mevcuttu (p=0.000) ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi. (Sadece HLA B27 pozitif 66 yaşında ÜK tanılı bir erkek hastada eklem bulgusu yoktu). Zakariyya Al-Mrayat'ın, İBH (41 ÜK, 5 CH ve 3 indetermine kolit) tanılı hastalarda EİM ve HLA B27 varlığını, kontrol grubunda ise HLA B27 pozitifliğini araştırdığı çalışmasında, İBH tanılı 5 (%8.3) hastada (4 K, 1E) HLA B27 pozitif saptanırken, kontrol grubunda 3 (%5.0) hastada saptanmış ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (p>0.005) (165).

Çalışmamızda eklem tutulum sıklığı açısından cinsiyetler arasında farklılık tespit edilmediği gibi (E:20/57, K:17/54, p=0.687), tüm İBH hastalarda eklem bulguları ve hastalık süresi arasında da ilişki saptanmadı. 40 yaş altı (21/52) ve 40 yaş üstü (16/59) hastalarda benzer dağılıma sahipti (p=0.139) ve eklem bulguları ve hastalık aktivasyonu arasında ilişki yoktu (p=0.206).

Eklem bulguları ve hastalık tutulum yerleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken, CH olan hastalarda B1 %48.5 (16) (nonstriktüran-nonpenetran), B2 %50 (2) hastalıkta sık görülmeye eğilimli idi (p=0.109). HLA B27 pozitifliği, CH tanılı periferik artrit tespit edilen 3/7 hastada (%42.9, p=0.008), AS olan 4/6 hastada (%66.7, p=0.000),

sakroileit olan 6/17 hastada (%35.3, p=0.000) tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı idi. ÜK tanılı sakroileit tespit edilen 1/10 hastada (p=0.427), AS tespit edilen 1/4 hastada (%25.0, p=0.057) HLA B27 pozitifliği. Bu tespitler, literatüre göre periferik artrit sıklığı daha düşük, AS sıklığı ise daha yüksek olması bir yana Ali Türeyen grubunun ve yine Türkçapar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar ile uyumludur. Bu grupların çalışmalarından farklı olarak ise periferik artrit ve sakroileit sıklığı CH grubunda anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu durum semptomu olmayan hastaların dahi incelenmesi ve radyolojik değerlendirmede yağ supresyonunun artışına olanak veren kontrastlı yağ baskılı STIR MR kullanılmış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bilindiği üzere sadece düz grafiler ile tarama yapıldığında eklemlerdeki destrüktif-inflamatuvar değişiklik ayrımının yapılamaması ötesinde tanı koydurucu değişikliklerin gelişmesi için 7-11 yıl arasında süre geçmesi gerekliliği de gözönünde bulundurulacak olursa, sakroileit ve zamanla gelişebilecek ankilozan spondilitin erken tanısını koymada ciddi sıkıntılar yaşanabilir. Öte yandan tüm hastalar değil, düz grafisi sakroileit lehine olan ve/veya sakroileit açısından anlamlı klinik öyküsü olan hastalar MR ile incelendiği için SpA olan bazı hastaların tespit edilememiş olduğu rahatlıkla söylenebilir. Son olarak, kontrastlı yağ baskılı STIR MR'ın, Sİ ve SpA tespiti için ilk kez bizim çalışmamızda kullanılmış olduğunun altını çizmekte fayda olur kanaatindeyim.

Hepatobiliyer disfonksiyon temelde karaciğer fonksiyon testleri (KCFT)'de bozulma şeklinde tanınır. İlk kez 1874 yılında Thomas tarafından, karaciğerde yağlı değişiklikler ve kronik kolonik ülserasyon tanımlanırken, sonrasında Lister, ÜK tanılı hastalarda hastalığa sekonder diffüz hepatiti tanımlamıştır.

Riegler ve ark. yaptıkları çok merkezli 484 İBH tanılı hastayı içeren çalışmada, hepatobiliyer hastalık prevalansını %12 olarak değerlendirmişlerdir (asemptomatik hastalarda). Bu çalışmada karaciğer hastalığı 7 ÜK ve 4 CH tanılı, biliyer değişiklikler ise 28 ÜK ve 19 CH tanılı hastada rapor edilmiştir. ÜK ve kolelitiazis arasında anlamlı ilişki olduğu ifade edilmiştir.

Bu çalışmada hepatobiliyer bozukluklar ile hastalık süresi, aktivitesi, tanısı ve tipi arasında ilişki olup olmadığı araştırılmış ve uzun süreli ÜK tanılı hastalarda safra ve

karaciğer hastalıkları, CH'nın aksine yüksek bulunmuştur. ÜK tanılı hastaların çoğunda hepatosteatoz ve ALP değerlerinde yükseklik tespit edilmiş olup, uzun dönem hastalıkta karaciğer hasarının nedeni olarak, steroid ve mesalazin tedavisi (sulfasalazin yok) ve hastalık aktivitesinin (hafif, şiddetli) önemli olabileceği ileri sürülmüştür. Uzun süreli steroid ve mesalazin tedavisinin biliyer hastalıkla anlamlı ilişkili olduğu rapor edilmiş olup, CH tanısı olanlarda aminotransferaz ve ALP düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Hepatik ve biliyer hasar tanı sonrası birinci yılda anlamlı olarak yüksek olarak raporlanmıştır. Biliyer lezyonlar (kolelitiazis, kolesistektomi) ÜK'de %8.9, CH'da %11.5. Kolelitiazis ÜK ve CH tanılı hastalarda benzer sıklıkta iken, kolesistektomili hastaların sayısı CH tanılı hastalarda daha fazla tespit edilmiştir.

Bilindiği gibi PSK, nedeni tam anlaşılammakla beraber ÜK ile daha sık birliktelik gösterir. Hastalığa veya tedaviye sekonder olabileceği düşünölmekle birlikte, immünogenetik faktörlerin (HLA B8, DR3) rolü önemlidir. Bu çalışmada ÜK (12) ve CH (7) tanılı olmak üzere toplam 19, kontrol grubunda ise sadece 1 PSK tanısı konmuş olup, ALP değerleri yüksek tespit edilmiştir (168).

Bargiggia ve arkadaşları yaş, süre, hastalık aktivasyonu, tedavisi bilinen hastalarda karaciğer ekojenitesi, karaciğer ve safra kesesinin fokal lezyonları ile safra yollarının anormalliklerini USG ile değerlendirmişler ve hepatobiliyer anormallikleri, CH'da %54.2 ve ÜK'de %55.9 olarak rapor etmişlerdir. Karaciğer büyümesi ve hepatosteatozisi (hafif-orta-şiddetli) sırasıyla CH'da %25.7 ve %39.5, ÜK'de %25.5 ve %39.5 oranında tespit etmişler ve sağlıklı kontrollerden yüksek bulmuşlardır. Hepatosteatozun derecesini hastalık yeri, süresi, aktivitesi ve tedavi ile ilişkili değerlendirmemişlerdir. Bu çalışmada kolelitiazis prevalansı ÜK'de %7.5 ve CH'da %11'dir (110).

Bizim çalışmamızda hepatobiliyer bulgular %31.8 (35/110) oranında tespit edildi. Hepatobiliyer bulgular ÜK tanılıların %34.4 (21/61) ve CH tanılıların %28.6 (14/49)'da göröldü (p=0.512). Cinsiyet açısından farklılık yoktu (E: 18/57, %31.6, K: 17/53 %32.1;p=0.955) Hastalık tutulum yeri (p=0.922), cinsiyet ile (p=0.955) ile

ilişkisi saptanmadı. Remisyonda olan İBH tanılı (%38.9, 28/72) hastalarda (p=0.028) ve 40 yaş üstü İBH'lı (%50, 29/58) hastalarda daha sık tespit edildi (p=0.000).

Ülseratif kolit tanılı hastalarda; PSK %1.6, hepatosteatoz %23.0, hepatomegali %3.3, kolelitiazis %13.1, CH tanılı hastalarda; hepatostatoz %26.5, hepatomegali %10.0, kolelitiazis %6.0 oranında mevcut idi.

Kratzer ve arkadaşlarının yaş, cinsiyet, obesite derecesi, önceki operasyon, hastalık süresi bilinen İBH (222 CH ve 88 ÜK) tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada, kolelitiazis, CH'da %13 (30) hastada tespit edilirken sadece yaş bağımsız risk faktörü olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada ÜK tanılı hastaların sadece %4.6'da (4 hastada) kolelitiazis tespit edilmiştir (169).

Lakatos ve arkadaşları yaptıkları 25 yıllık izlem çalışmasında NASH, ÜK %9.4 ve CH %19.3 ve PSK %1.6 ve hepatosteatozu olan hastaların %12.1'inde (12/107) hepatomegali olarak rapor etmişlerdir (180). Literatürde, İBH olan hastalarda PSK prevalansı %2.5-7.5 olarak rapor edilmiştir (109).

Ülkemizde Parlak ve arkadaşları ile Özdil ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda da benzer oranlar ifade edilmiştir. Ayrıca 44 PSK'lı hastada İBH sıklığının araştırıldığı bir çalışmada, İBH oranı %43.3 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada İBH tanılıların tamamı ÜK tanısı almıştır (170-172). Çalışmamızda ise, takip süresi, Lakatos ve ark.nın çalışmasına kıyasla çok daha kısa olup, PSK sadece 10 yıl üzeri hastalığı olan bir ÜK tanılı hastada (1/4) tespit edildi.

