

T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALARINDA,
HEPATOBİLİYER PATOLOJİLERİN NON-İNVAZİV
YÖNTEMLERLE (RADYOLOJİK, FİBROSCAN VE
BİYOKİMYASAL) DEĞERLENDİRİLMESİ**

(İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi)

Dr. Besim Fazıl Ağargün

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Filiz Akyüz

İSTANBUL

2022

TEŞEKKÜR

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ihtisasım döneminde tez konusunu belirleme, uygulama ve yazım aşamalarında her zaman desteği, anlayışı ve sabrı nedeniyle sayın Prof. Dr. Filiz Akyüz’e,

Uzmanlık eğitimim süresince benim üzerimde emeği geçen başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Meliha Nalçacı olmak üzere, asistanlığımın ilk 6 ayında birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve hekimlik nosyonunu kazanmamı sağlayan rahmetli Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu ve nezdinde tüm hocalarıma,

Bu tezin hazırlanması aşamasındaki desteklerinden dolayı Uzm. Dr. İbrahim Volkan Şenkal, Uzm. Dr. Ümmü Mutlu, Uzm. Dr. Şeyma Görçin Karaketir ve hemşire Derya Kaya’ya,

İstanbul Tıp Fakültesi öğrenciliğim ve iç hastalıkları ihtisasım esnasında yakın arkadaşı olmaktan mutluluk duyduğum Dr. Fatih Kemik’e ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Henüz on yaşlarındayken doktor olmamı ve iç hastalıkları uzmanı olmamı öğütleyen rahmetli Halil Necati Coşan’a,

Beni hiç yalnız bırakmayan, eğitimimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen babam Prof. Dr. Mehmet Yücel Ağargün, annem Op. Dr. Havva Pars Ağargün, kardeşlerim Dr. Öğr. Üyesi Asiye Yüksel Ağargün ve Ayşe Sare Ağargün’e,

Aynı sıraları paylaştığımız öğrencilik yıllarımdan bugüne kadar tüm zorluklarda ve hayatımda her daim yanımda olan sevgili eşim Şeyma’ya ve kızım Meryem’e

Şükranlarımı sunarım.

Dr. Besim Fazıl Ağargün

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
KISALTMALAR.....	IX
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARI.....	7
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	7
2.3. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ.....	8
2.4. PATOLOJİ	9
2.4.1. Crohn Hastalığı.....	9
2.4.2. Ülseratif Kolit.....	9
2.5. SEMPTOMLAR	10
2.5.1. Crohn Hastalığı.....	10
2.5.2. Ülseratif Kolit.....	10
2.6. TANI VE SINIFLAMA.....	10
2.6.1. Fizik Muayene	15
2.6.2. Laboratuvar Bulguları.....	16
2.6.3. Radyoloji	16
2.6.4. Endoskopi	17
2.6.5. Ayırıcı Tanı.....	18
2.7. EKSTRAİNTESTİNAL TUTULUMLAR	21
2.7.1. Hepatobiliyer Tutulumlar	22
2.8. TEDAVİ	24
2.8.1. 5-Aminosalisilatlar.....	26
2.8.2. Glukokortikoidler	26
2.8.3. İmmünomodülatörler.....	26
2.8.4. Antibiyotikler	27
2.8.5. TNF-alfa İnhibitörleri	27
2.8.6. Vedolizumab ve Natalizumab	28

2.8.7. Ustekinumab.....	28
2.8.8. Tofasitinib.....	29
2.9. CERRAHİ TEDAVİ.....	29
2.10. KARACİĞER FİBROZUNU DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN NON-İNVAZİV YÖNTEMLER.....	30
2.10.1. Serum Belirteçleri ve Fibroz Skorları	30
2.10.2. FibroScan®.....	32
2.10.3. Karaciğer Sertliği Ölçümü	32
2.10.4. FibroScan® ile CAP™ Skoru Ölçümü.....	34
2.11. FİBROSCAN® İLE DALAK SERTLİĞİ ÖLÇÜMÜ	36
3. MATERYAL VE METOD	38
3.1. HASTA SEÇİMİ VE YÖNTEM.....	38
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	40
3.3. ETİK KURUL.....	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	79
6. KAYNAKLAR.....	97
7. EKLER.....	118

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Viyana ve Montreal Sınıflamasına göre CH tutulumu (65-67)	11
Tablo 2: Montreal sınıflamasına göre ÜK hastalık yayılım bölgesi (66, 67)	12
Tablo 3: Montreal sınıflamasına göre ÜK hastalık ciddiyeti (66, 67).....	12
Tablo 4: CDAI skorlaması (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi) (68).....	13
Tablo 5: Harvey-Bradshaw aktivite indeksi (70)	13
Tablo 6: Mayo skorlaması (73)	14
Tablo 7: SCCAI (Basit Klinik Kolit Aktivite İndeksi) skorlaması (74).....	15
Tablo 8: İBH ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar (51)	19
Tablo 9: CH ve ÜK ayırıcı tanısında yardımcı olabilecek özellikler (50, 51)	20
Tablo 10: İBH hastalarında bildirilen ekstraintestinal manifestasyonlar (120, 123, 124).....	21
Tablo 11: CH ve ÜK’de cerrahi endikasyonları (209, 210)	30
Tablo 12: FibroScan® fibroz eşik değerleri ve dereceleri, Castera ve arkadaşları (239)	33
Tablo 13: FibroScan® fibroz eşik değerleri ve dereceleri, Tsochatzis ve arkadaşları (240) ..	34
Tablo 14: CAP™ steatoz eşik değerleri ve derecesi, sensitivite ve spesifite değerleri (247) .	36
Tablo 15: Hasta ve kontrol gruplarının temel bilgileri ve antropometrik özellikleri	41
Tablo 16: Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar değerleri ve fibroz skorları	42
Tablo 17: Hasta ve kontrol gruplarının temel FibroScan® değerleri.....	44
Tablo 18: İBH hastalarının temel ve antropometrik özellikleri.....	44
Tablo 19: İBH hastalarının alışkanlıkları	45
Tablo 20: İBH hastalarının komorbiditeleri	46
Tablo 21: Hastaların ekstraintestinal tutulum bilgileri.....	46
Tablo 22: Hastaların hepatobiliyer tutulumları	47
Tablo 23: Görüntüleme yöntemleriyle saptanan hepatomegali ve splenomegali sıklıkları	47
Tablo 24: Hastaların operasyon öyküsü ve özellikleri	49
Tablo 25: Hastaların serolojik test pozitiflikleri.....	49
Tablo 26: Hastalarda İBH tedavisinde kullanılan ilaçlar ve sıklık bilgileri	50
Tablo 27: CH ve ÜK hastalarının fibroz skorları ve temel FibroScan® ölçümleri.....	53
Tablo 28: Hastaların temel özellikleriyle fibroz ilişkisi	54
Tablo 29: Fibroz ile komorbidite, ekstraintestinal tutulum ve organomegali ilişkisi	55
Tablo 30: Hastalık özellikleri, skorlamalar ve operasyon öyküsü ile fibroz ilişkisi	56
Tablo 31: Fibroz ile 5-ASA preparatları ve immünomodulator ilaçların ilişkisi	57

Tablo 32: Fibroz ile steroid, biyolojik ve diğer ilaçların ilişkisi	58
Tablo 33: Karaciğerde fibroz ile laboratuvar parametrelerinin ilişkisi	60
Tablo 34: Seroloji, fibroz skorları, CAP™ ve dalak sertliği ile karaciğer fibrozu ilişkisi.....	61
Tablo 35: Hastaların temel özellikleriyle hepatosteatoz ilişkisi.....	62
Tablo 36: Hepatosteatoz ile komorbidite, ekstraintestinal tutulum ve organomegali ilişkisi .	63
Tablo 37: Hastalık özellikleri, skorlamalar ve operasyon öyküsü ile hepatosteatoz ilişkisi ...	64
Tablo 38: Hepatosteatoz ile 5-ASA preparatları ve immünomodulator ilaçların ilişkisi.....	65
Tablo 39: Hepatosteatoz ile steroid, biyolojik ve diğer ilaçların ilişkisi.....	66
Tablo 40: Hepatosteatoz ile laboratuvar parametrelerinin ilişkisi.....	67
Tablo 41: Seroloji, fibroz skorları, CAP™ skoru ve dalak sertliği ile hepatosteatoz ilişkisi..	68
Tablo 42: Hastaların kategorik temel özellikleriyle dalak sertliği ilişkisi.....	69
Tablo 43: Hastaların temel özellikleriyle dalak sertliği ilişkisinin korelasyon analizi	70
Tablo 44: Hastalık skorlamaları ile dalak sertliği korelasyonu	70
Tablo 45: Dalak sertliği ile komorbidite, ekstraintestinal tutulum ve organomegali ilişkisi ..	71
Tablo 46: Hastalık özellikleri ve operasyon öyküsü ile dalak sertliği ilişkisi.....	72
Tablo 47: Dalak sertliği ile kullanılan ilaçların ilişkisi	73
Tablo 48: Dalak sertliği ile ilaç dozları ve kullanım süreleri korelasyonu.....	74
Tablo 49: Dalak sertliği ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon	76
Tablo 50: Otoimmün ve viral seroloji ile dalak sertliği ilişkisi.....	77
Tablo 51: Dalak sertliği ile fibroz skorları, CAP™ skoru ve karaciğer sertliği korelasyonu .	77
Tablo 52: Dalak sertliği ölçüm başarısını etkileyen faktörler	78
Tablo 53: İBH hastalarında FibroScan® kullanılan literatürdeki çalışmalar (12, 263-266)...	81

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: ÜK ve CH medikal tedavi yaklaşımı (51)	25
Şekil 2: FIB-4 skoru formülü (223)	31
Şekil 3: APRI skoru formülü (224).....	31
Şekil 4: FAST™ skoru formülü (226)	32
Şekil 5: Çalışmaya alınan hastaların akış şeması.....	38
Şekil 6: Hasta ve kontrol gruplarının fibroz evreleri	42
Şekil 7: Hasta ve kontrol gruplarının hepatosteatoz evreleri	43
Şekil 8: Çalışmaya dahil edilen İBH hastalarının yaşadığı şehirler.....	45
Şekil 9: Çalışmadaki CH hastalarının fenotip ve tutulum yeri bilgileri.....	48
Şekil 10: Çalışmadaki ÜK hastalarının tutulum bölgeleri	48
Şekil 11: CH ve ÜK hastalarında toplam steroid kür sayısı	51
Şekil 12: İBH hastalarının kullandığı anti-TNF ilaç basamakları (soldan sağa)	52
Şekil 13: İBH hastalarının kullandığı biyolojik ilaç basamakları (soldan sağa).....	52
Şekil 14: F0-1 ile F2-3-4 fibroz evrelerinin anti-TNF kullanımı açısından karşılaştırılması..	59
Şekil 15: İBH hastalarında karaciğer fibrozu ve hepatosteatozun kategorik karşılaştırılması	68
Şekil 16: AZT $\geq$ 100 mg/gün ve AZT<100 mg/gün kullanan hastaların dalak sertlikleri.....	75

KISALTMALAR

2D-SWE	2D shear wave elastografi
5-ASA	5-amino salisilat
6-MP	6-merkaptopürin
ADBG	Ayakta direkt batın grafisi
AKŞ	Açlık kan şekeri
ALT	Alanin aminotransferaz
ALP	Alkalen fosfataz
Anti-TNF	Anti tümör nekrozis faktör alfa
APRI	Aspartat aminotransferaz (AST)-platelet ratio index
ASCA	Anti-Saccharomyces cerevisia antikorları
AST	Aspartat aminotransferaz
AZT	Azatioprin
BT	Bilgisayarlı tomografi
CAP™	Controlled attenuation parameter
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CH	Crohn hastalığı
CRP	C-reaktif protein
CYC	Siklosporin
dB	Desibel
DM	Diabetes mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
EASL	Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği
ECCO	Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu
ERCP	Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
ESGAR	Avrupa Gastrointestinal ve Abdominal Radyoloji Derneği
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
FAST™	Fibroscan®-AST
FIB-4	Fibrozis-4
GGT	Gama glutamil transferaz
GİS	Gastrointestinal sistem
GWAS	Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları

HBV	Hepatit B virüsü
HCC	Hepatoselüler karsinom
HT	Hipertansiyon
INH	İzoniazid
IQR	Interquartile range
İBH	İnflamatuvar barsak hastalığı
İBS	İrritabl barsak sendromu
JAK	Janus kinaz
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KY	Kalp yetmezliği
kPa	Kilopaskal
LDH	Laktat dehidrogenaz
M	Medyan
MAFLD	Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı
MMF	Mikofenolat mofetil
MR	Manyetik rezonans
MRCP	Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi
MTX	Metotreksat
NAFLD	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH	Non-alkolik steatohepatit
NFS	NAFLD fibroz skoru
NRH	Nodüler rejeneratif hiperplazi
p-ANCA	Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor
PLT	Trombosit
pSWE	Point shear wave elastografi
SCCAI	Simple Chronic Colitis of Activity Index
USG	Ultrasonografi
ÜK	Ülseratif kolit
VKİ	Vücut kitle indeksi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada, inflamatuvar barsak hastalığında (İBH) FibroScan® (transient elastografi) ile hepatobiliyer tutulum bulgularını inceledik. İlaçların karaciğer fibrozu ve hepatosteatoz üzerindeki etkilerini incelerken özellikle azatioprinin (AZT) dalak sertliğine etkisini değerlendirdik.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza Mayıs-Eylül 2022 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran 298 İBH hastası ile 54 sağlıklı kontrol dahil edildi. FibroScan® cihazıyla grupların karaciğer sertliği, dalak sertliği ve CAP™ (controlled attenuation parameter) skorları ölçüldü. Hastaların ve hastalığın karakteristik özelliklerine ek olarak laboratuvar bulguları ve ilaç etkileri incelendi. Veriler sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı ve klinik bulgularla ilişkisi incelendi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları, yaş ve cinsiyet açısından benzerdi. Hasta grubunda; ortalama karaciğer sertliği ($5,2 \pm 3,1$ kPa ve $4,5 \pm 1,1$ kPa), ortalama dalak sertliği ($22,69 \pm 13,10$ kPa ve $17,96 \pm 7,44$ kPa) ve CAP™ skoru (hepatosteatoz) (233 ± 56 dB/m ve 224 ± 47 dB/m) anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,05$). CAP™ skoruyla erkek cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara kullanımı, penetran hastalık varlığı, GGT ve trigliserit düzeyi, karaciğer ve dalak sertliği arasında pozitif korelasyon bulundu ($p < 0,05$). Ekstraintestinal tutulumlu hastalarda karaciğer sertliği ($5,7 \pm 3,1$ kPa ve $5,0 \pm 3,1$ kPa) anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,05$). Belirgin fibroz (F2-3-4) olan hastalarda, olmayanlara göre (F0-1) anti-TNF kullanım sıklığı anlamlı olarak daha düşüktü ($44,4\%$ vs $69,5\%$; $p = 0,008$). Düzenli alkol kullanan hastalarda kullanmayanlara göre ($25,54 \pm 14,83$ kPa ve $21,05 \pm 11,24$ kPa) dalak sertliği anlamlı olarak yüksekti. $AZT \geq 100$ mg/gün kullanan hastalarda, $AZT < 100$ mg/gün kullananlara göre ($23,48 \pm 14,61$ kPa ve $19,99 \pm 11,84$ kPa) dalak sertliği anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,05$). AZT dozu ile dalak sertliği arasında pozitif korelasyon saptanırken (Spearman analizi; $r = 0.182$ and $p = 0.013$); kullanım süresi veya kümülatif doz ile anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Dalak sertliği > 21 kPa olan hastaların ($n = 134$) ortalama AZT dozu 104 mg/gün olarak saptandı. İBH hastalarında trombosit değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekken ($300 \pm 104 \times 10^3/\mu L$ ve $251 \pm 52 \times 10^3/\mu L$, $p = 0,001$), trombosit değeriyle dalak sertliği arasında korelasyon bulunmadı ($p > 0,05$). Hastaların 83% 'ü klinik remisyondaydı (Mayo skoru ≤ 2 /CDAI < 150). Hastalık aktivitesi ile dalak sertliği arasında korelasyon bulunmadı ($p > 0,05$). Bir hastada AZT ilişkili nonsirotik portal hipertansiyon saptandı.

Sonuç: Bu alışmada İBH hastalarında karaciğer yağlanması, karaciğer fibrozu ve dalak sertliği sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Özellikle dalak sertliği AZT dozuyla pozitif korelasyon göstermektedir. İBH hastalarında, yüksek doz AZT (≥ 100 mg/gün) kullanımında mutlaka dalak sertliği değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: dalak sertliği, fibroscan, hepatosteatoz, ibh, karaciğer fibrozu



ABSTRACT

Introduction and Objectives: In this study, we evaluated hepatobiliary involvement in inflammatory bowel disease (IBD) with FibroScan® (transient elastography) and examined drug effects on liver fibrosis and steatosis. We particularly focused on the effect of azathioprine (AZT) on spleen stiffness (SS).

Material and Methods: A total of 352 subjects were included in this study, including 298 IBD patients and 54 healthy controls. LSM (liver stiffness measurement), SS, and CAP™ (controlled attenuation parameter) scores were measured by FibroScan®. In addition to disease and patient characteristics; laboratory tests, and effect of the drugs were evaluated and compared within the groups.

Results: The patient and control groups were similar in terms of age and gender. Mean LSM (5.2 ± 3.1 kPa vs 4.5 ± 1.1 kPa), mean SS (22.69 ± 13.10 kPa vs 17.96 ± 7.44 kPa), CAP™ score (hepatosteatosis) (233 ± 56 dB/m vs 224 ± 47 dB/m) were significantly higher in the patients with IBD than in the control group ($p < 0.05$). A positive correlation was found between CAP™ score and male gender, hypertension, diabetes, BMI, smoking, penetrating disease, GGT, triglyceride, LSM, and SS ($p < 0.05$). LSM (5.7 ± 3.1 kPa vs 5.0 ± 3.1 kPa) was significantly higher in patients with extraintestinal involvement ($p < 0.05$). In patients with significant liver fibrosis (F2-3-4), the frequency of anti-TNF treatment was lower (44,4% vs 69,5%; $p = 0.008$). In patients who use alcohol regularly compared to nondrinkers (25.54 ± 14.83 kPa vs 21.05 ± 11.24 kPa) SS was significantly higher ($p < 0.05$). Additionally, in patients using $AZT \geq 100$ mg/day compared to those using $AZT < 100$ mg/day (23.48 ± 14.61 kPa vs 19.99 ± 11.84 kPa; $p < 0.05$) SS was significantly higher. AZT dose was positively correlated with SS (Spearman analysis; $r = 0.182$ and $p = 0.013$); however, no correlation was found with the duration or cumulative dose of AZT ($p > 0.05$). The mean dose of azathioprine in patients with $SS > 21$ kPa ($n = 134$) was 104 mg/day. The mean level of platelets was significantly higher in patients with IBD than in controls ($300 \pm 104 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs $251 \pm 52 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p = 0.001$); however, there was no correlation between SS and trombosit level ($p > 0.05$). 83% of patients were in clinical remission (Mayo score ≤ 2 /CDAI < 150). No positive correlation was found between disease activity and SS in IBD patients. AZT-associated non-cirrhotic portal hypertension was detected in only one patient.

Conclusion: In this study, fatty liver, liver fibrosis, and SS were found to be significantly higher in IBD patients than in healthy controls. Although there is no relationship with the duration of AZT therapy, AZT dose was positively correlated with SS. We recommend that spleen stiffness should be evaluated in patients who use high doses of AZT (≥ 100 mg/day).

Keywords: fibroscan, hepatosteatorosis, ibd, liver fibrosis, spleen stiffness



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (İBH), remisyon ve alevlenmelerle yaşam boyu devam eden, tüm gastrointestinal sistemi (GİS) etkileyebileceği gibi ekstraintestinal bulgulara da neden olabilen, kontrolsüz immun sistemin başat rolü oynadığı kronik sistemik inflamatuvar hastalıklardır (1-3). Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olarak temel iki gruba ayrılan hastalığın insidansı ve prevalansı tüm dünyada giderek artmaktadır (4). Yapılan son çalışmalarda insidansın batılı ülkelerde plato çizmeye başladığı veya azaldığı, gelişmekte olan ülkelerde ise artmaya devam ettiği gösterilmiştir (5).

İBH etyolojisi net olarak ortaya konulamamakla birlikte çevresel ve genetik faktörlerin rol oynadığı immun sistem regülasyonunun bozulduğu bir hastalık olduğu bilinmektedir (6). İBH şüphesinde anamnez, fizik muayene, laboratuvar, radyoloji ve endoskopi kullanılmaktadır. Hastalık tanısında klinik, endoskopik ve patolojik tanının varlığından bahsedilir.

Ekstraintestinal tutulumun çeşitli çalışmalarda hastaların %6 ile %47'si arasında olduğu bildirilmiştir (7-9). Hepatobiliyer tutulumun hastaların %5'inde saptandığı bildirilmiş olmasına rağmen karaciğer testlerinin tutulum varlığında normal olabilmesi bu oranın daha yüksek olduğunu düşündürmektedir (10, 11). Ayrıca hepatosteatoz prevalansının ve ileri evre karaciğer fibrozunun İBH hastalarında daha yüksek olduğu bulunmuştur (12). İBH hastalarında en sık kullanılan immünomodulator ilaçlardan olan azatioprin (AZT) ilişkili karaciğerde nodüler rejeneratif hiperplazi (NRH) ve bu zeminde gelişen non-sirotik portal hipertansiyon vakaları bildirilmiştir (13). Karaciğer, safra yolu ve dalak patolojileri; hastalığın ekstraintestinal tutulumu olabileceği gibi kullanılan ilaçların etkisine veya eşlik eden hastalıklara da bağlı olabilir (14, 15). Bu doğrudan veya dolaylı ilişkiler hastalık aktivasyonunun kontrolünü veya kullanılan ilaçların revizyonunu gerektirebilir.

Ultrason tabanlı bir yöntem olan transient elastografi, doku sertliğini değerlendirmek için kullanılır. Bu amaçla geliştirilen FibroScan® (Echosens, Paris, Fransa) cihazı 2003 yılından beri tıbbi uygulamalarda kullanılmaktadır (16, 17). Başlangıçta karaciğer sertliği ölçümüyle karaciğer fibrozunu öngörmede kullanılan cihaz; dalak sertliğini ve CAP™ skoru ile karaciğer yağlanmasını ölçmek için de zamanla geliştirilmiştir (18-21).

Çalışmamıza İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğinden takipli hastalar davet edildi. Mayıs-Eylül 2022 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran; klinik,

endoskopik ve patolojik olarak tanı konulmuş 298 İBH hastası ile bilinen kronik hastalığı ve İBH tanısı olmayan 54 sağlıklı kontrol dahil edildi. FibroScan® cihazıyla grupların karaciğer sertliği, dalak sertliği ve CAP™ skorları ölçüldü. Veriler sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı ve klinik bulgularla ilişkisi incelendi. Bu çalışmanın amacı; FibroScan® cihazı ile İBH hastalarında hepatobiliyer tutulum bulgularını araştırmak, hastalığın karakteristik özelliklerini ve kullanılan ilaçların etkilerini araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (İBH), remisyon ve alevlenme periyodlarıyla yaşam boyu devam eden, tüm gastrointestinal sistemi (GİS) etkileyebileceği gibi ekstraintestinal bulgulara da neden olabilen, kontrolsüz immun sistemin başat rolü oynadığı kronik sistemik inflamatuvar hastalıklardır (1-3).

Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olarak temel iki gruba ayrılan hastalığın iki grubun da özelliklerini gösteren ve indetermine kolit olarak adlandırılan bir grubu daha vardır. Özellikle patoloji preparatlarında CH ve ÜK özelliklerinin birlikte görülmesi üzerine tanımlanmış bu grubun İBH hastalarındaki oranının %5-%15 arasında olduğu bildirilmiştir (22, 23).

2.2. Epidemiyoloji

İBH başlangıç yaşı genellikle çalışma çağının başlangıcı olan 20li ve 30lu yaşlardır ve hastalık iş gücü kaybına neden olması sebebiyle de ön plana çıkmaktadır. İBH grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde; pik tanı yaşı CH için 20-30 yaşları arasına, ÜK için 30-40 yaşları arasına tekabül etmektedir. Kadın ve erkek arasındaki görülme oranı benzerdir (4, 24-27). İBH prevalans ve insidansı yaşanan bölgelere, çevresel faktörlere ve etnisiteye göre farklılıklar göstermektedir. Beyaz ırkta, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha sık görülmektedir. Batı dünyasındaki göçmenlerde de hastalığın insidansının arttığı bilinmekte ve bu durum çevresel etkenlerin önemine bağlanmaktadır (28, 29).

İBH insidansı ve prevalansı tüm dünyada giderek artmaktadır, bu duruma tanı yöntemlerinin yaygınlaşması ve beklenen yaşam süresinin uzaması da katkıda bulunmaktadır. Yapılan son çalışmalarda insidansın batılı ülkelerde plato çizmeye başladığı veya azaldığı gelişmekte olan ülkelerde ise artmaya devam ettiği gösterilmiştir, yine de Asya'da görülme sıklığı batılı ülkelere hala düşüktür. Buna karşın hastalığın seyri ve şiddetli hastalık oranı açısından doğu ile batı ülkeleri benzerdir (5, 25, 30, 31). İnsidans verilerini içeren çalışmalarda ÜK insidansının Kuzey Amerika ve Avrupa'da yılda 0,6-24,3/100.000, Asya'da yılda 0,1-6,3/100.000 olduğu; Crohn için de benzer oranlarda Kuzey Amerika için yılda 0,3-20,2/100.000, Asya'da yılda 0-5,0/100.000 olduğu bildirilmiştir (4, 5, 25, 30, 32).

Türkiye'de ise İBH sıklığı Kuzey ve Batı Avrupa ülkelerine göre daha düşük bulunmuşken hem CH hem ÜK hastalarında erkek oranının hafifçe yüksek olduğu bulunmuştur

(1.3:1.0). Bu çalışmada Türkiye’de CH insidansı yılda 2.2/100.000; ÜK insidansı yılda 4.4/100.000 olarak belirtilmiştir (33).

2.3. Etiyoloji ve Patogenez

İBH patofizyolojisi ile ilgili bilgilerimiz sınırlı olsa da özellikle son 10 yıl içerisinde hastalık patogenezini anlamamızda önemli mesafeler kat edilmiştir, bu duruma özellikle DNA (deoksiribonükleik asit) gen analizinde yaşanan gelişmelerin katkı sağladığı açıktır (34). Genetik olarak yatkın kişilerde intestinal floraya karşı tolerans kaybı ve immün yanıtın disregülasyonunun İBH patogenezinin ana hattını oluşturduğu artık bilinmektedir. Dolayısıyla hastalık oluşumunda hastanın genetiği, immün sistem bozukluğu, iç çevresel faktörler (barsak florası) ve dış çevresel faktörler ana belirleyicilerinin etkili olduğu söylenebilir (1, 28).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarından (GWAS) elde edilen verilere göre İBH ilişkili 200’ün üzerinde gen bölgesi tanımlanmıştır. Bu bölgelerden bazıları CH ile, bazıları ÜK ile, bazıları da her ikisi ile ilişkili bulunmuştur. Genlerden bazılarının hastalık riskinde artışa neden olduğu bazılarının ise hastalıktan koruyucu olduğu bildirilmiştir (35, 36).

Genetik faktörlerin etkisinin CH’de, ÜK’ye göre daha baskın olduğu düşünülmüştür. Bunda monozigot ikizlerde yapılan çalışmalar etkili olmuştur. CH’de, ÜK’ye göre (%30-35 ve %10-15) daha yüksek konkordans bulunmuştur ve bu nedenle aile öyküsü İBH gelişiminde çok güçlü bir prediktör olarak kabul edilir (37).

Sigara, diyet, ilaçlar, yaşanılan bölge, sosyal stres gibi bir çok dış çevresel element İBH için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (38). Sigara bu faktörler arasında en çok çalışılmış ve etkisi daha iyi anlaşılmış olandır. Sigara genel olarak CH riskini artırırken ÜK riskini azaltır; CH’de rekürrens riskini artırırken ÜK’de hastaneye yatış riskini azaltır (39-41). Antibiyotik kullanımının İBH riskini artırmada barsak florasının bozulması mekanizmasıyla bir risk faktörü olduğu düşünülür (42).

Barsak florası yaşamın ilk haftalarında oluşur ve her bir konak barsağında yaklaşık 160 çeşit bakteri yaşadığı bilinmektedir (43). Bu mikrobiyomun yalnızca %20-30’u kültür ile gösterilebilmiş olmasına karşın İBH ile ilişkisi çalışmalarda gösterilmiştir. Sağlıklı kontrollere göre İBH hastalarında flora çeşitliliğinin azaldığı bilinmektedir (44). Anne sütü gibi barsak mikrobiyomunu etkileyen faktörlerle de İBH arasında ilişki bulunması şaşırtıcı değildir (45).

İBH patogenezinde hem doğal hem adaptif immün yanıtın rol oynaması nedeniyle çalışmalar her iki alana da yönelmiştir. CH-Th1 hücreleri ve ÜK-Th2 hücreleri arasında bir

ilişki olduğu düşünülürken (46, 47) son dönemde yeni tanımlanan Th17 hücreleri ve IL-23/IL-17 yolları da araştırma konusu olmuştur (48). İntestinal inflamasyona neden olan Th17 ve intestinal inflamasyonu engelleyen Treg hücreleri arasındaki dengenin de İBH patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (49).

2.4. Patoloji

2.4.1. Crohn Hastalığı

CH ağızdan anüse GİS'in tüm bölgelerini tutabilir. ÜK'deki mutlak rektum tutulumuna karşın CH'de rektum genellikle tutulmaz. CH makroskopik olarak segmental tutulum gösterir, tutulum alanında atladığı bölgeler mevcuttur. ÜK'nin aksine CH transmural (tam kat) tutulum gösterir. CH'de aftöz veya küçük yüzeysel ülserasyonlar hafif hastalığı gösterirken aktif hastalıkta ülserasyonlar normal mukoza adalarını sınırlayacak şekilde uzunlamasına ve enine birleşim gösterirler. Bu görüntü CH için tipik olan Arnavut kaldırımı manzarasını oluşturur (2, 50-53).

Mikroskopik olarak CH'de erken evrede aftöz ülserasyonlar, fokal kript abseleri ve makrofajların kümelenmesi görülür; bu şekilde nonkazefiye granülom formasyonu oluşur. CH'de aynı zamanda submukozal veya subserozal lenfosit infiltrasyonu, özellikle ülserasyon alanlarının dışında gözlenir (2, 50-52).

2.4.2. Ülseratif Kolit

ÜK'de rektumdan başlayıp kolonun proksimaline doğru giden mukozal tutulum söz konusudur. Proksimale yayılım devamlıdır ve CH'de olduğu gibi arada normal barsak mukozası görülmez. Tüm kolon tutulumu varlığında terminal ileumun distaline de tutulum ilerleyebilir (backwash ileitis). ÜK'de makroskopik olarak atlamalı bölgeler görülse bile bu alanların biyopsi incelemelerinde patoloji olduğu anlaşılır. Bu nedenle endoskopi esnasında tutulum gözükmeyen bölgelerden de biyopsi alınması önemlidir. Hafif hastalıkta mukoza eritemli ve granüler gözükürken ciddi hastalıkta mukoza hemorajik, ödemli ve ülsere olarak görülür. Hastalık süresi uzadıkça oluşan inflamatuvar psödopolipler epitelyal rejenerasyon sonucu oluşur (3, 50-53).

Mikroskopik olarak hastalık mukoza ve yüzeysel submukozada sınırlıdır. ÜK'de kolonun bozulmuş kript yapısı ve bazı hastalarda saptanan bazal plazma/lenfosit hücre infiltrasyonu diğer kolit sebeplerinden ayırıcı yardımcı olabilir (3, 50-52).

2.5. Semptomlar

2.5.1. Crohn Hastalığı

CH'de semptomlar hastalığın tutulum bölgesine, şiddetine ve ekstraintestinal tutulum varlığına göre değişiklik gösterir. Ekstraintestinal tutulum %40'a varan oranlarda görülür ve ekstraintestinal tutulum hastalığın ilk prezentasyonu olabilir. Öne çıkan semptomlar arasında karın ağrısı, ishal, kilo kaybı, hematoşezi sayılabilir (2, 54-56). Distal kolon tutulumu veya darlık, abse, fistül gibi komplikasyonları olmayan hastaların GİS semptomu olmayabilir (57). Perianal tutulum hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülür; fistül, fissür, abse şeklinde prezente olabilir, perianal akıntı hastanın ilk semptomu olabilir (58). Üst GİS tutulumunun hastalarda %5 oranında görüldüğü düşünülmektedir; bu hastalarda ağız, özefagus, mide, duodenum tutulumu görülebilir ve bu hastalar göğüs ağrısı, disfaji semptomlarıyla başvurabilir (59). CH davranış paternine göre inflamatuvar, stenozan (obstrüktif), fistülizan (penetran) olarak 3 gruba ayrılır. Fistülizan tip hastalıkta semptomlar fistülün tipine göre değişir. Eksternal fistüller akıntı ile kendini gösterir. İnternal fistüller enteroenterik, enterovezikal, rektovajinal olabilir ve etkilediği bölgede abseye bağlı veya farklı semptomlara neden olabilir. Stenozan tip hastalıkta karın ağrısı, distansiyon, bulantı ve kusma gibi obstrüksiyon bulguları görülebilir (55, 60).

2.5.2. Ülseratif Kolit

ÜK'de semptomlar tutulum bölgesine ve hastalığın şiddetine göre farklılık gösterir. ÜK'de rektum tutulumu varlığı nedeniyle hematoşezi en belirgin semptom olarak karşımıza çıkar. Rektal kanama feçes ile birlikte olabileceği gibi mukus ile birlikte dışkılama olmadan da görülebilir. Bunun dışındaki semptomlar arasında dışkılama sıklığında artış, gece dışkılama ihtiyacı, karın ağrısı, tenezm, urgency (acil dışkılama) vardır (3, 61). Distal kolon tutulumu olan hastalarda paradoksik olarak kabızlık da görülebilir (62). ÜK'de ekstraintestinal tutulum CH'ye göre daha az sıklıkta görülür. ÜK hastalarının %7-17'sinde ekstraintestinal tutulum gözükürken bu tutulumlar bazen hastalık tanısından önce de ortaya çıkabilir (63).

2.6. Tanı ve Sınıflama

Klinik öyküsü İBH düşündüren hastalarda kapsamlı bir değerlendirmeye ihtiyaç vardır, zira hastalık tanısını koymada altın standart bir tanı yöntemi yoktur. Her ne kadar fizik muayene bulguları sınırlı, laboratuvar bulguları spesifik olmasa da hastalığın şiddetini, tutulum tipini anlamak ve ayırıcı tanıyı doğru yapmak için kapsamlı bir değerlendirme yapmaya ihtiyaç vardır. Anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri, radyoloji ve endoskopi ile İBH tanısına

giden yol çizilmiş olur. Anamnezin temel konu başlıklarını değerlendirirken şikayetlerin başlangıç zamanı, süresi, şiddeti, sıklığı gibi özelliklere dikkat edilmelidir. Ayırıcı tanıya giren infeksiyon veya ilaç kaynaklı enterit açısından hastalar sorgulanmalıdır (2, 3, 64).

İBH hastalarının sınıflandırılmasında çeşitli kriterler kullanılmıştır. 1991 yılında Roma’da anatomik tutulum, operasyon öyküsü ve hastalık davranışını temel alan bir sınıflama önerilmiş; ancak klinik pratiğe uygulanmasının çok uygun görülmemesinin ardından 1998 yılında Viyana’da oluşturulan sınıflandırma daha yaygın kabul görmüştür (65). Tanı yaşı, lokalizasyon ve hastalık davranışını temel alan bu sınıflandırma 2015 yılında revize edilerek Montreal sınıflandırması oluşturulmuş ve geniş çevrelerce kabul görmüştür (66, 67). CH Viyana ve Montreal sınıflaması Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Viyana ve Montreal Sınıflamasına göre CH tutulumu (65-67)

	Viyana	Montreal
Tanı yaşı	A1 40 yaş altı A2 40 yaş üstü	A1 16 yaş altı A2 17-40 yaş arası A3 40 yaş üstü
Tutulum Yeri	L1 ileal L2 kolonik L3 ileokolonik L4 üst GİS	L1 ileal L2 kolonik L3 ileokolonik L4 izole üst GİS*
Hastalık Davranışı	B1 non-obstrüktif, non-penetrant B2 obstrüktif (stenoza) B3 penetrant (fistülizan)	B1 non-obstrüktif, non-penetrant B2 obstrüktif (stenoza) B3 penetrant (fistülizan) p perianal hastalık**

*L1–L3’e üst GİS tutulumu varlığında L4 eklenebilir. ** Perianal hastalık varlığında B1-B3’e “p” eklenir.

ÜK Montreal sınıflamasına göre hastalık yayılım bölgesi Tablo 2’de, ciddiyet skoru Tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 2: Montreal sınıflamasına göre ÜK hastalık yayılım bölgesi (66, 67)

Yayılım	Anatomi
E1 Ülseratif proktit	İnflamasyon sadece rektumda
E2 Sol kolit	Tutulum splenik fleksura distalinde
E3 Ekstensif ÜK (pankolit)	Tutulum splenik fleksura proksimaline de yayılmış durumda

Tablo 3: Montreal sınıflamasına göre ÜK hastalık ciddiyeti (66, 67)

Ciddiyet	Açıklama
S0 Klinik remisyon	Asemptomatik
S1 Hafif	Günde 4 veya daha az dışkılama (kanlı veya kansız), sistemik hastalık bulguları yok, inflamasyon belirteçleri normal
S2 Orta	Günde 4 defadan daha fazla dışkılama, minimal sistemik toksisite belirtileri
S3 Ağır	Günde 6 defadan daha fazla kanlı dışkılama, Nabız ≥ 90 /dk, Ateş $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ Hemoglobin $<10,5$ g/dL, ESH ≥ 30 mm/saat

Hastalık sınıflamasının yanı sıra hastalık aktivasyonunu değerlendirmek de klinisyenler için önde gelen konulardan birisi olmuştur. Bu doğrultuda hem CH hem ÜK için birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir. Geçmişten günümüze bu skorlama sistemleri özellikle tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılmıştır.

CH için 1975 yılında geliştirilen CDAI (Crohn's Disease Activity Index-Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi), bu skorlamalardan yaygın kullanılanlardan birisidir (68). Bu skorlama öncelikle bir çalışma grubunda tedaviye yanıtı değerlendirmek için geliştirilmiş olmasına karşın günümüzde yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir (69). 1980 yılında geliştirilen ve CDAI'ye göre daha basitleştirilmiş bir skorlama sistemi olan Harvey-Bradshaw indeksi laboratuvar değerlerine ihtiyaç duymaz (70). Harvey-Bradshaw indeksinin CDAI ile korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (71). Tablo 4'te CDAI, Tablo 5'te Harvey-Bradshaw indeksi gösterilmiştir.

Tablo 4: CDAI skorlaması (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi) (68)

Kriter	Çarpan
Son bir hafta içerisindeki günlük yumuşak veya ishal şeklindeki dışkılama sayısı	X2
Son bir hafta içerisindeki karın ağrısı şiddeti (0-3 arası puan; 0: yok 3: şiddetli)	X5
Son bir hafta içerisindeki genel iyilik hali (0-4 arası puan; 0: iyi 4: çok kötü)	X7
*Komplikasyon varlığı (her bir komplikasyon için 1 puan)	X20
Son bir hafta içerisinde ishale yönelik antidiyareik ilaç kullanımı? (0: yok 1: var)	X30
Karında ele gelen kitle (0: yok 2: şüpheli 5: var)	X10
Hematokrit erkekte (47-hasta hematokriti), kadında (42-hasta hematokriti)	X6
Standart kilodan sapma yüzdesi	X1

*Artralji veya artrit; iritis veya üveit; eritema nodosum, pyoderma gangrenosum veya aftöz stomatit; anal fissür, fistül veya abse; makat dışı fistül; ateş

CDAI<150 ise remisyon

CDAI 150-450 arası ise orta şiddette hastalık

CDAI>450 ise ciddi hastalık

Tablo 5: Harvey-Bradshaw aktivite indeksi (70)

Semptom	Skor
Genel durum	Çok iyi 0
	Hafif rahatsız 1
	Kötü 2
	Çok kötü 3
	Berbat 4
Karın ağrısı	Yok 0
	Hafif 1
	Orta 2
	Ciddi 3
Günlük sıvı dışkılama sayısı	Her sıvı dışkılama için 1 puan
Karında kitle	Yok 0
	Şüpheli 1
	Belirgin 2
	Belirgin ve ağrılı 3
Komplikasyonlar (artralji, üveit, eritema nodosum, aftöz ülser, piyoderma gangrenosum, anal fissür, yeni fistül, abse)	Her bir komplikasyon için 1 puan

İlk üç madde sorgulanırken bir önceki gün değerlendirilir.

