



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA ALKOL
DIŞI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI GÖRÜLME SIKLIĞI VE
ETKİ EDEN RİSK FAKTÖRLERİ**

Dr. Melike TAŞDELEN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2021



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA ALKOL
DIŞI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI GÖRÜLME SIKLIĞI VE
ETKİ EDEN RİSK FAKTÖRLERİ**

Dr. Melike TAŞDELEN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ayşe KEFELİ

TOKAT

2021

ONAY SAYFASI

Gaziosmanpaşa Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi Dr.Melike TAŞDELEN'in 'İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı görülme sıklığı ve etki eden risk faktörleri' başlıklı 20-KAEK-288 nolu tez konusu Gaziosmanpaşa Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığınca görüşülmüş ve 19.11.2020 tarihli kararı ile uygun görülmüştür.



TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık dalında kendisi ile çalışmaktan onur duyduğum ihtisas süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan çok değerli hocam Doç. Dr. Ayşe Kefeli'ye öncelikle saygı, teşekkür ve minnettarlığımı sunarım. Uzmanlık eğitimi boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen yetişmemde büyük emekleri olan kıymetli hocalarıma ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistanarkadaşlarıma teşekkürler sunarım. Bugün bu teşekkürü yazabiliyor olmamın emektarları, yaşamım boyunca bana inanan, sabırla ve sevgiyle her konuda destek veren ve her zaman koşulsuz yanımda olan sevgili annem Emine Kılıç'a, sevgili babam İsmail Kılıç'ave sevgili ablam İffet Keskin'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tıp hayatımın ilk günlerinde hayatıma giren, dert ortağım, sırdaşım, en yakın arkadaşım olan yol arkadaşım, sevgili eşim Mustafa Taşdelen'e ve en kıymetlilerim, bu dünyada aldığım en güzel hediyeler; varlıklarıyla manevi destek ve sevinç kaynağım olan, gurur dolu mesleğimizin zorlu uzun mesai saatlerinde bizleri sabırla sevgiyle bekleyen, huzur kaynaklarım; canım kızlarım Beyza ve Elif'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Tez süresince destek ve yardımlarını cömertçe sunan, tezimin istatistiklerini hazırlayan iyi yürekli arkadaşım; Halk Sağlığı Bölümü Araştırma Görevlisi Dr İbrahim Yasin Çolak'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bu çalışmada İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) tanımlı hastalarda Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) görülme sıklığının belirlenmesi ve olası risk faktörleri açısından değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla; Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı nedeniyle takipli 207 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların takiplerdeki boy, kilo ölçümleri, platelet değerleri, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), bilirubin, C-reaktif protein (CRP), sedimantasyon, açlık kan şekeri (AKŞ), lipid profilleri, insülin düzeyleri ile insülin direnci var olup olmadığı saptandı. NAFLD varlığı ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) ile değerlendirildi. Ultrasonografik olarak yağlanmanın derecesi saptandı. Normal popülasyona göre İBH de NAFLD sıklık artışını değerlendirebilmek için kontrol grubu olarak dispepsi nedeniyle polikliniğe başvurmuş karaciğer görüntülemeleri ve diğer metabolik parametreleri kayıt edilmiş hastalar seçilerek karşılaştırmalar yapıldı.

Çalışmamıza toplam 120 kişi dahil edilmiş olup, bunların %66,7'si (n=80) vaka grubunu, %33,3'ü (n=40) kontrol grubunu oluşturmaktadır. Vaka grubunun %50'si (n=40) Ülseratif Kolit (ÜK), %50'si (n=40) Crohn hastalarından oluşmaktadır. Kontrol grubu ise fonksiyonel dispepsisi olan hastalar içinden seçilmiştir. Cinsiyet açısından bakıldığında çalışmaya alınan 44 kişi (%36,7) erkek, 76 kişi (%63,3) kadındır. Vaka grubunun %38,8'i (n=31) erkek, %61,3'ü (n=49) kadın; kontrol grubunun %32,5'i (n=13) erkek, %67,5'i (n=27) kadın cinsiyetteydi. Çalışmamıza alınan kişilerin yaş ortalaması $48,3 \pm 14,7$ yıl idi. Vaka grubunda diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte gruplararası anlamlı fark yoktu (sırasıyla p değerleri: 0,2; 0,8; 0,8). Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı sıklığına bakıldığında vaka ve kontrol grubunun her ikisinde de %32,5 olarak bulunmuştur (p:1). Tüm çalışma grubunda NAFLD olanların sayısı toplam 39 kişi olarak bulundu. Bunların %30,3'ü kadın, %69,7'ü erkekti. Dislipidemisi olanlarda genel olarak NAFLD sıklığı daha yüksekti. Tüm çalışma grubundaki NAFLD sıklığına bakıldığında diyabeti olanlarda %53,8, hipertansiyonu olanlarda %27,3 ve hiperlipidemisi olanlarda %40 olarak bulundu (p değerleri sırasıyla: 0,11; 0,56; 0,72). İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olanlar içindeki

toplam NAFLD sayısı 26 kişi idi. Bu grupta rezeksiyon öyküsü olanlarda NAFLD görölmemiştir (p:0,007). İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olan grup içinde diyabeti olan hastaların %63,6'sında NAFLD görölmüştür (p:0,03).

Sonuç olarak alışmamızda İBH hastalarında NAFLD görölme sıklığını hastalıkla ilişkili faktörler ve aynı zamanda metabolik süreçlerin (DM, HL, yüksek BMI) artırıcı yönde etkilediğı görölmüştür.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı, Alkol dışı Yağı Karaciğer Hastalığı.



ABSTRACT

In this study, it was aimed to determine the incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients diagnosed with Inflammatory Bowel Disease (IBD) and to evaluate it in terms of possible risk factors. For this purpose; 207 patients followed up for Inflammatory Bowel Disease in Tokat Gaziosmanpaşa University Medical Faculty Hospital Gastroenterology Outpatient Clinic were retrospectively analyzed. Height, weight, platelet values, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamyl transferase (GGT), bilirubin, C-reactive protein (CRP), sedimentation rate, fasting blood sugar (FSU), lipid profiles, insulin levels, and presence of insulin resistance were determined on the follow up of the patients. The presence of NAFLD was evaluated with ultrasonography, computed tomography (CT) and magnetic resonance (MR). The degree of adiposity was determined ultrasonographically. In order to evaluate the increase in the frequency of NAFLD in IBD compared to the normal population, patients who applied to the outpatient clinic due to dyspepsia and whose liver imaging and other metabolic parameters were recorded were selected as the control group, and comparisons were made.

A total of 120 people were included in our study, of which 66.7% (n=80) constitute the case group and 33.3% (n=40) constitute the control group. 50% (n=40) of the case group consists of ÜK and 50% (n=40) of CDs. The control group was selected from patients with functional dyspepsia. In terms of gender, 44 people (36.7%) included in the study were men and 76 people (63.3%) were women. 38.8% (n=31) of the case group were male, 61.3% (n=49) were female; 32.5% (n=13) of the control group were male and 67.5% (n=27) were female. The mean age of the people included in our study was 48.3 ± 14.7 years. Although the incidence of diabetes, hypertension and hyperlipidemia was higher in the case group than in the control group, there was no significant difference between the groups (p values: 0.2; 0.8; 0.8, respectively). The frequency of non-alcoholic fatty liver disease was found to be 32.5% in both the case and control groups (p: 1). The total number of NAFLD patients in the entire study group was 39. 30.3% of them were female and 36.4% were male. In general, the frequency of NAFLD was higher in those with dyslipidemia. The frequency of NAFLD in the whole study group was 53.8% in

diabetics, 27.3% in hypertension, and 40% in hyperlipidemia (p values: 0.11; 0.56; 0.72, respectively). The total number of NAFLDs among those with Inflammatory Bowel Disease was 26. In this group, NAFLD was not observed in those with a history of resection (p:0.007). Non-alcoholic fatty liver disease was observed in 63.6% of patients with diabetes in the Inflammatory Bowel Disease group (p:0.03). In conclusion, in our study, it was observed that disease-related factors as well as metabolic processes (DM, HL, high BMI) increased the incidence of NAFLD in IBD patients.

Key words: Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, Nonalcoholic Fatty Liver Disease.



İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	I
TEŞEKKÜR	II
ABSTRACT	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	X
TABLolar DİZİNİ	XIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI.....	3
2.1.1. ÜLSERATİF KOLİT	4
2.1.2. CROHN HASTALIĞI	4
2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ	5
2.1.4. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ	6
2.1.4.1. GENETİK	6
2.1.4.2. ÇEVRESEL FAKTÖRLER.....	7
2.1.4.2.1. Sigara	7
2.1.4.2.2. Diyet.....	8
2.1.4.2.3. Obezite	8
2.1.4.2.4. Fiziksel Aktivite.....	9
2.1.4.2.5. Emzirme ve Diğer Perinatal Faktörler	9
2.1.4.2.6. Enfeksiyonlar	9
2.1.4.2.7. Antibiyotikler	10
2.1.4.2.8. Non-Steroida Anti-İnflamatuvar İlaçlar	11
2.1.4.2.9. Oral Kontraseptif ve Hormon Replasman Tedavisi	11
2.1.4.2.10. D Vitamini.....	12
2.1.4.2.11. İzotretinoin	12
2.1.4.2.12. Apendektomi	12
2.1.4.3. HÜCRESEL VE İMMUNOLOJİK FAKTÖRLER	13
2.1.5. PATOFİZYOLOJİ	14
2.1.6. KLİNİK ÖZELLİKLER	15
2.1.6.1. Ülseratif Kolit	15
2.1.6.2. Crohn Hastalığı	17
2.1.7. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Bulgular.....	19

2.1.8.	Kas İskelet Sistemi.....	19
2.1.8.1.	Göz Bulguları.....	20
2.1.8.2.	Cilt Bulguları.....	20
2.1.8.3.	Hepatobilier Sistem.....	21
2.1.8.4.	Böbrek Hastalığı	21
2.1.8.5.	B12 Vitamini Eksikliği	22
2.1.8.6.	Pulmoner Bulgular	22
2.1.9.	İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA TANI.....	22
2.1.9.1.	Hematolojik Testler.....	23
2.1.9.2.	Endoskopik Değerlendirme.....	24
2.1.9.2.1.	Ülseratif Kolit Endoskopik Bulgular	24
2.1.9.2.2.	Crohn Hastalığı Endoskopik Bulgular	25
2.1.9.3.	Radyolojik Görüntülemeler.....	26
2.1.10.	Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı'nın Ayrımı	26
2.1.11.	İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARININ TEDAVİSİ.....	27
2.1.11.1.	Medikal Tedavi	27
2.1.11.1.1.	5-ASA Ajanları	27
2.1.11.1.1.1.	Aminosalisilatlar:	27
A-	Sülfasalazin	27
1.1.10.1.1.1.	Glukokortikoidler	28
1.1.10.1.1.2.	Azatiyoprin ve 6-Merkaptopürin	28
1.1.10.1.1.3.	Anti TNF Ajanlar	28
2.1.11.2.	Fekal Transplantasyon	32
2.1.11.3.	Crohn Hastalığı Medikal Tedavi Yaklaşımı.....	33
2.1.11.3.1.	Remisyon indüksyonu	33
2.1.11.3.2.	İdame.....	34
2.1.11.3.3.	Perianal fistülizan hastalık Tedavisi.....	35
2.1.11.4.	Ülseratif Kolit Medikal Tedavi Yaklaşımı	35
2.1.11.4.1.	Hastalık Lokalizasyonu ve Aktivitesine Göre Tedavi Yaklaşımları;	36
1.1.10.1.1.4.	Hafif – Orta Şiddetteki Hastalıkta Tedavi Yaklaşımı	36
1.1.10.1.1.5.	Orta-Ağır Şiddetteki Hastalıkta Tedavi Yaklaşımı	37
1.1.10.1.1.6.	Akut Şiddetli Hastalıkta Tedavi Yaklaşımı	37
2.1.11.5.	İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Cerrahi Tedavi	38
2.1.11.5.1.	Ülseratif Kolitte Cerrahi Tedavi.....	38
2.1.11.5.2.	Crohn Hastalığında Cerrahi Tedavi	39

2.1.11.6.	Kök Hücre Tedavisi	39
2.1.12.	İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Uzun Dönem Komplikasyonları	40
2.1.12.1.	İBH ve Kolorektal Kanser	41
2.2.	KARACİĞER YAĞLANMASI	42
2.2.1.	Epidemiyoloji	42
2.2.2.	NAFLD Etyopatogenezi ve Doğal Seyri	43
2.2.3.	Tanı	46
2.2.3.1.	Biyokimyasal Belirteçler	47
2.2.3.2.	Radyolojik Görüntülemeler	47
2.2.4.	Karaciğer Biyopsisi ve Histolojisi:	48
2.2.5.	Tedavi	49
2.3.	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ve Yağlı Karaciğer Hastalığının İlişkisi	53
2.4.	FONKSİYONEL DİSPEPSİ	55
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	56
3.1.	Çalışmadaki Hasta Sayısı ve Özellikleri	56
3.2.	Verilerin Toplanması	57
3.3.	İstatistiksel Analiz	60
4.	BULGULAR	60
5.	TARTIŞMA	69
6.	KAYNAKÇA	75

KISALTMALAR LİSTESİ

6-MP: 6-Merkaptopürin

AASLD:Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

AKŞ: Açlık kan şekeri

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

ANCA: Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor

AS: Ankilozan Spondilit

ASA: Aminosalisilatlar

ASCA: Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antikor

AST: Trigliserit, aspartat aminotransferaz

ATG16L1:Autophagy-Related 16-Like 1

AZA: Azatiopürin

BMI: Body Mass Index

BT: Bilgisayarlı tomografi

CARD15:Caspase Recruitment Domain-Containing Protein 15

CBC: Tam kan sayımı

CCR6:Chemokine Receptortype 6

CDAI: Crohn Disease Activitiy Indeks

CH: Crohn hastalığı

CMV: Sitomegalovirüs

COX-2: Cyclooxygenase-2

CRP: C-reaktif protein

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

EAS: Epigastrik ağrı sendromu

EASD: Avrupa Diyabet Çalışmaları Birliği

EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği

EBV: Epstein Barr Virüsü

ECCO: European Crohn's and Colitis Organization

ER: Endoplazmikretikulum

FT: Fekal tranplantasyon

FUT2:Fuosyltransferase 2
GGT: Gama glutamil transferaz
GÖRH: Gastroözefageal reflü hastalığı
HBV: Hepatit B virüsü
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
HELLP:Hemolitik anemi, karaciğer enzim yüksekliği, trombositopeni
HIV: Human immündeficiency virüs
HLA-B27:Human Leucocyte Antigen B27
HOMA: Homeostasis Model Assesment
HMGCoA:3-hidroksi-3-metilglutaril kooenzim A
HRT: Hormon replasman tedavisi
HSCT: Hematopoetik kök hücretransplantasyonu
ICAM-1: İntercellüler adezyon molekülü-1
ICOSLG:Inducible T-cell Costimulator Ligand
IFN- γ : İnterferon gama
Ig: İmmünglobulin
IGF-1: İnsülin likegrowth faktör-1
IL:İnterlökin
IR: İnsülin direnci
IRGM:Immunity-RelatedGTPase Family M protein
IU: International Unit
İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
İEH: İntestinal epitelyal hücreleri
İK: İndetermine Kolit
İEH:İntestinalepitel hücreleri
İPAA: İlealpoş anal anastomoz
JAK-2:Janus Kinase-2
KRK: Kolorektal kanser
KS: Kortikosteroid
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LIFT: İntersfinkterik fistül traktı ligasyonu
LTB4:Lökotrien B4
MCP:Monosit kemoatraktan peptid

MIP: Makrofaj inflamatuvar protein
MR: Manyetik rezonans görüntüleme
MTX: Metotreksat
NAFLD: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı
NASH: Alkol dışı steatohepatit
NFS: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı fibrozis skoru
NLRP3: NOD-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3
NOD2: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2
NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
OKS: Oral kontraseptif
OMP-C: Outer Membrane Protein-C
P-ANCA: Perinükleer anti-nötrofilik sitoplazmik antikör
PDS: Postprandiyal distres sendromu
PIVENS: Patients with nonalcoholic steatohepatitis
PMNL: Polimorfonükleer lökositleri
PNPLA3: Patatin benzeri fofolipaz-3
PSK: Primer Sklerozan Kolanjit
PTPN2: Protein Tyrosine Phosphate Non-receptortype 2
RANTES: Regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted
SAF: Steatoz, inflamatuvar aktivite ve fibrozis
STAT3: signaltransducerandactivator of transcription 3
SYA: Serbest yağ asitleri
TGF-β: Transforming Growth Faktör-Beta
Th: T-helper hücre
TLR: Toll-like reseptör
TM6SF2: Transmembran-6- superfamily-2 human geni
TNF: Tümör nekrozis faktör
TNFR: Tumor Necrosis Factor Receptor
UDKA: Ursodeoksikolik asit
UNOS: Amerikan Ulusal Organ Paylaşım Ağı
USG: Ultrasonografi
ÜK: Ülseratif kolit
VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında genlerin etkisi	7
Tablo 2. Rachmilevitz Endoskopik Aktivite İndeksi	16
Tablo 3. Truelove-Witts Kriterleri	16
Tablo 4. Mayo Skorlaması	17
Tablo 5. Crohn Disease Activity Index (CDAI)	18
Tablo 6. İBH tanısı için kullanılan tetkikler (95).....	23
Tablo 7. Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit arasındaki histolojik farklar.....	24
Tablo 8. Karaciğer yağlanmalarında ultrason bulguları (193).....	48
Tablo 9. Roma IV konsensus kriterleri	55
Tablo 10. Tüm çalışma grubunda demografik, klinik veriler ve NAFLD prevalansı	61
Tablo 11. Ülseratif kolit, CH ve kontrol grubu demografik, klinik verileri ve NAFLD prevalansı	62
Tablo 12. Ülseratif kolit, CH ve kontrol grubu arasında LDL, total kolesterol, trigliserit ve Homa-1r açısından multivaryant analizi.....	63
Tablo 13. Tüm çalışma gruplarında NAFLD için risk faktörleri.....	64
Tablo 14. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda NAFLD için risk faktörleri.....	66
Tablo 15. Ülseratif Kolit olan grupta NAFLD varlığına göre verilerin karşılaştırılması	67
Tablo 16. Crohn Hastalığı olan grupta NAFLD varlığına göre verilerin karşılaştırılması	68
Tablo 17. Ülseratif Kolit ve CH’de GİS tutulum yerine göre NAFLD sıklığının değerlendirilmesi.....	69

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı etyopatogenezinde rol oynayan faktörler

Şekil2.Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı etypatogenezi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) gastrointestinal sistemin idiyopatik, kronik, inflamatuvar bozukluğudur. Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) olmak üzere iki major tipi vardır. Ülseratif kolit, kolonda sınırlı iken; CH, ağızdan anüse kadar sindirim sisteminin herhangi bir bölgesini atlamalı ve transmural şekilde tutabilir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, yakın zamandaki araştırmalar; bireyin genetik duyarlılığı, çevresel etmenler, bağırsak mikrobiyal florası ve anormal immun yanıtların hepsinin İBH'nin patogeneğinde yer aldığını göstermiştir (1). İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı en sık olarak yaşamın üçüncü ve dördüncü dekatları arasında teşhis edilir. Erkekler ve kadınlar arasında sıklık açısından fark yoktur. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklı tüm hastaların yaklaşık %20'sinde çocukluk döneminde, yaklaşık %5'inde ise 10 yaşından önce belirtiler başlayabilmektedir. Etkilenen bireylerin yaklaşık %25'inde ailede İBH öyküsü bulunmaktadır.

Ülseratif Kolit ve CH bağırsak tutulumunun yanısıra ekstraintestinal tutulumlarla da ilişkilidir. Ekstraintestinal bulgular genellikle bağırsak hastalığı aktivitesi ile ilişkilidir ve bağırsak semptomları ile eş zamanlı olarak gelişir. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı'ndaekstraintestinal tutulum olarak karaciğerin önemli ve ön sırada,%5-50 arasında değişebilen sıklıkla ile etkilendiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (2)ve bunun da %40 gibi önemli bir yüzdesini Alkol Dışı Karaciğer Yağlanması(NAFLD) oluşturmaktadır (3)(4).

Alkol Dışı Karaciğer Yağlanması ilk defa Ludwing tarafından 1980 yılında tanımlanmış olup alkol alımı olmadığında da karaciğerin yağlanabileceğini göstermiştir. Yaklaşık 40 yıl önce tespit edilen NAFLD, bugün en önemli halk sağlığı problemlerinden biri olmuştur ve karaciğer nakil endikasyonlarında ilk sıralarda yerini almaktadır.Yıllarıçinde değişen beslenme ve yaşam tarzının karaciğerde yağlanmanın en önemli sebebi olduğu düşünülmektedir. Çünkü bu yaşam tarzı obezite, diyabet ve NAFLD sıklığında artışını da beraberinde getirmiştir (5). Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığında basit yağlı karaciğer, %10-20 oranında Nonalkolik Steatohepatit (NASH)'e ilerlerken, NASH ise çok yüksek oranlarda siroz ve hepatoselluler karsinomaya ilerleyebilir (6). Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı, obezite, tip 2 diyabet, hiperlipidemi ile yakından ilişkilidir ve hipertansiyon,

karaciğer dışı maligniteler gibi karaciğer dışı pek çok hastalık için risk faktörüdür. Toplumun büyük çoğunda olan yağlı karaciğer nedeniyle normalleştirilen bu hastalık yeterli ilgiyi görememesi nedeniyle yetersiz tanı alır. Mevcut yağlı karaciğer hastaların tümüne tanı konulamadığı gibi tanı alanlar için de durum bugün için yüz güldürücü değildir. Çünkü tedavide bugün için etkili yöntem diyet ve egzersiz ile sağlanan kilo kaybıdır. Ancak hem istenilen hedefe ulaşmak hem de istenilen kilonun ve diyet egzersiz programının idamesi güçtür. Maalesef amaca yönelik tatmin edici sonuçlar elde etmeyi sağlayan farmakolojik tedavi yoktur.

Bu sebeple biz de İBH’de NAFLD görülme sıklığını ve etki eden risk faktörlerini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları kronik, tekrarlayan, immün aracılı ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamış gastrointestinal kanalın idiyopatik inflamasyonu ile karakterize hastalıklardır. Bu gruptaki hastalıkların genel özellikleri genetik yatkınlık, remisyon ve alevlenme dönemleri ile seyretme, ekstraintestinal belirtiler gösterme ve uzun dönemde malignite gelişme riskidir (7). Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı ve her ikisinin arasında yer alan İndetermine Kolit (İK) bu grupta yer almaktadır. Ülseratif Kolit ve CH'yi birbirinden ayıran özellikler ise hastalıkların tutulum yeri, histolojik özellikleri ve immünolojik cevaplardaki farklılıklar olarak sayılabilir (8).

Ülseratif Kolit, rektumdan başlayıp proksimale doğru değişen uzunluklarda fakat arada sağlam bölüm bırakmaksızın kolon mukozasını tutar, remisyon ve alevlenmelerle prezente olur iken CH ise ağızdan anüse kadar tüm sindirim kanalını segmenter ve transmural olarak tutar ve yine o da ÜK gibi remisyon ve alevlenmelerle seyreder. Mikroskopik ve makroskopik olarak her iki hastalığa ait özellikleri de taşıyan üçüncü bir grup vardır ve ona da belirlenemeyen kolit; İndetermine Kolit denmektedir. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları'nın %10-15'ini genellikle İK grubu oluştururken, bazen bu grup ÜK ya da CH'ye evrilebilir (9). İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları en sık hayatın üçüncü ve dördüncü dekatları arasında tanı alır. Kadınlar ve erkekler arasında sıklık açısından bir fark yoktur. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı tanılı hastaların yaklaşık olarak %20'sinde çocukluk döneminde ilk belirtiler başlarken, yaklaşık %5'inde ise 10 yaşından önce belirtiler görülebilmektedir.

Ülseratif Kolit ve CH'de bağırsak tutulumuna ek olarak ekstraintestinal tutulumlar da oluşabilmektedir. Ekstraintestinal bulgular sıklıkla bağırsak hastalığı aktivitesi ile ilişkilidir ve bağırsak semptomları ile aynı zamanda ortaya çıkar. Ülseratif Kolit ve CH klinik prezentasyonunda benzerlikler ve ayırt edici noktalar bulunmaktadır.

2.1.1. ÜLSERATİF KOLİT

Ülseratif Kolit, daha fazla rektumu tutan ve proksimale doğru ilerleyerek kolonun tümünü veya bir kısmını tutan mukozal bir hastalıktır. Rektum ve sigmoidde sınırlı olan hastalar yaklaşık %40-50 arasında olup, %30-40'ında sigmoidin ilerisine yayılır ancak tüm kolonu tutmaz, %20 hastada ise total kolit bulunmaktadır. Tüm kolon tutulumlu hastaların %10-20 kadarında inflamasyon terminal ileumun 1-2 cm'lik kısmına kadar ilerler. Bu durum, backwash ileitis olarak adlandırılır. Hastaların %40-50'sinde distal tutulum, %40'ında sol kolon tutulumu, yaklaşık %20'sinde ise pankolit gelişir (10).

Ülseratif Kolitte tutulum genellikle mukoza ile sınırlıdır. Kolonun ödem, ülserasyon ve kanama ile değişen şiddette, sürekli tutulumundan oluşur. Ülseratif Kolit'e spesifik histolojik bulgular, mononükleer hücrelerle polimorfonükleer lökositler, mukozal bezlerin distorsiyonu, kriptabseleri ve goblet hücrelerinde azalma ile mukozanın akut ve kronik iltihaplanması şeklinde sıralanabilir.

2.1.2. CROHN HASTALIĞI

Crohn Hastalığı; ÜK'nin tersine, gastrointestinal sistemin orofarinksten perianal bölgeye kadar herhangi bir bölümünü tutabilir. Bağırsağı genellikle atlamalı biçimde tutar. İnflamasyon, genellikle serozaya kadar uzanım gösteren transmural şekildedir ve stenoz, fistül veya apse oluşumu ile sonuçlanabilir (11).

Üç değişik şekilde tutulum yapılabilir: İnflamatuvar tip, fistülizan tip ve fibrostriktüran tip.

Vakaların %35'inde ileal ve kolonik tutulum görülürken, %32'sinde sadece kolonda, %25'inde ince bağırsakta ve %5'inde gastroduodenal bölgede tutulum görülür (12).

Histolojik bulguları; Peyer plakları ve alt mukozaya uzanım gösteren fokal kronik inflamasyon ile üzerindeki yüzeysel ülser arasında, bazen granülom oluşumunun da eşlik etmesi şeklindedir (Nonkazeöz granülom) (13).

2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı kentsel yaşam sürenlerde ve sosyo-ekonomik düzeyi iyi olan gruplarda daha fazla görülmektedir. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı sıklığı coğrafik bölgelere göre farklılıklar gösterir. Etnik köken olarak ise Yahudiler’de daha sıktır (14; 3). Crohn Hastalığı ve ÜK’nin her ikisinin de insidansı Avrupa, İngiltere ve Kuzey Amerika’da en yüksektir (15). Askenazi Yahudilerinde Yahudi olmayan Kafkasyalılara göre 2-4 kat daha yüksek İBH gelişme riski vardır (16). Avrupa’da ÜK insidansı 1.5-20.3/100.000, CH insidansı 0.7-9.8/100.000 arasında değişmektedir (15). Tüm dünyada CH insidansı 1-6/100.000 ve prevalansı 10-100/100.000; ÜK insidansı 2-10/100.000, prevalansı 35-100/100.000 arasında değişir (17). Ülkemizde Buran ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İBH insidansı ÜK için 2.6/100.000, CH için 1.4/100.000 olarak bildirilmiştir (18). Yine Türkiye’de İBH epidemiyolojisini saptamak amacıyla 1995-1999 yılları arasında yapılan ve 1107 hastanın değerlendirildiği çalışmada ÜK insidansı 4.4/100.000, CH insidansı 2.2/100.000 saptanmıştır (19). Türkiye İBH Derneği veri tabanına göre ise CH prevalansı 7.7/100.000, ÜK prevalansı 25.5/100.000 olarak belirtilmiştir (20).