Lorusso ve arkadaşlarının 114 ÜK ve 45 CH tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların tümüne biliyer USG yapılmış ve 2453 kişilik kontrol grubu ile kıyaslanmıştır. İBH tanılı 17 (%10.7) hastada safra kesesi taşı tespit edilmiştir (11 ÜK %9.6 ve 6 CH %13.3). Kontrol grubunda ise 239 hastada (%9.7). Çalışmada hastalar, ÜK tanılılar pankolit olan ve olmayan 'parsiyel ÜK', CH tanılılar ise ileal tutulumlu olan ve olmayan olmak üzere toplamda 4 subgruba ayrılmıştır. Lojistik regresyon analizi kullanılarak yapılan çalışmada, kolelitiazis gelişiminde cinsiyet, yaş, VKİ bağımsız, İBH ise bağımlı değişken olarak rapor edilirken, distal ileum tutulumlu CH olanlarda ve çekuma kadar tutulum olan total ÜK tanılı hastalarda

riskini arttığı ifade edilmiştir. Sonuçta ileal tutulumlu CH olan hastalarda, kolelitiazis riskinde artış rapor edilirken, ÜK tanılı hastalarda bu artış görülmemiştir.(106)

Bizim çalışmamızda ise, yine tüm hastalara batın USG yapılmış olup, ÜK'li hastalarda hastalık süresi, aktivasyonu, cinsiyet ve tutulum yeri ile hepatobilyer bulgular arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, 40 yaş üzeri hastalarda daha sık olduğu görülmüştür (%48.6, 18/59; p=0.004). Hepatosteatoz 40 yaş üzerinde görülmeye eğilimli olarak tespit edilmiştir (%29.7, 13/37; p=0.118). Crohn hastalığı tanılı hastalarda ise hepatobilyer bulgular ile süre (p=0.796), cinsiyet ve hastalık tutulum yeri (p=0.556) arasında ilişki saptanmazken, remisyonda olan hastalarda (10/25) görülmeye eğilimli olduğu izlenmiştir (%40, p=0.071). ÜK tanılı hastalarda olduğu gibi 40 yaş üzeri hastalarda (11/21) daha sık tespit edilmiştir (%52.4, p=0.001). Hepatosteatoz bu hastalarda 40 yaş üzerinde 10/21 daha sıklı (%47.6, p=0.004).

Hastalık aktivitesi ile ilişkisi olmadığı bilinen bu manifestasyonun, remisyonda ve 40 yaşın üzerindeki grupta anlamlı olarak yüksek bulunması, ÜK grubunda remisyondaki hasta sayısının yüksek olmasıyla ve kontrol grubumuz olmadığı için diyet ya da çevresel faktörlerin etkilemesiyle ortaya çıkmış bir durum olabileceği şeklindeki düşünceyle izah edilmeye çalışılabilir. Cinsiyet ya da tutulum yeri ilişkisinin görülmemesi ise referans edilen hastaların dağılımıyla bağlantılı olabilir. Diğer yönden bütün sonuçlar Kratzer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumlu gözükmektedir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığında cilt lezyonları %2-34 oranında rapor edilmiştir (71). En sık görülen cilt lezyonları eritema nodozum (EN) ve pyoderma gangrenosum (PG)'dur. EN kadınlarda ve kolonik tutulumlu İBH'da sık görülmeye eğilimlidir. CH'da daha sıklıdır ve hastaların %9-15'inde görülür. Psöriazis %1-2 oranında rapor edilmiştir. Yüksel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada iki önemli cilt lezyonunu İBH olan hastalarda, EN %7.4 ve PG %2.3 olarak rapor etmişlerdir. Bu çalışmada EN, CH'da daha sık görülürken, periferik artrit ve hastalık aktivitesiyle ilişkili değerlendirilmiştir (173).

Türkçapar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada EN'u ileal tutulumlu CH olanlarda daha sık rapor etmişlerken (167), İ.Yüksel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, CH ve ÜK hastalarında farklılık saptanmadığı, aktif hastalıkla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (173). Bizim çalışmamızda cilt bulguları %22.5 (25/111) ÜK % 9.8 (6/61) ve CH tanılı %38.8 (19/50)) oranında hastada tespit edildi ve CH'da anlamlı olarak daha sıklıkla (p=0.000). İBH tanılı aktif hastalığa sahip 15 hastada (15/39) hastada cilt bulgusu vardı (%38.5, p=0.003) ve hastalık aktivitesiyle ilişkiliydi. Kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta idi. Cilt bulgularının hastalık süresiyle, yaşla ilişkisi tespit edilmedi. Hastalık lokalizasyonu ile ilişkisi saptanmamakla birlikte, CH tanılı hastalarda ileokolonik tutulumlu L3-B3 hastalıkta daha sıklıkla (p=0.002). Hasta takip sürelerinin görece kısa olduğu göz önünde bulundurulduğunda, tüm EİM'lar için olduğu gibi, ilerleyen yıllarda, takip süresi arttıkça hem görülme sıklığı hem de süreyle ilişkinin artması söz konusu olabilir. Bu anlamda bulgularımız literatürle uyumlu idi. EN 4 (4/111, %3.6) hastada tespit edilirken, hastaların tümü CH tanılıydı (p=0.024) ve 4(4/39) hasta aktif hastalığa sahipti. Ayrıca 10 yıl ve üzeri İBH tanılı hastalarda (2/13) daha sıklıkla (%15.4, p=0.035).

Tözün ve arkadaşlarının çalışmasında EN (%6), ve oral aft (% 6) oranlarında CH olan hastalarda, PG ise ÜK tanılı hastalarda daha sık görülmekte iken; tromboemboli ÜK tanılı hastalarda görülmeye eğilimli olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda hiç PG görülmemiş olup, EN tespit edilen 4 Crohn'lu hastada da periferik artrit vardı (%100, p=0.000), üveit ve AS ile ilişkisi ise saptanmadı. EN olan İBH tanılı iki hastada (2/4) hastada HLA B27 pozitif idi (%50, p=0.002). EN tespit edilen hastaların aktif hastalık açısından kontrolleri ve tedavilerinin gereğinde yeniden düzenlenmesi gerektiği hususu, incelenmeye değer bir konu olarak düşünüldü. Oral aft ÜK'te 3/25 (%4.9) ve CH'da 4/25 (%16.3) oranında tespit edildi. Aktif hastalıkta (6/39) görülme eğilimindeyken (%15.4, p=0.155), üveit, periferik artrit ve AS ile ilişkisi yoktu. Oral aft olan dört hastada (4/11) HLAB27 pozitif saptandı (%36.4, p=0.000).

Yates VM ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Psöriazis CH tanılı hastalarda daha sık görülme eğiliminde olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta olduğu, ÜK'de %5.7, CH'da %11.6

oranında görüldüğü, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bunun anlamlı ölçüde yüksek olduğu rapor edilmiştir (%1.5) (174). Bizim çalışmamızda ise psöriazis her ikisi de erkek olmak üzere ÜK ve CH grubunda birer hastada tespit edilmiş olup, sıklığı istatistiksel değerlendirme için uygun bulunmamıştır.

Perianal fistül 6 (6/111) hastada vardı, tamamı Crohn hastasıydı (%10, p=0.011). Kolonik tutulumlu hastalarda görülmeye eğilimli idi (%33.3, p=0.094) ve hastaların tümü B3 hastalığa sahipti (6/13) (%46.2, p=0.000). Perianal fistül İBH tanılı 40 yaş altında hastalarda (5/52) görülme eğiliminde idi (%9.6, p=0.066).

Göz komplikasyonları İBH'lı hastalarda farklı yayınlarda farklı sıklıkta rapor edilmekle birlikte CH'da daha sık görülmektedir. Üveit en sık görülen göz bulgusudur. Artrit, AS, cilt bulguları ve HLA B27 pozitifliği, İBH'da sıklıkla üveit gelişimiyle ilişkilidir (175). Yılmaz ve arkadaşları göz tutulumu olan ve olmayan olarak iki gruba ayırdıkları toplam 116 hastalık çalışma grubunda göz komplikasyonlarını (blefarit, episklerit %3.45, üveit %5.17, katarakt, konjunktivit) 34 hastada (%29.3) tespit ederken, CH (%60) olan hastalarda ÜK'li (%22.92) hastalardan daha sık olarak rapor etmişlerdir. Bu çalışmada göz tutulumu olan ve olmayan her iki hastalık grubu arasında yaş, cinsiyet ve hastalık süresi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (175).

Taxiarchis ve arkadaşları, hastaların detaylı göz muayenelerinin yapıldığı 26 hastalık bir İBH grubunda göz bulgularını (üveit, episklerit, steroid kullanımına sekonder katarakt, kuru göz) %43 olarak rapor etmişlerdir. Göz bulgularının yüksek sıklıkta tespit edilmesini detaylı göz muayenesi yapılmasına bağlamışlardır (176).

Bizim çalışmamızda, tüm hastaların görme keskinliğine, göz içi basınçlarına bakıldı. Biyomikroskopik muayeneleri ve fundoskopik incelemeleri yapıldı. Göz bulguları İBH tanılı 17 (%15.5) hastada tespit edilirken, erkek hastalarda (%22.8, 13/57) (p=0.024) ve 40 yaş üzeri hastalarda daha sık tespit edildi (%22.0, 13/59) (p=0.036). Hastalık süresi, hastalık aktivasyonu ve hastalık tutulum yeri ile ilişkisi ise yoktu.

Ülseratif kolit tanılı 12/61 (%19.7) ve CH tanılı 5/50 (%10.2) hastada göz bulgusu saptanırken (p=0.159), ÜK tanılı erkek hastalarda (p=0.007) ve yine ÜK tanılı 40 yaş ve üzeri hastalarda daha sıklıkla (p=0.014). Üveit 3 (2 ÜK, 1 CH) hastada (%2.7), Kuru göz 8 (5 ÜK, 3 CH) hastada (%7.2), glokom 2 (2ÜK) hastada (%1.8), subretinal kitle 1(ÜK) hastada (%0.9), herpetik keratit 1(ÜK) hastada (%0.9), blefarit 2 (2CH) hastada (%1.8) tespit edildi. Üveit tanısı olan bir hastada psöriazis (%33.3, p=0.000), iki hastada AS (%66.7, p=0.000), 1 hastada oral aft (%33.1, p=0.167) vardı. Üveiti ve AS olan iki hastada da HLA B27 pozitifliği (%100, p=0.083). ÜK tanılı üveiti ve AS'i olan bir hastada HLA B27 pozitif (p=0.157), yine ÜK tanılı üveiti ve psöriazisi olan bir hastada HLA B27 pozitif saptandı. Ayrıntılı göz muayeneleri yapılmış olmasına rağmen, göz tutulumunun total EİM'a kıyasla daha düşük sıklıkta tespit edilmesi ve istatistiki açıdan anlamlı olmamakla birlikte Crohn hastalığından ziyade Ülseratif kolitli hastalarda görülme eğiliminde olması literatürden farklılık gösteren hususlar olarak tespit edildi.