<5 remisyon, ≥5 aktif hastalık, ≥8 ciddi hastalık

ÜK için de çeşitli skorlamalar geliştirilmiştir. Bunlardan ilki olan ve 1955 yılında ÜK için geliştirilen Truelove-Witts skorlama sistemine göre ÜK; hafif, orta ve ağır hastalık olarak ayrılmıştır (72). Endoskopi bulguları ve klinik özelliklerin birleşiminden oluşan Mayo skoru 1987 yılında geliştirilmiştir (73). Mayo skoru İBH çalışmalarının çoğunda halen kullanılmaktadır. Tablo 6’da Mayo skorlama sistemi gösterilmiştir (73).

Tablo 6: Mayo skorlaması (73)

Değerlendirme	Skor
Dışkılama sıklığı	
Normal	0
Normalden 1-2 fazla	1
Normalden 3-4 fazla	2
Normalden ≥ 5 fazla	3
Rektal kanama	
Yok	0
Dışkılamanın yarısından azında çizgi şeklinde kan izi	1
Dışkılamanın çoğunda kan izi	2
Dışkı olmadan sadece kan gelmesi	3
Endoskopik bulgular	
Normal veya inaktif kolit	0
Hafif frajilite, eritem, vaskülaritede azalma	1
Frajilite, belirgin eritem, vaskülarite kaybı, erozyon	2
Ülserasyon ve spontan kanama	3
Klinisyenin genel değerlendirmesi	
Normal	0
Hafif derecede hastalık aktivitesi	1
Orta derecede hastalık aktivitesi	2
Ciddi hastalık aktivitesi	3

Daha yüksek skor daha ciddi hastalık manasına gelir. En yüksek skor 12’dir.

Sadece klinik sorgulamaya dayanan SCCAI (The Simplified Clinical Colitis Activity Index-Basit Klinik Kolit Aktivite İndeksi) skorlaması da günümüzde yaygın kullanılan skorlama sistemlerindendir. Tablo 7’de SCCAI gösterilmiştir (74).

Tablo 7: SCCAI (Basit Klinik Kolit Aktivite İndeksi) skorlaması (74)

Semptom	Skor
Defekasyon sıklığı (gündüz)	
1-3	0
4-6	1
7-9	2
>9	3
Defekasyon sıklığı (gece)	
0	0
1-3	1
4-6	2
Acil dışkılama ihtiyacı	
Yok	0
Sıkışma hissi	1
Acele gitme ihtiyacı	2
İnkontinans	3
Rektal kanama	
Yok	0
Bulaş şeklinde	1
Nadiren belirgin	2
Genellikle belirgin	3
Genel iyilik hali	
Çok iyi	0
Normalin biraz altında	1
Kötü	2
Çok kötü	3
Berbat	4
Ekstrakolonik belirtiler (üveit, eritema nodosum, piyoderma gangrenosum, artropati)	Her belirti için 1 puan

SCCAI≥5 aktif hastalık olarak kabul edilir

2.6.1. Fizik Muayene

İBH hastalarının fizik muayenesi sınırlı olmasına karşın ekstraintestinal tutulum bulgularının araştırılması ve perianal hastalık açısından anorektal bölgenin muayenesi önemlidir. Batın muayenesi hassas bölgeleri ve tutulum bölgesini saptamada yardımcı olabilir, obstrüksiyon durumlarında batında palpable kitle hissedilebilir. Hastalar oral aft, eritema nodosum, piyoderma gangrenosum ve eklem tutulumu açısından incelenmelidir. Kronik

inflamasyon göstergesi olarak parmaklarda çomaklaşma görülebilir. Hastaların genel iyilik hali değerlendirilmeli; ateş, taşikardi varlığına dikkat edilmelidir (50).

2.6.2. Laboratuvar Bulguları

İBH düşünülen hastaların tanı aşamasında hemogram, CRP (C-reaktif protein) gibi inflamatuvar belirteçler, elektrolitler, karaciğer enzimleri, mikrobiyolojik analiz için *C. difficile* dahil dışkı analizlerinin yapılması gereklidir (2, 3, 75, 76). Hemogramda inflamasyona sekonder trombositoz ve lökositoz; inflamasyona veya demir, B12, folat eksikliğine bağlı anemi görülebilir (77). Şiddetli inflamasyonu CRP kadar iyi yansıtmasa da hipoalbuminemi görülebilir (78). Aktif hastalığın belirteçleri arasında ESH (eritrosit sedimentasyon hızı) ve fekal kalprotektin de bulunur. Fekal kalprotektin, hastalık aktivasyonunun endoskopi bulguları ile paralellik gösterir, tanı aşamasında önemli olabileceği gibi relapsları göstermede ve hastalık yanıtında bir gösterge olabilir (79). Fekal kalprotektin, İBH'nin İBS'den (irritabl barsak sendromu) ayırımında da yardımcı olabilir (80). İBH ile fonksiyonel barsak hastalıklarını ayırt edebilecek net bir kalprotektin düzeyi eşik değeri olmamasına karşın yeni bir meta-analizde 150 µg/g eşik değerinin doğruluğunun yüksek olabileceği belirtilmiştir (81, 82). Fekal kalprotektin İBH ve diğer barsakta inflamasyona neden olan hastalıklar arasında ayırım yapmada spesifik değildir (83). Ayrıca fekal kalprotektin dahil inflamasyon belirteçleri hastalık şiddetiyle paralellik de gösterebileceği gibi İBH hastalarında normal bulunabilir (84).

İBH tanısını kesin olarak koyduracak serolojik marker arayışı sürmektedir. Buna karşın hastalık tanısını kesin koyduracak veya kesin olarak ekarte ettirebilecek bir belirteç henüz mevcut değildir. Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA) ve anti-Saccharomyces cerevisia antikorları (ASCA) hastalık tanısını destekleyebilecek en iyi serolojik belirteçler olmasına rağmen tanı koydurucu özellikleri yoktur; ÜK ve CH ayırımını yapmada da yetersizdirler (85). ASCA; CH'de %29-69, ÜK'de %0-29 oranında pozitif saptanırken p-ANCA'nın; ÜK'de %40-80, CH'de %12-20 oranında pozitif saptandığı bildirilmiştir (66, 86-90).

2.6.3. Radyoloji

Hastalığın tutulum bölgesini, fenotipini ve komplikasyonlarını belirlemede çeşitli radyolojik yöntemler faydalıdır. CH'de ince barsak tutulumu sıklıkla gözükmekte ve inflamasyonlu barsağın önemli bir bölümü endoskopun ulaşabileceği alanın dışında kalabilmektedir (91). Dolayısıyla striktür ve enterik fistül gibi CH komplikasyonlarını saptayabilmek için radyolojik yöntemlere ihtiyaç duyulabilir. Avrupa Crohn ve Kolit

Organizasyonu (ECCO) ile Avrupa Gastrointestinal ve Abdominal Radyoloji Derneği (ESGAR) ortak yayınladığı 2019 kılavuzunda da yeni tanı tüm CH hastalarında intestinal USG, MR (manyetik rezonans) enterografi veya kapsül endoskopi gibi yöntemlerle ince barsak değerlendirmesi yapılması önerilmiştir (64). CH’de önceleri baryumlu görüntüleme yöntemleri kullanılırken günümüzde daha duyarlı BT (bilgisayarlı tomografi) enterografi ve MR enterografi ön plana çıkmıştır (92). Batın içi abseleri saptamada BT enterografi, perianal hastalıkta MR enterografi tercih edilen modalite olabilir (93). Özellikle genç hastalarda BT’nin getirmiş olduğu radyasyon riskinden dolayı öncelikle MR enterografinin tercih edilmesi düşünülebilir (94). Crohn hastalarının %25’inde hastalık seyrinde perianal fistül ve abse gibi komplikasyonlar görülür (95). Bu komplikasyonların saptanması ve yönetiminde endoskopik USG (ultrasonografi) ve MR benzer doğrulukla tercih edilebilecek yöntemlerdir (96, 97). ÜK’de de baryumlu görüntülemeler artık popülaritesini kaybetmiştir. Öte yandan ayakta direkt batın grafisi (ADBG) özellikle akut ve acil komplikasyonların varlığını saptamada hızlı ve kolay ulaşılabilir bir yöntemdir. Toksik megakolonda transvers kolon çapının ölçülmesi, perforasyonda diyafragma altında serbest hava ve ileusta hava sıvı seviyelerinin saptanmasında ADBG yararlı olabilir (50, 98). Sakroiliit şüphesinde basit ve ulaşılabilir direkt grafi tercih edilebilir (54).

2.6.4. Endoskopi

İBH tanısında ve hastalık izleminde endoskopi günümüzde hala başlıca rolü oynamaktadır (64). Mukozanın direkt değerlendirilmesine ve histopatolojik incelemeye imkan tanınmasıyla endoskopi, İBH’nin temelinde konumlanmıştır (99). Hem ÜK hem CH tanısı için ileokolonoskopi yapılması ve inflame alanlardan en az 2 biyopsi alınması önerilmekle birlikte özellikle ÜK şüphesinde rektum dahil normal gözüken alanlardan da biyopsi alınması tanıya yardımcı olabilir (100-102). Kapsül endoskopi hastalık aktivitesini değerlendirmede kolonoskopiye alternatif olarak değerlendirilebilir ancak barsak hazırlığının kolonoskopi ile benzer olması ve biyopsiye olanak sağlamaması kullanım alanını sınırlamaktadır (103).

2.6.4.1 Crohn Hastalığı

Crohn hastalığından şüphelenildiğinde ileokolonoskopi yapılması ve biyopsiler alınması önerilen yaklaşım şeklidir. İBH hastalarının %80’inden fazlasında endoskopun ulaşabildiği bölgede mukozal tutulum mevcuttur (75). İleoçekal valv stenozu veya teknik sebepler nedeniyle ileum entübasyonu her zaman mümkün olmayabilir. Kolonoskopi esnasında çekuma ulaşılabilen hastalarda ileum entübasyonu başarı oranı %80-97 olarak bildirilmiştir (104). CH, ağızdan anüse GİS’in tüm bölgelerini tutabilir. Crohn hastaları üst GİS semptomları

açısından asemptomatik olsa dahi tutulum olabileceğinden üst GİS endoskopinin yapılması gerektiğini bildiren çalışmalar olsa da (105, 106); son ECCO-ESGAR kılavuzunda üst GİS endoskopi önerisi semptomatik hastalarla sınırlı tutulmuş, asemptomatik hastalara önerilmemiştir (64). CH'nin bir göstergesi olabilecek fokal gastriti saptamak için de üst GİS endoskopisi şüpheli hastalarda yararlı olabilir (107). ÜK'deki mutlak rektum tutulumuna karşın CH'de rektum genellikle tutulmaz. CH segmental tutulum gösterir, tutulum alanında atladığı bölgeler mevcuttur. CH'de aftöz veya küçük yüzeysel ülserasyonlar hafif hastalığı gösterirken aktif hastalıkta ülserasyonlar normal mukoza adalarını sınırlayacak şekilde uzunlamasına ve enine birleşim gösterirler. Bu görüntü CH için tipik olan Arnavut kaldırımı manzarasını oluşturur. Striktür ve fistüller endoskopide görülebilecek ülser dışı diğer bulgular arasındadır (2, 52, 53, 108).

2.6.4.2 Ülseratif Kolit

ÜK'de rektum ve sigmoid kolonun endoskopisi hastalık tanısı açısından anlamlı olabilir ama endoskopi esnasında terminal ileumun değerlendirilmesi de önerilir. Tanı esnasında hastalığın CH'den ayrımında ve hastalığın proksimalde uzandığı noktayı saptamada ileal değerlendirme önemlidir. Öte yandan aktif hastalık varlığında tüm kolonu kolonoskopi ile değerlendirmek riskli olabileceğinden rektosigmoidoskopi önerilir (76, 109). ÜK'de rektumdan başlayıp kolonun proksimaline doğru giden mukozal tutulum söz konusudur. Proksimale yayılım devamlıdır ve CH'de olduğu gibi arada normal barsak mukozası görülmez. Tüm kolon tutulumu varlığında (pankolit) terminal ileumun distaline de tutulum ilerleyebilir (backwash ileitis). ÜK'de makroskobik olarak atlamalı bölgeler görüle bile bu alanların biyopsi incelemelerinde patoloji olduğu anlaşılır. Bu nedenle endoskopi esnasında tutulum gözükmeyen bölgelerden de biyopsi alınması önemlidir. Hafif hastalıkta mukoza eritemli ve granüler gözüktürken ciddi hastalıkta mukoza hemorajik, ödemli ve ülser olarak görülür. Hastalık süresi uzadıkça oluşan inflamatuvar psödopolipler epitelyal rejenerasyon sonucu oluşur. Uzun süreli hastalıkta haustraların kaybı ve lümenin daralması da görülebilecek bulgular arasındadır (3, 52, 53, 110). ÜK'de endoskopik olarak hastalık şiddetini belirlemede farklı skorlama sistemleri kullanılmasına rağmen yaygın kabul göreni Mayo skorlamasıdır (73, 111)

2.6.5 Ayırıcı Tanı

İBH tanısında diğer hastalıklardan ayırt ettirebilecek birçok karakteristik özellik olmasına rağmen bu özelliklerin hiçbiri İBH tanısını tek başına koydurucu değildir. Dolayısıyla tanıda semptomlar, seroloji, görüntüleme, endoskopi ve histopatolojik özelliklerden bir bütün

olarak yararlanılır. İBH ile ayırıcı tanıya giren ve İBH taklitçisi olabilecek birçok hastalık ayırıcı tanıda yer alır; hastalar bu yüzden özellikle infeksiyon ve ilaç kaynaklı enterit açısından sorgulanmalı ve bu hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir (2, 3, 112). Tablo 8’de İBH ile ayırıcı tanıya girebilecek hastalıklar gösterilmiştir (51).

Tablo 8: İBH ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar (51)

İnfeksiyon kaynaklı etyolojiler

Bakteriyel	Mikobakteriyel	Viral
• Salmonella • Shigella • Escherichia coli • Campylobacter • Yersinia • Clostridium difficile • Gonorrhoeae • Chlamydia trachomatis	• Tuberculosis • Mycobacterium avium Paraziter • Amebiyazis • İsozpora • Trichuris trichiura • Strongyloides	• Sitomegalovirüs • Herpes simpleks • HIV (Human Immunodeficiency Virus) Fungal • Histoplazmozis • Kandidiyazis • Aspergilloz

İnfeksiyon kaynaklı olmayan etyolojiler

İnflamatuvar	Neoplastik	İlaç ve kimyasallar
• Apandisit • Divertikülit • Diversiyon koliti • Kollajenöz/lenfositik kolit • İskemik kolit • Radyasyon koliti/enteriti • Soliter rektal ülser • Eozinofilik gastroenterit • Nötropenik kolit • Behçet hastalığı • Graft versus host hastalığı	• Lenfoma • Metastatik karsinom • İleum karsinomu • Karsinoid sendrom • Familyal polipozis	• Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar • Fosfosoda • Katartik kolon • Altın • Oral kontraseptifler • Kokain • İpilimumab • Mikofenolat mofetil

İBH hastalarında ÜK ve CH ayırımını yapmak da tedavi yaklaşımını belirleyeceğinden önemlidir. Özellikle kolonik tutulumlu CH ile ÜK ayırımını yapmak zorlayıcı olabilir. Ayırıcı

tanya her iki hastalıkta farklı nitelikler sergileyebilecek klinik, endoskopik, histopatolojik ve radyolojik özellikler yardımcı olabilir. Yine de her zaman bu ayrımı yapmak mümkün olmayabilir. Özellikle histopatolojik incelemede her iki hastalığın da özelliklerinin bulunması ayırıcı tanıya gitmeyi zorlaştırır. Net olarak ayırım yapılamayan hasta grubu İBH hastalarının yaklaşık %5-15'lik kısmını oluşturur ve bu hasta grubu indeterminate kolit olarak adlandırılır (22, 23, 113). Tablo 9'da CH ve ÜK ayırımında yardımcı olabilecek özellikler gösterilmiştir.

Tablo 9: CH ve ÜK ayırıcı tanısında yardımcı olabilecek özellikler (50, 51)

	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı
Klinik ve Laboratuvar		
Dışkıda kan	Var	Bazen
Mukus	Var	Bazen
Sistemik semptom	Bazen	Sıklıkla
Ağrı	Bazen	Sıklıkla
Abdominal kitle	Nadiren	Var
Belirgin perianal hastalık	Yok	Sıklıkla
Fistül ve striktür	Yok	Var
İnce barsak obstrüksiyonu	Yok	Sıklıkla
Kolonik obstrüksiyon	Nadiren	Sıklıkla
Antibiyotik yanıtı	Yok	Var
Cerrahi sonrası rekürens	Yok	Var
Seroloji	p-ANCA	ASCA, anti-OmpC
Endoskopi ve Patoloji		
Rektal korunum	Nadiren	Sıklıkla
Devamlı tutulum	Var	Bazen
Kaldırım taşı görünümü	Yok	Var
Biyopside granülom	Yok	Bazen
İnflamasyon derinliği	Mukoza ve submukoza	Transmural
Radyoloji		
İnce barsak tutulumu	Yok (backwash ileitis hariç)	Var
Terminal ileum tutulumu	Yok	Var
Segmental kolit	Yok	Var
Asimetrik tutulum	Yok	Var
Striktür	Bazen	Sıklıkla

2.7. Ekstraintestinal Tutulumlar

İBH sistemik bir hastalık olarak kabul edilir. İBH temel olarak GİS'i etkilese de farklı mekanizmalarla diğer organ ve sistemleri de etkileyebilir (114). İBH hastalarının yaklaşık yarısı en az bir ekstraintestinal tutulumuna sahiptir. Ekstraintestinal tutulumlar hastalık seyri esnasında görülebileceği gibi hastalık tanısından önce de ortaya çıkabilir (115-117). CH'de ÜK'ye göre ekstraintestinal belirtiler daha sık görülür (118). Ekstraintestinal belirti ve bulguları, ekstraintestinal manifestasyon ve komplikasyon olarak ayırmak mümkündür. Ekstraintestinal komplikasyonlara hastalığın kendisi veya kullanılan ilaçlar neden olabilir. Bu komplikasyonlar arasında osteoporoz, osteomalazi, anemi, venöz tromboemboli, periferik nöropati, malabsorbsiyonla ilgili durumlar, nefrolityazis, kolelityazis, hepatosteatoz ve sekonder amiloidoz sayılabilir (63, 116, 119, 120).

İBH'de kas-iskelet sistemi tutulumu en sık ekstraintestinal tutulum olarak bildirilmiştir (121). Çoğu ekstraintestinal belirti hastalık aktivitesiyle paralellik gösterir. Bunlar arasında Ankilozan spondilit ve üveitin aktivite ile paralellik göstermediği düşünülürken PSK (primer sklerozan kolanjit) ve piyoderma gangrenosumun aktivite ile ilişkili olup olmadığı kesin değildir (116, 122). Tablo 10'da İBH hastalarında bildirilen ekstraintestinal manifestasyonlar gösterilmiştir (120, 123, 124).

Tablo 10: İBH hastalarında bildirilen ekstraintestinal manifestasyonlar (120, 123, 124)

Kas-iskelet sistemi	Endokrin ve metabolik
Periferik artrit	Büyüme gelime geriliği
Granülomatöz artrit ve sinovit	Tiroidit
Romatoid artrit	Osteoporoz, osteomalazi
Sakroiliit, Ankilozan spondilit	Bronkopulmoner
Çomak parmak	Bronşiektazi ile birlikte kronik bronşit
Osteoporoz, osteomalazi	Fibrozan alveolit
Rabdomiyoliz	Pulmoner vaskülit
Tekrarlayan polikondrit	İnserstisyel akciğer hastalığı
Cilt ve mukoza	Sarkoidoz
Oral ülser	Trakeal obstrüksiyon
Keilitis	Renal ve genitoüriner
Pyostomatitis vegetans	Nefrolityazis
Eritema nodosum	Retroperitoneal fibrozis
Piyoderma gangrenosum	Fistül
Sweet sendromu	Glomerülonefrit

Metastatik Crohn hastalığı	Renal amiloidoz
Psöriyazis	İlaç ilişkili nefrotoksisite
Epidermolizis bülloza	Nörolojik
Perianal cilt katlantıları	Periferik nöropati
Kutanöz vaskülit	Menenjit
Oküler	Vestibüler disfonksiyon
Konjonktivit	Psödotümör serebri
Üveit, iritis	Kardiyak
Sklerit, episeklerit	Plöroperikardit
Retrobulbar nörit	Kardiyomiyopati
Crohn keratopatisi	Endokardit
Hepato-pankreato-biliyer	Miyokardit
PSK (Primer sklerozan kolanjit)	Hematolojik ve Vasküler
Küçük kanal PSK	Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi
Kolanjiyokarsinom	İnflamasyon anemisi
Kolelitiyazis	Otoimmün hemolitik anemi
Otoimmün hepatit, granülomatöz hepatit	B12 eksikliği
Hepatik amiloidoz	Hipospelenizm
Karaciğer apsesi	Antikardiyolipin antikor pozitifliği
Primer biliyer kolanjit	Takayasu arteriti
Pankreatit, granülamatöz pankreatit	Granülamatöz polianjitis
Ampuller Crohn hastalığı	Venöz tromboemboli
Hepatosteatoz	Poliarteritis nodosa

2.7.1. Hepatobiliyer Tutulumlar

Hepatobiliyer tutulumun hastaların %5'inde saptandığı bildirilmiş olmasına rağmen karaciğer testlerinin tutulum varlığında normal olabilmesi bu oranın daha yüksek olduğunu düşündürmektedir (10, 11). Karaciğer, safra yolu ve dalak patolojileri; hastalığın ekstraintestinal tutulumu olabileceği gibi kullanılan ilaçların etkisine veya eşlik eden hastalıklara da bağlı olabilir (14, 15). Bu doğrudan veya dolaylı ilişkiler hastalık aktivitesinin kontrolünü veya kullanılan ilaçların revizyonunu gerektirebilir.

İBH hastalarında %30'a varan oranlarda karaciğer enzim bozukluğu saptandığı bildirilmiştir (11). İBH hastalarında karaciğer enzim yüksekliği saptandığında; PSK, ilaç ilişkili karaciğer hasarı ve İBH bağımsız karaciğer hastalıkları ön planda düşünülmesi gereken patolojilerdir (125). Bunlar dışındaki hepatobiliyer manifestasyonlar arasında; otoimmün hepatit/PSK overlap sendromu, IgG4 ilişkili kolanjiyopati, primer biliyer kolanjit, hepatik amiloidoz, granülomatöz hepatit, portal ven trombozu, karaciğer apsesi, hepatosteatoz,

kolelitiazis ve kolanjiyokarsinom sayılabilir (15, 124). İBH hastalarında önem arz eden durumlardan bir tanesi de immünsupresif tedavi süresince gerçekleşebilecek HBV (Hepatit B Virüsü) reaktivasyonudur (126).

2.7.1.1 Hepatosteatoz

Son dönemde NAFLD (non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı) terminolojisi yerine patogenezi daha iyi yansıttığı düşünülen MAFLD (metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı) ismi önerilmiş ve kabul görmeye başlamıştır (127). İBH ve MAFLD ilişkisi son dönemde popüler hale gelen konulardandır. İBH hastalarındaki tüm hepatobiliyer tutulumlar sıklık açısından değerlendirildiğinde hepatosteatoz birinci sırada gelmektedir (10). Hepatosteatoz prevalansı ÜK için %1,5-55; CH için %1,5-39,5 (genel ortalama prevalans %23) olarak bildirilmiştir (10). Yine farklı İBH popülasyonu ile yapılan çalışmalarda bildirilen %8 ile %88 arasında değişen oranlar mevcuttur (128, 129). 2022 yılında Rodriguez-Duque ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İBH hastalarında MAFLD prevalansının %42,00; genel popülasyondan oluşan kontrol grubunda %32,77 olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada aynı zamanda ileri evre karaciğer fibrozunun İBH hastalarında %9,50; genel popülasyon kontrol grubunda %2,31 olduğu bildirilmiştir (12). Heterojenite gösteren İBH ve MAFLD prevalans çalışmalarına rağmen İBH hastalarında farklı faktörlerin MAFLD prevalansına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Metabolik sendromun klasik faktörlerinin yanı sıra İBH hastalarında; intraabdominal abse, fistülizan hastalık, kolit ciddiye, malnutrisyon, protein kaybı ve tedavide kullanılan ilaçların MAFLD prevalansını artıran risk faktörleri olduğu söylenebilir (130, 131).

2.7.1.2 Primer Sklerozan Kolanjit

PSK, İBH'ye spesifik olan en sık karaciğer hastalığıdır ve sıklığının %4-5 arasında olduğu bildirilmiştir. Ters açıdan bakıldığında PSK'li hastaların %70-80'inde İBH hastalığı mevcuttur. ÜK hastalarında CH hastaları ile karşılaştırıldığında daha sık görülmektedir (132-134). PSK hastalarının çoğu tanı anında asemptomatiktir hastalık ilerleyene kadar bu asemptomatik dönem devam eder; semptomatik dönemde yorgunluk, karın ağrısı, sarılık görülebilir. Aynı zamanda semptomlar intermitan seyir gösterebilir ve semptomların İBH'ye bağlı olduğu düşünülebilir. Bu nedenle PSK için klinik şüphe önem arz etmektedir (117, 135). PSK tanısı için infeksiyon, iskemi, IgG4 ilişkili hastalık gibi sekonder sklerozan kolanjit sebepleri dışlanmalıdır (136). Bunun ardından tipik MRCP (Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi) bulguları varlığında PSK tanısı konulabilir (137); karaciğer biyopsisinin tanısal değeri sınırlıdır ancak MRCP bulgularının normal olduğu küçük kanal

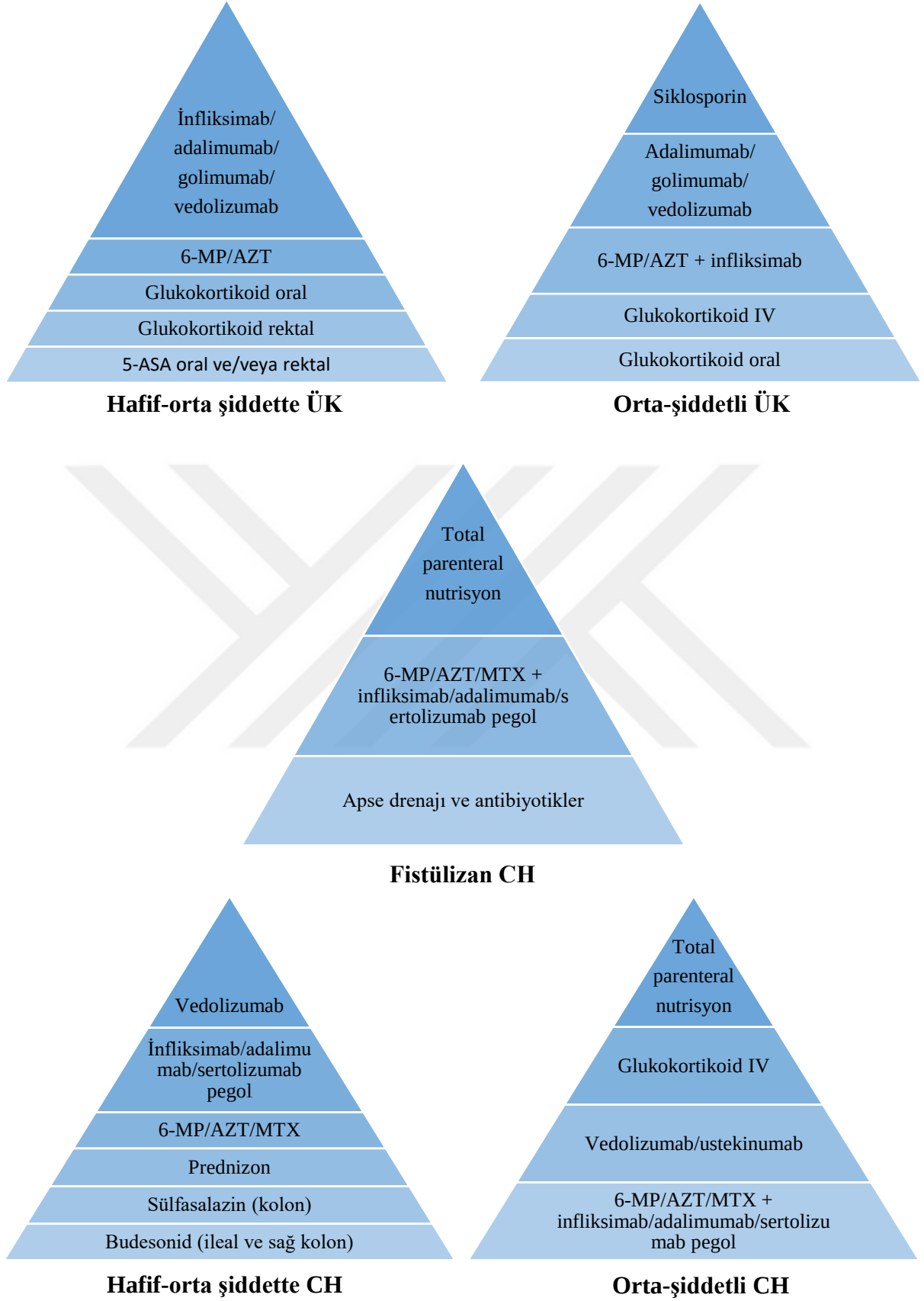
PSK'de faydalı olabilir (138). Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi'nin (ERCP) tanıya katkısı henüz net değildir, ECCO konsensusu da ERCP'nin girişimsel işlem yapılması planlanan hastalarda kullanılmasını önermektedir (117, 139). PSK'de progresif inflamasyon sonucu safra kanalları harap olmakta ve hastalar son dönem karaciğer hastalığına ilerlemektedir (140). Kolanjiyokarsinom riski de bu hastalarda artmıştır (141). Farklı bir bakış açısıyla PSK tanılı İBH hastalarında kolorektal karsinom sıklığı PSK tanısı olmayan İBH hastalarına göre artmıştır (142, 143).

2.8. Tedavi

İBH hastalığının kesin bir küratif tedavisi yoktur. İBH tedavisindeki amaç remisyonun indüksiyonu ve idamesidir. Mukozal iyileşmenin hastalık morbiditesini azaltacağı gösterilmiştir; tedavide makroskopik ve mikroskopik olarak mukozal iyileşmenin sağlanması hedeflenir (144). Böylece hastalık progresyonu ve komplikasyonların gelişimi önlenir, hayat kalitesi yükseltilir (113). Günümüzde tedavi amaçlarının arasına hastanın semptomlarının iyileştirilmesinin yanında biyokimyasal, endoskopik hatta histolojik remisyon eklenmiştir; zira bu tedavi sonlanım noktalarına ulaşmanın komplikasyon gelişiminin azaltılmasında da etkili olduğu bildirilmiştir (50, 145).

İBH tedavisinde her hasta için standart bir tedavi rejiminden ziyade hastanın ve hastalığın özelliklerine göre belirlenecek bir tedavi protokolü benimsenmelidir. Tedavi seçilirken hastalık şiddetinin belirlenmesi en önemli noktalardan birini teşkil eder. Medikal tedavilere gerektiği durumda cerrahi tedavi ve nutrisyonel destek tedavileri eşlik eder (146). İBH hastaları için önerilen standart bir diyet önerisi mevcut değildir ancak İBH hastalarında malnutrisyonun düzeltilmesi ve hastalığa bağlı B12, folat, demir ve magnezyum gibi nutrisyonel eksiklerin yerine konulması önem taşır (147).

ÜK ve CH her ne kadar farklı iki grup hastalık olarak tanımlansa da medikal tedavide kullanılan ilaçlar benzerdir. Medikal tedavi seçenekleri arasında 5-aminosalisilatlar (5-ASA), antibiyotikler, kortikosteroidler, immünomodülatörler ve biyolojik ajanlardır. İmmünomodülatör ilaçlar arasında AZT, 6-merkaptopürin (6-MP), metotreksat (MTX) ve siklosporin (CYC) sayılabilir. Biyolojik ajanlar arasında anti tümör nekrozis faktör alfa (Anti-TNF) olan infliksimab, adalimumab, golimumab, sertolizumab pegol, etanersept; lökosit adezyon inhibitörleri olan vedolizumab, natalizumab; ve anti-p40 (anti-IL-12/23) antikoru olan ustekinumab vardır (148, 149). ÜK ve CH medikal tedavi yaklaşımı özeti Şekil 1'de gösterilmiştir (51).



Şekil 1: ÜK ve CH medikal tedavi yaklaşımı (51)

2.8.1. 5-Aminosalisilatlar

5-aminosalisilik asit formülleri (5-ASA, mesalamin, mesalazin) ve 5-ASA'nın sülfapiridin eklenmiş formu olan sülfasalazin özellikle hafif-orta aktiflikte ÜK hastalarında remisyonun indüksiyonunda ve sürdürülmesinde uzun yıllardır kullanılmaktadır (150, 151). ÜK'de rektum ve sigmoid tutulumu olan hastalarda supozituar ve enema formları indüksiyon ve idamede kullanılmaktadır. CH'de ise yaygın olarak kullanılmasına karşın sınırlı fayda sağlar. ÜK'deki kullanımları kanıta dayalı olarak kılavuzlarda yer bulmuşken bu bileşiklerin CH'deki kullanımının faydası net olarak gösterilememiştir. CH hastalarında yapılan farklı çalışmalarda hem oral mesalamin hem de sülfasalazin mukozal iyileşmeyi sağlamada plaseboya üstün bulunmamıştır (152, 153). Bu bileşikler barsak lümenine topikal antiinflamatuvar etkinlikleri ile tesir ederler. Mesalamin türevlerinin sülfasalazine göre en önemli avantajı daha iyi tolere edilebilmesi ve ilaç toksisitesinin daha az olmasıdır, 5-ASA antiinflamatuvar etkinliğin büyük kısmını sağlarken sülfapiridin kısmı baş ağrısı, bulantı gibi yan etkilerin çoğundan sorumludur (154).

2.8.2. Glukokortikoidler

Steroidler hem oral hem IV formlarıyla orta-şiddetli CH ve orta-şiddetli ÜK hastalarında kullanılmaktadır (148, 149). Steroidlerin kullanımını sınırlayan en önemli majör faktör yan etkileridir (155). Kortikosteroidlerin idame tedavide kullanımlarının etkili ve gerekli olduğunu gösteren kanıt mevcut değildir ve kullanım süreleri İBH hastalarında sınırlandırılmalıdır (156). ÜK'de remisyonun indüksiyonu esnasında kullanım yeri olan steroidlerin CH'de ataklar esnasında kullanımı ve immünomodülatör/biyolojik ajanlar etkili olana kadar köprüleme tedavisi olarak kullanılmaları önerilir (75, 76).

Sistemik dolaşıma daha az katılan steroid formu olan budesonid, ileal bölgede salınır ve lokal etkisiyle ileoçekal tutulumlu hafif-orta aktiflikteki CH hastalarında indüksiyonda tercih edilir. Bu grup hastada CDAI skorunda düşüş sağladığı ve plaseboya göre remisyonu sağlamada etkili olduğu gösterilmiştir (157, 158).

2.8.3. İmmünomodülatörler

Biyolojik tedavi olmayan ve immün sistemi hedefleyen ilaçların olduğu bu grupta, AZT, 6-MP, MTX ve kalsinörin inhibitörleri (CYC, takrolimus) yer alır. Bu grup ilaçların günümüz tedavi yaklaşımındaki en önemli etkilerinden bir tanesi biyolojik tedavilere karşı gelişen immünojeniteyi baskılama etkileridir (159, 160). Pürin analogları (6-MP, AZT) ve MTX hem ÜK hem CH'de steroidden koruyucu ilaç olarak uzun dönem kullanılabilirler. Bu ilaçların

önemli bir dezavantajı etkilerinin geç başlaması ve terapötik etkinliklerine geç ulaşmalarıdır (8-12 hafta), bu nedenle indüksiyon tedavisi olarak tek başlarına kullanılmaları önerilmez (75, 76). MTX yan etkileri arasında bulantı, sitopeni, karaciğer enzim yüksekliği ve pulmoner fibroz sayılabilir (161). Pürin grubu ilaçların yan etkileri arasında; bulantı, hepatotoksisite, kemik iliği baskılanması, pankreatit, infeksiyon ve lenfoma riskinde artış vardır. Özellikle genç hastalarda EBV VCA IgG bakılmalı ve negatif saptanırsa kullanımından kaçınılmalıdır (75, 76, 162, 163). Pürin analoglarının önemli bir yan etkisi de non-sirotik portal hipertansiyon gelişimidir. Literatürde AZT ilişkili nodüler rejeneratif hiperplazi (NRH) ve bu zeminde gelişen non-sirotik portal hipertansiyon vakaları bildirilmiştir (13, 164, 165).

Siklosporin, takrolimus ve mikofenolat mofetilin aktif Crohn hastalığında etkili olduğu gösterilmediğinden önerilmez ancak ÜK'de infliksimab alternatifi olarak kullanılabilecek ilaçlardır (166, 167).

2.8.4. Antibiyotikler

İBH'deki normal intestinal floraya karşı oluşan anormal inflamatuvar yanıt hipotezi nedeniyle antibiyotikler tedavide ilgi çekici olmuş ve bu yüzden birçok çalışmaya konu olmuştur. Geçmişte İBH hastalarında özellikle CH'de tedavide kullanılan antibiyotiklerin güncel çalışmalarda plaseboya üstünlükleri net olarak gösterilememiştir. CH'de remisyon indüksiyonunda farklı çalışmalarda metronidazol plaseboya üstün bulunmamıştır (168, 169). Siprofloksasin remisyon indüksiyonunda meselamin ile benzer etkide bulunmuşken plasebo ile karşılaştırıldığında remisyon indüksiyonunda üstün bulunmamıştır (170). Bu ilaçların aktif luminal hastalıkta mukozada iyileşmeyi sağladığı da gösterilememiştir (171, 172). Dolayısıyla antibiyotiklerin güncel kılavuzlardaki kullanımları septik komplikasyonlarla sınırlı kalmıştır (75, 76, 148, 149).

2.8.5. TNF-alfa İnhibitörleri

TNF-alfa inflamasyonda önemli rol oynayan bir sitokindir ve ekspresyonu fazla olduğunda kronik inflamasyonda, otoimmün hastalıklara ve doku hasarına neden olur (173). Anti-TNF antikorları arasında infliksimab, adalimumab, golimumab, sertolizumab pegol ve etanersept vardır. Bu ajanlar hem serbest hem mebrana bağlı TNF-alfayı hedef alırlar ve TNF üreten hücrelerin apoptozuna neden olurlar. Konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen orta ve şiddetli CH ve ÜK'de kullanılan bu ajanların indüksiyon, remisyonun idamesi ve mukozal iyileşmede plaseboya üstünlükleri gösterilmiştir (174-176). CH'de infliksimab, adalimumab ve sertolizumab pegol tercih edilirken, ÜK'de infliksimab, adalimumab ve golimumab ön planda

tercih edilir (148, 149, 174, 177-179). İnfliksimab ile ÜK hastalarında hastaneye yatış ve kolektomi ihtiyacının azaldığı CH hastalarında fistül iyileşmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (180, 181).

Anti-TNF tedavisi İBH tedavisindeki en önemli yapı taşlarından olsa da ilaca primer yanıtı ve sekonder yanıt kaybı klinisyenleri zorlayan konulardır (182). Uzun süreli remisyonu sürdürürken karşılaşılabilecek böyle bir durumda ilaç infüzyonları arasındaki zamanı kısaltmak veya ilaç dozunu artırmak seçenekleri önerilebilir (183, 184). Serum ilaç düzeylerinin ve ilaca karşı gelişen antikorların ölçümü nedeni saptamada fayda sağlayabilir. İmmünomodülatör ilaçların kombine edilmesiyle gelişebilecek immünojenite baskılanabilir (185). Anti-TNF yan etkileri arasında, enfeksiyon riskinde artış, uygulama yeri reaksiyonları, alerji, ilaca bağlı lupus, tüberlülük, demiyelinizan hastalık ve lenfoma riskinde artış sayılabilir (186-188).

2.8.6. Vedolizumab ve Natalizumab

Natalizumab, anti- $\alpha 4$ integrin antikorudur; vedolizumab ise daha seçici olan $\alpha 4\beta 7$ integrin adezyon molekülünü hedef alan monoklonal antikorudur. Anti integrin molekülleri olarak bilinen bu ajanlar intestinal dokuya lökosit göçünü inhibe ederek etkilerini gösterirler. Natalizumab diğer tedavilere yanıtı orta-şiddetli CH’de tercih edilebilir ancak JC virusunun neden olduğu progresif multifokal lökoensefalopati riskinde artış oldukça korkulan bir tablodur (189, 190). Vedolizumab; konvansiyonel tedaviye dirençli veya intoleransı olan orta-şiddetli ÜK hastalarında remisyon indüksiyonunda ve diğer tedavilere dirençli CH’de yanıt indüksiyonu ve indüksiyon sağlanan hastalarda remisyon sürdürülmesi için kullanılabilir (148, 149, 189). Vedolizumabın tolere edilebilirliği ve uygun güvenlik profili gösterilmiştir (191). Bu durum intestinal seçiciliği ile açıklanabilir. Vedolizumabın plaseboya kıyasla fistül iyileşmesinde üstün olduğu çalışmalarda gösterilmiş olmasına rağmen bu veriler istatistik olarak anlamlı değildir ve fistülizan CH’de kullanımı için kanıt düzeyi yeterli değildir (192, 193).

