

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

DİYARE PRE-DOMİNANT İRRİTABL BARSAK SENDROMLU HASTALARDA
ÇÖLYAK HASTALIĞI VE MİKROSKOPİK KOLİT SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bülent YILDIZ

Danışman

Doç. Dr. Fahri YAKARYILMAZ

KIRIKKALE

2009

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

DİYARE PRE-DOMİNANT İRRİTABL BARSAK SENDROMLU HASTALARDA
ÇÖLYAK HASTALIĞI VE MİKROSKOPİK KOLİT SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bülent YILDIZ

Danışman

Doç. Dr. Fahri YAKARYILMAZ

KIRIKKALE

2009

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

İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23.11.2009

Doç. Dr. Fahri YAKARYILMAZ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Sefa GÜLİTER
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
Üye

Doç. Dr. Murat YILMAZ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
Üye

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması, yapılması ve yazı haline getirilmesinde desteğini, ilgisini ve yardımlarını esirgemeyen aynı zamanda uzmanlık eğitimime sonsuz katkıları olan sayın hocalarım başta tez danışmanım Doç. Dr. Fahri Yakaryılmaz'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Sefa Güliter'e, hocalarım Doç. Dr. Murat Yılmaz'a, Yrd. Doç. Dr. Özcan Çeneli'ye ve Yrd. Doç. Dr. Yakup Ekmekçi'ye teşekkür ederim.

Çalışmam esnasında yardımlarını esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Şebnem Ayva'ya ve tüm patoloji çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmam sırasında yardımcı olan ve emek veren Dr. Dilek Tekiş'e, Dr. Enver Akbaş'a, Dr. Gökhan Tireli'ye, Dr. Ayşe Baççioğlu Kavut'a, Dr. Serhat Yüksel'e, Dr. Caner Koç'a ve gastroenteroloji hemşiremiz Dilek Coşkun'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim sırasında yanımda olan asistan arkadaşlarım Dr. Yüksel Ateş'e, Dr. Emre Kolukısa'ya, Dr. Burak Canver'e, Dr. Derya Uçardağ Cengiz'e, Dr. İrem Özyazıcı'ya, Dr. Cenk Sunu'ya, Dr. Neslihan Özen'e, Dr. Derya Erdoğan'ya ve Dr. Derya Erdem'e teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde katkıları tartışılmaz olan aileme ve her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen, varlığıyla bana daima güç veren sevgili eşim Birsen Yıldız'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Bülent YILDIZ

KIRIKKALE 2009

ÖZET

Giriş: İrritabl barsak sendromu (İBS) genel popülasyonda en sık karşılaşılan gastrointestinal rahatsızlıklardandır. Tanısı semptom bazlı kriterlere (Roma III) dayanarak konulmaktadır. Baskın semptomu göre diyare, konstipasyon ve mikst tip olmak üzere alt tipleri vardır. Özellikle diyare predominant İBS (İBS-D) ile çölyak hastalığı (ÇH) ve mikroskopik kolitin (MK) semptomlarında örtüşme olabilir.

Amaç: Bu çalışmada, Roma III kriterlerine dayanarak tanı konulan İBS-D'li hastalarda ÇH ve MK sıklığını araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve yöntem: Çalışmaya İBS-D tanısı alan 51 hasta (29 kadın, 22 erkek) ve kontrol grubu olarak taze rektal kanama nedeni ile kolonoskopisi yapılan ve sadece hemoroid saptanan 40 birey (17 kadın, 23 erkek) alındı. Hasta ve kontrol grubunun tümüne kolonoskopi yapılarak çıkan kolon, transvers kolon ve inen kolondan çoklu biyopsiler alınarak histolojik inceleme yapıldı. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm bireylerde Enzyme Linked Immunoabsorbant Assay (ELISA) yöntemi ile doku transglutaminaz antikorları (tTGA) IgA (Immünglobulin A) ve IgG (Immünglobulin G) bakıldı. En az bir antikor pozitifliğinde duodenum ikinci kesiminden endoskopik biyopsi alınarak histopatolojik inceleme yapıldı. Serolojisi pozitif olan ancak histopatolojik incelemesi normal olan hastalara çölyak genetik analizi yapıldı.

Bulgular: Hasta grubu yaş ortalaması 39.21 ± 14.05 yıl, kontrol grubu yaş ortalaması ise 44.55 ± 11.86 yıl idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet bakımından fark yoktu ($p=0.06$ ve $p=0.21$).

İBS-D grubunda 6 hastada (%11.7) tTGA pozitif bulundu. Bunların birinde doku transglutaminaz (tTG) IgA antikor pozitifken beşinde tTG IgG antikor pozitifti. Antikor pozitifliği saptanan 6 hastanın tümünde histoloji normal bulundu ve çölyak genetik analizleri yapıldı. Altı hastadan beşinde HLA DQ2 pozitif (%83.3), birinde (%16.6) negatif idi. HLA DRB1*04 ise 6 hastanın üçünde (%50) pozitif idi. İki hastada hem HLA DQ2 hem HLA DRB1*04 pozitif, 3 hastada HLA DQ2 pozitif HLADRB1*04 negatif idi. HLA DQ2'si negatif olan hastanın HLA DRB1*04'ü pozitif idi. Bu 6 hasta latent/potansiyel ÇH (L/P-ÇH) olarak kabul edildi. Kontrol grubunda ise tTG antikor pozitif bulunan hasta yoktu. İBS-D grubu ile kontrol grubu arasında L/P-ÇH sıklığı bakımından anlamlı fark gözlemlendi (%11.7 vs %0.0, $p=0.03$).

İBS-D grubunda üçü lenfositik kolit (LK) ikisi kollajenöz kolit (KK) olmak üzere 5 hastada (%9.8) MK saptandı. Kontrol grubunda ise her ikisi de KK olmak üzere 2 hastada (%5) MK saptandı. İBS-D grubu ile kontrol grubu arasında MK sıklığı bakımından anlamlı fark gözlenmedi (%9.8 vs %5.0, p=0.46).

Sonuç: ÇH ve MK özellikle seçilmiş hasta grubunda (diyete ve semptomatik tedaviye yanıtız İBS-D) yüksek oranda birlikte olabilir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi seçilmemiş hasta grubunda da ÇH ve MK tanısının akılda tutulması yararlı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Çölyak hastalığı; diyare predominant irritabl barsak sendromu; kollajenöz kolit; lenfositik kolit; mikroskopik kolit

ABSTRACT

Celiac Disease and Microscopic Colitis Frequencies In Patients With Diarrhoea Predominant Irritable Bowel Syndrome

Introduction: Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common gastrointestinal disease in the general population. Diagnose of the IBS is based on a specific constellation of symptoms (Roma III criteria). Depending on the main symptom, the disease is classified as diarrhoea predominant IBS (IBS-D), constipation predominant IBS (IBS-C) and mixed type IBS. However, symptoms of the IBS-D may overlap with celiac disease (CD) and microscopic colitis (MC).

Objective: In this study, we aimed to investigate the frequency of CD and MC in patients diagnosed as IBS-D according to Roma III criteria.

Patients and Method: Fifty one patients (29 F, 22 M) with IBS-D and 40 subjects as a control group (17 F, 23 M) whom were suffering from rectal bleeding and diagnosed as having hemorrhoid were recruited to the study and all of them underwent for the colonoscopy. For histological examination, multiple biopsies were obtained from ascendant, transverses and descendent colon. In addition, the presence of tissue transglutaminase antibodies (tTG) IgA and IgG were searched by ELISA method from all study subjects. Endoscopy with biopsy from the second part of duodenum was performed in those with at least one of the antibody positivity and samples were investigated histopathologically. Also patients who had positive serology but normal histopathology results were analyzed genetically for celiac disease.

Results: The mean ages were 39.21 ± 14.05 years in the patient group and 44.55 ± 11.86 years in the control group. There were no significant differences between the groups by means of age and sex ($P=0.06$ and $P=0.21$). In the IBS-D group, tTG IgA and/or tTG IgG were found to be positive in 6 patients (11.7%). In this sero-positive group, one of the patient was IgA whereas five of them were IgG was positive and the histological evaluation of the intestinal tissues were found normal. Genetic analyses for the CD were resulted positive for the HLA DQ2 in 5 of the 6 patients (83.3%) and negative in one patient (16.6%). However, HLA DRB1*04 was positive in 3 of the 6 patients (50%) and from these 3 patients, 2 of them were positive for both HLA DQ2 and HLA DRB1*04. Three patients whom were negative for HLA DRB1*04 were also positive for HLA DQ2. Diagnosis of these 6 patients were regarded as latent/potential CD (L/P-ÇD). Control group were found to be negative for the tTG IgA

and/or tTG IgG. There was a significant difference between IBS-D and control group for the latent/potential CD (L/P-CD) frequency (11.7% vs. 0.0%, $P=0.03$). In the IBS-D group, 5 of the patients were diagnosed with MC (9.8%), 3 of them were diagnosed with lymphocytic colitis (LC), 2 of them had collagenous colitis (CC). In the control group, 2 of the patients were found to have MC (5%) including CC type. There was no significant difference for the MC frequency between IBS-D and control groups (9.8% vs. 5.0%, $P=0.46$).

Conclusion: Prevalence of CD and MC was reported to be higher in selected patient groups with no response to diet and symptomatic medication IBS. This study showed that diagnoses of CD and MC should be kept in mind in the all types of IBS patients.

Keywords: Celiac disease; diarrhoea predominant irritable bowel syndrome; collagenous colitis; lymphocytic colitis; microscopic colitis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Teşekkür	IV
Özet	V-VI
Abstract	VII-VIII
İçindekiler	IX-X
Simgeler ve Kısaltmalar	XI
Şekiller ve Resimler	XII
Tablolar	XIII
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel bilgiler	3
2.1 İrritabl Barsak Sendromu	3
2.1.1 Sınıflandırma	4
2.1.2 Epidemiyoloji	5
2.1.3 Klinik özellikler	6
2.1.4 Etyopatogenez	7
2.1.5 Tanı	11
2.1.6 Ayırıcı tanı	17
2.1.7 Tedavi	19
2.2. Çölyak Hastalığı	23
2.2.1 Epidemiyoloji	23
2.2.2 Patoloji	24
2.2.3 Patogenez	26
2.2.4 Klinik	27
2.2.5 Tanı	31
2.2.6 Tedavi	33
2.3.Mikroskopik Kolit	35
2.3.1 Epidemiyoloji	35
2.3.2 Patoloji	36
2.3.3 Etyopatogenez	37
2.3.4 Patofizyoloji	37
2.3.5 Klinik	38
2.3.6 Laboratuvar	39
2.3.7 Tanı	39
2.3.8 Ayırıcı tanı	39
2.3.9 Tedavi	40
3.Hastalar ve Yöntem	41
3.1 Çalışmaya alınma kriterleri	41
3.2 Çalışma dışı bırakılma kriterleri	41
3.3 Doku transglutaminaz antikorları	41
3.4 Üst GİS endoskopi ve duodenum biyopsi	42
3.5 Kolonoskopi ve kolon biyopsi	42
3.6 Genetik tetkikler	43
3.7 İstatiksel yöntemler	43
4.Bulgular	44

4.1 Demografik veriler	44
4.2 Doku transglutaminaz antikorları	44
4.3 Genetik bulguların analizi	44
4.4 Histopatolojik bulguların analizi	45
5.Tartışma	45
6.Kaynaklar	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

İBS	İrritabl barsak sendromu
İBS-D	Diyare predominant irritabl barsak sendromu
İBS-K	Konstipasyon predominant irritabl barsak sendromu
İBS-M	Mikst tip irritabl barsak sendromu
İBS-U	Sınıflandırılmayan irritabl barsak sendromu
BFŞS	Bristol feçes şekil skalası
ÇH	Çölyak hastalığı
İL	İnter lökin
L/P-ÇH	Latent/potansiyel çölyak hastalığı
MK	Mikroskopik kolit
KK	Kollajenöz kolit
LK	Lenfositik kolit
Ig	Immünglobulin
tTG	Doku transglutaminaz
tTGA	Doku transglutaminaz antikoru
AGA	Anti gliadin antikor
EMA	Anti Endomisyum antikor
ELISA	Enzyme Linked Immunoabsorbant Assay
İEL	İntra epitelyal lenfosit
SSS	Santral sinir sistemi
HLA	Human leukocyte antigen
İBH	İnflamatuvar barsak hastalığı
PCR	Polymerase chain reaction
ESPGAN	European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition
GİS	Gastrointestinal sistem
NSAİİ	Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar
BMI	Vücut kitle indeksi
SD	Standart sapma

ŞEKİLLER VE RESİMLER

		Sayfa
Şekil 1	Bristol feçes şekil skalası	4
Şekil 2	İBS'li hastaların değerlendirilmesi	16
Şekil 3	Terapötik denemelerin başarısız olduğu hastalarda yapılacak olan diagnostik değerlendirmeler	17
Şekil 4	ÇH dağılımı, buzdağı modeli	24
Resim 1A	Normal sınırlarda duodenum mukoza örneği	26
Resim 1B	Villüslerde küntleşme, mukozal düzleşme ve İEL artışı gösteren duodenum mukoza örneği	26
Resim 2A	Normal sınırlarda kolon mukoza örneği	38
Resim 2B	Subepitelyal kollajenöz band gelişimi	38
Resim 2C	İEL artışı gösteren kolon mukoza örneği	38

TABLULAR

	Sayfa
Tablo 1. Roma III fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar	3
Tablo 2. İBS'nin alt grupları	5
Tablo 3. İBS'de ileri araştırma gerektiren alarm işaretleri	14
Tablo 4. ÇH'nin histolojik karakteristik özellikleri	25
Tablo 5. Modifiye Marsh klasifikasyonu	25
Tablo 6. Modifiye Marsh klasifikasyonunda tiplerin karakteristik özellikleri	26
Tablo 7. ÇH için serolojik test yapılması gereken durumlar	28
Tablo 8. ÇH'de atipik semptom ve bulgular	29
Tablo 9. ÇH'nin gastrointestinal manifestasyonları	31
Tablo 10. ÇH tanısı için kullanılan serolojik testlerin sensitivite ve spesifiteleri	33
Tablo 11. MK'nin kapsadığı durumlar	35
Tablo 12. İBS-D ve kontrol grubu yaş, BMİ ve cinsiyet dağılımı	44
Tablo 13. tTG antikorları pozitif olan olgular	44
Tablo 14. L/P-ÇH olan 6 olgunun cinsiyet, tTG antikoru, genetik ve histopatoloji sonuçları	45
Tablo 15. Kollajenöz kolit ve lenfositik kolit saptanan olgular	45

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İrritabl barsak sendromu (İBS) defekasyon düzensizliği ve defekasyonla değişiklik gösteren barsak alışkanlığı ile karında rahatsızlık hissi, gaz-şişkinlik veya ağrı içeren bir grup fonksiyonel barsak hastalığını içerir (1). Araştırmalar toplumun %7-10'unda İBS semptomları olduğunu ve kadınlarda erkeklerden 1.5 kat daha fazla gözlendiğini göstermektedir. Gastroenteroloji polikliniğine başvuran hastaların büyük bir kısmını bu hasta grubu oluşturur (2). İBS'de klinik özellikler barsak alışkanlığında değişiklikler (diyare, konstipasyon, diyare-konstipasyon), karın ağrısı, karında gaz distansiyon, gaitada şekil değişikliği ve mukus artışı içerir. Diyare veya konstipasyon pre-dominant olabileceği gibi mikst tipte de olabilir. İBS tanısı semptomaya dayalıdır. ROMA kriterleri tanıda en sık kullanılır (3).

Son yıllarda İBS şüphelenilen hastalarda semptom örtüşmesi nedeni ile mikroskopik kolit (MK) ve çölyak hastalığının (ÇH) dışlanması gerektiği bildirilmektedir. Özellikle diyare pre-dominant İBS (İBS-D) tanılı hastalarda ÇH'nin genel popülasyondan 7 kat sık olduğu (4), MK tanılı hastaların ise yarısının İBS tanı kriterlerine uyduğu (5) bildirilmiştir. Bu iki grup hastalık İBS ayırıcı tanısında düşünülmediğinde yanlış tanı olasılığı artmaktadır.

ÇH buğday, arpa, yulaf ve çavdar gibi tahıllarda bulunan glutene intolerans sonucu gelişen, incebarsaklarda inflamasyon ve villus atrofisi şeklinde karakteristik histopatolojik bulgular ile seyreden, glutensiz diyet ile düzelen, kalıtsal bir hastalıktır (6). Kronik diyare, distansiyon ve gelişme geriliği şeklindeki klasik seyirli vakalar (tüm ÇH vakalarının ancak 1/5-1/10 unu oluşturur) buzdağının görünen kesimini oluşturmakta ve genellikle yaşamın ilk iki yılı içinde tanı almaktadır ancak ÇH herhangi bir yaşta da tanı alabilir (6, 7). ÇH olgularının çoğu ise asemptomatik veya minör semptomlar ile seyretmekte ve çoğu kez tanı alamamaktadır. Bu nedenle toplumda gerçek prevalansı tam bilinmemektedir (6-8). ÇH'nin Batı Avrupa popülasyonundaki prevalansı 1/200, ABD' de ise 1/1200 olarak tespit edilmiştir (9, 10). Türkiye'de sağlıklı kan donörlerinde yapılan bir taramada prevalans %1.3 olarak bulunmuştur (11). Atipik hastalar spesifitesi ve sensitivitesi oldukça yüksek serolojik testlerin kullanılması ile tanınabilmektedir. Doku transglutaminaz antikorları (IgA ve IgG) %95 in üzerinde sensitivite ve spesifiteye; antiendomisyal antikorlar %100

sensitivite ve spesifiteye sahip olan ve en sık kullanılan serolojik tarama testleridir (8, 12). Doku transglutaminaz antikorlarının antiendomisyal antikorlara göre sensitivitesinin biraz daha fazla olduğunu iddia eden yayımlar da vardır (6). ÇH'nin kesin tanısı ise jejunum veya duodenum mukoza biyopsisi ile konulur (6, 12). Diyare, gaz-şişkinlik, karın ağrısı bazen ÇH'nin tek bulgusu olabilmektedir. Bu vakaların tespitinde serolojik testlerin kullanımı uygun görülmekte ve erken tanıya olanak sağlamaktadır.

MK terimi, kalın barsakta endoskopik veya radyolojik spesifik anormalliğin olmadığı ancak kolonda mikroskopik anormalliğin olduğu, kronik sulu diyare ile karakterize bir sendromdur (5). MK terimi, ilk kez 1980'de sebebi bilinmeyen kronik diyareli hastaların bir subgrubu şeklinde tanımlanmıştır. İshal ön planda olan İBS'de; radyolojik, endoskopik, laboratuvar ve fizik muayene bulguları normal olduğundan dolayı, daha önce İBS tanısı alan çok sayıda hastaya MK teşhisi konmuştur. İBS'de; tipik abdominal ağrı, barsak alışkanlıklarında daha az bir değişiklik ve günlük veya haftalık olabilen semptom değişiklikleri vardır. Buna karşılık MK'de; sulu ishal, çok daha az olan aşırı ve daha uzun süreli semptomlar vardır. Kronik ishali olan bir hastada İBS tanısı koymadan önce; kolondan rastgele mukozal biyopsilerin alınması ve bu kolonik mukozal biyopsilerin MK'nin histopatolojik bulgularına aşına bir patolog tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir (1).

Planladığımız bu çalışmadan önce ROMA III kriterlerine uyumlu İBS'li hastalarda hem ÇH hem de MK serolojisi ve/veya histolojik tanısına dayanan sistematik bir çalışma yapılmamıştır.