Ülkemizde son yıllara ait İBH epidemiyolojisi ile ilgili kapsamlı bir çalışma bulunmuyorken, 2007 yılında N. Tozun ve arkadaşlarının (21) toplam 12 merkezin katılımı ve 3954 İBH hastasının dahil edilmesiyle yapmış oldukları çok merkezli çalışmada İBH prevalansı 36/100.000, ÜK prevalansı 25,50/100.000, CH prevalansı 7,70/100.000 bulunmuştur. İnsidans değerlendirildiğinde ise İBH için 4,10/100.000, ÜK için 2,60/100.000, CH için 1,40/100.000 olarak hesaplanmıştır.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı insidansındaki zamansal ve coğrafi eğilimler incelediğinde; birkaç tema ortaya çıkar. Gelişmekte olan ülkelerde İBH insidansının düşüklüğü en başta sayılabileceklerdendir. Bunun nedenleri tanıda farkındalığın düşük olması, diyarenin enfeksiyöz nedenleri ile karışması ya da gerçekten düşük insidans oranında olması olabilir. Toplumlar geliştikçe yaşam tarzı, diyet ve diğer çevresel maruziyetlerde eşlik eden değişikliklerle birlikte ÜK sıklığı artar, ancak CH’nin insidansı artmamakta hatta düşük kalmaktadır (22).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı alevlenmesinde mevsimsel etkilerin olduğunu ve özellikle ilkbahar aylarında alevlenme olduğunu bildiren raporlar

mevcutken; bazı çalışmalarda ise hastalık seyri ile mevsim arasında bir ilişki olmadığı bulunmuştur(23).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı başlangıç yaşı 15-30 arasında pik yapmaktadır, 55-65 yaşlarında da ikinci pik görülmektedir(17). Crohn Hastalığı insidansı kadınlarda erkeklerden daha fazla görülürken ÜK için belli bir farklılığa rastlanmamıştır (24). Ancak 65 yaş üzerierkeklerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir(25).

2.1.4. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Günümüzde hem CHhem de ÜK için hastalığa neyin sebep olduğu tam net değildir ve bu konuda birçok hipotez ortaya atılmıştır. Patogenezde genetik, çevresel, immünolojik,psikolojik ve enfeksiyöz faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir(26). Esas olarak kabul edilen görüş ise; mukozal bariyer fonksiyon bozukluğu ve/veya immunoregölasyondefekti olan hastalığa meyilli kişilerde kommensal ve/veya parazitikenterik bakteriler, virüs ve mantarların yaptığı sürekli antijenik uyarıya karşı hastalık geliştiğidir(24).

2.1.4.1. GENETİK

Geçtiğimiz son on senede, İBH'deki genetik etkileri anlamamızda büyük gelişmeler kaydedilmiştir(27). Bunun nedeni, DNA analizindeki teknolojik gelişmeler ve çok uluslu veritabanlarının kullanılmasıdır(28). Yakın zamandaki çalışmalarda İBH ile ilgili gen lokuslarının sayısı 163'e çıkmıştır; bunların 110'u her iki hastalıkta, 30'u CH'ye özgü ve 23'ü ÜK'ye özgüdür(29). CrohnHastalığı veÜK'deki paylaşılan ortak gen lokuslarının çalışmaları, bu iki hastalığın ortak patogenezlerini bulmak için yeni bir yol gösterici olabilir.

Tablo 1.İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında genlerin etkisi

Gen	İBH'ye neden olduğu kabul edilen etkisi	İlişkili olduğu hastalık
NOD2/CARD15	Patojen tanıma ve defensin- α sekresyon bozukluğu	CH
NLRP3	IL-1 β sentezinde etkilenim	CH
ATG16L1	Otofagozom oluşumunda bozulma	CH ve ÜK
IRGM	Otofaji sürecinin bozulması	CH ve ÜK
PTPN2	İEH'de otofaji sürecinin bozulması	CH ve ÜK
FUT2	Kan grubu antijenlerinin sekresyonunda bozulma ve bağırsak mikrobiyatasında değişiklik	CH
JAK-2/STAT3	T hücreaktivasyonunda değişiklik	CH
ICOSLG	T hücreaktivasyonunda değişiklik	CH
CCR6	Lökosit göçüne etki ve inflamasyonun aktifleşmesi	CH

ATG16L1: autophagy-related 16-like 1, *CARD15*: caspase recruitment domain-containing protein 15, *CCR6*: chemokine (CC motif) receptor type 6, CH: Crohn Hastalığı, *FUT2*: fucosyltransferase 2, *ICOSLG*: inducible T-cell costimulator ligand, İEH: intestinal epitel hücreleri, *IRGM*: immunity-related GTPase family M protein, *JAK-2*: janus kinase-2, *NLRP3*: NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, *NOD2*: nucleotide-binding oligomerization domain 2, *PTPN2*: protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2, *STAT3*: signal transducer and activator of transcription 3, ÜK: ülseratif kolit.

2.1.4.2. ÇEVRESEL FAKTÖRLER

2.1.4.2.1. Sigara

Sigaranın, ÜK ve CH üzerine farklı etkileri vardır. Nikotin ve/veya sigara ürünleri düz kas tonusunu, mukozal immün cevabı, bağırsak geçirgenliğini, mikrovasküleriteyi direkt olarak etkiler(30).

Sigara, Crohn Hastalığı için artmış riskle ilişkilidir. Sigarayı bırakmış bireylerde, hiç sigara içmemiş bireylere göre CH'yeyakalanma riski daha fazla bulunmuştur(30)(31)(32). Sigara kullanımı CH'nin rekürrens riskini de arttırabilir (30)(33). Yapılan bir çalışmada, bir yıldan uzun süre sigara kullanımı sonrası sigarayı bırakanlarda hastalığın alevlenme riskinin azaldığı gösterilmiştir(30)(34).

Crohn Hastalığı'nın aksine, sigara içmenin ÜK için risk faktörü olmadığı ve hatta hastalığın gelişimden koruyucu bir faktör olduğu gösterilmiştir. Ülseratif Kolit gelişimi riski, sigarayı bıraktıktan iki yıl sonrasında artmakta ve yirmi yıl boyunca bu risk devam etmektedir. Sigarayı bıraktıktan sonraki bu risk artışı, sigaranın koruyucu etkisinin ortadan kalkması ile açıklanabilir. Böylece ÜK'nin semptomlarının belirme hızı artabilmektedir(30).

Sigaranın bırakılması ÜK seyrini daha kötüleştirebilir ve hastalığın şiddeti, hastaneye yatışların sıklığı artabilir. Sigara içmeyi bırakmış olan ÜK'li hastaların, yeniden sigaraya başlamaları klinik seyir üzerinde olumlu etki yapabilir(35).

2.1.4.2.2. Diyet

Gıda antijenlerinin, İBH oluşumunun sebebi olan immunolojik yanıtı tetikledikleri düşünülmektedir. Ancak bununla ilgili spesifik patojen antijenler tanımlanamamıştır. İşlenmiş, kızarmış ve şekerli gıdalardan oluşan batı tarzı diyet CH ve muhtemelen ÜK ile ilişkili bulunmuştur(30).

Çocukluk çağında inek sütü proteinine karşı hipersensitivite, özellikle ÜK olmak üzere İBH gelişimi için risk faktörü olarak öne çıkmaktadır(30)(36). Birçok işleminden geçmiş rafine şekerlerin tüketimi (beyaz şeker, esmer şeker, yüksek fruktozlu mısır şurubu gibi) özellikle CH olmak üzere İBH gelişimiyle ilişkilidir(30)(37)(38). Liften zengin beslenenlerde özellikle meyve ve sebze tüketiminin ön planda olduğu diyetlerde hem ÜK hem de CH görülme sıklığı daha düşük olmaktadır(39)(40).

Fazla miktarda kırmızı et içeren diyetin ÜK'li hastalarda artmış relaps riski ile ilişkisi gösterilmiştir. Margarin gibi donmuş ve katı yağların ve hayvansal yağların fazlaca tüketimi hem ÜK hem de CH riskini arttırmaktadır(41). Yapılan bir çalışmada, omega-6 yağ asitlerinin fazla alınmasının CH görülme sıklığını arttırdığı gösterilmiştir(40).

2.1.4.2.3. Obezite

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı gelişiminde obezitenin bir risk faktörü olup olmadığı kesin değildir(30)(42)(43). Ancak, İBH tanılı hastalarda intraabdominal yağ

artışı mukozalinflamasyon gelişimine katkı sağlayarak klinik seyri etkileyebilmektedir(30)(44).

2.1.4.2.4. Fiziksel Aktivite

Yapılan çalışmalarda; düzenli egzersiz yapan kişilerde sedanter yaşam süren kişilere göre daha az İBH riski bulunmuştur. Fiziksel aktivite stresi azaltmakla birlikte nöro-immüno-endokrin değişiklikler yaparak İBH oluşum riskini azaltmaktadır. Fiziksel aktivite İBH'li hastada fiziksel olarak kendini iyi hissetmesini sağlamakla beraber yaşam kalitesini artırır ve stres hissini azaltır, hastalık aktivitesini azaltmakta da rol oynamaktadır(45).

2.1.4.2.5. Emzirme ve Diğer Perinatal Faktörler

Anne sütü ile beslenme, yenidoğanlardagastrointestinal mukozanın oluşumunu ve gelişimini uyarır, böylece infant dönemde gastrointestinal enfeksiyonlardan koruyucu olduğu düşünülür(30)(46). Crohn Hastalığı tanılı çocuklar ve onların sağlıklı kardeşlerinde yapılan bir çalışmada, CH tanılı çocukların sağlıklı kardeşlerine göre $\frac{3}{4}$ oranında daha az anne sütü aldığı gösterildi(30)(47). Aynı çalışmada, CH tanılı çocukların sağlıklı kardeşlerine göre yenidoğan döneminde 3 kat daha fazla gastroenterit geçirdiği saptandı(30).

2.1.4.2.6. Enfeksiyonlar

Bağırsak mikrobiyota içeriğindeki yararlı ve zararlı bakteriler arasında dengesizlik oluşmasına disbiozis denmektedir. Fekal mikrobiyota içeriği; gıda, ilaç, çevresel faktörler, fiziksel aktivite, bağırsak transit zamanına göre değişkenlik gösterir. İnsan intestinal mikrobiyotasında dominant bakteriyel popülasyon %90 ve üzerinde Firmicutes ve Bacteriodes'tir. Diğerleri; Proteobacteria (*Escherichia* ve *Helicobacter dahil*), Actinobacteria, protozoalar, virüsler ve funguslardır.

Crohn Hastalığı ile *E. coli* arasındaki ilişki uzun süredir tartışılmaktadır. Serolojik çalışmalarda CH'li bireylerde *E. coli* Outer Membrane Protein-C (OMP-C)'ye karşı antikorlarda artış saptandı. Çok sayıda çalışmada; CH'li bireylerin

biyopsilerinde E.coli spesifik antijen varlığı özellikle fissür boyunca, ülser alanlarda, granülomlar ve laminapropriada gösterildi.

Tek başlarına viral ajanların CH oluşumu için etken olduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Ancak, genetik yatkınlıksonucundaviral faktörlerinin CH ortaya çıkmasına neden olabileceği düşünülmektedir. Norovirus enfeksiyonları İBH semptomlarını kötüleştirebilir. CrohnHastalığı tanısı olan hastaların %15'inde EBV saptandı.CrohnHastalığıpatogenezinde rolü olduğu düşünülenbir başkaviral ajan da bakteriyofajlardır. Bakteriyofajlar, mikrobiyal toplulukların destabilizasyonunu tetiklemek suretiyledisbiyosise neden olabilir.Non-ülser alanlara kıyasla ülser alanlarda daha az miktarda bakteriyofaj bulunmaktadır(48).Aktif dönemde olan CH'lilerinkolonik biyopsilerinde, CMV immünhistokimyasal olarak %14-27 oranlarında saptanmıştır. Bu oran ÜK'li hastalarda daha fazla olarak bulunmuştur. Ancak, bu verinin etiyopatogenezde tam olarak ne anlam ifade ettiği henüz bilinmemektedir(49)(50).

İnflamatuvarBağırsak Hastalığı'nınoluşumuna tek veya basit bir infeksiyöz ajanın neden olduğuna dair net bir delil bulunamamıştır. Ortak kanı genetik yatkınlığı ve diğer faktörlere sahip olanlarda intestinalmikrofloranın veya bunlarda oluşan değişikliklerin hastalığın ortaya çıkışına katkı yaptığıdır(49)(51).

2.1.4.2.7. Antibiyotikler

Çocukluk çağında yoğun antibiyotik kullanımı İBH gelişimini tetikleyebilir(52).Antibiyotik kullanımının bağırsak florasını değiştirerek İBH için risk oluşturabileceği öne sürülmektedir(30)(53)(54).

İnflamatuvarBağırsak Hastalığı tanılı 7208 hastayı içeren bir çalışmada antibiyotik kullanımı, CH için artmış risk faktörü olarak saptandı. Fakat aynı çalışmada ÜK için risk artışı saptanmadı. Penisilin grubu çeşidi dışında antibiyotiklerin kullanımı İBH gelişimi açısından artmış risk ile ilişkilendirildi(30)(55).En belirgin risk, metronidazol veya fluorokinolonlarla ilişkilendirilmiştir(30).

2.1.4.2.8. Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar

İntestinalepitelyal bariyerde siklooksijenaz aracılı harabiyet, NSAİİ veya aspirin kullanımı ile ilişkilidir. Aspirin veya NSAİİ kullanımı, bağırsak mikrobiotası ile bağırsak yüzeyindeki immun hücreler arasındaki etkileşime etkisi olabilir. Buna ek olarak, NSAİİ ve aspirin; plateletagregasyonu, inflamatuvarmediyatörlerin salınımı ve strese karşı mikrovasküler yanıtı değiştirir; bunlar İBH patogenezinde rol alan temel olaylardır(30)(56).

Yapılan çalışmalarda, yüksek doz non-selektif NSAİİ kullanımının İBH aktivasyonuna neden olduğu bildirilmiştir. COX-2 selektif NSAİİ kullanımı da İBH aktivasyonuna neden olabilir. COX-2 selektifNSAİİ’lerde risk, non-selektifNSAİİ’lere kıyasla daha düşüktür(49). Ancak, bazı İBH vakalarının özellikle düşük doz NSAİİ’leritolere edebildiği gözlemlendi(30). Nurse’sHealthStudy adlı çalışmaya 76795 kadın hasta dahil edildi. Bu kişilerde NSAİİ ve aspirin kullanımı ile İBH gelişme riski arasındaki ilişki araştırıldı. Bu çalışmada ayda en az 15 gün NSAİİ kullanımının İBH riskini arttırdığı gösterildi.Bu çalışmada saptanan risk oranları ÜK için 7/100000 ve CH için 6/100000’dir(30).

2.1.4.2.9. Oral Kontraseptif ve Hormon Replasman Tedavisi

Oral kontraseptif (OKS) ve hormon replasman tedavisi (HRT) intestinalmikrovaskülerite üzerine trombotik etkiyle İBH gelişimini tetikleyebileceği düşünülmektedir. Ancak bu risk artışının nedeni tam olarak bilinmemektedir(30)(57).2008 yılında, 75815 premenapozal kadın hastada yapılan bir meta-analiz çalışmasında, OKS kullanımının ÜK ve CH gelişme riskini arttırdığı saptandı(30)(58). Bununla birlikte, CH tanılı hastalarda OKS kullanımının, hastalık aktivasyonuna etki etmediği gözlemlendi(30)(34).Postmenapozal 108844 kadın hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, HRT’nin ÜK için risk artışına sebep olduğu ancak CH için olmadığı gösterildi(30)(59).Ülseratif Kolit gelişme riski, HRT alan kişilerde HRT almayan kişilere göre daha yüksektir. Risk artışı HRT’yi alma süresi arttıkça devam eder. Hormon replasman tedavisini bıraktıktan sonra ise risk azalmaktadır(30).

2.1.4.2.10. D Vitamini

D vitamininin rolü geleneksel anlayışla, kalsiyum metabolizmasında ve kemik sağlığında yoğunlaşmıştır. Ancak günümüzde, D vitamininin immünolojik rolünün tespiti için çalışmalar yoğunlaşmıştır(60). Güncel literatürlerde, D vitamininin rolünün çok yönlü olduğunu ve İBH da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğunu düşündüren bulgular mevcuttur. Leslie ve ark. İBH tanısı alan hastalarda D vitamini eksikliğinin yaygın olduğunu ve düşük D vitamini düzeylerinin İBH riskinin artmasına katkı sağladığını belirttiler(61). Fare modellerinde D vitamini eksikliğinin, dekstran sodyum sülfatla indüklenen kolite karşı artmış bir duyarlılık ile ilişkili olduğu ve D vitamini desteğinin, bağırsak iltihabının şiddetini azalttığı saptanmıştır (62).

2.1.4.2.11. İzotretinoin

Akne vulgaris tedavisinde kullanılan izotretinoin ile İBH arasında ilişki öne sürülmektedir(30)(63)(64).Yüksek doz izotretinoin kullanımının İBH ile ilişkisi bulunmuştur. İzotretinoin kullanma öyküsü ÜK ile ilişkilidir fakat CH ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak izotretinoin kullanımı sonrası ÜK gelişme riski oldukça düşüktür(30)(65).

2.1.4.2.12. Apendektomi

Mekanizmasının tam olarak anlaşılamamış olmasıyla beraber apendektominin, ÜK gelişimine karşı koruyucu bir faktör olduğu düşünülmektedir. Bu etki muhtemelen, kolonda mukozal immün sistemde rol oynayan apendiksin vücuttan uzaklaştırılması ile ilişkilidir(66)(67).1964-1993 yılları arasında, 20 yaşın altındayken apandisit veya lenfadenit nedeniyle apendektomi operasyonu uygulanan 212963 vakanın dahil edildiği bir kohort çalışmada, ÜK gelişme riskinin %55 azaldığı saptandı(30)(68).Bazı çalışmalarda apendektomi sonrası CH gelişme riskinin arttığı öne sürülmektedir. Ancak 2008 yılında yapılan bir meta-analiz

alışmasında bu risk artışının, apendektomi materyalinden yanlış tanı koyulması neticesinde olabileceği öne sürölmüştür(30)(69).

2.1.4.2.13. Psikososyal Faktörler

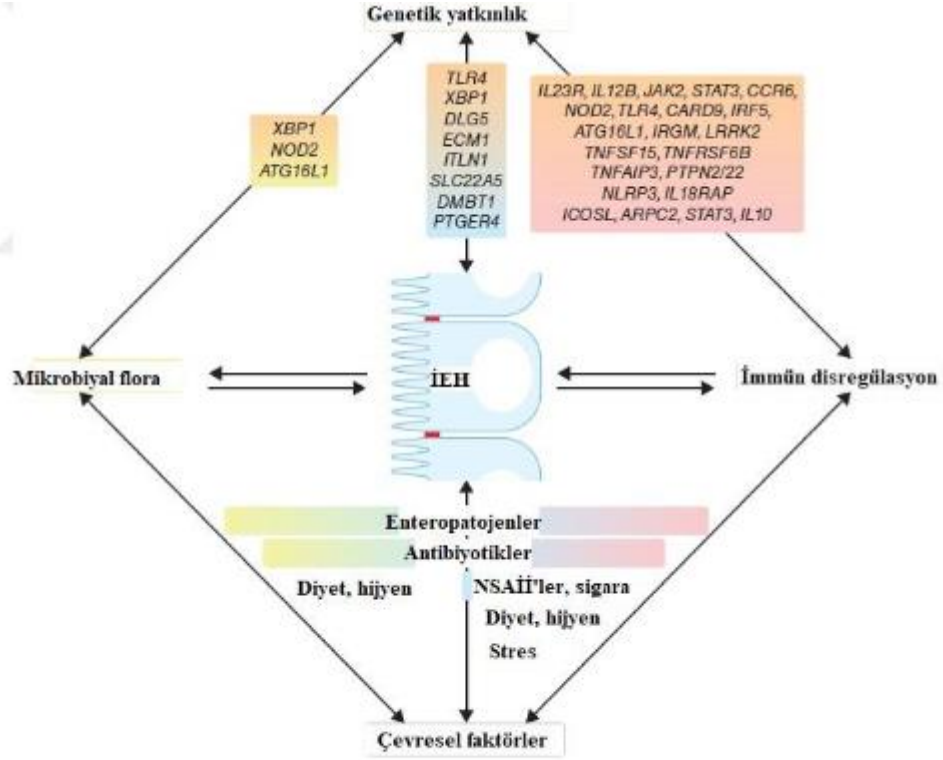
Psikososyal faktörler ile İBH gelişme riskini araştıran çalışmalar tutarsız sonuçlar vermektedir(30)(70).Ancak stres İBH tanılı hastaların semptomlarının alevlenmesinde rol alabilir. Bu etki muhtemelen enterik sinir sisteminin aktivasyonu ve çeşitli proinflatuvarsitokinlerin salınması üzerinden olmaktadır(30)(71).

2.1.4.2.14. Uyku Süresi

Kısa uyku süresi, ÜK gelişme riskini arttırabilir. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı tanılı hastalarda ise, kısa uyku süresi hastalık alevlenmesine yol açabilir. 151871 kadın hastanın dahil edildiği, uyku süresi ve İBH insidansını inceleyen prospektif bir çalışmada,günlük uyku süresi 7-8 saat olanlara kıyasla günlük ortalama uyku süresi 6 saatin altında veya 9 saatin üzerinde olan kadınlarda ÜK gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptandı. Buna karşılık, uyku süresi CH gelişme riskini değiştirmemektedir(30)(72)(73).

2.1.4.3. HÜCRESEL VE İMMUNOLOJİK FAKTÖRLER

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı patogenezinin araştırılmasında, özellikle de T hücreyanıtı ve mukozalimmünitenin rolü üzerinde durulmuştur. Mevcut kanıtlar, İBH'li hastalarda, doğuştan gelen ve adaptifimmün yolların işlev bozukluğunun, anormal bağırsak iltihabi yanıtına katkı sağladığını göstermektedir. Son yirmi yılda yapılan çalışmaların büyük bir kısmı, İBH'ninpatogenezinde anormal adaptifimmün yanıtların rolüne odaklanmıştır. Sonuç olarak; İBH'nin iki alt tipinde bağırsak iltihabının iki ayrı immün yanıtla ortaya çıktığı görölmüştür: CH Th1 yanıtı ile ÜK ise alışılmadık biçimde Th2 cevabı ile ilişkilendirilmiştir(74)(75). Daha sonraları tanımlanan Th17 hücreleri de İBH'de bağırsak inflamatuvarcevapta rol oynar(76).



Şekil 1: İBH etyopatogenezinde rol oynayan faktörler. (İEH: intestinal epitel hücresi, NSAİİ: non-steroid antiinflamatuar ilaçlar) (Harrison İç Hast. 19. Baskı bölüm 351, şekil 1'den uyarlanmıştır.)

2.1.5. PATOFİZYOLOJİ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, genetik olarak yatkın kişilerde çeşitli antijenlere ve/veya çevresel faktörlere karşı oluşanınimmüncevabınınneticesinde oluşan kronik gidişli hastalıklardır (49). Duyarlı genetik ve immünolojik zeminde araya giren tetikleyici faktörlerinflamasyonu başlatır. Kronik intestinalinflamasyonda, antiinflamatuvar ve proinflamatuvarregülatuarsitokinlerin arasında dengesizlik ve T helper hücrelerde bozukluk vardır.Tip 1 T-helperhücreler(Th-1) esas olarak CH ile Tip-2 T helperhücreler(Th-2) ise esas olarak ÜK ile ilişkilidir. T lenfositlerin ve makrofajların aktivasyonu TNF alfa, İnterlökin-1 (IL-1)ve İnterferon gama (IFN- γ)'nınartmasına neden olur. Aynı zamanda diğer inflamatuvar hücreleri de olaya katarak inflamasyonutetiklerler. Adezyon molekülleri artar; bunlar da nötrofillerin, monositlerin, lenfositlerin damar duvarına yapışmasını, hücreduvarına ve intestinalmatriksehareketini sağlar. Kemotaktik moleküller,TransformingGrowth Faktör-Beta (TGF- β),kemokinler, Lökotrien B4 (LTB4), Platelet aktive edici faktör (PAF) inflamatuvar hücremigrasyonuna yardımcı olur. İnflamatuvar cevap ile

birlikte epitelyal ve mezenkimal hücre sayısı çoğalır. IL-1, T hücre kaskatını aktive eder. T hücre kaskadının aktivasyonu, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4 ve IFN-gama sekresyonuna sebep olur. Bu sitokinler mast hücrelerini, plazma hücrelerini, lenfokinleri aktive eden killer hücreleri ve polimorfonükleer lökositleri (PMNL) aktive ederler. Hücreler aktifledikçe doku hasarına yol açar. Soluble ürünleri sekrete ederler. İnterferon-alfa (IFN- α) mukozal permeabiliteyi epitelyal sıkı bağlantıları hasara uğratarak artırır. IFN- α , intraselüler adhezyon moleküllerini ve epitel tabakada nötrofil transmigrationunu artırır. Aktive T lenfositleri kript hiperplazisi ve villöz atrofinin başlıca mediatörü olarak gözükmektedir. TGF- β ve insülin-like growth faktör-1 (IGF-1) ise intestinal düz kas hücrelerinin ve fibroblastların çoğalmasını tetikleyerek fibrozise yol açabilir (52).

2.1.6. KLİNİK ÖZELLİKLER

2.1.6.1. Ülseratif Kolit

Ülseratif Kolit üç farklı klinik tipte karşımıza çıkabilir:

- 1) Kronik intermitan tip: Alevlenme ve remisyon dönemleriyle seyreder.
- 2) Kronik sürekli tip: Sürekli ılımlı aktivasyon bulguları ile seyreder.
- 3) Akut fulminan tip: Şiddetli tek bir atak ile karakterizedir.

Ülseratif Kolit'in en belirgin klinik özelliği bağırsak hareketlerinin geçişi sırasında şiddetli olan abdominal krampların eşlik ettiği kanlı ve mukuslu dışkılamadır. Hastanın anamnezinde kanlı ve mukuslu diyare varlığı, İrritabl Bağırsak Hastalığı'ndan ayırt etmede önemlidir. Ülseratif Kolit başlangıçta genellikle rektal kanama ile görülmesinden dolayı, hastada olası bir mide-bağırsak problemini düşündürmektedir. Bu nedenle CH'den daha erken tanı alabilmektedirler. Bağırsak hareketlerinde artış çoğunlukla olmasına karşın rektuma sınırlı olan tipinde konstipasyon da görülebilir. Rektumda oluşan inflamasyon sebebiyle acil ve sık sık defekasyon ihtiyacı oluşabilmektedir (77).

Karın ağrısının yeri, kolon tutulumunun derecesine bağlıdır. Distal hastalığı olan hastalarda sol alt kadranda ağrı, pankolitte tüm karında yaygın ağrı oluşur. Bağırsak seslerinde azalma ile beraberinde batın distansiyonu, palpasyonla

hassasiyet, defans ve rebound varlığı toksikmegakolon gelişme ihtimalini düşündürmeli ve hasta yakın takip edilmelidir.

ÜlseratifKolitte kolonoskopik tutulumun şiddetinin belirlenmesi için Rachmilevitz Endoskopik Aktivite İndeksi kullanılabilir.

Tablo 2.Rachmilevitz Endoskopik Aktivite İndeksi

		Skor
1. Granülasyon	Var	0
	Yok	2
2. Vasküler görünüm	Normal	0
	Azalmış	1
	Kaybolmuş	2
3. Frajilite	Yok	0
	Dokunma ile kanama	2
	Spontan kanama	4
4. Müközal hasar (mukus, fibrin, eksüda, erozyon, ülser)	Yok	0
	Hafif	2
	Belirgin	4

Sonuç olarak toplam skor 4'ün altında ise kolonoskopik olarak remisyonda olduğundan, 4 veya üzerinde ise aktif ÜK hastalığından bahsedilir(78).Hastalık şiddetinin belirlenmesi için kullanılan pek çok skorlama sistemi mevcuttur. Klinik pratikte en sık kullanılanlardan biri de Truelove-Witts Kriterleri'dir (Tablo 3). Ancak hastanın mevcut klinik durumunun ve kolonoskopik bulgularının değerlendirmeye alınmaması dezavantajdır.

Tablo 3. Truelove-Witts Kriterleri

Tablo 3. Truelove-Witts Kriterleri

Kriterler	Hafif	Orta	Şiddetli
Kanlı dışkılama sayısı	<4	4-6	>6
Nabız/dk	Normal	Normale yakın	>90
Vücut sıcaklığı (°C)	Normal	Subfebril	>37,8
Hemoglobin (g/dl)	Normal	10,5-12	<10,5
Sedimentasyon (mm/saat)	Normal	Normale yakın	>30

Mayo skorlama sistemi ise, daha karışık olmasına rağmen mevcut klinik tabloyu ve kolonoskopik bulguları da değerlendirmeye aldığından daha değerli görülmektedir.