2.8.7. Ustekinumab

Ustekinumab intestinal inflamasyonda önemi rolleri olan IL-12 ve IL-23’ü inhibe eden bir anti-p40 antikorudur. Orta-şiddetli CH ve ÜK’de etkili olduğu gösterilmiştir (194). CH hastalarından yapılan bir çalışmada konvansiyonel tedaviye veya anti-TNF’e yanıt vermeyen hastalarda remisyon indüksiyonunda etkili olduğu gösterilmiştir (195). Psöriyazis hastalarında uygun güvenlik profili ve malignite riskinde artışa neden olmadığı gösterilmiştir (196). Güncel kılavuzlarda; ÜK’de konvansiyonel tedaviye yanıtı orta-şiddetli hastalarda, CH’de

konvansiyonel tedaviye veya anti-TNF'e yanıt vermeyen hastalarda remisyonun indüksiyonunda ve idamesinde Vedolizumab ile eşit tavsiye düzeyinde önerilmiştir. Yeterli veri olmadığı için CH'de perianal fistülü olan hastalarda fistül iyileşmesinde henüz önerilmemektedir (75, 76, 148, 149).

2.8.8. Tofasitinib

Tofasitinib bir küçük molekül janus kinaz (JAK) inhibitörüdür. Özellikle JAK1 ve JAK3 inhibiyonu yapar. Tofasitinibin anti-TNF deneyimi olan ve olmayan ÜK hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir (197). Biyolojik ajanların aksine immünojenite endişesi olmayan bu ajanın uygun güvenlik profili gösterilmiştir. Özel bir yan etkisi Herpes zoster reaktivasyon riskinde artıştır (198).

2.9. Cerrahi Tedavi

İBH hastalarının yarısına yakınının hayatları boyunca en az bir kez cerrahi ihtiyacı olacağı bilinmesine rağmen operasyon kararını almak oldukça zor bir konudur (199). Bu nedenle cerrahi öncesinde multidisipliner yaklaşım sergilenerek hastanın yaşı, hastalığın ciddiyeti ve yaygınlığı, tedavi geçmişi gibi faktörler değerlendirilmelidir (50).

Crohn hastalığında cerrahi küratif bir yaklaşım değildir ve cerrahi sonrası hastaların yarısından fazlasında reoperasyon ihtiyacı doğar (200). Fistülizan ve stenoza fenotipli hastalığı olan hastalar cerrahi gerekliliği açısından risklidirler. CH'de en sık cerrahi rezeksiyon sebebi striktür sonucu gelişen ince barsak obstrüksiyonudur. İkinci en sık sebep, penetran hastalıkta gelişen internal fistül veya apselerdir (201, 202). ÜK'de kolektomi küratif bir tedavidir. En sık cerrahi gereken hasta grubunu medikal tedaviye yanıt vermeyen pankolitli hastalar oluşturur. ÜK'de kolektomi sıklığının çeşitli çalışmalarda %8,7-54 arasında olduğu bildirilmiştir (203). Şiddetli hastalık, ekstraintestinal tutulum, genç tanı yaşı ve sigara içmemenin daha yüksek kolektomi oranıyla ilişkili olduğu da gösterilmiştir (204-208). Cerrahi yöntemleri arasında total proktokolektomi ile birlikte uç ileostomi veya ileal poş-anal anastomoz vardır (204). Tablo 11'de CH ve ÜK'de cerrahi endikasyonları gösterilmiştir.

Tablo 11: CH ve ÜK’de cerrahi endikasyonları (209, 210)

Crohn Hastalığı	Ülseratif Kolit
Medikal tedavi başarısızlığı	Medikal tedavi başarısızlığı
Obstrüksiyon	Medikal tedaviye yanıtızsız fulminan kolit
Sepsis	Toksik megakolon
Fistül	Perforasyon
Abse	Hemoraji
İnflamatuvar kitle	Medikal tedavi yan etkilerine bağlı komplikasyonlar
Perforasyon	Displazi/kanser
Hemoraji	Büyüme gelişme geriliği
Displazi/kanser	
Büyüme gelişme geriliği	

2.10. Karaciğer Fibrozunu Değerlendirmede Kullanılan Non-invaziv Yöntemler

Karaciğer fibrozu çoğu kronik karaciğer hastalığında fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin bir parçasıdır. Karaciğer hastalığının gidişatını öngörmeye fibroz tayini önemli bir noktadır, zira karaciğer hastalığında siroz ve komplikasyonların gelişimi fibroz ile paralellik gösterir (211, 212). Dolayısıyla karaciğer fibrozunu tayin etmek ve bu konuda yöntemler geliştirmek klinisyenler için ilgi çekici konulardan olmuştur. Geliştirilen non-invaziv yöntemler her ne kadar karaciğer biyopsisi gerekliliğini azaltsa da bu ihtiyacı tamamen ortadan kaldırmamıştır (16, 213, 214).

Karaciğer biyopsisi günümüzde karaciğer fibrozunu değerlendirilmede referans standart yöntem olarak değerlendirilmekle birlikte örnek büyüklüğünün yeterli olması, deneyimli klinisyen ve patoloğ gereksinimi, hasta konforunun bozulması gibi bazı kısıtlamaları vardır. Ayrıca invaziv bir yöntem olan biyopsinin hayatı tehdit eden komplikasyonları olabilmektedir (215-217).

Karaciğer fibrozunu ve fibroz sebeplerinden steatozu tayin etmede ve derecelendirmede non-invaziv yöntemler olarak laboratuvar değerleri, karaciğer sertliğini ölçmeyi amaçlayan görüntüleme yöntemleri ve bu ikisinin kombinasyonları kullanılmaktadır (214, 218).

2.10.1. Serum Belirteçleri ve Fibroz Skorları

Karaciğerde fibrozu tahmin etmede kullanılan serum belirteçleri bir bütün olarak değerlendirildiğinde; uygulanabilirliklerinin uygun ve maliyetlerinin ucuz olması avantajları

olarak ön plana çıkar. Öte yandan bu belirteçlerin karaciğere özgü olmamaları, hemoliz ve inflamasyon gibi diğer birçok durumdan etkilenmeleri ve performanslarının transient elastografi kadar başarılı olmaması dezavantajları arasındadır (213). Basit laboratuvar değerlerine dayanan Fibrozis-4 (FIB-4), aspartat aminotransferaz (AST)-Platelet Ratio Index (APRI), NAFLD Fibroz Skoru (NFS) gibi skorlamalar geliştirilmiştir ancak bu skorlamaların en büyük kısıtlaması %30 civarında hastanın belirsiz sonuca sahip olmasıdır (219, 220). Fibrozu daha net yansıtabilecek serum belirteçleri ve bu belirteçleri kullanan skorlamalar da geliştirilmiştir ancak karşılaştırmalı verilerin yetersizliği ve maliyetleri nedeniyle erişilebilirlikleri kısıtlıdır (221, 222).

FIB-4 skoru AST, Alanin aminotransferaz (ALT), trombosit sayısı (PLT) ve yaş değişkenlerine dayanır ve fibrozu öngörmeyi amaçlayarak geliştirilmiştir. 1,45 altındaki skorların ileri evre fibroza karşılık gelme ihtimallerinin düşük olduğu ve tahmini fibroz derecesinin F0-1 olduğu; 3,25 üzerindeki değerlerin ileri evre fibroza karşılık gelme ihtimalinin yüksek olduğu ve tahmini fibroz derecesinin F3-4 olduğu bildirilmiştir (223). Şekil 2’de FIB-4 skoru formülü gösterilmiştir.

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{yaş} \times \text{AST (IU/L)}}{\text{trombosit sayısı (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (IU/L)}}}$$

Şekil 2: FIB-4 skoru formülü (223)

APRI skoru, AST ve trombosit değerlerinin kullanıldığı, fibroz ve sirozu öngörmeyi amaçlayan basit bir formüldür (224). Bu formüle göre 0,7 üzerindeki skorların belirgin fibrozu tahmin etmede %77 sensitivite ve %72 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (225). Şekil 3’te APRI skoru formülü gösterilmiştir.

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{AST (IU/L)}}{\text{AST normalin üst sınırı (IU/L)}}}{\text{trombosit sayısı (10}^9\text{/L)}}$$

Şekil 3: APRI skoru formülü (224)

FibroScan-AST (FAST™) skoru ise aşağıda anlatılacak olan FibroScan® cihazı kullanılarak elde edilen karaciğer sertlik ölçümünü, CAP™ skorunu ve serum AST düzeyini içerir. FAST™ skoru fibrotik non-alkolik steatohepatit (NASH) hastalarını öngörmeyi amaçlamıştır ve geliştirildikten sonra 7 uluslararası kohortta valide edilmiştir (226). Şekil 4'te FAST™ skoru formülü gösterilmiştir.

$$FAST = \frac{e^{-1,65+1,07 \times \ln(\text{karaciğer sertlik ölçümü}) + 2,66 \times 10^{-8} \times (CAP)^3 - 63,3 \times AST^{-1}}}{1 + e^{-1,65+1,07 \times \ln(\text{karaciğer sertlik ölçümü}) + 2,66 \times 10^{-8} \times (CAP)^3 - 63,3 \times AST^{-1}}}$$

Şekil 4: FAST™ skoru formülü (226)

2.10.2. FibroScan®

Dokuların sertliğini ölçmeye yarayan elastografi tekniği 1990 yılında geliştirilmiş ve radyolojinin çeşitli alanlarında kullanılmaya başlamıştır (227-229). Karaciğer sertliğini ölçmeyi ve bu yöntemle fibrozu tayin etmeye çalışan elastografi yöntemleri de uzun süredir kullanılmaktadır (230, 231).

Günümüzde dokuların ve organların sertliğini ölçmede kullanılan elastografi yöntemleri arasında transient elastografi (FibroScan®), Point shear wave elastografi (pSWE), 2D shear wave elastografi (2D-SWE) ve MR elastografi vardır. Bu teknikler arasında transient elastografi, yüksek doğrulukla, en çok kullanılan ve valide edilen teknik haline gelmiştir (213, 232). Piyasada bu tekniği kullanan cihaz olan FibroScan® (Echosens, Paris, France) 2003 yılında geliştirilmiş ve günlük pratikte transient elastografi ile eş anlamda kullanılır hale gelmiştir (233). Aynı zamanda FibroScan® shear dalga yöntemini kullanan ilk ticari yöntemdir (16). Transient elastografi tekniğini kullanan FibroTouch (Wuxi Hisky Med, China) isimli yeni bir cihaz yakın tarihte kullanıma sunulmuştur. Bu cihazın FibroScan® ile benzer performansla sahip olduğu bildirilmişse de kullanımı henüz yaygınlaşmamıştır (234).

2.10.3. Karaciğer Sertliği Ölçümü

FibroScan® karaciğer parankimine doğru yayılan düşük frekanslı shear dalgalarının hızını ölçer ve bu hız elastisite modülü olarak adlandırılan karaciğer sertliği ile doğrudan ilişkilidir. Karaciğer sertliği arttıkça shear dalga karaciğere daha hızlı yayılır. Bu hız USG probu

tarafından algılanır ve elastisiteyi gösterir. Elastisite kilopaskal (kPa) olarak ifade edilir ve karaciğer fibrozunu yansıtır (213, 235).

Karaciğer sertliğini yansıtan ölçüm sonuçları 2,5 kPa ile 75 kPa arasındadır. Ölçüm esnasında ≥ 10 geçerli ölçüm yapılmışsa ve ölçümlerin çeyrekler arası aralık değeri olan interquartile range (IQR) 'ın medyan değerine (M) oranı %30'dan daha düşük ise test güvenilir kabul edilir (18). Başarısız ölçümler cihaz tarafından sonuç olarak bildirilmez, geçersiz ölçüm olarak gösterilir. Postprandiyal ölçüm sonucu etkileyebileceği için en az 2 saatlik açlık tavsiye edilir (236). Akut hepatit, kolestaz, konjesyon, fokal karaciğer lezyonları, portal ven trombozu ve obezite ölçüm kalitesini bozabilir (218, 237). Yeni geliştirilen XL probu ile obez hastalarda da standart M probu ile benzer doğrulukta ölçüm yapılabileceği gösterilmiştir (238). Yine de özellikle obez hastalarda olmak üzere bazı hastalarda FibroScan® ölçümü sonucu elde edilemez. Batında asit varlığının veya hastanın interkostal aralığının dar olmasının da ölçüm yapılamamasına neden olabileceği bildirilmiştir (16).

Fibroz derecesine karşılık gelen eşik değerler belirlenirken farklı etiyolojiler için yapılan çalışmalarda farklı değerler bulunmuştur. Bunun sebebi çalışılan hasta grubundaki sirozlu hasta sayısının ve fibroz derecelerinin diğer çalışmalardaki gruplara göre farklılık göstermesi olabilir. Tablo 12'de Castera ve arkadaşları tarafından bildirilen ve HCV hasta kohortundan elde edilen eşik değerler ve karşılık geldiği fibroz dereceleri gösterilmiştir (239). Bu çalışma cihazın piyasaya çıktığı ilk yıllarda yapılmış ve 183 hasta içermesine rağmen belirlenen eşik değerleri birçok çalışmada kullanılmaya devam etmektedir.

Tablo 12: FibroScan® fibroz eşik değerleri ve dereceleri, Castera ve arkadaşları (239)

FibroScan® Eşik Değeri	Fibroz Derecesi
<7,1 kPa	F0-1 (yok-minimal fibroz)
7,1-9,4 kPa	F2 (hafif düzey fibroz)
9,5-12,4 kPa	F3 (ileri düzey fibroz)
$\geq 12,5$ kPa	F4 (siroz)

Castera ve arkadaşlarının çalışmasından sonra birçok farklı kohortta eşik değerleri belirlenmeye çalışılmıştır. Bunlardan en dikkat çeken Tschatz ve arkadaşları tarafından yapılan biyopsinin referans standart olarak kabul edildiği 40 farklı çalışmadan oluşan bir meta-

analizdir. 7723 kişinin değerlendirildiği çalışma etiyoloji spesifik değildir ve bu açıdan tüm etiyolojiler için referans değer olarak kullanılabileceği düşünülebilir. Bu çalışmada belirlenen eşik değerler günümüzde yaygın olarak kullanılmakta ve cihaz üreticisinin dökümanlarında referans olarak gösterilmektedir. Biyopsi temelli bu meta-analizde belirlenen medyan eşik değerleri METAVIR histolojik aktivite indeksi ile karşılaştırılmıştır; F1, F2, F3, F4 skorları için FibroScan® eşik değer karşılıkları ve bu eşik değerlerin havuzlanmış sensitivite ve spesifite değerleri belirlenmiştir (240). Tablo 13'te bu meta-analize göre FibroScan® fibroz eşik değerleri, fibroz dereceleri, bu eşik değerlerin spesifite ve sensitiveleri gösterilmiştir.

Tablo 13: FibroScan® fibroz eşik değerleri ve dereceleri, Tsochatzis ve arkadaşları (240)

FibroScan® Eşik Değeri	METAVIR Fibroz Derecesi	Sensitivite	Spesifite
6,5-7,2 kPa	F1 (minimal fibroz)	0,78	0,83
7,2-9,6 kPa	F2 (hafif düzey fibroz)	0,79	0,78
9,6-14,5 kPa	F3 (ileri düzey fibroz)	0,82	0,86
≥14,5 kPa	F4 (siroz)	0,83	0,89

2.10.4. FibroScan® ile CAP™ Skoru Ölçümü

Günlük pratikte NAFLD tanısında laboratuvar değerleri, görüntüleme yöntemleri ve karaciğer biyopsisinden faydalanılır ve hepatositlerde %5'in üzerinde makroveziküler steatoz varlığı ile tanımlanır. Tanıda alkol, virüsler, ilaçlar gibi karaciğerde yağlanma yapan sebepler dışlanmalıdır (241).

NAFLD değerlendirmesinde çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılabilmekle birlikte bu yöntemlerin bazı kısıtlamaları vardır. Konvansiyonel USG'de karaciğer yağlanması karaciğerin hiperekoik görünmesi ile anlaşılabilir, ancak operatör bağımlı bir yağlanma tanımlanması ve özellikle yağlanmanın az olduğu hastalarda USG'nin sensitivitesinin düşük olması güvenilirliğini etkiler (242). Aynı zamanda USG'de fibroz varlığı yalancı olarak hepatostatozu düşündürebilir. BT ile hepatostatoz varlığı düşük karaciğer dansitesi ile saptanabilir olsa da radyasyon maruziyeti ve demir birikiminin görüntüyü etkilemesi kullanımını kısıtlar. Maliyet etkin olmayan bir yöntem olan MR'nin hepatostatoz değerlendirmesinde kullanımı veri yetersizliği ve standardizasyon eksikliği nedeniyle yaygın değildir (243). Karaciğer biyopsisinde hepatostatoz tanısını koymak her ne kadar altın standart

olarak değerlendirilse de başka bir karaciğer hastalığı olmayan bir hastaya konforunu bozacak karaciğer biyopsisi yapmak ve hatta takipte yağlanmanın gerilediğini kontrol etmek için tekrar biyopsi planlamak pratik ve akılcı bir yaklaşım değildir.

Ultrason dalgaları dokuda ilerlerken amplitüdü ve yoğunluğu azalır. Bu durum atenüasyon olarak tanımlanır. Atenüasyon dokuların özelliklerini yansıttığı için patolojik özellikteki dokuları tanımlamaya yardımcı olur ve USG’de kullanımının araştırılması her zaman ilgi çekici olmuştur. Yağ dokusu atenüasyon oluşturan bir ortamdır, bu yüzden karaciğer yağlanmasında atenüasyon kullanımı uzun süredir araştırmaların kaynağı olmuştur ve birçok çalışmada ultrason atenüasyonun steatozu saptayabileceği gösterilmiştir (244, 245). Atenüasyonun karaciğer yağlanmasını saptamada operatör için kantitatif bir yöntem sunması beklenmiştir ancak böyle standart bir yöntem klasik USG cihazlarında henüz mevcut değildir. Tekrarlanabilirliğe engel olan bu durumun sebepleri arasında teknik kısıtlamalar, operatör tarafından yapılan kalibrasyonun ve seçilen ölçüm bölgesinin subjektif olması sayılabilir.

Karaciğer sertliği ölçümü için 2003 yılında beri kullanılan FibroScan® cihazına 2012 yılında atenüasyon ölçümünde standardizasyon sağlayabilecek tescilli yeni bir algoritma eklenmiş ve CAP™ olarak adlandırılmıştır. Türkçe olarak kontrollü atenüasyon parametresi şeklinde ifade edilebilecek Controlled attenuation parameter, FibroScan® cihazının mevcut USG problemlerine eklenmiş ve karaciğer sertliği ölçümü esnasında kullanılan aynı verileri ve aynı bölgeyi baz alarak ifade edilmektedir. CAP™ skorunun atenüasyon ölçümünde standardizasyonu sağlamasının yanı sıra diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha hassastır ve düşük yağlanmada ($\leq 10\%$) hepatosteatozu saptayabilir (19). Cihaz başlangıçta M probu ile CAP™ ölçümü yapabilirken günümüzde XL probuna da bu özellik eklenmiş ve başarısız ölçüm sayısı azalmıştır (246).

CAP™ skorunun eşik değerlerinin belirlenmesi için Karlas ve arkadaşları tarafından yapılan ve histoloji referans alınan bir meta-analize toplam 19 çalışmadan 2735 hasta dahil edilmiş ve CAP™ skorları eşik değerleri S1, S2, S3 için sırasıyla 248 dB/m, 268 dB/m, 280 dB/m olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada histolojide yağlanmadan etkilenen hepatositler değerlendirilmiş; S1 ($\geq 5-10\%$), S2 ($\geq 33\%$) ve S3 ($\geq 66\%$) için CAP™ skorunun steatozu saptamada ROC analizine göre eğri altında kalan alan sırasıyla 0,82, 0,86, 0,88 bulunmuştur. Havuzlanmış sensitive değerleri sırasıyla %69, %77 ve %88 olarak, havuzlanmış spesifite değerleri sırasıyla %82, %81, %78 olarak bildirilmiştir (247). Tablo 14’te CAP™ skorunun eşik değerleri özetlenmiştir.

Tablo 14: CAP™ steatoz eşik değerleri ve derecesi, sensitivite ve spesifite değerleri (247)

CAP™ Eşik Değeri	Steatoz Derecesi	Sensitivite	Spesifite
248-268 dB/m	S1	0,69	0,82
268-280 dB/m	S2	0,77	0,82
≥280 dB/m	S3	0,88	0,78

2.11. FibroScan® ile Dalak Sertliği Ölçümü

Kronik karaciğer hastalığında fibrozu belirlemede FibroScan® cihazının kullanımı günümüzde yaygınlaşmıştır. Karaciğer sertliği ile portal hipertansiyon arasında bir ilişki olduğu da aşikardır. Portal hipertansiyon tanısında altın standart hepatik venöz basınç gradyenti ölçümüdür ancak invaziv bir yöntemdir; portal hipertansiyonu predikte edebilecek dalak sertliğinin ölçümü ise henüz çok yeni bir teknik olarak tanıtılmıştır (21).

Portal hipertansiyonun kronikleşmesi sonucu dalakta büyümenin yanı sıra konjesyon, hiperplazi, anjiyogenez, fibrogenez geliştiği bilinmektedir (248). FibroScan® cihazının kullanımı yaygınlaşırken karaciğer sertliği ölçümüne dalak sertliği ölçümünün de eklenmesinin portal hipertansiyonu ve komplikasyonlarını belirlemede yarar sağlayacağı düşünülmüştür. Gerçekten de FibroScan® cihazının karaciğer sertlik ölçümü için geliştirilen probu kullanılarak yapılan bir çalışmada dalak sertliği ölçümünün portal hipertansiyon ve özefageal varis varlığını tahmin etmede non-invaziv bir teknik olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (249). Aynı zamanda dalak sertliğini ölçmede tıpkı karaciğer sertliği ölçümünde olduğu gibi pSWE, 2D-SWE ve MR elastografi yöntemleriyle de çalışmalar yapılmış ve bu yöntemlerle portal hipertansiyonun tahmin edilebileceği bildirilmiştir (250-252).

Dalak yapısının karaciğere göre daha sert olması ve FibroScan® cihazında karaciğer için geliştirilmiş algoritmanın aynı şekilde dalakta da kullanılması soru işaretlerini beraberinde getirmiştir. FibroScan® cihazına bu durum göz önünde bulundurularak dalak sertliği ölçümü yapan dalak spesifik bir modül eklenmiştir (21). Bu modül karaciğer sertliği ölçümünde kullanılan 50 Hz frekansı yerine 100 Hz kullanmaktadır ve bu yöntemin daha doğrulukla ölçüm yapmayı sağladığı gösterilmiştir (253). Çok yeni bir çalışmada dalak sertliği ölçümünün tekrarlanabilirliği de gösterilmiştir (254). Bu tekniğin açıklanmasının hemen ardından yapılan bir çalışmada dalak sertliği ölçümünün HBV'ye bağlı siroz hastalarında özefagus varisi

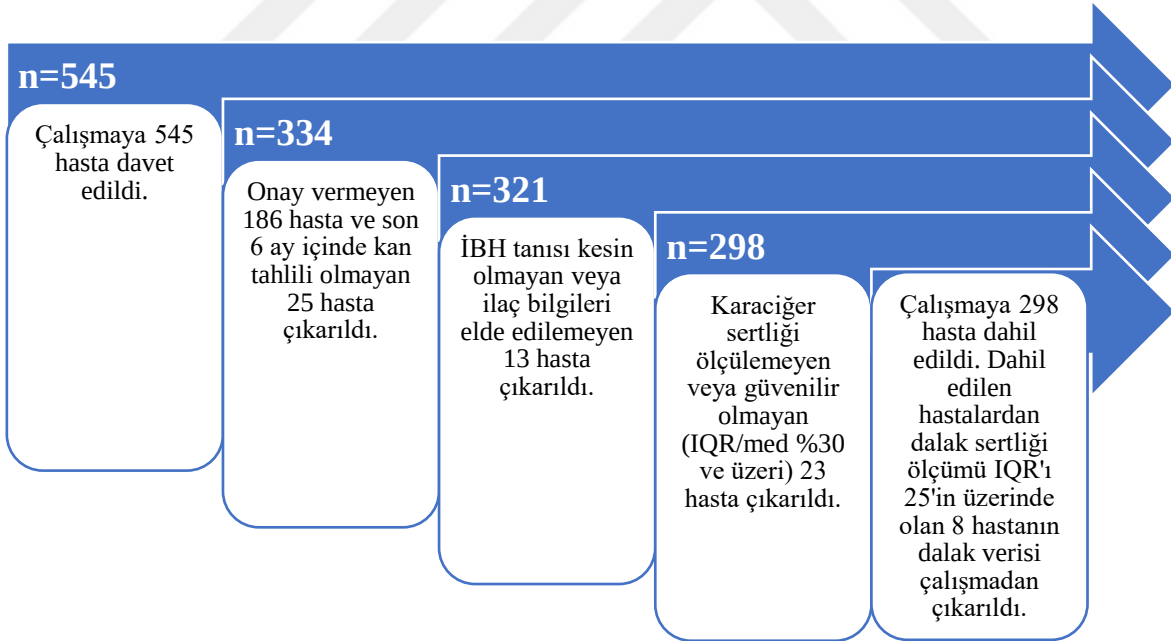
varlığını ekarte etmede kullanılabileceği bildirilmiş (255), başka bir çalışmada ise hepatoselüler karsinom (HCC) rezeksiyonu yapılan hastalarda dalak sertliği ölçümünün rekürensi predikte edebileceği gösterilmiştir (256). FibroScan® cihazı ile dalak sertliği ölçümünde şu an için yalnızca M probu kullanılabilir durumdadır ve cihaz sadece başarılı ölçümlerde test sonucunu vermektedir. Dalak sertliği ölçümü obez hastalarda daha düşük oranda ölçülebilir olsa da bu hastalarda da ölçümün tekrarlanabilir olduğu gösterilmiştir (254). Yine de XL probunun kullanılabilir hale gelmesi durumunda ölçüm yapılamayan hastaların bir kısmında da başarılı ölçüm yapılabilir.

Dalak sertliği ölçümünde yaşanan gelişmelere paralel olarak Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) 2021 yılında dalak sertliği ölçümünün (FibroScan® veya diğer elastografi yöntemleriyle) özefageal yüksek riskli varis varlığını tahmin etmede ek bir araç olarak kullanılabileceğini belirtmiştir (214), Baveno VII portal hipertansiyon konsensusunda da dalak sertliği ölçümünde 50 kPa ve 21 kPa değerlerinin sırasıyla belirgin portal hipertansiyonu göstermede ve dışlamada eşik değer olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (257). FibroScan® ve diğer elastografi yöntemleri kullanıldığında dalak sertliğinin eşik değerlerinin belirlenmesi konusunda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Dalak sertliği ölçümünün portal hipertansiyon dışında dalağı etkileyebilecek diğer patolojilerde de kullanımının araştırılması devam etmektedir (258).

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. Hasta Seçimi ve Yöntem

Çalışmamıza İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniği takibinde olan hastalar davet edildi. Mayıs-Eylül 2022 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran; klinik, endoskopik ve patolojik olarak tanı konulmuş 18 yaş ve üzeri 545 İBH hastası davet edildi. Kriterleri karşılayan 298 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya ayrıca bilinen kronik hastalığı ve İBH tanısı olmayan 18 yaş ve üzeri 54 sağlıklı gönüllü içeren kontrol grubu dahil edildi. Kontrol grubuna alınan 54 gönüllü, hastanede çalışan sağlık çalışanları arasından seçildi. Son 6 ay içerisinde karaciğer enzimleri ve trombosit değeri olan gönüllüler çalışmaya kabul edildi. Hem hasta grubunun hem gönüllü kontrol grubunun bilgilendirilmiş onamları alındı. Bilgilendirilmiş olur formu ektedir. Çalışmaya alınan hastaların akış şeması şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5: Çalışmaya alınan hastaların akış şeması

Hastaların ve kontrol grubunun karaciğer sertliği, CAP™ skoru ve dalak sertliği ölçümleri yapılırken FibroScan® Expert 630 cihazının (Echosens, Paris, Fransa) CAP™ skoru

ve dalak sertliği ölçümü modülleri eklenmiş versiyonu kullanıldı. Ölçümler yapılırken cihazın otomatik olarak gösterdiği önerilere göre M ve XL probları kullanıldı. Yapılan ölçümlerde tüm grupların karaciğer medyan kPa, karaciğer IQR, karaciğer IQR/med, KC medyan SWS, CAP™, CAP™ SD, kullanılan prob, dalak medyan kPa, dalak IQR, dalak medyan SWS değerleri not edildi. Karaciğer sertliği ölçülemeyen veya güvenilir olmayan ($IQR/med \geq \%30$) hastalar çalışma dışı bırakıldı. Karaciğer sertlik ölçümünde fibroz evresi sınıflandırılırken Tsochatzis ve arkadaşlarının çalışmasında belirtilen eşik değerler kullanılırken (240), CAP™ skoru sınıflandırılırken Karlas ve arkadaşlarının çalışmasında belirtilen eşik değerler kullanıldı (247).

Tüm çalışma gruplarında FibroScan® cihazının verilerine ek olarak; test günü boy (m), ağırlık (kg), bel çevresi (cm) ölçümleri yapıldı. Grupların VKİ (kg/m^2), yaş ve cinsiyetleri kaydedildi. Tüm grupların 6 ay içerisindeki AST, ALT, ALP, GGT, PLT değerleri not edildi. Ayrıca tüm grupların FIB-4, APRI ve FAST skorları hesaplandı.

Hasta grubunda bunlara ek olarak hastanın kendisinden ve dosyasından öğrenilen bilgilere göre; tanı yaşı, hastalık yaşı (ay), kliniğimize başvuru yılı, takip süresi (ay), ailede İBH öyküsü, yaşadığı şehir, sigara kullanıp kullanmadığı ve paket-yıl bilgisi, alkol kullanıp kullanmadığı ve gr/hafta kullanım bilgisi, hipertansiyon (HT), diyabet (DM), konjestif kalp yetmezliği (KY), kronik böbrek yetmezliği (KBY), hastalık grubu (CH-ÜK), Montreal sınıflamasına göre hastalık tutulum bölgeleri, ekstraintestinal tutulum varlığı ve tutulum bölgesi, barsak rezeksiyonu öyküsü ve rezeke edilen barsak segmenti, yapıldıysa son 1 yıl içindeki batın USG/BT/MR bulguları, karaciğer biyopsisi bilgileri kaydedildi. CH hastalarında hastalık fenotipi ve güncel CDAI skorlaması, ÜK hastalarında güncel Mayo ve SCCAI skorları not edildi.

Tüm hastaların kendisinden ve dosyası taranarak elde edilen bilgilere göre ilaçları incelendi. Buna göre oral sülfasalazin kullanımı, dozu, süresi; oral mesalazin kullanımı, dozu, süresi; rektal mesalazin kullanımı, dozu, süresi; budesonid kullanımı, dozu, süresi; AZT kullanımı, dozu, süresi; merkaptopürin kullanımı, dozu, süresi; kalsinörin inhibitörleri kullanımı, dozu, süresi; MTX kullanımı, dozu, süresi; anti-TNF kullanımı, sırasıyla kullandığı anti-TNF çeşidi, süresi, ve doz intensifikasyonu bilgileri; vedolizumab kullanımı ve süresi; ustekinumab kullanımı ve süresi; ursodeoksikolik asit kullanımı ve süresi, steroid kür sayısı, izoniazid (INH) profilaksisi bilgileri not edildi.

İBH hasta grubunda yukarıda sayılan laboratuvar parametrelerine ek olarak son 6 ay içerisinde yapılmış LDH, total bilirubin, direkt bilirubin, açlık kan şekeri, ferritin, kreatinin, trigliserit, LDL, HbA1c, son 1 yıllık CRP ortalaması, son 1 yıllık ESH ortalaması, lökosit, hemoglobin, fekal kalprotektin, p-ANCA, ASCA, HbsAg, Anti HCV değerleri not edildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS Statistics programının (IBM, Armonk, NY, USA) 22.0 versiyonu kullanıldı. Tablolarda sürekli sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (dağılım aralığı) şeklinde, kategorik değişkenler ise frekans ve oran (%) değerleri ile gösterildi.

Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçüldü. Kategorik bağımsız verilerin analizinde ki-kare testi, ki-kare testi koşulları sağlanmadığında Fischer testi kullanıldı. Kategorik ve sürekli bağımsız verilerin karşılaştırması analizlerinde normal dağılım sağlanıyorsa Student t-testi veya ANOVA, normal dağılım sağlanamıyorsa Mann-Whitney U veya Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin birbirleriyle karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenlerde Pearson korelasyon, normal dağılım göstermeyenlerde Spearman korelasyon analizleri uygulandı. Korelasyon analizlerinde $p < 0,05$ olan r değerleri * ile, $p < 0,01$ olan r değerleri ** ile belirtildi. Tüm sonuçlarda $p < 0.05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

3.3. Etik Kurul

Çalışmaya ait etik kurul onayı, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Etik kurul onayı ektedir. Tarih ve Sayı: 11.04.2022-844800

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan 298 İBH tanılı hasta ile 54 sağlıklı kontrol alındı. Çalışmaya alınan İBH hastalarının %65,1'i (n=194) CH, %34,9'u (n=104) ÜK hastasıydı.

Hasta grubunun %38,9'u (n=116) kadın, %61,1'i (n=182) erkek; kontrol grubunun %48,1'i (n=26) kadın, %51,9'u (n= 28) erkek cinsiyetten oluşuyordu. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Hasta ve kontrol grubu yaş, boy, kilo, VKİ, bel çevresi ölçümleri açısından da benzerdi, iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Tablo 15'te grupların temel özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 15: Hasta ve kontrol gruplarının temel bilgileri ve antropometrik özellikleri

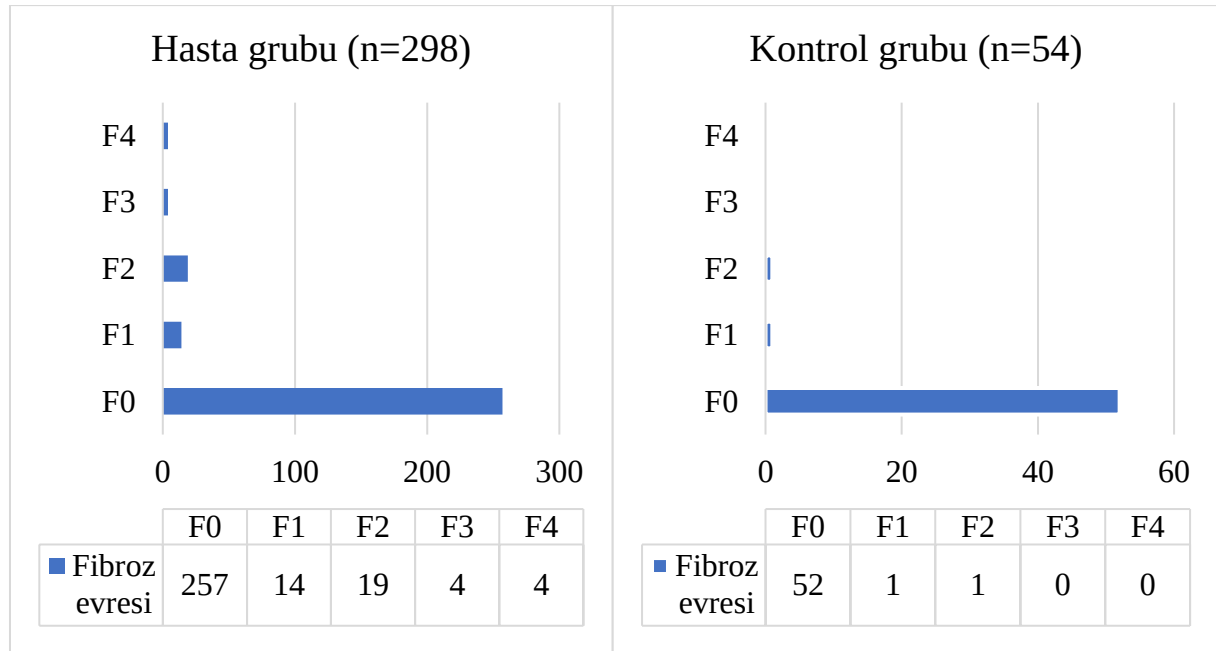
		Hasta (n= 298)	Kontrol (n= 54)	P
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Cinsiyet [n (%)]	Kadın	116 (38,9%)	26 (48,1%)	0,204
	Erkek	182 (61,1%)	28 (51,9%)	
Yaş		41±14	40±13	0,856
Boy (cm)		169±9	169±9	0,981
Ağırlık (kg)		72±15	70±14	0,430
VKİ (kg/m ²)		25,3±5,3	24,6±4,9	0,273
Bel çevresi (cm)		85±14	83±13	0,415

Hasta ve kontrol grubunun ortalama AST ve ALT değerleri benzerken; ortalama ALP, GGT ve PLT değerleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Hesaplanan ortalama FIB-4, APRI, FAST skorları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Tablo 16'da grupların laboratuvar değerleri ve fibroz skorları gösterilmiştir.

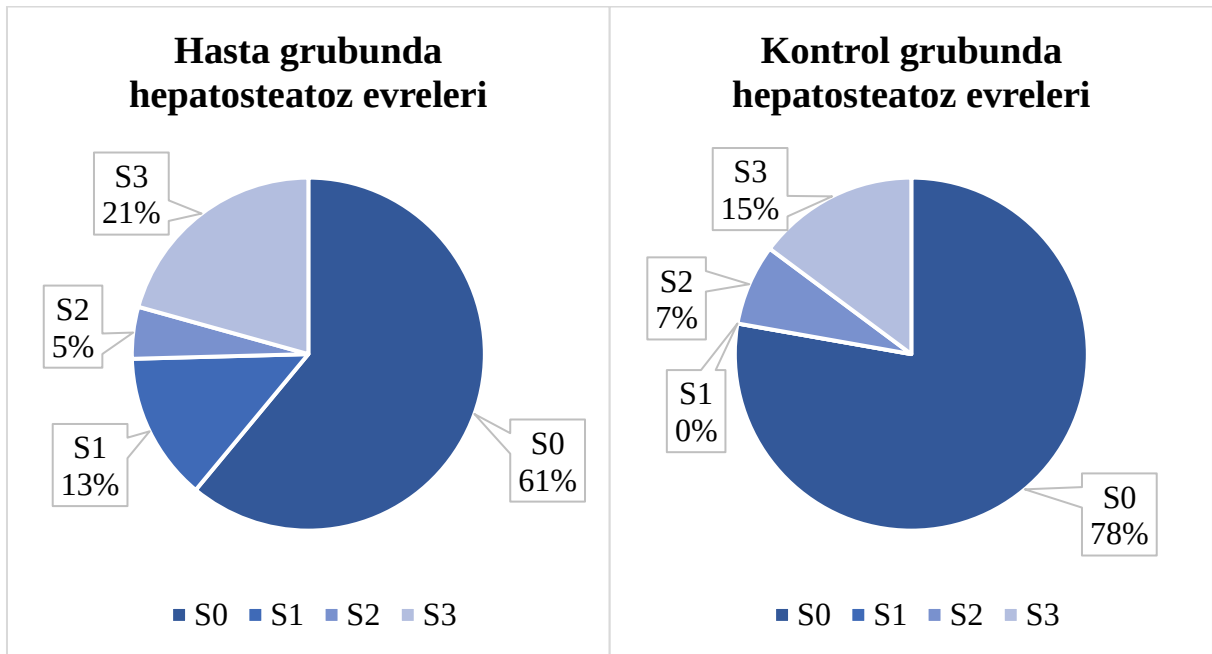
Tablo 16: Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar değerleri ve fibroz skorları

	Hasta (n= 298)	Kontrol (n= 54)	P
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
AST (U/L)	19,7±13,7	17,2±4,7	0,349
ALT (U/L)	19,8±17,2	17,5±8,5	0,969
ALP (U/L)	82,8±34,2	68,0±21,8	≤0,001
GGT (U/L)	21,5±18,2	16,0±10,4	0,039
PLT (10 ³ /μL)	300±104	251±52	0,001
FIB-4 skoru	0,74±0,59	0,71±0,30	0,286
APRI skoru	0,20±0,24	0,18±0,06	0,173
FAST skoru	0,070±0,103	0,043±0,047	0,141

Her iki grupta FibroScan® ölçümleri esnasında kullanılan prob tipi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun karaciğer sertlik ölçümü değerleri karşılaştırıldığında hasta grubunun ortalama değeri $5,2\pm3,1$ kPa ve medyan değeri 4,8 kPa; kontrol grubunun ortalama değeri $4,5\pm1,1$ kPa ve medyan değeri 4,3 kPa olarak saptandı. Hasta grubunun ortalama karaciğer sertliği kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Grupların karaciğer fibroz evreleri şekil 6’da gösterilmiştir.