Biz bu çalışmada ROMA III kriterlerine uyumlu İBS'li hastalarda ÇH ve MK sıklığını araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.İRRİTABL BARSAK SENDROMU

İrritabl Barsak Sendromu (İBS), defekasyon düzensizliği ve defekasyonla değişiklik gösteren barsak alışkanlığı ile karında rahatsızlık hissi, gaz-şişkinlik veya ağrı içeren bir grup fonksiyonel barsak hastalığını içerir (1). İBS, fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar lokalizasyonları ve semptomları farklı olmakla birlikte, fizyolojileri, santral sinir sistemi (SSS) ilişkisi ve hastaya yaklaşım açısından ortak özellikler bulundurmaktadırlar (13). Tablo 1. de Roma III fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar listesi mevcuttur (14).

Tablo 1. Roma III fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar

-
- A. Fonksiyonel özefageal hastalıklar
 - B. Fonksiyonel gastroduodenal hastalıklar
 - C. Fonksiyonel barsak hastalıkları
 - C1 - İrritabl barsak sendromu
 - C2 - Fonksiyonel şişkinlik
 - C3 - Fonksiyonel konstipasyon
 - C4 - Fonksiyonel diyare
 - C5 - Spesifiye edilemeyen fonksiyonel barsak hastalıkları
 - D. Fonksiyonel abdominal ağrı sendromu
 - E. Fonksiyonel safra kesesi ve oddi sfinkteri hastalıkları
 - F. Fonksiyonel anorektal hastalıklar
 - G. Fonksiyonel hastalıklar : Yeni doğanlar ve bebekler
 - H. Fonksiyonel hastalıklar: Çocuklar ve adolesanlar
-

İBS hastaları fiziksel, psikolojik, sosyal ve ekonomik olarak etkileyebilen anlamlı olarak bozulmuş yaşam kalitesi ve azalmış iş verimliliği ile ilişkili yaygın bir hastalıktır. Araştırmalar toplumun %7-10'unda İBS semptomları olduğunu ve

kadınlarda erkeklerden 1.5 kat daha fazla gözlemlendiğini göstermektedir. Elli yaşından genç bireylerde daha sık İBS tanısı konulmaktadır. İBS'li hastalar çok sık hekime başvururlar, çok fazla tanısal testler yaptırırlar, çok fazla ilaç tüketirler, birçok işgünü kaçıırırlar, daha az iş verimliliğine sahiptirler, sıklıkla hastaneye yatırılırlar ve bunların toplam direkt maliyetleri oldukça yüksektir. İBS iç hastalıkları ve gastroenteroloji pratiğinde geniş bir yer tutar. Bu durum hekimlerin hasta üzerinde İBS'nin etkilerini anlamalarını geliştirmekte ve her hastanın semptomlarına ve yaşam kalitesindeki azalmaya göre tedavilerini seçmelerini sağlamaktadır (2).

2.1.1. Sınıflandırma

İBS'nin subgruplara ayrılmasında dışkı şekli, dışkılama sıklığından daha güvenilir bir kriter olarak kabul edilmektedir (15). Dışkı kıvamının tanımlanmasında kullanılan Bristol feçes şekil skalası (BFSS) Şekil 1'dedir (16).



Şekil 1. Bristol feçes şekil skalası

Roma III'e göre dışkı kıvamı esas alınarak yapılan İBS sınıflaması Tablo 2'dedir (16).

Tablo 2. İBS'nin alt grupları

1. Konstipasyon predominant İBS (İBS-K) :Dışkılamanın % 25 \geq BFSS 1-2
 2. Diyare predominant İBS (İBS-D) : Dışkılamanın %25 \geq BFSS 6-7
 3. Mikst İBS (İBS-M) :Dışkılamanın %25 \geq BFSS 1-2 ve % 25 \geq B.F.Ş.S 6-7
 4. Sınıflandırılmayan İBS (İBS-U) : Feçesteki anormallik, diğer tiplerdeki kriterleri karşılamamaktadır.
-

2.1.2. Epidemiyoloji

İBS için yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Manning, Roma I, Roma II ve Roma III kriterleri kullanılmaktadır. Hastalığın tanısı için objektif bir yöntem bulunmadığından tanı semptomlara dayanmaktadır (17).

Eskiden yapılmış sistemik çalışmalarda Kuzey Amerika ve Avrupa'da prevalans %1-20 arasında değişen rakamlarda bildirilmiştir (18, 19). Bu geniş aralık İBS prevalansının diğer hastalıklar gibi çok çeşitli değişkenlere bağlı olduğunu göstermektedir. Bu değişkenler tanıda kullanılan kriterler (Manning, Roma), populasyonun özellikleri (yaş, cins, ırk, populasyon özelliği), çalışmaların metodoloji ve örnekleme şekli olarak özetlenebilir (2). Brandt ve arkadaşlarınca yapılan derlemede 4 çalışma değerlendirilerek (toplam 32638 hasta) total İBS prevalansı %5-10 ve ortalama prevalans %7 olarak belirtilmiştir (20-23).

Kuzey Amerika'da İBS subgruplarının prevalansı açık değildir. Bir çalışmada İBS-D en sık tip olarak bildirilmiştir (21). Diğer bir çalışmada İBS-M daha sık olarak bildirilmiştir (22). Başka bir çalışmada olgularda semptomların %50.6'sı konstipasyon baskın, %23.6'sı diyare baskın ve %25.8'i hiçbirisi özelliğinde olarak bildirilmiştir (24).

Prevalansın kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranlarda olduğu bildirilmektedir (20-23). Prevalans kadınlarda %14-24 ve erkeklerde %5-19'dur (25). Bu oranlar Türkiye'de sırasıyla %7.4 ve %5'dir (ortalama %6.3) (26). İBS sadece kadınların hastalığı değildir. Nitekim, İBS şu anda körfez savaşı sendromunun anahtar komponenti olarak kabul edilmektedir (predominant erkek populasyon) (27, 28, 29).

İBS 50 yaş altı bireylerde 50 yaş üstü bireylere göre daha sık gözlenmekte fakat yaşlı grupta da %2-6 gibi az olmayan oranlarda hastalık gözlenmektedir (20-22).

Brandt ve arkadaşları tarafından derlenen 2 çalışmada 20 000 dolar altı geliri olanlarda hastalığın prevalansı %8-16 iken, 75 000 doların üzerinde olan bireylerde bu oran %3-5'lerde gözlenmiştir (21, 23).

Boyce ve arkadaşları, Avustralya'da 4 500 kişiyi taramışlar ve İBS prevalansı Manning kriterlerine göre %13.6, Roma I'e göre %4.4, Roma II'ye göre %6.9 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, Roma kriterlerinin Manning kriterlerine göre daha kısıtlayıcı olduğunu düşündürmüştür (30).

İsrail'de Sperber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Roma II ve Roma III kriterleri birlikte kullanılmış ve prevalanslar sırasıyla %2.9 ve %11.4 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, Roma II kriterlerinin daha kısıtlayıcı olduğunu düşündürmüştür (31).

Türkiye'de Sivas yöresinde Karaman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada prevalans %7.4-19.1 olarak rapor edilmiştir (32).

2.1.3. Klinik Özellikler

İBS'de klinik özellikler barsak alışkanlığında değişiklikler (diyare, konstipasyon, diyare-konstipasyon), karın ağrısı, karında gaz distansiyon, gaitada şekil değişikliği ve mukus artışı, kolon dışı gastrointestinal semptomlar, kronik pelvik ağrı ve ekstraintestinal semptomları içerir (1, 3, 33).

Normal barsak alışkanlığının sıklığı oldukça geniştir. Connell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada normal insanların %99'unun defekasyon sayısının günde 3 kez ile haftada 3 kez arasında değiştiği bildirilmiştir (34). İBS'de barsak alışkanlığındaki değişiklikler diyare veya konstipasyon predominant olabileceği gibi mikst tip de olabilir ve hastaların dışkılama sıklığında değişiklikler gözlenir (3).

Diyare genelde fazla volümlü olmayan, sık sık yapılan yumuşak kıvamda feçesle karakterizedir. Özellikle yemek sonrası veya uykudan uyanıldığında olur. Acil defekasyon hissi ve dışkılama sonrası tam olmayan boşalma hissi olabilir (35).

Kabızlık aylarca sürebilir. Aralarda normal barsak fonksiyonları veya diyare gözlenebilir. Feçes sıklıkla tane şeklinde ve serttir. Rektum boş olduğu halde tam boşalamama hissi olabilir ve dolayısıyla zorlu defekasyona, tuvalette uzun süre vakit geçirmeye, laksatif ve enemaların gereksiz kullanımlarına sebep olabilir (35).

Karın ağrısı genellikle kramp tarzında, değişken şiddette ve ara ara alevlenmelerle karakterizedir. Genellikle alt abdomende, özellikle sol alt kadranda lokalizedir. Yine de ağrı karakteri ve lokalizasyonu büyük değişiklikler gösterebilir. Ağrı gece uykudan uyandırmaz, emosyonel stres veya besinlerle artabilir, dışkılama ve gaz çıkarma ile azalabilir. Progresyon gösteren, uykudan uyandıran ya da uyutmayan ağrılar karakteristik değildir (35).

Karında gaz, distansiyon sıklıkla gözlenir ve alt abdomende daha fazladır (33). Karın distansiyonu sabah saatlerinde kaybolup günün ilerleyen saatlerinde artma eğilimindedir (36). İBS'li hastalarda yapılan çalışmalarda kolonda normal volümde gaz saptanmıştır (37).

İBS'li hastalarda sıklıkla beyaz renkli veya berrak mukus saptanır (33).

Üst gastrointestinal semptomlar (gastroözofageal reflü, disfaji, erken doyma, dispepsi, bulantı, non-kardiyak göğüs ağrısı) İBS hastalarında sık görülmektedir (35). Hastalarda normal gaz volümlerinde bile abdominal şişkinlik, aşırı yellenme ve geğirti yakınmaları olabilir (17).

İBS'li birçok kadın kronik pelvik ağrı nedeniyle jinekologlara başvurmaktadır (38). Her iki hastalığın semptomlarının örtüşmesine ek olarak hastaların psikososyal özellikleri de birbirlerine benzemektedir (39). İBS'li kadınlarda seksüel fonksiyon yetersizliği, dismenore, disparoni, sık idrara çıkma ve urgency sık gözlenebilir (35). Hastalarda menstrüasyon süresince semptomların kötüleşmesi İBS semptomlarını maskeleyebilir, ancak ağrının defekasyonla ilişkili ve barsak disfonksiyonu ile birlikte olması, sorunun jinekolojik değil barsak kökenli olduğunu gösterir (17, 40).

Bu hastalar hipertansiyon, reaktif hava yolu hastalıkları, fibromyalji gibi romatizmal hastalıklara da yatkındırlar (35).

Yapılan bir çalışmada, İBS'li hastaların %62.7' sinde yorgunluk gözlendiğini ve bunun da cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi ve yağ kitesinden bağımsız olarak dolaşımda bulunan leptin seviyesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (41).

2.1.4. Etyopatogenez

İBS'nin fizyopatolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte bu konuda çalışmalar 1950'den beri devam etmekte ve çelişkili sonuçlara ulaşılmaktadır. Ancak bu konuda ileri sürülen değişik mekanizmalar mevcuttur.

Motilite bozukluğu: İBS semptomları defekasyon anomalileri içerdiğinden kolonik motilite üzerine odaklanılmıştır. Sağlıklı bireylerde güçlü emosyonel veya çevresel stresler motilite artışına sebep olabilmektedir. Dinlenimde motor aktivite, sağlıklı ve İBS olgularında aynıdır. Fonksiyonel gastrointestinal hastalığı olanlar bu streslere normal bireylere kıyasla daha fazla cevap verirler. Psikolojik stres, yemek ve kolesistokinin artmış motor yanıtı açar (42, 43). İBS-D'lilerde barsak transit zamanı kısalmış ve büyük frekanslı, hızlı kolon kontraksiyonları vardır. İBS-K'lilerde ise kolonun transit zamanı uzamış ve yüksek amplitüdümlü kontraksiyonlar azalmıştır (44).

Visseral hipersensitivite: İBS'li hastalarda balon distansiyonuyla yapılan testlerde ağrı eşikleri düşük bulunmuştur (visseral hiperaljezi) (14). Kolonoskopi işlemi sırasında kolon içine hava verilmesine bağlı oluşan distansiyon nedeni ile hastalarda gözlenen ağrı yakınmalarının İBS'li hastalarda daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle İBS'li hastalara kolonoskopi yapılması esnasında oldukça etkili sedasyon ve anestezi uygulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır (17). İBS-D'lilerde yapılan balon distansiyon çalışmalarında ileum, kolon ve rektumda ağrıya neden olan basınç ve volüm kontrollerden daha düşük bulunmuştur (45). Aynı olguların somatik algılamaları ise normaldir (46). Visseral hiperaljezi İBS'li hastaların sadece bir kısmında vardır (35). Barsak semptomlarının bulunmadığı diğer kronik ağrı sendromlarında da (ör: fibromyalji) visseral hiperaljezinin ortaya çıkabilmesi, İBS için spesifik bir biyolojik marker olarak kabul edilmesini zorlaştırmıştır (47). Otonom fonksiyonların ölçümü, İBS-K'lilerde kolinerjik, İBS-D'lilerde adrenerjik anormallikler olduğunu göstermiştir (48).

İnflamasyon, infeksiyon ve bakteriyel flora: İBS'de kolonik biyopsi örnekleri normaldir. Ancak bu sonuca, biyopsiler konvansiyonel histolojik kriterlere göre değerlendirildiğinde ulaşılabilir (17). Yapılan çalışmalarda İBS'li hastalardan alınan biyopsilerde myenterik pleksusta lenfosit infiltrasyonu gözlenmesi, İBS-D'li hastaların bir kısmında mukozal immün sistem aktivasyonu olduğunu gösterilmesi, kolonik sinirlerin proksimalindeki mast hücrelerinin aktivasyonu ile İBS'deki karın ağrısı arasında ilişkinin olduğunu gösterilmesi, kolon biyopsilerinde

proinflamatuvar duruma işaret eden periferik sitokin profillerinde İnter lökin [(İL)-10/İL-12] oranında anormallik gözlenmesi, postinfeksiyöz ve non-postinfeksiyöz İBS olgularında kontrol grubuna karşı lamina propriada artmış T lenfositlerin gözlenmesi İBS vakalarında mukozal inflamasyonun patogeneizde rol oynadığını düşündürmektedir (17).

Bakteriyolojik olarak kanıtlanmış 318 gastroenterit vakası ile 584 olguluk kontrol grubunun 1 yıllık izlem sonrası İBS insidansları sırası ile %4.4 ve %0.3 olarak bulunmuştur (49). Başka bir çalışmada, pozitif gaita kültürü olan 108 olgunun %16'sında, 206 olguluk kontrol grubunun ise %1.9'unda İBS tanısı konulmuştur (50). Salmonella gastroenteritinden 1 yıl sonra kontrol grubuna kıyasla 8 kat İBS geliştiğini bildiren yayınlarda mevcuttur (51). Viral gastroenterit sonrası ise daha zayıf bağlantı gözlenmiştir (52).

İBS gelişiminde değişen bakteriyel floranın katkısı üzerinde de durulmaktadır (14). Bir çalışmada Bifidobacter İnfantis kullanımının İBS semptomlarında düzelmeye yol açtığı gösterilmiş ve bunun da İL-10/İL-12 oranında değişimle (antiinflamatuvar etki) ilgili olduğu öne sürülmüştür (53).

SSS yönetimi: Beyin ile barsaklar arasında duyuşal ve motor fonksiyonu düzenleyen bir aks vardır. Beyinden barsağa gelen sinyaller organizmanın durumuna göre (uyku, uyanıklık, stres, relaksasyon) digestif fonksiyonu düzenler. Tersine barsaktan beyine gelen sinyaller ruşsal durum modülasyonunda olduğu gibi refleks regülasyonda da primer olarak rol oynamaktadır (54). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları rektal distansiyon oluştduğunda İBS'de kontrol grubuna kıyasla limbik sistemin bir parçası olan 'anterior cingulate cortex' aktivitesinin arttığını göstermiştir. Bu aktivite artışı, anksiyete ve stresli olaylar ile ilişkilidir (14).

SSS; motilite, sekreyon, immün fonksiyon ve kan akışını düzenler. Aynı zamanda SSS barsakta oluşan olayların algılanmasında da rol oynar. Beyin ile barsak arasındaki bu iki yönlü iletişim şuurulu olarak algılanmaz. Stres, anksiyete veya hoş olmayan olaylar, ağrılı olayların algılanmasını artırırken hipnoz, relaksasyon ve oyalayıcı uğraşlar algısal duyarlılığı azaltabilir (35).

Serotonin, İBS patofizyolojisi ve beyin-barsak bozukluğunun anlaşılması için son dönemde odak noktası haline gelmiştir. Serotonin'in [5 hidroksi triptamin (HT)] %95'i gastrointestinal sistemde enterokromaffin hücrelerde bulunur. İntraluminal stimülasyon serotonin salınımını uyarır ve 5 HT sekretuar nöronlar ile intrinsik ve ekstrinsik afferent nöronlardaki reseptörlere bağlanır. 5 HT₃ reseptör alt tipinin aktivasyonu motilite, sekresyon ve duyarlılıkta artış, 5-HT₄ reseptör alt tipinin aktivasyonu ise motilite ve sekresyonda artış, visseral duyarlılıkta azalma gibi farklı uyarıcı ve baskılayıcı etkilerin ortaya çıkışı ile sonuçlanır (55). İBS-K'de plazmadaki serotonin salınımı azalmakta, İBS-D'de ise artmaktadır (56).

Psikososyal faktörler: İBS hastalarının %40-90'ına psikiyatrik rahatsızlıklar eşlik eder (35). Majör depresyon, yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, uyku bozuklukları, somatizasyon bozukluğu, posttravmatik stres hastalığı ve fobiler daha sık gözlenir (16, 57). Psikolojik stres sıklıkla semptomların başlamasına veya şiddetlenmesine neden olur, klinik gidişi etkiler (35, 57). Bu bilgiler İBS etyopatogenezinde psikososyal faktörlerin rolü olduğunu düşündürmekle beraber İBS kronik bir hastalıktır ve tüm kronik hastalıklar gibi bir takım psikolojik bozukluklara sebep olabilir (14). Ayrıca İBS ile diğer kronik epizodik bozukluklar arasında ilişki de saptanmıştır (ör: fibromyalji, premenstrüel disforik bozukluk ve kronik yorgunluk sendromu) (58).

Diğer olası mekanizmalar: Gıda alerjileri, karbonhidrat malabsorbsiyonu (ör: laktöz ve fruktoz intoleransı), safra asit malabsorbsiyonu, mukozal bariyer defektleri sayılabilir (35).

İBS-D'li hastalarda intestinal permeabilitenin arttığını gösteren, yine İBS-D'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre kolon mukozasında aquaporin-8 ekspresyonunun anlamlı olarak düşük bulunduğunu ve bunun kolonun absorpsiyonunu azaltarak diyareye sebep olabileceğini bildiren ve yine İBS-D'li hastaların kolonlarında luminal fekal serin proteaz aktivitesinin artmış olduğunu ve bunun patofizyolojide rol oynayabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (59-61).

2.1.5. Tanı

İBS tanısını doğrulayacak hiçbir tanısal belirteç bulunmamakta ve tanı genellikle semptomlara dayanılarak, birincil bir tanıdan öte dışlama tanısı olarak konabilmektedir. İBS’de tanıyı standardize edebilmek, ayırıcı tanıda istenilecek test sayısını en aza indirebilmek, zaman ve mali tasarruf sağlayabilmek amacı ile ilki 1978 yılında olmak üzere (Manning kriterleri) semptomlara dayalı kriterler geliştirilmiştir (Manning, Roma I, II, III ve Kruis skorlama sistemi).