Anemi, İBH hastalarında en sık görülen komplikasyondur ve %6-74 oranında görülür. Kronik kan kaybına ve/veya demir absorpsiyonunda bozulmaya bağlı DEA ve KHA en sık görülen hematolojik komplikasyonlar olmakla birlikte kobalamin ve folat eksikliği de görülür. DEA çoğu vakada intestinal hastalığın seyrine paralel seyrederken, KHA şiddetli, refrakter vakalarda ve yavaş remisyon sağlanan durumlarda görülür. Makrositik anemi, ileal ve penetran-striktüran hastalıkta kolonik tutulumlu hastalıktan daha sık görülür.

Bergamaschi ve ark. yaptıkları izlem çalışmasında, 104/263 hastada anemi tespit etmişler. Tanı anında anemi prevalansı %65 iken izlem boyunca ilk 4 yılda anemi prevalansının azaldığını, sonrasında stabil seyrettiğini, yaş, cinsiyet, AZA tedavisiyle ilişkisi yokken aneminin prevalansının ve şiddetinin aktif hastalıkla ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Tanı anında çoğu hastada KHA olduğu ancak takip süresince DEA ve multifaktoriyel formda aneminin geliştiğini belirtmişlerdir (125).

Peggy D. Headstrom ve ark.nın CH tanılı hastalarda vitamin B12 eksikliğini araştırdıkları çalışmada, hastalık lokalizasyonu ve süresiyle B12 eksikliği arasında ilişki saptanmazken, önceki ileal ve ileokolonik rezeksiyonla ilişkili olduğu ve rutin olarak B12 seviyesi bakılması gerektiği önerilmiştir (177).

Çalışmamızda İBH tanılı hastalarda anemi 74 (74/108, %68.5) hastada görülürken, ÜK tanılı 38 (38/108, %64.4) ve CH tanılı 36 (36/107, %73.5) hastada vardı. Cinsiyet dağılımı benzerdi (E/K: 35/39). İBH tanılı 40 yaş altı hastalarda (41/51) daha sık tespit edildi (%80.4, $p=0.012$) ve CH olan hastalarda anemi yine 40 yaş altında daha sıkı (24/28, %85.7; $p=0.033$). İBH ve hastalık süresiyle anemi sıklığı arasında ilişki saptanmazken, hastalık tutulum yeri ile de ilişkisi yoktu ($p=0.696$). Aktif hastalığı olan hastalarda daha sık saptandı (31/39, %79.5), aktif hastalığı olan ÜK tanılı hastalarda daha sıkı (12/14 %85.7; $p=0.050$).

Demir eksikliği anemisi, ÜK tanılı %50.0 hastada, CH tanılı %66.0 hastada mevcuttu ($p=0.094$) ve her iki hastalıkta en sık görülen hematolojik bulguydu. B12 eksikliği ÜK tanılı 13 (13/58) (%22.4) hastada, CH tanılı 7 (7/49) (%14.3) hastada mevcuttu ($p=0.283$). KHA ÜK tanılı 7/58 (%12.1) hastada, CH tanılı 12/50 (%24.0) hastada mevcuttu ($p=0.104$). DEA olan hastalarda cinsiyet dağılımı benzerdi. Hastalık tutulum yeri ile DEA arasında ilişki saptanmadı. Aktif hastalığı olan hastalarda (29/39) anlamlı olarak sık tespit edildi (% 74.4 , $p=0.007$) ve bu hastaların çoğu aktif hastalığı olan (12/14) ÜK tanılı hastalardı (%85.7, $p=0.002$). İBH tanılı 40 yaş altı 51 hastanın 37'sinde (37/51) DEA saptanırken istatistiksel olarak anlamlıydı (%72.5, $p=0.003$).

B12 eksikliğinin tüm İBH tanılı hastalarda cinsiyet dağılımı benzerdi. ÜK tanılı hastalarda 40 yaş üzerinde görülmeye eğilimli iken (11/35) %31.4 ($p=0.042$), CH tanılılarda anlamlı farklılık yoktu. Hastalık tutulum yeri ile ilişki saptanmadı ($p=0.320$). B12 eksikliği olan hastaların çoğu remisyonda olan (13/44) ÜK tanılı hastalardı (%29.5, $p=0.021$). KHA, 40 yaş altı 12/51 hastada vardı (%23.5, $p=0.125$). Kadın hastalarda sık (14/54) saptanırken (%25.9, $p=0.023$), ÜK tanılı kadın hastalarda (7/26) daha sık tespit edildi (%26.9, $p=0.002$). Bununla birlikte hastalık tutulum yeri ($p=0.077$) ve yaş ile KHA arasında ilişki saptanmadı. Aktif hastalığı olan ÜK tanılı hastalarda (4/14) daha sık tespit edildi (%28.6, $p=0.030$). CH olan hastalarda hastalık aktivasyonu ile ilişkisi ise yoktu ($p=0.185$). Bu bulgular büyük oranda literatür ile örtüşmekteydi.

Ayrıca ÜK tanılı bir erkek hasta ve CH tanılı bir kadın hasta esansiyel trombositoz tanısıyla takip edilmekteydi. Bundan başka ÜK tanılı bir kadın hastada 2008 yılında İBH tanısının ikinci ayında DVT gelişmesi nedeniyle takibe alınmış antikoagülan tedavi almıştır. Yine 2009 yılında ÜK tanısı alan erkek hastaya hastalık tanısının ilk bir ayı içinde DVT gelişmesi nedeniyle antikoagülan tedavi başlanmış ve takip edilmiştir.

Bağırsak inflamasyonuna bağlı gelişen malabsorbsiyon ve proinflamatuvar sitokinler, İBH ilişkili osteoporoz gelişimine katkıda bulunabilir. E. Trisoni ve arkadaşlarının yaptıkları, İBH tanılı hastalarda osteoporoz gelişiminde risk faktörleri ve KMD değerlendirme çalışmasında, 22 klinik faktör değerlendirmeye alınmış. Bu çalışmada yaş, hastalık süresi, kümülatif steroid dozu ile femur T skoru arasında negatif korelasyon tespit edilmiş. Yine düşük fiziksel aktivite, menapoz, immün süpressif tedavi ve yeni steroid kullanımı ile düşük T skoru arasında ilişki tespit edilmiştir. Kümülatif steroid dozu ile Z skoru arasında negatif korelasyon ve VKİ ile pozitif korelasyon tespit edilirken, immünsüpressif tedavi ve yeni steroid kullanımı düşük Z skoru gelişiminde anlamlı kabul edilmiştir. Hastalık tipi, aktivasyonu ve CH tanılı hastalarda bağırsak rezeksiyonu ile düşük T ve Z skoru arasında ilişki saptanmamıştır (178).

Poturoğlu ve arkadaşlarının, İBH tanılı 142 (ÜK:88, CH:54) hasta ile yaptıkları çalışmada KMD değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ÜK ve CH tanılı hastalar arasında anlamlı farklılık tespit edilmezken KMD ve VKİ arasında ÜK tanılı hastalarda pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Femur boynu Z skoru, EİM ve komplikasyonları olan hastalarda daha düşük bulunmuş. Steroid kullanımı, hastalık aktivitesi, hastalık lokalizasyonu, bağırsak rezeksiyonu ve yaşla ilişkisi bulunmamıştır (179). Bizim çalışmamızda ise Z ve T skorlarıyla, EİM ve komplikasyonlar arasında bu tarz bir ilişki saptanmadı.

Jahsen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada CH tanılı hastalarda, ÜK ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük Z skoru olduğu, ÜK tanılı hastalarda KMD'nin sağlıklı kontrollerle benzer olduğu saptanmıştır. CH ve ÜK tanılı hastalarda, hastalık tutulum yeri ile KMD ölçümü arasında ve KMD ölçümleri ile

bağırsak rezeksiyonu arasında ilişki saptanmamıştır. Fakat EİM olan hastalarda daha düşük femur boynu Z skoru olduğu rapor edilmiştir (180) .

Bizim çalışmamızda İBH tanılı hastalarda osteoporoz 26/105 (%24.8), osteopeni 93/105 (%88.6) oranında tespit edilirken, ÜK tanılı 12/58 (%20.7) ve CH tanılı 14/47 (%29.8) hastada osteoporoz (p=0.283) vardı._Osteoporoz gelişimi ile cinsiyet, hastalık tanı yaşı, hastalık süresi, steroid kullanımı ve aktif hastalık ya da hastalık tutulum yerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. CH tanılı hastalarda ileal 7/15 (%46.7) ve ileokolonik tutulumlu 7/26 (%26.9) hastada osteoporoz vardı (p=0.096). Kolonik tutulumlu hastalarda osteoporoz tespit edilmedi. B2 (striktüran) hastalığa sahip 3 hastada osteoporoz vardı (L1-B2, L3-B2; p=0.017). EİM ve komplikasyon olan hastalarda osteoporoz varlığının artış göstermediği, T ve Z skorlarının istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü. Yine osteoporozu olan hastalarda major EİM ‘lar açısından ilave bir özellik tespit edilmedi.

Osteoporoz ve eklem bulguları (p=0.749), sakroileit (p=0.451) AS (p=0.687), hepatobiliyer bulgular (p=0.776), cilt bulguları (p=0.854), anemi (p=0.081), göz (p=0.200), sigara (p=0.390), steroid (p=0.531), biyolojik ajan tedavisi (p=0.592) arasında ilişki saptanmadı.

Trisoni ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde 40 yaş üzeri hastalarda (20/57) osteoporoz anlamlı olarak artmıştı (%35.1, p=0.008). 40 yaş üstü CH tanılı (10/22) hastada (%45.5, p=0.028), ÜK tanılı (10/35) hastada (%28.6, p=0.068) osteoporoz vardı. Özellikle 40 yaş üzerindeki grupta daha belirgin olmak üzere, osteoporozun genel popülasyondan daha sık gözlenmiş olmasından hareketle, İBH’lı hastalarda DEXA incelemesinin rutin olarak yapılmasının gerekli olduğu, ilk isteme yaşı ve takip noktasında belki ulusal karakteristikler de gözönünde bulundurularak uygun bir takvim hazırlanmasının uygun olacağı düşünüldü.