Tablo 4.Mayo Skoruması

	0	1	2	3
Gaita sıklığı	Normal	Normalden 1-2 fazla	Normalden 3-4 fazla	Normalden 5 ≤
Rektal kanama	Kan yok	Yarıdan az zamanda gaitada çizgi şeklinde kan görülmesi	Zamanın çoğunda gaita ile beraber belirgin kanama	Sadece kan gelmesi
Endoskopi bulguları	Normal veya inaktif hastalık	Hafif aktiviteli hastalık	Orta aktiviteli hastalık	Ağır aktiviteli hastalık
Klinisyenin global değerlendirmesi	Normal	Hafif aktiviteli hastalık	Orta aktiviteli hastalık	Ağır aktiviteli hastalık

Subskor:0-3 Puanlama:0-12 arasında değişir. Ref.:Schroeder KW.et al.Coated oral 5-aminosalicylic acidtherapyformildlytomoderatelyactiveulcerativecolitis.NEngl J Med.1987;317:1625-1629,Dec 24 Mayo skorumun değerlendirilmesi

2.1.6.2. Crohn Hastalığı

Crohn Hastalığı'nda tutulum sıklığı olarak en sık ileoçekal tutulum görülmekte olup, bunu sırayla tek başına terminal ileum tutulumu, diffüz ince bağırsak tutulumu ve en az olarak da izole kolonik tutulum takip eder.

Semptomlar tutulumun yeri, derecesi ve şiddetine bağlıdır.Nadirgörülen üst gastrointestinaltutulumlu CH, genellikle disfaji, odinofaji, erken doyma, bulantı, kusma, göğüs ağrısı ya da göğüste yanma gibi semptomlarla ortaya çıkar. GastroduodenaltutulumluCH'deistedistalkısımda tutulum mevcut olup karın ağrısı ve demir eksikliği anemisine sık rastlanır(79). GastroduodenalCH'li hastalar postprandiyal ağrı ve gastrik boşalmada gecikme nedeniyle sıklıkla rahatsızlıklarını azaltmak için kalori alımını sınırlandırır. Bu nedenle kilo kaybı olabilir.Nadirgörülen yerleşimlerden olanizole jejunaltutulumlu CH'de ve jejunal tutulumu olanlarda distal ince bağırsak tutulumu da sıklıkla vardır. İleokolonik tutulumu olan hastalarda, karın ağrısı genellikle periumblikal bölgededir ve postprandiyaldır. İnce bağırsak tutulumu sıklıkla; yaygın karın ağrısı, anoreksiya, ishal ve kilo kaybına sebep olur. Tek başınakoloniktutulumlu CH, tüm hastaların

%25'inde görülür. Bu hastalarda tipik semptomlar ishal, hematokezya ve karın ağrısıdır. Rektal tutulum da olması sebebiyle kolonik CH, ÜK'yitaklit edebilir. Genellikle kanlı-mukuslu diyare ve defekasyonla rahatlayan kramp tarzı karın ağrısı ile başvururlar. Bulantıkusma ve beraberinde batında distansiyon, abdominal kramplarda artış eşlik etmesi, inflamatuvar sürecin kısmi darlığa veya tam tıkanmaya ilerlediğinin işaretleridir(30).

Klinik çalışmalarda standardizasyonun sağlanması amacıyla Crohn Disease Activity Index (CDAI) tanımlanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Crohn Disease Activity Index (CDAI)

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

CDAI toplamı; <150 puan ise remisyon dönemine, 150-200 puan arasında ise hafif aktiviteli, 220-450 puan arasında ise orta aktiviteli, >450 puan üzerinde ise ağır aktiviteli ciddi hastalık olduğuna işaret eder. Tedaviler arası takiplerde CDAI skorunda 70 puandan fazla düşüş olması tedaviye yanıt kriteri kabul edilir(80). Son çalışmalarda ise 100 puan ve üstü azalışın daha anlamlı olduğu kabul edilmiştir(81).

2.1.7. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Bulgular

Her iki hastalıkta da birden fazla ekstraintestinal bulgu saptanabilir. Bu bulgular hastalığının aktivitesi ile ilişkili olabilir(82)(69). İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı tanıli hastaların %10'dan daha azında tanı esnasında ekstraintestinal bulgu saptanmaktadır. Hastaların %25'inde yaşamlarının bir döneminde ekstraintestinal bulgu gözlenebilir(83)(84). Kolonik tutulumlu CH'de ise bu bulgular daha fazla görülmektedir(82).

2.1.8. Kas İskelet Sistemi

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı'nın en sık görülen ekstraintestinal bulgu spondilittir. Hastaların yaklaşık %20'sinde büyük eklemleri tutan non-eroziv artrit saptanır. Sakroiliit veya Ankilozan Spondilit (AS) gibi pelvik veya aksiyal eklem tutulumları görülebilmektedir. Sınıflandırılmamış spondiloartropati veya AS, CH'nin başlangıç semptomu olabilir (85). Sakroiliit simetrik, ÜK ve CH'de eşit sıklıkta görülür, daha fazla asemptomatik seyirli ve her zaman AS'ye ilerlemez. Ankilozan Spondilit, İBH'li hastaların yaklaşık %10'unda gelişir ve CH'de ÜK'den daha sıktır. Ankilozan Spondilit'i olan İBH'li hastaların yaklaşık üçte ikisinde HLA-B27 antijeni eksprese edilir. Crohn Hastalığı tanıli hastalarda sakroiliit ile CARD15 gen polimorfizmi arasında güçlü bir ilişki mevcuttur (86). Ankilozan Spondilit aktivitesi bağırsak aktivitesi ile ilişkilendirilemez ve glukokortikoid kullanımı veya kolektomi ile hafifletilemez. En sık olarak omurga veya pelvisi etkileyerek yaygın olarak sırtın alt kısmında ağrı, kalça ağrısı ve sabah sertliği gibi semptomlara neden olur. Seyir sürekli ve ilerleyicidir, iskelet sisteminde kalıcı hasar ve deformiteye yol açar. İnflamatuvar spinal inflamasyonu baskılar, fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini iyileştirir.

Diğer kas iskelet sistemi bulguları osteoporoz, osteopeni ve osteonekrozu içermektedir. Kemik yoğunluğunda azalma ve osteoporoz; glukokortikoid kullanımı, D vitamini eksikliği ve kalsiyum emiliminde azalma ile ilişkilidir(87)(88). Hipertrofik osteoartropati, pelvik/femoral osteomyelit ve relapslarla seyreden polikondrit ise bir diğer diğer kas iskelet sistemi bulgularındandır(89).

Artrit en sık ekstraintestinal bulgu olup periferik veya aksiyel olabilir. Periferikartrit Tip 1 ve Tip 2 olarak ikiye ayrılır. Tip 1 artrit akut seyreden pauciartiküler tutulum (<6 eklem) gösterirken hastalık aktivitesiyle koreledir. Deformite bırakmaz ve tutulum 10 haftadan kısa sürer. Tip 2 artrit daha çok kronik seyir göstererek özellikle metakarpal eklemler olmak üzere >6 eklem tutulumu yapar. Bu tutulum hastalık aktivitesinden bağımsız bir şekilde aylar, yıllar sürebilen ve gezici özellik gösteren sinovit şeklindedir. Kolite ilişkili periferikartritler; romatoidartrit, psöriyatikartrit gibi inflamatuvarartritlerin aksine seronegatif ve noneroziv özellik göstermektedir (90)(91)(92).

Aksiyelartritler ise ankilozanspondilit ve sakroiliit olup sıklıkla spinalfleksiyon kısıtlılığı ile sonuçlanır. Hastalık aktivitesinden bağımsızdır (90)(91)(92).

2.1.8.1. Göz Bulguları

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklı hastaların %5'inde üveit, iritis ve episklerit şeklinde göz bulguları bulunabilir(89).Episklerit için topikal veya sklerit için sistemik glukokortikoid tedavisi ve altta yatan İBH'nin tedavi edilmesi her zaman başarılı sonuçlanmaktadır (83).

2.1.8.2. Cilt Bulguları

Cilt bulguları hastaların yaklaşık %10'unda görülmektedir ve eritemanodosum ile pyodermagangrenosumu içermektedir. Daha az sıklıkla; şişlik, ağrı, eritem ve ülserasyon şeklinde ortaya çıkan CH'nin vulva tutulumu görülmektedir (82).Eritemanodosum: ÜK ve CH'nin sık görülen cilt bulgusudur ve hastaların %4'ünde görülebilmektedir. Tipik olarak kabarık, yumuşak, kırmızı veya mor renkli, 1-5 cm çapında, subkutan nodüllerdir. Bu nodüller başlıca tibial ön yüzü olmak üzere ekstremitelerine ekstensör yüzey yerleşimlidir.

Eritemanodosum ile hastalık aktivitesi arasında paralellik mevcuttur. Altta yatan bağırsak hastalığının tedavisi ile çoğu zaman bu cilt lezyonu tamamen iyileşmektedir(83). Pyodermagangrenosum: pyodermagangrenosum İBH hastalarında eritemanodosuma göre nadiren görülmektedir (83). Lezyonların sebat etmesi ve

oluştugu yerde lokal rahatsızlık hissi oluşturmaları nedeniyle uygun tedaviye rağmen eritemanodosuma göre daha ciddi seyirlidir. Lezyonlar ilk olarak, tek veya çok sayıda eritematöz papüller veya püstüller şeklinde belirir. En fazla oranda bacaklarda oluşmasına rağmen vücudun herhangi bir bölgesinde de görülebilir. Vakaların %50'sinde lezyonlar İBH aktivitesi ile ilişkilidir(83).

2.1.8.3. Hepatobilier Sistem

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının da ekstraintestinal bulgu olarak karaciğer ve safra yolu hastalıkları sıkça görülmektedir(93). Primer Sklerozan Kolanjit (PSK), İBH'nin hepatobilier komplikasyonlarından en sık görülenidir ve ÜK tanılı hastalarda CH'li hastalara oranla daha sık görülmektedir. Ülseratif Kolit tanılı hastalarda PSK yaklaşık olarak %5 oranında görülmekteyken, PSK tanılı hastalarda %90'a varan oranda ÜK gelişebilmektedir (93). İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı tanılı hastalarda %30'a varan oranda karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik saptanabilmektedir. Bu bulgu hastalık aktivitesi ile paralel değildir (94). İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçların büyük bir kısmı karaciğer toksisitesi ile ilişkilendirilmektedir. Sıkça görülmesine rağmen ciddi komplikasyon gelişme olasılığı düşüktür (95)(4).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığının da görülebilen diğer hepatobilier sistem hastalıkları; hepatosteatoz, kolelitiazis, perikolanjit, granümatöz hepatit, hepatikamiloidoz, karaciğer apsesi, pankreatit ve primer biliyer sirozu içerir (93).

2.1.8.4. Böbrek Hastalığı

Nefrolitiazis İBH'li hastalarda sık görülür. Crohn Hastalığının da oksalat taşları ve ÜK'de ürik asit taşları daha sıktır. Uzamış yatak istirahati veya kortikosteroid tedavisinden kaynaklanan hiperkalsiüri risk faktörleridir.

Sekonder amiloidoz oldukça az görülür, ancak CH'de rapor edilmiştir. İnflamatuvar kitleler veya enteroveziküler fistüller ile üreteral basıya bağlı olarak CH'de obstrüktif komplikasyonlar oluşabilir(96).

2.1.8.5. B12 Vitamini Eksikliği

B12 vitamini ileumundistal 50-60 cm'lik kısmından emilmesi nedeniyle şiddetli ileal hastalıkta pernisiyöz anemi tablosu görülebilir(82).

2.1.8.6. Pulmoner Bulgular

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı'nda pulmoner komplikasyonlar pulmoner parankimal hastalık, serozit, küçük ve büyük hava yolları inflamasyonu ve pulmoner embolizmden oluşur. Genel olarak etyolojide altta yatan İBH düşünülürken, 5-amino salisilik asit (5-ASA), sulfasalazin, metotreksat, azatiopürin ve anti-TNF inhibitörlerine bağlı interstisyel akciğer hastalıkları da nedenler arasında sayılabilir(97).

2.1.9. İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA TANI

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı tanısından emin olmadan önce ve İBH alevlenmeleri sırasında enterik patojenlerin dışlanması önemlidir. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı bulgularını taklit eden patojenler arasında *E. Coli* O157:H, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Plesiomonas*, *Yersinia*, , *Clostridium difficile*, *Aeromonas*, *Giardia lamblia*, *Histoplasma*, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Entamoeba histolytica* yer alır. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olan hastalar başlangıçta eşzamanlı enfeksiyonlara sahip olabilirler; ancak semptomları enfeksiyöz ajan tedavisi ile düzelmesi beklenir. Enterik enfeksiyonlar dışlandıktan sonra diğer tetkiklere geçilir (Tablo 6).

Tablo 6.İBH tanısı için kullanılan tetkikler (98)

TEST	BULGU
Tam kan sayımı	Mikrositer anemi, lökositoz, trombositoz
Akut faz reaktanları	Yüksek sedimentasyon hızı, serum orozomukoid, C-reaktif protein düzeyi
Biyokimya	Serum demirinde düşüklük, karaciğer enzim yüksekliği, hipoalbuminemi
Serolojik testler	ASCA, ANCA
Dışkı muayenesi	Bakterial patojen ve parazitleri dışlamak, fekal eritrosit ve lökosit tayini, fekal kalprotektin, fekal laktoferrin
Endoskopik değerlendirme	Özofagogastroduodenoskopi ve kolonoskopik biyopsi
Radyolojik görüntüleme	Enteroklizis, baryumlu grafi

ASCA: anti- *Saccharomyces cerevisiae* antikor, ANCA: anti-nötrofilik sitoplazmik antikor

2.1.9.1. Hematolojik Testler

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı için tarama testleri; tam kan sayımı (CBC), inflamatuvar belirteçler ve karaciğer enzimlerini içeren bir metabolik profili içermektedir. CBC’de; lökositoz ve artmış bant formları, mikrositik anemi ve trombositoz İBH’yiakla getirebilir. Sedimantasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) ve serum orozomukoid düzeyi gibi akut faz reaktanları, CH’lipediatrik hastaların yaklaşık %90’ında yükselir, ancak ÜK’de daha nadir yükselir. Yükselmiş karaciğer enzim düzeyleri görülürse, ilişkili karaciğer hastalıkları açısından değerlendirilmelidir. Hipoalbüminemi ve düşük serum demir düzeyi saptanabilir. Serolojik testler arasında en yaygın kullanılanlar; anti-*Saccharomyces cerevisiae* antikorlar (ASCA) ve perinükleer anti-nötrofiliksitoplazmik antikor (P-ANCA)’dır. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antikorlar, CH’li çocukların %44 ila 54’ünde bulunur; ancak saptandığında, oldukça spesifiktir (%89 ila 97). Ülseratif Kolit’li çocukların %66 ila %83’ünde ve CH’li çocukların %14 ila 19’unda P-ANCA bulunmaktadır. Ayrıca Anti-OMP C antikorlarının İBH için potansiyel serolojik gösterge olabileceği öne sürülmüştür. Bir çalışmada CH’li hastaların %46’sında anti-OMP C antikoru

pozitif bulunmuştur. Bu testler, İBH tanısını desteklemek için veya ÜK'yi, CH'den ayırıcı tanısında yardımcı olması için kullanılabilir, ancak İBH teşhisi için kullanılmamalıdır (99)(100).

2.1.9.2. Endoskopik Değerlendirme

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı düşünülen hastada tanıyı doğrulamak için endoskopik değerlendirme ve biyopsi gereklidir. Histolojik incelemelerle ÜK ve CH arasında kesin olarak ayrıma gidilebilir; ancak bazı kolit örneklerinde özellikler belirsiz olabilir. Bu durumda undiferansiye (belirsiz) kolit olarak isimlendirilir (Tablo 7).

Tablo 7. Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit arasındaki histolojik farklar

	Crohn Hastalığı	Ülseratif Kolit
İnflamasyon	Derin (transmural), yama tarzında	Mukozal, sürekli
Granülomlar	++	Nadir
Goblet hücreleri	Bulunur	Kaybolur
Kript abseleri	+	++

2.1.9.2.1. Ülseratif Kolit Endoskopik Bulgular

ÜK tanılı hastaların endoskopisinde aşağıdaki bulgular görülebilir;

- Ödem/normal damarsal paternde azalma
- Eritem
- Friabilite(dokununca kanama)/spontan kanama
- Mukozada granüler görünüm
- Erozyon
- Ülser

Kolonoskopi esnasında ışık yansıması değişiklikleri olarak beliren granüler görünüm büyük kısımlarda ışık yansıması yerine çok sayıda ışık noktası olarak ıslak zımpara kağıdı şeklinde görülebilir. Tedaviye yönelik çalışmalarda endoskopik lezyonların şiddetini belirlemek için çok sayıda skorlama sistemi kullanılmaktadır.

En sık kullanılan skorlama sistemi ise Mayo Skorlama Sistemidir; sonuçlar 0-12 arasında değişir, yüksek puan şiddetli hastalıkla ilişkilidir(101).

2.1.9.2.2. Crohn Hastalığı Endoskopik Bulgular

Crohn Hastalığı tanısı ve ÜK'den ayırımına da yardımcı olan spesifik majör endoskopik bulgular mevcuttur. Bu bulgular;

- Aftöz ülserler: erken dönem lezyonları olarak küçük ayrık aftöz lezyonlar görülebilir. Ülseratif Kolit'li hastaların aksine CH'li hastalarda görülen tüm kolon duvarını tutan derin ülserlerdir.
- Kaldırım taşı görünümü: kolonun uzunlamasına aksı doğrultusunda birkaç santimetre uzunlukta seyreden serpinjinöz ve lineer ülserlerdir. Tipik “kaldırım taşı” görünümüne yol açan; derin ülserler taşlar arasındaki çatlakları, normal veya inflamasyonlu alanlar ise taşları temsil etmektedir
- Kesintili lezyonlar: tipik olarak kesintili olup normal dokulara bitişiktir, böylece atlamalı alanlar oluşur. Aksine ÜK lezyonları ise sürekli ve giderek koni şeklinde olmaktadır. Ülsere dokuya bitişik normal dokudan biyopsi alındığında normal histoloji saptanıyorsa bu ülser muhtemelen CH'ye bağlı düşünülebilir.

Crohn Hastalığı tanısını destekleyen ancak spesifik olmayan endoskopik bulgular;

- Normal rektum görünümü CH lehinedir, ÜK her zaman rektumu tutar. Diğer yandan sol kolon tutulumu ÜK ile kıyaslandığında CH'de daha az sıklıkla görülmektedir.
- Etkilenen dokunun komşuluğunda normal damarsal yapı CH'de görülmektedir. Vaskülaritede azalma ve frajilite ÜK için daha spesifik bir bulgudur.
- Terminal ileumun izole tutulumu yüksek oranda CH'yi düşündürmektedir. Terminal ileit veya backwash ileit ÜK'de pankolit durumunda görülebilir.

2.1.9.3. Radyolojik Görüntülemeler

Radyolojik olarak değerlendirmegenellikle CH'li hastalarda ince bağırsak iltihabı ve terminal ileumu tutulumunu tespit amaçlı kullanılır. Bunun için; X-ışını ile ince bağırsak görüntülemesi yapılabilir. Boyanınince bağırsağa doğrudan damlatılması için jejunal tüp kullanımı gerektiren enteroklizis; hasta için konforsuz bir işlemdir ve nadir olarak yapılır. Fakat standart X-ışını ile yapılan değerlendirmelerin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılabilir. Radyolojik olarak CH'yespesifik özellikler; sert stenotik bağırsak segmentleri, atlama alanları ve sinüs yolları veya fistüllerin varlığıdır. Baryumlu grafiler; orta veya şiddetli kolitli hastalarda, toksikmegakolonu tetikleyebildiğinden ÜK teşhisi için önerilmez. Fakat, CH'li hastalarda stenoz, fistül veya sinüs yollarının belirlenmesinde yararlı olabilir(98).

Bilgisayarlı Tomografi(BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrason(USG)apse, fistül ve diğer sıvı koleksiyonlarının tespitinde ve bağırsak duvarının kalınlığının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Crohn Hastalığında galyum sintigrafisi apsenin lokalizasyonunu gösterebilir. İntravenözpiyelografi enterovezikal fistülü gösterebilmektedir (102).

2.1.10. Ülseratif Kolit ve CrohnHastalığı'nın Ayrımı

Crohn Hastalığı ve ÜK'nin hem medikal hem cerrahi tedavi modaliteleri birbirinden farklı olması nedeniyle birbirlerinden ayrımı mutlaka yapılmalıdır. CrohnHastalığı'nı destekleyen bulgular; ince bağırsak tutulumu, rektumun tutulmaması, gross kanama yokluğu, perianal hastalık varlığı, mikroskopik ve gross lezyonların fokal olması, granülom varlığı, fistül oluşumu olarak sayılabilir.

Hastaların yaklaşık %10-15'inde ÜK ve CH arasında ayırım yapılamamaktadır, bu durum indetermine kolit olarak adlandırılmaktadır. Bazı hastalar ilk olarak ÜK veya CH tanıları almalarına rağmen zaman içinde ÜK tanılı hasta CH, CH tanılı hasta ÜK tanısı alabilmektedir (82)(103).

2.1.11. İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARININ TEDAVİSİ

2.1.11.1. Medikal Tedavi

2.1.11.1.1. 5-ASA Ajanları

2.1.11.1.1.1. Aminosalisilatlar:

Hafif-orta şiddetli ÜK tedavisinde ve remisyon idamesinde etkili olan bu ilaç grubu oral veya topikal olarak verilebilir. CrohnHastalığı için remisyon tedavisinde kullanılabilirliği şüphelidir. Ayrıca bazı çalışmalar bu ilaç grubunun ÜK hastalarında kolorektal kanser riskini azalttığını da göstermiştir(104).

A- Sülfasalazin:

Yıllarca ana tedavide kullanılmış olup, aktif parçasının 5- aminosalisilik asit (5-ASA) olduğu anlaşıldıktan sonra, yeni ilaçlar potansiyel yan etkili sülfapiridin kısmını içermeyecek şekilde geliştirilmiştir (105). 1940'lerden beri ÜK'ninremisyon idame tedavisinde kullanılmakla beraber hastaların üçte birindeintolerans ve hipersensitiviteye yol açması kullanımını kısıtlamaktadır (78). Yan etkileri; doz bağımlı olarak baş ağrısı, epigastrik ağrı, bulantı ve diyaredir. İdiyosenkrazik yani doz bağımsız reaksiyon olarak görülebilen potansiyel yan etkileri ise Steven-Johnson sendromu,agranülositoz,pankreatit vealveolitistir(105).

B-5-ASA (Meselamin, Mesalazin):

Bu gruptaki ilaçlar lökotrien B4, lökotrien C4, platelet aktive edici faktör ve prostanoidleri (prostoglandin, tromboksanlar, prostosiklinler) inhibe ederek inflamekolonik mukozada antiinflamatuvar etki göstermektedir (78). Remisyonun hem indüksiyonu ve hem de idamesinde kullanılmaktadır. Hayat boyu koruyucu tedavi olarak önerilir. Etkisi oral kortikosteroidlerden daha az olduğu için hafif atak tedavisinde kullanılması önerilmektedir. Topikal 5-ASA ise topikalsteroidlerden daha etkilidir. Yapılan bir çalışma düzenli mesalamin kullanımının kanser riskini %75'e kadar azalttığını ortaya çıkarmıştır. Olası yan etkileri; nadir olarak diyare, bulantı, baş ağrısı, döküntü, intertisyel nefrit ve nefritik sendromdur (105).

1.1.10.1.1.1. Glukokortikoidler

Topikal, oral ya da intravenöz olarak verilebilen bu grup, aktif hastalık kontrolünde etkilidir. Ancak remisyon idamesinde kullanılmazlar. En sık oral prednizolon tercih edilir ve 40-60 mg/gün'den başlanarak yavaş bir şekilde azaltılarak kesilmesi önerilir. Bir haftalık tedavi sonrası beklenen cevabın alınamadığı ya da hastalık şiddetinin giderek arttığı hastalar intravenöz tedavi verilmesi amacıyla hastaneye yatırılarak tedavi edilebilirler(104).

1.1.10.1.1.2. Azatiyoprin ve 6-Merkaptopürin

Bu gruptaki ilaçlar, glukokortikoid bağımlı İBH hastalarının tedavisinde sık olarak kullanılan pürin analoglarıdır. Bu ajanlar immun cevabı da baskırlar(89). Azatiyoprin (2-3 mg/kg/gün) veya 6-MP (1-1,5 mg/kg/gün) glukokortikoidlerden kurtarıcı ajanlar olarak ÜK hastalarının üçte ikisinde ve daha önce glukokortikoid tedavi kesilememiş olan CH'de başarıyla kullanılmaktadır. Ayrıca 6-MP ve azatiyoprinCH'ninpostoperatifprofilaksisinde de etkilidir. Azatiyoprin ve 6-MP yavaş etkili ilaçlardır. Her iki ilacın da terapötik etkilerinin ortaya çıkması için ortalama 3 ay beklenmesi gerekmektedir. Ancak bazı hastalarda bu süre 6 ayı da bulabilir (106).Azatiyoprin/6-MP ile tedavi edilen İBH hastalarında lenfoma riski dört kat artmıştır. Artmış riskin sebebi ilaçlar, altta yatan hastalık ya da her ikisi birden de olabilir (89).

1.1.10.1.1.3. Anti TNF Ajanlar

TNF-alfa, aktive T hücreleri vemakrofajlar tarafından transmembranprekürsör proteini olarak sentezlenir. Bu proteinin sitoplazmik kısmı, solüble TNF salınımı amacıyla serbestleşir(107).TNF-alfa'nın biyolojik aktivitesi için, üç TNF alfa monomerindenagregasyon ile trimerik TNF-alfa oluşması gerekmektedir. Bu oluşumdansonraTumorNecrosisFactorReceptor 1 (TNFR1) veya TumorNecrosisFactorReceptor 2 (TNFR2)'den birine bağlanarak etki eder (108)(109). TNFR1 ve TNFR2 sırasıyla p55 ve p75 olarak da adlandırılmaktadır. Reseptörlerin trimerik yapısı, aktif sitokini taklit eder(107)(110). TNFR1 ve

TNFR2'nin her ikisi de immun sistem üzerine çok sayıda etkisi mevcuttur. Bu etkiler;

- Kemokinlerin (MCP-1, MIP-2, RANTES ve MIP-1 alfa)ve endotelial adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1, E-selektin) ekspresyonunun upregülasyonu sağlar.
- Lökositlerin hedef organlarda göçünü düzenler.
- İnflamatuvarsitokinler IL-6, IL-8, IL-1β ve GM-CSF salınımını uyarır.

TNF-Alfa İnhibitörleri

Çeşitli inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış beş adet TNF-alfa inhibitörü bulunmaktadır. Bunlar;

- Etanercept: solüble p75 TNF-alfa reseptör füzyon proteini
- İnfliksımab: kimerik(fare/insan) anti-TNF-alfa antikoru
- Adalimumab: insan monoklonal anti-TNF-alfa antikoru
- CertolizumabPegol: insan monoklonal anti-TNF-alfa antikoru
- Golimumab: insan monoklonal anti-TNF-alfa antikoru (107)

İnfliksımab ve adalimumab'ın her ikisi de etanercept'e kıyasla daha geniş spektrumludur. Etanercept, İBH ve sarkoidoz tedavisinde etkinliği yoktur. Romatoidartrit, seronegatif spondiloartropati ve inflamatuvar bağırsak hastalığını içeren bazı inflamatuvar durumlarda önemli tedavi avantajları sunmaktadır.

TNF-alfa inhibitörlerinin hem klinik çalışmalarda hem de piyasada kullanımı ile gösterilen çok sayıda yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkiler; enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, cilt reaksiyonları, nötropeni, enfeksiyonlar, kalp yetmezliği, demiyelinizan hastalık, malignite, otoimmünitenin tetiklenmesi olarak sıranabilir (107)(111).

TNF-alfa CH'deki mukozal inflamasyonun patogeneğinde merkezi rolü bulunmaktadır (106). TNF-alfa ÜK'li bireylerin kolonik mukozasında yüksek düzeylerde eksprese edilmektedir (112)(113). Ülseratif Kolit'li hastaların kolonik lamina propria mononükleer hücrelerinde TNF-alfa üretiminde artış bulunmaktadır. Bu hastaların dışkı, rektal diyalizat ve idrar örneklerinde TNF-alfa yüksek konsantrasyonda mevcuttur (106)(114)(115). İnfliksımab, adalimumab ve

certolizumabpegol konvansiyonel tedavilere dirençli orta ve ciddi CH'nin indüksiyon ve idamesinde etkilidir. İnfliksimab ve adalimumab konvansiyonel tedavilere dirençli ÜK hastalarının tedavisinde de etkilidir. Certolizumabpegolun henüz ÜK tedavisinde endikasyonu yoktur (116).