Manning kriterleri 1978 yılında belirlenmiş olup İBS tanısı için uygun olduğu değişik çalışmalarla gösterilmiştir. Manning kriterlerinin sensitivitesinin %78, spesifitesinin %72 olduğu gösterilmiştir (2).

Kruis skorlama sisteminde fonksiyonel semptomlar (ağrı, süresi, karakteri) pozitif değer, alarm semptomları (öykü ve fizik muayenede başka hastalık düşünülmesi, anemi, sedim yüksekliği, lökositoz, gaitada gizli kan bulunması) negatif değerler verilerek puanlama yapılmaktadır. Sensitivitesi %77, spesifitesi %89 olarak bildirilmiştir (2). Bu kriterlerin geçerliliği ile ilgili çelişkili sonuçlar da yayınlanınca, 1990 yılında daha iyi bir standardizasyon sağlamak amacı ile uluslararası bir çalışma grubunun çabalarıyla Roma-I kriterleri yayınlanmıştır (43). Roma I kriterlerinin ise sensitivitesi %71, spesifitesi %85 bulunmuştur (2).

Roma I kriterleri tekrar değerlendirilerek 1999’da Roma II kriterleri geliştirilmiştir. Roma I kriterlerinden farklı olarak, barsak alışkanlığını gösteren özgül semptomlar destekleyici bulgular olarak kabul görmüş, 3 kriterden ikisi tanı için gerekli görülmüş ve semptomların daha uzun zaman aralığında olması şartı getirilmiştir (43).

Roma II kriterlerini şimdiye dek araştıran fazla sayıda çalışma yoktur. En son popülasyona dayalı çalışmada prevalans oranları Manning kriterleri ile %13.6, Roma I kriterleri ile %4.4 ve Roma II kriterleri ile %6.9 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, Roma kriterlerinin Manning kriterlerine oranla daha kısıtlayıcı olduğunu düşündürmüştür (30).

Mayıs 2006’da Los Angeles, Kaliforniya’da sindirim hastalıkları haftası toplantısında Roma III kriterleri sunulmuştur (14).

Manning kriterleri (2)

Dışkılamadan sonra geçen ağrı
Ağrının başlaması ile daha sulu dışkılama
Ağrının başlaması ile daha sık dışkılama
Karında distansiyon
Rektumdan mukus çıkarılması
Tam olmayan boşalma hissi

Kruis skorlama sistemi (2)

Pozitif skor:

- a) Karın ağrısı
Flatulans (barsakların gazla gerilmesi)
Dışkılama düzensizlikleri
Yukarıdakilerin hepsi
- b) Yukarıdaki semptomların 2 yıldan uzun sürmesi
- c) Karın ağrısının karakteristikleri
- d) Birbirini izleyen kabızlık ve diyare

Negatif skor:

- a) Anormal fizik muayene bulgular ve/veya İBS dışında herhangi bir hastalık için patognomonik anamnez
- b) Eritrosit sedimentasyon hızının >20 mm/ 2 saat olması
- c) Lökosit sayısının >10.000 / ml olması
- d) Anemi (Hemoglobin < 12 g /dl kadınlarda; <14 g /dl erkeklerde)
- e) Dışkıda kan anamnezi olması

Roma I kriterleri (2)

En az 3 aydır devam eden kesintisiz ya da tekrarlayan aşağıdaki semptomlar

- Dışkılama ile rahatlayan ve/veya
- Dışkı sıklığında bir değişiklikte birlikte olan ve / veya
- Dışkının kıvamında değişiklikte birlikte olan karın ağrısı ya da rahatsızlık ve aşağıdaki kriterlerden ikisinin olması

- Anormal dışkı sıklığı (> 3/ gün veya < 3/hafta)
- Anormal dışkı şekli (topak / sert veya yumuşak / sulu dışkı)
- Anormal dışkılama (ıkınma, sıkışma, veya tam olmayan boşalma hissi)
- Mukus çıkarılması
- Şişkinlik veya abdominal distansiyon hissi

Roma II kriterleri (2)

Geçen 12 ay içerisinde birbirini izlemesi gerekli olmayan ve en az 12 hafta süren karında rahatsızlık hissi ya da ağrı ile birlikte aşağıdaki 3 özellikten ikisinin varlığı

- Dışkılama ile rahatlaması ve/veya
- Başlangıcının dışkıının sıklığında bir değişiklik ile ilişkili olması ve / veya
- Başlangıcının dışkıının şeklinde bir değişiklik ile ilişkili olması

Roma III kriterleri (14)

• Tanıdan en az 6 ay önce başlamış olmak şartıyla son 3 ay içinde her ay en az 3 gün var olan rekurrent abdominal ağrı veya rahatsızlık hissi ile birlikte aşağıdakilerden en az 2 veya daha fazlasının varlığı:

1. Defekasyonla düzelme
 2. Dışkılama sıklığında değişiklikle birlikte başlaması
 3. Feçesin şeklinde değişiklikle birlikte başlaması
- Destekleyici semptomlar (tanı için şart değildir)
1. Dışkılama sıklığında anormallik
 2. Feçes şeklinde anormallik
 3. Anormal feçes pasajı (zorlanma, urgency veya tam boşalamama hissi)
 4. Rektumdan mukus çıkışı
 5. Şişkinlik hissi

Roma III kriterlerinin yayınlanması ile İBS alt tipleri yeniden düzenlenmiştir. Alt tiplerin belirlenmesinde esas alınan kriter dışkı kıvamıdır. Esas alınan dışkı şekli Şekil 1.de gösterilen BFSS ile tanımlanır ve dışkı şekli kolon transit zamanını iyi bir şekilde yansıtır.

Yeni sınıflama Tablo 2.de gösterildiği gibi İBS-D, İBS-K, İBS-M ve alt sınıfı olmayan İBS-U şeklindedir. İBS-M’li hastaların saatler veya günler süren aralıklarla hem katı hem de gevşek dışkılamaları olmaktadır. Alt grupların birbirine dönüşümü haftalar veya aylar içerisinde olmaktadır (14-16).

Tanıda izlenecek yol

1. Semptoma dayalı tanısal kriterlerin uygulanması
2. Benzer klinik tabloya sahip diğer hastalıkların ve alarm bulgularının değerlendirilmesi
3. Konservatif tanısal yaklaşım
4. Tekrar değerlendirmede semptoma yönelik spesifik tanısal testlerin uygulanması

İBS semptomları ile başvuran olguda tanı kriterlerinin uygulanması, İBS için pozitif tanı oluşturarak diğer hastalıkları ekarte etmek için aşırı tanısal test yapma gereksinimini azaltır. Tanı kriterleri uygulanan olgularda tanıda ikinci adım mutlak olarak alarm bulgularının araştırılmasıdır (Tablo 3).

Tablo 3. İBS’de ileri araştırma gerektiren alarm işaretleri

Öyküde:
• Kilo kaybı
• İleri yaşlarda başlayan semptomlar
• Gece uyandıran semptomlar
• Ailede kanser veya inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü
Fizik muayenede:
• Ateş
• Anormal fizik muayene bulgusu (karında kitle, hepatomegali), artrit, dermatit, malabsorbsiyon bulguları
• Gaitada aşikar kan
Laboratuvar bulgularında:
• Anemi
• Lökositoz
• Artmış sedimentasyon hızı
• Biyokimya anormallikleri
• Gaitada gizli kan varlığı

Konservatif tanısal yaklaşım; semptomların tipi ve şiddeti ile uyumlu hastalar birkaç hafta izlenerek tekrar değerlendirmede semptomlar düzelmemiş veya yeni bulgular eklenmiş ise semptoma yönelik yeni testler eklenerek araştırılmalıdır. Bütün

bu tanısal basamakların uygulandığı olguların büyük çoğunluğunda diğer hastalıkları elimine etmek için yoğun tanısal araştırma nadiren gerekli olur. Genellikle sınırlı bir değerlendirme ve izlem yeterlidir (43).

İBS'de fizik muayene bulguları çoğunlukla normal olmakla birlikte bazen hastalar gergin ve endişeli olabilir. Kilo kaybı yoktur, sigmoid kolon gergindir ve palpe edilebilir. Hassas sigmoid kolon ve rektal muayenede aşırı hassasiyet visseral hipersensitiviteyi destekleyen bulgulardır. Bununla beraber sigmoid kolon normal kişilerde de palpe edilebilir (33).

Hastanın öyküsü tanı kriterlerine uyuyorsa, alarm semptomları ve patolojik muayene bulguları yoksa ek araştırmaya gerek kalmadan İBS tanısı konabilir. Tanı sonrası klinikte değişme olursa veya tedaviye cevapsızlık varsa mutlaka ileri tetkikler yapılmalıdır.

Tarama testleri, semptomları ileri yaşta veya kısa süre önce başlayan, ciddiyetinde kötüleşme olan, aile anamnezinde kolon kanseri veya inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) bulunan, eşlik eden psikososyal problemleri bulunmayan ve daha önce hiç tetkik edilmemiş hastalarda yapılmalıdır.

Başlangıç tarama testleri, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, rutin biyokimya testi, gaitada gizli kan, gaitanın mikroskopik incelemesi, tiroid stimüle edici hormondur (TSH). Bunlar İBS'de normaldir (17).

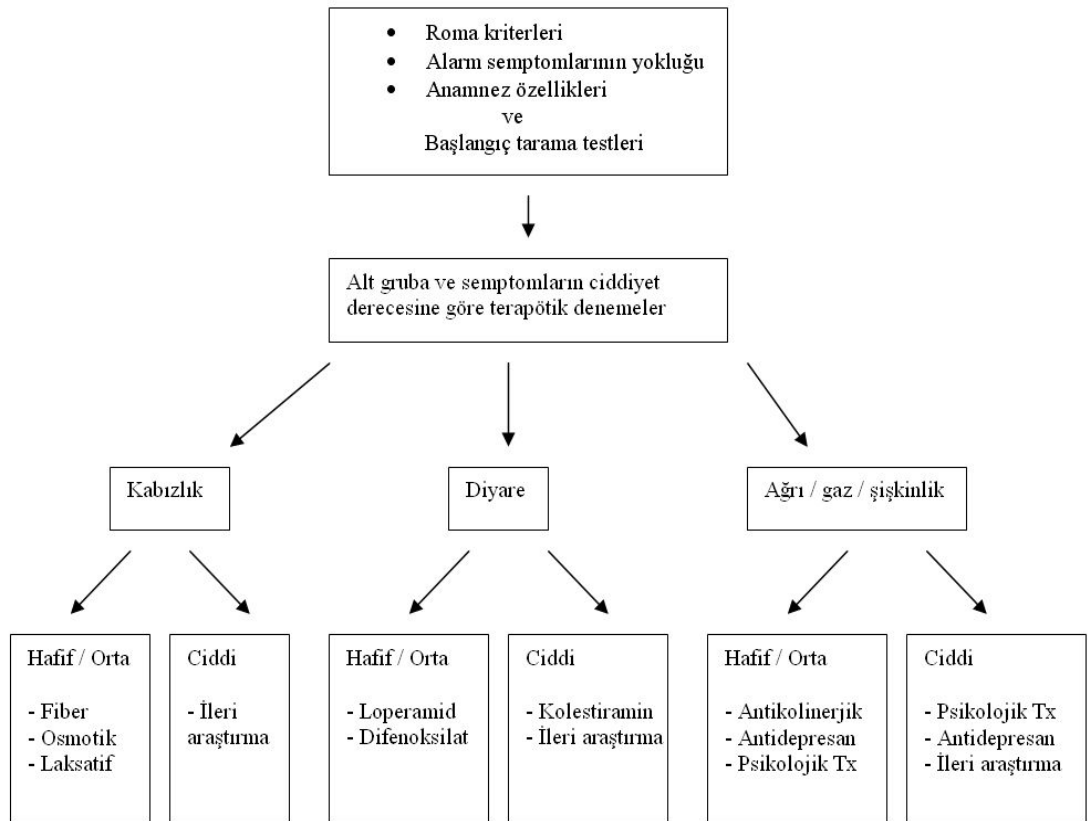
Rektoskopi veya kolonoskopi rutin olarak önerilmemekle birlikte 50 yaş üzerinde kolon kanseri riskindeki artıştan dolayı kolonoskopik inceleme önerilmektedir (25). Daha genç yaşlarda ise ailesinde kolon kanseri hikayesi olan, alarm semptomları bulunan ve İBS-D'li hastalarda İBH'yi ve MK'yi dışlayabilmek için kolonoskopi ve mukozal biyopsi önerilmektedir (35).

Retrospektif bir çalışmada ortalama hastalık süresi 11 yıl olan 622 İBS hastasının kolonoskopisi ile İBS olmayıp herhangi bir gastrointestinal şikayeti nedeni ile kolonoskopisi yapılan 642 hastanın sonuçları kıyaslanmış ve arada lezyonlar açısından (normal kolonoskopi, hemoroid, polip, divertikül , anjiodisplazi) anlamlı fark gözlenmemiştir (62).

Gerek İBS gerekse laktoz intoleransı toplumda yaygın görülen hastalıklar olduğundan birlikteliklerine de sık rastlanabilir. Bu birliktelik durumunda İBS tedavisi vermeden önce 1-2 hafta laktozsuz diyet verilerek hasta gözlenmelidir.

Semptomlarda belirgin bir düzelme yoksa laktoz intoleransının ihmal edilebilir düzeyde olduğu ve semptomların İBS'ye bağlı olduğu düşünülmelidir (17).

Anamnez, fizik muayene, semptom kriterlerinin değerlendirilmesi, alarm bulgularının dışlanması ve başlangıç tarama testlerinden sonra olguların %95'ine doğru tanı konulur (63). Tanıdan sonra alt grubun tipine ve ciddiyet derecesine göre tedavi başlanarak 3-6 hafta sonra hasta tekrar değerlendirilir (Şekil 2 ve Şekil 3) (35).

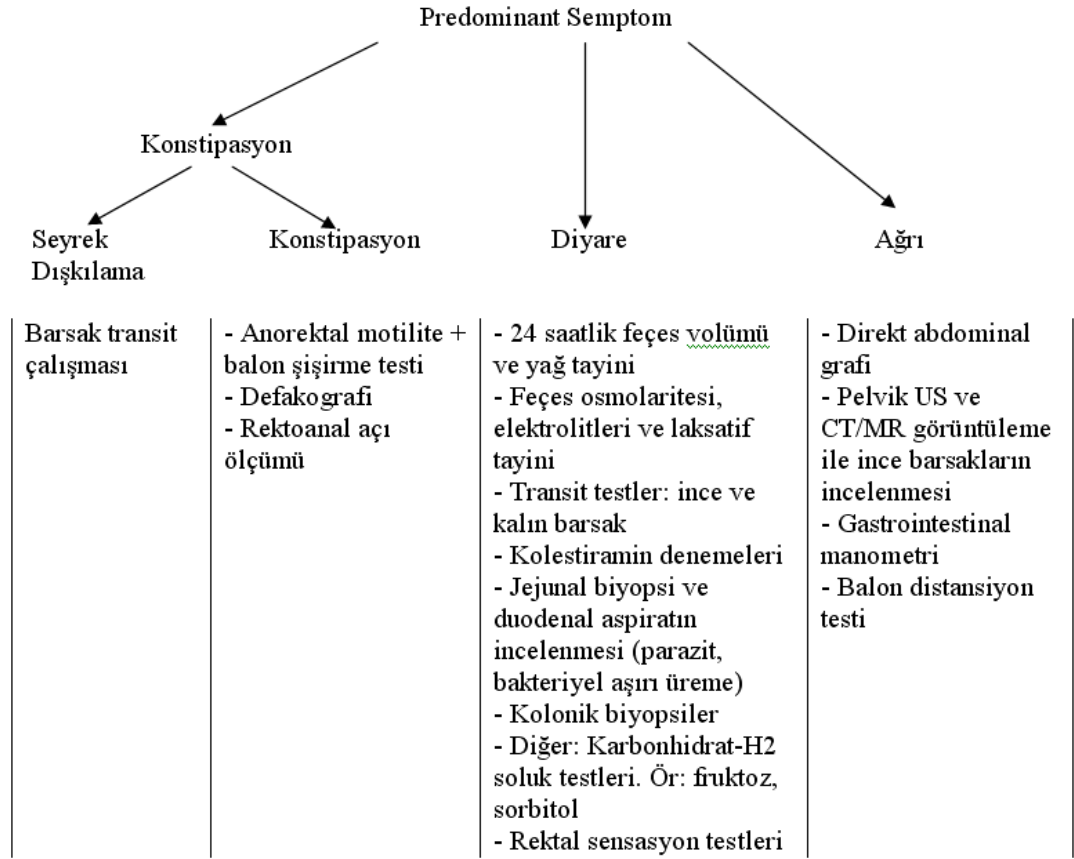


Şekil 2. İBS'li hastaların değerlendirilmesi (35).

Tedaviye alınan cevap yetersizse daha ileri incelemeler yapılır. İncelemeler baskın tipe göre değişiklik gösterebilir (35).

İBS-D'li hastalarda yapılacak testler şunlardır: 24 saatlik feçes volüm ve yağ tayini, feçeste elektrolit ve laksatif araştırılması, giardia ve gluten enteropatisi için ince barsak biyopsisi, MK (kollajenöz ve lenfositik kolit) araştırılması için kolon biyopsisi. Bazen transit testleri, diyarenin motilite komponentinin ciddiyetini değerlendirmede yardım edebilir. Diyare özellikle bir kolesistektomi operasyonunu takiben ortaya çıkmış ya da daha da kötüleşmişse kolestimaminle yapılacak bir

deneme tedavisi tanıda yardımcı olabilir. Jejunumdan yapılacak olan biyopsi ve aspirat incelemeleri; malabsorbsiyon (ör. gluten enteropatisi), giardia ve bakteriyel aşırı üremeyi değerlendirmede yardımcı olabilir. Diyareye yemek sonrası şişkinlik ve gaz eşlik ediyorsa bakteriyel aşırı üremeyi ekarte etmek için hidrojen nefes testi yapılabilir (35).



Şekil 3. Terapötik denemelerin başarısız olduğu hastalarda yapılacak olan diagnostik değerlendirmeler (35).

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Diyare, konstipasyon, karın ağrısı semptomlarıyla gelen hastalarda İBS'yi diğer hastalardan ayırmak için bazı tetkikler rutin olarak yapılmalıdır (hemogram, sedim, dışkı muayenesi, gaitada gizli kan vs.) (33, 44).

İBS tanısını destekleyen bulgular:

1-Karın ağrısı (alt kadranslara lokalize):

- Gıdalarla alevlenir
- Defekasyonla azalır
- Ağrı ile birlikte artmış barsak hareketleri
- Ağrı ile birlikte yumuşak gaita
- Hastayı gece uykudan uyandırmaz

2-Artmış karında gerginlik hissi

3-Az miktarda gaita (konstipasyon veya diyare)

4-Şiddeti değişken kronik semptomlar

5-Stresli dönemlerde semptomların kötüleşmesi

İBS tanısını desteklemeyen bulgular:

1-İleri yaşta başlangıç

2-Devamlı ilerleyici gidiş

3-Semptomların sıklıkla gece uykudan uyandırması

4-Ateş

5-Kilo kaybı

6-Hemoroid veya fissür dışında rektal kanama

7-Steatore

8-Dehidratasyon

9-Uzun bir periyottan sonra devamlı semptomlar

İBS tanısını desteklemeyen laboratuvar bulguları:

1- Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı

2-Lökositoz

3-Gaitada kan, iltihap veya yağ

4-Günde 200 gramdan fazla gaita miktarı

5-Kırk sekiz saat açlıktan sonra diyarenin devamı (sekretuar diyare)

6-Hipokalemi

7-Manometrik tetkikle rektal distansiyona manometrik yanıtın gözlenmesi

İBS ayırıcı tanısı:

- Diyetetik faktörler: Laktoz, kafein, alkol, yağ, gaz üreten besinler, ilaçlar.
- Enfeksiyonlar: Giardia lamblia, bakteriyel enfeksiyonlar, amip, yersinia, strongyloides stercoralis
- İnflamatuvar durumlar: İBH, MK
- Kolon ca.
- Malabsorbsiyon sendromları (Ör. Gluten enteropatisi, postgastrektomik durumlar, pankreatik yetersizlik vb.)
- Psikolojik durumlar: Anksiyete, panik bozukluklar, depresyon vb.
- Diğer: Endokrin hastalıklar (ör. diyabetes mellitus, hipotiroidi, hipertiroidi), endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalıklar, endokrin tümörler, AIDS, gastrik sarkoidozis) (17).