Çalışma sırasında ÜK tanılı 2 erkek hastada avasküler nekroz tespit edildi. Ayrıca CH tanılı bir bayan hastaya femur başı avasküler nekrozu nedeniyle 2007 yılında bilateral kalça protezi takılmıştı. Yine çalışmaya katılmayan bir erkek hastaya bilateral kalça protezi takılmıştı.

Renal ve üriner komplikasyonlar, İBH tanısı olan hastaların %4-23'ünde görülür. En sık görülen komplikasyonlar böbrek taşları, enterovesikal fistüller ve üreteral obstrüksiyondur. Gastrointestinal traktüs ve üriner sistem arasında fistül gelişimi %1.8 oranında görülürken (181) ileal ve ileokolonik hastalıkla birlikteliği kolonik hastalıktan daha siktir.

Retroperitoneal fibrozis ve inflamasyon, taşa bağılı olmayan üreteral obstrüksiyonun en sık nedenidir. Çeşitli nedenlerle çekilen intravenöz pyelogramlarda taşa bağılı olmayan obstrüksiyonun sıklığı %5-15 tir. CH tanılı hastalarda periüretral fibrozis obstrüksiyonun en sık nedenidir. Vakaların %70'inde sağ yan obstrüksiyonu baskındır ve çoğu ileal ve ileoçekal tutulumlu hastalardır. ÜK tanılı hastalarda ise çoğunlukla iyatrojenik nedenli, cerrahi komplikasyon yada kolon kanseri sonrasında obstrüksiyon görülmektedir (181-182).

Nefrolitiazis, İBH tanılı hastalarda (%4-6) oranında görülmektedir. Genel populyasyondan fazla olmakla birlikte, erişkinlerde çocuklardan, CH olanlarda ÜK tanılı hastalardan daha siktir ve öncelikle kalsiyum oksalat veya ürik asit taşları görülür (183). Ayrıca İBH olan hastalarda glomerulonefrit en az 40 vaka rapor edilmekle birlikte, sekonder amiloidoz CH olan hastalarda %0.5-2.9 ve ÜK tanılı hastalarda %0-0.4 rapor edilmiştir. Yine İBH tanılı hastalarda tedavide kullanılan ilaçların nefrotoksik etkisi olduğu bilinmektedir. Bu ilaçlardan nefrotoksik etkisi çok az olanlar; kortikosteroidler, azatiopurin, 6-merkaptopurin, metranidazol, ve düşük doz MTX, potansiyel renal toksisitesi olanlar; aminosalisilatlar (sulfasalazin, mesalamin, 5ASA, olsalazin) ve siklosporinlerdir.

Renal hücreli karsinom, mesane, prostat, valvuler karsinom İBH olan hastalarda rapor edilmiştir. Bununla birlikte yapılan 2 büyük çalışmada renal ve üriner malignansi riskinde artış bulunmamıştır.(183-184)

Nefrolitiazis, 885 hastayı (677 ÜK, 208 CH) içeren bir çalışmada 64 (%7.2) hastada tespit edilmiştir. ÜK tanılı 43 (%6.4), CH tanılı 21 (%10.1) hastada olduğu rapor edilirken ÜK tanılı genç erkek hastalarda daha sık olduğu görülmüştür. Bu çalışmada steroid kullanımı, sürekli asidik idrar ve önceki intestinal cerrahilerin nefrolitiazis gelişimine katkıda bulunabileceği rapor edilmiştir (182).

Bizim çalışmamızda bir kadın, bir erkek hasta enterovezikal fistül ile başvuruda CH tanısı almış ve takip edilmekteydi. Enterovezikal fistül tanısı olan erkek hasta 1998 yılından beri fokal segmental glomeruloskleroz tanısıyla İstanbul Üniversitesi'nden takipliydi. Yine çalışmaya katılmayan 2009 yılında renal hücreli karsinom tanısıyla opere edilmiş bir erkek hasta, takiplerinde enterovesikal fistül gelişmesi nedeniyle yapılan kolonoskopi ve patolojik inceleme sonucu CH tanısı almıştır.

Ayrıca çalışma süresince 37 yaşında CH tanılı bir erkek hastada kültür negatif pyüri tespit edildi. Takibinde ileus, striktür gelişmesi nedeniyle ileal rezeksiyon yapılan, rezeksiyon materyali ileal adenokarsinom ile uyumlu değerlendirilen bu hasta bir ay içinde eks oldu .

Bu çalışmada nefrolitiazis İBH tanılı 8/111 (%7.2) hastada tespit edilirken, erkeklerde (7/57) daha sıklıkla (%12.3, p=0.034) ve hastalık süresi 5-9 yıl arası olan hastalarda sık görülmeye eğilimli idi (6/41, %14.6; p=0.062). ÜK tanılı hastalarda (7/61) sık görülme eğiliminde idi (%11.5, p=0.055). ÜK ve CH olan hastalarda hastalık tutulum yeri ve hastalık aktivasyonu ile ilişkisi ise yoktu. Yine hastalık yaşı ile ilişkisi saptanmazken (p=0.199), ÜK tanılı olup hastalık süresi 5-9 yıl arası olan hastalarda (6/25) görece daha sık tespit edildi (%24.0, p=0.037).

İBH tanılı hastalarda lokal komplikasyonlar intestinal fistül, abse, striktür, hemoraji, obstrüksiyon, malabsorbsiyon gelişimidir. Bu hastaların hastalık seyri boyunca önemli bir kısmında cerrahi müdahale gerekli olmaktadır (CH %75, ÜK %25). Çin'de Wuhan şehrinde 1990-2003 yıllarında yapılan çok merkezli, çoğunluğunu ÜK tanılı genç hastaların oluşturduğu izlem çalışmasında (393 ÜK, 63 CH) EİM'lar ÜK ve CH tanılı hastalarda sırasıyla %5.7, %19 olarak, komplikasyonlar ise sırasıyla %6.4 ve %50.8 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada ÜK tanılı sadece 3 hastaya cerrahi müdahale gerekirken, CH tanılı hastaların %27'sine cerrahi müdahale gerektiği rapor edilmiştir (p=0.001).

Yine bu çalışmada komplikasyon olan ÜK tanılı 25 (%6.4) hastadan, 19 (%4.9) hasta alt gastrointestinal kanama, 4 (%1.0) hasta perforasyon, 1 (%0.26) hasta toksik megakolon, 1 (%0.26) hastanın kolorektal malignensi nedeniyle opere edildiği belirtilmiştir.

CH tanılı 32 (%50.8) hastada komplikasyon tespit edilmiş ve bunlardan, 11 (%17.5) hasta alt gastrointestinal kanama, 10 (%15.9) hasta intestinal obstrüksiyon, 6 (% 9.5)

hasta intestinal fistül, 4 (%6.3) hasta perforasyon ve 1 (%1.6) hasta intraabdominal abse nedeniyle opere edilmiştir.

Ayrıca yine bu çalışmada ÜK tanılı hastalarda artrit 9 (%2.3), cilt lezyonları 6 (%1.5), konjunktivit 5 (%1.3), oral ülser 2 (%0.51), CH tanılı hastalarda artrit 5 (%7.9), oral ülser 3 (%4.8), cilt lezyonları 2 (%3.2), konjunktivit ve kolelitiazis 1 (%1.6) hastada rapor edilmiştir. Sonuçta İBH sıklığı Çin'de Wuhan şehrinde artmış olmakla birlikte batı ülkelerinden çok yüksek olmadığı, hastaların çoğunun genç eğitimli erkek bireyler olduğu ve ÜK tanılı hastalarda hastalığın daha hafif seyirli olduğu, EİM'lerin daha az olduğu rapor edilmiştir (185).

Bizim çalışmamızda İBH tanılı 55/111 hastada çeşitli nedenlerle operasyon hikayesi mevcuttu. Bu hastalar içinde 31/111 (%27.9) hasta intestinal komplikasyonlar nedeniyle opere edilirken, ÜK tanılı 8/61 (%13.0) ve CH tanılı 23/50 (%46.0) hastanın operasyon hikayesi mevcuttu ve CH olanlarda anlamlı olarak daha fazla idi ($p=0.000$). Lokal komplikasyonlar CH'da daha çok gözlenmekteydi.

Çalışma öncesinde ÜK tanılı 3 (%60.0) hasta hemoroidektomi nedeniyle opere edilirken, apendektomi 6 hastaya yapılmış (%37.5), kolesistektomi 1 (%33.3) hastaya yapılmış ve ileus nedeniyle 3 (%42.9) hasta opere edilmişti.

CH tanılı hastalarda ise apendektomi 10, kolesistektomi 2 hastaya yapılmış, hemoroidektomi nedeniyle 2 hasta opere edilmişti. Ayrıca ileus nedeniyle 4 hasta, anal fissür nedeniyle 2 hasta, enterovezikal fistül nedeniyle 2 hasta opere edilirken ileoçekal rezeksiyon 2, sağ hemikolektomi 3 hastaya yapılmıştı. Ayrıca anal fistül nedeniyle 5 hasta, enterokütanöz fistül nedeniyle bir hasta, rektovajinal fistül nedeniyle bir hasta takibe alınmıştı.

Çalışma süresince (2009-2010), CH tanılı 2 hasta batın içi abse (%4.1), 2 hasta ileus nedeniyle (%4.1), 1 hasta batın içi fistül nedeniyle (%2.0) opere edilirken, 2 (%4.1) hastaya sağ hemikolektomi, 2 (%4.1) hastaya segmenter ince bağırsak rezeksiyonu yapıldı, bir hasta rektovajinal fistül nedeniyle opere edildi ve bir hasta perianal abse nedeniyle takibe alındı. Yine çalışmaya katılmayan bir bayan hasta rektovajinal fistül, bir erkek hastada perianal abse nedeniyle takibe alındı.