**Şekil 6:** Hasta ve kontrol gruplarının fibroz evreleri

Her iki grubun CAP™ skoru ölçümleri karşılaştırıldığında hasta grubunun CAP™ skoru ortalama değeri 233 ± 56 dB/m, medyan değeri 230 dB/m; kontrol grubunun ortalama değeri 224 ± 47 dB/m, medyan değeri 214 dB/m olarak bulundu; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Öte yandan gruplar CAP™ skoru eşik değeri 248 dB/m'ye göre hepatosteatoz var-yok şeklinde ayrıldığında; hepatosteatoz saptananların oranı hasta grubunda (115/295 (%39,0)), kontrol grubuna (12/54 (%22,2)) göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,05$). Grupların steatoz evreleri şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7: Hasta ve kontrol gruplarının hepatosteatoz evreleri

Hasta grubunun dalak sertliği ortalama değeri $22,69 \pm 13,10$ kPa ve medyan değeri 19,80 kPa; kontrol grubunun ortalama değeri $17,96 \pm 7,44$ kPa ve medyan değeri 18,85 kPa olarak saptandı. İki grubun dalak sertlik ölçümleri karşılaştırıldığında hasta grubunun dalak sertliği kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$). Grupların temel FibroScan® değerleri tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17: Hasta ve kontrol gruplarının temel FibroScan® değerleri

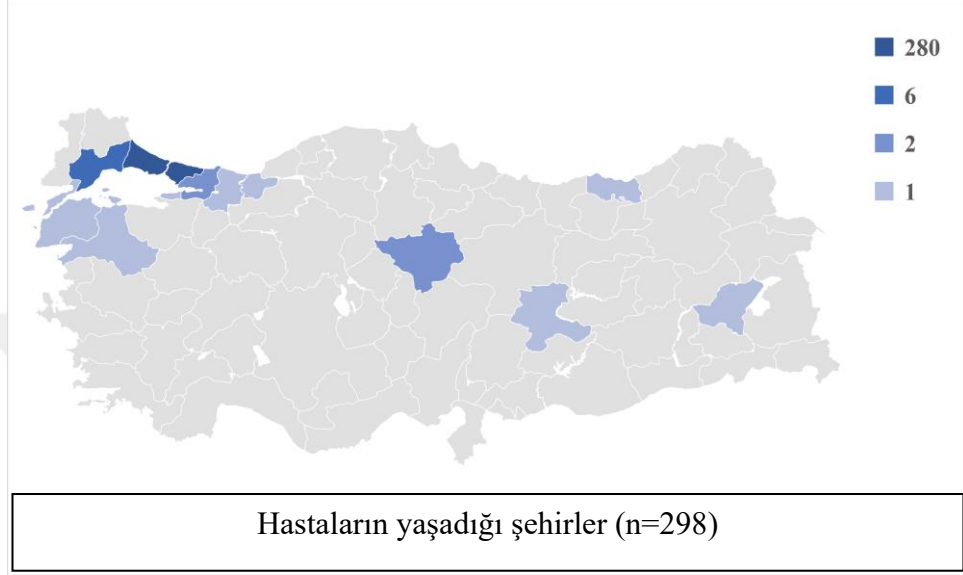
		Hasta (n= 298)	Kontrol (n= 54)	P
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Karaciğer med kPa		5,2±3,1	4,5±1,1	0,016
<i>M (dağılım aralığı)</i>		4,8 (40,5)	4,3 (4,7)	
CAP™ skoru (dB/m)		233±56	224±47	0,278
<i>M (dağılım aralığı)</i>		230 (284)	214 (192)	
Hepatosteatoz	Yok	180 (61,0%)	42 (77,8%)	0,021
(CAP™ skoru≥248) [n (%)]	Var	115 (39,0%)	12 (22,2%)	
Dalak med kPa		22,69±13,10	17,96±7,44	0,027
<i>M (dağılım aralığı)</i>		19,80 (91,70)	18,85 (30,50)	
Kullanılan Prob [n (%)]	M	254 (85,2%)	48 (88,9%)	0,479
	XL	44 (14,8%)	6 (11,1%)	

Çalışmaya alınan İBH hastalarının %38,9'u kadın, %61,1'i erkekti. Tüm grubun çalışma esnasındaki ortalama yaşı 41±14, hastalık tanısı anındaki ortalama yaşı 32±13'tü. Ortalama hastalık süresi 111±88 ay olan hastaların polikliniğimizdeki takip süresi ortalaması 72±64 aydı. Hastaların %18,9'unda ailesinde de en az bir bireyde İBH öyküsü olduğu saptandı (Tablo 18).

Tablo 18: İBH hastalarının temel ve antropometrik özellikleri

		Crohn Hastalığı (n=194)	Ülseratif Kolit (n=104)	Toplam (n=298)	P
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Cinsiyet [n (%)]	Kadın	80 (%41,2)	36 (%34,6)	116 (%38,9)	0,264
	Erkek	114 (%58,8)	68 (%65,4)	182 (%61,1)	
Yaş		40±13	42±16	41±14	0,353
Tanı yaşı		30±12	34±14	32±13	0,013
Hastalık yaşı (ay)		119±91	96±80	111±88	0,017
Takip süresi (ay)		80±64	58±62	72±64	0,001
Ailede İBH öyküsü [n (%)]	Yok	131 (%80,4)	71 (%82,6)	202 (%81,1)	0,675
	Var	32 (%19,6)	15 (%17,4)	47 (%18,9)	
Boy (cm)		168±9	169±10	169±9	0,571
Ağırlık (kg)		71±15	73±14	72±15	0,239
VKİ (kg/m²)		25,2±5,5	25,4±4,9	25,3±5,3	0,261
Bel çevresi (cm)		85±13	86±15	85±14	0,575

ÜK hastalarının ilk tanı yaşı ortalaması CH hastalarına göre daha yüksekken CH hastalarının hastalık yaşı ve takip süresi ÜK hastalarına göre daha uzundu. Bu bilgilerin ayrıntıları ve hastaların antropometrik ölçümleri Tablo 18’de gösterilmiştir. Polikliniğimizden takipli ve çalışmaya dahil edilen İBH hastalarının yaşadığı şehirler Şekil 8’de, hastaların alışkanlıkları Tablo 19’da gösterilmiştir.



Şekil 8: Çalışmaya dahil edilen İBH hastalarının yaşadığı şehirler

Tablo 19: İBH hastalarının alışkanlıkları

		Crohn Hastalığı (n=194)	Ülseratif Kolit (n=104)	Toplam (n=298)	P
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Sigara (paket-yıl)		8±11	7±13	8±12	0,072
Sigara [n (%)]	İçmiyor	76 (%40,4)	49 (%52,1)	125 (%44,3)	0,173
	Aktif içici	90 (%47,9)	32 (%34)	122 (%43,3)	
	Eski içici	22 (%11,7)	13 (%13,8)	35 (%12,4)	
Alkol (gr/hafta)		5±21	3±13	4±19	0,718
Alkol [n (%)]	Kullanmıyor	138 (%78,4)	61 (%75,3)	199 (%77,4)	0,581
	Kullanıyor	38 (%21,6)	20 (%24,7)	58 (%22,6)	

ÜK hastalarında CH hastalarına göre hem HT (%17,3 ve %8,8) hem de DM (%17,3 ve %7,7) sıklığı daha fazlaydı. Hastaların eşlik eden komorbiditeleri Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20: İBH hastalarının komorbiditeleri

		Crohn Hastalığı (n=194)	Ülseratif Kolit (n=104)	Toplam (n=298)	P
		Sıklık (%)	Sıklık (%)	Sıklık (%)	
HT	Yok	177 (%91,2)	86 (%82,7)	263 (%88,3)	0,029
	Var	17 (%8,8)	18 (%17,3)	35 (%11,7)	
KY	Yok	193 (%99,5)	100 (%96,2)	293 (%98,3)	0,052
	Var	1 (%0,5)	4 (%3,8)	5 (%1,7)	
DM	Yok	179 (%92,3)	86 (%82,7)	265 (%88,9)	0,012
	Var	15 (%7,7)	18 (%17,3)	33 (%11,1)	
KBY	Yok	191 (%98,5)	104 (%100)	295 (%99)	0,554
	Var	3 (%1,5)	0 (%0)	3 (%1)	

Ekstraintestinal tutulum hastaların 106/292’sinde (%36,3) saptandı. CH hastalarında ÜK hastalarına göre ekstraintestinal tutulum anlamlı olarak daha yüksek oranda saptandı (p=0,021). Tablo 21’de çalışmaya alınan İBH hastalarında ekstraintestinal tutulum varlığı ve tipleri gösterilmiştir.

Tablo 21: Hastaların ekstraintestinal tutulum bilgileri

		Crohn Hastalığı (n=194)		Ülseratif Kolit (n=104)		Toplam (n=298)		P
		Sıklık	%	Sıklık	%	Sıklık	%	
Ekstraintestinal tutulum	Yok	112	58,9	74	72,5	186	63,7	0,021
	Var	78	41,1	28	27,5	106	36,3	
Tutulum tipi	Hepatobiliyer	53	59,6	19	55,9	72	58,5	0,591
	Dermatolojik	5	5,6	3	8,8	8	6,5	
	Romatolojik	28	31,5	10	29,4	38	30,9	
	Göz	3	3,4	2	5,9	5	4,1	

Hastaların hepatobiliyer tutulumları incelendiğinde en sık hepatosteatoz (%61) ardından kolelitiazis (%22,1) saptandı. Görüntüleme yöntemleriyle (USG/BT/MR) hepatomegali saptanma sıklığı CH hastalarında ÜK hastalarına göre daha yüksekti (%34,1 ve %14,5; p=0,01). Tablo 22’de hepatobiliyer tutulumlar, Tablo 23’te görüntüleme yöntemleriyle saptanan hepatomegali ve splenomegali varlığı gösterilmiştir.

Tablo 22: Hastaların hepatobiliyer tutulumları

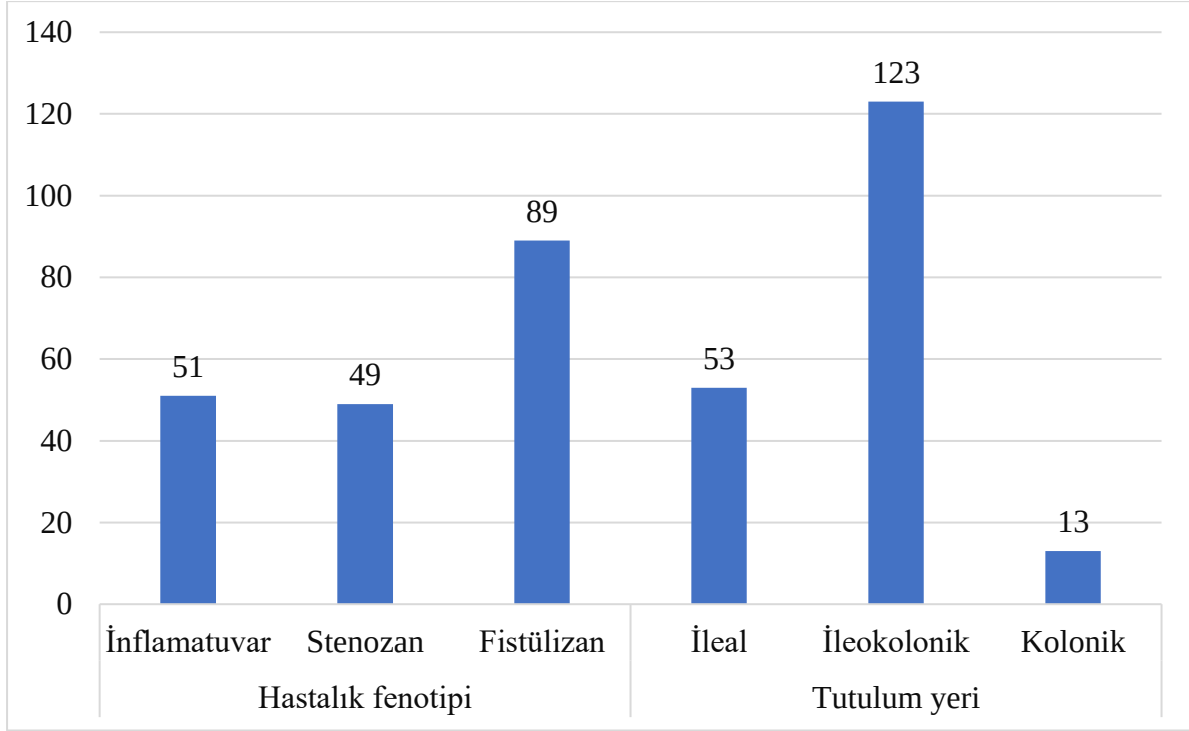
	Crohn Hastalığı (n=194)		Ülseratif Kolit (n=104)		Toplam (n=298)		P
	Sıklık	%	Sıklık	%	Sıklık	%	
Hepatosteatoz	35	61,4	12	60	47	61	0,444
Kolelitiazis	16	28,1	1	5	17	22,1	
Primer sklerozan kolanjit	0	0	4	20	4	5,2	
Otoimmün hepatit	0	0	1	5	1	1,3	
HBV	2	3,5	1	5	3	3,9	
HCV	0	0	1	5	1	1,3	
Portal ven trombozu	2	3,5	0	0	2	2,6	
Kriptojenik karaciğer sirozu	1	1,8	0	0	1	1,3	
Non-sirotik portal hipertansiyon	1	1,8	0	0	1	1,3	

Tablo 23: Görüntüleme yöntemleriyle saptanan hepatomegali ve splenomegali sıklıkları

		Crohn Hastalığı (n=194)		Ülseratif Kolit (n=104)		Toplam (n=298)		P
		Sıklık	%	Sıklık	%	Sıklık	%	
Görüntülemelerde hepatomegali	Yok	91	65,9	41	85,4	132	71	0,01
	Var	47	34,1	7	14,6	54	29	
Görüntülemelerde splenomegali	Yok	126	90,6	43	89,6	169	90,4	0,829
	Var	13	9,4	5	10,4	18	9,6	

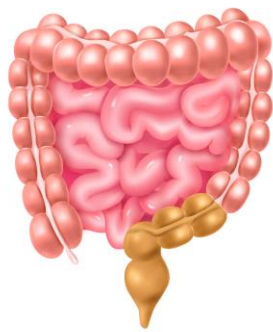
Çalışmaya dahil edilen 194 CH tanılı hastanın CDAI skoru ortalaması 64±64, medyan değeri de 64 ve dağılım aralığı 369’dur. CH hastalarının 170/187’si (%90,9) klinik olarak remisyondaydı (CDAI<150). Perianal hastalık varlığı 61/188 (%32,4) saptandı. Hastalık fenotipleri değerlendirildiğinde %27 inflamatuvar, %25,9 stenozan, %47,1 fistülizan tip olduğu

görüldü. Montreal sınıflamasına göre hastalarda %28 ileal, %65,1 ileokolonik, %6,9 kolonik tutulum saptandı. Hastalık fenotipi ve tutulum yeri bilgileri sayısal olarak Şekil 9’da gösterilmiştir.

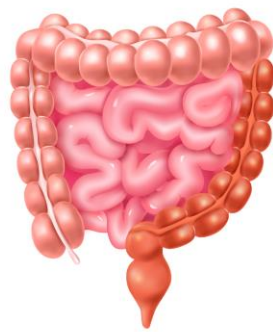


Şekil 9: Çalışmadaki CH hastalarının fenotip ve tutulum yeri bilgileri

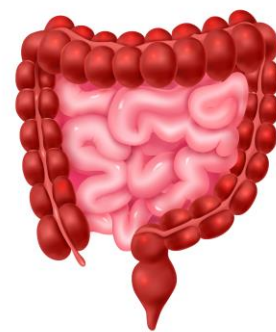
Çalışmadaki ÜK hastalarının Mayo skoru ortalaması 2 ± 2 , SCCAI skoru ortalaması da 2 ± 2 olarak bulundu. Mayo skoruna göre hastaların %67,7’si, (n=67) remisyundaydı. Çalışmaya dahil edilen ÜK hastalarının Montreal sınıflamasına göre tutulum bölgesi Şekil 10’da gösterilmiştir.



Proktit (n=15, %14,7)



Sol kolit (n=45, %44,1)



Pankolit (n=42, %41,2)

Şekil 10: Çalışmadaki ÜK hastalarının tutulum bölgeleri

Hastaların operasyon öyküsünde barsak rezeksiyonu yapılmış olanların oranı CH’de %37,6; ÜK’de %2,9’dur. Genel ortalama %25,4’tür. Operasyon öyküsünün CH hastalarında ÜK’ye göre daha sık olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p \leq 0,001$). CH hastalarında en sık rezeksiyon bölgesi %52,8 ile ileoçekal bölgeydi. Barsak rezeksiyonu öyküsü ve rezeksiyon bilgileri Tablo 24’te gösterilmiştir.

Tablo 24: Hastaların operasyon öyküsü ve özellikleri

		Crohn Hastalığı (n=194)		Ülseratif Kolit (n=104)		Toplam (n=298)		P
		Sıklık	%	Sıklık	%	Sıklık	%	
Barsak rezeksiyonu	Yok	118	62,4	99	97,1	217	74,6	$\leq 0,001$
	Var	71	37,6	3	2,9	74	25,4	
Rezeke edilen barsak segmenti	İleal	13	18,1	0	0	13	17,3	0,005
	İleoçekal	38	52,8	0	0	38	50,7	
	İleokolonik	4	5,6	0	0	4	5,3	
	Hemikolonik	9	12,5	0	0	9	12	
	Total kolektomi	8	11,1	3	100	11	14,7	

CH’de ASCA pozitifliği %54,5, ÜK’de p-ANCA pozitifliği %13,2 olarak bulundu. CH hastalarında 1 hastada p-ANCA pozitif, ÜK hastalarında 1 hastada ASCA pozitif saptandı. ASCA’nın CH’de, p-ANCA’nın ÜK’de sık oluşu istatistiksel olarak anlamlıydı. Hastaların serolojik testleri Tablo 25’te gösterilmiştir.

Tablo 25: Hastaların serolojik test pozitiflikleri

		Crohn Hastalığı (n=194)		Ülseratif Kolit (n=104)		Toplam (n=298)		P
		Sıklık	%	Sıklık	%	Sıklık	%	
p-ANCA	Negatif	82	98,8	46	86,8	128	94,1	0,006
	Pozitif	1	1,2	7	13,2	8	5,9	
ASCA	Negatif	25	45,5	30	96,8	55	64	$\leq 0,001$
	Pozitif	30	54,5	1	3,2	31	36	

CH hastalarında (155/190, %81,6), ÜK hastalarına (61/102, %59,8) göre AZT kullanım oranı daha yüksekti, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p \leq 0,001$). AZT kullanan CH hastalarının %82'si, ÜK hastalarının %75'i 100 mg/gün ve daha yüksek doz kullanmaktaydı. İki grup arasında $AZT \geq 100$ mg/gün ve $AZT < 100$ mg/gün kullanımı açısından anlamlı fark yoktu ($p = 0,239$). CH hastalarında (149/191, %78), ÜK hastalarına (48/102, %47,1) göre anti-TNF kullanım oranı daha yüksekti, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p \leq 0,001$). Hastaların İBH tedavisine yönelik kullandığı ilaçlar Tablo 26'da gösterilmiştir.

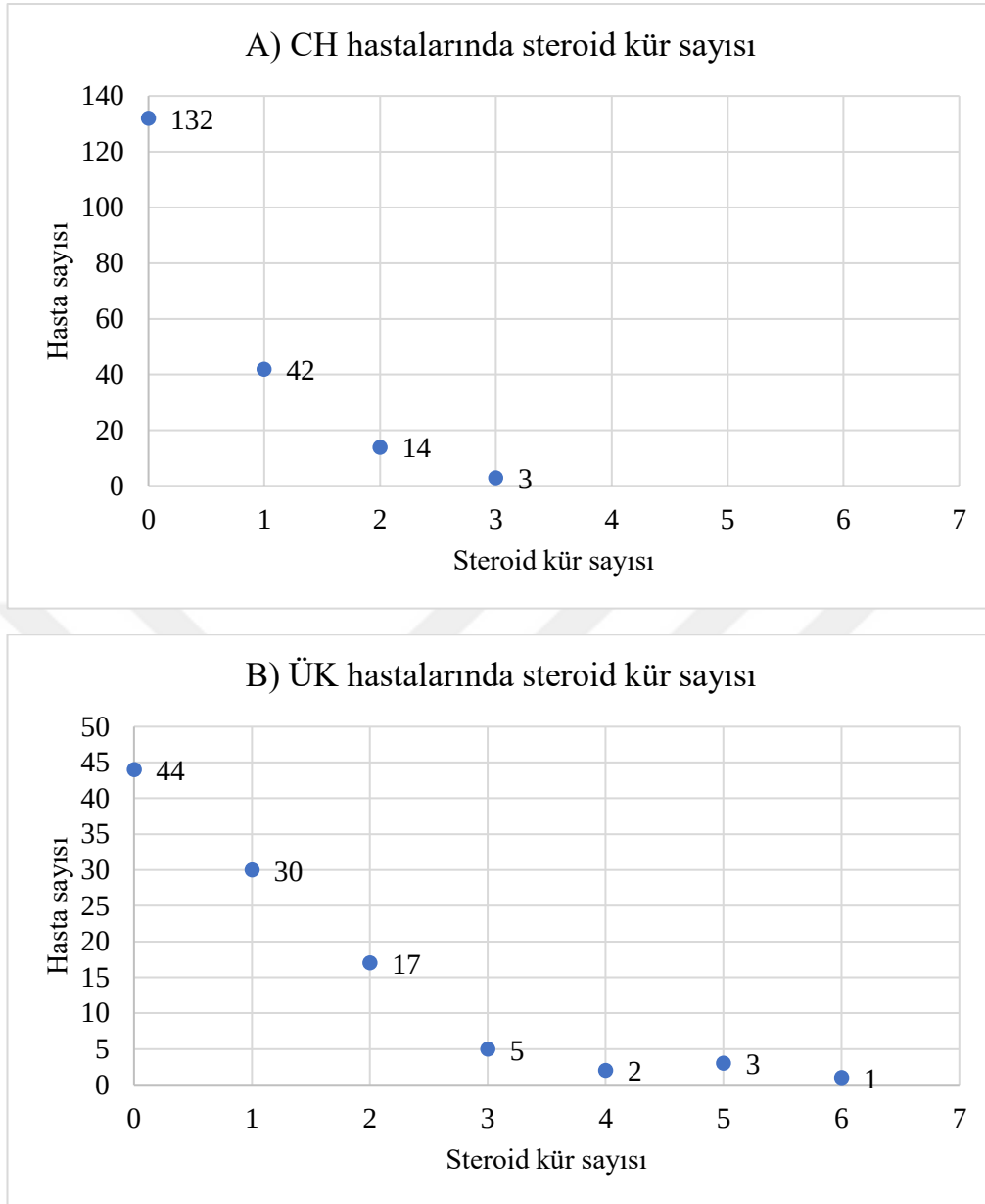
CH hastalarında ÜK hastalarına göre AZT kullanım süresi ortalaması (67 ± 53 ay ve 40 ± 40 ay; $p = 0,001$) ve anti-TNF kullanım süresi ortalaması (56 ± 47 ay ve 37 ± 39 ay; $p = 0,002$) daha yüksekti. ÜK hastalarında ortalama steroid kür sayısı CH hastalarına göre daha yüksekti ($p \leq 0,001$). CH ve ÜK hastalarının toplam steroid kür sayıları Şekil 11'de gösterilmiştir.

Tablo 26: Hastalarda İBH tedavisinde kullanılan ilaçlar ve sıklık bilgileri

		Crohn Hastalığı (n=194)		Ülseratif Kolit (n=104)		P
		Sıklık	%	Sıklık	%	
Sülfasalazin	Yok	162	84,8	86	84,3	0,909
	Var	29	15,2	16	15,7	
Oral Mesalazin	Yok	54	28,3	7	6,9	$\leq 0,001$
	Var	137	71,7	95	93,1	
Rektal Mesalazin	Yok	173	90,6	44	43,1	$\leq 0,001$
	Var	18	9,4	58	56,9	
Budesonid	Yok	155	81,2	99	97,1	$\leq 0,001$
	Var	36	18,8	3	2,9	
AZT	Yok	35	18,4	41	40,2	$\leq 0,001$
	Var	155	81,6	61	59,8	
Merkaptopürin	Yok	185	96,9	101	99,0	0,428
	Var	6	3,1	1	1,0	
Kalsinörin inh. veya MMF	Yok	185	96,9	101	100,0	0,096
	Var	6*	3,1	0	0,0	
MTX	Yok	169	88,5	100	98,0	0,003
	Var	22	11,5	2	2,0	
Anti-TNF	Yok	42	22,0	54	52,9	$\leq 0,001$
	Var	149	78,0	48	47,1	
Vedolizumab	Yok	171	89,5	92	90,2	0,858
	Var	20	10,5	10	9,8	
Ustekinumab	Yok	182	95,3	101	99,0	0,173
	Var	9	4,7	1	1,0	

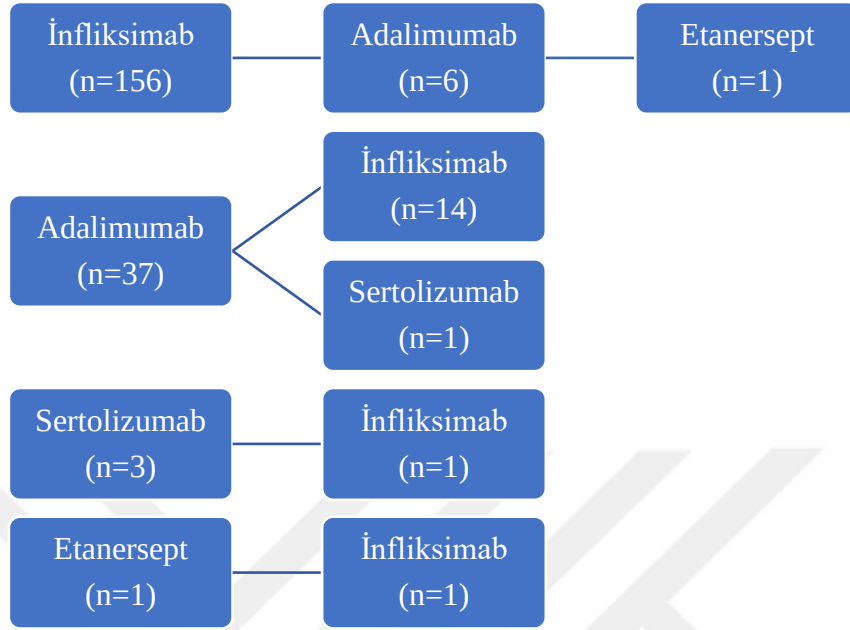
Bu tablo hastaların daha önce veya aktif olarak kullandığı tüm ilaçları göstermektedir.

*4 hastada kalsinörin inhibitörü, 2 hastada Mikofenolat mofetil (MMF)

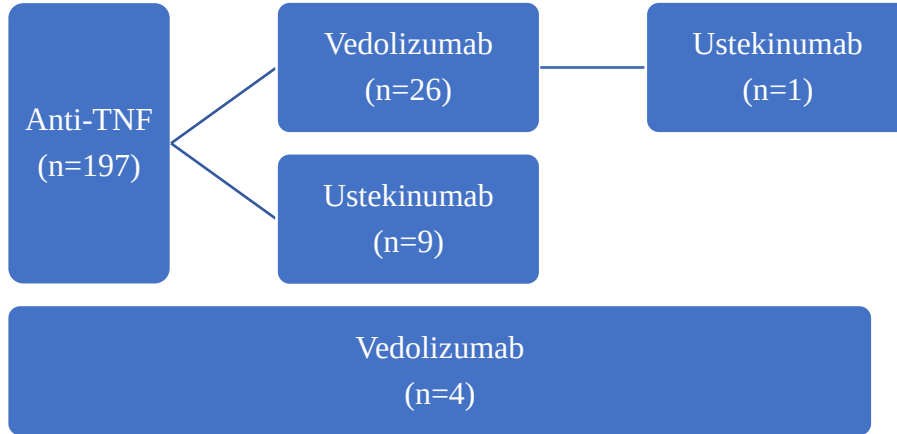


Şekil 11: CH ve ÜK hastalarında toplam steroid kür sayısı

Profilaksi amacıyla INH kullanımının CH hastalarında 46/191, ÜK hastalarında 15/102 oranında olduğu görüldü. 1 CH hastasının ve 4 ÜK hastasının UDCA kullanım öyküsü vardı. Anti-TNF kullanan hastalarda en sık kullanılan ilacın infliksimab, ikinci sıradaki ilacın ise adalimumab olduğu görüldü. Anti-TNF kullanan hastalar incelendiğinde doz intensifikasyonu 23/149 CH hastasında, 7/48 ÜK hastasında yapılmıştı bu açıdan iki hastalık grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) Şekil 12’de soldan sağa hastaların birinci, ikinci ve üçüncü basamakta kullandığı anti-TNF ilaçlar, Şekil 13’te soldan sağa anti-TNF ve diğer biyolojik tedaviler gösterilmiştir.



Şekil 12: İBH hastalarının kullandığı anti-TNF ilaç basamakları (soldan sağa)



Şekil 13: İBH hastalarının kullandığı biyolojik ilaç basamakları (soldan sağa)

CH ve ÜK hastalarının diğer laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında CH hastalarında ÜK hastalarına göre ortalama ferritin değeri daha yüksek (100 ± 126 ng/ml ve 73 ± 99 ng/ml; $p=0,05$), ortalama trigliserit değeri daha yüksek (146 ± 93 mg/dl ve 120 ± 71 mg/dl; $p=0,014$), albümin değeri ortalaması daha düşük ($4,43\pm0,43$ gr/dl ve $4,55\pm0,48$ gr/dl; $p=0,002$) bulundu. Diğer laboratuvar değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

CH ve ÜK alt gruplarında fibroz skorları, karaciğer sertliği, CAP™ skoru, dalak sertliği parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). İBH hastalarının fibroz skorları ve temel FibroScan® ölçümleri Tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 27: CH ve ÜK hastalarının fibroz skorları ve temel FibroScan® ölçümleri

	Crohn Hastalığı (n=194)	Ülseratif Kolit (n=104)	P
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
FIB-4 skoru	0,73±0,61	0,74±0,55	0,892
APRI skoru	0,19±0,22	0,2±0,26	0,721
FAST skoru	0,065±0,081	0,079±0,135	0,617
Karaciğer med kPa	5,2±3,2	5,4±2,7	0,077
M (dağılım aralığı)	4,8 (40,5)	4,9 (26,2)	
CAP™ skoru (dB/m)	232±54	234±58	0,979
M (dağılım aralığı)	231 (259)	227 (268)	
Dalak med kPa	22,62±14,2	22,81±10,93	0,355
M (dağılım aralığı)	19,55 (91,7)	20,1 (51)	

İBH hastaları FibroScan® karaciğer sertlik ölçümlerine göre fibroz yok ve fibroz var şeklinde iki gruba ayrıldı. F0 hastalar karaciğerde fibroz yok grubunu, F1-2-3-4 hastalar ise karaciğerde fibroz var grubunu teşkil etti. Başka bir ifadeyle 6,5 kPa eşik değerine göre iki grup oluşturuldu. Fibroz grubunda 41, fibroz olmayan grupta 257 hasta vardı.

Hastanın yaşı, tanı yaşı, hastalık yaşı, ağırlık, VKİ, bel çevresi ile karaciğerde fibroz varlığı arasında pozitif korelasyon ($p<0,05$); boy ile negatif korelasyon bulundu ($p<0,05$). Tablo 28’de hastaların temel özellikleri, antropometrik ölçümleri ve alışkanlıkları ile karaciğerde fibroz ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 28: Hastaların temel özellikleriyle fibroz ilişkisi

		Karaciğerde fibroz yok (n=257)	Karaciğerde fibroz var (n=41)	P
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Hastalık [n (%)]	CH	171 (%66,5)	23 (%56,1)	0,193
	ÜK	86 (%33,5)	18 (%43,9)	
Cinsiyet [n (%)]	Kadın	123 (%39,8)	19 (%44,2)	0,583
	Erkek	186 (%60,2)	24 (%55,8)	
Yaş		39±14	51±11	≤0,001
Tanı yaşı		30±12	40±12	≤0,001
Hastalık yaşı (ay)		108±88	132±87	0,044
Takip süresi (ay)		70±63	86±72	0,162
Boy (cm)		169±9	166±9	0,034
Ağırlık (kg)		70±15	79±15	≤0,001
VKİ (kg/m ²)		24,7±4,9	28,7±5,8	≤0,001
Bel çevresi (cm)		83±13	95±15	≤0,001
Ailede İBH öyküsü [n (%)]	Yok	176 (%81,9)	26 (%76,5)	0,455
	Var	39 (%18,1)	8 (%23,5)	
Sigara (paket-yıl)		8±12	8±12	0,834
Sigara [n (%)]	İçmiyor	106 (%43,4)	19 (%50)	0,225
	Aktif içici	110 (%45,1)	12 (%31,6)	
	Eski içici	28 (%11,5)	7 (%18,4)	
Alkol gr/hafta		4±19	4±21	0,268
Alkol [n (%)]	Kullanmıyor	172 (%76,4)	27 (%84,4)	0,315
	Kullanıyor	53 (%23,6)	5 (%15,6)	

Hipertansiyon ve diyabet ile karaciğerde fibroz arasında pozitif korelasyon bulundu ve bu korelasyon istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlıydı ($p \leq 0,001$). Ekstraintestinal tutulum alt grupları ile fibroz arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmazken, grup olarak ekstraintestinal tutulum varlığı ile fibroz arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p < 0,05$). Ekstraintestinal tutulumlu hastalarda ortalama karaciğer sertliği, tutulum olmayan hastalara göre ($5,7 \pm 3,1$ kPa ve $5,0 \pm 3,1$ kPa) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p = 0,002$). Tablo 29’da İBH hastalarında eşlik eden komorbiditeler, ekstraintestinal tutulumlar ve görüntülemelerde saptanan organomegali ile karaciğerde fibroz ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 29: Fibroz ile komorbidite, ekstraintestinal tutulum ve organomegali ilişkisi

		Karaciğerde fibroz yok (n=257)	Karaciğerde fibroz var (n=41)	P
		n (%)	n (%)	
HT	Yok	236 (%91,8)	27 (%65,9)	$\leq 0,001$
	Var	21 (%8,2)	14 (%34,1)	
KY	Yok	253 (%98,4)	40 (%97,6)	0,526
	Var	4 (%1,6)	1 (%2,4)	
DM	Yok	236 (%91,8)	29 (%70,7)	$\leq 0,001$
	Var	21 (%8,2)	12 (%29,3)	
KBY	Yok	254 (%98,8)	41 (%100)	1
	Var	3 (%1,2)	0 (%0)	
Ekstraintestinal tutulum	Yok	167 (%66,5)	19 (%46,3)	0,013
	Var	84 (%33,5)	22 (%53,7)	
Hepatobiliyer tutulum	Yok	194 (%77,3)	26 (%63,4)	0,056
	Var	57 (%22,7)	15 (%36,6)	
Romatolojik tutulum	Yok	220 (%87,6)	34 (%82,9)	0,405
	Var	31 (%12,4)	7 (%17,1)	
Dermatolojik veya göz tutulumu	Yok	243 (%96,8)	37 (%90,2)	0,071
	Var	8 (%3,2)	4 (%9,8)	
Görüntülemelerde hepatomegali	Yok	115 (%71,9)	17 (%65,4)	0,499
	Var	45 (%28,1)	9 (%34,6)	
Görüntülemelerde splenomegali	Yok	147 (%91,3)	22 (%84,6)	0,285
	Var	14 (%8,7)	4 (%15,4)	

SCCAI, Mayo ve CDAI skorlamaları ile fibroz arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Karaciğerde fibroz olan hastalarda, fibroz olmayanlara göre CDAI skoru ortalaması daha yüksekti (75 ± 61 ve 62 ± 65) ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Hastalık tutulum bölgesi veya operasyon öyküsü ile fibroz arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). CH hastalarında perianal hastalık varlığı, hastalık fenotipi ile fibroz arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Tablo 30’da hastalık skorlamaları, özellikleri ve operasyon öyküsü ile karaciğerde fibroz ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 30: Hastalık özellikleri, skorlamalar ve operasyon öyküsü ile fibroz ilişkisi

		Karaciğerde fibroz yok (n=257)	Karaciğerde fibroz var (n=41)	P
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	
ÜK SCCAI skoru		2±2	1±1	0,414
ÜK Mayo skor		2±2	2±2	0,273
CH CDAI skoru		62±65	75±61	0,171
CH perianal tutulum [n (%)]	Yok	111 (%67,3)	16 (%69,6)	0,826
	Var	54 (%32,7)	7 (%30,4)	
CH fenotipi [n (%)]	İnflamatuvar	48 (%28,9)	3 (%13)	0,23
	Fistülizan	75 (%45,2)	14 (%60,9)	
	Stenozan	43 (%25,9)	6 (%26,1)	
Tutulum bölgesi [n (%)]	Proktit	11 (%4,4)	4 (%9,8)	0,589
	Sol kolon	39 (%15,6)	6 (%14,6)	
	Pankolit	34 (%13,6)	8 (%19,5)	
	İleal	47 (%18,8)	6 (%14,6)	
	İleokolonik	107 (%42,8)	16 (%39)	
	Kolonik	12 (%4,8)	1 (%2,4)	
Barsak rezeksiyonu [n (%)]	Yok	189 (%75,6)	28 (%68,3)	0,319
	Var	61 (%24,4)	13 (%31,7)	
Rezeke edilen barsak segmenti [n (%)]	İleal	12 (%19,7)	1 (%7,1)	0,707
	İleoçekal	30 (%49,2)	8 (%57,1)	
	İleokolonik	3 (%4,9)	1 (%7,1)	
	Hemikolonik	8 (%13,1)	1 (%7,1)	
	Total kolektomi	8 (%13,1)	3 (%21,4)	

Karaciğer fibrozu olan grupla olmayan grup ilaçlar açısından karşılaştırıldı. 5-ASA preparatları ve immünomodülatör ilaçlar ile karaciğer fibrozu arasındaki ilişki Tablo 31’de gösterilmiştir. Merkaptopürin kullanımı oranı fibroz grubunda fibroz olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Fibroz grubunda MTX kullanım süresi ortalaması fibroz olmayan gruba göre daha yüksekti (60 ± 51 ay ve 30 ± 35 ay) ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Diğer ilaçlarla anlamlı ilişki bulunmadı.