2.1.7. Tedavi

Etkili hasta-hekim ilişkisi tedavinin temelidir. Hekim hastayı dikkatli bir şekilde dinlemeli, hastalığını net olarak açıklamalıdır. Uygun testler ilk başvuruda planlanmalı ve yapılmalı, aşırı tetkikten kaçınılmalıdır. Eksik veya tekrarlayan testler yanlış sonuçlara ve güvensizliğe yol açar (35).

Diyet: Hastaların çoğu, semptomlarının belirli gıdalarla arttığını ifade etse de gıdanın tipinin semptomların oluşmasına katkıda bulunması net değildir. Ancak yine de gaz ve şişkinlik şikayeti ön planda olanlarda gaz üreten gıdalardan kaçınılmalıdır. Bu tür gıdaların ağrıya yol açması visseral hiperaljezi mekanizması ile açıklanabilir. Özellikle kabızlık semptomunun ön planda olduğu hastalarda fiber, genellikle önerilmektedir (diyet ya da ticari preparatlar). Polycarbophil ve methylcellulose gibi sentetik fiberler, psyllium gibi doğal fiberlerden daha solubl olmakla birlikte, doğal fiberlerden daha az gaz yapıcı oldukları ya da daha etkili oldukları ortaya konmamıştır (35). Bazı hastalar sindirilmeyen fiberin kolonik metabolizmasına bağlı olarak şişkinlik ve gazda artıştan yakınabilirler. Fiberin dozu semptomlara göre ayarlanmalıdır. Fiber alımıyla feçes kitlesi artar, feçesin su tutucu özellikleri artar, jel oluşumu kayganlığı artırır ve safra gibi ajanların bağlanması artış olur (64). Diyareli hastalarda faydalı değildir. Cook'un çalışmasında ise fiber verilen İBS'li

hastalar ile plasebo verilen İBS'li hastalarda benzer oranlarda semptomatik iyileşmeler olduğu gösterilmiştir (65).

Medikal tedavi: Farmakolojik ajanlar, İBS tedavisinde sadece yardımcı ajanlardır. Seçilen ilaç hastanın major semptomuna göre değişmektedir. Hastalık ömür boyu sürdüğü için ilaçların kullanımı genellikle en aza indirilmelidir. İntermittan uygulama da makul görünmektedir. Klinik çalışmalarda İBS için plasebo cevap oranının yaklaşık %40 civarında olduğu unutulmamalıdır (66).

Başlangıç tedavi hastanın baskın semptomuna göre yapılmalıdır. Ağrı ve gaz ön planda olan olgularda, semptomların alevlendiği dönemde antispazmodikler verilebilir. Klinik pratikte antispazmodik ve antikolinergik ajanlar ağrı atakları sırasında, yemeklerden önce günde 3 defa kullanılmalıdır. Kronik kullanımda etkilerine tolerans gelişir. Ağrı sürekli ve şiddetli ise tedaviye düşük doz trisiklik antidepresanlar eklenebilir (43).

Antispazmodik ilaçlar İBS tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar ya doğrudan barsak düz adalesini gevşeterek etkili olurlar (ör.mebeverine ve pinaverine) ya da antikolinergik veya antimuskarinik özellikleriyle (ör.dicyclomine ve hyosyamine) etkili olurlar. Bu etkiyle uyarılmış kolonik motor aktivite azaltılır ve postprandial abdominal ağrı, gaz, şişkinlik ve fekal urgency durumlarında faydalı olabilirler (35). Düz kas relaksanlarını araştıran bir metaanalizde 5 ilaç plaseboya üstün bulunmuştur. Bunlar; (1) cimetropium bromide, (2) pimaverium bromide, (3) octylonium bromide, (4) trimebutine, (5) mebeverine'dir (67).

Konstipasyon için diyet lif içeriği artırılmalıdır (25 g/gün). Eğer düzelme yok ise osmotik laksatifler (milk of magnesia, sorbitol, PEG) kullanılabilir (43).

Diyare ön planda ise; loperamide veya diphenoxylate+atropine faydalı olabilirler. Bu ilaçlar düşük dozlarda SSS'yi etkilemezler. Cholestyramine ise kolesistektomili veya safra asit malabsorbsiyonlu hastaların bir kısmında yararlı olabilir (35).

Diyare tedavisinde yeni bir yaklaşım 5-HT₃ reseptörlerinin antagonizmi üzerine kurulmuştur. 5-HT₃ reseptörleri yaygın olarak enterik motor nöronlarda, visseral afferent sinirlerin periferik terminallerinde ve kusma merkezi gibi santral lokalizasyonlarda bulunmaktadır. Bu reseptörlerin antagonizmi visseral ağrıyı,

kolonik transiti ve ince barsak sekresyonunu azaltmaktadır. Bir selektif 5-HT₃ antagonisti olan alosetron hydrochloride İBS-D'li kadınlarda plasebodan üstün bulunmuştur (2). En sık görülen yan etkisi kabızlık olup, klinik çalışmalarda bu oran %28 olarak saptanmıştır ve hastaların %10 kadarı kabızlık şikayeti nedeni ile bu çalışmalardan çekilmiştir. Önemli bir yan etkisi de %0.1-1 oranında görülen akut iskemik kolit olup bu yan etkilerden dolayı Kasım 2000'de piyasadan toplatılmış, fakat sonradan yapılan değerlendirmeler sonucunda 2002 yılında bazı kısıtlamalarla yeniden FDA tarafından onay verilmiştir (35). Başlangıç dozu 1 mg/gün olup, yan etkisi olmadığında ve yeterli cevap alınmadığında gerek duyulursa 4 hafta sonra 2 mg'a çıkılabilir. Alosetronu, mebeverinle kıyaslayan bir çalışmada alosetron, mebeverinden üstün bulunmuştur (2). Viramontes'in çalışmasında alosetron, İBS'li kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede daha etkili bulunmuştur (68).

Diğer bir yeni 5-HT₃ antagonisti olan ramosetron, İBS-D'de ümit vaatmektedir (69).

Renzaprid; hem 5-HT₃ antagonisti, hem de 5-HT₄ antagonisti olan yeni bir ajandır. İBS-K'li hastalarda kısıtlı faydası olmuştur (70).

İBS-K hastalarında yeni bir ilaç ise parsiyel 5-HT₄ agonisti olan tegaserod'dur. Ancak 2 Nisan 2007'de kardiyovasküler iskemik olaylara neden olduğundan dolayı ilacın kullanımı askıya alınmıştır (17).

Antidepresanlar; trisiklik antidepresanların depresyon tedavisi için kullanıldıkları dozdan daha düşük dozlarda karın ağrısının azaltılması için etkili olabilecekleri düşünülmektedir. Fonksiyonel gastrointestinal sistem (GIS) bozuklukları üzerine etkileri antidepresan mekanizmalardan bağımsızdır ve antikolinergik etkilerine veya SSS'deki ağrı düzenlemesi ile ilgili mekanizmalara bağlı olabilir.

Yeterli kanıt bulunmamasına karşı selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) İBS tedavisinde birçok hekim tarafından anksiyete, depresyon ve somatik ağrı tedavisinde kanıtlanmış etkinliklerine dayanılarak kullanılmaktadır. Trisiklik antidepresanlarla karşılaştırıldığında daha iyi tolere edilmektedirler. Birçok kontrolsüz çalışmada, fonksiyonel gastrointestinal bozukluğu olan hastalarda bazı semptomatik yararları bildirilmiştir (2).

Antibiyotikler ve probiyotiklerin de İBS tedavisinde yararlı olabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur. Antibiyotiklerden neomisin İBS-K, rifaximin ise İBS-D'de yararlı olabilir (2). Probiyotiklerden özellikle Bifidobacterium infantis'in yararlı olabileceği bildirilmiştir (53).

Bu tedavilerin dışında aşağıdaki ilaçlarla ilgili çalışmalar da bulunmaktadır. Asimadoline, CRF antagonistleri, lubiproston, telnetant, tip 3 anti muskarinik ajanlar, kolesistokinin antagonistleri, alfa-2 adrenerjik agonistler, klonidine, 5-HT₁ agonisti olan buspirone, opioid ajanlar, somatostatin reseptör agonistleri, neurotrophin-3, atipik benzodiazepinler, guanylate cyclase-c agonistleri (2).

Psikolojik tedaviler: İBS orta-ciddi derecede ise, hasta diğer medikal tedavilere cevap vermiyorsa veya stres ve psikolojik faktörlerin semptomların alevlenmesine katkıda bulunması söz konusu ise uygulanır. Bu tür bir tedavinin niçin gerekli olduğunun hastaya izah edilmesi ve hastanın ikna edilmesi tedavinin başarısı için şarttır, aksi halde hasta hekimden kaçır.

Psikolojik tedaviden cevap alınma ihtimalini artıran göstergeler şunlardır: Stres hastanın semptomlarını alevlendiriyorsa, en azından hafif de olsa anksiyete veya depresyon durumu varsa, predominant semptom abdominal ağrı veya diyare ise, konstipasyon yoksa, semptomların başlangıç süresi çok uzun değilse cevap iyidir (17).

2.2. ÇÖLYAK HASTALIĞI

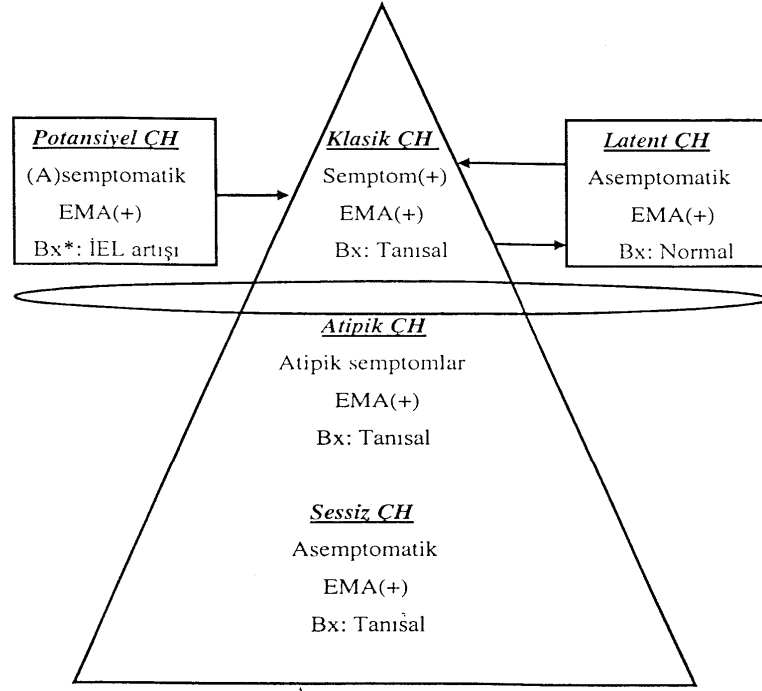
Çölyak Hastalığı (ÇH) buğday, arpa, yulaf ve çavdar gibi tahıllarda bulunan glutene intolerans sonucu gelişen, ince barsaklarda inflamasyon ve villus atrofisi şeklinde karakteristik histopatolojik bulgular ile seyreden, glutensiz diyet ile düzelen, kalıtsal bir hastalıktır (6). Çölyak hastaları, klasik semptomlar olan karın ağrısı, dispepsi veya ishal şikâyetleri ile başvurabileceği gibi atipik semptomlarla da başvurabilirler. Bu formdaki hastalar daha çok ileri yaştaki çölyaklı bireylerdir (71). Atipik hastalar spesifitesi ve sensitivitesi oldukça yüksek serolojik testlerin kullanılması ile tanınabilmektedir. ÇH'nin kesin tanısı ise jejunum veya duodenum mukoza biyopsisi ile konulur (12).

2.2.1. Epidemiyoloji

Son 10 yıla kadar ÇH'nin nadir bir hastalık olduğu düşünülmekteydi. Bugün ise ortalama %1-2'lik bir prevalansla tüm dünyada iyi bilinen genetik hastalıklardan biridir (71).

Kronik diyare, distansiyon ve gelişme geriliği şeklindeki klasik seyirli vakalar (tüm ÇH vakalarının ancak 1/5-1/10 unu oluşturur) buzdağının görünen kesimini oluşturmakta ve genellikle yaşamın ilk iki yılı içinde tanı almaktadır ancak ÇH herhangi bir yaşta da tanı alabilir (Şekil 4) (6, 7).

ÇH olgularının çoğu ise asemptomatik veya minör semptomlar ile seyretmekte ve çoğu kez tanı alamamaktadır. Bu nedenle toplumda gerçek prevalansı tam bilinmemektedir(6-8). ÇH'nin toplumda görülme sıklığı %0.1-1 arasında değişmektedir (72). Belirgin coğrafik dağılım gösterir ve en yüksek insidansı Batı Avrupa'dadır (7). ÇH'nin Batı Avrupa popülasyonundaki prevalansı 1/200, ABD'de ise 1/1200 olarak tespit edilmiştir (9, 10). Ülkemizde yapılan 2000 sağlıklı kan bankası donörlerinin katıldığı bir çalışmada anti-tTG Ig A veya anti-tTG Ig G antikor pozitifliği prevalansı %1.3 olarak bulunmuştur (11).



Şekil 4. ÇH dağılımı, buzdağı modeli

2.2.2. Patoloji

Hastalık ince barsak mukozasını tutar. Submukoza, muskularis mukoza ve seroza genellikle tutulmaz. Tutulumun boyutu ve ciddiyeti hastalar arasında değişken olabilir. Bu da farklı klinik prezantasyonu açıklar (73). Tedavi edilmemiş çölyak hastasının ince barsak mukozasının karakteristik histolojik görünümü klasik olarak normal villus yüksekliğinin kript derinliğine 5:1-3:1 arası olan oranının azalması, düzleşmiş mukoza görünümüdür. Mukozanın total kalınlığı kript hiperplazisi ve lamina proprianın plazma hücreleri ve lenfositlerle infiltrasyonu nedeniyle artmış olabilir (6). Villus atrofi veya yokluğunu kript hipertrofi kompanse etmeye çalışır (74). Fırçamsı kenar belirgin olarak kaybolmuştur. Normal mukoza örneklerinde kolumnar olarak izlenen hücreler küboidal veya yassı hücre yapısını almışlardır (6). Elektron mikroskopik incelemede absorptif hücrelerin mikrovillileri kısalmış ve kaynaşmış olarak görülür (74). Lamina propriada çoğunluğu plazma hücreleri ve lenfositlerden oluşan kısmen polimorfonükleer lökositler, eozinofiller ve mast hücrelerinin de katkıda bulunduğu sellülarite artmıştır. Ig A, Ig M ve Ig G üreten plazma hücrelerinin sayısında 2-6 kat artış görülmektedir. Normal mukozada CD4 lenfositler baskınken ÇH'de CD8 lenfositler hakimdir (75). Birim absorptif epitel

uzunluğu başına düşen intraepitelyal lenfosit (İEL) miktarı artmasına rağmen absorbtif yüzey azaldığı için toplam İEL sayısı artmamıştır (6) (Tablo 4).

Tablo 4. ÇH'nin histolojik karakteristik özellikleri

Villüs atrofi

Kript hiperplazis

Yüzey epitelinin kript epiteline oranının azalması

Milimetrekaredeki yüzey epitelinin muskularis mukozoya oranının azalması

Yüzey epitelindeki milimetrekaredeki lenfosit sayısında artma

Epitelyal lenfosit mitotik indeksinde artma

Lamina propriada Ig M içeren hücrelerin muskularis mukozaya kıyasla artması

Lamina propriada hücre sayısının artması

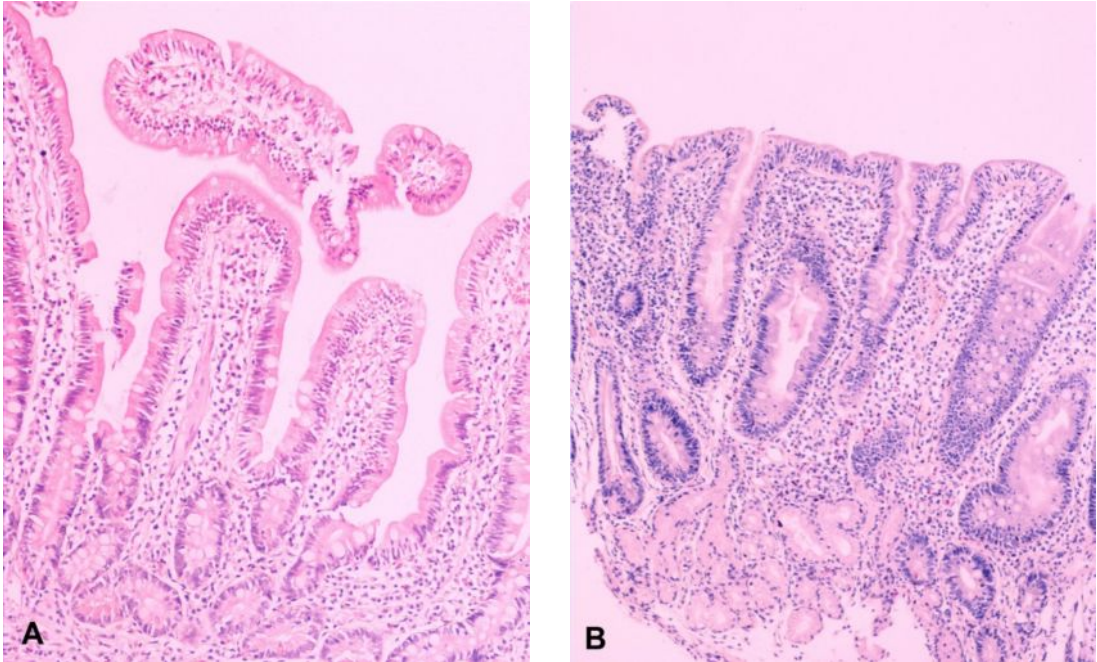
ÇH'nin değişik spektrumlarındaki mukozal değişiklikler için 1992'de Marsh tarafından alternatif terminoloji geliştirilmiştir (76) (Tablo 5 ve Tablo 6). Son yıllarda ÇH'nin normal mukozadan klasik düzleşmiş mukozaya kadar çeşitli histopatolojik spektrum gösterebileceğine inanılmaktadır (77).