SONUÇ

Bizim çalışmamızda tüm majör ekstraintestinal manifestasyonların sıklığı 81/111 (%73.0) olarak saptanırken CH 'da 38/50 (%76.0) ve ÜK'te ise 43/61 (% 70.5) idi. Her iki hastalık arasında görülme sıklığı açısından istatistiksel fark yoktu (p= 0.516). Eklem (periferik artrit, sakroileit, AS), hepatobiliyer (hepatosteatoz, hepatomegali, PSK, kolelitiazis), göz (üveit, kuru göz, glokom, herpetik keratit, subretinal kitle, blefarit) ve cilt (EN, oral aft, nekrotizan fasiit, psöriasis, vitiligo, perianal fistül, ışık erüpsiyonu, herpes labialis) bulguları major EİM'lar olarak değerlendirilirken, hematolojik komplikasyonlar, osteoporoz, AVN, nefrolitiazis ve lokal intestinal komplikasyonlar ayrı olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda EİM'ların sıklığının yüksek tespit edilmesinin sebebinin, İBH olan hastaların klinik ve radyolojik değerlendirmelerinin daha detaylı ve uzman yardımcı yapılması olabileceğini düşünmekteyiz. Şüphesiz hastanemizin referans merkezi olması da bu sonuç üzerinde etkili olmuş olabilir.

Bizim çalışmamızda majör EİM sıklığı hepatobiliyer %31.8, eklem %33.3, cilt %22.5, göz %15.3 olarak görülürken, CH ile ÜK arasında anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca anemi ve osteoporoz sıklığı da her iki hastalık grubunda artmış olarak tespit edildi.

Majör EİM'ların genel olarak cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde erkeklerde daha sık görülme eğiliminde olmakla birlikte benzer sıklıktaydı. Göz bulguları erkeklerde daha sıklıkla ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Cilt bulguları kadınlarda sık görülmeye eğilimliydi. Majör EİM'ların ÜK ve CH'da hastalık süresiyle ilişkisi değerlendirildiğinde anlamlı farklılık yoktu. Yaş grubuna göre İBH değerlendirildiğinde, hepatobiliyer bulgular ve göz bulguları 40 yaş üzeri hastalarda daha sık saptandı. ÜK hastalarında hem hepatobiliyer hem de göz bulguları 40 yaş ve üzeri hastalarda daha sık görülmekteydi. CH tanısı olan hastalarda hepatobiliyer bulgular ÜK hastalarında olduğu gibi 40 yaş ve üzerinde anlamlı olarak yüksekti. Hastalık aktivasyonu ve EİM'ların ilişkisi değerlendirildiğinde hepatobiliyer bulgular remisyonda olan hastalarda (p=0.024), cilt bulguları aktif hastalığı olan hastalarda (p=0.004) daha sık görülürken, anemi aktif hastalığı olanlarda görülme eğiliminde idi

(p=0.058). Eklem ve göz bulguları ile osteoporoz gelişiminin aktif hastalıkla ilişkisi yoktu.

ÜK ve CH hastalarında, eklem, hepatobiliyer, cilt ve göz bulgularının hastalık tutulum yeri ile ilişkisi saptanmazken, eklem bulguları CH olan hastalarda B1,B2 formda ve cilt bulguları ise B3 formda daha sık tespit edildi.

ÜK ve CH'da EİM'lerin hastalık süresiyle ilişkisi saptanmadı. Ancak hastaların takip sürelerinin görece kısa olması nedeniyle takip süreleri uzadıkça, bu ilişkide değişiklik olabileceği ve yine EİM'lerin hem sıklığı hem de çeşitliliğinde artış olabileceği düşünülmektedir.

Eklem bulguları, göz bulguları ve cilt bulguları birlikteliği olan hastalarda HLA B27 pozitif tespit edilirken bu hastalar daha yakın takibe alındı.

Osteoporoz açısından tüm İBH tanılı hastalarda DEXA taraması rutin olarak uygulanmalıdır. HLA B27 pozitifliği olan hastalar EİM varlığı açısından ve Sİ bulunan hastalar ise AS gelişimi açısından (özellikle HLA B27 pozitifliği olanlar) taranmalı ve de kontrol vizitlerinde bu açıdan takip edilmelidir.

Sonuç olarak; Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı sadece sindirim kanalına özgü hastalıklar değil, barsak dışı tutulumları ile sistemik hastalıklardır. Sistemik tutulumları, kimi hastalarda zaman içinde asıl hastalığın önüne geçebilecek ölçüde şiddetli ve hızlı seyirli olabilmektedir. Morbidite artışı ve geri dönülmesi zor problemlerin gelişmesine engel olma adına erken tespit edilip, tedavi ve yakın takip noktasında gerekli özen ivedilikle gösterilmelidir. Bu nedenle semptom ve anamnez yokluğunda dahi, İBH tanılı hastalarda major EİM ve komplikasyonların, tarama ve de takipleri yapılmalıdır.

ABSTRACT

Introduction: IBD may exhibit many extra-intestinal manifestations (EIM). While EIM may sometimes be the initial sign or the complaint in patients seeking for medical attention, it sometimes may lead to more serious morbidities than the underlying intestinal disorder.

Aim: We aimed to assess extra-intestinal involvement and complications and also the factors that may influence these and the course of the diseases in patients with IBD.

Patients: By April 2009, a total of 156 patients, 92 patients with Ulcerative Colitis (UC) and 64 patients with Crohn's Disease (CD) (newly diagnosed 13 patients with CD and 8 patients with UC), who had medical file recordings in our IBD outpatient clinic were enrolled in the study. But 45 patients (15 patients with CD and 30 patients with UC) were excluded from the study as they did not complete their consultations, diagnostic studies or come to follow-up visits.

Method: Written informed consent forms were obtained from all patients. Ethics committee approval was given by the local committee of Kocaeli University Medical Faculty. When EIM was detected, patients were consulted to the specialist of the relevant department. In this study, features as anemia, osteoporosis and nephrolithiasis which are considered as complications of IBD and HLA B27 seropositivity were also investigated besides major EIM (skin, eye, joint and hepatobiliary).

Results: Sixty one UC patients (M/F ratio: 35/26) with a median age of 40 (14-64) and 50 CD patients (M/F ratio: 22/28) with a median age of 33 (18-60) were included in the study. Mean duration of the disease was 5 years. Of the patients with UC 33, 23 and 5 patients had extensive, left colon and distal involvement, respectively. Of the patients with CD 15, 6 and 29 patients had ileal, colonic and ileocolonic involvement, respectively. 33 of these patients had non-stricturing non-penetrating disease (B1), 4 had stricturing disease (B2) and 13 had penetrating and fistulizing (B3) disease.

Major EIM was detected in 81 (44 male, 37 female) patients(73,0%), among these joint (33.3%) and hepatobiliary (31.8%) involvement were more common than skin(22.5%) and eye involvement (15.3%). Skin involvement was significantly higher in patients with CD in the active period of the disease.

At least one major EIM (skin, eye, joint and hepatobiliary) was present in 54 (48,6%) patients. When anemia and osteoporosis were also included only 6 (5.6%) patients had no major EIM and complication. There was no correlation between the site of intestinal involvement and EIM. Hepatobiliary findings were detected in 35 (21 UC and 14 CD) of all 110 patients (31.8%).

Primary Sclerosing Cholangitis (PSC), non-alcoholic steatohepatitis (NASH), hepatomegaly and cholelithiasis were seen in 1.6%, 23%, 3.3% and 13.1% of patients with UC respectively. In CD (NASH), hepatomegaly and cholelithiasis were seen in 26.5%, 10% and 6% of patients respectively.

HLA B27 positivity was found in 9 patients with IBD, all of whom had major EIM.

Conclusion: UC and CD are systemic diseases not only limited to intestinal tractus but also with extra-intestinal involvement. Therefore, even in the absence symptoms and complaints, search for EIM and major complications should be made in patients with IBD.

KAYNAKLAR

1. Lakatos PL. *Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: Up or down?* World J Gastroenterology 2006; **12**(38): 6102-6108.
2. Loftus EV. *Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences.* Gastroenterology 2004 ; **6** (26): 1506-1517.
3. Tezel A, Dokmeci G, Eskiocak M, Umit H, Soylu A R. *Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya Turkey.* J Int Med Res. 2003; **31**: 141-148.
4. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu H O, Tiftikci A, Parlak E, Dagli U et al. Members of the Turkish IBD Study Group. *Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: A Multicenter epidemiologic survey.* Journal of Clinical Gastroenterology 2009; **43** (1): 51-57.
5. Hanauer S B. *Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathogenesis and therapeutic opportunities* .Inflammatory Bowel Dis. 2006; **12**(5): 3-9.
6. Yang H, McElree C, Roth M P, Shanahan F, Targan S R, and Rotter JI. *Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews.* Gut 1993; **34** (4): 517-524.
7. Satsangii J, Parkers M, Jewell D P and Bell JI. *Genetics of inflammatory bowel disease.* Clinical Science 1998; **94**: 473-478.
8. Heyman M B, Kirschner B S, Gold EJ, Ferry G. Baldassano R, Cohen S A, Winter H S et al. *Erken Baslangiçlı İnflamatuvar Barsak Hastalığı Olan Çocuklar: Pediatrik IBH konsorsiyumu kayıtlarının incelenmesi.* The Journal of Pediatrics Turkish Edition 2005;**1**(1). (J Pediatr 2005; 146: 35-40).
9. Lakatos P L, Fischer S, Lakatos L, Gal I, Papp J. *Current concept on the pathogenesis of inflammatory bowel disease-crosstalk between genetic and microbial factors: Pathogenic bacteria and altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take "toll"?.* World J Gastroenterol. 2006; **12**(12): 1829-1841.
10. Messick J, Hanauer S B, Kornbluth A, Plevy S E, Sandborn W J. *Progress in IBD Therapy: Achieving Current and Future Therapeutic Goals* Current Medical Evidence 2010; **3**(9): 4-11
11. Lidar M, Langevitz P and Shoenfeld Y. *Role of infection in inflammatory bowel disease: initiation, exacerbation and protection.* IMAJ 2009; **11**; 558–563.
12. Koutroubakis I E, Vlachonikolis I G, and Kouroumalis E A. *Inflammatory Bowel Diseases Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of Ulcerative Colitis: A critical review.* İnflammatory Bowel Dis. 2002; **8**(4): 277–286.