Tablo 31: Fibroz ile 5-ASA preparatları ve immünomodülatör ilaçların ilişkisi

		Karaciğerde fibroz yok (n=257)	Karaciğerde fibroz var (n=41)	P
		Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
Sülfasalazin [n (%)]	Yok	213 (%84,5)	35 (%85,4)	0,89
	Var	39 (%15,5)	6 (%14,6)	
Sülfasalazin dozu (mg/gün)		2539 $\pm$ 783	2833 $\pm$ 408	0,374
Sülfasalazin süresi (ay)		47 $\pm$ 56	109 $\pm$ 117	0,066
Oral Mesalazin [n (%)]	Yok	49 (%19,4)	12 (%29,3)	0,151
	Var	203 (%80,6)	29 (%70,7)	
Oral Mesalazin dozu (mg/gün)		3252 $\pm$ 846	3383 $\pm$ 666	0,52
Oral Mesalazin süresi (ay)		72 $\pm$ 62	58 $\pm$ 54	0,166
Rektal Mesalazin [n (%)]	Yok	187 (%74,2)	30 (%73,2)	0,888
	Var	65 (%25,8)	11 (%26,8)	
Rektal Mesalazin dozu (mg/gün)		3734 $\pm$ 1297	3136 $\pm$ 1485	0,165
Rektal Mesalazin süresi (ay)		40 $\pm$ 41	60 $\pm$ 55	0,154
AZT [n (%)]	Yok	65 (%25,9)	11 (%26,8)	0,9
	Var	186 (%74,1)	30 (%73,2)	
AZT dozu (mg/gün)		96 $\pm$ 27	107 $\pm$ 32	0,086
AZT süresi (ay)		59 $\pm$ 51	60 $\pm$ 48	0,701
Merkaptopürin [n (%)]	Yok	249 (%98,8)	37 (%90,2)	0,009
	Var	3 (%1,2)	4 (%9,8)	
Merkaptopürin dozu (mg/gün)		67 $\pm$ 14	75 $\pm$ 29	0,64
Merkaptopürin süresi (ay)		50 $\pm$ 39	63 $\pm$ 98	0,841
MTX [n (%)]	Yok	231 (%91,7)	38 (%92,7)	1
	Var	21 (%8,3)	3 (%7,3)	
MTX dozu (mg/hafta)		21 $\pm$ 6	23 $\pm$ 3	0,651
MTX süresi		30 $\pm$ 35	60 $\pm$ 51	0,595

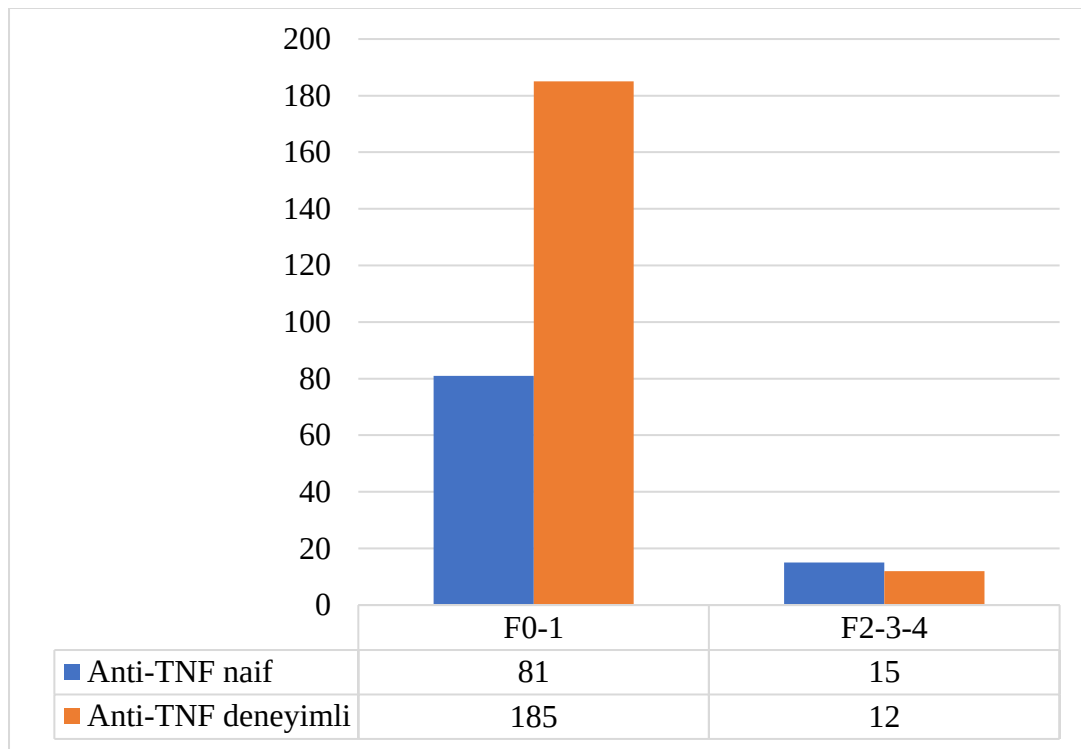
Steroid, biyolojik ve diğer ilaçlar ile karaciğerde fibroz karşılaştırması Tablo 32’de gösterilmiştir. UDCA kullanım oranı fibroz grubunda daha yüksekti (%7,3 ve %0,8; $p<0,05$). Diğer ilaçlarla ve kullanılan anti-TNF çeşidiyle (infliksimab, adalimumab, etanersept, sertolizumab, golimumab) istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 32: Fibroz ile steroid, biyolojik ve diğer ilaçların ilişkisi

		Karaciğerde fibroz yok (n=257)	Karaciğerde fibroz var (n=41)	P
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Budesonid [n (%)]	Yok	218 (%86,5)	36 (%87,8)	0,821
	Var	34 (%13,5)	5 (%12,2)	
Budesonid dozu (mg/gün)		8±2	9±0	0,402
Budesonid süresi (ay)		7±6	5±4	0,457
Kalsinörin inh. veya MMF [n (%)]	Yok	247 (%98,4)	39 (%95,1)	0,169
	Var	4 (%1,6)	2 (%4,9)	
Kalsinörin inh. veya MMF süresi (ay)		16±20	38±45	0,418
Anti-TNF [n (%)]	Yok	78 (%31)	18 (%43,9)	0,101
	Var	174 (%69)	23 (%56,1)	
Anti-TNF süresi (ay)		51±46	59±43	0,336
Anti-TNF doz intensifikasyonu [n (%)]	Yok	227 (%90,1)	36 (%87,8)	0,656
	Var	25 (%9,9)	5 (%12,2)	
Vedolizumab [n (%)]	Yok	227 (%90,1)	36 (%87,8)	0,656
	Var	25 (%9,9)	5 (%12,2)	
Vedolizumab süresi		17±14	19±7	0,754
Ustekinumab [n (%)]	Yok	243 (%96,4)	40 (%97,6)	1
	Var	9 (%3,6)	1 (%2,4)	
Ustekinumab süresi (ay)		2±1	2±.	0,76
UDCA [n (%)]	Yok	250 (%99,2)	38 (%92,7)	0,021
	Var	2 (%0,8)	3 (%7,3)	
UDCA süresi (ay)		66±76	40±52	0,248
Steroid kür sayısı		1±1	1±1	0,815
INH [n (%)]	Yok	198 (%78,6)	34 (%82,9)	0,524
	Var	54 (%21,4)	7 (%17,1)	

Karaciğerde fibroz olan grupta anti-TNF kullanımı oranı %56,1 (n=23), fibroz olmayan grupta ise %69 (n=174) saptandı. Fibroz olmayan grupta anti-TNF daha sık kullanılıyordu ama bu karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,101).

Hastalar F0-1 (fibroz yok-minimal fibroz) ile F2-3-4 (belirgin fibroz-siroz) olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildiğinde; F0-1 grubunda anti-TNF kullanımı oranı 185/266 (%69,5), F2-3-4 grubunda anti-TNF kullanım oranı 12/27 (%44,4) saptandı. Bu sıklık farkı istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,008). Şekil 14'te bu karşılaştırma grafik olarak gösterilmiştir.



Şekil 14: F0-1 ile F2-3-4 fibroz evrelerinin anti-TNF kullanımı açısından karşılaştırılması

Karaciğerde fibroz ile karaciğer enzimleri ve diğer laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. AST, ALT, ALP, GGT düzeyi ortalaması fibroz olan grupta daha yüksekken; bu yükseklik AST, ALT, GGT parametreleri için istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). En yakın ilişki GGT düzeyinde saptandı (p≤0,001). HbA1c, AKŞ ve trigliserit düzeyleri; karaciğerde fibroz ile pozitif korelasyon gösteren diğer parametrelerdi (p<0,05). Bu karşılaştırmaların ayrıntıları ve diğer laboratuvar değişkenleri Tablo 33'te gösterilmiştir.

Tablo 33: Karaciğerde fibroz ile laboratuvar parametrelerinin ilişkisi

	Karaciğerde fibroz yok (n=257)	Karaciğerde fibroz var (n=41)	P
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
AST (U/L)	18,3±8,6	26,7±27,5	0,029
ALT (U/L)	18,2±12,8	28,4±30,1	0,041
ALP (U/L)	78,8±29,2	93,2±52,1	0,066
GGT (U/L)	19,1±15,6	32±24,5	≤0,001
LDH (U/L)	170,9±37,6	181,7±43,5	0,172
Total Bil (mg/dl)	0,53±0,59	0,67±0,87	0,318
Direkt Bil (mg/dl)	0,21±0,17	0,43±1,03	0,421
AKŞ (mg/dl)	94±19	117±34	≤0,001
Albümin (gr/dl)	4,49±0,42	4,36±0,6	0,175
Ferritin (ng/ml)	92±122	75±64	0,761
Kreatinin (mg/dl)	0,78±0,24	0,77±0,19	0,73
Trigliserit (mg/dl)	131±81	164±111	0,023
LDL (mg/dl)	105±38	105±38	0,983
HbA1c (%)	5,68±0,98	6,57±1,15	0,002
İnsülin (μU/ml)	32±33,3	54±37,6	0,237
Son 1 yıl CRP ortalaması (mg/L)	7,1±9,4	6,4±7,8	0,714
Son 1 yıl ESH ortalaması (mm/saat)	15,4±11,5	18,4±15,9	0,473
WBC (10 ³ /μl)	7,586±2,346	7,154±2,089	0,235
HGB (gr/dl)	13,3±1,9	12,9±1,7	0,171
PLT (10 ³ /μl)	293±98	286±108	0,684
Fekal kalprotektin (μg/gr)	445,8±592,3	63±.	0,444

Karaciğerde fibroz olan grupta p-ANCA ve ASCA pozitifliği daha sık olmasına rağmen bu sıklık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,310 ve p=0,663). FIB-4 skoru ve FAST skoru ile fibroz arasında pozitif korelasyon vardı ve bu korelasyon istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlıydı (p≤0,001). CAP™ skoru ölçümü ortalaması karaciğerde fibroz olan grupta daha yüksekti (271±49 dB/m ve 226±53 dB/m; p≤0,001). Dalak sertliği ölçümü (dalak med kPa) ortalaması karaciğerde fibroz olan grupta daha yüksekti, ama bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa yaklaşıp da anlamlı değildi (p=0,055). Tablo 34’te otoimmün seroloji, viral seroloji, fibroz skorları, CAP™ skoru ölçümü ve dalak sertliği ölçümü parametreleri ile karaciğerde fibroz ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 34: Seroloji, fibroz skorları, CAP™ ve dalak sertliği ile karaciğer fibrozu ilişkisi

		Karaciğerde fibroz yok (n=257)	Karaciğerde fibroz var (n=41)	P
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	
p-ANCA [n (%)]	Negatif	111 (%94,9)	17 (%89,5)	0,310
	Pozitif	6 (%5,1)	2 (%10,5)	
ASCA [n (%)]	Negatif	52 (%65)	3 (%50)	0,663
	Pozitif	28 (%35)	3 (%50)	
HbsAg [n (%)]	Negatif	112 (%98,2)	18 (%94,7)	0,373
	Pozitif	2 (%1,8)	1 (%5,3)	
Anti-HCV [n (%)]	Negatif	113 (%99,1)	19 (%100)	1
	Pozitif	1 (%0,9)	0 (%0)	
FIB-4 skoru		0,68±0,49	1,08±0,81	≤0,001
APRI skoru		0,18±0,16	0,3±0,44	0,052
FAST skoru		0,05±0,063	0,176±0,188	≤0,001
CAP™ (dB/m)		226±53	271±49	≤0,001
M (dağılım aralığı)		216 (259)	268 (212)	
Dalak med kPa		21,37±11,65	26,5±17,56	0,055
M (dağılım aralığı)		19,35 (93,40)	21,90 (89,70)	

Hastalar FibroScan® cihazıyla CAP™ ölçümlerine göre hepatosteatoz yok (CAP™ skoru<248) ve hepatosteatoz var (CAP™ skoru≥248 dB/m) şeklinde iki gruba ayrıldı. Hepatosteatozu olan hasta sayısı 115, hepatosteatozu olmayan hasta sayısı 180 olarak saptandı.

Hastanın yaşı, tanı yaşı, hastalık yaşı, takip süresi, ağırlık, VKİ, bel çevresi ve sigara paket-yıl ile hepatosteatoz varlığı arasında pozitif korelasyon bulundu ($p<0,05$). Alkol gr/hafta ortalaması hepatosteatoz grubunda daha yüksekti (7 ± 29 ve 2 ± 9) ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Tablo 35'te hastaların temel özellikleri, antropometrik ölçümleri ve alışkanlıkları ile hepatosteatoz ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 35: Hastaların temel özellikleriyle hepatosteatoz ilişkisi

		Hepatosteatoz yok (n=180)	Hepatosteatoz var (n=115)	P
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Hastalık [n (%)]	CH	117 (%65)	76 (%66,1)	0,848
	ÜK	63 (%35)	39 (%33,9)	
Cinsiyet [n (%)]	Kadın	91 (%41)	49 (%38,6)	0,659
	Erkek	131 (%59)	78 (%61,4)	
Yaş		36±12	48±13	≤0,001
Tanı yaşı		28±11	37±13	≤0,001
Hastalık yaşı (ay)		95±83	138±89	≤0,001
Takip süresi (ay)		63±58	88±71	0,002
Boy (cm)		169±9	168±9	0,243
Ağırlık (kg)		66±13	81±14	≤0,001
VKİ (kg/m²)		23±4	28,9±5	≤0,001
Bel çevresi (cm)		79±11	95±11	≤0,001
Ailede İBH öyküsü [n (%)]	Yok	120 (%79,5)	80 (%83,3)	0,451
	Var	31 (%20,5)	16 (%16,7)	
Sigara (paket-yıl)		5±9	12±14	0,001
Sigara [n (%)]	İçmiyor	81 (%47,4)	42 (%38,9)	0,262
	Aktif içici	72 (%42,1)	49 (%45,4)	
	Eski içici	18 (%10,5)	17 (%15,7)	
Alkol gr/hafta		2±9	7±29	0,214
Alkol [n (%)]	Kullanmıyor	125 (%80,1)	72 (%72,7)	0,169
	Kullanıyor	31 (%19,9)	27 (%27,3)	

Hipertansiyon ve diyabet ile hepatosteatoz arasında pozitif korelasyon bulundu ve bu korelasyon istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlıydı ($p \leq 0,001$). KY ve hepatobiliyer tutulum ile hepatosteatoz arasında da pozitif korelasyon bulundu ($p < 0,05$). Tablo 36'da İBH hastalarında eşlik eden komorbiditeler, ekstraintestinal tutulumlar ve görüntülemelerde saptanan organomegali ile hepatosteatoz ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 36: Hepatosteatoz ile komorbidite, ekstraintestinal tutulum ve organomegali ilişkisi

		Hepatosteatoz yok (n=180)	Hepatosteatoz var (n=115)	P
		n (%)	n (%)	
HT	Yok	174 (%96,7)	87 (%75,7)	≤0,001
	Var	6 (%3,3)	28 (%24,3)	
KY	Yok	180 (%100)	110 (%95,7)	0,009
	Var	0 (%0)	5 (%4,3)	
DM	Yok	172 (%95,6)	91 (%79,1)	≤0,001
	Var	8 (%4,4)	24 (%20,9)	
KBY	Yok	178 (%98,9)	114 (%99,1)	1
	Var	2 (%1,1)	1 (%0,9)	
Ekstraintestinal tutulum	Yok	118 (%66,7)	68 (%60,7)	0,303
	Var	59 (%33,3)	44 (%39,3)	
Hepatobiliyer tutulum	Yok	142 (%80,2)	78 (%69,6)	0,04
	Var	35 (%19,8)	34 (%30,4)	
Romatolojik tutulum	Yok	152 (%85,9)	99 (%88,4)	0,537
	Var	25 (%14,1)	13 (%11,6)	
Dermatolojik veya göz tutulumu	Yok	171 (%96,6)	106 (%94,6)	0,414
	Var	6 (%3,4)	6 (%5,4)	
Görüntülemelerde hepatomegali	Yok	87 (%75)	44 (%64,7)	0,137
	Var	29 (%25)	24 (%35,3)	
Görüntülemelerde splenomegali	Yok	105 (%89,7)	63 (%92,6)	0,51
	Var	12 (%10,3)	5 (%7,4)	

CDAI skoru ile hepatosteatoz arasında negatif korelasyon bulundu ($p=0,005$). CH hastaları ayrıca değerlendirildiğinde fistülizan fenotipteki hastalarda istatistiksel anlamlı olarak hepatosteatoz daha sıklıkla ($p=0,008$). Tüm hasta grubunda Mayo skoru ≤ 2 /CDAI < 150 kriterleri baz alındığında remisyonda olan hastalarda hepatosteatoz sıklığı %41,2 ($n=97$) remisyonda olmayanlarda %27 ($n=13$) saptandı. Remisyonda olanlarda hepatosteatoz daha sıklıkla; ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,066$). Hastalık tutulum bölgesi ve operasyon öyküsü ile hepatosteatoz varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Tablo 37’de hastalık skorlamaları, özellikleri ve operasyon öyküsü ile hepatosteatoz ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 37: Hastalık özellikleri, skorlamalar ve operasyon öyküsü ile hepatosteatoz ilişkisi

		Hepatosteatoz yok (n=180)	Hepatosteatoz var (n=115)	P
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	
ÜK SCCAI skoru		2±2	1±2	0,383
ÜK Mayo skor		2±2	2±2	0,305
CH CDAI skoru		75±65	46±60	0,005
CH perianal tutulum [n (%)]	Yok	80 (%70,2)	47 (%64,4)	0,408
	Var	34 (%29,8)	26 (%35,6)	
CH fenotipi [n (%)]	İnflamatuvar	38 (%33)	13 (%17,8)	0,019
	Fistülizan	45 (%39,1)	43 (%58,9)	
	Stenozan	32 (%27,8)	17 (%23,3)	
CH fistül varlığı [n (%)]	Yok	70 (%60,8)	30 (%41)	0,008
	Var	45 (%39,1)	43 (%59)	
Tutulum bölgesi [n (%)]	Proktit	7 (%4)	8 (%7,2)	0,769
	Sol kolon	27 (%15,3)	16 (%14,4)	
	Pankolit	28 (%15,8)	14 (%12,6)	
	İleal	33 (%18,6)	19 (%17,1)	
	İleokolonik	73 (%41,2)	50 (%45)	
	Kolonik	9 (%5,1)	4 (%3,6)	
Barsak rezeksiyonu [n (%)]	Yok	133 (%75,1)	81 (%73)	0,682
	Var	44 (%24,9)	30 (%27)	
Rezeke edilen barsak segmenti [n (%)]	İleal	9 (%20,5)	4 (%12,9)	0,121
	İleoçekal	22 (%50)	16 (%51,6)	
	İleokolonik	1 (%2,3)	3 (%9,7)	
	Hemikolonik	3 (%6,8)	6 (%19,4)	
	Total kolektomi	9 (%20,5)	2 (%6,5)	

Hepatosteatoz olan ve olmayan gruplar ilaçlar açısından karşılaştırıldı. Oral mesalazin süresi ve AZT dozu ile pozitif korelasyon bulunurken vedolizumab kullanan hastalarda hepatosteatoz sıklığı daha düşüktü ($p<0,05$). Kullanılan anti-TNF çeşidiyle (infliksimab, adalimumab, etanersept, sertolizumab, golimumab) istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmazken ($p=0,624$); diğer ilaçlarla da ilişki saptanmadı ($p>0,05$). İlaçlar ile hepatosteatoz arasındaki ilişki Tablo 38 ve Tablo 39’da gösterilmiştir.

Tablo 38: Hepatosteatoz ile 5-ASA preparatları ve immünomodulator ilaçların ilişkisi

		Hepatosteatoz yok (n=180)	Hepatosteatoz var (n=115)	P
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Sülfasalazin [n (%)]	Yok	149 (%83,7)	96 (%85,7)	0,646
	Var	29 (%16,3)	16 (%14,3)	
Sülfasalazin dozu (mg/gün)		2431±810	2867±516	0,056
Sülfasalazin süresi (ay)		44±51	79±91	0,144
Oral Mesalazin [n (%)]	Yok	38 (%21,3)	23 (%20,5)	0,869
	Var	140 (%78,7)	89 (%79,5)	
Oral Mesalazin dozu (mg/gün)		3261±867	3279±770	0,94
Oral Mesalazin süresi (ay)		59±54	89±68	0,001
Rektal Mesalazin [n (%)]	Yok	135 (%75,8)	81 (%72,3)	0,503
	Var	43 (%24,2)	31 (%27,7)	
Rektal Mesalazin dozu (mg/gün)		3488±1455	3710±902	0,372
Rektal Mesalazin süresi (ay)		32±30	60±55	0,18
AZT [n (%)]	Yok	44 (%24,9)	30 (%26,8)	0,715
	Var	133 (%75,1)	82 (%73,2)	
AZT dozu (mg/gün)		94±29	102±25	0,041
AZT süresi (ay)		54±44	68±60	0,158
Merkaptopürin [n (%)]	Yok	175 (%98,3)	109 (%97,3)	0,680
	Var	3 (%1,7)	3 (%2,7)	
Merkaptopürin dozu (mg/gün)		67±14	83±29	0,422
Merkaptopürin süresi (ay)		56±31	78±114	0,771
MTX [n (%)]	Yok	160 (%89,9)	106 (%94,6)	0,152
	Var	18 (%10,1)	6 (%5,4)	
MTX dozu (mg/hafta)		21±5	23±6	0,454
MTX süresi		31±37	44±42	0,735

Tablo 39: Hepatosteatoz ile steroid, biyolojik ve diğer ilaçların ilişkisi

		Hepatosteatoz yok (n=180)	Hepatosteatoz var (n=115)	P
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Budesonid [n (%)]	Yok	157 (%88,2)	95 (%84,8)	0,406
	Var	21 (%11,8)	17 (%15,2)	
Budesonid dozu (mg/gün)		9±1	8±2	0,74
Budesonid süresi (ay)		5±4	9±8	0,08
Kalsinörin inh. veya MMF [n (%)]	Yok	175 (%98,3)	108 (%97,3)	0,679
	Var	3 (%1,7)	3 (%2,7)	
Kalsinörin inh. veya MMF süresi (ay)		6±5	40±32	0,143
Anti-TNF [n (%)]	Yok	55 (%30,9)	40 (%35,7)	0,395
	Var	123 (%69,1)	72 (%64,3)	
Anti-TNF süresi (ay)		49±45	57±47	0,116
Anti-TNF doz intensifikasyonu [n (%)]	Yok	163 (%91,6)	97 (%86,6)	0,176
	Var	15 (%8,4)	15 (%13,4)	
Vedolizumab [n (%)]	Yok	155 (%87,1)	106 (%94,6)	0,037
	Var	23 (%12,9)	6 (%5,4)	
Vedolizumab süresi		16±12	19±20	0,704
Ustekinumab [n (%)]	Yok	169 (%94,9)	111 (%99,1)	0,095
	Var	9 (%5,1)	1 (%0,9)	
Ustekinumab süresi (ay)		2±1	2±.	0,316
UDCA [n (%)]	Yok	174 (%97,8)	112 (%100)	0,162
	Var	4 (%2,2)	0 (%0)	
UDCA süresi (ay)		60±58	.±.	
Steroid kür sayısı		1±1	1±1	0,129
INH [n (%)]	Yok	139 (%78,1)	90 (%80,4)	0,645
	Var	39 (%21,9)	22 (%19,6)	

Hepatosteatoz ile AST, ALT, ALP, GGT düzeyleri arasında pozitif korelasyon varken; istatistiksel olarak en anlamlı ilişki GGT değeriyle bulundu ($p \leq 0,001$). Trigliserit, LDL, AKŞ, HbA1c, insülin düzeyleriyle de hepatosteatoz arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu ($p < 0,05$). Tablo 40’ta bu karşılaştırmaların detayları ve diğer laboratuvar parametreleri gösterilmiştir.

Tablo 40: Hepatosteatoz ile laboratuvar parametrelerinin ilişkisi

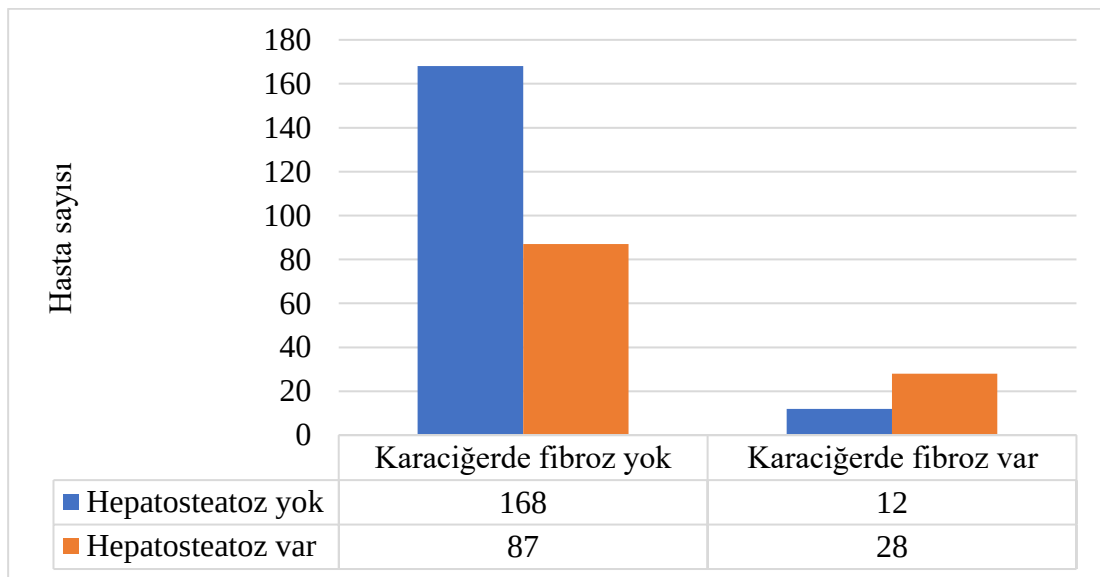
	Hepatosteatoz yok (n=180)	Hepatosteatoz var (n=115)	P
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
AST (U/L)	18,9±14,7	19,9±8,6	0,049
ALT (U/L)	17,9±15,3	22,2±17,5	0,001
ALP (U/L)	78,7±35	82,7±27,5	0,012
GGT (U/L)	18,1±16,6	24,6±17,3	≤0,001
LDH (U/L)	169,9±38,3	176,8±38,7	0,12
Total Bil (mg/dl)	0,58±0,79	0,51±0,26	0,248
Direkt Bil (mg/dl)	0,24±0,47	0,21±0,1	0,122
AKŞ (mg/dl)	92±15	105±29	≤0,001
Albümin (gr/dl)	4,47±0,47	4,49±0,38	0,871
Ferritin (ng/ml)	91±120	89±115	0,699
Kreatinin (mg/dl)	0,77±0,19	0,81±0,3	0,182
Trigliserit (mg/dl)	113±69	172±98	≤0,001
LDL (mg/dl)	97±34	119±41	≤0,001
HbA1c (%)	5,62±1,07	6,11±1,02	0,01
İnsülin (µU/ml)	24,8±21,6	55,2±44,2	0,042
Son 1 yıl CRP ortalaması (mg/L)	7,9±10,8	5,4±5,6	0,501
Son 1 yıl ESH ortalaması (mm/saat)	16,1±12,8	14,2±9	0,891
WBC (10 ³ /µl)	7462±2432	7643±2091	0,22
HGB (gr/dl)	13,1±2	13,5±1,6	0,07
PLT (10 ³ /µl)	294±103	288±91	0,69
Fekal kalprotektin (µg/gr)	437,3±614,2	353,8±525,1	0,425

Hepatosteatoz ile otoimmün ve viral serolojiler arasında anlamlı ilişki bulunmazken; fibroz skorları (FIB-4, APRI, FAST) ile anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p<0,05$). Hem karaciğer sertliği (karaciğer med kPa) hem de dalak sertliği ölçümü (dalak med kPa) ile hepatosteatoz arasında istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı ilişki mevcuttu ($p\leq0,001$). Tablo 41’de otoimmün seroloji, viral seroloji, fibroz skorları, CAP™ skoru ölçümü ve dalak sertliği ölçümü parametreleri ile karaciğerde fibroz ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 41: Seroloji, fibroz skorları, CAP™ skoru ve dalak sertliği ile hepatosteatoz ilişkisi

		Hepatosteatoz yok (n=180)	Hepatosteatoz var (n=115)	P
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	
p-ANCA [n (%)]	Negatif	80 (%94,1)	46 (%95,8)	1
	Pozitif	5 (%5,9)	2 (%4,2)	
ASCA [n (%)]	Negatif	38 (%67,9)	16 (%55,2)	0,249
	Pozitif	18 (%32,1)	13 (%44,8)	
HbsAg [n (%)]	Negatif	81 (%100)	48 (%96)	0,144
	Pozitif	0 (%0)	2 (%4)	
FIB-4 skoru		0,64±0,45	0,89±0,66	≤0,001
APRI skoru		0,18±0,21	0,21±0,24	0,047
FAST skoru		0,045±0,08	0,101±0,113	≤0,001
Karaciğer med kPa		4,7±2	5,8±3,8	≤0,001
<i>M (dağılım aralığı)</i>		4,5 (26,5)	5,1 (40,1)	
Dalak med kPa		20,33±11,2	25,01±14,14	≤0,001
<i>M (dağılım aralığı)</i>		17,90 (80,70)	23,00 (90,20)	

Karaciğer sertlik ölçümü 6,5 kPa eşik değerine göre fibroz var-yok şeklinde; CAP™ skoru ölçümü 248 dB/m eşik değerine göre hepatosteatoz var-yok şeklinde ayrıldığında elde edilen iki kategorik değişkenin karşılaştırılması Şekil 15'te gösterilmiştir. Karaciğerde fibroz olan grupta hepatosteatoz oranı %70 (n=28); fibroz olmayan grupta %34,1 (n=87) saptandı ve bu pozitif korelasyon istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlıydı ($p \leq 0,001$).

**Şekil 15:** İBH hastalarında karaciğer fibrozu ve hepatosteatozun kategorik karşılaştırılması

Hastaların FibroScan® ile dalak sertliği ölçümlerinin diğer parametreler ile karşılaştırmasında dalak sertliği ölçümü sürekli değişken olarak incelendi.

Hastalara ait temel özelliklerden kategorik olanlar incelendiğinde erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre dalak sertliği ortalama değeri anlamlı olarak daha yüksekti ($22,87 \pm 12,35$ kPa ve $20,34 \pm 12,5$ kPa; $p=0,005$). Ayrıca herhangi bir miktarda gr/hafta alkol tüketimi olan hastalarda dalak sertliği ortalama değeri alkol kullanmayanlara göre daha yüksekti ($25,54 \pm 14,83$ ve $21,05 \pm 11,24$; $p=0,011$). Tablo 42’de bu bilgilerin ayrıntıları ve diğer kategorik temel özellikler gösterilmiştir.

Tablo 42: Hastaların kategorik temel özellikleriyle dalak sertliği ilişkisi

		Dalak sertliği (dalak med kPa)	P
		Ortalama $\pm$ SS	
Hastalık	CH	22,62 $\pm$ 14,20	0,355
	ÜK	22,81 $\pm$ 10,93	
Cinsiyet	Kadın	20,34 $\pm$ 12,57	0,005
	Erkek	22,87 $\pm$ 12,35	
Ailede İBH öyküsü	Yok	21,56 $\pm$ 11,22	0,364
	Var	22,08 $\pm$ 9,250	
Sigara	İçmiyor	22,37 $\pm$ 13,28	0,748
	Aktif içici	22,36 $\pm$ 12,63	
	Eski içici	23,55 $\pm$ 14,97	
Alkol	Kullanmıyor	21,05 $\pm$ 11,24	0,011
	Kullanıyor	25,54 $\pm$ 14,83	

Sürekli temel özellikler değerlendirildiğinde; boy, ağırlık, VKİ, bel çevresi, alkol gr/hafta ile dalak sertliği arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Dalak sertliği ile alkol gr/hafta arasında yüksek düzey istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon varken dalak sertliği ile ağırlık ve bel çevresi arasında çok yüksek düzeyde istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. Tablo 43’te temel özelliklerden sürekli olan değişkenler ile dalak sertliğinin korelasyon analizleri r ve p değerleri ile gösterilmiştir.

Tablo 43: Hastaların temel özellikleriyle dalak sertliği ilişkisinin korelasyon analizi

	Dalak sertliği (dalak med kPa)	P
	r	
Yaş	0,108	0,058
Tanı yaşı	0,085	0,058
Hastalık yaşı (ay)	0,055	0,374
Takip süresi (ay)	-0,039	0,533
Boy (cm)	0,133*	0,02
Ağırlık (kg)	0,388**	≤0,001
VKİ (kg/m²)	0,356**	≤0,001
Bel çevresi (cm)	0,312**	≤0,001
Sigara (paket-yıl)	0,076	0,253
Alkol gr/hafta	0,185**	0,005

SCCAI ve Mayo skorlamaları ile dalak sertliği arasında anlamlı ilişki bulunmazken; CH hastalarında CDAI skorlaması ile dalak sertliği arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulundu ($p=0,007$). Tüm hasta grubunda Mayo skoru ≤ 2 /CDAI < 150 kriterleri baz alındığında remisyonda olan hastalarda ortalama dalak sertliği $23,00 \pm 13,79$ kPa remisyonda olmayanlarda $20,35 \pm 9,67$ kPa saptandı. Dalak sertliği remisyonda olanlarda daha yüksekti; ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,204$). Skorlamalar ile dalak sertliği arasındaki korelasyon Tablo 44’te gösterilmiştir.

Tablo 44: Hastalık skorlamaları ile dalak sertliği korelasyonu

	Dalak sertliği (dalak med kPa)	P
	r	
ÜK SCCAI skoru	0,047	0,655
ÜK Mayo skor	0,099	0,349
CH CDAI skoru	-0,211**	0,007

Dalak sertliği ortalama değeri, diyabeti olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($26,24 \pm 18,02$ kPa ve $22,29 \pm 12,42$ kPa; $p=0,245$). Hastaların komorbiditeleri, organomegali, ekstraintestinal tutulum varlığı ve bölgesi ile dalak sertliği arasındaki ilişki Tablo 45’te gösterilmiştir.

Tablo 45: Dalak sertliği ile komorbidite, ekstraintestinal tutulum ve organomegali ilişkisi

		Dalak sertliği (dalak med kPa)	P
		Ortalama $\pm$ SS	
HT	Yok	22,71 $\pm$ 13,37	0,825
	Var	22,47 $\pm$ 10,81	
KY	Yok	22,71 $\pm$ 13,17	0,926
	Var	21,44 $\pm$ 10,2	
DM	Yok	22,29 $\pm$ 12,42	0,245
	Var	26,24 $\pm$ 18,02	
KBY	Yok	22,75 $\pm$ 13,16	0,476
	Var	16,97 $\pm$ 3,51	
Ekstraintestinal tutulum	Yok	22,58 $\pm$ 12,1	0,542
	Var	22,67 $\pm$ 14,79	
Hepatobiliyer tutulum	Yok	22,23 $\pm$ 11,92	0,767
	Var	23,83 $\pm$ 16,2	
Romatolojik tutulum	Yok	22,82 $\pm$ 13,36	0,604
	Var	21,02 $\pm$ 10,25	
Dermatolojik veya göz tutulumu	Yok	22,56 $\pm$ 13,06	0,731
	Var	24,17 $\pm$ 13,02	
Görüntülemelerde hepatomegali	Yok	22,39 $\pm$ 11,66	0,145
	Var	20,58 $\pm$ 14,18	
Görüntülemelerde splenomegali	Yok	21,67 $\pm$ 12,31	0,422
	Var	23,92 $\pm$ 12,64	

Hastalık fenotipi ve tutulum bölgesi ile dalak sertliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Barsak rezeksiyonu öyküsü olan hastalarda dalak sertliği ortalama değeri daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($24,45 \pm 16,98$ kPa ve $21,96 \pm 11,46$ kPa; $p=0,49$). Ayrıntılar Tablo 46’da gösterilmiştir.

Tablo 46: Hastalık özellikleri ve operasyon öyküsü ile dalak sertliği ilişkisi

		Dalak sertliği (dalak med kPa)	P
		Ortalama $\pm$ SS	
CH perianal tutulum	Yok	23,04 $\pm$ 14,67	0,891
	Var	21,81 $\pm$ 13,49	
CH fenotipi	İnflamatuvar	24,01 $\pm$ 15,66	0,342
	Fistülizan	22,8 $\pm$ 13,46	
	Stenozan	20,72 $\pm$ 14,28	
Tutulum bölgesi	Proktit	22,83 $\pm$ 7,73	0,847
	Sol kolon	23,28 $\pm$ 11,23	
	Pankolit	22,68 $\pm$ 12,08	
	İleal	22,78 $\pm$ 15,56	
	İleokolonik	22,64 $\pm$ 14,03	
	Kolonik	20,98 $\pm$ 10,22	
Barsak rezeksiyonu	Yok	21,96 $\pm$ 11,46	0,49
	Var	24,45 $\pm$ 16,98	
Rezeke edilen barsak segmenti	İleal	17,12 $\pm$ 7,33	0,183
	İleoçekal	24,35 $\pm$ 16,73	
	İleokolonik	23,85 $\pm$ 9,81	
	Hemikolonik	31,33 $\pm$ 28,24	
	Total kolektomi	28,34 $\pm$ 15,58	

Dalak sertliği ortalaması ile rektal mesalazin kullanımı arasında pozitif korelasyon bulunurken bu fark düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlıydı ($24,54 \pm 12,93$ kPa ve $21,96 \pm 13,04$ kPa; $p=0,035$). INH kullanan hastalarda dalak sertliği ortalaması daha düşük saptandı ($19,44 \pm 12,66$ kPa ve $23,47 \pm 13,03$ kPa; $p=0,006$). Tablo 47’de kullanılan ilaçlar ile dalak sertliği arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 47: Dalak sertliği ile kullanılan ilaçların ilişkisi

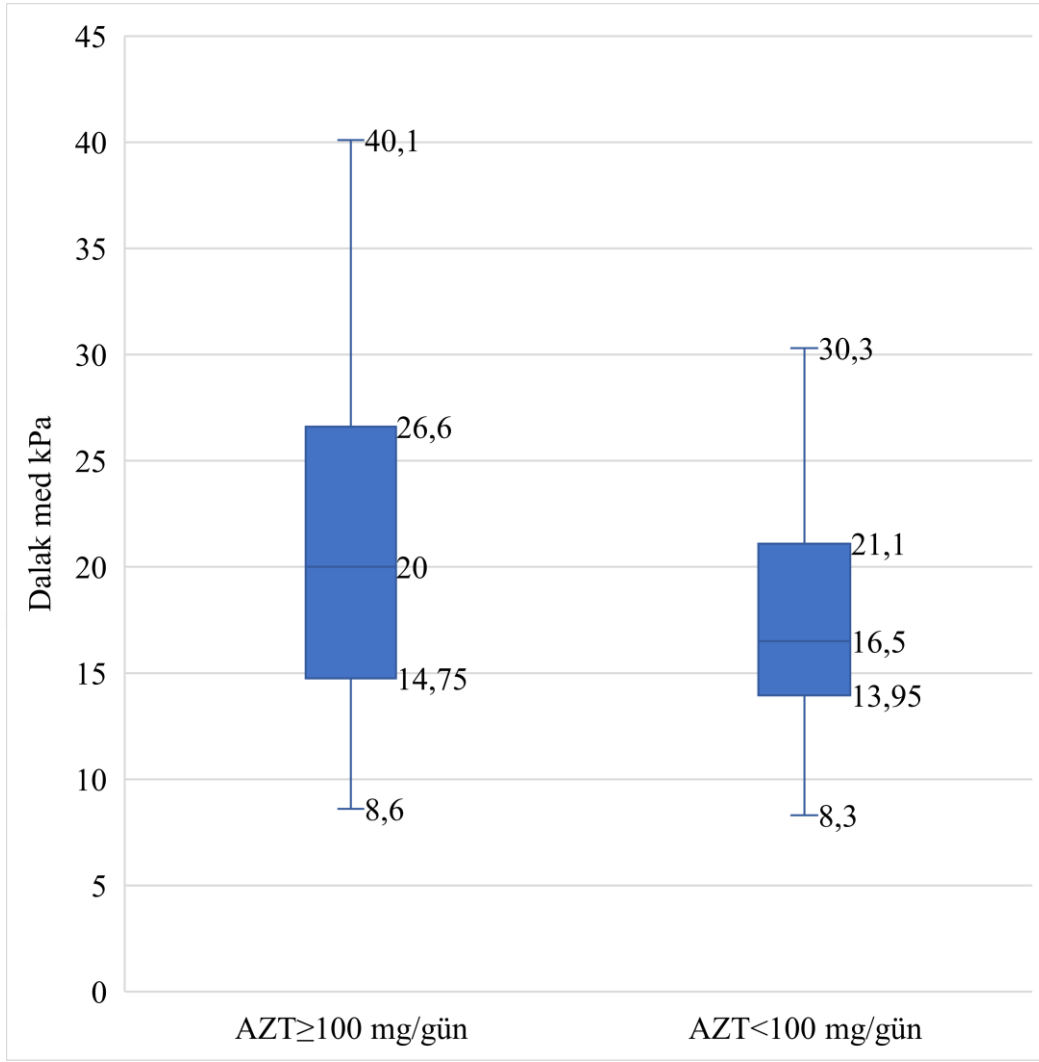
		Dalak sertliği (dalak med kPa)	P
		Ortalama±SS	
Sülfasalazin	Yok	22,38±12,65	0,767
	Var	23,88±15,16	
Oral Mesalazin	Yok	22,22±14,36	0,647
	Var	22,71±12,7	
Rektal Mesalazin	Yok	21,96±13,04	0,035
	Var	24,54±12,93	
AZT	Yok	21,99±9,63	0,572
	Var	22,76±14,08	
Merkaptopürin	Yok	22,66±13,1	0,658
	Var	18,27±4,26	
MTX	Yok	22,75±13,15	0,34
	Var	20,85±11,69	
Budesonid	Yok	22,65±13,29	0,755
	Var	22,33±11,37	
Kalsinörin inh. veya MMF	Yok	22,69±13,11	0,323
	Var	16,47±5,14	
Anti-TNF	Yok	22,3±10,26	0,501
	Var	22,75±14,16	
Anti-TNF doz intensifikasyonu	Yok	22,88±13,55	0,956
	Var	20,08±6,17	
Vedolizumab	Yok	22,68±13,18	0,668
	Var	21,92±11,8	
Ustekinumab	Yok	22,83±13,2	0,185
	Var	17,05±5,77	
UDCA	Yok	22,42±12,91	0,076
	Var	34,38±17,49	
INH	Yok	23,47±13,03	0,006
	Var	19,44±12,66	

İBH hastalarında dalak sertliği ile kullanılan ilaçların dozları ve süreleri arasındaki korelasyon; r ve p değerleriyle birlikte Tablo 48’de gösterilmiştir. Oral mesalazin dozuyla dalak sertliği arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu (p=0,018).