Tablo 5. Modifiye Marsh klasifikasyonu

Tip	Her 100 enterositteki İEL	Kript	Villus
0	<40	Normal	Normal
1	>40	Normal	Normal
2	>40	Artmış	Normal
3a	>40	Artmış	Hafif atrofi
3b	>40	Artmış	Belirgin atrofi
3c	>40	Artmış	Yok

Tablo 6. Modifiye Marsh klasifikasyonunda tiplerin karakteristik özellikleri

Tip	Karakteristik
0 Preinfiltratif lezyon	Normal mukoza
1 İnfiltratif lezyon	Glutensiz diyet yapan hastalarda görülür (küçük miktarda gliadin alımıyla olduğu iddia edilmiştir). Dermatitis herpetiformisli hastalar Çölyak hastalarının akrabaları Birçoğu tip 3'e döndüklerinden takip edilmelidir
2 Hiperplastik tip	Çok nadir Genellikle dermatitis herpetiformisli hastalar
3 Destruktif lezyon	Semptomatik çölyak hastalarında



Resim 1. Duedonum biyopsi **A:** Normal sınırlarda duodenum mukoza örneği (H&Ex100)
B: Villüslerde küntleşme, mukozal düzleşme ve intraepitelyal lenfosit artışı gösteren duodenum mukoza örneği (H&Ex100)

2.2.3. Patogenez

Patogenezde intestinal mukozanın glutene hassasiyeti yatmaktadır. Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde, besinlerle birlikte alınan glutene karşı anormal bir

immünolojik yanıt oluşmakta ve aktive olan lokal CD4+ T-lenfositleri aracılığıyla mukozal hasar meydana gelmektedir. Hastalığın gelişmesinde çeşitli çevresel, genetik ve immünolojik faktörler söz konusudur (6, 78, 79).

Gluten özellikle buğday, arpa, yulaf ve çavdarda bulunan, suda erimeyen yüksek molekül ağırlıklı bir proteindir. Glutenin alkolle reaksiyona girmesi sonucu gliadin denen yüksek molekül ağırlıklı bir protein ortaya çıkar. Gliadin, glutamin ve prolinden zengin protein moleküllerinin karışımından meydana gelmiştir. Elektroforetik olarak dört major fraksiyona ayrılır. Alfa, beta, gama ve omega gliadin şeklindedir. Bunlardan alfa gliadin ÇH'liler için toksiktir. Gliadinin zararlı etkisinin mekanizması tam bilinmemektedir (80).

Aile çalışmaları genetik faktörlerin ÇH patogeneğinde önemli olduğunu göstermiştir. Hastaların birinci derece akrabalarında hastalığın görülme oranı %8-18 arasında iken bu oran dizigotik ikizlerde %11 ve monozigot ikizlerde en az %75 tir (81). ÇH'nin spesifik human leukocyte antigen (HLA) klas II DQ haplotipi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. ÇH ile DQ2 molekülünü kodlayan HLA DQ α 1*0501 ve DQ β 1*0201 genleri primer olarak ilişkilidir. HLA-DQ2 olarak bilinen HLA-DQ heterodimeri (α *501, β 1*0201) çölyak olgularının %90' ından fazlasında, HLA-DQ8 olarak bilinen DQ heterodimeri (α *0301, β 1*0302) ise kalan olguların çoğunda bulunmaktadır. DQ8 negatif olan bu olgularda HLA DRB1*04 pozitif olabileceği için HLA DRB1*04'e de bakılmalıdır. Son yıllarda geniş serili çalışmalarda çölyak hastalarının büyük çoğunluğunun DQ2 veya DQ8 heterodimerlerini taşıdığı veya DQ2 heterodimerinin bir zincirini (α *501 veya β 1*0201, ikisi birden değil) taşıdığı gösterilmiştir (6, 8, 12, 82).

Gluten absorbe edildikten sonra HLA DQ2 veya DQ8 eksprese eden lamina proprianın antijen sunan dentritik hücreleri gliadin peptidlerini uyarılmış T lenfositlerine sunarlar. Bu lenfositler daha sonra immün globulin üretmeleri için B lenfositleri ve esas olarak interferon γ olmak üzere IL 4-5-6-10, TNF α ve TNF β gibi sitokinleri salgılaması için T lenfositlerini uyarır. Bu sitokinler enterositlere zarar vermekle kalmaz ayrıca HLA class II üretimi ile hücreleri sensitize ederek enterositlerin doğrudan hasarına neden olurlar (83).

2.2.4. Klinik

Nadiren ağır klinikle seyreden vakalar olsa da tanı anında hastaların çoğu hafif semptomlu veya semptomsuzdur. Bu tip vakalar hasta yakınlarının taranması veya diabetes mellitus, hipotroidi veya Down sendromu gibi eşlik eden hastalıkları olanlarda ÇH açısından incelenerek tespit edilebilir. İnsidental olarak biyokimyasal veya hematolojik olarak bozukluk tespit edilenlerde ÇH akla gelmelidir (84) (Tablo 7).

Tablo 7. ÇH için serolojik test yapılması gereken durumlar

-
- Kronik diyare
 - Kilo kaybı
 - Demir eksikliği anemisi, Folat eksikliği, Vitamin E veya K eksikliği
 - Osteoporoz, Hipokalsemi veya vitamin D eksikliği
 - Birinci dereceden akrabalarda ÇH öyküsü
 - Transaminaz yüksekliği
 - Tip 1 diyabet, Sjögren Send, Primer Biliyer Siroz vb otoimmün hastalıklar
 - Down Sendromu, Turner Sendromu
 - Epilepsi, ataksi, nöropati
-

ÇH'nin çeşitli klinik prezentasyonları vardır;

Tipik veya Klasik form: Villöz atrofi; steatore, kilo kaybı veya diğer nutrisyonel bozukluklara bağlı malabsorbsiyon semptomları vardır. Glutenin diyetten çıkarılması ile semptom ve mukozal lezyonlar hızla düzelir (8).

Atipik form: Ekstraintestinal manifestasyonlar (ör: boy kısalığı) veya atipik intestinal yakınmalar (ör: tekrarlayan karın ağrısı) ile karakterize bir durum olduğunda, ÇH'nin prezentasyonunun atipik formu düşünülmelidir. Önceden tanımlanmış malabsorbsiyon sendromu olguların çoğunda yoktur. Ekstraintestinal semptomlar erken ya da tek klinik bulgu olabilir. Atipik semptom ve bulgular Tablo 8'de gösterilmiştir (85, 86).

Sessiz (Silent) form: Asemptomatik bireylerde tarama testleriyle ÇH saptandığı zaman 'sessiz' olarak tanımlanır. ÇH'nin sessiz formunun büyük bir çoğunluğu, Tip 1 DM ve ÇH'li olguların 1. derece akrabaları gibi risk gruplarında rapor edilmiştir (87).

Tablo 8. ÇH'de atipik semptom ve bulgular

Sistem	Klinik	Muhtemel Neden
Hematolojik	Anemi Kanama	Mikrositik (Demir eksikliği) Makrositik (Folat eksikliği) Koagulasyon anomalileri
Kas-iskelet	Kısa boy Osteopeni	Malabsorbsiyon Ca, vit D, Mg malabsorbsiyonu
Nörolojik	Periferik nöropati Ataksi, Nöbet	Tiamin ve vit B12 eksikliği Bilinmiyor
Jinekolojik	İnfertilite İntrauterin büyüme geriliği Tekrarlayan abortuslar, Amenore	Hipotalamik pitüiter disfonksiyon
Gastrointestinal	Karın ağrısı, dispepsi Yutma güçlüğü Karaciğer enzim yüksekliği Primer bilier siroz, Kabızlık	
Deri, diş, ağız	Saç dökülmesi Dişlerde enema kaybı Stomatit, glossit Dermatitis herpetiformis Peteşi ve ekimozlar	Bilinmiyor Hipoprotrombinemi
Psikiyatrik	Depresyon, Psikoz	

Latent ve Potansiyel form:

Latent ÇH; Normal diyetle rağmen klinik semptomların olmaması veya belirsiz oluşu ile beraber normal jejunal mukoza varlığıdır. İki tipi vardır. 1) Genellikle çocukluk

çağında tanısı konulmuş ve tedavi edilmiş ancak remisyonda iken glutenli diyetle adapte olmuş hastalar. 2) Normal diyet ile beslenirken normal mukoza gösterilmiş ancak daha sonraki çağlarında hastalık geliştirmiş olanlar (8).

Potansiyel ÇH; Bunlar klinik ve histolojik olarak uyumlu olmamakla beraber, serum antikor varlığı, duodenum biyopsi normal veya İEL artımı ve genetik uyumluluğu (HLA DQ2/DQ8) olan kişilerdir (8).

ÇH çeşitli gastrointestinal semptomlarla karşımıza çıkabilmektedir (Tablo 9). Sadece ÇH'ye özel semptom ve bulgular bulunmamaktadır. Çünkü intestinal malabsorpsiyondan dolayı meydana gelen pek çok semptom ÇH için spesifik değildir ve malabsorpsiyon yapan diğer hastalıklarda da görülür. Pek çok erişkinde çocuklarda görülen diyare, steatore, gaz, kilo kaybı gibi gastrointestinal semptomlar bulunmaktadır.

Klinik, hastalar arasında değişkenlik gösterir ve malabsorpsiyona bağlıdır. Tüm ince barsağı tutan ağır formunda hayatı tehdit edici malabsorpsiyon vardır. Böyle bir hastada ciddi absorpsiyon defektlerine bağlı sekonder organ tutulumları gelişebilir. Öte yandan sadece duodenum ve proksimal jejunumdaki gibi limitli lezyonu olanlar demir ve/veya folik asit eksikliğine bağlı anemi ile veya osteopenik kemik hastalığı ile gelebilir (88).

Diyare en sık görülen intestinal semptomdur. Sürekli olabildiği gibi, aralıklı ve konstipasyonla değişmeli olarak da görülebilmektedir. Gece veya sabah erken diyaresi sıktır. Diyare akut olarak da ortaya çıkabilir. Hastaların dışkılarının yağ oranı yüksek olduğu için gaita rengi açık gri renktedir, suda yüzer, kokulu, yumuşak kıvamda ve su ile temizlenmesi zor bir diyare şeklindedir. Steatore proksimal ince barsakla sınırlı olan hastalarda sıklıkla yoktur. Günde ortalama 3-4 kez görülmektedir. İntestinal tutulumu yaygın olan hastalarda günde 10'dan fazla dışkılama vardır. Hastaların bir kısmında diyarede emosyonel duruma bağlı olarak artma olmakta, bu özelliği nedeniyle yanlışlıkla irritabl barsak hastalığı tanısı konulabilmektedir (85,89). Karında rahatsızlık ve şişkinlik yakınmalarının yaygın görülmesi nedeni ile de yanlışlıkla İBS olarak değerlendirilir. Şiddetli abdominal ağrı ortaya çıkabilir (85). Olguların %30-40'ında dispeptik yakınmalar görülebilir (87).

Halsizlik ve yorgunluk en sık rastlanılan semptomlardır. Genellikle diyare ve anemiden bağımsızdır. Diyare ve kilo kaybı hastalığı düşündüren çok önemli iki bulgu olmasına rağmen obezite ve konstipasyon tanımı ekarte ettirmez (90).

Tablo 9. ÇH'nin gastrointestinal manifestasyonları

Kronik diyare (steatore, ozmotik, sekretuar)

Konstipasyon

Kilo kaybı

Kusma

Abdominal distansiyon

Şişkinlik

Rekürren abdominal ağrı

Psödo obstrüksiyon sendromu

Intusepsiyon

Dispepsi/Reflü özefajit

Lenfositik gastritis

Hastaların gastrointestinal şikayetler dışındaki şikayetlerle de başvurabilecekleri ve bunların gözlenen tek bulgu olacağı unutulmamalıdır.

2.2.5. Tanı

European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN) tarafından 1970 yılında belirlenmiş tanı kriterlere göre kesin tanı için üç ayrı biyopsi alınması gerekmektedir. Sensitivite ve spesifitesi yüksek serolojik testlerin kullanıma girmesiyle, 1990 yılında hastalığın tanı kriterleri ESPGAN tarafından revize edildi.

Bu kriterlere göre; tipik semptomlar varlığında serolojik tarama testleri pozitifse, karakteristik bulgulara sahip tek bir ince bağırsak biyopsisi sonrası glutenden fakir diyetle klinik ve serolojik cevabın gösterilmesi kesin tanı için yeterli olarak kabul edilmektedir. Ancak kesin tanı öncesinde villus atrofisine neden olan durumlar (ör.gastroenterit) ekarte edilmelidir (7, 12, 91).

Serum IgA anti endomisyum antikor (EMA) veya tTG antikor ve ince barsak biyopsisi ÇH için en kesin tanı testleridir. Gaita çalışmaları (steatore açısından), hematolojik ve biyokimyasal testler (anemi, hipertransaminazemi, uzamış PT) ve radyolojik çalışmalar (baryumlu ince barsak grafisi) anormal olabilir ancak spesifik değildir. Çünkü benzer anormallikler diğer intestinal malabsorbsiyon yapan hastalıklarda da görülebilir (6, 92).

Seroloji:

ÇH'yi araştırmak için noninvazif serolojik testler mevcuttur. Klinik pratikte 4 serolojik test ÇH tanısına katkıda bulunur (Tablo 10). IgA EMA ve IgA tTG antikor temel olarak tTG'yi hedef alırken IgA anti gliadin antikor (AGA) ve IgG AGA' ların ise hedef antijeni gliadindir (93). Serolojik testler klinikte ön testlerde muhtemelen ÇH olduğundan şüphelenilen, glutensiz diyetle düzelme gösteren hastaların değerlendirilmesinde ve asemptomatik hastaların taranmasında kullanılır (86). Bu antikorların sensitivite ve spesifitesi laboratuvar değişikliğine ilaveten hastalığın şiddeti ve toplumdaki prevalansına bağlı olarak merkezden merkeze değişmektedir (93). Doku transglutaminaz antikorları (IgA ve IgG) %95 in üzerinde sensitivite ve spesifiteye; antiendomisyal antikorlar %100 sensitivite ve spesifiteye sahip olan ve en sık kullanılan serolojik tarama testleridir (8, 12). Doku transglutaminaz antikorlarının antiendomisyal antikorlara göre sensitivitesinin biraz daha fazla olduğunu iddia eden yayınlar da vardır (6).

Çoğu araştırmacı AGA veya tTG ile başlayan bir tarama programını eğer pozitifse EMA'nın takip etmesi gerektiğini savunmuşlardır. Tek serolojik testin tanı için yanıtıcı olduğu akılda tutulmalıdır (94, 95). Günümüzde EMA ve anti-tTG testlerinin uygulanabileceği durumlarda, sensitivite ve spesifitesi değişken olan IgA AGA testinin gereksiz olduğu görüşü giderek yaygınlaşmaktadır (96). Bir çalışmada serolojik testlerin birlikte kullanımı ile daha fazla ÇH olgusuna tanı konulduğu ve IgG AGA ile IgA anti-tTG (%93) veya IgA EMA (%96) kombinasyonun en yüksek sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Tarama amacıyla kullanılan IgA anti-tTG ve IgA EMA testlerinin birbirine üstünlüğü bulunmamaktadır (97, 98).

Tablo 10. ÇH tanısı için kullanılan serolojik testlerin sensitivite ve spesifiteleri

Test	Sensitivite	Spesifite
Antiendomisyum IgA antikor	%85-98	%97-100
Antidokutransglutaminaz IgA antikor	%90-98	%94-97
IgA Antigliadin antikor	%75-90	%82-95
IgG Antigliadin antikor	%69-85	%73-90

Endoskopi:

ÇH’de çeşitli endoskopik değişiklikler tanımlanmıştır. Duodenal katlantıların azalması, taraklaşma, mukozal düzleşme ve mozaik görünüm olabilir. Daha az sıklıkta ise vaskülaritede artma ve mukozal nodülarite görülebilir. Mukoza çabuk kanar. Ancak bu bulguların hiçbiri ÇH için spesifik ve sensitif değildir. Tanı için duodenumdan alınan biyopside histopatolojik değerlendirme şarttır (99).

İnce Bağırsak Biyopsisi:

Tanıda altın standarttır. Örnekler distal duodenum veya proksimal jejunumdan yamalı tutulum olabileceği de göz önüne alınarak multipl sayıda alınmalıdır (100, 101). Hasta glutenli diyet alırken yapılan ince barsak biyopsisinde parsiyel ya da total villöz atrofi, kript hiperplazisi, artmış İEL sayısı, lamina proprianın plazma hücreleri, lenfositler, mast hücreleri ve eozinofillerle infiltrasyonu gibi klasik mukozal lezyonların gösterilmesi karakteristiktir. İnce barsak biyopsisi seronegatif ÇH’de ince barsaktaki histopatolojik değişikliklerin ayırıcı tanısında kritik öneme sahiptir (94).

2.2.6.Tedavi

Günümüzde ÇH’nin tek kabul edilen tedavisi ömür boyu sıkı glutensiz diyet uygulanmasıdır. Biyopsi yapılmadan asla glutensiz diyet başlanmamalıdır (102). Klinik düzelme %70 hastada 2 hafta içinde görülür. Bazen önemli düzelme 6 haftaya kadar uzayabilir. Histolojik değişiklikler 5-12 haftadan önce normale dönmeyebilir. Bazı hastalarda 2 yıldan fazla sürebilir. Eğer glutensiz diyetle düzelme görülmezse, diyet yeniden gözden geçirilmelidir. Glutensiz diyete cevap vermeyen vakalarda yanlış teşhis, diyetin uygulanmaması ve lenfoma akla

gelmelidir. (88). Glutensiz diyetle rağmen iyileşme meydana gelirse villöz atrofiyle seyreden diğer hastalıklar veya refrakter Çölyak Sprue düşünülmelidir. Persistan semptomların sebebi ayrıca İBS, laktoz intoleransı veya pankreatik yetmezlik gibi eşlik eden hastalıklar da olabilir (6).

CH'de Tedavi

1. Arpa, buğday, çavdar ve yulaf gibi gluten içeren gıdalardan kaçınılmalı
2. Pirinç, mısır, soya fasulyesi, patates, kara buğday ve darı kullanılmalı
3. İşlenmiş tüm yiyeceklerin içeriği okunmalı
4. Başlangıçta süt ve süt ürünleri kısıtlanmalı (tedavi edilmemiş hastalarda yüzeysel epitel hücrelerinin hasarına sekonder olarak laktaz eksikliği nedeniyle)
5. Destekleyici tedavi (folik asit, vitamin B12, D ve K, demir, kalsiyum – tetani varsa intravenöz kalsiyum glukonat - gerekirse sıvı-elektrolit, multivitamin preparatları verilmelidir) (78, 88, 103).

2.3. MİKROSKOPİK KOLİT

Mikroskopik kolit (MK) terimi kalın barsakta endoskopik veya radyolojik spesifik anormalliğin olmadığı ancak mikroskopik anormalliğin olduğu, kronik sulu diyare ile karakterize bir sendromdur (5). MK terimi ilk kez 1980’de sebebi bilinmeyen kronik diyareli hastaların bir subgrubu şeklinde tanımlanmıştır. Birçok spesifik durumları içermektedir (104-106) (Tablo 11). MK terimi günümüzde kollajenöz kolit (KK) ve lenfositik koliti (LK) tanımlayan bir antitedir. KK terimi ilk kez 1976’da Lindström tarafından karın ağrısı krampları ve kronik sulu ishali olan orta yaşta bir kadında klinikopatolojik bir durum olarak tarif edilmiştir. Lindström bu olgu sunumunda rektal biyopside belirgin epitelyum altı kollajenöz depolanmayı göstermiş ve bu kalınlaşmış kollajen tabakanın kolon boyunca sıvı ve elektrolit emilimine karşı bariyer rolü oynayarak ishale neden olduğunu öne sürmüştür (107). LK ise mikroskopik bulguları kollajenöz kolite benzemekle birlikte, kolonda kollajen bandında kalınlaşmanın olmadığı ancak kolonik subepitelyumda ve intraepitelyal yerleşimli lenfositlerin mevcudiyeti ile karakterize bir antitedir. KK ve LK kronik sulu diyarenin yaygın olmayan nedenlerindedir ve tanıları kolonik mukozal biyopsilere dayanmaktadır. Bu her iki anormallik benzer gastrointestinal semptomlara ve histopatolojik anormalliklere sahip olsalar da, kendi aralarında klinik ve histolojik farklılıklara sahiptirler. KK ve LK’nin sebebi bilinmemektedir ve tedavileri ampirik olarak yapılmaktadır (108).