Anti-TNF ajanlar aktif ÜK'de, steroid bağımlı ÜK, poşit (refrakter ve remisyonda) tedavisinin idamesinde kullanılır. CrohnHastalığı'nın aksine ÜK kolektomi ile kür olabilir.Yapılan çalışmalarda İnfliksimab ile tedavi edilen hastaların 2/3'ünün tedaviye yanıt verdiği ve bunların 1/3'ünde remisyona sağlandığı gösterilmiştir. İnfliksimab'ınrefrakterluminal ve fistülizanCH'nin idame tedavisindeki endikasyonu, glukokortikoid doz ihtiyacını azaltan etkisi nedeniyle onaylanmıştır (106).Özellikle ülkemiz gibi tüberküloz prevalansının yüksek olduğu toplumlarda anti-TNF tedavi esnasında tüberküloz riskinin büyük önemi vardır. TNF- α mikobakteriyelinfeksiyonlarla savunmada önemi büyükolan bir sitokindir. Bu nedenle anti-TNF tedaviler granülom formasyonunu bozarak, tüberküloz reaktivasyonuna yol açtığı bilinmektedir. Anti-TNF tedavi başlanan tüm hastalar tüberküloz olasılığı konusunda bilgi verilmelidir. Hastalarda aktif tüberküloz infeksiyonusaptanması durumunda daanti-TNF tedavi hemen kesilmeli ve anti-tüberküloz tedaviye başlanmalıdır (117).

A-İnfliksimab

TNF-alfa'ya karşı etki eden insan/fare kimerikmonoklonal antikorudur. Konvansiyonel tedaviye dirençli orta-şiddetli dereceli CH'nin tedavisinde etkilidir. Bu tedavi hem fistülizan hem de fistülü olmayan hastalarda etkin olabilmektedir(118). Yapılmış olan çalışmalarda İnfliksimabın, steroid ve/veya immünmodülatör tedavilere refrakter orta-ciddi ÜK hastalarında klinik remisyona indüksiyonu, klinik yanıt, mukozal iyileşmeyi hızlandırma, kısa dönemde kolektomi ihtiyacını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (119). Klinik deneyimlerde, İnfliksimab tedavisinin 54 haftaya varan süreyle kullanımının, orta dereceli CH'ninremisyona indüksiyonu, steroide dirençli CH tedavisi ve bu hastaların remisyonunun idamesinde önemli yararı olduğu gösterildi (120).Günümüzde, İnfliksimab'ın ilk basamak tedavideki etkisi ve uzun dönem etkilerinin tümü klinik çalışmalarla gösterilene kadar ilk basamak tedavisi olarak kullanılması

önerilmemektedir. Ancak, standart tedaviye veya steroide dirençli hastalarda ilk olarak tercih edilebilir (93).

B-Adalimumab

İnsan rekombinant IgG1 monoklonal antikoru olan adalimumabTNF-alfa'ya karşı etkilidir. Romatoidartrit, AS,psöriyatikartrit ve CH tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. İnfliksimab iv infüzyon şeklinde uygulanırkenAdalimumabsubkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Başlangıç dozu ilk hafta 160 mg sc, ikinci hafta 80 mg sc ve sonrasında idamededört haftada bir 40 mg sc uygulanması önerilmektedir. Hastalarda genellikle ilk haftada tedaviye yanıt alınabilmektedir. Ancak hastaların bir kısmında tedaviye yanıt12 haftaya kadar uzayabilmekte, bu süre içerisinde yanıt alınamayan hastalarda Adalimumab tedavisine devam edilmemelidir(121).Tedavi yanıtı kaybolan hastalarda tedavi haftalık periyodlara dönüştürülmesi önerilmektedir(121)(122).

FistülizanCH'deAdalimumab'ın etkinliği diğer anti-TNF ilaçlarla benzerdir. Mukozal iyileşme oranları ise diğer anti-TNF ajanlarla benzerdir (121).

Konvansiyonel tedavilere ve anti-TNF tedavilere dirençli orta ve şiddetli dereceli ÜK'lihastalarda yapılan bir çalışmada; daha önce anti-TNF almış hastalarda adalimumabplaseboya göre etkili bulunmuştur (116).

C-CertolizumabPegol

İnsan monoklonal anti-TNF antikoru olan certolizumabpegolünfab kısmı, TNF'yi nötralize eden polietilenglikole bağlıdır. Yapılan bir in vitro çalışmada Certolizumabpegolün, Adalimumab ve İnfliksimab'a göre TNF'e bağlanma afinitesinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Diğer anti-TNF ajanlara karşınCertolizumabpegolünFc kısmı bulunmamakta, böylece kompleman yolağı aktive olmamaktadır (123)(124).Certolizumabpegol, konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt veren orta ve şiddetli dereceli CH tedavisi ve tedavi yanıtının korunmasında ABD'de onay aldı.

Ayrıca, Kanada ve Avrupa Birliği ülkelerinde de bu ilaç mevcuttur. İlacın onaylanmış diğer endikasyonları; romatoidartrit, psöriyatikartrit ve aksiyalspondiloartrit ile sınırlıdır.

Plasebo ile Certolizumabpegolün karşılaştırıldığı kontrollü randomize bir çalışmada 26. haftada fistül kapanma oranları plasebo grubunda %17 saptanırken Certolizumabpegol grubunda %36 olarak saptandı. Yapılan çalışmaların ön verilerinde; önceki tedavilerde İnfliksimab'a yanıtı olan ancak tedaviye yanıtı kaybolan veya ilaca tolerans gelişen hastalarda Certolizumabpegolün etkili olabileceği düşünülmektedir. İnfliksimab, Adalimumab ve Certolizumab'ın etkinliğini değerlendiren çalışmaların sonuçları genellikle birbiriyle benzerdir, ancak hiçbir çalışma bunları doğrudan karşılaştırmamaktadır. Certolizumabpegolün plasentadan geçişi İnfliksimab ve Adalimumab'a kıyasla daha az orandadır (123).

2.1.11.2. Fekal Transplantasyon

Fekal Transplantasyon (FT), sağlıklı bireylerden alınan gaitanın süspansiyon haline getirilerek enema, nazoduodenal/nazojejunal sonda veya endoskopik yöntem ile hastanın intestinal lümenine verilmesidir (125)(126).Uzun süreli dirençliÜK'li olgularda yapılan çalışmada FT ile bu olgularda tam remisyon sağlanmış ve kolonoskopik takiplerde remisyonun 13 yıla kadar sürebildiği gösterilmiştir (127).

CrohnHastalığ'n'da ise FT ile ilgili çalışma sayısı daha azdır ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda FT ile 18 aya kadar tam remisyon bildiren çalışmalar olmakla birlikte, sulfasalazin ve steroid tedavisine dirençli CH olgularında 4 ay süre ile remisyonolduğunu rapor eden yayınlar da vardır. Özet olarak; İBH'de, FT güvenli bir tedavi gibi görünmekle beraber, etkinliği konusunda tam bir fikir sahibi olunabilmesi için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır(128).

2.1.11.3. Crohn Hastalığı Medikal Tedavi Yaklaşımı

Crohn Hastalığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık üçte biri sitriktür, abse, fistül gibi komplikasyonlarla presente olur. Tanı alanların %50'sinde on yıl içinde cerrahi müdahale gereksinimi gelişebilmektedir. Henüz küratif bir tedavi mevcut olmamakla birlikte medikal tedavide mesalazin (5-ASA), lokal olarak aktif steroidler, sistemik steroidler, tiopürinler, metotreksat ve biyolojik tedaviler (anti-tümör nekroz faktörü alfa, anti-interlökin ve anti-integrinler) kullanılabilir (129). Tiyopürinler etkilerini 6-thioguanine dönüşerek gösterirler. Bir folik asit antagonisti olan MTX DNA sentezini bozarak interlökin-1 sentezini azaltarak T hücre fonksiyonlarında baskılanmaya sebep olur. İnfliksimab, adalimumab ve certolizumab TNF alfa'ya karşı geliştirilen monoklonal antikorlardır. Natalizumab alfa-4-integrinlere karşı geliştirilen selektif bir adhezyon molekülü inhibitörüdür. Vedolizumab alfa-4-beta-7 integriniselektif olarak inhibe eder. Integrin inhibitörleri inflamatuvar hücrelerin bağırsaklara geçişine engel olarak etki gösterirler (130). Ustekinumab IL-12 ve -23'ü inhibe eden anti-p40 antikorudur. Uygun tedavi seçimi hastalık yeri, hastalık şiddeti ve aktivitesi, tedaviye cevap ve komplikasyon varlığı gibi birçok faktöre bağlıdır.

Crohn Hastalığı yönetiminde medikal tedaviye ilave olarak sigaranın bırakılması, nutrisyonel eksikliklerin giderilmesi, ilaç yan etkilerinin takibi, aşılamalar, osteoporoz ve güneşten korunma gibi diğer önlemleri de almak gerekir.

Crohn Hastalığı tedavisi üç ana başlık altında sınıflanmaktadır: remisyonindüksyonu, idame, perianal fistülizan hastalık tedavisi.

2.1.11.3.1. Remisyonindüksyonu

Klinik olarak remisyonindüksyonu sağlamak için kullanılan ilaçlardan budesonid özellikle endoskopik olarak hafif lezyonların varlığında oldukça etkili olduğu düşünülmüştür. 5 aminosalisilik asit derivelerinin ise remisyonindüksyonunda tedavi edici etkileri saptanamamıştır. Sistemik steroidler orta ve şiddetli Crohn'da etkilidirler ama yan etkileri kullanımlarını sınırlar. Ayrıca uzun dönem kullanımları relaps gelişimini engellemez. Tiyopürinlerin etki başlangıcı yavaş olduğundan (8-12 hafta) tek başına remisyon indüklemeye etkili değildirler.

Tedavinin başlangıcında steroidlerle birlikte kullanılırlar. Steroidmetotreksatkombinasyonu düşük etkinliğe sahip olması ve yan etkilerinin fazla olması sebebiyle sadece diğer tıbbi tedaviler ve cerrahinin uygun olmadığı durumlarda değerlendirilebilir.

Orta-şiddetli CH'si olan hastalar (CDAI >220) geleneksel tedavilere (steroidler ve/veya tiyopürinler) yanıt olmadığında ya da yetersiz geldiğindemonoklonal antikorlar kullanılabilir. Biyolojik ajanlar arasında, anti-TNF alfa inhibitörleri (infliximab, adalimumab ve certolizumabpegol), ustekinumab veya vedolizumab sayılabilir. İnflksimabıntiyopürinlerle kombinasyonu steroidsizremisyon sağlamak için tek başına tiyopürinden veyainfluximabtan tek başına daha etkilidir. Adalimumab için ise tiyopürinlerle kombinasyon tedavisinin tek başına adalimumaba karşı etkinliği gösterilememiştir. Kombinasyon tedavileri güvenlik açısından özellikle kısa süreli kullanımlarda yüksek risk oluşturmamaktadır. Ancak daha uzun süreli kullanımlarında anti-TNF monoterapisine kıyasla daha fazla oranlalenfoma ve ciddi enfeksiyon riski taşımaktadırlar. Anti-TNF tedavilerleremisyon sağlanamadığında vedolizumab ve ustekinumumab tedavide seçilebilecek diğer ajanlardır. CrohnHastalığıremisyonindüksiyonunda kullanılan Metronidazol, siprofloksasin ve anti-mikobakteriyel ajanların plaseboya karşı üstünlüğü gösterilememiştir. CrohnHastalığın'daantibiyotiklerin septik komplikasyonlarda kullanımı önerilmektedir (129).

2.1.11.3.2. İdame

Crohn Hastalığı'ndaimmünosupresanlar ve biyolojik ajanlar remisyonun idamesinde en etkili seçeneklerdir. Aminosalisilatlar ve steroidler ise etkinlik eksikliği ve uzun vadeli kullanımları sonucu oluşan yan etkileri sebebiyle önerilmez. İlaç seçimi tiyopürinler ve MTX gibi immüsupresif ajanlar kullanılırken hastanın bireysel özellikleri, tercihleri, güvenlik profili ve ilaç bulunabilirliği göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Birçok gözlemsel çalışmada tiopürinlerle tedavi edilen hastalarda lenfoma ve cilt kanseri riskinde artış olduğu bildirilmiştir. Klinisyen tedaviyi uygularken artmış yan etki riski ile ilaç kesilmesine bağlı relaps riskini dengeleyip ona göre seçim yapmalıdır.Biyolojik ajanların kullanımı ile ilgili

olarak idame de remisyona indüksyonu bu ajanlarla sağlanan Crohn hastalarında aynı ajanın kullanılması önerilir (129).

2.1.11.3.3. Perianal fistülizan hastalık Tedavisi

Antibiyotikler veya tiopürinler ile monoterapinin perianal fistülün tıbbi tedavisinde yeri yoktur. En güvenilir kanıtlar, infliksimabın ilk tercih olarak kullanılmasını destekler. İnfliksimaba dirençli veya tolere edemeyen hastalarda alternatif ajan olarak öncelikle adalimumab tercih edilmektedir. Anti-TNF alfa inhibitörleri ile birlikte siprofiloksal kullanımı perianal fistül tedavisinde etkinliği arttırdığı düşünülmektedir. Mevcut kanıtlar klinik uygulamalarda ustekinumab ve vedolizumab kullanımı desteklemek için çok sınırlıdır. Ustekinumab veya vedolizumab ancak anti-TNF'lerin etkisiz veya kontrendike olduğu hastalarda düşünülebilir. İmmünsüpresif tedaviler uygulanırken septik komplikasyonlar geliştiğinde tedavi kesilmelidir. Kompleks perianal fistül varlığında LIFT (intersfinkterik fistül traktüligasyonu) ve kök hücre temelli tedaviler gibi yaklaşımlarda tedavi kullanılmaktadır. Otolog adipöz doku kaynaklı kök hücreler, CH ve kompleks perianal fistülü olan hastalar için güvenli ve iyi tolere edilebilir bir seçenek olarak düşünülmektedir (129)(130).

2.1.11.4. Ülseratif Kolit Medikal Tedavi Yaklaşımı

Ülseratif Kolit daha fazla hafif-orta şiddette olmakla beraber hastaların yaklaşık %20-25 kadarı hastane yatışı gerektiren en az bir şiddetli akut atak geçirmektedir. Güncel ÜK tedavisi, akut atakların tedavisini önlemeye yöneliktir (131). Tedavi hastalığın şiddetine (hafif-orta-ağır), kolondaki tutulumuna (proktit, sol kolon tutulumu, pankolit) ve önceki ilaç geçmişiye göre seçilir (132). Tedavide amaç semptomların tedavisini sağlamak, remisyona indüksiyonu, steroid bağımsız bir remisyona idamesi ve mukozal iyileşme sağlayarak hastaneye yatışı, cerrahiye gitme riskini azaltmak ve hayat kalitesini artırmaya yöneliktir (133).

Ülseratif Kolit tedavisinde kullanılan ilk sıra ajanlar aminosalisilatlar (sülfasalazin, mesalazin), kortikosteroidler (KS) ve immünsüpresiflerden (tiopürinler) oluşur (134). 5-aminosalisilik asit, mesalazin, KS'ler, tiopürinler gibi

konvansiyonel tedavilerin ilaç intoleransı ya da ilaç etkinlik olmaması nedeniyle başarısız olduğu aktif orta-ağır şiddetteki ÜlseratifKolit tedavisinde biyolojik tedavi düşünülebilir. Son 10 yıldır orta-ağır şiddetteki ÜK tedavisinde biyolojik ajanlar denenmektedir. Antisitokin özellikteki infliksimab, adalimumab, golimumab etkilerini TNF aktivitesini bloke ederek gösteren immün sistemi baskılayıcı ajanlardır. Son zamanlarda anti TNF'lere ek olarak, $\alpha 4\beta 7$ integrin reseptör antagonisti vedolizumab'ın bağırsak selektifantiinflamatuvar etkisi ortaya konulmuştur (131) (135) (136) (137).

ÜlseratifKolit'de yaygın olarak kullanılan biyolojik ajanlar infliksimab, adalimumab, vedolizumab olarak bilinse de yapılan çalışmalar, subkutan uygulanan bir humanmonoklanalimmünglobulin G1 antikoru olan golimumab ve bir oral selektifjanus kinaz-3 inhibitörü olan tofacinib'in de yeterli remisyon oranı sağladıklarını göstermektedir (138).

2.1.11.4.1. Hastalık Lokalizasyonu ve Aktivitesine Göre Tedavi Yaklaşımları;

1.1.10.1.1.4. Hafif – Orta Şiddetteki Hastalıkta Tedavi Yaklaşımı

İlk basamak tedavi 5-ASA olup bunun enema, supozituar (supp.) ve oral formülleridir. Sülfasalazin de 5-ASA'ya metabolize olan, etkinliği aynı ancak tolere edilebilirliği daha az olan bir ajandır (139) (132).

a. Proktit: Tedavide öncelikle 5-ASA supozituar düşünülmelidir (6,60) Önerilen doz 1000 mg/gündür (140). Topikal-supp. mesalamin,oral mesalamine göre daha etkili olup 3-4 hafta içinde klinik yanıt alınır (141).Topikalmesalamin ayrıca topikalsteroidlerden daha etkindir(139).

b. Distal kolit: Asıl tedavi enema ya da köpük 5-ASA olup lüzumu halinde oral 5-ASA ile kombine edilir (139). Önerilen doz 1gr/gündür (140). Tedaviye klinik yanıt alınamadığındaoral kortikosteroid başlanmalıdır(139). ÜlseratifKolit'in esas idame tedavisi mesalamindir. Proktit ve distal kolitte rektal 5-ASA ile idame tedavi planlanabilmektedir(133).

c. Sol kolon tutulumu ve yaygın (ekstensif) kolit: Oral 5-ASA ve enema 5-ASA remisyon indüksiyonda önerilen kombinasyondur. Oral 5-ASA'nın efektif dozu

≥ 2 gr/gündür. 2-2.4 gr/gün başlanarak 4.8 gr/güne kadar çıkılabilir. Semptomların iyileşmesi 2-8 hafta alır (132) (140). 5-ASA ile remisyona sağlanamıyorsa oral kortikosteroid (KS) tedavisi ya da daha az sistemik yan etkilili budesonid başlanmalıdır. Kortikosteroid remisyona induksiyon tedavisinde oral 40-60 mg/ gün olarak başlanır. Yanıt 2 hafta sonra görülmeye başlanır, steroid tedavisi daha sonra doz düşülerek tamamlanır. 20 mg'a ulaşana kadar haftada 5-10 mg azaltılıp daha sonra haftada 2.5-5mg azaltılarak stoplanır(133) (132). Remisyona ulaşıldığında koruyucu tedavi olarak 5-ASA başlanabilir (133) (132) (105). Uygun dozda 5-ASA ile sık relaps geliştiğinde veya steroid bağımlılığı ya da direnci gelişmesi durumlarında idame tedavi tiyopürinler düşünülmelidir. Yeterli dozda tiyopürinlerle yani 2-2,5 mg/kg/gün AZA veya 1-1.5mg/kg/gün 6-MP ile remisyona sağlanıyorsa idame tedavide tiyopürinler düşünülebilir. Remisyona sağlanamıyorsa AZA ile beraber veya sadece anti-TNF tedavisi (infliksimab ya da adalimumab) başlanmalıdır(133). Infliksimab, intravenöz 5mg/kg. 0, 2, 6. haftalar ve takip eden her 8 haftada bir olarak; adalimumab ise sc. 0. haftada 160 mg, 2. haftada 80 mg ve devamında her 2 haftada bir 40 mg olacak şekilde uygulanır (142).

1.1.10.1.1.5. Orta-Ağır Şiddetteki Hastalıkta Tedavi Yaklaşımı

Orta-ağır şiddette hastalıkta Tiyopürinler (AZA, 6MP), biyolojik tedaviler veya ikisi birden düşünülmelidir. Tiyopürinler, steroid bağımlı orta-ağır şiddetteki hastalarda remisyona devam ettirmek için kullanılır. Metotreksatin etkinliğine dair çalışmalar yeterli değildir. Anti-TNF'ler (adalimumab, infliksimab, golimumab) remisyona induksiyonunda ve idamesinde tercih edilmektedir(132). Yakın zamanda yapılan iki çalışmada KS'ye başarılı cevap alınamayan hastaların %60'ında infliksimabın remisyona induksiyonda başarılı olduğu bulunmuştur(141). Vedolizumab ise standart tedaviye yanıt alınamayan orta-ağır şiddetli ÜK'de kullanılabilen $\alpha 4\beta 7$ integrin inhibitörüdür (132).

1.1.10.1.1.6. Akut Şiddetli Hastalıkta Tedavi Yaklaşımı

Akut şiddetli hastalık; ≥ 6 kanlı dışkılama/gün yanı sıra nabız >90 /dk, ateş $>37,8^{\circ}\text{C}$, Hb $<10,5$ gr/dl, Sedim >30 mm/h sistemik toksisite bulgularından en az

birinin olması demektir (140)(143). Morbidite ve mortalitesi çok yüksek olduğu için mutlaka hastane yatışı gerektirmektedir. Öncelikle iv kortikosteroid tedavisi yapılmaktadır. Önerilen doz iv metilprednizolon 60mg/gün veya iv hidrokortizon 400mg/gün olup 24 saat devamlı infüzyonudur. Kortikosteroid tedavisinden yaklaşık %65 oranında yanıt alınmaktadır. 72 saat devam eden iv KS tedavisine cevapsızlık kötü gidişat göstergesidir(133)(132)(105)(140).

Kortikosteroide 3-5 gün içinde yanıt alınamayan hastalarda zaman geçirmedensiklosporin, takrolimusveyainfliksimab ile kurtarma tedavisine geçilmelidir. Bu üç ilaç seçeneğinin akut şiddetli ÜK'de etkinlikleri eşit güçte bulunmuştur. Kalsinörin inhibitörü (siklosporin, takrolimus) tedavisi verilecek hastalarda Pnömosistispnömonisi gelişimini önlemek amacıyla sülfametoksazol-trimetoprim 800/160 mg tedaviye eklenmelidir(133)(132)(105)(140).

Kurtarma tedavisine yanıt alınamaması durumunda kolektomi düşünülmelidir. Çünkü 7. günden sonra cerrahi için geç kalmış olmak postoperatif komplikasyonları ve mortaliteyi artırmaktadır. Şiddetli akut atak sırasında destek tedavisinin önemi büyüktür. Elektrolit düzensizlikleri toksikmegakolonu tetikleyebileceği için elektrolit düzeylerinin dengede tutulması, yüksek tromboemboli riski nedeniyle profilaktikheparin verilmesi, gerektiğinde kan transfüzyonu yapılması, beslenme desteği sağlanması, NSAİİ ve opioid gibi belirli ilaçların kullanımının durdurulması komplikasyon riskini azaltacaktır(133)(132)(105)(140) . Yapılan çalışmalar tedaviye antibiyotik eklenmesinin tedavi sonucuna bir katkısı olmadığını göstermiştir (vankomisin, iv metronidazol ve tobramisin). Ancak bakteriyel enfeksiyon varlığında tedaviye antibiyotik eklemesi yapılmalıdır(140).

2.1.11.5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Cerrahi Tedavi

2.1.11.5.1. Ülseratif Kolitte Cerrahi Tedavi

Sol kolon ve rektosigmoide sınırlı hastalıktatransanal şekilde kullanılan topikal tedaviler daha kolay ve efektif uygulanmaktadır. Bu bölgelerin tutulduğu hastalıkta medikal tedavi daha başarılıdır. Pankolit ve sağ kolonun tutulduğu vakalarda, cerrahi gereksinimi daha fazla ortaya çıkmaktadır (144)(145).

Kolektomi endikasyonları; medikal tedavi başarısızlığı, medikal tedavinin katlanılamaz yan etkilerinin ortaya çıkması, akut komplikasyonların gelişmesi (fulminan kolit, ciddi kanama, perforasyon, toksik megakolon) ve malignite gelişimini içermektedir. Ülseratif Kolit vakalarının yaklaşık %25'inde kolektomi ihtiyacı olmaktadır. Güncel cerrahi seçenekler içinde, ilealpoş anal anastomoz (İPAA) altın standart tedavidir. Vakaların %10'dan daha azında uzun dönemde poş, bir nedenle kullanılamaz hale gelmektedir (146).

2.1.11.5.2. Crohn Hastalığında Cerrahi Tedavi

Crohn Hastalığı'nda cerrahi endikasyonları acil ve elektif olarak ikiye ayrılmaktadır. Acil cerrahi endikasyonları; perforasyon, hemoraji ve toksik megakolonu içermektedir. Elektif cerrahi endikasyonları; fistül (apse olsun ya da olmasın), obstrüksiyon, medikal tedavi başarısızlığı, malignite ve çocuklarda büyüme geriliğinden oluşmaktadır (147). Crohn hastalarının yaklaşık %75'i hastalığın herhangi bir döneminde cerrahi tedaviye ihtiyaç göstermektedir. Crohn Hastalığı'nda cerrahi tedavi küratif değildir (148). Crohn Hastalığı'nda cerrahi tedavi sonrası nüks açısından risk faktörleri; penetran/fistülizan hastalık, genç yaş, tanıdan kısa süre sonra ilk cerrahi müdahalenin yapılması ve ileokolonik hastalık olarak sıralanabilmektedir (149).

2.1.11.6. Kök Hücre Tedavisi

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı için daha evvel belirttiğimiz mevcut tedaviler, inflamasyon ve immün yanıtın baskılanmasına yönelik ilaçların kullanılmasını içerir. Bu mevcut tedavi yöntemleri tamamen etkili olamamaktadır. Tüm bu tedavilere birçok hasta dirençlidir ve pek çok yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu sebeplerden ötürü, İBH için yeni tedavi yöntemi arayışları devam etmektedir. İmmün modulator potansiyeli ile beraber kök hücrelerin kendini yenileme ve yeniden üretme özellikleri, İBH için alternatif bir tedavi olarak öngörülmüştür. Bu bağlamda, otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HSCT), hem deneysel hem de insan çalışmalarında İBH tedavisinde kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Otoimmün veya inflamatuvar hastalıklar, hastanın bağışıklık sisteminin

kendi hücrelerine toleransta bir kusura sahip olmasının mantığına dayanır. Otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu ile tedavi ise; vücudun kendisine ait doku ve hücrelere karşı bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesini hedef almaktadır. Farelerde deneysel kolit tedavisi için HSCT yapılan bazı araştırmalar, immünsupresif tedavinin ardından hücre transplantasyonunun İBH'yi kontrol altına almakta etkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu HSCT çalışmalarında, immünsupresif tedavi olarak siklofosfamid veya total vücut ışınlaması kullanılmış, bunu takiben kemik iliği transplantasyonu uygulanmıştır. Bu çalışmalarda, araştırmacılar, immünablasyondan sonra farelerin mortalitesini önlemek için hızla kemik iliği naklinin gerekli olduğunu saptamışlardır(150). 2012'de Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Grubu insan çalışmalarıyla ilgili olarak, HSCT ile tedavi imkanı olan otoimmün hastalıkların seçimi için kılavuzlar yayınlamıştır. Kılavuzlara göre hücre tedavisi, farmakolojik konvansiyonel terapilere rağmen, aktif hastalığı olan, refrakter veya kontrolsüz hastalar için endike olabilir (151). Hasselblatt ve ark. (152) İBH tedavisi için hematopoietik kök hücrelerin otolog transplantasyonu yapılmış olan 12 CH hastasının sonuçlarını bildirmiştir. Bunlardan 5'i, HSCT'den 6 ay sonra klinik ve endoskopik remisyona ulaştı. Bazı hastalarda takip sırasında (3 yıllık ortalama) relaps oluşumu gözlemlendi ve hastalık aktivitesi düşük doz kortikosteroidler ve immünsupresif tedavi ile kontrol altına alındı. Otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonundan 3 ay sonra, infliksimab dahil olmak üzere birçok ilaca dirençli veya intolerans gösteren 4 aktif veya ağır CH hastasında klinik remisyon elde edildi (153).

Tüm bu sonuçlar, hücre tedavinin, yakın zamanda, mevcut tedavilere dirençli hastalar için yeni bir seçenek olarak, geleneksel tedavilere bir alternatif olabileceğini göstermektedir.

2.1.12. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Uzun Dönem Komplikasyonları

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları'nın uzun dönem komplikasyonları; displazi, striktür ve kolorektal kanserdir (83). Ülseratif Kolit tanılı hastaların %10'unda, tekrarlayan inflamasyon epizodları ve kas hipertrofisi nedeniyle benign striktür oluşabilir (83). Striktürler, rektosigmoidde daha sık görülür ve

obstrüksiyona neden olabilir. Endoskopik biyopsi ile malignite açısından değerlendirilmelidir. Tekrarlayan obstrüksiyona neden olan veya malignite ekarte edilemeyen striktürlerin cerrahi tedavi endikasyonu mevcuttur.