13. Tekin A, Vatansev C. *Gastrointestinal görüntüleme bir yenilik: Kapsül endoskopi*. Selçuk Tıp Derg. 2007; **23**: 39-43.
4. Adler J, Stidham R W and Higgins P D R. *Bringing the inflamed and fibrotic bowel into focus: imaging in inflammatory bowel disease*. Gastroenterology-Hepatology 2009; **5**(10): 707-714.
15. Silverberg M S, Satsangi J, Ahmed T, et al. *Toward an integrated, clinical, molecular, serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of Montreal World Congress Gastroenterology* Can J Gastroenterology 2005; **19** (Supply A): 5A-19A.
16. Özlen Atuğ ve ark. *Ülseratif kolitli hastaların non-neoplastik inflame kolonik mukozalarında mikrosatellit instabilitesi*. Marmara Medical Journal 2009; **22**(1): 012-018.
17. Savaş B, Bektaş M, Perçinel S, Tüzün A, Ensari A, Çetinkaya H, Özden A. *İnflamatuvar barsak hastalığında histopatolojik kriterlerin klinik semptomatolojiyle ilişkisi*. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2008; **7** (1): 24-29.
18. Nuray G P. Turkish Microbiological Society. *Autoantibodies in inflammatory bowel disease*. Türk Mikrobiyol Cemiyeti Derg. 2008; **38** (3-4):162-166.
19. Gan S I, Beck P L. *A New Look at Toxic Megacolon: An Update and Review of Incidence, Etiology, Pathogenesis, and Management* The American Journal Of Gastroenterology 2003; **98**(11): 2363-2370.
20. Gumaste V, Sachar D B, and Greenstein A J. *Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis*. Gut. 1992; **33**(7): 938-941.
21. Ullman T, Odze R, Farraye F A, *Diagnosis and Management of Dysplasia in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease of the Colon*. Inflamm Bowel Dis 2009; **15**(4): 630-638.
22. Lutgens M W, Vleggaar F P, Schipper MEI, Stokkers P C F, Woude C J, Hommes DW et al. *High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease*. Gut 2008; **57**: 1246-1251.
23. Baumgart D C. *The Diagnosis and treatment of Crohn's Disease and Ülcerative Colitis*. Deutsches Arzteblatt international 2009; **106**(8): 123-133.
24. Horsthuis K, Stokkers P C F, Stoker J. *Detection of inflammatory bowel disease: diagnostic performance of cross-sectional imaging modalities*. Abdominal Imaging 2008; **33**(4): 407-416.
25. Satsangi J, Silverberg M S, Vermeire S, and Colombel J F. *The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications*. Gut. 2006; **55**(6): 749-753.

26. Geboes K. *Diagnosis: A clinician's perspective Section 3. Histopathology of Crohn disease and ulcerative colitis*. Am J Surg Pathol. 2000; **23**:651–655. Chapter 18.
27. Taxonera C, Schwartz D A, Olmo D G. *Emerging treatments for complex perianal fistula in Crohn's disease*. World J Gastroenterol. 2009; **15**(34): 4263-4272.
28. Tunç B, Kılıç Z M Y, Aktaş S, Parlak E, Ülker A, Balcı M. *Serum 2-mikroglobulin düzeylerinin inflamatuvar barsak hastalıklarının aktivitesini belirlemekteki değeri*. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2002; **1**(2): 67-73.
29. Katz S, Schulman N, Levin L. *Free perforation in Crohn's disease*. Am J Gastroenterol. 1986; **81**(1): 38-43.
30. Freeman H J. *Colorectal cancer risk in Crohn's disease* World J Gastroenterology. 2008; **28**; **14**(12):1810-1811.
31. Langholz E. *Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history*. Therap Adv Gastroenterol. 2010; **3**(2): 77–86.
32. Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, Abdollahi A. *A Meta-Analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis*. Digestive Disease Science 2009; **54**:1157–1170.
33. Stein R B, Hanauer S B. *Medical therapy for inflammatory bowel disease*. Gastroenterology Clinics 1999; **28** (2).
34. Bonner G F, Ruderman W B. *Aminosalicilic acid preparations in the treatment of inflammatory bowel disease* . Inflammopharmacology 1993; **2**:247-262.
35. Hanauer S B. *Crohn's disease: step up or top down therapy*. Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology 2003; **17** (1): 131-137.
36. Sack D M, Peppercorn M A. *Drug therapy of inflammatory bowel disease.(abstract)* Pharmacotherapy 1983 ; **3**(3): 158-76.
37. Teshima C, Fedorak F N. *Inflammatory A Clinician's Guide to IBD Are there differences in type, dosage, and method of administration for the systemic steroids in IBD treatment?* Inflamm Bowel Disease ; **14**: 216-218.
38. Farrell R J, Kelleher D. *Mechanisms of steroid action and resistance in inflammation Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease*. Journal of Endocrinology 2003; **178**: 339–346.
39. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. *Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease* Gut 1994; **35**: 360-362.

40. Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal U C, Krishnani N, Kumar S, Ayyagari M S A. *Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome*. Journal of Medical Microbiology 2004; **53**: 1155–1160.
41. Rutgeerts P. *Therapy of IBD*. Digestion 1998; **59**: 453–469.
42. Carter M J, Lobo AJ, Travis SPL. *Guidelines for the management of IBD in adults*. Gut 2004; **53**: (suppl 5).
43. Lichtenstein G R, Hanauer S B, Sandborn W J and Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Management of Crohn ' s disease in adults*. Am J Gastroenterol. 2009; **104**:465–483.
44. Keith R, Gardiner, M D, Bobby V.M. Dasari, M S. *Operative Management of Small Bowel Crohn ' s Disease* Surgical Clinical North America 2007; 587–610.
45. Bourikas L A, Papadakis K A. *Musculoskeletal manifestation of inflammatory bowel disease* Inflammatory Bowel Disease 2009; **15**: 1915-1924.
46. Mielants H, De Vos M, Cuvelier C, Veys EM. *The role of gut inflammation in the pathogenesis of spondyloarthropathies*. (abstract) Acta Clin Belg. 1996; **51**(5): 340-9.
47. Rodríguez-Reyna T S, Martínez-Reyes C, Furusho Y. *Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol. 2009; **15** (44): 5517–5524.
48. Walker D, Orchard T. *Do Extraintestinal Manifestations Predict Disease Course, Severity, and/or Activity in IBD?* Inflamm Bowel Disease 2008; **14**(suppl 2): 200-201.
49. Rothfuss K S, Stange E F, Herrlinger K R. *Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases* World J Gastroenterol. 2006; **12**(30): 4819-4831.
50. Reyna R T S, Reyes C M, Furusho J K Y. *Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol. 2009; **15**(44): 5517-5524.
51. Mei M L L, Landers C J, Reveille J D, Targan S, Weisman M H. *Inflammatory bowel disease serologies in ankylosing spondylitis patients: a pilot study*. Arthritis Research and Therapy 2009; **11**: R177.
52. Adak B, Bayram A, Tekeoğlu İ, Önen M Ş. *Üveitlere Eşlik Eden Romatizmal Hastalıkların Görülme Sıklığı* Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 1998 cilt 1; **4**.

53. Sanford E. *Anterior Uveitis, Inflammatory Bowel Disease, and Ankylosing Spondylitis in a HLA-B27-positive Woman*. Southern Medical Journal 2006; **99**(5): 531-533.
54. Generini S, Fiori G, Cerinic M M. *Spondiloarthropathy Therapy in inflammatory bowel disease*. Clinical and Experimental Rheumatology 2002; (supl 28): 88-94.
55. Colombo E, Latiano A, Palmieri O, Bossa F, Andriulli A, and Annese V. *Enteropathic spondyloarthropathy: A common genetic background with inflammatory bowel disease?*. World J Gastroenterol. 2009; **15**(20): 2456–2462.
56. Bores R L, Garrido B J, Furusho Y J K. *Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol. 2007;**13**(46): 6156-6165.
57. Arden N K, Cooper C. *Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease*. Gut. 2002; **50**(1): 9–10.
58. Miheller P, Lőrinczy K, Lakatos P L. *Clinical relevance of changes in bone metabolism in inflammatory bowel disease* World J Gastroenterol. 2010 November 28; **16**(44): 5536-5542.
59. *European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)*. Gut 2006; **5**: 36-58. .
60. Zittermann A. *Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence?* British Journal of Nutrition 2003; **89**: 552–572.
61. Hogezaand R A, Bänffer D, Zwinderman A H, Mc Closkey E V, Griffioen G, Hamdy N A T. *Ileum resection is the most predictive factor for osteoporosis in patients with Crohn's disease*. Osteoporos Int. 2006; **17**: 535–542.
62. Jong D J, Bac D J, Tan G, Boer S Y, Grabowsky I L F, Jansen J B M, Greinwald R, Naber T H J. *Maintenance treatment with budesonide 6 mg versus 9 mg once daily in patients with Crohn's disease in remission*. The Netherlands Journal Of Medicine 2007; **65** (9): 339-345.
63. Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson L G. *Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease*. The Global Budesonide Study Group. Gut 1997; **41**: 209-214.
64. Lichtenstein G R, Sands B S, Pazianas M. *Prevention and treatment of osteoporosis in inflammatory bowel disease* Inflammatory Bowel Diseases 2006; **12**(8): 797-813.