Tablo 11. Mikroskopik Kolitin kapsadığı durumlar

-
- Kollajenöz kolit (KK)
 - Lenfositik kolit (LK)
 - Hafif idiopatik inflamatuvar barsak hastalığı (Crohn ve ülseratif kolit gibi)
 - Eozinofilik (allerjik) kolit
 - Kronik iskemik kolit
 - Enfeksiyöz kolit
 - Nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaç ilişkili kolit
-

2.3.1.Epidemiyoloji

KK’nin yıllık insidansı 0.6-2.3/100 000 prevalansı 10-15.7/100 000, LK’nin ise yıllık insidansı 3.1/100 000 ve prevalansı 14.4/100 000’dir (109, 110). Ülkemizde yapılan

bir çalışmada nedeni açıklanamayan ishali olan 72 hastada LK oranı %12.5 olarak bulunmuştur (111).

KK genellikle orta yaştaki kadınlarda görülür. Kadın/erkek oranı 20/1 ve ortalama başlama yaşı 59'dur (108). LK'de ise ortalama başlama yaşı 51 ve kadın/erkek oranı hemen hemen eşittir (112).

2.3.2.Patoloji

Normal kolonik mukozadaki lamina propriada lenfosit, monosit ve eosinofil gibi birkaç mononükleer inflamatuvar hücreler ve kollajenden oluşmuş gevşek konnektif doku mevcuttur. Nötrofiller ve diğer akut inflamatuvar hücreler bulunmaz. Normalde çok dağınık İEL bulunabilir. Kolonik yüzey epiteli ile bazal membran arasında sıkı bir ilişki vardır. Her ne kadar subepitelyal kollajen bir band mevcutsa da bu tabaka dar ve çapı 3 mikrondan azdır. KK'de tanı için, herhangi bir oranda İEL'lere ek olarak, subepitelyal 10 mikrondan daha kalın kollajen bandının bulunması gerekir (113). Rutin Hematoksilen-Eosin boyası ve histolojik örneklerin tanjansiyel kesitlerinde bu kollajen band gözden kaçabilir. KK düşünülen biyopsi örnekleri trikrom ile boyanmalı ve histolojik örneklerin hazırlanmasında tanjansiyel kesitlerden kaçınılmalıdır. Kollajen band kolon boyunca devamlı veya yamalı tarzda olabilir ama KK'li hastalarda ortalama genişlik 20-60 mikrondur. Bazı bölgelerde kalın bir bandın olması hastalığın yamalı tarzda yaygınlığını gösterir (114). Kollajen tabaka genellikle proksimal ve desenden kolonda rektosigmoid bölgeye göre daha kalındır. Bazen rektum tamamen tutulmamış olabilir. KK'li 97 hastalık bir seride 5 hastanın rektosigmoid biyopsileri normal olup bu hastalardan kolonun proksimalinden kolonoskopik doku örnekleri alınarak tanı konmuştur (115). Kollajen bantın kalınlığı, hastanın yaşıyla, hastalığın süresiyle ve ciddiyetiyle ilişkili değildir (116, 117). Dışkı miktarı lamina propriadaki inflamatuvar hücreler ile korelasyon gösterir. Normal kolonik histolojide kolonda bulunan subepitelyal kollajen lineer seyirli tip IV kollajendir. KK'de ise bu kollajen tabakaya tip III ve fibronektin karışmış şekildedir. Buna rağmen subepitelyal kollajen bandının sadece tip IV kollajen içerebileceği de gösterilmiştir (118). Kollajen tabaka immünoglobulin, kompleman ve fibninojen içermez. Epitel tabaka ile lamina propria arasında akut ve kronik inflamatuvar değişiklikler izlenebilir. Bunlar yüzey epitel hücrelerinde

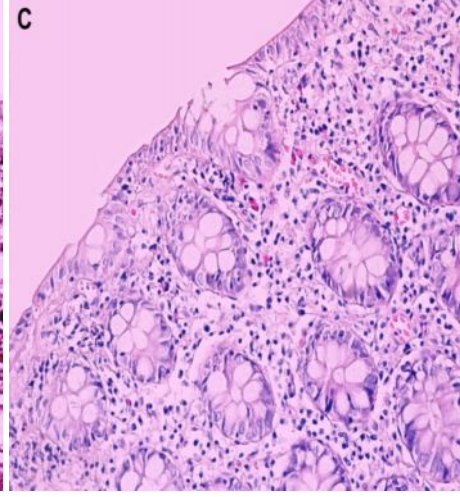
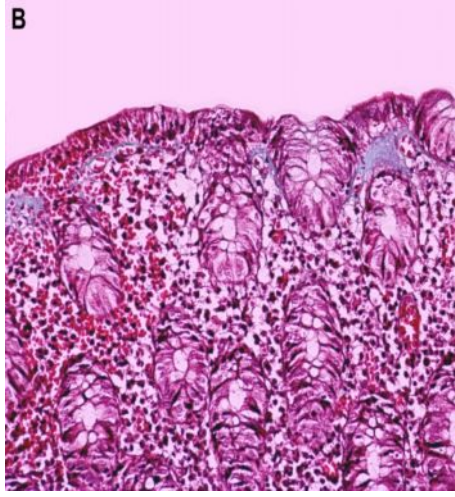
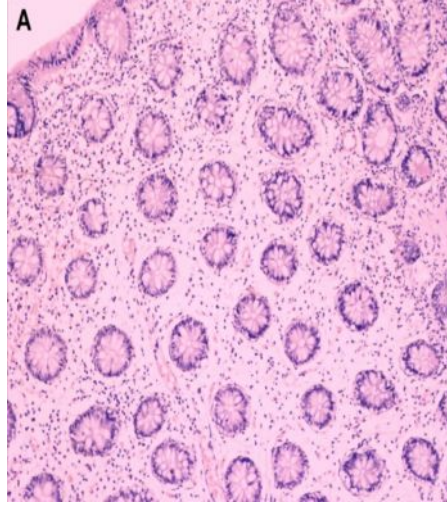
ayrılma, düzleşme ve kayıptır. Buna karşılık kolonik kriptlerde herhangi bir ayrılma veya distorsiyonun bulunmayışı da KK için belirgin bir özelliktir. LK lamina propriada kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve 100 epitel hücresinin en az 20 tanesinin içinde lenfosit infiltrasyonu olmasıyla tanınmaktadır (113). LK'de anormal bir kollajen kalınlaşması yoktur. Bazı hastalarda aynı anda veya ardışık olarak hem KK hem de LK'nin bulguları bir arada bulunabilir (119-121). KK'de kollajen tabaka yamalı tarzda olabilir ve kolonik biyopsinin alındığı bölge sadece LK tanısını düşündürülen bulguları yansıtabilir. Bu nedenle biyopsi örneği alınan kişide LK bulguları olduğu halde subepitelyal kollajen kalınlığı normal olabilir. Anormal kollajen kalınlığı hariç, diğer histolojik bulgular KK ve LK'de birbirine çok benzeyebilir (112). LK'de her zaman epitelyal hücreler arasında lenfosit, eosinofil veya nötrofiller gibi inflamatuvar hücreler bulunur. Ancak KK'de inflamatuvar hücreler bulunur veya bulunmayabilir. LK'de lamina propriada ve kript epitelyum hücreleri arasında primer olarak CD8+ lenfositler, eosinofiller ve nötrofiller bulunur (122).

2.3.3.Etyopatogenezi

KK ve LK'nin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bazı hipotezler mevcuttur. Bu hipotezler; enfeksiyon ajanlarının aktive ettiği otoimmün özellikli inflamatuvar bozukluklar, ilaçlar, toksinler ve non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)'lerdir (108).

2.3.4.Patofizyoloji

Kolonik subepitelyal kollajen kalınlığı ve inflamasyon, mukozal hipoksiye neden olmakta ve meydana gelen bu hipoksi, lokal prostaglandin oluşumunu artırmaktadır (123, 124). Semptomların gelişmesinde en önemli faktörün lokal inflamatuvar yanıt olduğu ileri sürülmüştür. MK'li 6 hastada yapılan bir çalışmada lamina propriadaki inflamasyon veya inflamatuvar mediatörlerin, kolonik azalmış sıvı ve elektrolit absorpsiyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir (125).



Resim 2. Kolon biyopsi. **A:** Normal sınırlarda kolon mukoza örneği (H&E x 200). **B:** Subepitelyal kollajenöz band gelişimi (Masson-Trikrom x 200). **C:** İntraepitelyal lenfosit artışı gösteren kolon mukoza örneği (H&E x 200)

2.3.5.Klinik

KK ve LK'li hastaların bazıları 8 kez/gün kronik sulu dışkılamaya, bazıları ise günlük 30 dışkılamaya sahiptir (115, 126). Bazı hastaların nokturnal komponenti baskın olabilir. Tanı koymakta gecikmeler olabilir. İncelenen 172 serilik bir vakada teşhis semptomların başlamasından ortalama 11 ay sonra konulmuştur (115). Diyare aralıklı olabileceği gibi tipik olarak haftalar ve aylar süren devamlı bir ishal şeklindedir. Dehidratasyon nadiren izlenmektedir. Diğer semptomlar; kramp şeklinde abdominal ağrı, kusma, kilo kaybı (%10 veya daha az) ve fekal inkontinanstır (126). Fizik muayenede; belirgin ve dikkate değer bir bulgu olmayabilir veya nonspesifik, zayıf lokalizasyonlu abdominal hassasiyet olabilir. Hastalık genellikle iyi seyirlidir.

Bu düşük ilişki sıklığına bakarak, KK veya LK'li hastalarda rutin ince barsak biyopsisine gerek yoktur. Bununla beraber tedaviye cevapsız ve/veya aynı anda malabsorpsiyonu olan hastalarda düşünülmelidir. MK ile beraber ÇH olduğunda, glutensiz diyetle rağmen refrakter ishal olabilir (108).

2.3.6.Laboratuvar

Kan ve dışkı incelemeleri genellikle normaldir ve nonspesifiktir. Tipik olarak parazitik enfestasyon, bakteriyel veya viral enfeksiyon bulgusu yoktur. Dışkı örneğinde kan yoktur. Ancak 116 KK'li hastanın taze dışkı incelemelerinde 64 (%55)'ünde fekal lökosit tespit edilmiştir (115).

2.3.7.Tanı

KK ve LK tanısı kolonik mukozal biyopsilerde karakteristik histopatolojik değişikliklerin bulunmasıyla konulur. LK tanısı için biyopside yüzey epitel hasarı normal veya normale yakın kript yapısı ve lamina propriada kronik iltihabı hücre infiltrasyonu ile birlikte 100 epitel hücresinin 20'sinden fazlasının içinde lenfositler bulunmasıyla tanı konulur. KK tanısı için ise biyopside yukarıdaki bulgulara (ancak İEL'ler herhangi bir oranda olabilir) ek olarak subepitelyal 10 mikron'dan kalın kollajen bandının bulunması gerekir (113).

2.3.8.Ayırıcı Tanı

KK ve LK'nin ayırıcı tanısı diğer çok sayıda kronik sekretuar ishal sebepleri ve İBS-D'yi kapsar. Kronik diyareye yol açan inflamatuvar barsak hastalıkları (crohn hastalığı, ülseratif kolit), iskemik ve radyasyon koliti, laksatif aşırı kullanımı, enfeksiyöz kolit, eosinofilik enterokolitis, divertikülozis, hiperplastik polip, skleroderma, hipertiroidizm ve amiloidozis gibi metabolik bozukluklar, Whipple hastalığı, ÇH gibi malabsorptif bozukluklar ve çeşitli neoplazmlar ile hormon üreten tümörler ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (123).

İBS-D'de; radyolojik, endoskopik, laboratuvar ve fizik muayene bulguları normal olduğundan daha önce İBS tanısı alan çok sayıda hastaya MK teşhisi konmuştur. İBS'de; tipik abdominal ağrı, barsak alışkanlıklarında daha az bir

değişiklik ve günlük veya haftalık olabilen semptom değişiklikleri vardır. Buna karşılık LK ve KK'de; sulu ishal, çok daha az olan ağrı ve daha uzun süreli semptomlar vardır. Kronik ishali olan bir hastada İBS tanısı koymadan önce; kolondan rastgele mukozal biyopsilerin alınması ve bu kolonik mukozal biyopsilerin MK'nin histopatolojik bulgularına aşına bir patolojist tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir (1).

2.3.9.Tedavi

KK ve LK tedavisi için kontrollü çalışmalar yoktur ve tedavi ampiriktir. KK ve LK'de yıllar içinde relaps ve spontan remisyonlar olabilir. KK'li hastaların yaklaşık üçte birinde klinik ve histolojik açıdan spontan remisyon görülebilir. Tedavi seçimi genellikle semptomların ciddiyetine bağlıdır. Bununla birlikte bizmut subsalisilatın histolojik ve semptomatik remisyon sağladığı görülmüştür. Hafif-orta diyaresi olan hastalarda antidiyareikler; atropinli difenoksilat (lomotil), loperamide, psyllium veya metilselülöz kullanılır. Şiddetli, problemlili ve inatçı diyaresi olan hastalarda; sulfasalazin ve mesalamine gibi antiinflamatuvar ajanlar kullanılır. (sulfasalazine 3-4 g/gün; mesalamine 2.4-4.8 g/gün) (108). Tedavide kullanılan diğer ajanlar, metranidazol veya geniş spektrumlu antibiyotikler, olsalazine, pankreatik enzimler, omeprazole, klorfeniramin, kolestramin, kinakrin, disodium kromoglikat ve elementel diyetlerdir. Ayrıca diyetle yağ, tuz, laktoz ve kafeinin azaltılması diyareyi azaltabilir. Günlük 2-3 gr sülfasalazin, oral 5-aminosalisilik asit ve prednizolonla vakaların %50-100'ünde başarı elde edilmiştir (108).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Ağustos 2008-Eylül 2009 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniklerine başvuran ve İBS-D tanısı konulan 51 hasta (29 kadın, 22 erkek) çalışmaya alındı. İBS-D tanısında Roma III kriterleri ve BFSS kullanıldı. Kontrol grubu olarak taze rektal kanama nedeni ile kolonoskopisi yapılan ve sadece hemoroid saptanan 40 birey (17 kadın, 23 erkek) alındı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireyler bilgilendirildikten sonra yazılı ve sözlü olurları alındı. Çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 22.07.2008 tarih ve 2008/071 sayılı kararı ile onaylandı.

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Çalışmaya şu özelliklere sahip hastalar alındı:

- Roma III kriterlerine göre İBS-D tanısı konan
- Çalışma hakkında bilgilendirilen ve olur veren
- Daha önceden MK ve ÇH tanısı almamış
- 16–80 yaş arası hastalar

3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Şu hastalar çalışmaya alınmadı:

- 16 yaş altı hastalar
- 80 yaş üstü hastalar
- Kendi isteği ile çalışmaya katılmayanlar veya çalışmadan ayrılanlar
- Daha önceden ÇH tanısı almış olan hastalar
- Daha önceden MK tanısı almış olan hastalar
- Diyabetes mellitus tanısı olan hastalar
- Hipertiroidi, hipokalsemi saptanan hastalar

3.3. Doku Transglutaminaz Antikorları

Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerden en az 10 saatlik açlığı takiben venöz kan örnekleri alınarak ELISA yöntemiyle tTG IgA ve tTG IgG antikorları (IMMCO

diagnostics Immulisa™ Buffalo, NY, USA) çalışıldı. Her iki antikor için <20 EU/ml altındaki değerler negatif, 20-25 EU/ml arası borderline ve >25 EU/ml değerleri pozitif olarak kabul edildi. Serum tTG IgG antikorunu pozitif olup tTG IgA negatif olan hastalarda Ig A eksikliğini saptamak için serum total IgA düzeyi immünotürbidimetrik yöntem ile (Olympus AU600, Germany) ölçüldü, <70 mg/dl altındaki değerler serum IgA eksikliği olarak kabul edildi.

3.4. Üst GİS Endoskopi ve Duodenum Biyopsi

tTG IgA ve tTG IgG antikorlarından en az birisi pozitif olan olgulara gece açlığını izleyen sabah Fujinon EG-450 HR videoendoskop ile üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılarak duodenum ikinci kesimin distalinden en az 4 biyopsi örneği alındı. Formalin solüsyonu içinde 24 saat tespit edilen örnekler, patolojik rutin işlemler sonrasında parafin bloklar hazırlanarak standart mikrotom ile 5µm'lik kesitler hazırlandı. Kesitler standart olarak Giemsa ve Hematoksilen-Eosin ile boyanarak Leica DM/LS model ışık mikroskopunda 200 büyütme ile incelendi. Histolojik incelemelerin tümü KÜTF Patoloji Anabilim Dalı'nda tek bir patolog (Dr. ŞA) tarafından yapıldı. Duodenum mukoza biyopsi örnekleri, ÇH için ayrıca modifiye Marsh klasifikasyonuna göre değerlendirildi.

3.5. Kolonoskopi ve Kolon Biyopsi

Tüm hastalara işlem öncesi gece açlığı, XM DİYET 250 ml ve sonraki sabah BT ENEMA lavman ile uygun kolon temizliği sağlandıktan sonra Fujinon EG-450 HR videokolonoskop ile kolonoskopi yapılarak çıkan kolon, transvers kolon ve inen kolondan multipl biyopsiler alındı. Formalin solüsyonu içinde 24 saat tespit edilen örnekler, patolojik rutin işlemler sonrasında parafin bloklar hazırlanarak standart mikrotom ile 5µm'lik kesitler hazırlandı. Kesitler standart olarak Hematoksilen-Eosin ve Masson-Trikrom ile boyanarak Leica DM/LS model ışık mikroskopunda 200 büyütme ile incelendi. Histolojik incelemelerin tümü KÜTF Patoloji Anabilim Dalı'nda tek bir patolog (Dr. ŞA) tarafından yapıldı. Biyopsi materyalleri kollajenöz kolit tanısı için masson-trikrom ile boyanarak subepitelyal 10 mikrondan daha kalın kollajen bandının bulunması kollajenöz kolit olarak değerlendirildi. Lenfositik kolit

tanısı ise lamina propriada kronik iltihabı hücre infiltrasyonu ile birlikte 100 epitel hücresinin 20'sinden fazlasının içinde lenfositlerin bulunması ile konuldu.

3.6. Genetik Tetkikler

tTG IgA ve tTG IgG antikorlarından en az birisi pozitif olan ve duodenum histopatolojik incelemeleri normal olan 6 hastanın venöz kan örneklerinden Polymerase chain reaction (PCR) moleküler yüksek çözünürlük SSP (sequence specific primers) jel elektroforez yöntemi ile çölyak genetik analizi yapıldı. Tüm hastaların HLA DQ α 1 *0501, HLA DQ β 1 *0201 ve HLA DRB1*04 alellerine bakıldı. HLA DQ α 1 *0501 ve/veya DQ β 1 *0201 pozitifliği veya HLA DRB1*04 pozitifliği ÇH için anlamlı olarak kabul edildi.

3.7. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 for Windows programı ile yapıldı. İBS-D ile kontrol grubu yaş, BMI (vücut kitle indeksi) ortalamaları karşılaştırması “*t-test*” ile, cinsiyet, ÇH ve MK sıklığı karşılaştırması ise “*ki-kare*” test ile yapıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik veriler

Çalışmaya alınan 51 İBS-D'li hastanın 29'u (%56.9) kadın, 22'si (%43.1) erkek, yaş ortalaması 39.21±14.05 yıl, BMI 26.71±5.26 idi (Tablo 12). Kontrol grubundaki 40 bireyin 23'ü (%57.5) erkek, 17'si (%42.5) kadın, yaş ortalaması ise 44.55±11.87 yıl, BMI 26.87±4.01 idi. (Tablo 12). İBS-D grubu ile kontrol grubu arasında yaş, BMI ve cinsiyet bakımından anlamlı bir fark yoktu (sırası ile p=0.06, p=0.87 ve p=0.21).