Tablo 48: Dalak sertliği ile ilaç dozları ve kullanım süreleri korelasyonu

	Dalak sertliği (dalak med kPa)	P
	r	
Sülfasalazin dozu (mg/gün)	0,213	0,206
Sülfasalazin süresi (ay)	-0,022	0,898
Oral Mesalazin dozu (mg/gün)	0,166*	0,018
Oral Mesalazin süresi (ay)	0,057	0,424
Rektal Mesalazin dozu (mg/gün)	-0,087	0,499
Rektal Mesalazin süresi (ay)	0,225	0,079
AZT dozu (mg/gün)	0,182*	0,013
AZT süresi (ay)	0,011	0,878
Merkaptopürin dozu (mg/gün)	-0,866	0,333
Merkaptopürin süresi (ay)	-0,5	0,667
MTX dozu (mg/hafta)	-0,159	0,514
MTX süresi	0,107	0,705
Budesonid dozu (mg/gün)	0,186	0,318
Budesonid süresi (ay)	-0,099	0,589
Kalsinörin inh. veya MMF süresi (ay)	0,866	0,333
Anti-TNF süresi (ay)	-0,061	0,422
Vedolizumab süresi	-0,094	0,656
Ustekinumab süresi (ay)	0,089	0,807
UDCA süresi (ay)	0,4	0,6
Steroid kür sayısı	-0,014	0,818

AZT dozu ile dalak sertliği arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunurken ($p=0,013$); AZT süresi ile veya AZT kullanıp kullanmamakla dalak sertliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 48 ve 49). AZT kullanan hastalar 100 mg/gün ve üstü ile 100 mg/gün altı şeklinde iki gruba ayrıldığında $AZT \geq 100$ mg/gün kullanan hastalarda, $AZT < 100$ mg/gün kullananlara göre dalak sertliği ortalaması anlamlı olarak yüksekti ($23,48 \pm 14,61$ kPa ve $19,99 \pm 11,84$ kPa; $p=0,047$). Dalak sertliği > 21 kPa olan hastaların ($n=134$) ortalama azatioprin dozu 104mg/gündü. Şekil 16’da $AZT \geq 100$ mg/gün ve $AZT < 100$ mg/gün kullanan hastaların dalak sertlikleriyle karşılaştırması medyan değerleri ile grafik olarak gösterilmiştir.



Şekil 16: AZT ≥ 100 mg/gün ve AZT < 100 mg/gün kullanan hastaların dalak sertlikleri

Dalak sertliği ile karaciğer enzimleri ve diğer laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. AST, ALT, ALP, GGT, AKŞ, kreatinin, trigliserit, insülin, HGB düzeyleri ile dalak sertliği arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p < 0,05$). Bu analizlerin r ve p değerleri ve diğer laboratuvar parametreleri Tablo 49’da gösterilmiştir.

Tablo 49: Dalak sertliği ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon

	Dalak sertliği (dalak med kPa)	P
	r	
AST (U/L)	0,169**	0,003
ALT (U/L)	0,223**	≤0,001
ALP (U/L)	0,171**	0,003
GGT (U/L)	0,191**	0,001
LDH (U/L)	0,112	0,082
Total Bil (mg/dl)	0,054	0,412
Direkt Bil (mg/dl)	0,03	0,702
AKŞ (mg/dl)	0,214**	0,001
Albümin (gr/dl)	0,103	0,102
Ferritin (ng/ml)	0,046	0,554
Kreatinin (mg/dl)	0,155*	0,013
Trigliserit (mg/dl)	0,219**	0,002
LDL (mg/dl)	0,031	0,667
HbA1c (%)	0,121	0,316
İnsülin (µU/ml)	0,452*	0,027
Son 1 yıl CRP ortalaması (mg/L)	-0,042	0,5
Son 1 yıl ESH ortalaması (mm/saat)	-0,136	0,095
WBC (10³/µl)	0,022	0,719
HGB (gr/dl)	0,160**	0,010
PLT (10³/µl)	-0,061	0,287
Fekal kalprotektin (µg/gr)	0	0,999

HbsAg pozitif olan hastalarda dalak sertlik ölçümü ortalaması daha düşük saptanırken bu analiz istatistiksel olarak düşük düzeyde anlamlıydı. Tablo 50’de İBH hastalarında dalak sertliği ile otoimmün ve viral seroloji ilişkisi ayrıntıları gösterilmiştir.

Tablo 50: Otoimmün ve viral seroloji ile dalak sertliği ilişkisi

		Dalak sertliği (dalak med kPa)	P
		Ortalama±SS	
p-ANCA	Negatif	21,78±9,31	0,982
	Pozitif	25,07±16,81	
ASCA	Negatif	20,97±6,84	0,329
	Pozitif	19,83±8,83	
HbsAg	Negatif	20,91±11,27	0,047*
	Pozitif	12,27±2,9	
Anti-HCV	Negatif	20,65±11,25	0,286
	Pozitif	25,5±.	

APRI (p=0,003) ve FAST (p=≤0,001) skoru ile dalak sertliği arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunurken FIB-4 (p=0,114) ile anlamlı ilişki bulunmadı. CAP™ ölçümü ve karaciğer sertlik ölçümleri de dalak sertliği ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösteriyordu. Tablo 51’de dalak sertliği ile non-invaziv fibroz skorları, CAP™ skoru ve karaciğer sertlik ölçümü arasındaki korelasyon; r ve p değerleriyle gösterilmiştir.

Tablo 51: Dalak sertliği ile fibroz skorları, CAP™ skoru ve karaciğer sertliği korelasyonu

		Dalak sertliği (dalak med kPa)	P
		r	
FIB-4 skoru		0,09	0,114
APRI skoru		0,171**	0,003
FAST skoru		0,233**	≤0,001
CAP™ (dB/m)		0,230**	≤0,001
Karaciğer med kPa		0,164**	0,004

İBH grubundaki 39 hastanın ve 4 sağlıklı kontrolün dalak sertliği ölçümleri yapılamadı, 8 hastanın ölçümü güvenilir olmadığı için çalışmadan çıkarıldı. Hasta ve kontrol toplam 352 başarılı karaciğer sertliği ölçümü yapılan kişiden 43'ünde başarılı dalak sertlik ölçümü gerçekleştirilemedi. Bu 43 kişi ayrıca değerlendirildiğinde ölçüm başarısını etkileyen faktörler; VKİ, bel çevresi, yaş ve cinsiyet olarak saptandı. Dalak ölçümü başarısız olan veya ölçümü güvenilir olmadığı için ($IQR \geq 25$) çalışmadan çıkarılan kişilerden oluşan grupta yaş, ağırlık, VKİ ve bel çevresi değerleri daha yüksek ve kadın cinsiyet daha sık bulunmuştur. Tablo 52'de dalak sertliği ölçüm başarısını etkileyen faktörler özetlenmiştir.

Tablo 52: Dalak sertliği ölçüm başarısını etkileyen faktörler

		Dalak sertlik ölçümü başarısız (n=43)	Dalak sertlik ölçümü başarılı (n=309)	p
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Cinsiyet [n (%)]	Kadın	26 (60,5%)	116 (37,5%)	0,004
	Erkek	17 (39,5%)	193 (62,5%)	
Yaş		47±15	40±14	0,006
Boy (cm)		167±10	169±9	0,128
Ağırlık (kg)		79±16	70±15	≤0,001
VKİ (kg/m²)		28,6±6,8	24,7±4,8	≤0,001
Bel çevresi (cm)		91±15	84±13	0,004

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İBH prevalansı özellikle gelişmekte olan ülkelerde hala artmaya devam etmektedir (5). Kronik inflamatuvar bir hastalık olan İBH günümüzde sistemik bir hastalık olarak kabul edilmekte ve GİS dışında diğer organ ve sistemleri de etkileyebileceği bilinmektedir (1).

İBH hastalarında hepatobiliyer tutulum varlığında karaciğer enzimleri normal olabilir ve hastalar klinik olarak asemptomatik olabilir. Bu yüzden hepatobiliyer tutulum prevalansının çalışmalarda belirtilen oranlardan daha yüksek olduğu tahmin edilebilir. Ayrıca İBH hastalarında hepatosteatoz ve karaciğer fibrozu prevalansı normal popülasyona göre artmıştır ama bu patolojileri tespit etmek özellikle asemptomatik hastalarda yöntem yetersizliği ve standardizasyon eksikliği nedeniyle zorlayıcı olabilir.

Bu çalışmada FibroScan® cihazı ile İBH hastalarında hepatosteatoz sıklığının, karaciğer sertliğinin ve dalak sertliğinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu gösterdik.

Metabolik sendromun klasik faktörlerine ek olarak İBH hastalarında; intraabdominal abse, fistülizan hastalık, ciddi kolit, malnutrisyon, protein kaybı ve tedavide kullanılan ilaçlar MAFLD prevalansını artıran risk faktörleri olabilir (130, 131). Bu prevalans artışı ve artışı saptamadaki eksiklik, İBH hastalarında hepatobiliyer sistem araştırmalarını günümüzdeki önemli çalışma konularından birisi haline getirmiştir. 2022 yılında Rodriguez-Duque ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İBH hastalarında MAFLD prevalansının %42,00, genel popülasyondan oluşan kontrol grubunda %32,77 olduğu; ayrıca ileri evre karaciğer fibrozunun İBH hastalarında %9,50, genel popülasyon kontrol grubunda %2,31 olduğu saptanmıştır (12). Gizard ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı bir derlemeye alınan çalışmalarda İBH hastalarının ortalama yağlı karaciğer sıklığı %23 olarak bildirilmiştir (10).

Günümüzde hepatobiliyer manifestasyonları veya komplikasyonları tespit edebilecek non-invaziv testler yetersizdir ve yaygın kullanılmamaktadır. Dahası biyopsi dışındaki bu standart olmayan yöntemlerin kimlerde kullanılacağı ve eşik değerlerin nasıl belirleneceği net değildir. FibroScan® cihazı karaciğer sertlik ölçümü ile karaciğer fibrozunu öngörmek için geliştirilmiş, günümüzde hepatosteatoz ve dalak sertliği ölçümü de yapabilecek şekilde donatılmıştır. Bu bakımdan İBH hastalarında gözden kaçırılmayacak kadar artmış karaciğer fibrozu ve hepatosteatoz sıklığını göstermekte kullanılabilir.

Çalışmamıza alınan 298 İBH hastası ve 54 sağlıklı kontrol grubunun cinsiyet dağılımı, yaş gibi temel özellikleri ve boy, ağırlık, bel çevresi gibi antropometrik ölçümleri benzerdi. Ayrıca kullanılan USG probunun (M-XL) da gruplar arasında kullanım sıklığı benzerdi. FibroScan® ölçüm sonuçlarının bizim çalışmamızda ve literatürde (218, 259); hem İBH hastalarında hem de sağlıklı bireylerde bu verilerden etkilendiği gösterildiği için bu değişkenler açısından hasta ve sağlıklı grup arasında fark olmaması ($p>0,05$) güvenilirliği artıran bir unsurdur.

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında AST, ALT değeri açısından farklılık yokken; ALP ($82,8\pm34,2$ U/L ve $68,0\pm21,8$ U/L; $p\leq0,001$) ve GGT ($21,5\pm18,2$ U/L ve $16,0\pm10,4$ U/L; $p=0,039$) düzeyleri ortalama değerleri hasta grubunda daha yüksekti. Egresi ve arkadaşlarının ÜK hastalarında yaptığı bir çalışmada da hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırılmış; AST ve ALT arasında anlamlı farklılık gözlenmezken hasta grubunda ALP ve GGT'nin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (260). Yine Voss ve arkadaşlarının çalışmasında İBH hastalarında GGT değeri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p\leq0,001$) (261). Cappello ve arkadaşlarının 335 kişilik bir İBH kohortunu değerlendirdiği çalışmada hastaların %20,9'unda geçici veya kalıcı karaciğer enzim yüksekliği bulunmuş, bu durumun en sık nedeni olarak karaciğer yağlanması ve ilaç ilişkili karaciğer hasarı gösterilmiştir (262). Çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde İBH hastalarında ALP ve GGT yüksekliğinin sebepleri arasında kolestaz, PSK, hepatosteatoz, ilaç ilişkili karaciğer hasarı (özellikle AZT ile) sayılabilir.

Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre PLT değeri ortalaması daha yüksekti (300 ± 104 $10^3/\mu\text{l}$ ve 251 ± 52 $10^3/\mu\text{l}$; $p=0,001$). Bu fark inflamasyona ve demir eksikliğine sekonder gelişmiş olabilir. Gerçekten de Voudoukis ve arkadaşları tarafından yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında İBH hastalarında PLT değerinin daha yüksek olduğu, trombositozun daha yüksek oranda saptandığı; PLT ile CRP ve demir eksikliği arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (77). Çalışmamızda İBH grubunun dalak sertliği ortalama değeri $22,69\pm13,10$ kPa ve medyan değeri 19,80 kPa; kontrol grubunun ortalama değeri $17,96\pm7,44$ kPa ve medyan değeri 18,85 kPa; istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,027$). Öte yandan çalışmamızda dalak sertliği ile PLT değeri arasında anlamlı ilişki bulunmazken, hastalık aktivitesi ile de anlamlı ilişki saptanmadı. Aslında bu bulgular da dalak sertliği ile AZT dozu arasındaki ilişkiyi daha çok desteklemektedir.

Çalışmamızda İBH hastaları ile kontrol grubu karaciğer sertliği, CAP™ skoru ile ölçülen hepatosteatoz, dalak sertliği açısından karşılaştırıldı. Benzer bir karşılaştırma dalak

sertliği ölçümü hariç Rodriguez-Duque ve ark. tarafından 2022 yılında yapılmıştır (12). Yine benzer bir vaka-kontrol çalışması Thin ve ark. tarafından 2013 yılında yapılmış ve İBH hastaları ile kontrol grubu karaciğer sertliği açısından karşılaştırılmıştır (263). Ayrıca İBH hastalarında FibroScan® ile karaciğer sertliği ölçümünün yapıldığı literatürde 3 çalışma daha vardır ancak bu çalışmalarda da dalak sertlik ölçümü yapılmamıştır ve kontrol grubu yoktur. Bu çalışmaları 2017 yılında Meijer ve ark., 2019 yılında Palumbo ve ark., 2019 yılında Arieira ve ark. yapmıştır (264-266). Literatürdeki bu çalışmalar ve FibroScan® ölçümleri Tablo 53'te gösterilmiştir. Literatürdeki çalışmalarda dalak sertlik ölçümü yapılmamıştır.

Tablo 53: İBH hastalarında FibroScan® kullanılan literatürdeki çalışmalar (12, 263-266)

Yazar, yıl, referans	Vaka sayısı	Karaciğer med kPa (M)	CAP™ (M)
Thin, 2013 (263)	110 hasta, 55 kontrol	İBH: 4.7 kPa (IQR 4.0–6.0) Kontrol: 4.5 kPa (IQR 3.9–5.6)	Ölçüm yok
Meijer, 2017 (264)	168 hasta	İBH: 4,5 kPa (IQR 3.6–5.6)	Ölçüm yok
Palumbo, 2019 (265)	384 hasta	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş
Arieira, 2019 (266)	161 hasta	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş
Rodriguez-Duque, 2022 (12)	831 hasta, 1718 kontrol	İBH: 5.0 kPa (DA 2.0–24.6) Kontrol: 4.5 kPa (DA 2.5–52.4)	Belirtilmemiş

*DA: dağılım aralığı

Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre karaciğer fibrozu göstergesi olan karaciğer sertliği ortalama değeri daha yüksek bulundu ($5,2 \pm 3,1$ kPa ve $4,5 \pm 1,1$ kPa; $p=0,016$). Ayrıca hasta grubunda medyan karaciğer sertlik değeri 4,8 (40,5) kPa; kontrol grubunda 4,3 (4,7) kPa olarak saptandı. Rodriguez-Duque ve ark. çalışmasında ise hasta grubunda medyan karaciğer sertlik değeri 5,0 (22,6) kPa; hasta grubunda 4,5 (49,9) kPa bulunmuştur; çalışmamızdaki değerler ile paralellik göstermektedir.

Yağlı karaciğer hastalığı tespitinde kullanılan FibroScan® ölçümü olan CAP™ skoru çalışmamızda her ne kadar hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olsa da (hasta grubu ortalama değeri 233 ± 56 dB/m, medyan değeri 230 dB/m; kontrol grubunun ortalama değeri 224 ± 47 dB/m, medyan değeri 214 dB/m) bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu duruma 54 kişilik sağlıklı kontrol grubundaki S3 (≥ 280 dB/m) steatoz derecesine sahip 8 kişi neden olmuş olabilir. Bu çalışmanın amaçlarından bir tanesi hepatosteatoz sıklığını, hasta ve kontrol

grubunda saptamaktır. Tablo 53'te görülebileceği gibi hastalar ve kontrol grubu için ortalama CAP™ skoru değerleri literatürde de belirtilmemiş, bunun yerine gruplar hepatosteatoz sıklığı açısından karşılaştırılmıştır. Biz de çalışmamızda literatürde kullanılan 248 dB/m eşik değerini kullanarak hasta grubunu ve kontrol grubunu hepatosteatoz var ve yok şeklinde iki gruba ayırdık. Gerçekten de hepatosteatoz saptananların oranı hasta grubunda (115/295 (%39,0)), kontrol grubuna (12/54 (%22,2)) göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,021$). Rodriguez-Duque ve ark. çalışmasında bu oranlar %42,0 (İBH grubu) ve %32,8 (kontrol grubu) olarak bildirilmiştir. Literatürde farklı hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda farklı oranlar raporlansa da İBH hastalarında yağlı karaciğer hastalığı sıklığını artıran ve yukarıda özetlenen faktörler günümüzde bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da İBH grubunda yağlı karaciğer hastalığı sıklığının yüksek olması, bu hasta grubunun takibinde bu açıdan dikkatli olunması gerektiğini hatırlatmaktadır. Çalışmamızda bulduğumuz yağlı karaciğer hastalığı sıklığını artıran faktörler aşağıda ayrıca tartışılacaktır.

Karaciğer sertliği ölçümü günlük pratiğe girmesine rağmen FibroScan® cihazına yeni eklenen dalak sertliği ölçümü henüz çok yeni bir tekniktir ve literatür verisi oldukça sınırlıdır. Öte yandan çalışmalarda tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (254). Portal hipertansiyonu ve komplikasyonlarını predikte etmek için geliştirilen bu metodun özefagus varislerini öngörmeye kullanılabileceğini gösteren az sayıda çalışması vardır (249). Şu an için cihazın dalak sertliği ölçümündeki eksik bir yönü bizim çalışmamızın da kısıtlamalarından birisini oluşturmaktadır. Obez hastalarda karaciğer sertliği ölçümünde XL probu kullanılmakta ve M probu ile benzer sonuçlar elde edilmesine karşın XL probu dalak ölçümünde kullanılamamaktadır. İleride yapılacak geliştirmeler ile bu sorunun çözülmesi beklenmektedir ancak bu durum şu an için obez hastaların bir kısmında dalak sertliği ölçülememesine yol açabilir. Literatürde obez hastalarda da dalak sertliği ölçümünün M probu ile güvenilir şekilde yapılabileceği belirtilmiştir (254); ancak buradaki kısıtlama ölçümlerin güvenilirliğinden ziyade M probu ile obez hastalarda ölçümün hiç yapılamaması yani cihazın dalak sertliğini ölçememesidir. XL probunun kullanılabilir hale gelmesiyle obez hastalarda subkutan yağ dokusu engelinin azalacağı ve ölçüm başarısı oranının artacağı düşünülmektedir.

Bizim çalışmamıza dahil edilen 298 hasta ve 54 sağlıklı kontrolün hepsinin karaciğer sertlik ölçümleri yapılmıştır. Öte yandan 31 hastanın ve 4 sağlıklı kontrolün dalak sertliği ölçümleri yapılamamış, 8 hastanın da dalak ölçümündeki IQR 25 üzerinde olduğu için çalışmadan dalak verisi çıkarılmıştır. Sonuçta 43/352 ölçümde dalak sertliği başarılı olarak ölçülememiştir. Bu 43 hasta ayrıca değerlendirildiğinde yaş, VKİ, bel çevresi yüksekliği ve

kadın cinsiyet ölçüm başarısını olumsuz etkileyen faktörlerdir (Tablo 52). Bu parametrelerden beklenildiği üzere VKİ artışı ile dalak ölçümü başarısı istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı olarak etkilenmektedir ($p \leq 0,001$). Literatürde henüz bu durumla ilgili veri kısıtlı olmasına karşın cihaz üreticisi şu an için sadece M probu ile karaciğer sertliği ölçümü yapılabilen hastalarda dalak sertliği ölçümü yapılmasını önermektedir. Bizim çalışmamızdaki verilerin de İBH hastalarının dalak sertliğini ölçmenin yanında dalak sertliği ölçümü başarısı ve genel popülasyonda dalak sertliği ölçümü ile ilgili çok kısıtlı literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Ayrıca portal hipertansiyonun bir göstergesi olan dalak sertliğini portal hipertansiyon dışında artıran faktörler de literatürde henüz açık değildir. Bu konuda yapılacak olan çalışmalara bizim çalışmamızın da yol göstereceğini düşünüyoruz.

Literatürde karaciğer sertliği, CAP™ ölçümü ile ilgili yaygın kullanılan eşik değerler vardır ve bizim çalışmamızda da bu değerler kullanılmıştır. Öte yandan dalak sertliği ile ilgili eşik değerler henüz net değildir. Her ne kadar en son Baveno VII portal hipertansiyon konsensusunda dalak sertliği ölçümünde 50 kPa ve 21 kPa değerlerinin sırasıyla belirgin portal hipertansiyonu göstermede ve dışlamada eşik değer olarak kullanılabileceği bildirilmişse de (257); bu değerler arasında kalan ve normal popülasyonun da önemli bir kısmını içeren geniş bir gri alan vardır. Ayrıca bu eşik değerler kısıtlı sayıda çalışmaya dayanmakta ve ölçüm yöntemine göre (transient elastografi, MR elastografi veya SWE) farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle dalak sertliği ölçümü ve eşik değerlerinin belirlenmesinde yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamıza dahil edilen 298 hastadan 194 hasta CH, 104 hasta ÜK tanılıydı. %38,9'u kadın, %61,1'i erkekti. Her ne kadar dünya literatürü epidemiyoloji verilerinde CH ve ÜK prevalansının benzer olduğu, kadın ve erkek oranının hem CH hem ÜK için benzer olduğu bildirilmiş olsa da bizim çalışmamızda erkek oranı hakimdi ve hastaların %65'i CH, %35'i ÜK tanılıydı. Öte yandan bizim çalışmamızdaki erkek hakimiyeti, Tozun ve ark. 2009 yılında yaptığı Türkiye İBH epidemiyolojik verileri çalışmasına benzerlik arz ediyordu. Tozun ve ark. çalışmasında Türkiye'de İBH sıklığı Kuzey ve Batı Avrupa ülkelerine göre daha düşük bulunmuşken hem CH hem ÜK hastalarında erkek oranının hafifçe yüksek (1.3:1.0) olduğu bulunmuştur (33). Bizim çalışmamızda ise yaklaşık 1.5:1.0 erkek hakimiyeti mevcuttu. Bu duruma yol açan sebeplerden bir tanesi sosyal gerekçelerle kadın hastaların antropometrik ölçümlerinin ve FibroScan® cihazı ile testlerinin yapılmasından çekinmeleri olabilir. Çalışmamızda CH hastalarının oranının ÜK hastalarına göre literatürde bildirilenden daha

yüksek olmasının sebebi, CH hastalarının poliklinik başvurusunun ÜK hastalarına göre daha sık olması ve böylece çalışmaya daha çok CH hastasının davet edilmiş olması olabilir.

Çalışmamızda CH hastalarının ilk tanı yaşı ortalaması (30 ± 12 ve 34 ± 14 ; $p=0,013$), ÜK hastalarına göre daha düşükken; hastalık yaşı ortalaması (119 ± 91 ay ve 96 ± 80 ay; $p=0,017$) ve takip süresi ortalaması (80 ± 64 ay ve 58 ± 62 ay; $p=0,001$) ÜK hastalarına göre daha uzundu. Gerçekten de literatürde CH pik tanı yaşının CH için 20-30 yaşları arasına, ÜK için 30-40 yaşları arasına tekabül ettiği bildirilmiştir ve arada 10 yıla yakın fark vardır (4, 26). CH hastalarının takip süresinin ve buna paralel olarak hastalık yaşının uzun olması daha erken yaşta tanı almalarının yanı sıra takiplerine ÜK hastalarına göre daha sıkı olarak devam etmeleri ve takipten ayrılmamaları olabilir.

Çalışmaya alınan ÜK hastalarında CH hastalarına göre hem HT (%17,3 ve %8,8) hem de DM (%17,3 ve %7,7) sıklığı istatistiksel düşük düzeyde anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla $p=0,029$ ve $p=0,012$). Bunun sebepleri arasında her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ÜK hastalarının yaş ortalamasının daha fazla olması ve bizim çalışmamızda da gösterdiğimiz gibi steroid maruziyetinin CH'ye göre daha fazla olması olabilir. Literatürde İBH hastalarında metabolik sendrom sıklığının, DM ve HT'nin daha sık olduğu bildirilmesine rağmen ÜK ve CH'nin bu açıdan karşılaştırılması yetersizdir. Yine de Allin ve ark. 2022 yılında ÜK hastalarında CH'ye göre bizim çalışmamıza benzer şekilde daha sık DM saptandığını bildirmiştir (267). Mekanizma net olarak bilinmemektedir.

Ekstraintestinal tutulum varlığı bizim çalışmamızda CH hastalarında ÜK'ye göre daha sık bulundu (%41,1 ve %27,5). Literatürde de CH'de ekstraintestinal tutulumun daha sık olduğu bilinmektedir (118). Çalışmamızda CH hastalarında ÜK'ye göre görüntülemelerde hepatomegali daha sık (%34,1 ve %14,6) saptanmasına rağmen bu durumun sebebi net değildir.

Çalışmamıza alınan CH ve ÜK hastalarının Montreal sınıflamasına göre tutulum yerleri ve CH hastalarının fenotipleri literatür verileri ile benzer olmasına karşın çalışmamızdaki hastalarda fistülizan tip hastalık oranı Fucilini ve ark. çalışmasına göre daha yüksekti (%47,1 ve %29,3) (268). Çalışmamızda CH hastalarında perianal hastalık varlığı 61/188 (%32,4) saptandı. Hastalık fenotipleri değerlendirildiğinde %27 inflamatuvar, %25,9 stenoizan, %47,1 fistülizan tip olduğu görüldü. Montreal sınıflamasına göre hastalarda %28 ileal, %65,1 ileokolonik, %6,9 kolonik tutulum saptandı. ÜK hastalarında ise %14,7 proktit, %44,1 sol kolit, %41,2 pankolit saptandı.

Barsak rezeksiyonu öyküsü CH hastalarında %37,6; ÜK hastalarında %2,9'du. Literatürde de CH hastalarında barsak rezeksiyonu daha sık olmakla birlikte bizim çalışmamızdaki hastalarda genel olarak barsak rezeksiyon sıklığı literatüre göre daha düşüktü (269). Bunun sebebi çalışma grubundaki hastaların çoğunlukla biyolojik tedavi alması olabilir.

CH'de ASCA pozitifliği %54,5, ÜK'de p-ANCA pozitifliği %13,2 olarak bulundu. CH hastalarında 1 hastada p-ANCA pozitif, ÜK hastalarında 1 hastada ASCA pozitif saptandı. P-ANCA'nın ÜK'de sık olması ve ASCA'nın CH'de sık oluşu istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p \leq 0,001$ ve $p=0,006$); bu açıdan literatür ile paralellik gösteriyordu (86, 90). CH ve ÜK hastalarında çalışma sonuçlarını etkileyebilecek laboratuvar parametreleri arasında farklılık saptanmadı.

ÜK hastalarında oral ve rektal 5-ASA preparatları daha sık kullanılırken CH hastalarında AZT, MTX ve anti-TNF daha sık kullanılıyordu. ÜK hastalarında ayrıca toplam steroid kür sayısı CH'ye göre daha yüksekti. Bu sonuçların hepsi istatistiksel olarak anlamlıydı ve literatür bilgisiyle örtüşüyordu (149).

CH ve ÜK hastalarının karaciğer sertliği, CAP™ skoru ve dalak sertliği parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Yukarıda özetlenen ve literatürde yer alan çalışmalarda da CH ve ÜK FibroScan® ölçümlerinde belirgin fark saptanmamasına karşın; Palumbo ve ark. çalışmasında karaciğerde belirgin fibroz olan hastalarda CH sıklığının daha fazla olduğu, Rodriguez-Duque ve ark. çalışmasında ise CH hastalarında hepatosteatoz sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir (Rölatif risk=2,989; Güven aralığı=1,152–7,754; P = 0,024).

Literatürde karaciğer sertlik ölçümü için farklı eşik değerleri kullanılsa da bu farklı eşik değerlerinin bildirilme sebebi farklı etiyolojideki kronik karaciğer hastalığı olan kohortlarda yapılan çalışmalardan elde edilmiş olmasıdır. Dolayısıyla FibroScan® karaciğer sertliği değerini yorumlarken ve fibroz evresini belirlerken etiyolojiye göre eşik değer seçmek rasyonel bir yaklaşımdır. Bizim çalışmamızda spesifik bir karaciğer hastalığı grubu araştırılmadığı için Tsochatzis ve arkadaşları tarafından yapılan, 40 farklı çalışmadan oluşan, etiyoloji spesifik olmayan bir meta-analizde (n=7723) belirtilen eşik değerleri kullanılmıştır (240). Bu eşik değerler günümüzde birçok klinikte ve çalışmada kullanılmaktadır. Çalışmamızdaki 298 hasta bu eşik değerler referans alınarak FibroScan® karaciğer sertlik ölçümlerine göre 6,5 kPa üstü (karaciğerde fibroz var) ve 6,5 kPa altı (karaciğerde fibroz yok) şeklinde iki gruba ayrıldı. Karaciğerde fibroz var grubunda 257 hasta, fibroz yok grubunda 41 hasta yer aldı.

Çalışmamızdaki hastalarda karaciğerde fibroz olan grupta ortalama hasta yaşı (51 ± 11 ve 39 ± 14 ; $p \leq 0,001$), tanı yaşı (40 ± 12 ve 30 ± 12 $p \leq 0,001$), hastalık yaşı (132 ± 87 ay ve 108 ± 88 ay; $p = 0,044$), ağırlık (79 ± 15 kg ve 70 ± 15 kg; $p \leq 0,001$), VKİ ($28,7 \pm 5,8$ kg/m² ve $24,7 \pm 4,9$ kg/m²; $p \leq 0,001$), bel çevresi (95 ± 15 cm ve 83 ± 13 cm; $p \leq 0,001$) karaciğerde fibroz olmayan gruba göre daha yüksek bulundu. MAFLD risk faktörleri arasında yaş, obezite gibi değerler yer aldığı bilindiği için bu istatistiksel olarak anlamlı farkların metabolik sendroma, MAFLD'a ve dolayısıyla steatohepatite yol açması şaşırtıcı değildir. Bunun yanında Tablo 53'te özetlenen literatürde bildirilmiş diğer İBH hastalarındaki FibroScan® çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu 5 çalışmada ve bizim çalışmamızda da bildirildiği üzere yaş, tüm nedenlerden bağımsız bir MAFLD ve karaciğerde fibroz için risk faktörüdür. Öte yandan bizim çalışmamızda bu sayılan genel özellikler ve antropometrik ölçümler açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında fark olmamasına rağmen hasta grubunda karaciğerde fibroz sıklığının yüksek olması, İBH'nin da fibroz açısından bir risk faktörü olduğuna işaret edebilir.

Çalışmamızda ayrıca HT (%34,1 ve %8,2) ve DM (%29,3 ve %8,2) komorbiditeleri ile karaciğer fibrozu arasında pozitif korelasyon bulundu ($p \leq 0,001$). Metabolik sendromun kriterleri arasında yer alan HT ve DM ile karaciğerde fibroz ilişkisi şaşırtıcı değildir. Öte yandan İBH hastalarında DM prevalansının normal popülasyona göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur ve bu durum İBH-karaciğer fibrozu ilişki ağına MAFLD üzerinden farklı bir pencere kazandırmaktadır (270).

Ekstraintestinal tutulum karaciğerde fibroz grubunda %53,7, fibroz olmayan grupta %33,5 saptandı ($p = 0,013$). Bunun önemli bir sebebi çalışmamızda hepatosteatozun hepatobiliyer bir ekstraintestinal tutulum olarak kabul edilmesi olabilir. Öte yandan hepatobiliyer tutulum olan hastalarda karaciğerde fibroz sıklığı 15/72 (%20,8) saptanmışken, tüm ekstraintestinal tutulumlu hastalara bakıldığında da aynı oranda 22/106 (%20,7) karaciğerde fibroz saptanmıştır. Hepatobiliyer, romatolojik, dermatolojik veya göz tutulumları ayrıca değerlendirildiğinde; tüm tutulumlarda tutulum saptanmayan gruba göre karaciğerde fibroz sıklığı daha fazladır, ancak bu karşılaştırmalar ayrı ayrı anlamlı değildir (sırasıyla $p = 0,056$, $p = 0,405$, $p = 0,071$); genel olarak tüm ekstraintestinal tutulumlar birlikte değerlendirildiğinde anlamlıdır ($p = 0,013$). Dolayısıyla hepatobiliyer tutulum dışındaki ekstraintestinal tutulumlarda da karaciğerde fibroz sıklığı artmaktadır çıkarımı yapılabilir. Bunun sebebi ekstraintestinal tutulumun bir inflamasyon göstergesi olması ve inflamasyondan karaciğerin de etkilenmesi olabilir. Çalışmamızda karaciğerde fibroz olan İBH hastalarında, fibroz olmayanlara göre hastalık aktivasyonunu ve inflamasyonun göstergesi olabilecek CDAI

skoru ortalaması daha yüksekti (75 ± 61 ve 62 ± 65) ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Yine fistülizan hastalık varlığı da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da karaciğer fibrozu grubunda daha sıklıkla (%60,9 ve %45,2).

Karaciğer fibrozu ile ilaçların ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç sadece merkaptopürin ve UDCA kullanımı ile elde edildi. MTX kullanım süresi ortalaması fibroz grubunda fibroz olmayan gruba göre daha yüksekti (60 ± 51 ay ve 30 ± 35 ay) ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Çalışmamızda MTX kullanan hasta sayısının az olması bu durumu açıklayabilir, çünkü MTX kullanımı ve kullanım süresi ile karaciğer fibrozu arasında pozitif korelasyon olması beklenen ama saptanamayan bir ilişkidir. Nitekim literatürde MTX ile karaciğer fibrozu arasındaki ilişkiyi bildiren yayınlar mevcuttur (271). Buna karşın Llaó ve ark. çalışmasında CH hastalarında MTX kullanımı ile karaciğerde fibroz gelişimi FibroScan® kullanılarak değerlendirilmiş ve MTX kullanımı ile korelasyon bulunmamıştır (272). Bu çalışma spesifik olarak MTX kullanan ve kullanmayan CH hastalarını karşılaştırarak analiz etmesi nedeniyle Tablo 53'te özetlenen 5 çalışmanın arasına alınmamıştır.

Merkaptopürin kullanımı her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı biçimde ($p=0,009$) karaciğerde fibroz olan grupta daha yüksek olsa da toplam merkaptopürin kullanan hasta sayısının 7 olması bu analizin güvenilirliğini oldukça etkilemektedir. Böyle bir ilişkinin varlığını gösterebilmek için daha fazla sayıda merkaptopürin kullanan hastanın incelenmesi gereklidir. Benzer şekilde İBH hastalarında UDCA kullanan toplam hasta sayısı 5'ti ve 2 hasta fibroz olmayan grupta, 3 hasta fibroz olan grupta yer almaktaydı. 298 hastanın değerlendirildiği çalışmamızda sadece 5 hastanın bu verisini değerlendirmek güç olmakla birlikte 5 hastanın 4'ünde UDCA kullanım sebebinin PSK olması bu veriyi destekleyebilir. Öte yandan PSK'lı hastaların karaciğer sertliğinin yüksek olacağı ve fibroz grubunda yer alacağı hipotezi çalışmamızda geçerli değildi. Zira 4 PSK hastası ayrıca değerlendirildiğinde karaciğer sertlik ölçümleri 2,7 kPa, 5,8 kPa, 6,7 kPa, 28,8 kPa saptanmıştır. Karaciğer med kPa 28,8 saptanan hasta aynı zamanda çalışmamızdaki iki siroz hastasından birisidir. Kriptojenik karaciğer sirozu ve PVT'si olan diğer hastanın karaciğer sertlik ölçümü 7,3 kPa (F2) saptanmıştır. 28,8 gibi yüksek bir kPa değeri çalışmadaki normal dağılımı etkileyip analizlerin non-parametrik olarak gerçekleştirilmesini gerektiren uç değer olmakla birlikte çalışma sonuçlarını etkilememektedir.

Hastalar F0-1 (fibroz yok-minimal fibroz) ile F2-3-4 (belirgin fibroz-siroz) olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildiğinde; F0-1 grubunda anti-TNF kullanımı oranı 185/266 (%69,5), F2-3-4 grubunda anti-TNF kullanım oranı 12/27 (%44,4) saptandı. Bu analiz istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,008$). Anti-TNF ilaçların kullanımının inflamasyonu

baskılama etkileriyle karaciğerde inflamasyon ve fibroz gelişiminde tedavi edici olma potansiyelleri ile ilgili literatür bilgisi kısıtlıdır. Koca ve ark. bir hayvan modelinde steatohepatitli sıçanlarda infliksimab uygulanması sonrası ilaç verilen grupta plasebo grubuna göre inflamasyon, nekroz ve fibrozda azalma olduğunu ve karaciğer enzimlerinin gerilediğini bildirmiştir (273). Lopetuso ve ark. derlemelerinde anti-TNF ilaçların alkolik hepatit ve NASH’de potansiyel yararlarından bahsetmiştir (274). Anti-TNF ajanların karaciğer üzerindeki koruyucu etkilerini inceleyecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

AST, ALT, ALP, GGT düzeyi ortalamaları fibroz olan grupta daha yüksekken; bu yükseklik AST, ALT, GGT parametreleri için istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). En yakın ilişki GGT düzeyi ile saptandı ($p\leq 0,001$). Karaciğer enzimlerinin spesifikliklerine göre karaciğerde fibroz varlığı ile ilişkili olması şaşırtıcı değildir. Ayrıca HbA1c, AKŞ ve trigliserit düzeyleri; karaciğerde fibroz ile pozitif korelasyon gösteren diğer parametrelerdi ($p<0,05$). Metabolik sendrom, MAFLD ve karaciğer fibrozu ilişkisinde bu değerlerin anlamlılığı da beklenen sonuçlar arasındaydı. Karaciğerde fibroz olan grupta p-ANCA (%10,5 ve %5,1) ve ASCA (%50 ve %35) pozitifliği daha sık olmasına rağmen bu sıklık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,310$ ve $p=0,663$). Bunda özellikle karaciğerde fibroz olan grupta p-ANCA ve ASCA değerlerine ulaşılan hasta sayısının düşük olması ve ki-kare testi için yeterli hasta verisi sağlanamamış olması etkili olabilir. FIB-4 skoru ve FAST skoru ile fibroz arasında pozitif korelasyon vardı ve bu korelasyon istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlıydı ($p\leq 0,001$). FIB-4 skoru FibroScan® karaciğer sertlik ölçümü ile çok yakın ilişkideyken APRI skorunun karaciğerde fibroz ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,052$). Literatürde FIB-4, APRI ve FibroScan® ölçümlerinin karşılaştırıldığı diğer çalışmalarda da FIB-4’ün APRI’ye göre performansı daha iyi bulunmuştur (275). Çalışmamızda ayrıca, CAP™ skoru ölçümü ortalama değeri karaciğerde fibroz olan grupta daha yüksekti (271 ± 49 ve 226 ± 53 ; $p\leq 0,001$). Dalak sertliği ölçümü ortalama değeri (dalak med kPa) karaciğerde fibroz olan grupta daha yüksekti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa yaklaşıp da anlamlı değildi ($p=0,055$). Hepatosteatozun karaciğerde fibroza neden olması ve karaciğer fibrozunun uzun vadede komplikasyon olarak dalak sertliğini artırması beklenen bir bulgudur. Öte yandan dalak sertliğini portal hipertansiyon olmadan artırma potansiyeli olan etkenlerin araştırılması literatürde devam etmektedir. Bizim çalışmamızda da dalak sertliği ile karaciğer yağlanması arasında karaciğer fibrozuna göre daha yakın bir ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızda CAP™ skorunu kullanarak karaciğerde hepatosteatoz var/yok şeklinde iki grup oluşturduk ve bu ayırmada CAP™ skoru eşik değeri olarak 248 dB/m sınırını kullandık.