65. Lee J H, Wolf J M. *Advanced therapy of inflammatory bowel disease Osteoporosis and Osteopenia Prevention and Treatment*. Bayless T M, Hanauer S B. 2001; 289-292 (Chapter 61).
66. Hoffmann R M and Kruis W. *Rare Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease* *Inflamm Bowel Dis*. 2004;**10**:140–147.
67. Oliveira K R B, Castro C H M, Heymann R E, Pinheiro M M, Mizsputen S J, Szejnfeld V L. *High prevalence of fractures in Brazilian patients with inflammatory bowel disease: lack of association with bone mass density and quantitative ultrasound measurement*. *Arch Osteoporos* 2007; **2**: 21-28.
68. Klingenstein G, Levy R N, Kornbluth A, Shah A K. *Present Inflammatory bowel disease related osteonecrosis: report of a large series with a review of the literature*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; **2**: 243–249.
69. Nagasawa K, Ishii Y, Mayumi T, Tada Y, Ueda A, Yamauchi Y, et al. *Avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus: possible role of haemostatic abnormalities*. *Ann Rheum Dis*. 1989; **48**(8): 672–676.
70. Veroux M, Angriman I, Ruffolo C, Fiamingo P, Caglià P, Madia C, et al. *Psoas abscess: a rare complication of Crohn's disease*. *Acta Chir Belg*. 2004; **104**:187-190.
71. Georgiou S, Pasmatzis E, Monastirli A, Tsambaos A. *Cutaneous Manifestations of Inflammatory Bowel Disease*. *Hospital Chronicles* 2006; **1**(3): 158-168.
72. Trost L B, McDonnell J K. *Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease*. *Postgrad Med J*. 2005; **81**: 580–585.
73. Velosa F T. *Review article: skin complications associated with inflammatory bowel disease*. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; (Suppl. **4**): 50–53.
74. Field E A, Allan R B. *Review article: oral ulceration- aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic* *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; **18**: 949–962.
75. Kimble R M, Tickler A K, Nicholls V S.; Cleghorn G, Cummings R F, and Jewell D P. *Clinical implications of inflammatory bowel disease genetics on phenotype*. *Inflamm Bowel Disease* 2005; **11**(1): 56-61.
76. Kimble R M, Tickler A K, Nicholls V S, Cleghorn G. *Successful topical tacrolimus (FK506) therapy in a child with pyoderma gangrenosum*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002; **34**(5): 555-557.
77. Fiorentino D, *Cutaneous vasculitis*. *J Am Acad Dermatol*. 2003;**48**:311-40 .
78. Mustafa N M, Lavizzo M. *Sweet's syndrome in a patient with Crohn's disease: a case report*. *J Med Case Reports* 2008; **2**: 221.

79. Targan S R, Shanahan F, Karp L C. *Inflammatory bowel disease from bench to bedside 2005*.
80. Orchard T, Chua CN, Ahmad T, Cheng H. *Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: Clinical features and the role of HLA genes* Gastroenterology 2002; **123**(39): 714-718.
81. Çolakoğlu Ö, Tafikıran B, Ünsal B, Aksöz K, Yörük G, Buyraç Z, et al. *Ülseratif Kolitte PiyodermaGangrenosum vePsöriasis: Olgu SunumuVe Literatürün Gözden Geçirilmesi*. Güncel Gastroenteroloji 2003; **17**: 233-37.
82. Henseler T. *Genetics of psoriasis*. Arch Dermatol Res. 1998; **290**(9): 463-76.
83. Nair R P, Henseler T, Jenisch S , Stuart P, Bichakjian C Kat al. *Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan*. Human Molecular Genetics 1997; **6**(8): 1349–1356.
84. Poland P, Mass RL. *Cutaneous Crohn's disease and progressive vitiligo (abstract)*. J Am Acad Dermatol.1988;**19**: 421-27.
85. McAuley D, Miller R A. *Acne fulminans associated with inflammatory bowel disease (abstract)*. Arch Dermatol. 1985; **121**:91-3.
86. Larsen S, Bendtzen K , Nielsen O H. *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Epidemiology, diagnosis, and management*. Annual Medicine 2010; **42**(2): 97-114.
87. Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, Trakos N, Theopistos V, Christodoulou D, et al. *Spectrum and Frequency of Ophthalmologic Manifestations in Patients with . Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Single-Center Study*. Inflamm Bowel Disease 2009; **15**(1): 29-34.
88. Mintz R, Feller E R, Bahr R L, Shah S A. *Ocular manifestations of inflammatory bowel disease* Inflamm Bowel Disease 2004; **10**(2): 135-139.
89. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrı F, Fedeli G, et al. *Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterology 2005; **11**(46): 7227-7236.
90. Barrie A and Regueiro M. *Biologic Therapy in the Management of Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease*. Inflamm Bowel Disease 2007; **13**(11).
91. Barrie A, Regueiro M. *Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Disease 2007; **13**(11): 1424-1429.

92. Memon M I, Memon B and Memon M A. *Hepatobiliary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease*. HPB Surgery 2000; **11**: 363-371.
93. Loftus E V, Harewood G C , Loftus C G , Tremaine W J, Harmsen W S, Zinsmeister A R, et al. *PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis*. Gut. 2005; **54**(1): 91-96.
94. Osmanoğlu N, Tekin F, Ozutemiz Ö, Ersoz G, Tekeşin O. *The prevalence of inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis*. Turk J Gastroenterol. 2005; **16**(4): 240-241.
95. Chapman R W, Varghese Z, Gaul R, Patel G, Kokinon N, Sherlock S. *Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-B8*. Gut 1983; **24**: 38-41.
96. Saich R and Chapman R. *Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterology 2008; **14**(3): 331-337.
97. Shorbagi A, Bayraktar Y. *Primary sclerosing cholangitis - What is the difference between east and west?*. World J Gastroenterology 2008; **14**(25): 3974-3981.
98. Florin T H J, Pandeya N, Radford-Smith G L. *Epidemiology of appendicectomy in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: its influence on the clinical behaviour of these diseases*. Gut 2004; **53**: 973-979.
99. Talwalkar J A, Lindor K D. *Primary Sclerosing Cholangitis Inflamm Bowel Disease* 2005; **11**(1): 62-72.
100. Gordon F. *Recurrent primary sclerosing cholangitis: Clinical diagnosis and long-term management issues*. Liver Transpl. 2006; **12**:S73–S75.
101. Tung B Y, Emond M J, Haggitt R C, Bronner M P, Kimmey M B, Kowdley K V, Brentnall T A. *Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis*. Ann Intern Med. 2001; **134**(2): 89-95.
102. Shaffer E A. *Epidemiology of gallbladder stone disease*. Clinical Gastroenterology 2006; **20**(6): 981-996.
103. Kratzer W, Haenle M M, Mason R A, Tirpitz C, Kaechelee V. *Prevalence of cholelithiasis in patients with chronic inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterology 2005; **11**(39): 6170-6175.
104. Lorusso D, Leo S, Mossa A, et al. *Cholelithiasis in inflammatory bowel disease. A case control study*. Dis. Colon Rectum 1990; **33**: 791-794.

105. Ascha M S, Hanouneh I A, Lopez R, Tamimi A B R, Feldstein A F, and Zein N N. *The Incidence and Risk Factors of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis*. *Hepatology* 2010; **51**(6): 1972-1978.
106. Salt W B. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Comprehensive Review* *J Insur Med*. 2004; **36**: 27-41.
107. Lakatos L, Pandur T, David G, et al. *Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study*. *World J Gastroenterol*. 2003; **9**: 2300-2307.
108. Bargiggia S, Maconi G, Elli M, et al. *Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center*. *Gastroenterol*. 2003; **36**: 417-420.
109. Jose F A, Heyman M B. *Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008; **46**(2): 124-133.
110. Triantafillidis J K, Merikas E. *Pancreatic Involvement in Patients with Inflammatory Bowel Disease*. *Annals of Gastroenterology* 2010; **23**(2):105-112.
111. Balani A R, Grendell J H, Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Taxonera C, Gisbert J P, Pérez-Calle JL, et al. *Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis*. *Drug Saf*. 2008; **31**: 823-837.
112. Burroughs A K, Kouroumalis E A. *Idiopathic fibrosing pancreatitis and Crohn's disease: an interesting association*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; **12**:1021-1024.
113. Potamianos S, Koutroubakis I E, Chatzicostas C, Rolles K, *Parotitis and acute pancreatitis in a patient with ulcerative colitis*. *Eur J Pediatr*. 2008; **167**: 945.
114. Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Taxonera C, Gisbert J P, Pérez-Calle J L, et al. *Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003; **18**: 1110-1111.
115. Khanna S, Kumar A. *Acute pancreatitis due to hydrocortisone in a patient with ulcerative colitis*. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; **28**: 623-628.
116. Khanna S, Kumar A. *Acute pancreatitis due to hydrocortisone in a patient with ulcerative colitis*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003; **18**: 1110-1111.
117. Stein R B, Hanauer S B. *Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease* *Drug Saf*. 2000; **23**: 429-448.

118. Moolsintong P, Loftus EV, Chari ST, Egan L J, Tremaine W J, Sandborn W J. *Acute pancreatitis in patients with Crohn's disease: clinical features and outcomes.* *Inflamm Bowel Dis.* 2005; **11**: 1080-1084.
119. Triantafyllidis J K, Merikas E. *Idiopathic pancreatitis complicating active Crohn's disease: favorable response to infliximab treatment* *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 3334-3336. (Triantafyllidis J K, Merikas E. *Idiopathic pancreatitis complicating active Crohn's disease: favorable response to infliximab treatment.* *Inflamm Bowel Dis.* 2005; **11**: 1080-1084).
120. Triantafyllidis J K, Cheracakis P, Refferman et al. "Recurrence" of chronic pancreatitis appearing on a patient with underlying Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2002; **97**: 761-762.
121. Barthet M, Hastier P, Bernard J P, Bordes G, Frederick J, et al. *Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease. True or coincidental association?* *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 1062-1068.
122. Weber P, Seibold F, Jense H. *Akut Pancreatitis in Crohn's Disease.* *J Clin Gastroenterol.* 1993; **17**(4):286-91.
123. Pitchumoni C S, Rubin A, Kiron Das. C H. *Pancreatitis in Inflammatory Bowel Diseases.* *J Clin Gastroenterol.* 2001; **44**: 246-253.
124. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, et al. *Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases.* *Inflammatory Bowel Disease* 2007; **13**(2): 1545-1553.
125. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, Ardizzone S, Biancheri P, Bonetti E. et al. *Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor alfa treatment.* *Haematologica* ; **95**(2): 199-205.
126. Theurl I, Mattle V, Seifert M, Mariani M, Marth C, and Weiss G. *Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease.* *Blood* 2006; **107**(10): 4142-4148.
127. Gomollón F, Gisbert J P. *Anemia and inflammatory bowel diseases.* *World Journal Gastroenterol.* 2009; **15**(37): 4569-4572.
128. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, Nikolaus S, Bauditz J, Gasche C, et al. *Recombinant Erythropoietin for the Treatment of Anemia in Inflammatory Bowel Disease* *The New England Journal of Medicine* 1996; **334**:619-624.
129. Sipahi T. *Nutrisyonel Anemilerde Yenilikler* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Isparta.