Tablo 12. İBS-D ve kontrol grubu yaş, BMI ve cinsiyet dağılımı

	İBS-D Grubu (n=51)	Kontrol Grubu (n=40)	P
Yaş (ort±SD)	39.21 ± 14.05	44.55 ± 11.87	0.06
BMI (ort±SD)	26.71±5.26	26.87 ± 4.01	0.87
Cinsiyet (E/K)	22/29	23/17	0.21

4.2. Doku Transglutaminaz Antikorları

İBS-D grubunda 51 olgunun altısında (%11.7) tTG IgA ve/veya tTG IgG antikor pozitif olarak bulundu. Altı olgunun birinde tTG IgA, beşinde tTG IgG antikor pozitif olarak bulundu. Hem tTG IgA hem de tTG IgG antikor pozitif olan olgu saptanmadı. tTG IgG antikor pozitif, tTG IgA antikor negatif olan 5 hastada serum total IgA seviyeleri normal bulundu (Tablo 13). Kontrol grubundaki 40 olguda ise tTG IgA ve/veya tTG IgG antikor pozitifliği saptanmadı. İBS-D grubu ile kontrol grubu arasında tTG IgA ve/veya tTG IgG antikor sıklığı İBS-D grubunda anlamlı düzeyde yüksekti (p=0.03).

Tablo 13. tTG antikorları pozitif olan olgular

SEROLOJİ	İBS (n=51)	Kontrol (n=40)	P
tTG IgA	1	0	1.0
tTG IgG	5	0	0.06
tTG IgA ve tTG IgG	0	0	1.0
Toplam	6	0	0.03

4.3. Genetik Bulguların Analizi

İBS-D grubunda tTG IgA ve/veya tTG IgG antikor pozitif saptanan 6 hastanın çölyak genetik analizi yapıldı. Olguların beşinde (%83.3) HLA DQ2 pozitif, birinde

(%16.7) negatif saptandı. DRB1*04 ise 3 olguda (%50) negatif, 3 olguda (%50) pozitif saptandı. HLA DQ2'si negatif olan hastanın HLA DRB1*04'ü pozitif saptandı. Olguların ikisinde (%40) hem HLA DQ2 hem HLA DRB1*04 pozitif, birinde HLA DQ2 negatif HLA DRB1*04 pozitif, geri kalan üçünde ise HLA DQ2 pozitif, HLA DRB1*04 negatif saptandı.

4.4. Histopatolojik Bulguların Analizi

Duodenum Biyopsi: İBS grubunda tTG IgA ve/veya tTG IgG antikor pozitif saptanan 6 hastaya duodenal biyopsi yapıldı. Biyopsilerin tümü histolojik olarak normaldi (Marsh 0). Kontrol grubundaki hastalarda tTG IgA ve/veya tTG IgG antikor pozitifliği saptanmadığından hiçbir hastadan duodenal biyopsi alınmadı.

tTG antikorlarından herhangi birisi pozitif, duodenum histopatolojisi normal ve çölyak genetik analizi pozitif olan bu 6 hasta latent/potansiyel ÇH (L/P-ÇH) olarak kabul edildi.

Tablo 14. L/P-ÇH olan 6 olgunun cinsiyet, tTG antikor, genetik ve histopatoloji sonuçları

	CİNS	tTG IgA	tTG IgG	Total sIgA	HLA DQ2	HLA DRB1*04	MARSH
1	E	-	+	N	-	+	0
2	E	-	+	N	+	+	0
3	E	-	+	N	+	+	0
4	K	-	+	N	+	-	0
5	K	-	+	N	+	-	0
6	E	+	-	N	+	-	0

Kolon Biyopsi: İBS grubundaki tüm hastalardan alınan kolon biyopsisi sonuçlarına göre 51 hastanın ikisinde (%3.9) KK, üçünde (%5.8) LK olmak üzere toplam 5 hastada (%9.8) MK saptandı. Kontrol grubunda ise 2 hastada (%5.0) KK saptandı. İki grup arasında MK oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.46) (Tablo 15).

Tablo 15. KK ve LK saptanan olgular

	İBS (n=51)	Kontrol (n=40)	P
Kollajenöz kolit (KK)	2	2	1.0
Lenfositik kolit (LK)	3	0	0.25
Toplam (Mikroskopik kolit)	5	2	0.46

5. TARTIŞMA

İBS defekasyon düzensizliği ve defekasyonla değişiklik gösteren barsak alışkanlığı ile karında rahatsızlık hissi, gaz-şişkinlik veya ağrı içeren bir grup fonksiyonel barsak hastalığını içerir (1). Diyare veya konstipasyon pre-dominant olabileceği gibi mikst tipte de olabilir. İBS tanısı semptomaya dayalıdır. ROMA III kriterleri tanıda en sık kullanılır (3). Son yıllarda İBS şüphelenilen hastalarda semptom örtüşmesi nedeni ile MK ve ÇH'nin dışlanması gerektiği bildirilmektedir. Özellikle İBS-D tanılı hastalarda ÇH'nin genel popülasyondan 7 kat sık olduğu (4), MK tanılı hastaların ise yarısının İBS tanı kriterlerine uyduğu (5) bildirilmiştir. Bu iki grup hastalık İBS ayırıcı tanısında düşünülmediğinde yanlış tanı olasılığı artmaktadır.

Araştırmalar toplumun %7-10'unda İBS semptomları olduğunu ve kadınlarda erkeklerden 1.5 kat daha fazla gözlendiğini göstermektedir. Elli yaşından genç bireylerde daha sık İBS tanısı konulmaktadır (2). Bizim çalışmamızda İBS-D'li hastaların %56.9'u kadın, %43.1'i erkek ve yaş ortalaması 39.21 olarak bulundu. Bu sonuçlar dünya literatürleri ile uyum göstermekteydi.

Bazı çölyak hastalarında İBS benzeri semptomlar vardır. Özellikle İBS-D'li hastalarda ÇH'nin genel popülasyondan 7 kat sık olduğu bildirilmiştir (4). Genel popülasyonda ÇH prevalansı %0.1-1 arasında değişmekte iken bu oran İBS tanılı hastalar arasında %3-11 olarak rapor edilmiştir (4,72,127,128). Bu yüzden ÇH'yi dışlayabilmek için özellikle İBS-D'li hastalar serolojik ve gerekirse duodenal biyopsi ile araştırılmalıdır. Eğer seroloji pozitif, duodenal biyopsi normal ise EMA bakılmalı, EMA negatif olanlarda da latent/potansiyel ÇH dışlanabilmesi için genetik araştırma (HLA DQ2, DQ8, DRB4) yapılmalıdır (129, 130).

İran'da *Shahbazkhani ve ark.larının* yaptığı çalışmada Roma II kriterlerine göre tanı konan 105 İBS hastası ve sağlıklı 105 birey ÇH açısından araştırılmıştır. ÇH için IgA AGA, IgA EMA değerlendirilmiş ve serolojileri pozitif olan hastalar için duodenal biyopsi uygulanmıştır. İBS grubunda 12 hastada (%11.4) ÇH bulunmuş ve kontrol grubunda ÇH tespit edilmemiştir. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ÇH tespit edilen 12 İBS hastasının üçü İBS-D, dördü İBS-K ve beşi İBS-M olarak bulunmuş, subgruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Çalışmacılar bu sonuçlara dayanarak İBS

tanısı için değerlendirilen hastalarda ÇH için serolojik tetkiklerin yapılmasının faydalı olacağını düşündüklerini belirtmişlerdir (127).

Ülkemizde *Özgül ve ark.larının* yaptığı bir çalışmada Roma II kriterlerine göre İBS tanısı konan 60 hasta ve 40 sağlıklı asemptomatik kontrol grubu ÇH sıklığı açısından karşılaştırılmıştır. Tümü İBS grubunda olan 4 bireyde anti-gliadin IgA pozitifliği saptanmış, bunların tümünde EMA IgG negatif saptanmıştır. Bu 4 hastanın hiçbirinde duodenum 2. kesiminden alınan biyopsilerinde ÇH ile uyumlu histopatolojik bulgulara rastlanmamış, ancak latent/potansiyel ÇH dışlanması için genetik inceleme de yapılmamıştır (131).

İngiltere’de *Sanders ve ark.larının* yaptığı başka bir çalışmada Roma II kriterlerine dayanarak tanı konmuş 62’si İBS-K (%21), 84’ü İBS-D (%28) ve 154’ü İBS-M (%51) olan toplam 300 İBS hastası ile 300 sağlıklı kontrol vakası ÇH açısından araştırılmış, ÇH taraması için IgA AGA, IgG AGA ve EMA kullanılmış, serolojileri pozitif olan bireylere ÇH tanısını doğrulamak amacıyla duodenal biyopsi yapılmıştır. Serolojisi pozitif olan 66 hastadan 14’ünde (11 EMA pozitif, 3 EMA negatif) ÇH saptanırken (ikisi İBS-K, dördü İBS-D ve sekizi İBS-M) kontrol grubunda 2 hastada ÇH (EMA pozitif) saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.004$). Sonuç olarak İBS tipi semptomu olanlarda ÇH’nin düşünülmesi gerektiği ve ÇH için ileride rutin tarama yapılması gerektiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada 14 çölyak hastasının üçünün EMA negatif olması nedeni ile sadece EMA kullanılmasının bazı çölyak hastalarını kaçırabileceği ve bu nedenle yalnızca EMA kullanımının yeterli olmayacağı bildirilmiştir (4).

İngiltere’de *Sanders ve ark.larının* diğer bir çalışmasında 1200 gönüllü birey tanı konulmamış ÇH sıklığı açısından panel çölyak serolojisi ve pozitif serolojisi olan hastalar için duodenal biyopsi ve EMA ile değerlendirilmiştir. Bu 1200 hastanın 123’ü (%10.25) Roma II kriterlerine göre İBS tanısı almış ve bu alt grupta 4 hastada (%3.3) ÇH saptanmıştır (128)

ABD’de yapılan başka bir çalışmada *Locke ve ark.ları* dispepsi ve İBS’lilerde ÇH serolojisi sıklığına bakmışlar, 78 sağlıklı kontrol ve 72 hastayı çalışmaya almışlardır (üçü daha sonradan kriterleri karşılamadığı için çalışmadan çıkarılmış, 34’ü dispepsi, 19’u İBS-D olmak üzere toplamda 50 İBS ve 15’i hem İBS hem dispepsi). ÇH serolojisi için tTGİgA ve EMA kullanılmıştır. Bütün gruplarda ikişer

hastada tTG IgA pozitifliği saptanmış, hiçbir hastada EMA pozitifliği gözlenmemiş ve hiçbir hastaya duodenal biyopsi yapılmamıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış; ancak bu çalışmada İBS'li bazı hastaların L/P-ÇH olabileceği ve HLA DQ2 ile dışlanması gerektiği bildirilmiştir (129).

Ford ve ark.larının 2009 yılı içerisinde toplam 13 çalışmayı değerlendirdikleri metaanalizde; 2021 İBS'li hasta EMA ya da tTG antikoruna ile tanınmış ve 41 hastada (%4) test pozitif saptanmış, pozitif sonucu olan 37 hastaya duodenal biyopsi önerilmiş ve bir hasta dışında 36 hastaya biyopsi yapılmıştır. Çalışmalardaki antikor pozitifliği oranı %0-11.4 arasında değişmektedir. Yine aynı metaanalizde 7 çalışmanın dahil edildiği alt grupta herhangi bir çölyak serolojisi pozitif bulunan 1464 bireye duodenal biyopsi önerilmiş ve 62'sinde (%4.2) biyopsi ile kanıtlanmış ÇH tespit edilmiştir. İki çalışmada İBS subgrupları ile biyopsi ile kanıtlanmış ÇH sıklığı karşılaştırılmış, ÇH sıklığı İBS-D'de %7, İBS-K'de %8 ve İBS-M'de %8 bulunmuştur. Beş çalışmada 1798 kontrol grubu hastasından 12'sinde (%0.7) ve buna karşılık İBS tanılı 952 hastanın 34'ünde (%3.6) biyopsi ile kanıtlanmış ÇH saptanmıştır. İBS düşündürülen semptomları olan bireylerde EMA ve tTG antikor pozitifliği İBS'si olmayanlara göre 3 kat ve biyopsi ile kanıtlanmış ÇH olanlarda 4 kat daha fazla bulunmuştur (132).

Wahnschaffe ve ark.ları 102 İBS-D hastasında L/P-ÇH araştırmışlar, HLA DQ2'yi %35, İEL artışını %23, serum ve duodenal aspiratta serolojini sırası ile %0 ve %30 pozitif olarak bulmuşlardır. Bu sonuçlar ile HLA DQ2 ekspresyonu ve artmış intestinal ÇH ile ilişkili antikorlar glutensiz diyetten yarar gören İBS hastalarının bir alt grubunda L/P-ÇH'yi ayırt edebilen bir marker olduğunu bildirmişlerdir (130).

Bizim çalışmamızda Roma III kriterlerini karşılayan 51 İBS-D'li hasta ve 40 kontrol araştırıldı. ÇH serolojisi tarama testi olarak tTG antikoruna İBS-D'li 51 hastanın 6'sında (%11,7) pozitif saptanırken, 40 kontrolün hiçbirinde pozitiflik saptanmadı. Bu sonuç literatür ile uyumlu idi. tTG antikoruna pozitif 6 hastaya yapılan duodenum biyopsi histopatolojisinde tüm hastalar Marsh 0 olarak değerlendirildi ve manifest çölyak tanılı hastamız yoktu. Bu sonuç ülkemizden Özdil ve ark.larının yaptığı çalışma sonuçları ile uyumlu idi. Ancak Özdil ve ark.ları L/P-ÇH dışlanması için genetik ileri araştırma yapmamışlardır. ÇH için seroloji pozitif histopatoloji negatif olan hasta grubumuzda biz yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak EMA

yerine genetik çalışma yaptık. Çünkü bazı çalışmalarda EMA negatifliğinin L/P-ÇH'nı dışlayamayacağını, bunun için genetik çalışma yapılması gerektiği bildirilmiştir (130 vencafe). Ellibir İBS-D hastasında serolojisi pozitif 6 hastanın yaptığımız genetik analizde HLA DQ2 5 hastada(%83.3), HLA DRB1*04 3 hastada (%50.0) pozitif saptandı. Olguların ikisinde (%40) hem HLA DQ2 hem HLA DRB1*04 pozitif, üçünde ise HLA DQ2 pozitif, HLA DRB1*04 negatif saptandı. HLA DQ2 negatif ancak HLA DRB1*04 pozitif olan hasta sayısı ise 1 (%16.6) idi. Literatürde İBS-D hastalarında hem HLA DQ2' hem de HLA DRB1*04'un araştırıldığı çalışmaya rastlamadık.

MK terimi KK ve LK'yi tanımlayan nedeni tam olarak bilinmeyen bir antitedir. Tanısı kolonik mukozal biyopsilerde karakteristik histopatolojik değişikliklerin bulunmasıyla konur (108). KK ve LK'nin ayırıcı tanısı diğer çok sayıda kronik sekretuar ishal sebepleri ve İBS-D'yi kapsar (123). İBS ve MK arasında semptomatik bir örtüşme söz konusu olabilmektedir. İBS hastalarında dikkatli davranılmazsa MK gözden kaçabilir. Daha önce İBS tanısı alan çok sayıda hastada MK'nin olduğu anlaşılmıştır. Özellikle histolojik olarak MK'si doğrulanmış popülasyonda olguların yarısının İBS tanı kriterlerine uyduğu bildirilmiştir (5). Bu sonuç semptomlara dayalı tanı kriterlerinin MK tanısını dışlayacak kadar spesifik olmadığını göstermektedir. Kronik ishali olan bir hastada İBS tanısı koymadan önce kolondan rastgele mukozal biyopsilerin alınması ve bu kolonik mukozal biyopsilerin MK'nin histopatolojik bulgularına aşına bir patolojist tarafından değerlendirilmesi gerekir (1, 5, 133). MK ve İBS arasındaki ilişki az sayıda çalışma ile değerlendirilmiştir ancak her iki hastalığın tedavilerinin farklı olması nedeni ile bu durumun daha fazla çalışma ile araştırılması gerekmektedir.

Chadwick ve ark.larının 2002 yılında Roma II kriterlerini taşıyan 77 hasta ve 28 asemptomatik bireyde yaptıkları çalışmada LK'nin histolojik kriterlerini taşıyan hasta oranı sırası ile %10.3 ve %0 olduğu bildirilmiştir (134). *Limsui ve ark.larının* 2007 yılında yaptığı çalışmada 131 MK olgusunun %33'üne daha önceden İBS tanısı konulduğu ve %53'ünün Roma I, %56'sının Roma II kriterlerine uyduğu bildirilmiştir (5). Başka bir çalışmada ise 2005 yılında *Madisch ve ark.ları* tarafından histolojik olarak doğrulanan 82 MK (74 KK, 8 LK) hastası Roma II kriterleri ile değerlendirilmiş ve 23'ünün (%28.1) Roma II'ye göre İBS-D kriterlerini karşıladığı

gözlenmiş, bu verilere göre MK'li hastaların önemli bir kısmında İBS-D benzeri semptomlar olduğu ve MK hastalarına yanlılıkla İBS tanısı konulabileceği, bu nedenle klinik semptom bazlı kriterlerle İBS'nin MK'den ayırt edilemeyeceği, İBS-D benzeri semptomu olanlarda MK'yi araştırmak için kolon biyopsileri yapılması, MK'de sol kolon tutulumu daha nadir olduğundan bu biyopsilerin özellikle sağ kolondan alınması gerektiği bildirilmiştir (135). Ülkemizde *Tunçer ve ark.larının* 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada Manning kriterlerini taşıyan 30 İBS hastası ve 20 kontrol hastası karşılaştırılmış, hasta grubunda 7 (%23), kontrol grubunda 1 (%5) hastada LK tanısı konulmuştur (133). *MacIntosh ve ark.ları* 1992 yılında 89 İBS'li hasta ve 59 kontrol vakasının hepsinin rektal biyopsilerinde MK sıklığını araştırmışlar, ancak hiçbir hastada MK saptamamışlardır (136).

Bizim çalışmamızda ise 51 İBS-D'li hasta grubunda 5 hastada (%9.8) MK saptadık. Bu sonuç *Chadwick ve ark.larının* hasta grubu sonuçları ile (%10.3) uyumlu, *Tunçer ve ark.larının* çalışmasında hasta gruplarında saptadıkları sonuçlarından (%23) daha azdır. *Tunçer ve ark.ları* bu farkın nedenini olgu sayılarının az olmasına ve seçilmiş hasta grubunda çalışma yapmalarına bağlamışlardır. Kırk olguluk kontrol grubumuzda ise 2 hastada (%5) MK saptadık. Bu sonuç *Tunçer ve ark.larının* çalışmasında kontrol gruplarında saptadıkları sonuçlar (%5) ile uyumludur.

MK'nin yamalı tutulumu olması ve özellikle sağ kolon tutulumunun daha sık olması göz önünde bulundurulmadığında MK tanısı atlanabilir. Gerçekten de *MacIntosh ve ark.ları* İBS'li hastalarda sadece rektal biyopsilerde MK sıklığını araştırmışlar, ancak hiçbir hastada MK saptamamışlardır (136). Bu nedenle biz de çalışma grubumuzdaki hastaların tümünden MK araştırılması için sağ kolon, transvers kolon ve sol kolondan multipl biyopsiler aldık. Böylece İBS-D grubunda 5 hastada (%9.8) ve kontrol grubunda 2 hastada (%5) MK tanısı koymuş olduk.