Buna göre İBH hasta grubunda hepatosteatozu olan hasta sayısı 115, hepatosteatozu olmayan hasta sayısı 180; kontrol grubunda ise hepatosteatozu olanların sayısı 12, olmayanların sayısı ise 42'dir. Bu fark yukarıda tartışılmıştır.

Hepatosteatoz olan grupta; hasta yaşı, tanı yaşı, hastalık yaşı, takip süresi, ağırlık, VKİ, bel çevresi ve sigara paket-yıl ortalama değerleri daha yüksekti ($p<0,05$). Ayrıca alkol gr/hafta ortalama değeri hepatosteatoz grubunda daha yüksekti (7 ± 29 gr/hafta ve 2 ± 9 gr/hafta) ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Alkol ve MAFLD kriterleri ile hepatosteatoz arasında ilişki bulunması beklenen bir bulgudur. Sigara ise bu yolak içinde yer almamasına rağmen alkol dışı karaciğer yağlanmasına neden olduğu bilinen bir etkidir (276). MAFLD göstergelerinden HT ve DM ile tıpkı karaciğer fibrozunda olduğu gibi hepatosteatoz ile çok yüksek anlamlı korelasyon bulundu ($p\leq0,001$). Ayrıca karaciğer fibrozu ile ilişkisi olmayan KY'nin de hepatosteatoz ile ilişkisi vardı. Hasta sayısı az olsa da 5 KY tanılı hastanın hepsi hepatosteatoz grubundaydı ($p=0,009$). Bu hastaların ölçüm esnasında konjesyon bulguları yoktu. Literatürde de kalp yetmezliği ile hepatosteatoz arasında korelasyon bildirilmiştir (277). Karaciğer fibrozunun aksine ekstraintestinal tutulum ile hepatosteatoz arasında anlamlı ilişki yoktu. Görüntüleme yöntemleriyle (USG/BT/MR) saptanan hepatosteatoz, hepatobiliyer tutulum olarak kabul edilmesine rağmen hepatobiliyer tutulum ve CAP™ skoru ölçümüyle saptanan hepatosteatoz sıklığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olsa da çok yüksek değildi ($p=0,040$).

Çalışmamızda CH hastalarında CDAI skoru ile hepatosteatoz sıklığı negatif korelasyon gösteriyordu. Hepatosteatoz olan grupta ortalama CDAI skoru 46 ± 60 , hepatosteatoz olmayan grupta 75 ± 65 olarak saptandı ($p=0,005$). Bu ters ilişkiyi anlamak ilk başta zor gözükse de CDAI skoru ile hastaların ağırlık, VKİ ve bel çevreleri karşılaştırıldığında sebep anlaşılmaktadır. Spearman korelasyon analizinde CDAI skoru ile bel çevresi ($r=-183$, $p=0,014$), ağırlık ($r=-325$, $p\leq0,001$) ve VKİ ($r=-345$, $p\leq0,001$) arasında çok güçlü negatif korelasyon vardı. CDAI skoru bileşenleri arasında ideal kilo ile mevcut kilonun farkının da olması nedeniyle bu ilişki şaşırtıcı değildir. Dolayısıyla CDAI skoru yüksek olan CH hastalarının fazla kilolu olma ihtimallerinin ve MAFLD risklerinin düşük olduğu çıkarımı yapılabilir. Öte yandan yukarıda tartışıldığı gibi karaciğerde fibroz olan grupta olmayan gruba göre CDAI skoru ortalaması istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksektir (75 ± 61 ve 62 ± 65 ; $p=0,171$). Sonuç olarak yüksek CDAI skoru olan, hastalığı aktif ve zayıf olan hastalarda hepatosteatoz sıklığı düşük olmasına rağmen karaciğerde fibroz sıklığı düşük değil tersine yüksektir. Bunda inflamasyonun karaciğer üzerindeki olumsuz etkisi pay sahibi olabilir. Tablo 53'teki 5 çalışmada CDAI skoru ve

remisyon durumu ile karaciğer fibrozu ve hepatosteatoz karşılaştırması yapılmamıştır ve bu konuda literatür bilgisi sınırlıdır. Magri ve ark. yaptığı bir çalışmada tanıdan remisyona kadar geçen süre ile NAFLD sıklığı arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (278). Bu çalışmada FibroScan® kullanılmamıştır ve USG ile elastografi ölçümü ve NAFLD değerlendirmesi yapılmıştır. Bu bilgi bizim bulgularımız ile paralellik göstermiyor gibi gözükmemektedir; ancak bizim çalışmamızda remisyona kadar geçen süre yerine ölçüm esnasındaki CDAI değerinin kullanılması ve USG ölçümleri yerine kantitatif FibroScan® ölçümlerinin yapılmış olması bu farklılığa neden olmuş olabilir. Yukarıda anlatılan CDAI skoru, inflamasyon ve hepatosteatoz ilişkisine paralellik göstermeyen bir durum fistülizan tip hastalık varlığı ile hepatosteatoz ilişkisidir. Her ne kadar fistül varlığı CDAI skorunda artışa neden olsa da çalışmamızda hepatosteatoz saptanan grupta fistülizan hastalık sıklığı hepatosteatoz saptanmayan gruba göre daha yüksektir (%59 ve %39,1; $p=0,008$). Bu farklılığın sebebi net değildir.

Hepatosteatoz saptanan grupta oral mesalazin kullanım süresi ortalaması hepatosteatoz olmayan gruba göre belirgin olarak yüksektir (89 ± 68 ve 59 ± 54 ; $p=0,001$). Öte yandan literatürde 5-ASA preparatlarının hepatosteatoza neden olduğuyula ilgili veri yoktur. Bunun yanında çalışmamızda mesalazin kullanımı ve süresi ile hepatosteatoz gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmaya alınan ÜK hastalarının %91'i CH hastalarının %71,7'sinde oral mesalazin kullanımı vardır ve çalışmamızdaki tüm ilaçlar arasında açık ara en yaygın kullanılan ilaçtır. İlaç kullanım süresi bu yüzden daha anlamlı analiz sonuçlarına yol açmış olabilir. Bu hipotezi doğrulamak için yapılan Spearman korelasyon analizinde oral mesalazin süresi ile yaş ($r=0,228$, $p=0,001$), hastalık yaşı ($r=0,678$, $p\leq0,001$) gibi süreler arasında çok güçlü pozitif korelasyon vardır. Oral mesalazin süresi ile doğrudan ilişkili olan yaş, MAFLD ile ilişkili olduğu için; oral mesalazin süresi ile hepatosteatoz arasında anlamlı ilişki saptanmış olabilir.

Hepatosteatoz grubunda anlamlı olarak yüksek olan bir diğer sonuç AZT mg/gün dozuydu. Dalak sertliğinde olduğu kadar anlamlı olmasa da AZT dozu ortalama değeri ile hepatosteatoz arasında pozitif korelasyon saptandı (102 ± 25 mg/gün ve 94 ± 29 mg/gün; $p=0,041$). Öte yandan AZT kullanıp kullanmamak veya AZT kullanım süresi ile hepatosteatoz arasında ilişki bulunmadı. Literatürde AZT ile gelişen karaciğer enzim yüksekliği ve hepatotoksisite bilinen bir antite olmasına rağmen AZT'nin hepatosteatoz üzerine etkisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Phillips ve ark. çalışmalarında AZT hepatotoksisitesi için hepatosteatozun bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada MMP (metilmerkaptopürin) düzeyleri ölçülmüş ve MMP düzeyi yüksekliği ile hepatosteatoz varlığı

arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (279). Öte yandan bu çalışmada MMP düzeyi yüksekliğinin mi hepatosteatoza yoksa hepatosteatozun mu yüksek MMP düzeyine neden olduğu belli değildir; ancak pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Hepatosteatoz ile ilişkisi bulunan bir diğer ilaç vedolizumab olarak saptandı. Hepatosteatoz olan grupta hepatosteatoz olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı vedolizumab kullanım sıklığı daha düşüktü (%5,4 ve %12,9; $p=0,037$). Toplam 29 hasta vedolizumab kullandığı için bu değerlendirme istatistiksel olarak çok anlamlı olmamakla birlikte yağlı karaciğer hastalığında vedolizumabın faydasına yönelik daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Hepatosteatoz ile AST, ALT, ALP, GGT, trigliserit, LDL, AKŞ, HbA1c, insülin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($p<0,05$). Karaciğer enzimleri değerlendirildiğinde en yakın ilişkinin GGT ile bulunması literatür bilgisiyle de uyumludur (280). Diğer laboratuvar parametrelerinin de metabolik sendrom ve MAFLD ile ilişkisi bilinmektedir.

Ortalama FIB-4 skoru hepatosteatoz olan grupta hepatosteatoz olmayan gruba göre istatistiksel çok yüksek düzeyde anlamlı olarak yüksekti ($0,89\pm0,66$ ve $0,64\pm0,45$; $p\leq0,001$). APRI skoru ile ilişki karaciğer fibrozunu predikte etmekte olduğu gibi daha düşüktü ($p=0,047$). Hepatosteatoz ile hem karaciğer sertlik ölçümü hem de dalak sertlik ölçüm arasında istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu ($p\leq0,001$). Karaciğerde fibroz ile dalak sertliği arasındaki ilişki yukarıda tartışılmıştı ve bu korelasyonun p değeri 0,055'ti. Yani karaciğerde fibroz ile dalak sertliği arasındaki ilişkiye göre hepatosteatoz ile dalak sertliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak daha yüksek düzeydedir. Kani ve ark. 2022 yılında yaptığı ve sağlıklı popülasyonda FibroScan® ile dalak sertliği değerlerini araştırarak bir çalışmada hem karaciğer sertliği ile hem de CAP™ skoru ile dalak sertliği arasında benzer olarak düşük korelasyon bildirilmiştir (281). Bizim çalışmamızda ise CAP™ skoru ile dalak sertliği arasında çok güçlü korelasyon mevcuttu ($p\leq0,001$). CAP™ skorunun (hepatosteatoz) veya metabolik sendromun, doğrudan veya dolaylı etkilerinin dalak sertliğini nasıl etkilediği ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sağlıklı gönüllülerde dalak sertliği ile ilgili yapılmış bir diğer çalışma 2019 yılında Giuffrè ve ark. tarafından FibroScan® ile değil USG SWE ile yapılmıştır (282). Kani ve ark. çalışması ile Giuffrè ve ark. çalışmasının her ikisinde de dalak sertliği ile yaş, cinsiyet, ağırlık, VKİ arasında korelasyon bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise erkek cinsiyetteki dalak

sertliği ortalaması kadın cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($22,87 \pm 12,35$ ve $20,34 \pm 12,57$; $p=0,005$). Çalışmamızda yaş ile anlamlı korelasyon bulunmazken; dalak sertliği ile ağırlık, VKİ ve bel çevresi arasında istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p \leq 0,001$). Kani ve ark. çalışmasında 82, Giuffrè ve ark. çalışmasında 100, bizim çalışmamızda ise 309 başarılı dalak ölçümü yapılmıştır. Giuffrè ve ark. çalışmasında da erkek cinsiyette dalak sertliği medyan değeri daha yüksek saptanmıştır. Yine bu çalışmada $VKİ > 24,72$ olan grupta $VKİ < 24,72$ olan gruba göre dalak sertliği daha yüksek bulunmuş olmasına rağmen bu analizler istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Düzenli olarak alkol kullanan hastalarda kullanmayanlara göre ortalama dalak sertliğinin daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($25,54 \pm 14,83$ kPa ve $21,05 \pm 11,24$ kPa; $p=0,011$). Ayrıca alkol gr/hafta ile dalak sertliği arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0,185$ ve $p=0,005$). Hem alkol kullanımının hem de alkol gr/haftanın yukarıda tartışıldığı gibi karaciğer sertliği ve CAP™ skoru ile istatistiksel anlamlı ilişkisi yokken dalak sertliği ile pozitif korelasyon göstermeleri ilginçtir. Dalak sertliği literatür bilgisi oldukça kısıtlıdır ve alkol ve dalak sertliği arasındaki yakın ilişkiyi anlamak ve dalak sertliğini portal hipertansiyon dışında etkileyen sebepleri ortaya koyabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda ÜK hastalarının SCCAI ve Mayo skorları ile dalak sertliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bu veri de yine dalak sertliği ile AZT dozu arasındaki ilişkinin anlamlılığını kuvvetlendirmektedir. Çünkü dalak sertliğindeki artış inflamasyon ile açıklanamamaktadır. CH hastalarında ise CDAI skoru ile hepatosteatoz arasındaki ilişkiye benzer şekilde CDAI ile dalak sertliği arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,211$ ve $p=0,007$). Daha önce bahsedildiği gibi CDAI skoru ile VKİ arasında negatif korelasyon vardır, yani CDAI skoru yüksek olan hastalar ideal kilosuna göre kilosu düşük olan zayıf hastalar olma eğilimindedir. CDAI skorunun düşüş olması hepatosteatoz varlığı için bir risk faktörüdür. CDAI skoru bu yolla dalak sertliğini etkilemiş olabileceği gibi inflamasyon başlı başına dalak sertliğini yükselten sebep olabilir. Öte yandan tüm İBH hastaları değerlendirildiğinde remisyonda olan hastalarda dalak sertliği ortalama değeri $23,00 \pm 13,79$ kPa remisyonda olmayanlarda ise $20,35 \pm 9,67$ kPa saptandı. Remisyonda olan hastalarda dalak sertliği ortalama değeri daha yüksekti; ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,204$). Son 1 yıldaki CRP ve ESH değeri ortalaması ile de dalak sertliği arasında ilişki bulunmadı.

Çalışmamızda karaciğer fibrozu ve hepatosteatoz ile HT ve DM arasında ilişki bulunmasına rağmen dalak sertliği ile komorbiditeler arasında ilişki yoktu. Hepatobiliyer

tutulum veya diğer ekstraintestinal tutulumlar ile dalak sertliği arasında da ilişki saptanmadı. Splenomegali olan hastalarda ortalama dalak sertliği daha yüksek olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($23,92 \pm 12,64$ kPa ve $21,67 \pm 12,31$ kPa; $p=0,422$).

Dalak sertliği ortalama değeri ile rektal mesalazin kullanımı arasında pozitif korelasyon bulunurken bu fark düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlıydı ($24,54 \pm 12,93$ kPa ve $21,96 \pm 13,04$ kPa; $p=0,035$). Oral mesalazin dozu (mg/gün) ile dalak sertliği arasında pozitif korelasyon ($r=0,166$ ve $p=0,018$) bulunsada daha önce belirtildiği gibi çalışmadaki hastaların çoğunda (ÜK hastalarının %91'i CH hastalarının %71,7'sinde) oral mesalazin kullanımı vardı. Oral mesalazin günlük kullanım dozu 800-4800 mg/gün arasında değişiyordu. Bu nedenle mesalazin dozunda oluşabilecek ufak değişiklikler istatistiksel olarak anlamlılığa yol açma potansiyeli taşısa da mesalazin ile dalak sertliği arasındaki ilişki net değildir.

INH profilaksisi kullanmayan hastalarda profilaksi kullananlara göre ortalama dalak sertliği daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($23,47 \pm 13,03$ kPa ve $19,44 \pm 12,66$ kPa; $p=0,006$). INH, immun yanıt aracılıklı olduğu düşünülen karaciğer hasarı gelişimi riskinin olduğu hepatotoksik bir ilaçtır (283). Çalışmamızda INH ile karaciğer sertliği ve karaciğer fibrozu arasında ilişki bulunmamasına karşın dalak sertliği ile INH ilişkisi ilginç bir bulgudur. Öte yandan INH hepatotoksisite mekanizması günümüzde net olarak aydınlatılabilmiş değildir ve dalak sertliği ile ilişkisini değerlendirebilmek için de daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

İBH hastalarının dalak sertliği ve laboratuvar parametreli ilişkisinde AST, ALT, ALP, GGT, AKŞ, kreatinin, trigliserit, insülin, HGB düzeyleri ile dalak sertliği arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$). Karaciğer enzimleri, AKŞ, insülin ve trigliserit düzeyleri karaciğer fibrozu veya buna neden olan yağlı karaciğer göstergelerinden oldukları için bu sonuç anlamlıdır. Öte yandan HGB düzeyi ile dalak sertliğinin pozitif korelasyon göstermesi ve PLT değeri ile dalak sertliği arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmaması çalışmanın yapıldığı İBH hastalarının özelliklerinden kaynaklı olabilir. Çalışma grubumuzda İBH hastalarında PLT değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olması ve İBH hastalarındaki anemi varlığı bu sonucu etkilemiş olabilir. Literatürde demir eksikliği ile splenomegali arasında ilişki gösterilmiş olmasına rağmen çalışmamızda ferritin düzeyi ile demir eksikliği arasında ilişki saptanmadı (284). Demir eksikliğinde ferritin düşük beklenmesine karşın İBH hastalarında inflamasyona bağlı yüksek olması bu duruma neden olmuş olabilir. Kreatinin ile dalak sertliği arasındaki pozitif korelasyon saptanmasının sebebi net değildir. HbsAg pozitif olan hastalarda ($n=3$), negatif olanlara göre ortalama dalak

sertliği istatistiksel olarak anlamlı saptanmasına rağmen ($12,27 \pm 2,9$ kPa ve $20,91 \pm 11,27$ kPa; $p=0,047$); sadece 3 hastanın verisi nedeniyle bu soncun anlamlı kabul edilmesi uygun değildir.

APRI ($p=0,003$) ve FAST ($p \leq 0,001$) skoru ile dalak sertliği arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunurken FIB-4 ($p=0,114$) ile anlamlı ilişki bulunmadı. Karaciğer fibrozunu özellikle yağlı karaciğer hastalarında predikte etmeyi amaçlayan FIB-4 skoru, çalışmamızda hem hepatosteatoz ile hem de karaciğer fibrozu ile güçlü pozitif korelasyon gösteriyorken dalak sertliği ile ilişkisinin olmaması ilginç olmakla birlikte beklenebilir bir bulgudur. Çalışmamızda ayrıca CAP™ skoru ($r=0,230$ ve $p \leq 0,001$) ve karaciğer sertlik ölçümleri ($r=0,164$ ve $p=0,004$) de dalak sertliği ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösteriyordu. FibroScan® ölçümlerinin birbiriyle ilişkileri yukarıda tartışılmıştır.

Çalışmamızda AZT dozu ile dalak sertliği arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,182$ ve $p=0,013$). Öte yandan AZT kullanıp kullanmamak veya AZT kullanım süresi ile dalak sertliği arasında anlamlı ilişki yoktu. Bu ilişkiyi daha net görebilmek için AZT kullanan hastalar 100 mg/gün eşik değerine göre iki gruba ayrıldığında $AZT \geq 100$ mg/gün kullanan hastalarda, $AZT < 100$ mg/gün kullananlara göre ortalama dalak sertliği anlamlı olarak yüksekti ($23,48 \pm 14,61$ kPa ve $19,99 \pm 11,84$ kPa; $p=0,047$). Ayrıca $AZT \geq 100$ mg/gün grubunun dalak sertlik ölçümü medyan değeri 20 ($91,40$) kPa, $AZT < 100$ mg/gün grubunun dalak sertlik ölçümü medyan değeri $16,5$ ($54,40$) kPa saptandı. AZT ilişkili dalak sertliğinin artmış olması beklenebilecek bir bulgudur. Pürin analoglarının önemli bir yan etkisi non-sirotik portal hipertansiyon gelişimidir. Literatürde AZT ilişkili karaciğerde nodüler rejeneratif hiperplazi (NRH) ve bu zeminde gelişen non-sirotik portal hipertansiyon vakaları bildirilmiştir (13, 164, 165). Bizim vaka grubumuzda ise sadece bir tane AZT ile ilişkili non-sirotik portal hipertansiyon gelişmiş hasta bulunmaktadır.

AZT veya diğer pürin analogları ile NRH ve non-sirotik portal hipertansiyon gelişimi ile ilgili en kapsamlı çalışma Vernier-Massouille ve ark. tarafından yapılan çok merkezli bir derleme ve tek merkezde yapılan bir vaka-kontrol çalışmasıdır (285). Bu çalışmada 11 merkezde izlenen AZT kullanan hastalarda 37 NRH vakası bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada değerlendirilen bir merkezdeki 1958 hastadan 11 hastada AZT ilişkili NRH saptandığı raporlanmıştır (%0,5). Bu merkezdeki vaka-kontrol verileri değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda bulduğumuz gibi erkek cinsiyet NRH gelişimi için risk faktörü olarak bildirilmiştir. Ayrıca barsak rezeksiyonu öyküsü, ileal tutulumlu hastalık ve stenoza fenotip hastalık NRH gelişimi ile ilgili diğer risk faktörleri olarak bildirilmiştir. AZT dozu 37 NRH

hastası için ortalama 2 mg/kg/gün olarak bildirilmiştir ama AZT dozu ile NRH gelişimi arasında net bir ilişki raporlanmamıştır.

Renal transplant alıcılarında AZT kullanımı ile NRH gelişimi bildirilen vaka sayısının fazlalığına rağmen İBH hastalarında AZT ilişkili NRH gelişimi bildirilen vaka raporu sayısı oldukça sınırlıdır. Bunda hastaların başlangıçta asemptomatik olması ve ancak karaciğer enzim yüksekliği veya trombositopeni gibi laboratuvar bulguları saptandığında hastalıktan şüphelenilmesi etkili olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda da bildirdiğimiz gibi ortalama PLT değeri İBH hastalarında normal popülasyona göre yüksektir ($p \leq 0,001$); bu yüzden NRH ve portal hipertansiyon gelişmiş bir hastanın gözden kaçması ve özefageal varis gelişimi sonrası hastalık tanısı konulması oldukça olasıdır. Öte yandan NRH gelişen ve bu zeminde portal hipertansiyon ile komplikasyonları yerleşen bir hastada bu aşamadan sonra geri dönüşüm çok zordur; AZT'nin kesilmesi ve portal hipertansiyon komplikasyonlarının yönetimi dışında bir tedavi seçeneği gündemde değildir. Literatürde NRH gelişimi ve AZT kullanan hastaların monitörizasyonu ile ilgili bilgi kısıtlıdır. Laharie ve ark. 2010 yılındaki çalışmasında MR ve FibroScan® etkili bulunmasa da bu çalışmada sadece karaciğer sertlik ölçümü yapılmıştır; dalak sertlik ölçümü yapılmamıştır (286).

Çalışmamızda 61 yaşında CH tanılı bir erkek hastada AZT ilişkili non-sirotik portal hipertansiyon ve grade II özefageal varis tespit ettik. 69 kg olan ($VKI=23,9 \text{ kg/m}^2$), AZT 100 mg/gün dozunda 30 ay boyunca kullanan hastanın karaciğer sertlik ölçümü (5,4 kPa) ve CAP™ skoru ölçümü (214 dB/m) tamamen normal sınırlarda olmasına rağmen dalak sertlik ölçümü 85,7 kPa olarak çok yüksek ölçüldü. Hastanın yerleşmiş portal hipertansiyonuna rağmen PLT değeri düşük değildi ($193 \times 10^3/\mu\text{l}$). Bu hastada özefageal varis tespit edildikten sonra yapılan FibroScan® karaciğer sertlik ölçümünün normal saptanması dikkate değerdi.

Çalışmamızda tek bir hastada AZT ilişkili non-sirotik portal hipertansiyon saptanmasına rağmen AZT dozu (mg/gün) ile İBH hastalarının dalak sertliğinin ilişkisi dikkat çekici ve FibroScan® dalak sertlik ölçümünü değerli kılan analiz sonucudur. AZT kullanımında doz ilişkili dalak sertliğinin anlamlı olması, AZT'nin nadir yan etkisi olan nodüler rejeneratif hiperplazi ve bu zeminde gelişen non-sirotik portal hipertansiyonu ön görmede yararlı olabilir. İBH hastalarında hem demir eksikliği hem de inflamasyona bağlı trombositoz hipersplenizmin en önemli göstergesi olan trombositopeniyi değerlendirmemizi engelleyebilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda İBH hastalarında metabolik parametreler ile ilişkili yağlanma ve karaciğer fibrozu kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Bu nedenle

hepatobiliyer tutulum açısından özellikle ileri yaş, hastalık yaşı uzun ve metabolik risk faktörü olan hastalar mutlaka FibroScan® ile değerlendirilmelidir.

Dalak sertliği ölçümü, portal hipertansiyon göstergesi olarak özefageal varisi predikte etmekte ufuk açıcudur; bunun yanında çalışmamızda gösterildiği gibi dalak sertliğini etkileyen birçok metabolik özellik ve farklı faktör mevcuttur. Bu faktörlerin daha iyi anlaşılması ve dalak sertliği için de eşik değerler belirlenmesi için yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

İBH hastalarında FibroScan® ile ölçülen karaciğer sertliği (karaciğer fibrozu), CAP™ skoru (hepatosteatoz) ve dalak sertliği, sağlıklı kontrollere göre yüksektir. Özellikle dalak sertliği azatioprin dozuyla pozitif korelasyon göstermektedir. İBH hastalarında, yüksek doz azatioprin (100 mg/gün ve üstü) kullanımında mutlaka dalak sertliği değerlendirilmelidir.



6. KAYNAKLAR

1. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002;347(6):417-29. doi: 10.1056/NEJMra020831. PubMed PMID: 12167685.
2. Gomollon F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25. Epub 20160922. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168. PubMed PMID: 27660341.
3. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-70. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008. PubMed PMID: 28158501.
4. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-94. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055. PubMed PMID: 21530745.
5. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-78. Epub 20171016. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0. PubMed PMID: 29050646.
6. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007;369(9573):1627-40. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60750-8. PubMed PMID: 17499605.
7. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1116-22. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x. PubMed PMID: 11316157.
8. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118-32. Epub 20210803. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.042. PubMed PMID: 34358489; PubMed Central PMCID: PMC8564770.
9. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1794-800. doi: 10.1097/MIB.0000000000000429. PubMed PMID: 26020601.
10. 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;40(1):3-15. Epub 20140511. doi: 10.1111/apt.12794. PubMed PMID: 24815622.
11. Mendes FD, Levy C, Enders FB, Loftus EV, Jr., Angulo P, Lindor KD. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(2):344-50. Epub 20061113. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00947.x. PubMed PMID: 17100965.
12. Rodriguez-Duque JC, Calleja JL, Iruzubieta P, Hernandez-Conde M, Rivas-Rivas C, Vera MI, et al. Increased risk of MAFLD and Liver Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease Independent of Classic Metabolic Risk Factors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022. Epub 20220203. doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.039. PubMed PMID: 35124272.

13. Calabrese E, Hanauer SB. Assessment of non-cirrhotic portal hypertension associated with thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2011;5(1):48-53. Epub 20101018. doi: 10.1016/j.crohns.2010.08.007. PubMed PMID: 21272804.
14. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, Tsianos EV, Christodoulou DK. Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Gastroenterology Res*. 2018;11(2):83-94. Epub 20180407. doi: 10.14740/gr990w. PubMed PMID: 29707074; PubMed Central PMCID: PMC5916631.
15. Rojas-Feria M, Castro M, Suarez E, Ampuero J, Romero-Gomez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7327-40. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7327. PubMed PMID: 24259964; PubMed Central PMCID: PMC3831215.
16. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(12):1705-13. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001. PubMed PMID: 14698338.
17. Afdhal NH. Fibroscan (transient elastography) for the measurement of liver fibrosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012;8(9):605-7. PubMed PMID: 23483859; PubMed Central PMCID: PMC3594956.
18. Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V, Rousselet MC, Sturm N, Lebaill B, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology*. 2013;57(3):1182-91. Epub 20130204. doi: 10.1002/hep.25993. PubMed PMID: 22899556.
19. Sasso M, Miette V, Sandrin L, Beaugrand M. The controlled attenuation parameter (CAP): a novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(1):13-20. Epub 20110915. doi: 10.1016/j.clinre.2011.08.001. PubMed PMID: 21920839.
20. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan((R))) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World J Gastroenterol*. 2016;22(32):7236-51. doi: 10.3748/wjg.v22.i32.7236. PubMed PMID: 27621571; PubMed Central PMCID: PMC4997649.
21. Bastard C, Miette V, Cales P, Stefanescu H, Festi D, Sandrin L. A Novel FibroScan Examination Dedicated to Spleen Stiffness Measurement. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(8):1616-26. Epub 20180503. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.03.028. PubMed PMID: 29731186.
22. Geboes K, Colombel JF, Greenstein A, Jewell DP, Sandborn WJ, Vatn MH, et al. Indeterminate colitis: a review of the concept--what's in a name? *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(6):850-7. doi: 10.1002/ibd.20361. PubMed PMID: 18213696.
23. Maher MM. Inflammatory bowel disease: review and future view. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012;4(5):1638-47. Epub 20120101. doi: 10.2741/485. PubMed PMID: 22201980.
24. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis*. 2013;45(2):89-94. Epub 20121027. doi: 10.1016/j.dld.2012.09.005. PubMed PMID: 23107487.
25. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54 e42; quiz e30. Epub 20111014. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001. PubMed PMID: 22001864.

26. Montgomery SM, Ekbom A. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2002;18(4):416-20. doi: 10.1097/00001574-200207000-00004. PubMed PMID: 17033315.
27. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Jr., Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2013;62(4):630-49. Epub 20130118. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303661. PubMed PMID: 23335431.
28. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev.* 2004;3(5):394-400. doi: 10.1016/j.autrev.2004.03.002. PubMed PMID: 15288007.
29. Ye Y, Pang Z, Chen W, Ju S, Zhou C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(12):22529-42. Epub 20151215. PubMed PMID: 26885239; PubMed Central PMCID: PMC4730025.
30. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology.* 2013;145(1):158-65 e2. Epub 20130409. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.007. PubMed PMID: 23583432.
31. Park SH. Update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia: where are we now? *Intest Res.* 2022;20(2):159-64. Epub 20220429. doi: 10.5217/ir.2021.00115. PubMed PMID: 35508952; PubMed Central PMCID: PMC9081986.
32. Thia KT, Loftus EV, Jr., Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(12):3167-82. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02158.x. PubMed PMID: 19086963.
33. 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):51-7. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181574636. PubMed PMID: 18724251.
34. Duerr RH. Genome-wide association studies herald a new era of rapid discoveries in inflammatory bowel disease research. *Gastroenterology.* 2007;132(5):2045-9. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.082. PubMed PMID: 17484895.
35. 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(7422):119-24. doi: 10.1038/nature11582. PubMed PMID: 23128233; PubMed Central PMCID: PMC3491803.
36. Momozawa Y, Dmitrieva J, Theatre E, Deffontaine V, Rahmouni S, Charlotiaux B, et al. IBD risk loci are enriched in multigenic regulatory modules encompassing putative causative genes. *Nat Commun.* 2018;9(1):2427. Epub 20180621. doi: 10.1038/s41467-018-04365-8. PubMed PMID: 29930244; PubMed Central PMCID: PMC6013502.
37. Binder V, Orholm M. Familial occurrence and inheritance studies in inflammatory bowel disease. *Neth J Med.* 1996;48(2):53-6. doi: 10.1016/0300-2977(95)00093-3. PubMed PMID: 8819799.
38. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004;126(6):1504-17. doi: 10.1053/j.gastro.2004.01.063. PubMed PMID: 15168363.
39. Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol.* 2007;13(46):6134-9. doi: 10.3748/wjg.v13.i46.6134. PubMed PMID: 18069751; PubMed Central PMCID: PMC4171221.
40. Karczewski J, Poniedzialek B, Rzymiski P, Rychlewska-Hanczewska A, Adamski Z, Wiktorowicz K. The effect of cigarette smoking on the clinical course of inflammatory bowel disease. *Prz Gastroenterol.* 2014;9(3):153-9. Epub 20140626. doi: 10.5114/pg.2014.43577. PubMed PMID: 25097712; PubMed Central PMCID: PMC4110362.

41. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis*. 2014;8(8):717-25. Epub 20140311. doi: 10.1016/j.crohns.2014.02.002. PubMed PMID: 24636140.
42. Ungaro R, Bernstein CN, Gearry R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, 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(11):1728-38. Epub 20140916. doi: 10.1038/ajg.2014.246. PubMed PMID: 25223575.
43. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635-8. Epub 20050414. doi: 10.1126/science.1110591. PubMed PMID: 15831718; PubMed Central PMCID: PMC1395357.
44. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*. 2011;60(5):631-7. Epub 20110105. doi: 10.1136/gut.2010.223263. PubMed PMID: 21209126.
45. Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(9):780-9. Epub 20170911. doi: 10.1111/apt.14291. PubMed PMID: 28892171; PubMed Central PMCID: PMC5688338.
46. Cobrin GM, Abreu MT. Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Immunol Rev*. 2005;206:277-95. doi: 10.1111/j.0105-2896.2005.00293.x. PubMed PMID: 16048555.
47. Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunol Rev*. 2005;206:296-305. doi: 10.1111/j.0105-2896.2005.00286.x. PubMed PMID: 16048556.
48. Geremia A, Jewell DP. The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;6(2):223-37. doi: 10.1586/egh.11.107. PubMed PMID: 22375527.
49. Yan JB, Luo MM, Chen ZY, He BH. The Function and Role of the Th17/Treg Cell Balance in Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2020;2020:8813558. Epub 20201215. doi: 10.1155/2020/8813558. PubMed PMID: 33381606; PubMed Central PMCID: PMC7755495.
50. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *Yamada's textbook of gastroenterology*. 7th ed 2022. p. 1232-353.
51. Sonia Friedman RSB. Inflammatory bowel disease. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed 2018. p. 2258-76.
52. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):827-51. Epub 20130717. doi: 10.1016/j.crohns.2013.06.001. PubMed PMID: 23870728.
53. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(1):11-24. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00441-0. PubMed PMID: 15645399.
54. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:i1-15. doi: 10.1136/gut.2005.081950a. PubMed PMID: 16481628; PubMed Central PMCID: PMC1859998.
55. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1051-62. Epub 20190911. doi: 10.1016/j.suc.2019.08.001. PubMed PMID: 31676047.

56. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(1):112-24. doi: 10.1002/ibd.21048. PubMed PMID: 19653289.
57. Molodecky NA, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG, Alberta Inflammatory Bowel Disease C. Challenges associated with identifying the environmental determinants of the inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(8):1792-9. Epub 20101128. doi: 10.1002/ibd.21511. PubMed PMID: 21744435.
58. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(7):1088-103. Epub 20170607. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.04.010. PubMed PMID: 28601423.
59. Mehta K, Kurtz MT. Upper Gastrointestinal Manifestations of Crohn's Disease: Differential Diagnosis and Treatment of an Uncommon Presentation of Crohn's Disease. *Mil Med*. 2021. Epub 20211211. doi: 10.1093/milmed/usab517. PubMed PMID: 34893877.
60. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018;64(2):20-57. Epub 20170818. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001. PubMed PMID: 28826742.
61. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1713-25. doi: 10.1056/NEJMra1102942. PubMed PMID: 22047562.
62. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-70. Epub 20161201. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2. PubMed PMID: 27914657; PubMed Central PMCID: PMC6487890.
63. Ott C, Scholmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(10):585-95. Epub 20130709. doi: 10.1038/nrgastro.2013.117. PubMed PMID: 23835489.
64. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annesse V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144-64. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy113. PubMed PMID: 30137275.
65. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*. 2000;6(1):8-15. doi: 10.1097/00054725-200002000-00002. PubMed PMID: 10701144.
66. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5A-36A. doi: 10.1155/2005/269076. PubMed PMID: 16151544.
67. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-53. doi: 10.1136/gut.2005.082909. PubMed PMID: 16698746; PubMed Central PMCID: PMC1856208.
68. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44. PubMed PMID: 1248701.
69. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr., Beckett JM, Best WR, Kern F, Jr., et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979;77(4 Pt 2):847-69. PubMed PMID: 38176.
70. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980;1(8167):514. doi: 10.1016/s0140-6736(80)92767-1. PubMed PMID: 6102236.

71. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(4):304-10. doi: 10.1097/01.MIB.0000215091.77492.2a. PubMed PMID: 16633052.
72. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2(4947):1041-8. doi: 10.1136/bmj.2.4947.1041. PubMed PMID: 13260656; PubMed Central PMCID: PMC1981500.
73. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317(26):1625-9. doi: 10.1056/NEJM198712243172603. PubMed PMID: 3317057.
74. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut.* 1998;43(1):29-32. doi: 10.1136/gut.43.1.29. PubMed PMID: 9771402; PubMed Central PMCID: PMC1727189.
75. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):481-517. Epub 20180327. doi: 10.1038/ajg.2018.27. PubMed PMID: 29610508.
76. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):384-413. doi: 10.14309/ajg.0000000000000152. PubMed PMID: 30840605.
77. Voudoukis E, Karmiris K, Oustamanolakis P, Theodoropoulou A, Sfiridaki A, Paspatis GA, et al. Association between thrombocytosis and iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(10):1212-6. doi: 10.1097/MEG.0b013e328363e354. PubMed PMID: 23839158.
78. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2(12):580-6. doi: 10.1038/ncpgasthep0359. PubMed PMID: 16327837.
79. Gisbert JP, Bermejo F, Perez-Calle JL, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(8):1190-8. doi: 10.1002/ibd.20933. PubMed PMID: 19291780.
80. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(4):803-13. Epub 20070223. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01126.x. PubMed PMID: 17324124.
81. Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(8):1407-15. doi: 10.1097/MIB.0000000000000057. PubMed PMID: 24983982.
82. Lozoya Angulo ME, de Las Heras Gomez I, Martinez Villanueva M, Noguera Velasco JA, Aviles Plaza F. Faecal calprotectin, an useful marker in discriminating between inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40(3):125-31. Epub 20160531. doi: 10.1016/j.gastrohep.2016.04.009. PubMed PMID: 27260632.
83. Langhorst J, Elsenbruch S, Mueller T, Rueffer A, Spahn G, Michalsen A, et al. Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(12):1085-91. doi: 10.1097/01.mib.0000187980.08686.18. PubMed PMID: 16306771.
84. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.* 2006;55(3):426-31. doi: 10.1136/gut.2005.069476. PubMed PMID: 16474109; PubMed Central PMCID: PMC1856093.
85. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, Darzi AW, Orchard TR, Fazio VW, et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.*

2006;101(10):2410-22. Epub 20060904. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00840.x. PubMed PMID: 16952282.

86. Barahona-Garrido J, Sarti HM, Barahona-Garrido MK, Hernandez-Calleros J, Coss-Adame E, Garcia-Saenz SM, et al. Serological markers in inflammatory bowel disease: a review of their clinical utility. *Rev Gastroenterol Mex.* 2009;74(3):230-7. PubMed PMID: 19858012.

87. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut.* 1998;42(6):788-91. doi: 10.1136/gut.42.6.788. PubMed PMID: 9691915; PubMed Central PMCID: PMC1727156.

88. Annese V, Andreoli A, Andriulli A, Dinca R, Gionchetti P, Latiano A, et al. Familial expression of anti-Saccharomyces cerevisiae Mannan antibodies in Crohn's disease and ulcerative colitis: a GISC study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(8):2407-12. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04043.x. PubMed PMID: 11513182.

89. Shanahan F. Inflammatory bowel disease: immunodiagnostics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. *Gastroenterology.* 2001;120(3):622-35. doi: 10.1053/gast.2001.22122. PubMed PMID: 11179240.

90. Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):730-4. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03613.x. PubMed PMID: 11280542.

91. Samuel S, Bruining DH, Loftus EV, Jr., Becker B, Fletcher JG, Mandrekar JN, et al. Endoscopic skipping of the distal terminal ileum in Crohn's disease can lead to negative results from ileocolonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(11):1253-9. Epub 20120410. doi: 10.1016/j.cgh.2012.03.026. PubMed PMID: 22503995.

92. Siddiki HA, Fidler JL, Fletcher JG, Burton SS, Huprich JE, Hough DM, et al. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(1):113-21. doi: 10.2214/AJR.08.2027. PubMed PMID: 19542402.

93. Hussain SM, Outwater EK, Joeke EC, Ulrich F, Delemarre HB, Bemelman WA, et al. Clinical and MR imaging features of cryptoglandular and Crohn's fistulas and abscesses. *Abdom Imaging.* 2000;25(1):67-74. doi: 10.1007/s002619910014. PubMed PMID: 10652926.