130. Schreiber S, and Wedel S. *Diagnosis and Treatment of Anemia in Inflammatory Bowel Disease*. *Inflammatory Bowel Disease* 1997; **3**(3): 204-216.
131. *The United Nations University Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies*. *Food and Nutrition Bulletin* 2008; **29**(2) (suppl).
132. Kulnigg S, Gasche C. *Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease* *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; **24**(11-12): 1507–1523.
133. Jay A, Hochman *Autoimmune hemolytic anemia associated with Crohn's disease* *Inflammatory Bowel Diseases* 2002; **8**(2) 98-100.
134. Leo E, Trigo C, Herrera J M, Márquez J L *Autoimmune Hemolytic Anemia associated with Ulcerative Colitis* (Review article) *Annals of Gastroenterology Hepatology* 2010; 1-4.
135. Connell W R, Kamm M A, Ritchie J K, Lennard-Jones J E. *Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience*. *Gut* 1993; **34**(8): 1081-5.
136. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, et al. *Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism?* *Gut* 2004; **53**: 542-548.
137. Katsanos K H, Tsianos E V. *The kidneys in inflammatory bowel disease* *Annals of Gastroenterology* 2002; **15**(1): 41-52.
138. Oikonomou K, Kapsoritakis A, Eleftheriadis Stefanidis I, Potamianos S. *Renal Manifestations and Complications of Inflammatory Bowel Disease* (early view) *Inflammatory Bowel Disease* 2010.
139. Fofi C, Nicoletti M C, Onetti Muda A, et al. (abstract) *Focal segmental glomerulosclerosis with IgA deposits in a patient with ulcerative colitis*. *G Ital Nefrol*. 2003; **20**: 641–644.
140. Molina-Pérez M, González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, et al. (letters to editor) *Rapidly progressive glomerulonephritis and inflammatory bowel disease*. *Dis Colon Rectum*. 1995; **38**: 1006–1007.
141. Gisbert J P, González-Lama Y, Maté J. *5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: A systematic review*. *Inflammatory Bowel Disease* 2007; **13**(5): 629-38.
142. Thuluvath P J, Ninkovic M, Calam J, Anderson M *Mesalazine induced interstitial nephritis*. *Gut* 1994; **35**(10): 1493–1496.

143. Corrigan S. Review article: *Interstitial nephritis associated with the use of mesalazine in inflammatory bowel disease* Aliment Pharmacol Ther. 2000; **14**: 1-6.
144. Poulou A C, Goumas K E, Dandakis D C, Tyrmpas I, Panagiotaki M, Georgouli A, et al. *Microproteinuria in patients with inflammatory bowel disease: Is it associated with the disease activity or the treatment with 5-aminosalicylic acid?* World J Gastroenterol. 2006; **12**(5): 739-746.
145. Mcconnell N, Campbell S, Gillanders I, Rolton H, Danesh B. *Risk factors for developing renal stones in Inflammatory bowel disease* BJU International 2002; **89**: 835–841.
146. Astrid L. Wester, Morten H. Vatn, Fausa O *Secondary Amyloidosis in Inflammatory Bowel Disease: A Study of 18 Patients Admitted to Riks hospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998.* Inflammatory Bowel Diseases 2001; **7**(4):295–300.
147. Park Y K, Han D S, Eun C S.(Letters to the Editor) *Systemic Amyloidosis with Crohn's Disease Treated with Infliximab* Inflamm Bowel Dis 2008;**14**(3):431-432.
148. Chenivesse C, Bautin N, Wallaert B. *Pulmonary manifestations in Crohn's disease.* European Respiratory Monograph 2006; **34**: 151–167.
149. Hoffmann R M, Kruis W. *Rare Extraintestinal manifestations of Inflammatory Bowel Disease* Inflammatory Bowel Disease 2004; **10**(12): 140-147.
150. Black H, Mendoza M, Murin S. *Thoracic Manifestations of Inflammatory Bowel Disease* Chest. 2007; **131**(2): 524-532.
151. Storch I, Sachar D, Katz S *Inflammatory Pulmonary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease.* Inflammatory Bowel Diseases 2003; **9**(2): 104-115.
152. Rothfuss K S, Stange E F, Herrlinger K R. *Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases.* World J Gastroenterol. 2006; **12**(30): 4819-4831.
153. Benavente L, Moris G. *Early view Neurologic disorders associated with inflammatory bowel disease.* European Journal of Neurology 2010.
154. MacDonald J K, McDonald J W D. *Intervention Review Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease.* Cochrane Database Syst Rev. 2007; (1): CD006097.
155. Bernstein C N, Wajda A, Blanchard J F. *The Clustering of Other Chronic Inflammatory Diseases in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study.* Gastroenterology 2005;**129**:827–836.

156. Ahmad T, Satsangi J, Mcgovern D, Bunce M, Jewell D P. *The genetics of inflammatory bowel disease*. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; **15**: 731-748.
157. Greenstein A J, Janowitz H D, Sachar D B. *The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients (abstract)*. *Medicine* 1975;**5**(5):401-12, 1976.
158. Veloso F T, Carvalho J, Magro F. *Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients*. *J Clin Gastroenterol*. 1996; **23**(1): 29-34.
159. Bernstein C N, Wajda A , Banchard J F. *The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study*. *The American Journal of Gastroenterology* 2001; **96**(4): 1116-1122.
160. Aghazadeh R, Zali M, Bahari A. *Inflammatory bowel disease in Iran: a review of 457 cases*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; **20**: 1691-1695 .
161. Mendoza J L, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Díaz-Rubio M. *Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis*. *Med Clin (Barc)*. 2005; **125**(8): 297-300.
162. Ricart E, Panaccione R, Loftus E V, Tremaine W J, Harmsen W S, Zinsmeister A R, Sandborn W J. *Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease. A case-control study*. *Inflamm Bowel Disease* 2004; **10**(3):207-214.
163. De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. *Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association* *J Rheumatol*. 2000 Dec; **27**(12): 2860-5.
164. Salvarani C, Fries W. *Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease*. *World J Gastroenterol*. 2009 May 28; **15**(20): 2449-2455.
165. Al-Mrayat Z. *The Prevalence of HLA-B27 in inflammatory bowel disease patients in Jordan*. *Pak J Med Sci*. 2006; **22**(4): 401-404.
166. Türeyen A, Kayaçetin E, Naldöken S, Balcı M, Ülker A. *The frequency of sacroileitis and ankylosing spondylitis in inflammatory bowel disease and HLA-B27 association*. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2002; **13**(3): 125-129.
167. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, Aydintug O T, Cetinkaya H, Duzgun N, et al. *The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease*. *Rheumatol Int*. 2006; **26**(7): 663-8.

168. Riegler G, D'Inca` R, Sturniolo G C, Corrao G, Del Vecchio Blanco C, Di Leo V, et al. *Hepatobiliary Alterations in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Study*. Scand J Gastroenterol. 1998; **33**: 93–98.
169. Kratzer W, Haenle M M, Mason R A, Tirpitz C, Kaechele V. *Prevalence of cholelithiasis in patients with chronic inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol. 2005; **11**(39): 6170-6175.
170. Parlak E, Sarıtaş Ü, Altıparmak E, Sezgin O, Şahin B. *Primer Sklerozan Kolanjitte Endoskopik Tedavi* Endoskopi 2001; **12**(3): 89-94.
171. Ozdil S, Akyuz F, Pinarbasi B, et al. *Ulcerative colitis:analyses of 116 cases (do extraintestinal manifestations effect the time to catch remission?)* (abstract). Hepatogastroenterology 2004; **51**: 768-771.
172. Tekin F. *The prevalence of inflammatory bowel disease inpatients with primary sclerosing cholangitis (letters to the editor)*. Turk J Gastroenterol. 2005; **16**(4): 240-241.
173. Lee Y M, Kaplan M M. *Primary sclerosing cholangitis*. N Engl J Med. 1995; **332**: 924-33.
174. Yüksel İ, Başar Ö, Ataseven H, Ertuğrul İ, Arhan M. *Mucocutaneous Manifestations in Inflammatory Bowel Disease*. Inflamm Bowel Disease 2009;**15**: **4**: 546 –550.
175. Yates V M, Watkinson G, Kelman A. *Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis*. Br J Dermatol. 1982; **106**: 323–330.
176. Yilmaz S, Aydemir E, Maden A, Unsal B. *Int J The prevalence of ocular involvement in patients with inflammatory bowel disease*. Colorectal Dis. 2007 **22**:1027–1030.
177. Headstrom P D, Rulyak S J, Lee S D. *Prevalence of and risk factors for vitamin B₁₂ deficiency in patients with Crohn's disease*. Inflammatory Bowel Disease 2008; **14**(2): 217-223.
178. Tsironi E, Hadjidakis D, Mallas E, Tzathas C, Karamanolis D G, Ladas S D. *Comparison of T- and Z-score in identifying risk factors of osteoporosis in inflammatory bowel disease patients*. J Musculoskelet Neuronal Interact 2008; **8**(1):79-84.
179. Poturoglu S, Balkan F, Karaali Z, Ibrısım , Yanmaz Ş, Aktuglu MB, et al. *Relationship between Bone Mineral Density and Clinical Features in Patients with Inflammatory Bowel Disease: a Local Study in Turkish Population*. The Journal of International Medical Research 2010; **38**: 62 – 68.

180. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, et al: *Bonemineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study*. Gut 1997; **40**: 313 – 319.
181. Levy C, Tremaine W C. *Management of internal fistulas in Crohn's disease*. Inflammatory Bowel Diseases 2002; **8**(2):106–111.
182. Gelzayd E A, Breuer R I, Kirsner J B. *Nephrolithiasis in inflammatory bowel disease*. American Journal of Digestive Disease and Science 1968; **13**(12): 1027-1034.
183. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami H O. *Extracolonic malignancies in inflammatory bowel disease*. Cancer 1991; **67**: 2015-2019.
184. Jess T, Winther K V, Munkholm P, Langholz E, Binder V. *Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark* . Aliment Pharmacol Ther. 2004; **19**: 287-293.
185. Jiang L, Xia B, Li J, Ye M , Yan W, Deng C, et al. *Retrospective Survey of 452 Patients With Inflammatory Bowel Disease in Wuhan City, Central China*. Inflammatory Bowel Disease 2006; **12**(3): 212-217.