Sonuç olarak; ÇH ve MK özellikle seçilmiş hasta grubunda (diyete ve semptomatik tedaviye yanıtız İBS-D) yüksek oranda birlikte olabilir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi seçilmemiş hasta grubunda da ÇH ve MK tanısının akılda tutulması yararlı olabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Drossman DA. Irritable bowel syndrome. The Functional Gastrointestinal Disorders. 2 nd ed. In: Drossman DA, Talley NJ, Thompson WG, Whitead WE (eds), Philadelphia 2001; 355-75.
2. An Evidence-Based Systematic Review on the Management of Irritable Bowel Syndrome. AJG Supplement To The American Journal of Gastroenterology Official Publication of The American College of Gastroenterology 2009; 104(1): 1-35
3. Cash BD, Schoenfeld P, Chey WD. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: A systematic review. Am J gastroenterol 2002; 97(11): 2812-19.
4. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, et al. (2001) Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. Lancet 358: 1504-1508.
5. Limsui D, Pardi DS, Camilleri M, et al. Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. Inflamm Bowel Dis 2007; 13(2): 175-81.
6. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue and refractory sprue. In Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology / Diagnosis / Management. Vol II, 7th ed. M Feldman, LS Friedman, MH Sleisenger (eds). Philadelphia. Elsevier Science, 2002, pp 1818-1841.
7. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology. 2001; 120: 636-651.
8. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Celiac Sprue. Gastroenterology 2001; 120: 1522-1541.
9. Mandal AK, Mehdi I, Munshi SK. Value of routine duodenal biopsy in diagnosing coeliac disease in patients with iron deficiency anaemia. Postgrad Med J 2004; 80: 475-477
10. Howard MR, Turnbull AJ, Morley P, et al. A prospective study of the prevalence of undiagnosed coeliac disease in laboratory defined iron and folate deficiency. J. Clin. Pathol. 2002; 55: 754-757
11. Tatar G, Elsurur R, Simsek H, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for Celiac Disease screening in the Turkish population. Dig Dis Sci 2004; 49: 1479-1484.

12. Richard J, Farrell MD, Kelly P. Diagnosis of Celiac Sprue. *The American Journal of Gastroenterology* 2001; 96(12): 3237-46
13. Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, et al. Rome II. The functional gastrointestinal disorders. Diagnosis, pathophysiology and treatment: a multinational consensus. 2nd ed. McLean, VA. Degnon Associates, 2000
14. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130; 1377-1390.
15. Tillisch K, Labus JS, Naliboff BD, et al. Characterization of the alternating bowel habit subtype in patients with IBS. *Am J Gastroenterol* 2005; 100; 896-904.
16. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130; 1480-1491.
17. Gülşen M. İrritabl bağırsak sendromu. *Güncel Gastroenteroloji* 2007; 11/2; 98-121.
18. Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR III. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1910-5.
19. Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in the European Union. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19 (Suppl 1) : S11 – 37.
20. Saito YA, Talley NJ, Melton L, et al. The effect of new diagnostic criteria for irritable bowel syndrome on community prevalence estimates. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 687-94.
21. Andrews EB, Eaton SC, Hollis KA, et al. Prevalence and demographics of irritable bowel syndrome: results from a large web-based survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 935-42.
22. Hungin AP, Chang L, Locke GR et al. Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1365-75.
23. Minocha A, Johnson WD, Abell TL et al. Prevalence, sociodemography, and quality of life of older versus younger patients with irritable bowel syndrome: a population-based study. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 446-53.
24. Akpınar H, Kilic B, Amanvermez D, et al. Prevalence of irritable bowel syndrome in Izmir Narlidere region. *Gut* 2001.
25. Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. A technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1997; 112; 2120-37.

26. Celebi S, Acik Y, Deveci SE, et al. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 19: 738-743, 2004.
27. Dunphy RC, Bridgwater L, Price DD et al. Visceral and cutaneous hypersensitivity in Persian Gulf war veterans with chronic gastrointestinal symptoms. *Pain* 2003; 102: 79-85.
28. Gray GC, Reed RJ, Kaiser KS, et al. Self-reported symptoms and medical conditions among 11,868 Gulf War-era veterans: the Seabee Health Study. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 1033-44.
29. Hunt SC, Richardson RD. Chronic multisystem illness among Gulf War veterans. *JAMA* 1999; 282: 327-8.
30. Boyce PM, Koloski NA, Talley NJ. Irritable bowel syndrome according to varying diagnostic criteria: are the new Rome II criteria unnecessarily restrictive for research and practice. *Am J Gastroenterology* 2000; 95: 3176-82
31. Sperber AD, Shvartzman P, Friger M, et al. A comparative reappraisal of the Rome II and Rome III diagnostic criteria: are we getting closer to the true prevalence of irritable bowel syndrome? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19(6): 441-7.
32. Karaman N, Turkay C, Yonem O. (2003) Irritable bowel syndrome prevalence in city center of Sivas. *Turk J Gastroenterol* 14: 128-131
33. Kewin WO, Marvin MS. Irritable bowel syndrome. *Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology / Diagnosis / Management*. 6 th Ed. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds), Philadelphia 1998; 2: 1536-48.
34. Connell AM, Hilton C, Irvine G, et al. Variation of bowel habit into two population samples. *Br Med J* 1965; 5470; 1095.
35. Up to date, 14.1; 2006.
36. Maxton DG, Whorwell PJ. Abdominal distension in irritable bowel syndrome: The patient's perception. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4: 241.
37. Lasser RB, Bond JH, Levitt MD. The role of intestinal gas in functional abdominal pain. *N Engl J Med* 1975; 293: 524-6.
38. Prior A, Wilson K, Whorwell PJ, et al. Irritable bowel syndrome in the gynecological clinic. Survey of 798 new referrals. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1820-4.
39. Longstreth GF. Irritable bowel syndrome and chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49: 505-7.

40. Kane SV, Sable K, Hanauer SB. The menstrual cycle and its effect on inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: a prevalence study. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1867-72.
41. Piche T, Huet PM, Gelsi E, et al. Fatigue in irritable bowel syndrome: characterization and putative role of leptin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19 (3): 237-43.
42. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 2108-31.
43. Dağlı Ü. İrritabl Barsak Sendromu. *Güncel Gastroenteroloji* 2004; 812; 96-103.
44. Drossman DA. A Biopsychosocial Approach to Irritable Bowel Syndrome: Improving the Physician-Patient relationship. Philadelphia 1997; 1-32.
45. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, et al. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 40-52.
46. Cook IJ, Van Eeden A, Collins SM. Patients with irritable bowel syndrome have greater pain tolerance than normal subjects. *Gastroenterology* 1987; 93: 727-33.
47. Chun AB, Desautels S, Slivha A, et al. Visceral algesia in IBS, fibromyalgia, and sphincter of oddi dysfunction, type III *Dig Dis Sci* 1999; 44; 631.
48. Aggarwal A, Cutts TF, Abell TL, et al. Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities. *Gastroenterology* 1994; 106: 945-50.
49. Rodriguez LA, Ruigomez A. Increased risk of IBS after bacterial gastroenteritis: Cohort study. *BMJ* 1999; 318; 565.
50. Parry SD, Stansfield R, Jelly D, et al. Does bacterial gastroenteritis predispose people to functional gastrointestinal disorders? A prospective, community-based, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98; 1970.
51. Mearin F, Perez-Oliveras M, Perello A, et al. Dyspepsia and IBS after a Salmonella gastroenteritis outbreak; one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129; 98-104.
52. Marshall JK, Thabane M, Bargaonkar MR, et al. Postinfectious IBS after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; Feb 5 (e pub ahead of print).

53. O'Mahony L, Mc Carthy J, Kelly D, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in IBS: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128; 541-51.
54. Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000; 47: 861-9.
55. Talley NJ. New drug classes: Neuroenteric modulators for the irritable bowel syndrome *Lancet*, 358 (9298): 2061-2068, 2001.
56. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, et al. Abnormalities of 5- HT metabolism in IBS. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3; 349-57.
57. Creed F, Guthrie E. Psychological factors in the irritable bowel syndrome. *Gut*; 28: 1307-1318, 1987.
58. Mayer EA, Fass R, Fullerton S. Intestinal and extraintestinal symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Eur J Surg Supp*; 583: 29-31, 1998.
59. Dunlop SP, Hebden J, Naesdal J, et al. Abnormal intestinal permeability in subgroups of diarrhea predominant IBS. *Am J Gastroenterol* 2006; 101; 1288-94.
60. Wang JP, Hou XH. Expression of aquaporin-8 in colonic epithelium with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Chin Med J* 2007, 120(4): 313-6.
61. Roka R, Rosztoczy A, Leveque M, et al. A pilot study of fecal serine- protease activity: a pathophysiologic factor in diarrhea-predominant IBS. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007, Mar 1 (e pub ahead of print).
62. Akhtar AJ, Shaheen MA, Zha J. Organic colonic lesions in patients with irritable bowel syndrome. *Med Sci Monit* 2006; 12 (9): CR 363-367.
63. Schmulson MW, Chang Z. Diagnostic approach to the patient with IBS. *Am J Med* 1999; 107; 205.
64. Friedman G. Diet and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20; 313.
65. Cook IJ, Irvine EJ, Campbell D, et al. Effect of dietary fiber on symptoms and retrosigmoid motility in patients with IBS. *Gastroenterology* 1990; 98; 66.
66. Patel SM, Stason WB, Legedza A, et al. The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17; 332-40.
67. Poynard T, Naveau S, Mory B, et al. Metaanalysis of smooth muscle relaxers in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 499-510.

68. Viramontes BE, Camilleri M, Mc Kinzie S, et al. Gender related differences in slowing colonic transit by a 5-HT₃ antagonist in subjects with diarrhea-predominant IBS. *Am J Gastroenterol* 2001; 96; 2671.
69. Hirata T, Funatsu T, Keto Y, et al: Pharmacological profile of ramosetron, a novel therapeutic agent for IBS. *Inflammopharmacology* 2007; 15(1): 5-9.
70. Meyers NL, Palmer RMJ, George A. Efficacy and safety of renzapride in patients with constipation-predominant IBS: a phase II b study in the UK primary health care setting. *Gastroenterology* 2004; 126; A-640.
71. Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006 November 7; 12(41): 6585-93.
72. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1731- 43.
73. Lee SK, Lo W, Memeo L, et al. Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Gastrointes Endoscopy.* 2003; 57: 187-91.
74. Madara J, Trier J. Strutral abnormalities of jejunal epithelial cell membranes in celiac sprue. *Lab Invest* 1980; 243-54.
75. Baklien K, Brandtzaeg P, Fausa O. İmmunoglobulins in jejunal mucosa and serum from petients with adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12: 149-59.
76. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology* 1992; 102: 330-54.
77. Öztürk S, Serinöz E, Keklik T, et al. Histopathological assessment in cases with gluten-sensitive enteropathy. Significance of typing. *The Turkish J Gastroenterol* 2000; 11: 150-4.
78. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002; 346(3): 180-188.
79. Shand AG, Ciclitira PJ. Clinical Perspectives in Celiac Disease. *Gastroenterology* 2002; 277-283.
80. Özdil S. İnce Barsak Hastalıkları. Gluten Enteropatisi. *Gastroenterohepatoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul* 2001; 163-7.
81. Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut.* 2002 May; 50(5): 624-8.
82. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. European Genetics Cluster on Celiac Disease. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-

- DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol.* 2003 Apr; 64(4): 469-77.
83. Kagnoff MF, Harwood JI, Bugawan TL, et al. Structural analysis of the HLA-DR, -DQ and DP alleles on the celiac disease-associated HLA-DR3 (DRw17, Haplotype). *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 6274-78.
 84. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 297-303.
 85. Trier J. Celiac Sprue and Refractory sprue. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th. Ed. Philadelphia: Saunders Co, 2000; 1817-41.
 86. Editorial Contribution of autoantibody assays to the diagnosis of adulthood celiac disease. *Joint Bone Spine.* 2005; 72: 279-282.
 87. Chand N, Mihas AA. Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40(1): 3-14.
 88. Trier J. Celiac Sprue and Refractory Sprue In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and Liver Disease*, 6 th Ed. Saunders Co, Philadelphia 1998; 1557-74.
 89. Ciacci C, Cirillo M, Sollazzo R, et al. Gender and clinical presentation in adult celiac disease. *Scand J Gastroenterol.* 1995; 30(11): 1077-1081.
 90. Hurlstone DP. Iron-deficiency anemia complicating AL amyloidosis with recurrent small bowel pseudo-obstruction and hindgut sparing. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002 May; 17(5): 623-624.
 91. Parnell ND, Ciclitira PJ. Review Article: coeliac disease and its management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1-13.
 92. Carroccio A, Giannitrapani L, Soresi M, et al. Guinea pig transglutaminase immunolinked assay does not predict coeliac disease in patients with chronic liver disease. *Gut* 2001; 49: 506–511.
 93. Rostami K, Kerakhaert J, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 888-94.
 94. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, et al. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci.* 2004; 49: 546-550
 95. Horvath K, Hill ID. Anti-tissue transglutaminase antibody as the first line screening for celiac disease: good-bye antigliadin tests? *Am J Gastroenterol*

2002; 97: 2702-2704.

96. Sblattero D, Berti I, Trevisiol C, et al. Human recombinant tissue transglutaminase elisa: an innovative diagnostic assay for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1253-1257.
97. Dahele A, Aldhous MC, Humphreys K. Serum IgA tissue transglutaminase antibodies in celiac disease and other gastrointestinal diseases. *Q J Med* 2001; 94: 195-205.
98. Chan A, Butzner JD, McKenna R, et al. Tissue transglutaminase enzyme-linked immunosorbant assay as a screening test for celiac disease in pediatric patients. *Pediatrics* 2001; 107(1): E8.
99. Green PH, Murray JA. Routine duodenal biopsies to exclude celiac disease? *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 92-95.
100. Pearce CB, Duncan HD, Sinclair D, et al. Small bowel biopsies in patients with iron deficiency anaemia. *Gut* 2001; 49: 595-600.
101. Tursi A. The genetic puzzle of celiac disease. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1216-1217.
102. Hoffenberg EJ, Haas J, Drescher A, et al. A trials of oats in children with newly diagnosed celiac disease. *J Pediatr* 2000; 137: 361-6.
103. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 354-65.
104. Lazenby A, Yardley J, Gairdiello, et al: Lymphocytic (microscopic) colitis: a comparative histopathologic study, with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989; 20: 19-28.
105. Jackson BK: Are collagenous colitis and lymphocytic colitis distinct syndromes? *Dig Dis Sci* 1995; 13: 301-11.
106. Zeroogian JM, Chopra S. Collagenous colitis and lymphocytic colitis. *Annu Rev Med* 1994; 45: 105-18.
107. Lindstrom CG. "Collagenous colitis" with watery diarrhea: a new entity? *Patbol Eur* 1976; 11: 87-9.
108. Güçlü M, Serin E. Mikroskopik kolit. *Güncel Gastroenteroloji* 2004; 104-110
109. Fernandez-Banares F, Salas A, Forne M, et al. Incidence of collagenous and lymphocytic colitis: a 5-year population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 418-423

110. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, et al. Collagenous colitis in Orebro, Sweden, an epidemiological study 1984-1993. *Gut* 1995; 37: 394-397
111. Erdem L, Yıldırım S, Akın O, et al. Proportion of lymphocytic colitis cases in patients with unexplained diarrhea of a prospective study. *Turk J Gastroenterol.* 2000; 11: (s)
112. Giardiello FM, Lazenby AJ, Baless TM, et al.: Lymphocytic (microscopic) colitis.: clinicopathologic study of 18 patients and comparison to collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1730-38.
113. Fernandez-Banares F, Salas A, Esteve M, et al. Collagenous and lymphocytic colitis: Evaluation of Clinical and Histological Features, Response to Treatment, and Long-term Follow-Up. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 340-7.
114. Lee E, Schiller LR, Vendrell D, et al.: Subepithelial collagen table thickness in colon specimens from patients with microscopic colitis and collagenous colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1790-1796.
115. Zns BJ, Tremaine WJ, Carpenter HA. Collagenous colitis: mucosal biopsies and association with fecal leukocytes. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 430-33.
116. Perri F, Annese V, Pastore M, et al. Microscopic colitis progressed to collagenous colitis: a morphometric study. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28: 147-51.
117. Giardiello FM, Hansen III FC, Lazenby AJ, et al.: Case report: collagenous colitis in setting of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antibiotics. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 257-60.
118. Genova Arena et al. 'Collagenous colitis: Morphologic and immunohistochemical study' *Pathologica* 1993; 85: 489-95.
119. Gubbins GP, Dekovich AA, Ma CK, et al. Collagenous colitis: report of nine cases and review of the literature. *South Med J* 1991; 84: 33-37.
120. Carpenter HA, Tremaine WJ, Batts KP, et al. Sequential histologic evaluations in collagenous colitis: correlations with disease behavior and sampling strategy. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1903-1907.
121. Sylwestrowicz T, Kelly JK, Hawang WS, et al. Collagenous colitis and microscopic colitis: the watery diarrheocolitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 763-768.
122. Mosnier J-F, Larvol L, Barge J, et al. Lymphocytic and collagenous colitis: an immunohistochemical study. *Am J Gastroenetrology* 1996; 91: 709-13.
123. Rams H, Rogers AI, Ghandur-Mnaymneh L. "Collagenous colitis, clinical review" *Ann. Int. Med.* 1987; 106: 108-13.

124. Rask Madson et al. "Colonic transport of water and electrolytes in a patient with secretory diarrhea due to" *Dig. Dis. Sci.* 1988; 33: 1345-52.
125. Lee E, Schillerr LR, Fordtran JS. Quantification of colonic lamina propria cells by means of a morphometric pointcounting method. *Gastroenterology* 1988; 94: 409-18.
126. Wang KW, Perrault J, Carpenter HA, et al. Collagenous colitis: a clinicopathologic correlation. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 665-71.
127. Shahbazkhani B, Forootan M, Merat S, et al. Coeliac disease presenting with symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18(2): 231-235.
128. Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ, et al. A primary care cross-sectional study of undiagnosed adult coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15(4): 407-413.
129. Locke GR III, Murray JA, Zinsmeister AR, et al. Celiac disease serology in irritable bowel syndrome and dyspepsia: a populationbased case-control study. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79(4): 476-482.
130. Wahnschaffe U, Ullrich R, Riecken EO, et al. Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2001; 121(6): 1329-1338.
131. Ozdil K, Sokmen M, Ersoy O, et al. Association of gluten enteropathy and irritable bowel syndrome in adult Turkish population. *Dig Dis Sci.* 2008; 53(7): 1852-1855.
132. Ford AC, Chey WD, Talley NJ, et al. Yield of Diagnostic Tests for Celiac Disease in Individuals With Symptoms Suggestive of Irritable Bowel Syndrome Systematic Review and Meta-analysis *Arch Intern Med.* 2009; 169(7): 651-658
133. Tunçer C, Cindoruk M, Dursun A, et al Prevalence of microscopic colitis in patients with symptoms suggesting irritable bowel syndrome. *Acta Gastroenterol Belg.* 2003 Apr-Jun; 66(2): 133-6.
134. Chadwick VS, Chen W, Shu D, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002 Jun; 122(7): 1778-83.
135. Madisch A, Bethke B, Stolte M, et al. Is there an association of microscopic colitis and irritable bowel syndrome--a subgroup analysis of placebo-controlled trials. *World J Gastroenterol.* 2005 Nov 7; 11(41): 6409.
136. MacIntosh DG, Thompson WG, Patel DG, et al. Is rectal biopsy necessary in irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol.* 1992 Oct; 87(10): 1407-9.