2.1.12.1. İBH ve Kolorektal Kanser

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklı hastalarda kolorektal kanser (KRK) riskinin arttığına dair yaygın bir görüş mevcuttur. Kolitin süresi ve yaygınlığı, persistan inflamatuvar aktivite, sporadik KRK aile öyküsü ve eşlik eden PSK, kolorektalkarsinom için ispatlanmış risk faktörleridir. Kolorektalkarsinom riski, CH'ye kıyasla ÜK'de daha fazla bulunmuştur. 2001 yılında yayınlanan bir çalışmada ÜK'li hastalarda KRK için, 10 yılda %2, 20 yılda %8, 30 yılda %18 kümülatif risk saptanmıştır. Coğrafik bölgelere göre KRK riski değişiklik göstermektedir (148).Kanser oranı erkeklerde daha fazla görülmekte olup risk, hastalığı 45 yaş öncesinde başlayanlar ve takip süresi 10 yılı geçen erkek hastalarda daha fazladır. Ülseratif Kolit ilişkili kanserler en sık rektum ve sigmoid kolondadır. Crohn Hastalığı ilişkili kanserler ise sağ kolon-rektum arasında eşit oranda dağılır (154). Hastalık süresinden bağımsız şekilde kolorektalkarsinom için en yüksek risk pankolitli hastalardadır (83)(155). Pankolitli hastalarda semptomların başlangıcından itibaren 8 ile 10 yıl arasında KRK riski artmaya başlamaktadır. Sol tutulumlu ÜK'de displazi ve kolorektalkarsinom riski pankolitli hastalarla benzer orandadır ancak risk; hastalığın başlangıcından 15-20 yıl sonra artmaktadır (83). Crohn hastalarında; anüs skuamöz hücreli karsinom, cilt skuamöz hücreli karsinom, duodenalneoplazi, testiküler karsinom insidansında da artış saptanmaktadır (156).

Sol taraflı veya yaygın ÜK veya kolonun üçte birinden fazlasını içeren Crohn koliti olan çoğu hasta grubuna, displazi açısından sürveyansı başlatmak için hastalık başlangıcından sekiz yıl sonra CH için 12-15 yıl sonra kolonoskopi yapılması ve her bir ila üç yılda bir gözetim muayenelerine devam etmek önerilmektedir (157).

2.2. KARACİĞER YAĞLANMASI

Karaciğer yağlanması, karaciğerin ağırlığının yüzde beşten daha fazlasını yağ hücrelerinin oluşturması ve alkol veya alkol dışı sebeplerinde dahil olduğu herhangi bir nedenle karaciğerde yağlanmanın olduğu bütün klinik durumlar olarak tanımlanır (158). Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı, obezitenin yaygınlığı sebebiyle gelişmiş ülkelerde en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır. Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı hastaların önemli bir kısmında asemptomatik kalır ve karaciğer fonksiyon testlerinde ve diğer biyokimyasal parametrelerde anormallik veya anormal radyolojik görüntüleme (karaciğerde ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi [BT] veya manyetik rezonans görüntüleme [MR]) bulguları olduğunda tanıdan şüphelenilir. Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığının tanısı, aşırı alkol tüketimi (kadınlarda >20 gram / gün ve erkeklerde 30 gram / gün) veya stätatoz ile ilişkili kronik karaciğer rahatsızlıkları (viral, otoimmün, metabolik ve toksikbozukluklar) gibi sekonderstätatoz sebepleri olmaksızın karaciğerde yağlanma tespit edilmesi ile konulur (159)(160). Metabolik sendrom ve eşlik eden insülin direnci, genetik yatkınlık, hormonal bozukluklar ve uygun olmayan yaşam tarzı NAFLD'nin gelişimini hızlandıran ana patojenik tetikleyicilerdir. Vakaları yönetmeye yönelik öncelikli yaklaşımlar ise; kilo kaybını hedefleyen yaşam tarzı değişiklikleri, insülin duyarlılaştırıcılar, antioksidanlar, lipid düşürücü ajanlar, inkretin bazlı ilaçlar, kilo verme ilaçları, bazı durumlarda yaşam tarzı önlemleri ile birlikte bariatrik cerrahi ve karaciğer transplantasyonu şeklinde sıralanabilir(161).

2.2.1. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalarda NAFLD prevalansında yaşa, cinsiyete ve etnik kökene göre farklılıklar saptanmıştır. Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı, erkeklerde daha çok görülmekle birlikte sıklığı yaşla birlikte ve kadınlarda menopoza sonrasında artmaktadır (162)(163). Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı prevalansı, obezlerde %75 civarındadır ve bu oran morbidobezlerde %90'a kadar çıkabilmektedir(164). Younossi ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde, görüntüleme ile tespit edilen NAFLD'nin genel global prevalansının %25 olduğunu tahmin edilmektedir. Alkol

dışı yağlı karaciğer hastalığının en yüksek sıklığı Orta Doğu (%31) ve Güney Amerika'dan (%30) bildirilirken, en düşük sıklık Afrika'dan bildirilmiştir (%13,4). Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı Birleşik Devletler'deki hepatosellüler karsinomun (HCC) üçüncü en sık nedeni olarak kabul görmektedir(6).

2.2.2. NAFLD Etyopatogenezi ve Doğal Seyri

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığının patogenezi hakkındaki bilgilerimiz bu alandaki yoğun çalışmalara rağmen, hala yetersizdir. Yağ asidi metabolizmasındaki düzenlemenin bozulması ve IR ile başlayan, nekroinflamasyonun eklenmesiyle Alkol dışı Steatohepatit (NASH)'e ilerleyen bir süreç ile açıklanır. Karaciğerdeki kronik inflamasyon histolojik progresyonun kilit noktası durumundadır(165).

Basit yağlanmadan başlayarak, steatohepatit, fibrozis ve siroza kadar ilerleyen patolojik süreç başlangıçta çift vuruş hipotezi ile açıklanmaya çalışılmıştır (166). Bu hipotez ilk olarak Day ve James tarafından 1998 yılında açıklanmıştır (167). İlk vuruş, IR ve hepatositlerdeki lipid birikiminin rol oynadığı metabolik süreçleri kapsar (168). Steatoz, hem karaciğer ve yağ dokusundaki IR, hem de sistemik insülin duyarlılığındaki azalma ile ilişkilendirilir. İnsülin rezistansı, periferik yağ dokusundaki lipolizi artırarak, karaciğere serbest yağ asitleri (SYA)'nın akışını arttırır. Hiperinsülinemi ve hiperglisemi, karaciğerde SYA oksidasyonunu ve lipideksportasyonunu inhibe ederken de novolipogenezi uyarmak yoluyla hepatositlerdeki lipid birikimini arttırmaktadır(169). İnsülin rezistansı'nın, adipositokinler olarak da isimlendirilen peptid mediyatörlerden etkilendiği düşünülmektedir. Bu mediyatörlerin en bilinenleri tümör nekrosiz faktör- alfa (TNF-alfa), leptin ve adiponektindir. TNF-alfa, adipoz dokudan karaciğere SYA'nın salınımını uyarmak yoluyla steatoz oluşumunu arttırmaktadır. TNF-alfa hepatik stellat hücrelerinde aktivite göstererek ve fibrozisi uyarak, hepatositlerde apoptoza gidişi hızlandırabilir(170). Leptin ise, olasılıkla trombosit ilişkili büyüme faktörü ve hepatosit stellat hücrelerinin proliferasyonunu uyarak fibroze gidişte rol oynamaktadır(171). Çalışmalarda NAFLD olan hasta gruplarında, kontrol gruplarına göre adiponektin düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiş ve bu hasta grubunda IR'si ile adiponektin arasında ters bir orantı olduğu

belirlenmesiyleadiponektininNAFLD'ye karşı koruyucu olduğu çıkarımı yapılmıştır (172).

İkinci vuruş, hepatositlerde lipid birikiminin toksik düzeye erişmesiyle başlar. Bu süreçle birlikte hepatosit içinde inflamasyon ve oksidatif stres oluşumu tetiklenerek stres cevabı ortaya çıkar. Bunun sonucunda, apoptozis, nekroz başlayarak NASH ve fibrozis oluşumu görülür (169). Alkol dışı steatohepatitte aşırı oksidatif strese bağlı olarak mitokondriyal, peroksizomal ve mikrozomal reaktif oksijen türleri (ROS) indüklenir, mitokondriyal ve nükleer DNA'da hasar görülür ve apoptozis başlar (173). Mitokondriyal anormallikler, ilginç olarak basit yağlanması olanlar yerine NASH olanlarda görülmektedir. Mitokondriyal anormallikler, mitokondriyal serbest yağ asidi beta oksidasyonunun artmasına sebep olmaktadır. Sonuç olarak serbest radikaller ortaya çıkarak hepatosit hasarı sonucu steatohepatit meydana gelmektedir (174). Sanyal ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada, insülin direnci (IR) olup mitokondriyal anormallikleri olmayan hasta grubunda basit yağlanma görülmesine rağmen hiçbirinde steatohepatite ilerleme gösterilememesi bu hipotezi destekler niteliktedir (175).

Endoplazmik retikulum (ER) stresi NASH patogeneziinde yer alan bir başka yolaktır. Hiperinsülinemi, hiperlipidemi gibi durumlarda ER homeostazı bozularak, ER stresi oluşmaktadır. Endoplazmik retikulum stresi daha sonra IR, inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve apoptozla sonuçlanacak sinyal yollarını upregüle edecektir (176). Patogeneziindeki bu farklılıklarda aynı zamanda ırksal, genetik ve metabolik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle, hispaniklerde beyazlara oranla daha fazla yağ dokusu ve IR olması nedeniyle prevalansında artış gözlenmektedir (177). Siyahlarda, beyaz ve hispaniklere göre daha fazla yağ dokusu ve diyabet oranı olmasına karşın, trigliserid seviyelerinin düşük olması nedeniyle daha az NASH prevalansı mevcuttur (178). Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı ve ilerleyişinin patogenezi, “çift vuruş” hipoteziyle yeterince açıklanamayan karmaşık bir süreç olduğu görülmektedir. Bu nedenle günümüzde “çoklu vuruş” hipotezi üzerinde durulmaktadır. Bu görüş, insülin direnci, adipoz dokudan salgılanan hormonlar, beslenme faktörleri, bağırsak mikrobiyotası ve genetik ve epigenetik faktörlerin dahil edildiği oldukça karmaşık bir hipotezdir. Yapılan bazı ailesel çalışmalarda kalıtımın NASH ile güçlü bir ilişkisi olduğu bulunmuştur (179).

Genom çalışmalarında görülmüştür ki; steatozu olan ob/ob farelerde bazı durumlarda inflamasyonsteatozun önüne geçebilir ve TNF-alfa antikorları oluşturabilir. Obezite ve diyabet ayrı ayrı ya da birlikte olarak, IR'nı, adipositproliferasyonunu ve bağırsak florasında değişikliği tetikler. Yağ dokusundan üretilen adipokinler (IL-6,TNF-alfa gibi) hepatosit yağ içeriğini ve çevresel karaciğer inflamasyonunu etkiler. Bağırsak kökenli sinyaller; trans yağ asitleri, fruktoz ve toll-benzeri reseptör (TLR) ligandları tarafından uyarılırlar. Vücuda alınan SYA'lar ve serbest kolesterol ER ve oksidatif stresi indükleyerek, hepatikinflamasyonu uyarırlar ve olayın fibrojenesis ile neticelenmesine yol açarlar (183).

Genel olarak, 'çift vuruş' ve 'çoklu vuruş' hipotezlerinde karaciğer hasarının zaman içinde yavaş geliştiği ve hastalık progresyonunun doğrusal bir şekilde şiddetinin arttığı düşünülmektedir(184). Bununla birlikte, doğrusal ilerleme modellerine göre NAFLD spektrumundaki her bir hastalığın aslında tek bir hastalık olduğu ve farklı patolojik yollarla oluştuğu da öngörülmektedir. Buna, NAFLD patagonezinde ana belirleyici en az iki farklı yolak vardır.Genetikve moleküler olayların zamanlaması ve kombinasyonu sonrasında; karaciğer hasarlanarak basit yağlanma ve NASH'e ilerleyecek farklı yollar aktiflenmektedir. Özellikle genetik faktörler farklı yolları başlatarak karaciğer progenitör hücreleri aktive edebilir, bu da NASH gelişimine yol açabilmektedir(185).

2.2.3. Tanı

Tanı ve prognoz tayininde biyokimyasal belirteçler ve radyolojik görüntüleme, seçilmiş olgularda ise; karaciğer biyopsisi yardımcı olmaktadır. Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığıtanısı almaları non-invazif veya invazif yöntemler ile karaciğer yağlanması saptanması ve hastaların alkol kullanmamış olması veya az miktarda alkol kullanım öyküsü olması (erkeklerde <30g/gün, kadınlarda <20g/gün) kriterlerden birini karşılamaları gerekmektedir.

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı,basit yağlanma formundan, Alkol dışısteatohepatit (NASH)'e uzanabilen bir yelpazede; beraberinde fibrozisin eşlik etmesi ile siroza ve karaciğer yetersizliğine neden olabilen bir hastalıktır.Kriptojeniksirozun önemli nedenlerinden birisidir(186). Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı tanısının doğrulanması için alkol dışında karaciğer yağlanmasına neden olabilecek diğer etkenlerin değerlendirilmesi gereklidir. Bunların arasında

hepatit C (özellikle genotip 3), Wilson Hastalığı, lipodistrofi, şiddetli açlık, parenteral beslenme, abetalipoproteinemi, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, HELLP (hemolitik anemi, karaciğer enzim yüksekliği, trombositopeni) sendromu ve ilaçlar (amiodaron, metotreksat, tamoksifen, glukokortikoidler, valproat, HIV tedavisi için kullanılan antiretroviraller) sayılabilir (187). Hastalığın tanımlanmasıyla birlikte daha önce kriptojenik siroz tanısı alan hastaların yaklaşık %40'ının aslında NAFLD olduğu anlaşılmıştır (188).

2.2.3.1. Biyokimyasal Belirteçler

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı olan bazı hastalarda karaciğer enzimleri normal olabilir. Örneğin, alaninaminotransferaz (ALT), NASH'li hastaların %60'ına kadar normal olabilmektedir ve yüksek ALT'li hastaların %53'ünde NASH ve ileri fibrozis kanıtı bulunmamıştır (189). TNF-alfa, IL-6, CRP, Pantraxin, Ferritin, serum prolidaz enzim aktivitesi, sitokeratin-18 gibi birçok biyokimyasal belirtecin; ciddiyeti öngörmeye yararlı olduğu iddia edilmiştir. Ancak NAFLD ve NASH'li hastalarda bu belirteçlerin hiçbirisi tanıda rutin kullanım için yeterli duyarlılık veya özgüllük göstermemiştir (190).

Karaciğer tutulumunun şiddetini tahmin etmek için klinik ve biyokimyasal parametreler kullanılarak NAFLD fibrozis skoru (NFS) ve FİB-4 skoru hastalığın değerlendirilmesinde onaylanmış en uygun non-invaziv yöntemlerdir. NFS; yaş, vücut kitle indeksi, aspartattransaminaz (AST), ALT, trombositler, albümin ve bozulmuş açlık glukozunun varlığı veya yokluğuna dayanmaktadır (161). Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığıFS'nin özgüllüğü iyi olmasına rağmen, duyarlılığı son zamanlarda yayınlanan çalışmalarda düşük olarak bildirilmiştir (191). FIB-4 skoru hesaplamasında ise yaş, AST, ALT ve trombosit sayısı yer alır (192).

2.2.3.2. Radyolojik Görüntülemeler

Karaciğer ultrasonografisi (USG), BT ve MR, NAFLD tanısı için klinik uygulamada kullanılan standart görüntüleme yöntemleridir. Genel olarak, NAFLD'yi bu tekniklerle tespit etmek için karaciğer hücrelerinin yaklaşık %30'unda steatoz bulunmalıdır (193)(160). Ultrasonografi ucuz, yatak başında bile uygulanabilen bir yöntemdir. Duyarlılık, hepatiksteatoz>%30 olduğunda, tecrübeli ellerde>%90olup,

düşük steatoz derecelerinde duyarlılık çok daha düşüktür. Bununla birlikte, ultrasonografi operatöre bağımlıdır ve bu nedenle, sonuç radyoloğun performansına bağlı olarak büyük ölçüde değişebilir (194). Karaciğer yağlanması ultrasonografik olarak derecelendirilmesinde dikkate alınan kriterler Tablo 8’de görülmektedir.

Tablo 8. Karaciğer yağlanmalarında ultrason bulguları(195)

Grade 1	Hafif diffüz ekojenite artışı mevcut; diafram ve intrahepatik damar duvarları normal görünümündedir
Grade 2	Orta derecede ekojenite artışı ile diafram ve intrahepatik damar duvarları görünümünde silinme mevcuttur.
Grade 3	Belirgin ekojenite artışı; diafram, intrahepatik damar duvarları ve sağ lob posterior görüntüsünde ileri derecede veya tamamen silinme mevcuttur.

Transient elastografi (TE), NAFLD ve NASH’li hastalarda fibrozisin derecesini saptamak için kullanılabilen ultrason bazlı bir görüntüleme yöntemidir. Transient elastografi’nin fibrozisin evrelerini değerlendirmedeki duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %79-92 ve %75-92 olarak bildirilmiştir. Son yıllardaki çalışmalar TE ile ayrıca NAFLD’li hastalarda steatoz derecesinin de tahmin edilebileceğini göstermiştir (196).

Bilgisayarlı tomografi taramasının, NAFLD hastalarında hepatik ve visseral yağı ölçmede oldukça hassas olduğu bildirilmiştir. Ancak BT pahalı bir yöntemdir ve hastanın radyasyona maruz kalması nedeniyle tanı ve değerlendirme için sık tercih edilmez. Manyetik rezonans görüntüleme, NAFLD’nin hem nicel hem de nitel değerlendirmesi için oldukça hassas ve spesifiktir. Manyetik rezonans görüntüleme elastografi, proton yoğunluklu yağ fraksiyonu ve FerriScan yöntemi gibi yeni MR teknikleri, NAFLD’li hastalarda non-invaziv olarak fibrozis derecesini tespit ederek prognozunu değerlendirmek için kullanılabilir. Bununla birlikte, bu teknikler pahalı ve ileri merkezlerde mevcuttur (197).

2.2.4. Karaciğer Biyopsisi ve Histolojisi:

Karaciğer biyopsisi, NAFLD’nin tanısal değerlendirmesi için halen altın standarttır. Biyopsi sadece tanıyı doğrulamakla kalmayıp; aynı zamanda fibrozis ve

steatoz, nekro-inflamasyon dereceleri hakkında bilgi verir. Geçmişte, NASH Klinik Araştırma Ağı histolojik skorumu sisteminde üretilen NAFLD aktivite skoru (NAS), yaygın olarak kullanılan histolojik skorumu sistemi idi. 5 veya >5 NAS puanı NASH olarak değerlendirilirken; <3 ise NASH değildir, denmekteydi(198). Yeni kanıtlar, NAS skorumu; NASH ve NAFLD arasındaki ayırımı kullanılamayacağını, ancak histolojik tanı için yararlı olduğunu göstermiştir(199). Bu nedenle, Avrupa Karaciğer Çalışması Derneği, tanı için olmasa da hastalığın aktivitesini değerlendirmek için NAS'ı önermektedir. Steatoz, inflamatuvar aktivite ve fibrozis (SAF) skoru 2012'de ortaya konmuş olup, gözlemciler arasında farklılık göstermeksizin NAFLD'nin tanısı, derecelendirilmesi ve evrelemesi için güvenilir ve tekrarlanabilir bir ölçüm sunmaktadır. SAF skoru, NASH Klinik Araştırma Ağı'na göre, hem steatoz derecesi (S), hem de aktivite derecesi (A) ve fibrozisin (F) evresini ayrı ayrı değerlendirebilmektedir(200).

İşlemin invaziv olması nedeniyle, maliyetin yüksek olması, gelişebilecek komplikasyonlar ve histolojiyi rapor etmede patoloğun deneyiminin önemli olması nedeniyle karaciğer biyopsisi klinik pratikte ön planda kullanılmamaktadır. Ayrıca, NAFLD'nin son derece yüksek prevalansı göz önüne alındığında, karaciğer biyopsisi NASH için tanısal bir test olarak yetersiz kalacaktır. Buna göre, şu anda, karaciğer biyopsisi, yalnızca ilerleyen fibrozis ile NASH geliştirme riskinin yüksek olduğu kabul edilen veya başka kronik karaciğer hastalıkları olduğundan şüphelenilen NAFLD hastalarında düşünülebilir. Genel uygulamada, NAFLD bu hastaların teşhisi ve tedavisi için kullanımı kolay bir terimdir ve fibrozisin şiddetini gösteren serum biyobelirteçleri, köprü fibrozu veya sirozu olan hastalarda NAFLD'nin tanımlanması için klinik olarak faydalı araçlar olarak hizmet eder(201)(202).

2.2.5. Tedavi

Hem NAFL hem de NASH tedavisinin asıl amacı yaşam tarzı değişikliğidir. Hasta hangi fibrozis derecesine sahip olursa olsun kilo vermesi, bel çevresinin azalması fibrozis derecesinde gerileme sağlayabilmektedir. Klinik olarak anlamlı kilo kaybı denemesi için verilen kilo miktarının kiloya oranının en az %10 ve üzerinde olması gerekmektedir. Yaşam tarzı değişikliğinin bir diğer unsurunu ise egzersiz oluşturmaktadır. Yarım saatte 3,2 km yol gidilecek hızda, haftada 150 dakikalık yürüyüş yapılması EASL kılavuzunun önerisidir. Bu konu ile ilgili yapılan bir

çalışmada biyopsi ile tanı konmuş 293 NASH hastası, 52 hafta boyunca diyet ve beraberinde egzersiz programına alınmış ve sonrasında karaciğer biyopsileri tekrarlanmıştır. 88 hastada %5 ve üzerinde kilo kaybı, 72 hastada NASH’de iyileşme, 138 hastada NASH de gerileme ve 56’sında ise fibroziste gerileme görülmüştür (203).

Metformin: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığında temel problem insülin direncidir. Metformin insülin direncini azalttığından NASH seyrinde olumlu etkisi olacağı düşünülmüştür. Bununla beraber NAFL/NASH patogenezi üzerindeki tüm bulumların potansiyeline rağmen prospektif randomize çalışmalarda çok kısıtlı faydası olduğu bulunmuştur. Çocuklarda ve ergen hastalarda TONIC çalışmasında vitamin E ve metformin tedavilerinin etkileri karşılaştırılmıştır. Vitamin E’nin tersine, metformin transaminazlar ve balon dejenerasyonu dışında histopatoloji üzerine olumlu bir etkisi bulunamamıştır (204). Metformin OCT1 ile taşınarak hepatositlerde yüksek miktarlarda birikir ve karbonhidrat, lipid ile yağ metabolizmalarını düzenler. İnsülin direnci, lipid profili ve yağ dağılımı, endotelial disfonksiyon, hemostaz, oksidatif stress ve karsinogenez üzerinde olumlu etkileri vardır. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve Avrupa Diyabet Çalışmaları Birliği (EASD), tip 2 diyabetin tedavisinde diyet ve egzersizle beraber metformini birinci basamak tedavi olarak önermektedir. Bunun sebebi metforminin kilo aldırması hatta verdirme, hipoglisemi riskinin olmaması ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltmasıdır. İnsülin direncinin yol açtığı polikistik over, gestasyonel diyabet, NAFLD, çocukluk çağı obezitesi ve kanser gibi geniş bir aralıktaki metformin kullanım endikasyonu vardır. Metformin temel olarak hepatik glukoz atılımını azaltarak insülin direncini azaltır ve böylece de glukoz ve lipid metabolizmasını düzenler (205)(206).

Vitamin E: Bir antioksidan olarak Vitamin E’nin NASH’li hastalarda kullanımının oksidatif stressi azaltma yoluyla faydalı olabileceği düşünülmüştür. Sanyal ve arkadaşları, Vitamin E ve pioglitazon kombinasyonu ile yalnız Vitamin E’nin karşılaştırıldığı çalışmalarının sonucunda her iki grupta ALT düzeylerinde önemli düzelme sağlanırken, kombinasyon grubunda ayrıca önemli histolojik düzelmede tespit edilmiştir (175). Günlük E vitamini ihtiyacımız ortalama 30 ünedir ve uzun

sürekli bu denli yüksek dozlarda (800 U) kullanımında hemorajik inme ve 50 yaş üstü erkeklerde prostat kanserinde artış yapabildiğine dair analizler mevcuttur. Yapılan çalışmalarda tek başına Vitamin E'nin histolojik düzelmede etkili gösterilememesi ve olası yan etkileri düşünüldüğünde güncel kılavuzlar Vitamin E tedavisini önermemektedir.

Ursodeoksikolik asit (UDKA): Ursodeoksikolik asitin hepatobiliyer sitoprotektif etkisi ve kolesterol metabolizması üzerindeki etkileri NAFL/NASH patogenezi üzerinde olumlu etkiler olabileceğini düşündürmektedir. Fakat tıpkı metforminde olduğu gibi randomize klinik çalışmalarda UDKA tedavisi ile karaciğer enzimleri gerilemekle birlikte karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozis düzelmemektedir. Bu nedenledir ki Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD), Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) ortak kılavuzunda NASH tedavisi için UDKA önerilmez.

Statinler: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığında HT, DM ve obezite gibi metabolik sendromun diğer bileşenlerinin dışında dislipidemi sıklıkla görülür. Bu lipid düşürücü tedavinin NAFLD'de kardiyovasküler sistem ilişkili mortalitede azalma sağlaması mümkündür. Bunun yanı sıra statin ilişkili ciddi hepatotoksisite riskinde artış söz konusu değildir (31). Statinler, kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril kooenzim A'yı (HMGCoA) inhibe ederler. Statinlerin HMG-CoA inhibisyonu dışında pleotropik etkileri vardır. Özellikle antiinflamatuvar ve antifibrinojenik etkileri nedeniyle NAFLD'de ilgi odağı haline gelmişlerdir. Ancak biyopsi ile kanıtlanmış NASH'si olan hastalar üzerinde yapılan statin çalışmalarının büyük bir bölümünde statinlerin karaciğerdeki fibrozisi azaltıcı etkisi bulunamamıştır. Sonuç olarak NASH hastasında kardiyovasküler sebeplerden ötürü endikasyon var ise statinler kullanılmalı ancak tek başına NASH sebebi ile başlanma endikasyonu yoktur.

Pioglitazon: Pioglitazon; insülin duyarlılığını artırdığından NAFLD'de kullanımı birçok çalışmada incelenmiştir. Boettcher ve arkadaşları NASH'li hastalarda yaptıkları plasebo kontrollü bir çalışmada, pioglitazonun karaciğerdeki histolojik etkisini araştırmışlardır. Sonuç olarak plaseboya kıyasla pioglitazon grubunda

karaciğernekroinflamasyonunun, yağlanmanın, lobulerinflamasyonun ve balonlaşma dejenerasyonunun önemli ölçüde düzeldiği görülmüştür(207). Gastaldelli ve arkadaşları, NASH'li hastalarda pioglitazon tedavisinin adiponektin düzeylerini artırdığını ve bu durumun karaciğerin histolojik düzelmesi ile korele olduğunu yaptıkları bir çalışma ile göstermişlerdir(208). 2010 yılında yayınlanan PIVENS çalışmasında biyopsi ile tanı almış 247 NASH hastası pioglitazon –E vitamini – plasebo olmak üzere 3 gruba ayrılmış. 96 hafta tedavi verilen hastalardan tedavi bitiminden 24 hafta sonra kontrol karaciğer biyopsileri alınmıştır. Hem pioglitazon hem de vitamin E kolunda plaseboya göre histolojik düzelme istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Tüm bunların sonucu olarak diyabeti olan NASH hastalarında pioglitazonöncelikli tercih edilmesi gereken bir ajandır(209).

PioglitazonunNASH'deki kullanımı ile ilgili olarak 2017 yılında biri DiabetesCare, diğeri JAMA'daki yayın olmak üzere iki önemli analiz yayınlanmıştır. JAMA'daki yayın tiazolidinedion grubu ilaçların NASH'deki kullanımı ile ilgilidir ve burada, 8 randomize kontrollü çalışmada 6-24 ay izlenen 516 hastanın karaciğer biyopsisi ile verilerinin toplandığı bir meta-analizde pioglitazon ve rosiglitazonun etkileri karşılaştırılmıştır. Sonuçta pioglitazonunnon-diyabetik NASH hastalarında fibrozisi geriletği gösterilmiştir. DiabetesCare'deki yayında ise diyabetli NAFLD hastalarında liraglutide,elafibranor, obetolikasid,vitamin E ve 30-45 mg pioglitazon kullanılmış ve steatoz, NAFLD aktivite skoru, NASH rezolüsyonu, lobulerinflamasyon, balonlaşma ve fibrozis üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştı. Fibrozis üzerine sadece 45 mg pioglitazon etkili bulunmuştur (210)(211).