94. Desmond AN, O'Regan K, Curran C, McWilliams S, Fitzgerald T, Maher MM, et al. Crohn's disease: factors associated with exposure to high levels of diagnostic radiation. *Gut.* 2008;57(11):1524-9. Epub 20080428. doi: 10.1136/gut.2008.151415. PubMed PMID: 18443021.

95. Schwartz DA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 2002;122(4):875-80. doi: 10.1053/gast.2002.32362. PubMed PMID: 11910338.

96. Wise PE, Schwartz DA. The evaluation and treatment of Crohn perianal fistulae: EUA, EUS, MRI, and other imaging modalities. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012;41(2):379-91. Epub 20120224. doi: 10.1016/j.gtc.2012.01.009. PubMed PMID: 22500524.

97. Spradlin NM, Wise PE, Herline AJ, Muldoon RL, Rosen M, Schwartz DA. A randomized prospective trial of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical treatment for Crohn's perianal fistulas. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(10):2527-35. Epub 20080805. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02063.x. PubMed PMID: 18684178.

98. Deepak P, Bruining DH. Radiographical evaluation of ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2014;2(3):169-77. Epub 20140519. doi: 10.1093/gastro/gou026. PubMed PMID: 24843072; PubMed Central PMCID: PMC4124269.

99. Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J Gastroenterol*. 2010;45(6):571-83. Epub 20100309. doi: 10.1007/s00535-010-0219-3. PubMed PMID: 20213337.
100. Tanaka M, Riddell RH, Saito H, Soma Y, Hidaka H, Kudo H. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(1):55-67. doi: 10.1080/00365529950172844. PubMed PMID: 10048734.
101. Bentley E, Jenkins D, Campbell F, Warren B. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol*. 2002;55(12):955-60. doi: 10.1136/jcp.55.12.955. PubMed PMID: 12461067; PubMed Central PMCID: PMC1769831.
102. Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S, Puspok A, Birner P, Poetzi R, et al. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy*. 2003;35(12):1004-8. doi: 10.1055/s-2003-44593. PubMed PMID: 14648411.
103. Pasha SF. Applications of Colon Capsule Endoscopy. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(5):22. Epub 20180412. doi: 10.1007/s11894-018-0628-7. PubMed PMID: 29644509.
104. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, Vantrappen G. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 1984;30(3):167-72. doi: 10.1016/s0016-5107(84)72358-3. PubMed PMID: 6735093.
105. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci*. 2012;57(6):1618-23. Epub 20120211. doi: 10.1007/s10620-012-2072-0. PubMed PMID: 22350786.
106. Witte AM, Veenendaal RA, Van Hogezaand RA, Verspaget HW, Lamers CB. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: the value of endoscopic examination. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1998;225:100-5. doi: 10.1080/003655298750027308. PubMed PMID: 9515760.
107. Rutgeerts P, Onette E, Vantrappen G, Geboes K, Broeckaert L, Talloen L. Crohn's disease of the stomach and duodenum: A clinical study with emphasis on the value of endoscopy and endoscopic biopsies. *Endoscopy*. 1980;12(6):288-94. doi: 10.1055/s-2007-1021762. PubMed PMID: 7428736.
108. Rameshshanker R, Arebi N. Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why. *World J Gastrointest Endosc*. 2012;4(6):201-11. doi: 10.4253/wjge.v4.i6.201. PubMed PMID: 22720120; PubMed Central PMCID: PMC3377861.
109. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1518-32. doi: 10.1053/j.gastro.2004.02.072. PubMed PMID: 15168364.
110. de Dombal FT, Watts JM, Watkinson G, Goligher JC. Local complications of ulcerative colitis. Stricture, pseudopolyps and cancer of the colon and rectum. *Am J Proctol*. 1967;18(3):198-201. PubMed PMID: 6046369.
111. Ruscio MD, Cedola M, Mangone M, Brighi S. How to assess endoscopic disease activity in ulcerative colitis in 2022. *Ann Gastroenterol*. 2022;35(5):462-70. Epub 20220711. doi: 10.20524/aog.2022.0732. PubMed PMID: 36061162; PubMed Central PMCID: PMC9399578.
112. Gecse KB, Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(9):644-53. Epub 20180808. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30159-6. PubMed PMID: 30102183.
113. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care*. 2017;44(4):673-92. Epub 20171005. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.010. PubMed PMID: 29132528.

114. Trikudanathan G, Venkatesh PG, Navaneethan U. Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Drugs*. 2012;72(18):2333-49. doi: 10.2165/11638120-000000000-00000. PubMed PMID: 23181971.
115. Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Diaz-Rubio M. [Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis]. *Med Clin (Barc)*. 2005;125(8):297-300. doi: 10.1157/13078423. PubMed PMID: 16159555.
116. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982-92. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392. PubMed PMID: 26154136; PubMed Central PMCID: PMC4511685.
117. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-54. Epub 20151127. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213. PubMed PMID: 26614685; PubMed Central PMCID: PMC4957476.
118. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*. 1996;23(1):29-34. doi: 10.1097/00004836-199607000-00009. PubMed PMID: 8835896.
119. Navratil V, Cvekova S, Slodicka P, Aiglova K, Pipek B, Falt P. Extraintestinal complications of inflammatory bowel diseases. *Vnitr Lek*. 2021;67(2):92-6. PubMed PMID: 34074107.
120. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(46):7227-36. doi: 10.3748/wjg.v11.i46.7227. PubMed PMID: 16437620; PubMed Central PMCID: PMC4725142.
121. Atzeni F, Defendenti C, Ditto MC, Batticciotto A, Ventura D, Antivalle M, et al. Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(1):20-3. Epub 20130615. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.006. PubMed PMID: 23774109.
122. Loftus EV, Jr. Management of extraintestinal manifestations and other complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004;6(6):506-13. doi: 10.1007/s11894-004-0073-7. PubMed PMID: 15527681.
123. Williams H, Walker D, Orchard TR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10(6):597-605. doi: 10.1007/s11894-008-0108-6. PubMed PMID: 19006617.
124. Restellini S, Chazouilleres O, Frossard JL. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver Int*. 2017;37(4):475-89. Epub 20161106. doi: 10.1111/liv.13265. PubMed PMID: 27712010.
125. Schrumpf E, Fausa O, Elgjo K, Kolmannskog F. Hepatobiliary complications of inflammatory bowel disease. *Semin Liver Dis*. 1988;8(3):201-9. doi: 10.1055/s-2008-1040541. PubMed PMID: 3068805.
126. Chevaux JB, Bigard MA, Bensenane M, Oussalah A, Jarlot S, Belle A, et al. Inflammatory bowel disease and hepatitis B and C. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33(12):1082-93. doi: 10.1016/j.gcb.2009.03.021. PubMed PMID: 19896313.
127. Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus P. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014 e1. Epub 20200208. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312. PubMed PMID: 32044314.
128. Sourianarayanan A, Garg G, Smith TH, Butt MI, McCullough AJ, Shen B. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns*

Colitis. 2013;7(8):e279-85. Epub 20121115. doi: 10.1016/j.crohns.2012.10.015. PubMed PMID: 23158500.

129. Bargiggia S, Maconi G, Elli M, Molteni P, Ardizzone S, Parente F, et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36(5):417-20. doi: 10.1097/00004836-200305000-00012. PubMed PMID: 12702985.

130. Dourakis SP, Sevastianos VA, Kaliopi P. Acute severe steatohepatitis related to prednisolone therapy. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(4):1074-5. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05644.x. PubMed PMID: 12003403.

131. Candelli M, Nista EC, Pignataro G, Zannoni G, de Pascalis B, Gasbarrini G, et al. Steatohepatitis during methylprednisolone therapy for ulcerative colitis exacerbation. *J Intern Med.* 2003;253(3):391-2. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01108.x. PubMed PMID: 12603510.

132. Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis.* 2010;42(6):390-400. Epub 20100220. doi: 10.1016/j.dld.2010.01.011. PubMed PMID: 20172772.

133. Schrumpf E, Boberg KM. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001;15(4):553-62. doi: 10.1053/bega.2001.0204. PubMed PMID: 11492967.

134. Fausa O, Schrumpf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis.* 1991;11(1):31-9. doi: 10.1055/s-2008-1040420. PubMed PMID: 2047887.

135. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet.* 2007;369(9573):1641-57. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60751-X. PubMed PMID: 17499606.

136. Kummén M, Schrumpf E, Boberg KM. Liver abnormalities in bowel diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(4):531-42. doi: 10.1016/j.bpg.2013.06.013. PubMed PMID: 24090940.

137. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2):237-67. Epub 20090606. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009. PubMed PMID: 19501929.

138. Björnsson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2008;134(4):975-80. Epub 20080117. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.042. PubMed PMID: 18395078.

139. Talwalkar JA, Angulo P, Johnson CD, Petersen BT, Lindor KD. Cost-minimization analysis of MRC versus ERCP for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2004;40(1):39-45. doi: 10.1002/hep.20287. PubMed PMID: 15239084.

140. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol.* 2012;56(5):1181-8. Epub 20120113. doi: 10.1016/j.jhep.2011.10.025. PubMed PMID: 22245904.

141. Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2011;54(5):1842-52. doi: 10.1002/hep.24570. PubMed PMID: 21793028; PubMed Central PMCID: PMC3205332.

142. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(1):48-54. doi: 10.1067/mge.2002.125367. PubMed PMID: 12085034.

143. Fevery J, Henckaerts L, Van Oirbeek R, Vermeire S, Rutgeerts P, Nevens F, et al. Malignancies and mortality in 200 patients with primary sclerosing cholangitis: a long-term

single-centre study. *Liver Int.* 2012;32(2):214-22. Epub 20110705. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02575.x. PubMed PMID: 21745316.

144. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(3):433-42; quiz 64. doi: 10.1016/j.gie.2005.08.011. PubMed PMID: 16500392.

145. Peyrin-Biroulet L, Bressenot A, Kampman W. Histologic remission: the ultimate therapeutic goal in ulcerative colitis? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(6):929-34 e2. Epub 20130801. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.022. PubMed PMID: 23911875.

146. Duijvestein M, Battat R, Vande Casteele N, D'Haens GR, Sandborn WJ, Khanna R, et al. Novel Therapies and Treatment Strategies for Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018;16(1):129-46. doi: 10.1007/s11938-018-0175-1. PubMed PMID: 29411220.

147. Mentella MC, Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients.* 2020;12(4). Epub 20200329. doi: 10.3390/nu12040944. PubMed PMID: 32235316; PubMed Central PMCID: PMC7230231.

148. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):4-22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180. PubMed PMID: 31711158.

149. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2022;16(1):2-17. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178. PubMed PMID: 34635919.

150. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci.* 2002;47(3):471-88. doi: 10.1023/a:1017987229718. PubMed PMID: 11911332.

151. Travis SP, Jewell DP. Salicylates for ulcerative colitis--their mode of action. *Pharmacol Ther.* 1994;63(2):135-61. doi: 10.1016/0163-7258(94)90042-6. PubMed PMID: 7809176.

152. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar JP, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):617-29. Epub 20110315. doi: 10.1038/ajg.2011.71. PubMed PMID: 21407190.

153. Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(5):379-88. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00122-3. PubMed PMID: 15118975.

154. Stein RB, Hanauer SB. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. *Drug Saf.* 2000;23(5):429-48. doi: 10.2165/00002018-200023050-00006. PubMed PMID: 11085348.

155. Hwang YG, Saag K. The safety of low-dose glucocorticoids in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(5 Suppl 68):S104-12. Epub 20111022. PubMed PMID: 22018194.

156. Dejaco C, Haas T, Kirchgatterer A, Miehsler W, Wenzl H, Knoflach P, et al. [Aminosalicylates and steroids in the treatment of chronic inflammatory bowel diseases--consensus paper of the Working Group for Chronic Inflammatory Bowel Diseases of the OGGH]. *Z Gastroenterol.* 2006;44(6):525-38; discussion 39. doi: 10.1055/s-2006-926796. PubMed PMID: 16773519.

157. Suzuki Y, Motoya S, Takazoe M, Kosaka T, Date M, Nii M, et al. Efficacy and tolerability of oral budesonide in Japanese patients with active Crohn's disease: a multicentre, double-blind, randomized, parallel-group Phase II study. *J Crohns Colitis.* 2013;7(3):239-47. Epub 20120704. doi: 10.1016/j.crohns.2012.06.006. PubMed PMID: 22766525.

158. Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S, Winston BD, Levine JG, Persson T, et al. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided-dose) in active Crohn's disease: a

- randomized placebo-controlled study in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(7):1748-54. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05835.x. PubMed PMID: 12135030.
159. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1914-5. Epub 20120514. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201544. PubMed PMID: 22586169.
160. Yarur AJ, Kubiliun MJ, Czul F, Sussman DA, Quintero MA, Jain A, et al. Concentrations of 6-thioguanine nucleotide correlate with trough levels of infliximab in patients with inflammatory bowel disease on combination therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1118-24 e3. Epub 20150103. doi: 10.1016/j.cgh.2014.12.026. PubMed PMID: 25562796.
161. Rogler G. Gastrointestinal and liver adverse effects of drugs used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(2):157-65. doi: 10.1016/j.bpg.2009.10.011. PubMed PMID: 20227029.
162. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lemann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617-25. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61302-7. PubMed PMID: 19837455.
163. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):847-58 e4; quiz e48-50. Epub 20140528. doi: 10.1016/j.cgh.2014.05.015. PubMed PMID: 24879926.
164. Dooremont D, Decaestecker J, De Wulf D, Ghillebert G, Van Vlierberghe H, Van Dorpe J, et al. Azathioprine induced serious portal hypertension: a case series of three IBD patients and review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg*. 2013;76(3):342-6. PubMed PMID: 24261031.
165. Schouten JN, Verheij J, Seijo S. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:67. Epub 20150530. doi: 10.1186/s13023-015-0288-8. PubMed PMID: 26025214; PubMed Central PMCID: PMC4457997.
166. Renna S, Cottone M, Orlando A. Optimization of the treatment with immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):9675-90. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.9675. PubMed PMID: 25110407; PubMed Central PMCID: PMC4123358.
167. McSharry K, Dalzell AM, Leiper K, El-Matary W. Systematic review: the role of tacrolimus in the management of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(11-12):1282-94. Epub 20111017. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04873.x. PubMed PMID: 21999607.
168. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):661-73. Epub 20110315. doi: 10.1038/ajg.2011.72. PubMed PMID: 21407187.
169. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, Hanauer S, Krawitt E, Rankin G, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut*. 1991;32(9):1071-5. doi: 10.1136/gut.32.9.1071. PubMed PMID: 1916494; PubMed Central PMCID: PMC1379053.
170. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, Bouhnik Y, Duclos B, Dupas JL, et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID)*. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(3):674-8. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.935_q.x. PubMed PMID: 10086650.

171. Arnold GL, Beaves MR, Pryjduń VO, Mook WJ. Preliminary study of ciprofloxacin in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8(1):10-5. doi: 10.1097/00054725-200201000-00002. PubMed PMID: 11837933.
172. Steinhart AH, Feagan BG, Wong CJ, Vandervoort M, Mikolainis S, Croitoru K, et al. Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2002;123(1):33-40. doi: 10.1053/gast.2002.34225. PubMed PMID: 12105831.
173. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood.* 2012;119(3):651-65. Epub 20111103. doi: 10.1182/blood-2011-04-325225. PubMed PMID: 22053109; PubMed Central PMCID: PMC3265196.
174. Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska N, Pilc A. Tumor necrosis factor-alpha antibodies (infliximab, adalimumab and certolizumab) in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2013;9(5):765-79. Epub 20131105. doi: 10.5114/aoms.2013.38670. PubMed PMID: 24273556; PubMed Central PMCID: PMC3832823.
175. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):644-59, quiz 60. Epub 20110315. doi: 10.1038/ajg.2011.73. PubMed PMID: 21407183.
176. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2011;141(4):1194-201. Epub 20110630. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.054. PubMed PMID: 21723220.
177. Hemperly A, Vande Casteele N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Infliximab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(8):929-42. doi: 10.1007/s40262-017-0627-0. PubMed PMID: 29330783.
178. Paul S, Moreau AC, Del Tedesco E, Rinaudo M, Phelip JM, Genin C, et al. Pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(7):1288-95. doi: 10.1097/MIB.0000000000000037. PubMed PMID: 24831559.
179. Hibi T, Imai Y, Senoo A, Ohta K, Ukyo Y. Efficacy and safety of golimumab 52-week maintenance therapy in Japanese patients with moderate to severely active ulcerative colitis: a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study-(PURSUIT-J study). *J Gastroenterol.* 2017;52(10):1101-11. Epub 20170321. doi: 10.1007/s00535-017-1326-1. PubMed PMID: 28324167; PubMed Central PMCID: PMC5606947.
180. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999;340(18):1398-405. doi: 10.1056/NEJM199905063401804. PubMed PMID: 10228190.
181. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology.* 2009;137(4):1250-60; quiz 520. Epub 20090728. doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.061. PubMed PMID: 19596014.
182. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13(1):24-30. Epub 20130619. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.002. PubMed PMID: 23792214.
183. Yamada S, Yoshino T, Matsuura M, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, et al. Long-term efficacy of infliximab for refractory ulcerative colitis: results from a single center experience. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:80. Epub 20140423. doi: 10.1186/1471-230X-14-80. PubMed PMID: 24758588; PubMed Central PMCID: PMC4012244.

184. Adegbola SO, Sahnun K, Warusavitarne J, Hart A, Tozer P. Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8). Epub 20180731. doi: 10.3390/ijms19082244. PubMed PMID: 30065229; PubMed Central PMCID: PMC6121417.
185. Yarur AJ, Rubin DT. Therapeutic Drug Monitoring of Anti-tumor Necrosis Factor Agents in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(7):1709-18. doi: 10.1097/MIB.0000000000000380. PubMed PMID: 25901974.
186. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanstrom H, Caspersen S, et al. Association between tumor necrosis factor-alpha antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA.* 2014;311(23):2406-13. doi: 10.1001/jama.2014.5613. PubMed PMID: 24938563.
187. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, et al. Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(10):1385-97 e10. Epub 20160514. doi: 10.1016/j.cgh.2016.04.039. PubMed PMID: 27189910.
188. Holmer A, Singh S. Overall and comparative safety of biologic and immunosuppressive therapy in inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(9):969-79. Epub 20190725. doi: 10.1080/1744666X.2019.1646127. PubMed PMID: 31322018; PubMed Central PMCID: PMC6813772.
189. Park SC, Jeon YT. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2018;24(17):1868-80. doi: 10.3748/wjg.v24.i17.1868. PubMed PMID: 29740202; PubMed Central PMCID: PMC5937204.
190. Chandar AK, Singh S, Murad MH, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr. Efficacy and Safety of Natalizumab and Vedolizumab for the Management of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(7):1695-708. doi: 10.1097/MIB.0000000000000373. PubMed PMID: 25856769.
191. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2017;66(5):839-51. Epub 20160218. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311079. PubMed PMID: 26893500; PubMed Central PMCID: PMC5531223.
192. Feagan BG, Schwartz D, Danese S, Rubin DT, Lissos TW, Xu J, et al. Efficacy of Vedolizumab in Fistulising Crohn's Disease: Exploratory Analyses of Data from GEMINI 2. *J Crohns Colitis.* 2018;12(5):621-6. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy019. PubMed PMID: 29471381; PubMed Central PMCID: PMC6018899.
193. Lee MJ, Parker CE, Taylor SR, Guizzetti L, Feagan BG, Lobo AJ, et al. Efficacy of Medical Therapies for Fistulizing Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(12):1879-92. Epub 20180131. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.030. PubMed PMID: 29374617.
194. Almradi A, Hanzel J, Sedano R, Parker CE, Feagan BG, Ma C, et al. Clinical Trials of IL-12/IL-23 Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease. *BioDrugs.* 2020;34(6):713-21. doi: 10.1007/s40259-020-00451-w. PubMed PMID: 33105016.
195. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1946-60. doi: 10.1056/NEJMoa1602773. PubMed PMID: 27959607.
196. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol.* 2015;14(7):706-14. PubMed PMID: 26151787.
197. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723-36. doi: 10.1056/NEJMoa1606910. PubMed PMID: 28467869.

198. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1554-73 e12. Epub 20200109. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.001. PubMed PMID: 31926171.
199. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(8):942-51. Epub 20150217. doi: 10.3109/00365521.2015.1014407. PubMed PMID: 25687629.
200. Fichera A, Lovadina S, Rubin M, Cimino F, Hurst RD, Michelassi F. Patterns and operative treatment of recurrent Crohn's disease: a prospective longitudinal study. *Surgery*. 2006;140(4):649-54. Epub 20060907. doi: 10.1016/j.surg.2006.07.011. PubMed PMID: 17011913.
201. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:i16-35. doi: 10.1136/gut.2005.081950b. PubMed PMID: 16481629; PubMed Central PMCID: PMC1859997.
202. Gardiner KR, Dasari BV. Operative management of small bowel Crohn's disease. *Surg Clin North Am*. 2007;87(3):587-610. doi: 10.1016/j.suc.2007.03.011. PubMed PMID: 17560414.
203. Hoie O, Wolters FL, Riis L, Bernklev T, Aamodt G, Clofent J, et al. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology*. 2007;132(2):507-15. Epub 20061115. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.015. PubMed PMID: 17258717.
204. Bohl JL, Sobba K. Indications and Options for Surgery in Ulcerative Colitis. *Surg Clin North Am*. 2015;95(6):1211-32, vi. Epub 20151023. doi: 10.1016/j.suc.2015.07.003. PubMed PMID: 26596923.
205. van der Heide F, Dijkstra A, Weersma RK, Albersnagel FA, van der Logt EM, Faber KN, et al. Effects of active and passive smoking on disease course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1199-207. doi: 10.1002/ibd.20884. PubMed PMID: 19170191.
206. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hoie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(4):431-40. doi: 10.1080/00365520802600961. PubMed PMID: 19101844.
207. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Tilloy E, Brazier F, Merle V, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(8):2080-8. Epub 20090512. doi: 10.1038/ajg.2009.177. PubMed PMID: 19436273.
208. Oussalah A, Evesque L, Laharie D, Roblin X, Boschetti G, Nancey S, et al. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2617-25. Epub 20100824. doi: 10.1038/ajg.2010.345. PubMed PMID: 20736936.
209. Fichera A, Michelassi F. Surgical treatment of Crohn's disease. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(6):791-803. doi: 10.1007/s11605-006-0068-9. PubMed PMID: 17562122.
210. Cima RR, Pemberton JH. Medical and surgical management of chronic ulcerative colitis. *Arch Surg*. 2005;140(3):300-10. doi: 10.1001/archsurg.140.3.300. PubMed PMID: 15781797.
211. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996;23(6):1334-40. doi: 10.1002/hep.510230607. PubMed PMID: 8675148.

212. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology*. 2011;53(6):1874-82. Epub 20110514. doi: 10.1002/hep.24268. PubMed PMID: 21360720.
213. European Association for Study of L, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del H. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63(1):237-64. Epub 20150421. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006. PubMed PMID: 25911335.
214. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, Clinical Practice Guideline P, Chair, representative EGB, Panel m. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659-89. Epub 20210621. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025. PubMed PMID: 34166721.
215. Poynard T, Ratziu V, Bedossa P. Appropriateness of liver biopsy. *Can J Gastroenterol*. 2000;14(6):543-8. doi: 10.1155/2000/107982. PubMed PMID: 10888734.
216. Davison BA, Harrison SA, Cotter G, Alkhoury N, Sanyal A, Edwards C, et al. Suboptimal reliability of liver biopsy evaluation has implications for randomized clinical trials. *J Hepatol*. 2020;73(6):1322-32. Epub 20200628. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.025. PubMed PMID: 32610115.
217. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(6):1449-57. doi: 10.1016/j.hep.2003.09.022. PubMed PMID: 14647056.
218. Adams LA, Chan WK. Noninvasive Tests in the Assessment of NASH and NAFLD Fibrosis: Now and Into the Future. *Semin Liver Dis*. 2020;40(4):331-8. Epub 20200611. doi: 10.1055/s-0040-1713006. PubMed PMID: 32526784.
219. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54. doi: 10.1002/hep.21496. PubMed PMID: 17393509.
220. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1104-12. Epub 20090610. doi: 10.1016/j.cgh.2009.05.033. PubMed PMID: 19523535; PubMed Central PMCID: PMC3079239.
221. Boyle M, Tiniakos D, Schattenberg JM, Ratziu V, Bugianessi E, Petta S, et al. Performance of the PRO-C3 collagen neo-epitope biomarker in non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep*. 2019;1(3):188-98. Epub 20190704. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.06.004. PubMed PMID: 32039369; PubMed Central PMCID: PMC7001575.
222. Loomba R, Jain A, Diehl AM, Guy CD, Portenier D, Sudan R, et al. Validation of Serum Test for Advanced Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1867-76 e3. Epub 20181115. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.004. PubMed PMID: 30448594.
223. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25. doi: 10.1002/hep.21178. PubMed PMID: 16729309.
224. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26. doi: 10.1053/jhep.2003.50346. PubMed PMID: 12883497.
225. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis:

- an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(3):726-36. Epub 20110211. doi: 10.1002/hep.24105. PubMed PMID: 21319189.
226. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, Chan WK, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):362-73. Epub 20200203. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30383-8. PubMed PMID: 32027858; PubMed Central PMCID: PMC7066580.
227. Manduca A, Bayly PJ, Ehman RL, Kolipaka A, Royston TJ, Sack I, et al. MR elastography: Principles, guidelines, and terminology. *Magn Reson Med*. 2021;85(5):2377-90. Epub 20201209. doi: 10.1002/mrm.28627. PubMed PMID: 33296103; PubMed Central PMCID: PMC8495610.
228. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(5):487-95. Epub 20130422. doi: 10.1016/j.diii.2013.01.022. PubMed PMID: 23619292.
229. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammass MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*. 2017;7(5):1303-29. Epub 20170307. doi: 10.7150/thno.18650. PubMed PMID: 28435467; PubMed Central PMCID: PMC5399595.
230. Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: clinical applications. *J Comput Assist Tomogr*. 2013;37(6):887-96. doi: 10.1097/RCT.0000000000000032. PubMed PMID: 24270110; PubMed Central PMCID: PMC4075049.
231. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(4):960-74. Epub 20080118. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.034. PubMed PMID: 18395077.
232. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454-62. doi: 10.1002/hep.23312. PubMed PMID: 20101745.
233. de Ledinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol*. 2008;32(6 Suppl 1):58-67. doi: 10.1016/S0399-8320(08)73994-0. PubMed PMID: 18973847.
234. Serra JT, Mueller J, Teng H, Elshaarawy O, Mueller S. Prospective Comparison of Transient Elastography Using Two Different Devices: Performance of FibroScan and FibroTouch. *Hepat Med*. 2020;12:41-8. Epub 20200327. doi: 10.2147/HMER.S245455. PubMed PMID: 32280285; PubMed Central PMCID: PMC7125402.
235. Yeh WC, Li PC, Jeng YM, Hsu HC, Kuo PL, Li ML, et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. *Ultrasound Med Biol*. 2002;28(4):467-74. doi: 10.1016/s0301-5629(02)00489-1. PubMed PMID: 12049960.
236. Arena U, Lupsor Platon M, Stasi C, Moscarella S, Assarat A, Bedogni G, et al. Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic hepatitis C virus at different stages of fibrotic evolution. *Hepatology*. 2013;58(1):65-72. Epub 20130527. doi: 10.1002/hep.26343. PubMed PMID: 23447459.
237. Fung J, Lai CL, But D, Hsu A, Seto WK, Cheng C, et al. Reduction of liver stiffness following resolution of acute flares of chronic hepatitis B. *Hepatol Int*. 2010;4(4):716-22. Epub 20100724. doi: 10.1007/s12072-010-9189-z. PubMed PMID: 21286342; PubMed Central PMCID: PMC2978896.
238. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan AW, Chermak F, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J*

Gastroenterol. 2012;107(12):1862-71. Epub 20121002. doi: 10.1038/ajg.2012.331. PubMed PMID: 23032979.

239. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343-50. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.018. PubMed PMID: 15685546.

240. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol*. 2011;54(4):650-9. Epub 20100924. doi: 10.1016/j.jhep.2010.07.033. PubMed PMID: 21146892.

241. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S47-64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012. PubMed PMID: 25920090.

242. Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002;8(12):1114-22. doi: 10.1053/jlts.2002.36740. PubMed PMID: 12474149.

243. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;122(6):1649-57. doi: 10.1053/gast.2002.33573. PubMed PMID: 12016429.

244. Maklad NF, Ophir J, Balsara V. Attenuation of ultrasound in normal liver and diffuse liver disease in vivo. *Ultrason Imaging*. 1984;6(2):117-25. doi: 10.1177/016173468400600201. PubMed PMID: 6539974.

245. Fujii Y, Taniguchi N, Itoh K, Shigeta K, Wang Y, Tsao JW, et al. A new method for attenuation coefficient measurement in the liver: comparison with the spectral shift central frequency method. *J Ultrasound Med*. 2002;21(7):783-8. doi: 10.7863/jum.2002.21.7.783. PubMed PMID: 12099567.

246. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1717-30. Epub 20190125. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.042. PubMed PMID: 30689971.

247. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Ledinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017;66(5):1022-30. Epub 20161228. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.022. PubMed PMID: 28039099.

248. Bolognesi M, Merkel C, Sacerdoti D, Nava V, Gatta A. Role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension. *Dig Liver Dis*. 2002;34(2):144-50. doi: 10.1016/s1590-8658(02)80246-8. PubMed PMID: 11926560.

249. Colecchia A, Montrone L, Scaioli E, Bacchi-Reggiani ML, Colli A, Casazza G, et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012;143(3):646-54. Epub 20120527. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.035. PubMed PMID: 22643348.

250. Morisaka H, Motosugi U, Ichikawa S, Sano K, Ichikawa T, Enomoto N. Association of splenic MR elastographic findings with gastroesophageal varices in patients with chronic liver disease. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41(1):117-24. Epub 20131114. doi: 10.1002/jmri.24505. PubMed PMID: 24243628.

251. Procopet B, Berzigotti A, Abraldes JG, Turon F, Hernandez-Gea V, Garcia-Pagan JC, et al. Real-time shear-wave elastography: applicability, reliability and accuracy for clinically significant portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;62(5):1068-75. Epub 20141213. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.007. PubMed PMID: 25514554.

252. Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Toshikuni N, et al. Measurement of spleen stiffness by acoustic radiation force impulse imaging identifies cirrhotic

- patients with esophageal varices. *Gastroenterology*. 2013;144(1):92-101 e2. Epub 20120927. doi: 10.1053/j.gastro.2012.09.049. PubMed PMID: 23022955.
253. Stefanescu H, Marasco G, Cales P, Fraquelli M, Rosselli M, Ganne-Carrie N, et al. A novel spleen-dedicated stiffness measurement by FibroScan(R) improves the screening of high-risk oesophageal varices. *Liver Int*. 2020;40(1):175-85. Epub 20190911. doi: 10.1111/liv.14228. PubMed PMID: 31444849.
254. Rigamonti C, Cittone MG, Manfredi GF, Sorge A, Moia R, Patriarca A, et al. High reproducibility of spleen stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography with a spleen-dedicated module. *Hepatology Commun*. 2022;6(11):3006-14. Epub 20220909. doi: 10.1002/hep4.2070. PubMed PMID: 36082990; PubMed Central PMCID: PMC9592765.
255. Wang H, Wen B, Chang X, Wu Q, Wen W, Zhou F, et al. Baveno VI criteria and spleen stiffness measurement rule out high-risk varices in virally suppressed HBV-related cirrhosis. *J Hepatol*. 2021;74(3):584-92. Epub 20201008. doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.034. PubMed PMID: 33039403.
256. Marasco G, Colecchia A, Colli A, Ravaioli F, Casazza G, Bacchi Reggiani ML, et al. Role of liver and spleen stiffness in predicting the recurrence of hepatocellular carcinoma after resection. *J Hepatol*. 2019;70(3):440-8. Epub 20181031. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.022. PubMed PMID: 30389551.
257. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Baveno VIIF. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-74. Epub 20211230. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022. PubMed PMID: 35120736.
258. Moia R, Cittone MG, Boggione P, Manfredi GF, Favini C, Awikeh B, et al. Stiffer Spleen Predicts Higher Bone Marrow Fibrosis and Higher JAK2 Allele Burden in Patients With Myeloproliferative Neoplasms. *Front Oncol*. 2021;11:777730. Epub 20211026. doi: 10.3389/fonc.2021.777730. PubMed PMID: 34765563; PubMed Central PMCID: PMC8576346.
259. Oeda S, Tanaka K, Oshima A, Matsumoto Y, Sueoka E, Takahashi H. Diagnostic Accuracy of FibroScan and Factors Affecting Measurements. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(11). Epub 20201112. doi: 10.3390/diagnostics10110940. PubMed PMID: 33198092; PubMed Central PMCID: PMC7696616.
260. Egresi A, Kovacs A, Szilvas A, Blazovics A. [Gut-liver axis in inflammatory bowel disease. A retrospective study]. *Orv Hetil*. 2017;158(26):1014-21. doi: 10.1556/650.2017.30781. PubMed PMID: 28651460.
261. Voss J, Schneider CV, Kleinjans M, Bruns T, Trautwein C, Strnad P. Hepatobiliary phenotype of individuals with chronic intestinal disorders. *Sci Rep*. 2021;11(1):19954. Epub 20211007. doi: 10.1038/s41598-021-98843-7. PubMed PMID: 34620902; PubMed Central PMCID: PMC8497585.
262. Cappello M, Randazzo C, Bravata I, Licata A, Peralta S, Craxi A, et al. Liver Function Test Abnormalities in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Hospital-based Survey. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2014;7:25-31. Epub 20140617. doi: 10.4137/CGast.S13125. PubMed PMID: 24966712; PubMed Central PMCID: PMC4069044.
263. Thin LW, Lawrance IC, Spilsbury K, Kava J, Olynyk JK. Detection of liver injury in IBD using transient elastography. *J Crohns Colitis*. 2014;8(7):671-7. Epub 20140213. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.006. PubMed PMID: 24529605.
264. Meijer B, van Everdingen CK, Ramsoekh D, Stedman C, Frampton CMA, Mulder CJJ, et al. Transient elastography to assess liver stiffness in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2018;50(1):48-53. Epub 20171006. doi: 10.1016/j.dld.2017.09.128. PubMed PMID: 29050997.
265. Saroli Palumbo C, Restellini S, Chao CY, Aruljothy A, Lemieux C, Wild G, et al. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Inflammatory Bowel Diseases: A Cohort

- Study Using Transient Elastography. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(1):124-33. doi: 10.1093/ibd/izy200. PubMed PMID: 29889226.
266. Arieira C, Monteiro S, Xavier S, Dias de Castro F, Magalhaes J, Moreira MJ, et al. Hepatic steatosis and patients with inflammatory bowel disease: when transient elastography makes the difference. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(8):998-1003. doi: 10.1097/MEG.0000000000001319. PubMed PMID: 30839437.
267. Allin KH, Agrawal M, Iversen AT, Antonsen J, Villumsen M, Jess T. The Risk of Type 2 Diabetes in Patients With Inflammatory Bowel Disease After Bowel Resections: A Nationwide Cohort Study. *Gastro Hep Adv*. 2022;1(5):777-84. Epub 20220617. doi: 10.1016/j.gastha.2022.06.007. PubMed PMID: 36117549; PubMed Central PMCID: PMC9481066.
268. Fucilini LMP, Genaro LM, Sousa DCE, Coy CSR, Leal RF, Ayризono MLS. Epidemiological Profile and Clinical Characteristics of Inflammatory Bowel Diseases in a Brazilian Referral Center. *Arq Gastroenterol*. 2021;58(4):483-90. doi: 10.1590/S0004-2803.202100000-87. PubMed PMID: 34909854.
269. Khoudari G, Mansoor E, Click B, Alkhayyat M, Saleh MA, Sinh P, et al. Rates of Intestinal Resection and Colectomy in Inflammatory Bowel Disease Patients After Initiation of Biologics: A Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):e974-e83. Epub 20201014. doi: 10.1016/j.cgh.2020.10.008. PubMed PMID: 33065311.
270. Kang EA, Han K, Chun J, Soh H, Park S, Im JP, et al. Increased Risk of Diabetes in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Nationwide Population-based Study in Korea. *J Clin Med*. 2019;8(3). Epub 20190311. doi: 10.3390/jcm8030343. PubMed PMID: 30862129; PubMed Central PMCID: PMC6463263.
271. Maybury CM, Jabbar-Lopez ZK, Wong T, Dhillon AP, Barker JN, Smith CH. Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):17-29. Epub 20140715. doi: 10.1111/bjd.12941. PubMed PMID: 24606161.
272. Llao J, Masnou H, Romero C, Bargallo A, Gely C, Manosa M, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis in Crohn's disease patients exposed to methotrexate. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(6):794-8. doi: 10.1097/MEG.0000000000001799. PubMed PMID: 32804842.
273. Koca SS, Bahcecioğlu IH, Poyrazoğlu OK, Ozercan IH, Sahin K, Ustundag B. 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. *Inflammation*. 2008;31(2):91-8. Epub 20071208. doi: 10.1007/s10753-007-9053-z. PubMed PMID: 18066656.
274. Lopetuso LR, Mocci G, Marzo M, D'Aversa F, Rapaccini GL, Guidi L, et al. Harmful Effects and Potential Benefits of Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha on the Liver. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8). Epub 20180727. doi: 10.3390/ijms19082199. PubMed PMID: 30060508; PubMed Central PMCID: PMC6121684.
275. Rungta S, Kumari S, Verma K, Akhtar G, Deep A, Sr., Swaroop S. A Comparative Analysis of the APRI, FIB4, and FibroScan Score in Evaluating the Severity of Chronic Liver Disease in Chronic Hepatitis B Patients in India. *Cureus*. 2021;13(11):e19342. Epub 20211107. doi: 10.7759/cureus.19342. PubMed PMID: 34909303; PubMed Central PMCID: PMC8652091.
276. Akhavan Rezayat A, Dadgar Moghadam M, Ghasemi Nour M, Shirazinia M, Ghodsi H, Rouhbakhsh Zahmatkesh MR, et al. Association between smoking and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med*. 2018;6:2050312117745223. Epub 20180124. doi: 10.1177/2050312117745223. PubMed PMID: 29399359; PubMed Central PMCID: PMC5788091.

277. Fudim M, Zhong L, Patel KV, Khera R, Abdelmalek MF, Diehl AM, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Heart Failure Among Medicare Beneficiaries. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(22):e021654. Epub 20211110. doi: 10.1161/JAHA.121.021654. PubMed PMID: 34755544; PubMed Central PMCID: PMC8751938.
278. Magri S, Paduano D, Chicco F, Cingolani A, Farris C, Delogu G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: Beyond the natural history. *World J Gastroenterol.* 2019;25(37):5676-86. doi: 10.3748/wjg.v25.i37.5676. PubMed PMID: 31602167; PubMed Central PMCID: PMC6785525.
279. Phillips J, Preskey R, Penfold C, Gordon F, Tyrrell-Price J. Liver steatosis is a risk factor for hepatotoxicity in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32(10):1390-4. doi: 10.1097/MEG.0000000000001683. PubMed PMID: 32091439.
280. Obika M, Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:145754. Epub 20111027. doi: 10.1155/2012/145754. PubMed PMID: 22110476; PubMed Central PMCID: PMC3205741.
281. Kani HT, Keklikkiran Ç, Ergenç İ, Yilmaz Y. Evaluation of spleen stiffness in healthy population: a vibration-controlled transient elastography study. *Journal of Health Sciences and Medicine.* 2022;5(2):689-92. doi: 10.32322/jhsm.1074776.
282. Giuffre M, Macor D, Masutti F, Abazia C, Tine F, Patti R, et al. Evaluation of spleen stiffness in healthy volunteers using point shear wave elastography. *Ann Hepatol.* 2019;18(5):736-41. Epub 20190425. doi: 10.1016/j.aohp.2019.03.004. PubMed PMID: 31054978.
283. Metushi I, Uetrecht J, Phillips E. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: then and now. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(6):1030-6. Epub 20160225. doi: 10.1111/bcp.12885. PubMed PMID: 26773235; PubMed Central PMCID: PMC4876174.
284. Wei YH, He YZ, Guo XY, Lin XY, Zhu HB, Guo XJ. Investigation and Analysis of Iron-Deficiency Anemia Complicated by Splenomegaly. *Int J Gen Med.* 2021;14:4155-9. Epub 20210805. doi: 10.2147/IJGM.S324164. PubMed PMID: 34385835; PubMed Central PMCID: PMC8352643.
285. Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M, Marteau P, Reinisch W, Laharie D, et al. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut.* 2007;56(10):1404-9. Epub 20070515. doi: 10.1136/gut.2006.114363. PubMed PMID: 17504943; PubMed Central PMCID: PMC2000290.
286. Laharie D, Vergniol J, Bioulac-Sage P, Diris B, Poli J, Foucher J, et al. Usefulness of noninvasive tests in nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(4):487-93. doi: 10.1097/MEG.0b013e328334098f. PubMed PMID: 19940782.