Karaciğer Nakli

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı'na bağlı gelişen dekompanse siroz ve hepatoselülerkarsinomendikasyonlu karaciğer nakilleri sıklığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde alkole bağlı karaciğer hastalığından sonra NAFLD'nin bağlı siroz en sık ikinci karaciğer nakil sebebidir(6)(212)(213). Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı'na bağlı siroz ve/veya HSK, bekleme listesinde olan karaciğer nakil adaylarında en sık görülen etyolojik faktörlerden ikinci sıradadır (6)(212)(213). Karaciğer nakli bekleme listesindeki NAFLD'li hastalar genel olarak daha ileri yaş, daha sık metabolik sendrom, böbrek yetmezliği ve daha düşük glomerülerfiltrasyon hızına sahiptir. Nakil sonrası

sağkalım, diğer etiyolojilere bağlı yapılan karaciğer nakilleriyle kıyaslandığında genel olarak benzer oranlarda bildirilmektedir. Aynı zamanda Amerikan Ulusal Organ Paylaşım Ağı [United Network of Organ Sharing (UNOS)] verilerine göre, NAFLD sirozuna bağlı karaciğer nakli olanlarda 10 yıllık sağ kalım, özellikle otoimmün karaciğer hastalıkları, kronik hepatit B'li olgulara göre daha düşüktür ve komorbiditeler nedeni ile daha uzun süre hastanede kalış süresi bildirilmiştir(187)(214)(215)(216). Metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık varlığı karaciğer nakli öncesi ve sonrasında morbidite ve mortalite açısından belirleyicidir(217). Bu nedenle de bu grup hastaların karaciğer nakli öncesinde kardiyolojik açıdan ayrıntılı bir değerlendirilme ve koroner anjiyografi yapılması önerilmektedir (212)(217).Karaciğer nakli sonrasında nakil merkezleri tarafından değişik oranlarda hastalık nüksü veya yeni gelişimli NAFLD bildirilmektedir (218)(219). Karaciğer nakli sonrası hastalık nüksü ya da yeni gelişimli NAFLD arasındaki ayırım genellikle zor yapılmaktadır. Kriptojenik siroz ve/veya karaciğer nakli öncesi, obezite, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ya da metabolik sendrom risk faktörleri olanlarda, karaciğer nakli sonrası gelişen NAFLD varlığında, daha çok nüks NAFLD düşünülmelidir.Karaciğernakli sonrası NAFLD gelişen hastalarda tanı ve tedavi yaklaşımı nakil olmayan hastalarla benzer şekildedir. Hasta yönetimi açısından nüks ve yeni gelişen NAFLD arasında belirgin fark yoktur (218)(219).

2.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ve Yağlı Karaciğer Hastalığının İlişkisi

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı; hepatiksteatozdanNASH'ye kadar geniş bir yelpazede bozukluklar içerir. Alkol dışı yağlı karaciğer hastaları karaciğer fibrozu, siroz ve HCC için yüksek risk altındadır (220). Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığının tipik olarak değişmiş metabolizma ve MS ile ilişkili olmasına rağmen, aynı zamanda İBH olan hastalarda da ortaya çıkar. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda NAFLD'nin genellikle yetersiz beslenme ve malabsorbsiyon sonucu ortaya çıktığı kabul edilir(221).Bazı yazarlar, İBH hastalarında NAFLD'ninpatogenezinin, altta yatan kronik inflamatuvar süreç ile ilişkili olabileceğini tespit ettiler. Alkol dışı yağlı karaciğer hastalıklı olgularda Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), IL-8, IL-6 düzeylerinin normalden yüksek olduğu

bilinmektedir (154). TNF- α özellikle CH gelişimi için de anahtar bir sitokin olup, İBH immünopatogenezinde merkezi bir role sahiptir. İnflamatuvarBağırsak Hastalık'lı hastalarda da özellikle artmış olan TNF- α düzeylerinin, NAFLD sıklığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. TNF üretimini belirleyen TNF gen polimorfizmi ile NAFLD arasında güçlü bağlantılar bulunduğu da gösterilmiştir. Öte yandan; anti-TNF tedavisine maruz kalmada,NAFLD gelişimine karşı koruyucu olabilir. Klinik çalışmalar eksik olsada,anti-TNF- α tedavisinin hayvan çalışmalarında karaciğer hastalığını azalttığı tespit edilmiştir (222)(223). Bunun yanısıra hastalık aktivitesi ve süresi, inflamatuvar bağırsak hastalığı progresyonu sırasında steroid kullanımı, ince bağırsak cerrahisi ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, İBH'li hastalarda NAFLD'nin sıklığının belirleyicileri olarak tanımlanmıştır. Bu faktörler İBH şiddetinin belirteçleri olarak da düşünülebilir (224)(225).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı hastalarında NAFLD prevalansı, farklı tanı kriterlerine bağlı olarak %1,5 ila %40 arasında değişmektedir (226)(227). Yakın tarihli bir retrospektif çalışmada, Bessissow(228),alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı sıklığında İBH hastalarında artış olduğunu doğruladı (yaygınlık %33,6; insidans oranı 9,1 / 100 PY). Başlangıçta, gözlem döneminde NAFLD gelişen İBH hastaları, NAFLD gelişmemiş olanlara göre daha yaşlı, sıklıkla diyabetli ve daha yüksek ortalama vücut kitle indeksine (BMI) sahipti. Bununla birlikte, bu popülasyonda obezite ve diyabet prevalansı düşüktü.

2021 de yayımlanan bir makalede İBH ve eşzamanlı NAFLD olan 207 hasta 4-6 yıl boyunca incelenmiş ve sonuç itibarıyla stabil karaciğer hastalığına sahip olma eğiliminde oldukları ve karaciğer hastalığının ilerleme riskinin düşük olduğu bulunmuştur. Bu çalışma, zaman içinde noninvaziv testlerle NAFLD'nin ilerlemesini belgeleyen ilk çalışmadır(229).

İnflamatuvarBağırsak Hastalığı'nındaNAFLD'nin birlikte varlığı giderek daha fazla tanınmaktadır. Bu kısmen MS'deki bir artışın yanı sıra karmaşık İBH hastalığı ile ilişkili faktörlerle ilgilidir. Bu konudaki mevcut literatür, birçok konuyu cevapsız bırakmıştır. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı tedavilerinin birlikte var olan NAFLD üzerindeki gerçek etkisinin de ayrıca değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, İBH hastalarında eşlik eden hastalığın yönetimi için uygun tarama aracı ve stratejileri konusunda rehberlik eksiktir. Bu konuların açıklığa kavuşturulması erken müdahaleyi artırabilir ve hasta sonuçlarını iyileştirebilir.

2.4. FONKSİYONEL DİSPEPSİ

Dispepsi Grekçe kökenli olup dys; zor, zorluk, kötü anlamına ve pepsis; sindirim anlamına gelmektedir. 1988’de FGİB sınıflandırılması için başlayan Roma Konsensüs sürecinde FD ile peptik ülser, gastroözofagealreflü hastalığı (GÖRH) gibi organik hastalıklar ve diğer fonksiyonel bozuklukların ayrımı yapıldı (230). Ancak dispeptik semptomların geniş spektrumu sınıflandırmada keskin sınırlı kümeler oluşturulmasını zorlaştırmaktadır. Güncel Roma IV Konsensüs kriterleri tablo 9’da özetlendi. FD alt tipleri Epigastrik Ağrı Sendromu (EAS) ve Postprandiyal Distres (sıkıntı) Sendromu (PDS) ve EAS-PDS örtüşme sendromu olarak tanımlanmıştır (231). (Tablo 9)

Tablo 9.Roma IV konsensüs kriterleri

Günlük aktiviteleri etkileyecek şekilde en az bir semptomun 	• Postprandiyal dolgunluk
	• Erken doyma
	• Epigastrik ağrı
	• Epigastrik yanma veya ekşime
○ En az 6 ay önce başlamış olması ○ Son 3 aydır haftada en 3 gün devam etmesi ○ Gastroskopi dahil olmak üzere yapılan muayene ve tetkiklerde altta yatan organik patoloji saptanmaması	

Postprandiyal Distres Sendromu (PDS)	• Yemek sonrası dolgunluk • Erken doyma
Epigastrik Ağrı Sendromu (EAS)	• Epigastrik ağrı • Epigastrik yanma veya ekşime
• Haftada en az 3 gün süren • Gündelik aktiviteyi sınırlayacak şekilde, tanımlanan semptomların varlığı	

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, İBH hastalarının genel popülasyondan daha az metabolik risk faktörü ile ilişkili NAFLD geliştirebileceğini düşündürmektedir (232). Bu retrospektif çalışmanın temel amacı, İBH'li hastalarda NAFLD sıklığını saptamaktır. Bunu yaparken de kontrol grubu olarak dispepsi tanılı hastalarla karşılaştırılması planlanmaktadır. İkincil amacı ise; İBH'li hastalarda klinik ve metabolik özellikleri inceleyerek NAFLD sıklığına etki eden faktörleri saptamaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 19.11.2020 tarihinde yapılan 2020/16 nolu toplantısında, 20-KAEK-288 nolu karar ile etik kurul onayı alınarak yapılmıştır.

3.1. Çalışmadaki Hasta Sayısı ve Özellikleri

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bölümü'nde takip edilen 18 yaş ve üstü, İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı tanılı vakaları ve kontrol grubundaki karın ağrısı nedeniyle ultrasonografi istenilen fonksiyonel dispepsi tanılı vakaları tespit etmek için bilgisayar kayıtlarındaki ve hasta raporlarındaki ICD kodları incelendi.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı tanısı European Crohn's and Colitis Organisation(ECCO)'ya göre klinik endoskopik laboratuvar ve histopatolojik olarak, Alkol Dışı Yağlı Karaciğer tanısı ise 20 gr/gün üzeri alkol alımı yokluğunda ve yağlanmaya neden olabilecek başka bir karaciğer hastalığı yokluğunda ultrasonografik olarak karaciğerin böbreğe göre hiperekojen olması temeline dayanarak yağlı olarak değerlendirilmesi ile konuldu. Kontrol grubu olarak da karın ağrısı nedeniyle ultrasonografi istenilen ROMA 4 kriterlerine göre fonksiyonel dispepsi kriterlerini karşılayanlardan oluşturuldu.

Ekim 2015 ile ekim 2020 tarihleri arasında İBH tanısı ile ICD kodlaması yapılmış toplam 203 hasta tespit edildi. Hastane arşiv kayıtları ve bilgisayardaki veri

kayıtları ve epikrizleri incelendiğinde, 203 hastanın 8'i HBV'li olduğu için, 4'ü alkol kullandığı için, 3'ü PSK, 2'si Otoimmün Hepatit tanısı eşlik ettiğinden, 2'si malignite varlığı (birisi HCC, ikisi Akciğer malign neoplazmı ve birisi Kolon kanseri) nedeniyle, 104 hastanın ise çalışma için gereken verileri eksik olduğundan toplam 123 hasta çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 80 İBH'li hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.

Ekim 2015 ile ekim 2020 tarihleri arasındadispepsi tanısı ile ICD kodlaması yapılmış beraberinde alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı karşılaştırılması yapılabilmesi için batın görüntülemesi mevcut olan toplam 40 hasta tespit edildi. Tespit edilen hastaların verileri retrospektif olarak incelendi.

3.2. Verilerin Toplanması

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklı hastaların cinsiyeti, İBH tanı yaşı, biyokimyasal parametreleri olarak hastane kayıtlarında yer alan; AKŞ, insülin, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, AST, ALT, GGT, ALP, albumin, hemoglobin, platelet düzeyleri tarandı. Hastanemiz kayıtlarında yer alan batın USG, BT, MR veya yapılmışsa karaciğer biyopsilerinde NAFLD tespit edilip edilmediği açısından tarandı. Ultrasonografik incelemede yağlanma bulgusu olarak; karaciğer ekojenitesindeki artış dikkate alındı. Ultrasonografik olarak yağlanma Grade I (Hafif yağlanma), Grade II (Orta derecede yağlanma), Grade III (Şiddetli yağlanma) şeklinde sınıflandırıldı.

Hastalar, Metabolik Sendromun eşlik edip etmediği açısından da tarandı. Diabetes Mellitus veya insülin direnci var olup olmadığına bakıldı. İnsülin direnci hesaplanmasında en sık tercih edilen formül olan Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemi kullanıldı. [HOMA: açlık glikozu(mg/dl) x açlık insülini (µu/ml) / 405].

İnsülin direnci, HOMA indeksinin >2,7 olması olarak kabul edildi. Diabetes mellitus veya insülin direnci varlığına ilaveten hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak), dislipidemi (trigliserid düzeyi >150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl), abdominal obezite [BMI>30 kg/m² (hastanın kilogram

cinsinden kilosu, metrekaresi cinsinden boyunun karesine bölünerek hesaplandı)]
kriterlerinden 2'sini taşıması halinde Metabolik Sendrom olarak kabul edildi.



Karaciğerde fibrozis hesabı için FIB4 skoru aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı: $FIB4 = (yaş \times AST) / (trombosit \text{ sayısı } [10.9/L] \times ALT \text{ [alanin aminotransferaz]})$. İleri fibrozis için <1.45 olan bir FIB4 skoru, %90'lık bir negatif prediktif değere sahipti (ishak fibrozis skoru 4–6, fibrozis ile siroz arasında erken köprüleşmeyi içerir). Buna karşılık, >3,25'lik bir FIB4 skoru, gelişmiş fibrozis için %97 özgüllüğe ve %65'lik bir pozitif prediktif değere sahip olacaktır. Hastaların sigara öyküleri sorgulandı.

Hastaların cerrahi rezeksiyon öyküsünün olup olmadığı tespit edildi. Endoskopik incelemelerde İBH'ye ait tutulumunun gastrointestinal sistemin hangi düzeyinde olduğu tespit edildi. Endoskopik bulgular açısından tutulum yeri ve şekline göre:

Crohn hastalığı ise;

- İleoçekal
- İleokolonik
- Kolonik tutulumlu olarak

Ülseratif kolit ise;

- Proktit,
- Sol taraf koliti,
- Pankolit olarak sınıflandırıldı.

Ülseratif koliti olan hastalarda klinik aktivasyonun değerlendirilmesinde Mayo Skorlama Sistemi kullanıldı.

Crohn hastalığının klinik aktivitesinin değerlendirilmesi için Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi kullanıldı. Hastaların geçmişte kullanmış olduğu ilaçlar ve kullanmakta olduğu ilaçlar tespit edildi. İndüksiyon için kortikosteroid (prednizolon, metilprednizolon ve budesonid) kullanıp kullanmadığı; ayrıca immunsupresif tedavi [6 merkaptopürin (6-MP), azatiopürin], biyolojik ajanlar (farklı anti-TNF- α formları) veya 5 amino-salisilik asit (5-ASA) kullanıp kullanmadıkları saptandı.

Kontrol grubundaki hastalar da yine İBH'li grup ile aynı şekilde USG BT ve MR ile NAFLD açısından tarandı. Alkol dışı yağlı karaciğer saptananlarda metabolik parametreler İBH grubuyla benzer şekilde tarandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama±standart sapma olarak özetlendi. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro Wilk testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren sayısal ölçümlerde parametrik testler (t testi, ANOVA), normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümler için nonparametrik testler (Mann-Whitney U Testi) kullanıldı. Genel olarak testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı. ANOVA yapılan üçlü karşılaştırma testlerinde anlamlılık düzeyi olarak p değeri 0,017 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 120 kişi dahil edilmiş olup, bunların %66,7'si (n=80) vaka grubunu, %33,3'ü (n=40) kontrol grubunu oluşturmaktadır. Vaka grubunun %50'si (n=40) ÜK, %50'si (n=40) CH'lerden oluşmaktadır. Kontrol grubu ise fonksiyonel dispepsisi olan hastalar içinden seçilmiştir. Cinsiyet açısından bakıldığında çalışmaya alınan 44 kişi (%36,7) erkek, 76 kişi (%63,3) kadındır. Vaka grubunun %38,8'i (n=31) erkek, %61,3'ü (n=49) kadın; kontrol grubunun %32,5'i (n=13) erkek, %67,5'i (n=27) kadın cinsiyetteydi. Cinsiyet açısından vaka ve kontrol grubu arasında istatistiki olarak bir fark bulunamadı (p:0,5). Çalışmamıza alınan kişilerin yaş ortalaması 48,3±14,7; en küçük yaş 21 yıl, en büyük yaş 81 yıl idi. Vaka grubunun yaş ortalaması 48,6±15,2 yıl; kontrol grubunun yaş ortalaması 47,8±13,8 yıl idi. Vaka ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiki bir fark bulunamadı (p:0,7). Kontrol grubunun BMI'si vaka grubundan yüksek olmakla birlikte istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktur (p:0,051). Vücut kitle indeksi 25'ten büyük olanlar açısından baktığımızda ise kontrol grubu lehine istatistiki açıdan anlamlı farklılık görüldü (p:0,035). Total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeyleri kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla: 0,001; 0,017; 0,02). HDL düzeyleri kontrol grubunda yüksek olmakla birlikte iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmedi (p:0,1). Kontrol grubunun insülin direncini yansıtan

Homa-1r düzeyleri vaka grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p:0,00). Fib4 skoru da kontrol grubunda yüksek olmakla birlikte iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (p:0,3). Diyabet sıklığı vaka grubunda %13,8 iken kontrol grubunda %5 olarak bulundu ve ikisi arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunamadı (p:0,2). Hipertansiyon sıklığı vaka grubunda %18,8 iken kontrol grubunda %17,5 olarak bulunmakla birlikte istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunamadı (p:0,8). Hiperlipidemi sıklığı vaka grubunda %8,8, kontrol grubunda %7,5 olarak bulundu ve istatistiki olarak vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p:0,8). Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı sıklığına bakıldığında vaka ve kontrol grubunun her ikisinde de %32,5 olarak bulunmuştur (p:1) (Tablo 10).

Tablo 10. Tüm çalışma grubunda demografik, klinik veriler ve NAFLD prevalansı

	Vaka (n:80)	Kontrol (n:40)	P
Cinsiyet (K/E)(n,%)	49/31 (61,3/38,8)	27/13 (67,5/32,5)	0,5
Yaş (yıl)	48,6±15,2	47,8±13,8	0,7
BMI(kg/m ²)	26,6±3,8	28,0±3,8	0,051
BMI>25(%)	63,7	82,5	0,035*
LDL(mg/dl)	96,1±37,3	122,4±25,7	0,017*
HDL(mg/dl)	45,0±12,2	50,6±9,2	0,1
Trigliserit(mg/dl)	106,5±79,1	163,1±97,9	0,02*
Total kolesterol(mg/dl)	158,0±49,2	208,6±56,1	0,001*
Homa-1r	1,8±0,4	4,0±1,6	0,00*
FİB4 Skoru	1,0±0,6	1,5±1,5	0,3
DM (n, %)	11 (13,8)	2 (5,0)	0,2
HT (n, %)	15 (18,8)	7 (17,5)	0,8
HL (n, %)	7 (8,8)	3 (7,5)	0,8
NAFLD (n, %)	26 (32,5)	13 (32,5)	1
ÜK/CH(%)	50/50	-	-

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, BMI: Vücut kitle indeksi, DM: Diabetes Mellitus, NAFLD: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi ÜK: Ülseratif kolit, CH: Crohn hastalığı.

Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı ve kontrol grubu arasında yaptığımız karşılaştırmalarda yaş, cinsiyet, BMI, Fib4 skoru, NAFLD, DM, HT ve HL açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla p değerleri: 0,3; 0,7; 0,027; 0,3; 1; 0,3; 0,3; 0,8) (Tablo 11). Trigliserit, LDL, total kolesterol ve Homa-1r değerleri açısından ise bu üç grup arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulundu ve bu değişkenler bazında multivaryant

analizler yapıldı (p değerleri sırasıyla: 0,006; 0,01; <0,001; <0,001) (Tablo 11). HDL düzeyleri açısından baktığımızda ise kontrol grubunda yüksek olmakla birlikte gruplar arası istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunamadı (p:0,2).

Tablo 11. Ülseratif kolit, CH ve kontrol grubu demografik, klinik verileri ve NAFLD prevalansı

	ÜK	CH	Kontrol	P
Cinsiyet (K/E) (n, %)	24/16 (60/40)	25/15 (62,5/37,5)	27/13 (67,5/32,5)	0,7
Yaş (yıl)	51,0±14,3	46,2±15,9	47,8±13,8	0,3
BMI (kg/m ²)	27,4±3,3	25,8±4,2	28,0±3,84	0,027
BMI>25 (%)	77,5	50	82,5	0,003*
LDL (mg/dl)	103,6±39,8	88,7±33,3	122,4±25,7	0,01*
HDL (mg/dl)	45,2±10,8	44,9±13,5	50,6±9,2	0,2
Total Kolesterol (mg/dl)	170,4±49,2	145,6±46,5	208,6±56,1	<0,001*
Trigliserit (mg/dl)	127,2±101,6	85,7±38,5	163,1±97,9	0,006*
Homa-ır	3,4±2,0	2,2±0,8	1,9±0,8	<0,001*
Fib4 Skoru	1,1±0,4	1,2±0,4	1,3±0,6	0,3
NAFLD %	32,5	32,5	32,5	1
DM (% , n)	15 (n:6)	12,5 (n:5)	5 (n:2)	0,3
HT (% , n)	12,5(n:5)	25 (n:10)	17,5 (n:7)	0,3
HL (% , n)	10 (n:4)	7,5 (n:3)	7,5 (n:3)	0,8

BMI: Vücut kitle indeksi, LDL: LowDensityLipoprotein, NAFLD: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı, DM: DiabetesMellitus, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi
ÜK: Ülseratif Kolit, CH: Crohn Hastalığı.

*Düzeltilmiş anlamlılık değeri p=0,017'dir.

Yapılan multivaryant analizde LDL, total kolesterol ve trigliserit değişkenlerinde gruplar arası farklılığın CH ve kontrol grubu arasında olduğu görüldü (sırasıyla p değerleri: 0,01; <0,001; 0,01) (Tablo 12). Homa-ır düzeyleri açısından ise gruplar arası farklılığın ÜK ve CH ile ÜK ve kontrol grubu arasında olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla:0,007; <0,001)(Tablo 12).

Tablo 12. Ülseratif kolit, CH ve kontrol grubu arasında LDL, total kolesterol, trigliserit ve Homa-1r açısından multivaryant analizi

LDL (mg/dl)	ÜK	CH	P
	103,6±39,8	88,7±33,3	0,186
	ÜK	Kontrol	
	103,6±39,8	122,4±25,7	0,304
	CH	Kontrol	
	88,7±33,3	122,4±25,7	0,01
Total Kolesterol (mg/dl)	ÜK	CH	
	170,4±49,2	145,6±46,5	0,07
	ÜK	Kontrol	
	170,4±49,2	208,6±56,1	0,05
	CH	Kontrol	
	145,6±46,5	208,6±56,1	<0,001
Trigliserit (mg/dl)	ÜK	CH	
	127,2±101,6	85,7±38,5	0,06
	ÜK	Kontrol	
	127,2±101,6	163,1±97,9	0,4
	CH	Kontrol	
	85,7±38,5	163,1±97,9	0,01*
Homa-1r	ÜK	CH	
	3,4±2,0	2,2±0,8	0,007*
	ÜK	Kontrol	
	3,4±2,0	1,9±0,8	<0,001*
	CH	Kontrol	
	2,2±0,8	1,9±0,8	0,3

ÜK: Ülseratif kolit, CH: Crohn hastalığı, LDL: Low Density Lipoprotein.

Tüm çalışma grubu içerisinde NAFLD olanların oranı %32,5 olup toplam 39 kişi, NAFLD olmayanların oranı ise %67,5 olup toplam 81 kişi idi. Cinsiyet açısından baktığımızda kadınların %30,3'ünde NAFLD görülürken, erkeklerin %36,4'ünde NAFLD görülmüş olup, istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,49). Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı olanların olmayanlara göre yaş ortalaması yüksek bulunmakla birlikte istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktur (p:0,08). Tüm gruplar içinde Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı olanlarda olmayanlara göre BMI daha yüksek bulunmakla birlikte aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p:0,12). Tüm çalışma grubu içerisinde NAFLD olanlarda LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol, AST, ALT, sedim ve CRP seviyeleri NAFLD olmayanlara göre daha yüksek bulunmuş olup istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (p değerleri sırasıyla: 0,3; 0,9; 0,23; 0,09; 0,27; 0,11;

0,86; 0,58). Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı ile Homa-ır düzeylerini ve Fib4 skorunu karşılaştırdığımızda NAFLD olmayanlarla olanlar arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (p değerleri sırasıyla: 0,18; 0,5). Tüm çalışma grubu içerisindeki NAFLD sıklığı diyabeti olanlarda %53,8, hipertansiyonu olanlarda %27,3 ve hiperlipidemisi olanlarda %40 olarak bulunmuştur. Ancak istatistiki olarak NAFLD olmayanlarla anlamlı bir fark bulunamamıştır (p değerleri sırasıyla: 0,11; 0,56; 0,72) (Tablo 13).

Tablo 13. Tüm çalışma gruplarında NAFLD için risk faktörleri

	NAFLD+ (n=39)	NAFLD- (n=81)	P
Cinsiyet (K/E)(n,%)	23 (30,3)/16 (36,4)	53 (69,7)/28 (63,6)	0,49
Yaş (yıl)	51,7±14,3	46,7±14,7	0,08
BMI(kg/m ²)	27,8±3,47	26,7±4,0	0,12
BMI>25 (%)	35,7	64,3	0,25
LDL (mg/dl)	104,5±35,4	96,5±37,9	0,3
HDL (mg/dl)	46,0±9,7	45,7±13,4	0,9
Trigliserit (mg/dl)	126,5±74,4	105,6±89,6	0,23
Total Kolesterol (mg/dl)	175,8±51,6	157,3±53,0	0,09
AST (U/L)	21,2±9,4	19,1±7,1	0,27
ALT (U/L)	21,3±20,1	14,8±6,5	0,11
Sedim(mm/saat)	24,0±24,3	23,2±20,0	0,86
CRP (mg/dl)	15,2±20,1	12,1±24,5	0,58
Homa-ır	2,2±0,8	2,7±1,7	0,18
Fib4 Skoru	1,1±0,9	1,0±0,7	0,5
DM (n,%)	7 (53,8)	6 (46,2)	0,11
HT (n,%)	6 (27,3)	16(72,7)	0,56
HL (n,%)	4 (40)	6 (60)	0,72

NAFLD: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı, BMI: Vücut kitle indeksi, LDL:LowDensityLipoprotein, CRP: C-reaktif protein, ALT: Alaninaminotransferaz, AST: Aspartataminotransferaz

Tablo 14'te İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olanlar içinde NAFLD için risk faktörleri incelenmiştir. Erkeklerdeki NAFLD sıklığı %35,5 iken kadınlarda bu oran %30,6 olarak bulunmuştur. Erkeklerde NAFLD daha sık görülmekle birlikte cinsiyet açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,65). Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı olanlardaki ortalama yaş ve tanı yaşı NAFLD olmayanlara göre daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: değerleri sırasıyla: 0,23; 0,25). Vücut kitle indeksi açısından baktığımızda NAFLD olan grupta NAFLD olmayan gruba göre daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktur (p:0,59). Hastalık süresi açısından

bakıldığında NAFLD olanlarda hastalık süresi NAFLD olmayan gruba göre daha uzun bulunmuştur. Ancak istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktur (p:0,82). Hastalık aktivitesi açısından baktığımızda, NAFLD sıklığı remisyonda olanlarda %30,2 iken, remisyonda olmayanlarda %41,2 olup istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,38). Operasyon öyküsü açısından incelediğimizde NAFLD sıklığı rezeksiyon yapılanlarda %0 iken, rezeksiyon yapılmayanlarda bu oran %38,8 olup istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p:0,007). Sigara kullanım öyküsü olanlarda NAFLD sıklığı %12,5 iken, kullanmayanlarda bu oran %34,7 olarak bulunmuştur ve istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktur (p:0,26). LDL (p:0,91), HDL (p:0,49), trigliserit (p:0,88), total kolesterol (p:0,86), AST (p:0,32), ALT (p:0,15), sedim (p:0,86), CRP (p:0,58), Homa-1r (p:0,93) ve Fib4 skoru (p:0,73) açısından incelendiğinde de NAFLD olanlarla olmayanlar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. İnflamatuvar hastalığı olan grupta NAFLD sıklığı diyabeti olanlarda %63,6, hipertansiyonu olanlarda %20 ve hiperlipidemisi olanlarda %42,9 olarak bulunmuş olup, diyabeti olanlarla olmayanlar arasında NAFLD'ye neden olma açısından anlamlı bir fark varken (p:0,03), hipertansiyon ve hiperlipidemi varlığının NAFLD'ye neden olması açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p değerleri sırasıyla:0,36; 0,67) (Tablo 14).

Tablo 14. İnflamatuvar BağırsakHastalığı olanlarda NAFLD için risk faktörleri

	NAFLD+ (n=26)	NAFLD- (n=54)	P
Cinsiyet (K/E)(n,%)	15/11 (30,6/35,5)	34/20 (69,4/64,5)	0,65
Yaş (yıl)	51,6±13,6	47,2±15,8	0,23
BMI(kg/m ²)	26,9±3,4	26,4±4,0	0,59
Tanı yaşı (yıl)	43,5±13,0	39,3±15,7	0,25
Hastalık süresi (yıl)	8,1±4,5	7,8±5,1	0,82
Remisyon durumu(+/-) (%)	30,2/41,2	69,8/58,8	0,38
Rezeksiyon öyküsü (+/-) (%)	0 /38,8	100 /61,2	0,007*
Sigara kullanımı (+/-) (%)	12,5 /34,7	87,5/65,3	0,26
LDL (mg/dl)	95,5±36,6	96,5±37,9	0,91
HDL (mg/dl)	43,7±9,2	45,7±13,4	0,49
Trigliserit (mg/dl)	108,3±52,7	105,6±89,6	0,88
Total Kolesterol (mg/dl)	159,4±41,1	157,3±53,0	0,86
AST (U/L)	21,0±9,5	19,1±7,1	0,32
ALT (U/L)	20,9±20,3	14,8±6,5	0,15
Sedim (mm/saat)	24,0±24,3	23,2±20,0	0,86
CRP (mg/dl)	15,2±20,1	12,1±24,5	0,58
Homa-1r	2,8±1,9	2,8±1,5	0,93
Fib4 Skoru	0,9±0,3	1,0±0,7	0,73
DM (n,%)	7 (63,6)	4 (36,4)	0,03*
HT (n,%)	3 (20)	12 (80)	0,36
HL (n,%)	3 (42,9)	4 (57,1)	0,67

NAFLD: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı,DM: DiabetesMellitus, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, BMI: Vücut kitle indeksi, LDL: Low Density Lipoprotein, CRP: C-reaktif protein. ALT: Alaninaminotransferaz, AST: Aspartataminotransferaz

Ülseratif Kolit ve NAFLD varlığına göre karşılaştırma yaptığımızda (tablo 15) NAFLD olan grupta NAFLD olmayan gruba göre yaş (p:0,34), tanı yaşı (p:0,66) daha ileri, hastalık süresi (p:0,09) ve BMI (p:0,49) daha yüksek, HDL (p:0,82), AST (p:0,27), ALT (p:0,20), sedim (p:0,70), CRP (p: 0,73) ve Homa-1r (p:0,88) düzeyleri daha yüksek seviyelerde olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktur. Total kolesterol, LDL, trigliserit ve fib4 skoru düzeyleri NAFLD olmayanlarda daha yüksek olmakla birlikte istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (p değerleri sırasıyla: 0,54; 0,70; 0,67; 0,89). Diyabeti olanlarda %66,7 sıklıkta NAFLD görülürken, bu oran hipertansiyonda %40 ve hiperlipidemide %50 olarak bulundu, ancak bu metabolik durumların NAFLD' ye etkisi açısından anlamlı bir fark bulunamadı (p değerleri sırasıyla: 0,053; 0,702; 0,431) (Tablo 15).

Tablo 15. Ülserati Kolit olan grupta NAFLD varlığına göre verilerin karşılaştırılması

	NAFLD(+)	NAFLD(-)	P
Cinsiyet (K/E) (n, %)	7/6 (29,2/37,5)	17/10 (70,8/62,5)	0,58
Yaş (yıl)	54,2±12,3	49,5±15,2	0,34
Tanı yaşı (yıl)	44,6±13,3	42,3±15,9	0,66
BMI (kg/m ²)	27,9±3,4	27,1±3,3	0,49
Hastalık süresi (yıl)	9,6±4,6	7,1±3,8	0,09
LDL (mg/dl)	100,1±40,9	105,4±39,9	0,70
HDL (mg/dl)	45,8±9,6	45,0±11,6	0,82
Trigliserit (mg/dl)	117,2±61,8	132,1±116,8	0,67
Total Kolesterol (mg/dl)	163,4±41,2	173,7±53,1	0,54
AST(U/L)	22,3±13,0	18,0±4,7	0,27
ALT (U/L)	26,4±27,5	16,1±7,2	0,20
Sedim (mm/saat)	23,2±26,4	20,2±15,3	0,70
CRP (mg/dl)	10,8±18,2	8,4±21,1	0,73
Homa-ır	3,5±2,3	3,4±1,8	0,88
Fib4 skoru	0,9±0,3	1,0±0,7	0,89
Sigara (+/-) (%)	0 /35,1	100/64,9	0,21
Remisyon durumu (+/-) (%)	26,7/50	73,3/50	0,17
Rezeksiyon öyküsü (+/-) (%)	0/36,1	100/63,9	0,14
DM %	66,7(n=4)	33,3(n=2)	0,053
HT %	40(n=2)	60(n=3)	0,702
HL %	50(n=2)	50(n=2)	0,431

BMI: Vücut kitle indeksi, LDL: LowDensityLipoprotein, CRP: C-reaktif protein, NAFLD: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı, DM: DiabetesMellitus, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, ÜK: Ülseratif kolit. ALT: Alaninaminotransferaz, AST: Aspartataminotransferaz

Crohn Hastalığı ve NAFLD ilişkisine baktığımızda (tablo 16); BMI yüksek, yaş ve tanı yaşı ileri, LDL, trigliserit, total kolesterol, CRP ve ALT seviyeleri NAFLD olanlarda yüksek olmakla birlikte, NAFLD olmayanlarla arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (p değerleri sırasıyla: 0,88; 0,45; 0,23; 0,77; 0,12; 0,36; 0,66; 0,37). Homa-ır, fib4 skor düzeleri, sedim ve AST seviyeleri ile hastalık süresi NAFLD olmayanlarda olanlara göre daha yüksek bulunmuştur, ancak istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktur (p değerleri sırasıyla; 0,58; 0,74; 0,87; 0,84; 0,31). Sigara öyküsü olanlardaki NAFLD sıklığı %20 iken içmeyenlerdeki NAFLD sıklığı %34,3 bulundu, ancak sigara içme durumuna göre NAFLD sıklığı için

istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunamadı (p:0,52). Hastalık aktivitesi açısından baktığımızda remisyonda olanlarla olmayanlar arasında NAFLD sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunamadı (p:0,87). Rezeksiyon öyküsü olan Crohn hastalarında NAFLD görülmezken, rezeksiyon öyküsü olmayanlarda %41,9 sıklıkta NAFLD görülmüş olup istatistiki açıdan rezeksiyon olanlarla olmayanlar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p:0,01). Diyabetli olanlarda NAFLD sıklığı %60, hipertansiyonu olanlarda %10 ve hiperlipidemisi olanlarda %33,3 olarak bulunmuş olup bu metabolik sendromlarla NAFLD prevalansı arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p değerleri sırasıyla: 0,160; 0,079; 0,974) (Tablo 16).

Tablo 16. Crohn Hastalığı olan grupta NAFLD varlığına göre verilerin karşılaştırılması

	NAFLD(+)	NAFLD(-)	P
Cinsiyet (K/E) (n, %)	8/5 (32,0/33,3)	17/10 (68,0/66,7)	0,93
Yaş (yıl)	49,0±14,9	44,9±16,4	0,45
Tanı yaşı (yıl)	42,3±13,2	36,4±15,2	0,23
BMI (kg/m ²)	25,9±3,2	25,7±4,6	0,88
Hastalık süresi (yıl)	6,6±4,1	8,5±6,1	0,31
LDL (mg/dl)	90,9±32,6	87,6±34,2	0,77
HDL (mg/dl)	41,6±8,7	46,4±15,2	0,20
Trigliserit (mg/dl)	99,3±42,2	79,1±35,5	0,12
Total Kolesterol (mg/dl)	155,3±42,3	140,9±48,4	0,36
AST (U/L)	19,7±4,2	20,2±8,8	0,84
ALT (U/L)	15,3±6,0	13,5±5,6	0,37
Sedim (mm/saat)	24,9±23,0	26,2±23,7	0,87
CRP (mg/dl)	19,6±21,6	15,9±27,3	0,66
Homa-ır	2,0±1,0	2,2±0,8	0,58
Fib4 skoru	0,9±0,4	1,0±0,7	0,74
Sigara (+/-) (%)	20/34,3	80/65,7	0,52
Remisyon durumu (+/-) (%)	33,3/28,6	66,7/71,4	0,87
Rezeksiyon öyküsü (+/-) (%)	0/41,9	100/58,1	0,01*
DM (%)	60	40	0,16
HT (%)	10	90	0,07
HL (%)	33,3	66,7	0,97

BMI: Vücut kitle indeksi, LDL: LowDensityLipoprotein, HDL:HighDensityLipoprotein
 CRP: C-reaktif proteinNAFLD: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı, DM: DiabetesMellitus,
 HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi CH: Crohn Hastalığı. ALT: Alaninaminotransferaz,
 AST: Aspartataminotransferaz

Gastrointestinal sistem tutulum yerlerine baktığımızda CH’de tutulum sırasıyla %55 ileokolik, %25 ileum ve %20 kolonik; ÜK’de sırasıyla %47,5 sol taraf koliti, %32,5 pankolit ve %20 ile proktit şeklinde görülmektedir. Tutulum yerine göre ÜK’de %37,5 ile en sık proktit olmak üzere sırasıyla %36,8 ile sol taraf koliti ve %23,1 ile pankolit NAFLD’ye eşlik etmektedir. Ancak ÜK’de GİS tutulum yerine göre NAFLD oluşması açısından anlamlı bir farklılık yoktur (p:0,694). Crohn’da ise en sık %40 ile ileum tutulumu NAFLD’ye eşlik ederken bunu sırasıyla %37,5 ile kolonik tutulum ve %27,3 ile ileokolonik tutulum takip etmektedir. Crohn Hastalığı’nda da GİS tutulum yerine göre NAFLD oluşması açısından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p:0,733) (Tablo 17).

Tablo 17. Ülseratif Kolit ve CH’de GİS tutulum yerine göre NAFLD sıklığının değerlendirilmesi

	GİS tutulum yeri	NAFLD		P
		Var	Yok	
ÜK	Sol taraf koliti	%36,8 (n:7)	%63,2 (n:12)	0,694
	Pankolit	%23,1 (n:3)	%76,9 (n:10)	
	Proktit	%37,5 (n:3)	%62,5 (n:5)	
CH	İleum	%40 (n:4)	%60 (n:4)	0,733
	ileokolonik	%27,3 (n:6)	%72,7 (n:16)	
	Kolonik	%37,5 (n:3)	%62,5 (n:5)	

NAFLD: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı, ÜK: Ülseratif Kolit, CH: Crohn Hastalığı.

5. TARTIŞMA

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, bağırsaklarla ilişkili bağışıklık tepkisine yol açan hem genetik yatkınlığın hem de çevresel faktörlerin sonucu olduğu düşünülen gastrointestinal sistemin kronik inflamatuvar bir durumudur. Ülseratif Kolit ve Crohn

Hastalığı olarak ikiye ayrılır (233). Zhao ve ark'nın yaptıkları çalışmada 2020 yılının verilerine göre Avrupa nüfusunun yaklaşık %0,2'sinin İBH tanısı olduğu belirtilmiştir. Son on yılda erken bağırsak hasarını ve sakatlığı önlemeye yönelik izlenen takip ve tedavi politikaları ile ameliyat oranları Crohn hastalarında %10-30 ve ÜK hastalarında %5-10 oranlarında düşmüştür (234). Park ve Cheon yaptıkları çalışmada ise Asya ülkelerindeki İBH prevalansını araştırmıştır. Dünyadaki en fazla İBH hastasına sahip olan kıtanın Asya olduğu vurgulanmış ve son on yılda İBH tanılarının arttığı belirtilmiştir. Prevalans artışının sebebinin daha çok çevresel faktörler olduğu düşünülmüştür (235).

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı, önemli miktarda alkol kullanımı ile ilişkisiz olarak karaciğerde anormal derecede yağ birikimi ile karakterize olan karaciğer hastalığıdır. Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı, günümüzde batı toplumunda ve ülkemizde erişkinlerde ve çocuklarda kronik karaciğer hastalığının en sık sebeplerinden biridir. Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı; yağlı karaciğer, steatohepatit, karaciğerde fibrozis, siroz ve hepatosellüler karsinomakadar uzanan geniş bir klinik yelpaze içinde karşımıza çıkabilmektedir (160)(187). Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı prevalansı coğrafik bölgelere ve etnik kökene göre değişmektedir. Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı prevalansının dünya genelinde ortalama %25 olduğu ve zaman içerisinde giderek artacağı tahmin edilmektedir (6). Ortadoğu, Güney Amerika ve Asya en yüksek prevalansa (>%27) sahip iken Afrika kıtasında prevalans daha düşüktür (%14) (6). Kuzey Amerika'da karaciğer hastalığının en yaygın nedeni %23,5 prevalans ile NAFLD'dir (236). Yaşam tarzı (diyet, fiziksel aktivite, sosyoekonomik durum) ve çevresel faktörler hastalık sıklığını, ağırlığını ve seyrini etkilemektedir.

Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı tipik olarak değişmiş metabolizma ve MS ile ilişkili olmasına rağmen, aynı zamanda İBH'li hastalarda da sıklığının arttığını gösteren çalışmalar vardır. Bu artmış NAFLD prevalansını açıklamak için pek çok etyolojik neden ortaya konmuşsa da altta yatan nedenler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (237). Mariabeatrice ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İBH olanlardaki NAFLD prevalansı %28, İBH olmayanlardaki NAFLD prevalansı ise %20 olarak bulunmuştur (238). Benzer bir şekilde 511 İBH hastası ile yapılan tek merkezli büyük bir çalışmada NAFLD sıklığı %40 olarak bulunmuştur (237). Dört yüz asemptomatik hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, ultrasona dayalı NAFLD

prevalansının %46 olduğu bulunmuştur (239). Principi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İBH hastalarındaki NAFLD sıklığı %28, Sourianarayanan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %8,2 ve Glassner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise İBH hastalarındaki NAFLD prevalansı %13,3 olarak bulunmuştur (238) (240). Bizim yaptığımız çalışmada ise ultrasona dayalı NAFLD prevalansı %32,5 olup İBH olan ve olmayan gruplarda eşit sıklıkta bulunmuştur ve bu oran dünyadaki ortalama NAFLD prevalansından daha yüksek olup çalışmaların öne sürdüğü sıklığın giderek artacağı fikrini destekler niteliktedir.

Alkol dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı ile ilişkili hastalıklar arasında obezite, T2DM, MS, hipertansiyon, dislipidemi/hiperlipidemi ve hiperürisemi sıklıkla yer almaktadır ve NAFLD olan hastalarda mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir. İnsülin direnci genellikle eşlik eden hastalıkların ve NAFLD'nin altında yatan sorumlu mekanizmaların en önemlisidir (241)(242)(243). Diyabetli hastaların global bir meta-analizi NAFLD prevalansının %57,8 olduğunu bildirmiştir (238). ABD'deki çalışmalar diyabetik hastalarda NAFLD prevalansının %75 kadar yüksek olduğunu bildirmiştir (244).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 verilerine göre, ülkemiz %32 obezite oranıyla Avrupa'daki en yüksek obezite oranına sahip ülkedir. TURDEP'in 1998 ve 2000 yılları arasında yaptığı çalışmada 12 yıl içerisinde ülkemizde Diyabetes Mellitus sıklığı %7,2'den %16,5'e, obezite sıklığı ise %22'den %36'ya yükselmiştir (245). Ülkemizdeki obezite ve DM prevalansında artış eğilimine paralel olarak NAFLD prevalansının %30'dan fazla olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde yapılan tarama çalışmalarında, NAFLD sıklığının %48-60 arasında saptanması ülkemizin dünyada yüksek NAFLD prevalansına sahip ülkeler arasında olduğunu göstermektedir (246).

Obezite ve metabolik sendromun artan prevalansı nedeniyle NAFLD sıklığı da küresel düzeyde giderek artmaktadır. Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı prevalansı, metabolik hastalıkları olanlarda genel toplumdan daha yüksek orandadır (245). Obezitesi olanların %75-80'inde, T2DM'li hastaların %56-70'inde, MS tanılı hastaların yaklaşık %70'inde ve dislipidemisi olanların %70'inde NAFLD saptanmaktadır (187).

Bizim yaptığımız çalışmada tüm gruplardaki DM olanların %53,8'inde, HT olanların %27,3'ünde, HL olanların %40'ında ve BMI>25 olanların %35,7'inde NAFLD saptandı. Bununla birlikte İBH'ye eşlik eden DM varlığında %63,6, HT

varlığında %20, HL varlığında %42,9 ve BMI>25 olanlarda ise NAFLD prevalansı %33,3 olarak bulunmuştur. Yaptığımız çalışmada literatüre benzer olarak (238)İBH'ye eşlik eden DM ve HL varlığında normal popülasyona göre NAFLD sıklığının arttığı gözlenmiştir.

Metabolik risk faktörleri ile birlikte, yaş, cinsiyet ve etnik köken, NAFLD gelişimine önemli derecede etki eden risk faktörleridir. Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı erkeklerde, ileri yaşlarda ve hispaniklerde daha sık görülmektedir. Hastalar sıklıkla 40-50'li yaşlarda tanı alırlar ve yaş ilerledikçe hastalık prevalansı artmaktadır (247). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde erkeklerde ve ileri yaşlarda NAFLD sıklığının arttığı gözlenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı sinsi seyirli ve ilerleyici olabilen bir hastalıktır. Bu nedenle, NAFLD yönünden riskli gruplar belirlenmelidir.

Bazı veriler, MS riski söz konusu olduğunda ÜK ve CH arasında farklılıklar olduğunu düşündürmektedir: Ülseratif Kolit hastalarının, daha zayıf olma eğiliminde olan CH hastalarına göre daha yüksek BMI, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları ve insülin direncine sahip olduğu bildirilmiştir (240). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar çıkmış olup, ÜK'li olanlarda CH'li olanlara göre BMI yüksek, LDL, TG, total kolesterol, Homa-1r seviyeleri yüksek ve DM, HL açısından daha yüksek prevalans bulunmuştur. Bu durumda NAFLD açısından değerlendirilirken bu grupların eşdeğer olmayacağı söylenebilir.

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı olan 78 İBH hastasını ve NAFLD olmayan 148 İBH hastasını karşılaştıran retrospektif bir rapor, yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların daha genç olduğunu ve daha düşük BMI, obezite oranları ve daha az MS'ye sahip olduğunu bulmuştur (226). 2018 de yapılan bir çalışmada ise tek başına İBH olanlarla karşılaştırıldığında, NAFLD olan İBH hastaları daha yüksek BMI, LDL, kan basınçları ile daha yaşlı popülasyona sahipti ve MS olma olasılığı daha yüksekti (248). Bizim çalışmamızda da sadece İBH olanlara göre İBH ve NAFLD olanlarda daha ileri yaş, daha yüksek BMI, LDL, TG, total kolesterol düzeyleri ve daha yüksek MS olma olasılığı vardı.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olanların yaklaşık %20'sinde karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklik vardır ve bu olayın en yaygın nedeni NAFLD'dir (249). Çalışmamızda da görülmüştür ki hem tüm çalışma grubumuzda hem de

İBH'nin olduğu çalışma grubunda NAFLD olanlarda olmayanlara göre karaciğer fonksiyon testleri daha yüksek çıkmıştır.

Principi ve arkadaşları, hastalık aktivitesinin ve İBH lokalizasyonunun NAFLD ile ilişkili olmadığını bildirmiştir (238). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastalık aktivitesinin ve İBH lokalizasyonunun NAFLD ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı görülmüştür.

Lin ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizinde İBH'li hastalardaki NAFLD için bakılan risk faktörlerinden yaş, BMI, İBH hastalık süresi, diyabet ve operasyon öyküsü anlamlı bulunmuştur (250). Özellikle bağırsak rezeksiyonunun karaciğer yağlanması artırıcı yönde etkelediğini göstermiştir. Bizim yaptığımız çalışmada İBH'li hastalarda yaş, BMI ve İBH hastalık süresi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Diyabet ve cerrahi hikayesi olan hastalarda ise anlamlı bir fark bulunmuştur. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olup diyabeti olanların %63,6'sında NAFLD görülürken, %36,4'ünde NAFLD görülmemiştir. Diyabetin NAFLD üzerine etkisi açısından anlamlı bir fark bulunmuştur (p:0,033). Rezeksiyon öyküsü olan toplam 13 hasta olup, bu hastaların hiçbirinde NAFLD gelişmemiştir. Rezeksiyon öyküsü olmayan hastalar toplam 67 kişi olup bunların %38,8 (n=26)'inde NAFLD görülmüştür. Rezeksiyon olanlarla olmayanlar arasında NAFLD oluşması açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p:0,007). Çalışmamız bağırsak rezeksiyonunun karaciğer hastalığı üzerine beklenenin aksi bir etkisini göstermiş olup bu yönüyle diğer çalışmalardan farklı bir sonuca varmıştır. Bunun sebebi olarak rezeksiyonlu hasta sayısı azlığı veya rezeksiyondan sonra ne kadar süre geçtiğinin bilinmiyor oluşu gösterilebilir. Bu hastalarda bağırsak operasyonu üzerinden karaciğerde yağlanmaya yol açabilecek olası yağ metabolizması bozukluğu veya ileal FXR gen ekspresyonu etkisinden mahrum kalacak sürenin geçmemiş olması olası ihtimallerdendir. Rezeksiyonun İBH'de karaciğer yağlanmasına etkisinin aydınlatılabilmesi için daha fazla hasta sayısı ile rezeksiyon süresini de içeren daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Çalışmamızın avantajlı yanları; öncelikle İBH'li grupla İBH olmayan grubun NAFLD sıklığı ve etkileyen faktörler yönünden karşılaştırılması ayrıca alkol tüketimi, karaciğer sirozu, otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit ve viral hepatit gibi İBH dışında, NAFLD'ye ve karaciğer harabiyetine neden olabilecek hastalık öyküsü olan hastaların çalışma dışına alınmış olmasıydı. Bunun yanısıra İBH

hastalarının çok yönlü olarak değerlendirilmesi, metabolik, demografik ve labaratuvar olarak incelenmeleri, hastalık tutulum şekli, remisyonunda olup olmadığı ve cerrahi öyküleri göz önüne alınması çalışmayı değerli kılan özelliklerdendir.

Çalışmamızın dezavatajları ise; hastaların parenteral nütrisyonalma, beslenme ve egzersiz durumları hakkında yeterince bilgi edinilememiş olmasıdır. Karaciğer biyopsilerinin olmaması da bir diğer eksik yanıdır; ancak NAFLD'nin daha ziyade radyolojik olarak tanımlanıyor oluşu bu eksikliği gözardı edilebilir kılar. Ayrıca çalışmanın retrospektif yapılmış olması nedenli hastanın takipten çıkması, yeterli ilaç süre bilgilerinin olmaması İBH tedavisinde kullanılan ilaçların NAFLD'ye etkisini yeterli değerlendirememize neden olmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda İBH hastalarında NAFLD görülme sıklığını hastalıkla ilişkili faktörler ve aynı zamanda metabolik süreçlerin (DM, HL, yüksek BMI) artırıcı yönde etkilediği görülmüştür. Alkol dışı Yağlı Karaciğer Hastalığının, kardiyovasküler bağlantılı mortalite ve HSK riskinde artış gibi korkunç sonuçları göz önüne alındığında ve veriler ışığında İBH hastalarının tedavilerinin gastrointestinal sistem tedavisi ile sınırlı kalmaması gerektiğini, sağlıklı yaşam tarzını ve doğru bir diyet alımını teşvik ederek metabolik müdahaleleri içermesi gerektiğini göstermektedir.

6. KAYNAKÇA

1. Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4807–4812 .
2. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease.
3. Loftus E, Sandborn W. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Gary R. Regueiro M. (Ed). *Gastroenterology Clinics of North America. Inflammatory Bowel Disease* 2002: 1-20.
4. Gisbert JP, Luna M, González-Lama Y, et al. Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 786 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:1106.
5. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol*. 2018, 4, s. 896-904.
6. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
7. Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH. *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. Second edition. McGraw-Hill Company 2003; 108-30.
8. Jarnerot G, Halfvarson J, Tysk C. Twin studies in inflammatory bowel disease-a review. *Austral-Asian Journal of Cancer* 2007 January; Vol. 6, No.1.
9. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease- „colitis indeterminate. *J Clin Pathol* 1978; 31; 567-77.
10. Kaymakoglu S. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. Ökten A (editör). *Gastroenterohepatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001: 189-211.
11. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(1): 79-94.
12. Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am Fam Physician* 2011; 84: 1365-1375.
13. Fatahzadeh M: Inflammatory bowel disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 108(5): 1-10.
14. Fegan B, Rishmond S. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Lichenstein GR (Ed). *The Clinician's guide to Inflammatory Bowel Disease*. Slack, USA, 2003: 1-6.
15. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126(6): 1504-17.
16. Nguyen GC, Torres EA, Regueiro M, Bromfield G, Bitton A, et al. Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics and non-Hispanic Whites: characterization of a large North American cohort. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1012-10.
17. Gilat T, Grossman A, Fireman Z, Rozen P. Inflammatory bowel disease in jews. In:McConnell R, Rozen R, Langman M, Gilat T, eds. *The genetics and epidemiology of inflammatory bowel disease*. New York: Karger 1986.

18. Buran T. İnflamatuvar Barsak Hastalığında Epidemiyoloji, Prevalans ve İnsidans. Türkiye Klinikleri J Gastrohepatol-Special Topics 2017; 10(1): 15-7.
19. Tozun N. Clinical and epidemiological data on inflammatory bowel disease, colorectal cancer and Helicobacter pylori infection in Turkey. Annals of Gastroenterology 2002;15(4): 364-70.
20. Dağlı Ü. İnflamatuvar barsak hastalıklarının epidemiyolojisi. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Derneği El Kitabı 2006; 3-10.
21. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. J Clin Gastroenterol 2009; 43(1): 51-57.
22. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 2004; 126(6): 1504-1517.
23. Lewis JD, Aberra FN, Lichtenstein GR, Bilker WB, Brensinger C, Strom BL. Seasonal variation in flares of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2004; 126(3): 665-673.
24. Yücesoy M. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Etyoloji ve Patogenez. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1(34): 4-9.
25. Binder V. Epidemiology of inflamatory bowel disease; cost of illness. J Clin Gastroentero 1993;15.
26. Ghishan FK, Kiela PR. Epithelial transport in inflammatory bowel diseases. Inflammatory Bowel Diseases 2014; 20(6): 1099–109.
27. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? Lancet 2006; 367: 1271–1284.
28. Duerr RH. Genome-wide association studies herald a new era of rapid discoveries in inflammatory bowel disease research. Gastroenterology 2007; 132: 2045–2049.
29. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature 2012; 491: 119–124.
30. Mark A Peppercorn, MD,Adam S Cheifetz, MD, Definition, epidemiology, and risk factors in inflammatory bowel disease, www.uptodate.com 24.06.2015 .
31. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. Am J Gastroenterol 2012; 107:1399.
32. Silverstein MD, Lashner BA, Hanauer SB, et al. Cigarette smoking in Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1989; 84:31.
33. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Eff ect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. Gastroenterology 1990; 98:1123.
34. Cosnes J, Beauger ie L, Carbonnel F, Gendre J P. Smoking cessation and the course of Crohn's disease:an intervention study. Gastroenterology 2001; 120:1093.

35. Sezgin O, Tedaviye Refrakter Ülseratif Kolite Yaklaşım, Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi İBH Özel Sayısı 2012, Cilt:5 Sayı:3, s:94-01.
36. Glassman MS, Newman LJ, Berezin S, Gryboski J D. Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1990; 85:838.
37. Tragnone A, Valpiani D, Miglio F, et al. Dietary habits as risk factors for inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7:47.
38. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. Inflamm Bowel Dis 2005; 11:154.
39. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. Am J Gastroenterol 2007; 102:2016.
40. Ünal HÜ, Fırat D, İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Nutrisyon, Güncel Gastroenteroloji Dergisi, Haziran 2012, 16/2, sf:166-70.
41. Altun R, Özden A, İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Diyet, Güncel Gastroenteroloji Dergisi, Aralık 2014, 18/4, sf:1-4.
42. Chan SS, Luben R, Olsen A, et al. Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study) . Am J Gastroenterol 2013; 108:575.
43. Mendall MA, Gunaseker a AV, John BJ, Kumar D. Is obesity a risk factor for Crohn's disease? Dig Dis Sci 2011; 56:837.
44. Desreumaux P, Ernst O, Geboes K, et al. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn' s disease. Gastroenterology 1999; 117:73.
45. Bektaş M, Gastroenterolojik Hastalıklar ve Fiziksel Aktivite, Türkiye Klinikleri Fiziksel Aktivite ve Sağlık Özel Sayısı, 2015, Cilt:1 Sayı:1, sf:47-53.
46. Davis MK. Breastfeeding and chronic disease in childhood and adolescence. Pediatr Clin North Am 2001; 48:125.
47. Koletzko S, Sherman P, Corey M, et al. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. BMJ 1989; 298:1617.
48. Carrière J, Arlette Darfeuille-Michaud, Hang Thi Thu Nguyen, Infectious etiopathogenesis of Crohn's disease, World Journal of Gastroenterology 2014 September 14; 20(34): 12102-17.
49. Kantarçeken B, İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Etiyopatogenez, Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi İBH Özel Sayısı 2012, Cilt:5 Sayı:3 Sayfa:17-29.
50. Sokol H, Seksik P, Rigottier-Gois L, Lay C, Lepage P, Podglajen I, et al. Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2006;12(2):106-1.
51. Davis MK. Breastfeeding and chronic disease in childhood and adolescence. Pediatr Clin North Am 2001; 48:125.

52. Kılıç ZMY, Uysal S, Nadir I, İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Etyopatogenez, Güncel Gastroenteroloji Dergisi, Mart 2007, 11/1, sf:34-9.
53. Card T, Logan RF, Rodrigues LC, Wheeler J G. Antibiotic use and the development of Crohn' s disease. Gut 2004; 53:246.
54. Virta L, Auvinen A, Helenius H, et al. Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease-a nationwide, register-based finnish case-control study. Am J Epidemiol 2012; 175:775.
55. Ungaro R, Bernstein CN, Gea ry R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2014; 109:1728.
56. Margolis DJ, Fanelli M, Hoffstad O, Lewis J D. Potential association between the oral tetracycline class of antimicrobials used to treat acne and inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2010; 105:2610.
57. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. Gut 1995; 37:668.
58. Cornish J A, Tan E, Simillis C, et al. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2008; 103:2394.
59. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. Gastroenterology 2012; 143:1199.
60. Garg M, Lubel JS, Sparrow MP, Holt SG, Gibson PR. Review article: vitamin D and inflammatory bowel disease established concepts and future directions. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36: 324–344.
61. Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. Am J Gastroenterol 2008; 103: 1451–1459.
62. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. J Nutr 2000; 130: 2648–2652.
63. Bankar RN, Daf e CO, Köhnke A, Babu PS. Ulcerative colitis probably associated with isotretinoin. Indian J Gastr oenterol 2006; 25:171.
64. Reniers DE, Howard J M. Isotretinoin-induced inflammatory bowel disease in an adolescent. Ann Pharmacother 2001; 35:1214.
65. Crockett SD, Porter CQ, Martin CF, Sandler RS and Kappelman MD, Isotretinoin Use and the Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Case–Control Study, AM J Gastroenterology, 2010 September; 105(9): 1986-93.
66. López- Serrano P, Pérez-Calle J L, Pérez-Fernández MT, et al. Environmental risk factors in inf lammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. Scand J Gastroenterol 2010; 45:1464.

67. Atuğ Ö., et al, Apendektominin ülseratif kolit gelişimine karşı koruyucu etkisi: Tek merkezli vaka kontrol çalışması, Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2008, 7(3), sf:148-51.
68. Andersson RE, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis (letter). *N Engl J Med* 2001; 345:223.
69. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta- analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2925.
70. Lerebours E, Gower -Rousseau C, Merle V, et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:122.
71. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1213.
72. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. Sleep duration affects risk for ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:1879.
73. Ali T, Madhoun MF, Orr WC, Rubin DT . Assessment of the relationship between quality of sleep and disease activity in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:2440.
74. Cobrin GM, Abreu MT. Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Immunol Rev* 2005; 206: 277–295.
75. Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunol Rev* 2005; 206: 296–305.
76. Geremia A, Jewell DP. The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 223–237.
77. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Gastroenterology* 1983; 18: 987-991.
78. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989 14; 298: 82-86.
79. Nugent FW, Roy MA. Duodenal Crohn's disease: an analysis of 89 cases. *Am J Gastroenterology* 1989; 84: 249-254.
80. Best WR, Beckett JM, Singleton JW. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-444.
81. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 63-101.
82. Peppercorn M, Kane Susanda V, Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults, www.uptodate.com, 24.06.2015.
83. Peppercorn Mark A, Kane Susanda K, Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of ulcerative colitis in adults, www.uptodate.com, 24.06.2015.

84. Monsén U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:711.
85. Ataseven H., İnflamatuvar Barsak Hastalığı, Güncel Gastroenteroloji Dergisi, Mart 2006, 10/1, sf:94-7.
86. Peeters H, Vander Cruyssen B, Laukens D, et al. Radiological sacroiliitis, a hallmark of spondylitis, is linked with CARD15 gene polymorphisms in patients with Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1131.
87. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemelä SE, et al. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37:71.
88. Semeao EJ, Stallings VA, Peck SN, Piccoli DA. Vertebral compression fractures in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112:1710.
89. Friedman S, Blumberg R, Harrison principles of internal medicine, Çeviren Ünsal B, cilt 2, 17.baskı, Biberoglu K, İzmir, Nobel Tıp Kitabevi, 2013, s:1886-99.
90. Matsuoka Katsuyoshi, Kobayashi Taku, Ueno Fumiaki, Matsui Toshiyuki, Hirai Fumihito, Inoue Nagamu et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* (2018) 53: 305–353.
91. Vavricka R Stephan, Rogler Gerhard, Gantenbein Claudine, Spoerri Muriel, Alexander et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory bowel disease 2015 Aug; 21(8): 1982.
92. Annese Vito. A Review of Extraintestinal Manifestations and Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Saudi J Med Med Sci* 2019;7: 66-73.
93. Friedman G, Bitton A, Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease, www.uptodate.com, 30.06.2015.
94. Mendes FD, Levy C, Enders FB, et al. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:344.
95. Stricker BH. Drug-Induced Hepatic Injury, 2nd ed, Elsevier, New York 1992.
96. Levesque BG, Cipriano LE, Chang SL, et al. Cost effectiveness of alternative imaging strategies for the diagnosis of small-bowel Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:261.
97. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 2011; 60:937.
98. Barbara AH, Ranjana G, Judy HC. Clinical Aspects and Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(1): 79–94.
99. Mow WS, Vasiliauskas EA, Lin YC, Fleshner PR, Papadakis KA, Taylor KD, et al. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126(2): 414-424.

100. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115(4): 822-829.
101. Roy MA, Endoscopic diagnosis of inflammatory bowel disease, www.uptodate.com, 24.06.2015.
102. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, et al. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology* 2010; 256(2): 387-96.
103. Melmed GY, Elashof f R, Chen GC, et al. Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn's disease: a nested, case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:602.
104. Benjamin JJ. Cecil Essentials of Medicine 2016.
105. Collins Paul, Rhodes Jonathan. Ulcerative colitis: diagnosis and management. *BMJ* 2006 Aug 12;333(7563):340-3. doi: 10.1136/bmj.333.7563.340.
106. A-Rahim Y I, Farrell R J, Azathiopurine and 6- mercaptopurine in inflammatory bowel disease, www.uptodate.com, 18.11.2015.
107. Stone H, Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: An overview of adverse effects, www.uptodate.com, 30.06.2015.
108. Van Rheenen PF, Van de Vijv er E, Fidler V. Faecal calpr otectin f or scr eening of patients with suspected inf lammator y bowel disease: diagnostic meta- analysis. *BMJ* 2010; 341:c3369.
109. Mazlam MZ, Hodgson HJ. Why measure C reactive protein? *Gut* 1994; 35: 5-7.
110. Zhang G. Tumor necrosis factor family ligand-receptor binding. *Curr Opin Struct Biol* 2004; 14:154.
111. Serio RN. Infliximab treatment of sarcoidosis. *Ann Pharmacother* 2003; 37:577.
112. Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin/TNF--a primary mediator of the host response. *Annu Rev Immunol* 1989; 7:625.
113. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol* 2001; 19:163.
114. Reimund JM, Wittersheim C, Dumont S, et al. Mucosal inflammatory cytokine production by intestinal biopsies in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Clin Immunol* 1996; 16:144.
115. Saiki T, Mitsuyama K, Toyonaga A, et al. Detection of pro- and anti-inflammatory cytokines in stools of patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:616.
116. Bıçakçı E, Atug O, İnflamatuar Barsak Hastalıkları Tedavisinde Biyolojik Ajanlar, Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi İBH Özel Sayısı 2012, Cilt:5 Sayı:3, s:106-11.

117. Tezel A, İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında anti-TNF Tedavilerin Yeri ve Uygulamada Dikkat Edilecek Noktalar, Güncel Gastroenteroloji Dergisi, Aralık 2010, 14/4, 193-97.
118. Farrell R J, Peppercorn M A, Overview of the medical management of severe or refractory Crohn disease in adults, www.uptodate.com, 30.06.2015.
119. Çetinkaya M, Üzerk H, Ülseratif Kolitin Klasik Tedavisine Genel Bakış ve Anti-TNF Ajanların Rolü, Güncel Gastroenteroloji Dergisi, Mart 2009, 13/1, 41-7.
120. Costa J, Magro F, Caldeira D, et al. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2013; 19:2098.
121. Penner R M, Fedorak R N, Adalimumab for treatment of Crohn disease in adults, www.uptodate.com, 30.06.2015.
122. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization 2010 The American Journal of Gastroenterology 106(2):199-2.
123. Korzenik J R, Certolizumab pegol for treatment of Crohn disease in adults, www.uptodate.com, 30.06.2015.
124. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. Inflamm Bowel Dis 2007; 13:1323.
125. Güncel Gstroenteroloji Dergisi Haziran 2013 17/2 İntestinal Mikrobiyota ve Fekal Transplantasyon Gürkan ÇELEBİ, Ahmet UYGUN, GATA Gastroenteroloji Bilim Dalı 148-57.
126. Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. Gastroenterol Clin North Am 2012;41:781-803.
127. Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. Curr Opin Gastroenterol 2013;29:79-84.
128. Damman CJ, Miller SI, Surawicz CM, Zisman TL. The microbiome and inflammatory bowel disease: is there a therapeutic role for fecal microbiota transplantation? Am J Gastroenterol 2012;107:1452-9.
129. Torres, J., Bonovas, S., Doherty, G., Kucharzik, T., Gisbert, J. P., Raine, T., ... & Fiorino, G. (2020). ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. Journal of Crohn's and Colitis, 14(1), 4-22.
130. Adamina, M., Bonovas, S., Raine, T., Spinelli, A., Warusavitarne, J., Armuzzi, A., ... & Zmora, O. (2020). ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: surgical treatment. Journal of Crohn's and Colitis, 14(2), 155-168.
131. Antonelli Elisabetta, Villanacci Vincenzo, Bassotti Gabrio. Novel oral-targeted therapies for mucosal healing in ulcerative colitis. World J Gastroenterol 2018 December 21; 24(47): 5322-5330.

132. Ungaro Ryan, Mehandru Saurabh, Allen B Patrick, Peyrin-Biroulet Laurent, Colombel F Jean, Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017 April 29; 389(10080): 1756–1770.
133. Ordas Ingrid, Eckmann Lars , Talamini Mark, Baugmart C Daniel, Sandborn J William. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606–19.
134. Fraquelli, M., Colli, A., Casazza, G., Paggi, S., Colucci, A., Massironi, S., ... & Conte, D. (2005). Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology*, 236(1), 95-101.
135. Panés Julian, Alfaro Ignacio. New treatment strategies for ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Oct;13(10):963-973.
136. Null D Kyle, Xu Yihua, Pasquale K Margaret, Su Chinyu, Marren Amy, Harnett James et al. Ulcerative Colitis Treatment Patterns and Cost of Care. *VALUE IN HEALTH* (2017) 20; 752 – 761.
137. 50. Vickers D Adrian, Ainsworth Claire, Mody Reema, Bergman Annika, Ling S Caroline, Medjedovic Jasmina et al. Systematic Review with Network MetaAnalysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Uk. 2016.
138. Seo Seog Geom, Chae Cheon Soo. Biological therapy for ulcerative colitis: An update. *World J Gastroenterol* 2014 October 7; 20(37): 13234-13238.
139. Seyedian Saeid Seyed, Nokhostin Forogh, Malamir Dargahi Mehrdad. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of Medicine and Life* Vol. 12, Issue 2, April-June 2019, 113–122.
140. Bürger Martin, Schmidt Carsten, Teich Niels, Stallmach Andreas. Medical Therapy of Active Ulcerative Colitis. *Viszeralmedizin* 2015;31: 236–245.
141. Langan C. Robert, Gotsch B. Patricia, Krafczyk A Michael, Skillinge D. David. Ulcerative Colitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2007;76: 1323-30, 1331.
142. Furfaro Federica, Bezzio Cristina, Ardizzone Sandro, Massari Alessandro, Franchis de Roberto, Maconi Giovanni. Overview of Biological Therapy in Ulcerative Colitis: Current and Future Directions. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2015 Vol. 24 No 2: 203-213.
143. SOBRADO Walter Carlos, SOBRADO Faraco Lucas. Management of acute severe ulcerative colitis: a clinical update. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2016;29(3):201-205.
144. Geçim İE, İnflamatuar Barsak Hastalıklarında Cerrahi, Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi İBH Özel Sayısı 2012, Cilt:5 Sayı:3, s:118-22.
145. Beck DE, Roberts PL, Saclarides TJ, Senagore AJ, Stamos MJ, Wexner SD. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. 2nd ed. New York: Springer; 1999. p.771-99.
146. Biondi A, Zoccali M, Costa S, Troci A, Contessini-Avesani E, Fichera A. Surgical treatment of ulcerative colitis in the biologic therapy era. *World J Gastroenterol* 2012; 18(16):1861-70.
147. Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented. Holzheimer RG, Mannick JA, editors. Munich: Zuckschwerdt; 2001.

148. Latella G, Papi C, Crucial steps in the natural history of inflammatory bowel Disease, *World J Gastroenterology* 2012 August 7; 18(29): 3790-99.
149. Langholz E. Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3(2):77-86.
150. Godoi DF, Cardoso CR, Ferraz DB, Provinciatto PR, Cunha FQ, Silva JS, et al. Hematopoietic SCT modulates gut inflammation in experimental inflammatory bowel disease. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 1562–1571.
151. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, Ardizzone S, Arnold R, Cervera R, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 770–790.
152. Hasselblatt P, Drogitz K, Potthoff K, Bertz H, Kruis W, Schmidt C, et al. Remission of refractory Crohn's disease by high-dose cyclophosphamide and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 725–735.
153. Cassinotti A, Annaloro C, Ardizzone S, Onida F, Della Volpe A, Clerici M, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn's disease. *Gut* 2008; 57: 211–217.
154. Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* 1994;35(7):950-54.
155. Levin B, Inflammatory bowel disease and colon cancer, *Cancer* 1992; 70:1313.
156. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Cancer risks in Crohn disease patients. *Ann Oncol* 2009;20:574.
157. Limdi JK, Picco M, Farraye FA. İnflamatuvar barsak hastalığında hedefe yönelik tedavi yaklaşımında endoskopik skorelama sistemlerine ve bunların önemine genel bir bakış (videolarla). *Gastrointest Endosc* 2020; 91:733.
158. Saka m, Köseleler E, Metin S, gastrointestinal sistem hastalıkları ve beslenme tedavisi, editör Alphan Tüfekçi E. Hastalıklarda Beslenme Tedavisi, 2. Baskı, Ankara, Hatipoğlu Yayınları 2014;600-7.2-.
159. Carr RM, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic fatty liver disease: pathophysiology and management. *Gastroenterol Clin North Am* 2016; 45: 639–652.
160. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease 2016;9(2):65-90. doi: 10.1159/000443344. Epub 2016 Apr 8.
161. Joseph MP, Shithu B, Babu K, Nishal CR, Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update: *J Clin Transl Hepatol* 2017; 5(4): 384–393.
162. Festi D, Schiumerini R, Marzi L, Di Biase AR, Mandolesi D, Montrone L, vd. the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease—availability and accuracy of non-invasive methods. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;37(4):392-400.
163. Kagansky N, Levy S, Keter D, Rimon E, Taiba Z, Fridman Z, vd. Non-alcoholic fatty liver disease—a common and benign finding in octogenarian patients. *Liver International*. 2004;24(6):588-94.

164. Holterman A-XL, Guzman G, Fantuzzi G, Wang H, Aigner K, Browne A, vd. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese adolescent and adult patients. *Obesity*. 2013;21(3):591-7.
165. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. İçinde: *Seminars in liver disease*. Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...; 2001. s. 027-42.
166. Raman M, Allard J. Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical approach and review. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2006;20(5):345-9.
167. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? Elsevier; 1998.
168. Novo E, Parola M. Redox mechanisms in hepatic chronic wound healing and fibrogenesis. *Fibrogenesis & tissue repair*. 2008;1(1):5.
169. Perry RJ, Kim T, Zhang X-M, Lee H-Y, Pesta D, Popov VB, vd. Reversal of hypertriglyceridemia, fatty liver disease, and insulin resistance by a liver-targeted mitochondrial uncoupler. *Cell metabolism*. 2013;18(5):740-8.
170. Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obesity reviews*. 2004;5(1):27-42.
171. Ikejima K, Okumura K, Lang T, Honda H, Abe W, Yamashina S, vd. The role of leptin in progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology research*. 2005;33(2):151-4.
172. Is adiponectin level a predictor of nonalcoholic fatty liver disease in nondiabeticmale patients?SarginH.,SarginM.,GözüH.,OrcunA.,BALOGLUG.,OZISIKM.,SEKERM.,UYGUR-BAYRAMICLIO *WORLDJOURNALOFGASTROENTEROLOGY*,vol.11,no.37,pp.5874-5877,2005.
173. Zarski J-P, Sturm N, Guehot J, Zafrani E-S, Vaubourdolle M, Thoret S, vd. Contribution of the ELFG test in algorithms of non-invasive markers towards the diagnosis of significant fibrosis in chronic hepatitis C. *PloS one*. 2013;8(3):e59088.
174. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. Ağustos 2016;65(8):1038-48.
175. Sanyal AJ, Campbell–Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, vd. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001;120(5):1183-92.
176. Asaoka Y, Terai S, Sakaida I, Nishina H. The expanding role of fish models in understanding non-alcoholic fatty liver disease. *Disease models & mechanisms*. 2013;6(4):905-14.
177. Caldwell SH, Ikura Y, Iezzoni JC, Liu Z. Has natural selection in human populations produced two types of metabolic syndrome (with and without fatty liver)? *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007;22:S11-9.
178. Zoratti R. A review on ethnic differences in plasma triglycerides and HDL cholesterol: is the lipid pattern the key factor for the low coronary heart disease rate in people of African origin? *European journal of epidemiology*. 1998;14(9-21).

179. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, vd. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1585-92.
180. Hashemi M, Eskandari-Nasab E, Fazaeli A, Bahari A, Hashemzahi N-A, Shafieipour S, vd. Association of genetic polymorphisms of glutathione-S-transferase genes ,and susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease in Zahedan 2012 May;31(5):672-7.
181. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, vd. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature genetics*. 2008;40(12):1461.
182. Mahdessian H, Taxiarchis A, Popov S, Silveira A, Franco-Cereceda A, Hamsten A, van 't Hooft F. TM6SF2 is a regulator of liver fat metabolism influencing triglyceride secretion and hepatic lipid droplet content. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:8913-8918.
183. Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *International journal of molecular sciences*. 2013;14(10):20704-28.
184. Periasamy S, Hsu D-Z, Chang P-C, Liu M-Y. Sesame oil attenuates nutritional fibrosing steatohepatitis by modulating matrix metalloproteinases-2, 9 and PPAR- γ . *The Journal of nutritional biochemistry*. 2014;25(3):337-44.
185. Yilmaz Y. is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions? *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;36(9):815-23.
186. Clark JM, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *Jama*. 2003;289(22):3000-4.
187. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, vd. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
188. Gawrieh S, Opara EC, Koch TR. Oxidative stress in nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and antioxidant therapies. *Journal of investigative medicine*. 2004;52(8):506-14.
189. Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) *Liver Int* 2013; 33: 1398–1405.
190. Oh H, Jun DW, Saeed WK, Nguyen MH. Non-alcoholic fatty liver diseases: update on the challenge of diagnosis and treatment. *Clin Mol Hepatol* 2016; 22: 327–335.
191. Jun DW, Kim SG, Park SH, Jin SY, Lee JS, Lee JW, et al. External validation of the non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score for assessing advanced fibrosis in Korean patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 1094–1099.
192. Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Use of the Fib4 Index for Noninvasive Evaluation of Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease.

193. Pappachan JM, Antonio FA, Edavalath M, Mukherjee A. Non-alcoholic fatty liver disease: a diabetologist's perspective. *Endocrine* 2014; 45: 344–353.
194. Khov N, Sharma A, Riley TR. Bedside ultrasound in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6821–6.
195. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease *Gastroenterology* 2002 Sep;123(3):745-50. doi: 10.1053/gast.2002.35354.
196. Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 254–2.
197. Kinner S, Reeder SB, Yokoo T. Quantitative imaging biomarkers of NAFLD. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1337–1347.
198. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313–1321.
199. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, NASH Clinical Research Network (CRN) Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011; .
200. Munteanu M, Tiniakos D, Anstee Q, Charlotte F, Marchesini G, Bugianesi E, et al. Diagnostic performance of FibroTest, SteatoTest and ActiTest in patients with NAFLD using the SAF score as histological reference. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 877–889.
201. Ratziu V , Bellentani S , Cortez-Pinto H , Gün C , Marchesini G . EASL 2009 özel konferansına dayanan NAFLD/NASH hakkında bir pozisyon beyanı . *J. Hepatol.* 2010 ; 53 : 372 – 384 .
202. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE., vd. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018; 67(1): 328-357.
203. Vilar Gomez E . Et.al. *Gastro* 2015;149:307-78.
204. Federico A, Zulli C, de Sio I, Del Prete A, Dallio M, Masarone M, et al. Focus on.
205. Zheng J, Woo SL, Hu X, Botchlett R, Chen L, Huo Y, et al. Metformin and metabolic diseases: a focus on hepatic aspects. *Front Med.*2015/9 173:86.
206. Luizon MR, Eckalbar WL, Wang Y, Jones SL, Smith RP, Laurance M, et al. Genomic Characterization of Metformin Hepatic Response. *PLoSGenet.* 2016;12(11):e1006449.
207. Chatrath H, Vuppalandhi R, Chalasani N. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease *Semin Liver Dis* 2012; 32(01): 022-029.
208. Gastaldelli A, Harrison S, Belfort-Aguiar R et al. Pioglitazone in the treatment of NASH: the role of adiponectin. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(6):769-75.

209. Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının teşhisi ve yönetimi: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği'nden uygulama kılavuzu. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ Hepatoloji. 2018;67(1).
210. Bril F, Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty-Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. Diabetes Care 2017; 40: 419-430.
211. Musso G, Cassader M, Pascetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. A meta analysis. Jama Internal Medicine, May1;177 (5):633-640.
212. European Association for the Study of the Liver (EASL) European Association for the Study of Diabetes (EASD) European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver d.
213. Cholongster G, Ahmed A. Alcoholic liver disease replaces hepatitis C virus infection as the leading indication for liver transplantation in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:1356-8.
214. Tsochatzis E, Coilly A, Nadalin S, Levitsky J, Tokat Y, et al. International liver transplantation consensus statement on end-stage liver disease due to nonalcoholic steatohepatitis and liver transplantation. Transplantation 2019;103:45-56.
215. Golabi P, Bush H, Stepanova M, Locklear CT, Jacobson IM, et al. Liver transplantation (LT) for cryptogenic cirrhosis (CC) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) cirrhosis: Data from the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR): 1994 to 2016. Me.
216. Mikolasevic I, Filipce-Kanizaj T, Mijic M, Jakopcic I, Milic S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation - Where do we stand? World J Gastroenterol 2018;24:1491-506.
217. Haldar D, Kern B, Hodson J, Armstrong MJ, Adam R, et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. J Hepatol 2019;71:313-22.
218. Cotter TG, Charlton M. Nonalcoholic steatohepatitis after liver transplantation. Liver Transpl 2020;26:141-59.
219. Galvin Z, Rajakumar R, Chen E, Adeyi O, Selzner M, et al. Predictors of de novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation and associated fibrosis. Liver Transpl 2019;25:56-67.
220. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. J Hepatol 2015; 62: 1148–1155.
221. McGowan CE, Jones P, Long MD, Barritt AS. The changing shape of disease: non-alcoholic fatty liver disease in Crohn's disease. A case series and review of the literature. Inflamm. Bowel Dis 2012; 1: 49–54.
222. Barbuio R, Milanski M, Bertolo MB, Saad MJ, Velloso LA. Infliximab reverses steatosis and improves insulin signal transduction in liver of rats fed a high-fat diet. J Endocrinol 2007;194: 539-550.

223. Koca SS, Bahcecioglu IH, Poyrazoglu OK, Ozercan IH, Sahin K, The treatment with antibody of TNF-alpha reduces the inflammation, necrosis and fibrosis in the non-alcoholic steatohepatitis induced by methionine- and choline-deficient diet. 2008;31:91-98.
224. Bringiotti R. Intestinal microbiota: the explosive mixture at the origin of inflammatory bowel disease? World J Gastrointest Pathophysiol 2014; 4: 550–559.
225. Miele L. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2009; 6: 1877–1887.
226. Sourianarayanan A, Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. J. Crohns Colitis 2013; 8: 279–285.
227. Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol. Ther 2014; 1: 3–15.
228. Bessissow T. Incidence and predictors of nonalcoholic fatty liver disease by serum biomarkers in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm. Bowel Dis 2016; 8: 1937–1944.
229. Ritaccio, G., Stoleru, G., Abutaleb, A. ve ark. Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı IBD Hastalarında Yaygındır Ancak İnvaziv Olmayan Belirteçlerle Hepatik Fibroze İlerleme Nadirdir. Dig Dis Sci 66, 3186–3191 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10620-020-065>.
230. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV 2016 Feb 19;S0016-5085(16)00223-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
231. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastroduodenal Disorders. Gastroenterology 2016; 150:1380.
232. Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E, Ampuero J, Romero-Gómez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. World J Gastroenterol 2013; 42: 7327–7340.
233. Xavier R, Podolsky D. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature. 2007;448(7152):427-34.
234. . Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The burden of inflammatory bowel disease in Europe in 2020. J Crohns Colitis. 2021.
235. . Park J, Cheon JH. Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease across Asia. Yonsei Med J. 2021;62(2):99-108.
236. . Sadowski, Brett, et al. "Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inflammatory Bowel Disease: Complex Interactions, Evaluations, and Management Decisions." (2018).
237. Chao CY, Battat R, Al Khoury A. Co-existence of nonalcoholic fatty liver disease and inflammatory bowel disease: a review article. World J Gastroenterol 2016; 22: 727–7734 .
238. Principi, Mariabeatrice, et al. "Nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors." Inflammatory bowel diseases 24.7 (2018): 1589-1596.

239. Williams, Christopher D., et al. "Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study." *Gastroenterology* 140.1 (2011): 124-131.
240. Glassner K, Malaty HN, Abraham BP. Epidemiology and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23: 998-1003.
241. Jarvis, Helen, et al. "Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies." *PLoS medicine* 17.4 (2020): e1003100.
242. . Wong VW, Chan WK, Chitturi S, Chawla Y, Dan YY, et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017- Part 1: Definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:70-85.
243. Golabi P, Otgonsuren M, de Avila L, Sayiner M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Medicine*. 2018; 97: e0214.
244. . Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1212-1218.
245. Yilmaz Y, Yilmaz N, Ateş F, Karakaya F, Gokcan H, et al. The prevalence of metabolic associated fatty liver disease in the Turkish population: A multicenter study. *Hepatology Forum* 2021;2:37-42.
246. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: A review. *JAMA* 2020;323:1175-83.
247. Sheth SG, Chopra S. Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults. In: UpToDate, Post TW (Ed): UpToDate, Waltham, MA;2020.
248. Sartini A, Gitto S, Bianchini M, Verga MC, Di Girolamo M, Bertani A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *Cell Death Dis*. 2018; 9: 87.
249. . Cappello M, Randazzo C, Bravatà I, et al. Liver function test abnormalities in patients with inflammatory bowel diseases: a hospital-based survey. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2014;7:25–31.
250. . Lin, A., Roth, H., Anyane-Yeboah, A., Rubin, D. T., & Paul, S. (2021). Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 27(6), 947-955.
251. Basso PJ, Fonseca MTC, Bonfá G, Alves VBF, Sales-Campos H, Nardini V, Cardoso CRB. Association among genetic predisposition, gut microbiota, and host immune response in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease: *Braz J Med Biol Res* 2014; 47(9): 7.
252. Focus on emerging drugs for the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease Alessandro Federico, Claudio Zulli, Ilario de Sio, Anna Del Prete, Marcello Dallio, Mario Masarone, *World J Gastroenterol* 2014 December 7; 20(45): 16841-16857.

253. Golabi P, Bush H, Stepanova M, Locklear CT, Jacobson IM, et al. Liver transplantation for cryptogenic cirrhosis and nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis: Data from the Scientific Registry of Transplant Recipients: 1994 to 2016. *Medicine (Baltimore)*2018;.

254. Satman IKS, Salman S, Sengul A, Sargin M, Karsidag K, et al. Defining a population-specific waist circumference in Turkish population. In: 89th Annual Meeting ENDO 07, June 2-5, 2007, Toronto, Canada.

255. Maaser, Christian, et al. "ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications." *Journal of Crohn's and Colitis* 13.2 (2019): 144-164K.

256. . Principi M, Cassano N, Contaldo A, et al. Hydradenitis suppurativa and inflammatory.

